



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

NATANAEL SILVA FÉLIX

**POTENCIAL ANTIOXIDANTE E GASTROPROTETOR DA PRÓPOLIS
VERDE DO SEMIÁRIDO DO RIO GRANDE DO NORTE, BRASIL**

MOSSORÓ-RN

2024

NATANAEL SILVA FÉLIX

**POTENCIAL ANTIOXIDANTE E GASTROPROTETOR DA PRÓPOLIS
VERDE DO SEMIÁRIDO DO RIO GRANDE DO NORTE, BRASIL**

Dissertação apresentada à Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), como exigência final para obtenção do título de Mestre no Curso de Pós-Graduação em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Jael Soares Batista - UFERSA

Coorientador: Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo - UFERSA

MOSSORÓ-RN

NATANAEL SILVA FÉLIX

**POTENCIAL ANTIOXIDANTE E GASTROPROTETOR DA PRÓPOLIS
VERDE DO SEMIÁRIDO DO RIO GRANDE DO NORTE, BRASIL**

Dissertação apresentada à Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), como exigência final para obtenção do título de Mestre no Curso de Pós-Graduação em Ciência Animal.

Aprovação em: 28/02/2024

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **JAIL SOARES BATISTA**
Data: 28/02/2024 15:45:09-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profº Dr Jael Soares Batista (UFERSA)

Presidente

Documento assinado digitalmente
 **GABRIELA HEMYLIN FERREIRA MOURA**
Data: 29/02/2024 13:47:50-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dra. Gabriela Hémylin Ferreira Moura (Instituto Politécnico de Santarém)

Membro Examinador

Documento assinado digitalmente
 **TANIA VASCONCELOS CAVALCANTE**
Data: 29/02/2024 10:21:07-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profº Dra. Tânia Vasconcelos Cavalcante (UFPI)

Membro Examinador

© Todos os direitos estão reservados a 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 tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

SF316 Silva Félix , Natanael .
p Potencial antioxidante e gastroprotetor da
 própolis verde do semiárido do Rio Grande do
 Norte, Brasil / Natanael Silva Félix . - 2024.
 55 f. : il.

 Orientador: Jael Soares Batista.
 Coorientador: Tiago da Silva Teófilo.
 Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal
Rural do Semi-árido, Programa de Pós-graduação em
Ciência Animal, 2024.

 1. Apis mellifera. 2. Própolis verde. 3. Fenóis.
 4. Flavonoides. 5. Úlcera gástrica. I. Soares
Batista, Jael, orient. II. da Silva Teófilo,
Tiago, co-orient. III. 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.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

NATANAEL SILVA FÉLIX Iniciou em julho de 2016 no curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), no qual efetivamente exerceu atividades de iniciação científica, ensino e extensão no decorrer de sua graduação como bolsista no Programa Permanência, Iniciação Científica Institucional (PICI), Programa Institucional Voluntário de Iniciação Científica (PIVIC), Projetos de Extensão Universidade Promotora da Saúde no Semiárido Potiguar: Atividades de Extensão na Perspectiva das Zoonoses e Endemias Transmitidas Por Vetores e Grupo de Estudos e Divulgação Científica Sobre Cuidados com a Saúde de Pequenos Animais. Obteve o título de Médico Veterinário em dezembro de 2021. Ingressou no Programa de Pós-Graduação em Ciências Animais, na modalidade Mestrado, pela UFERSA em março de 2022, com a orientação do professor doutor Jael Soares Batista, desenvolveu sua pesquisa voltada a atividade antioxidante e gastroprotetora da própolis verde do semiárido do Rio Grande do Norte. Durante o mestrado foi bolsista CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), realizou estágio em docência na disciplina de Patologia Geral nas turmas do curso de Medicina Veterinária da UFERSA.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu Bom Pastor, ao Senhor da minha vida, a meu Deus, pelas oportunidades que me têm sido concedidas ao longo de toda a minha jornada. Até aqui, enfrentei inúmeros desafios e em todos eles sempre senti a presença do meu Salvador, que me consolou, me auxiliou e me deu forças nos momentos mais desafiadores. Tenho vivido mais do que aquilo que pedi ou imaginei, como diz Efésios 3.20. A Ele seja a honra, a glória e o louvor para todo o sempre!

Louvo ao Senhor pela minha família, que sempre me apoiou, segurou as minhas mãos, me deu ânimo e, sobretudo, orou incessantemente por mim. Mãe, pai, estamos vencendo! Viver sob as vossas bênçãos têm sido um privilégio pelo qual serei eternamente grato. Esta vitória é tão minha quanto nossa; os amo muitíssimo.

Ao longo destes dois anos que passaram, vivi alguns dos momentos mais incríveis da minha existência (conheci mais lugares neste período do que em toda a minha vida, vale ressaltar), ao mesmo tempo em que enfrentei os maiores desafios. Vi-me tornar um profissional dedicado e batalhador. Para isso, contei com a ajuda de pessoas incríveis que estiveram ao meu lado em muitos momentos e em vários desafios.

Àquela que tem escutado os meus choros, os meus medos, as minhas frustrações, que ora por mim, que sempre se faz presente, que aceitou o desafio de caminhar ao meu lado mesmo nesta tempestade, dedico a minha gratidão e amor. A você, Raquel, porque tem um pouco de ti em tudo isso.

Aos meus amigos de oração da IBRFÉ que nunca me deixaram desanimar, mesmo nos dias cinzentos.

Aos meus amigos e colegas de mestrado, Daniel, Marcos e Tábata, o meu muito obrigado pela colaboração e parceria. Viver este momento com vocês foi incrível, independentemente do cansaço ou dos desafios, estávamos juntos partilhando as cargas.

Ao meu orientador, Dr. Jael Soares, a quem agradeço a confiança, orientação e até mesmo as correções. Ao meu coorientador, Dr. Tiago Teófilo, que sempre tem um plano do A ao Z para o caso de imprevistos, que me socorreu tantas vezes em minhas dúvidas.

Aos coordenadores do Programa Ciência Animal ao longo deste período, Dr. Moacir Franco e mais atualmente Dr. Marlon Feijó.

Ao Dr. Antonio Salatino, Dra. Maria Luiza e ao Leonardo Regnier, por me receberem no laboratório de fitoquímica na USP para realizar as análises químicas da própolis.

Aos meus professores, mestres educadores, desde a mais tenra infância, pois sou um pouco do reflexo de cada um.

Obrigado a todos!

RESUMO

A própolis, uma substância resinosa recolhida pelas abelhas, possui propriedades antimicrobianas e antifúngicas, indispensáveis à proteção da colmeia. Destacam-se as variedades de própolis verde e vermelha, cuja composição química varia de acordo com a origem botânica e a região, além de ser pesquisada como alternativa de tratamento para diversas doenças. Foi encontrada no semiárido do Rio Grande do Norte uma própolis de coloração verde, cuja origem botânica é a *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir., popularmente conhecida como jurema-preta de ocorrência comum na região Nordeste. Com isso, objetiva-se avaliar o potencial antioxidante e gastroprotetor do extrato hidroalcolólico de própolis verde, extraída do semiárido potiguar. O extrato foi analisado quanto ao teor de fenóis, flavonóides e atividade antioxidante. A capacidade gastroprotetora foi avaliada em ratos Wistar, pela indução de úlceras gástricas com etanol absoluto (99,8%) por meio da gavagem. Os grupos foram tratados com doses variáveis de extrato de própolis verde (150, 300 e 600 mg/ml). A própolis verde da região semiárida apresentou um teor significativo de fenóis ($47,13 \pm 3,68$ e $40,07 \pm 9,71$) e flavonóides ($17,44 \pm 0,48$ e $55,80 \pm 4,05$), e moderada atividade antioxidante ($71,35 \mu\text{g/ml}$) em relação à amostra de amostra de Jandaíra. Apresentou efeito gastroprotetor contra úlceras induzidas, macroscopicamente com área total de lesão mm^2 e ILU mm^2 semelhantes ao grupo de controle. O exame histológico revelou uma redução do dano da mucosa nos grupos tratados em comparação com os controles. Estes resultados enfatizam o potencial terapêutico da própolis verde do semiárido brasileiro no tratamento de úlceras gástricas.

Palavras-chave: *Apis mellifera*, Própolis verde, Fenóis, Flavonóides, Úlcera gástrica, Etanol, Gastroproteção, *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir.

ABSTRACT

Propolis, a resinous substance collected by bees, has antimicrobial and antifungal properties that are essential for protecting the hive. The varieties of green and red propolis stand out, whose chemical composition varies according to botanical origin and region, as well as being researched as an alternative treatment for various diseases. A green-coloured propolis was found in the semi-arid region of Rio Grande do Norte. Its botanical origin is *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir, popularly known as jurema-preta, which is common in the Northeast. The aim was to evaluate the antioxidant and gastroprotective potential of the hydroalcoholic extract of green propolis, extracted from the semi-arid region of Rio Grande do Sul. The extract was analysed for its content of phenols, flavonoids and antioxidant activity. The gastroprotective capacity was assessed in Wistar rats by inducing gastric ulcers with absolute ethanol (99.8%) by gavage. The groups were treated with varying doses of green propolis extract (150, 300 and 600 mg/ml). Green propolis from the semi-arid region showed a significant content of phenols (47.13 ± 3.68 and 40.07 ± 9.71) and flavonoids (17.44 ± 0.48 and 55.80 ± 4.05), and moderate antioxidant activity ($71.35 \mu\text{g/ml}$) compared to the sample from Jandaíra. It showed a gastroprotective effect against induced ulcers, macroscopically with total lesion area mm^2 and ILU mm^2 similar to the control group. Histological examination revealed a reduction in mucosal damage in the treated groups compared to the controls. These results emphasize the therapeutic potential of green propolis from the Brazilian semi-arid region in the treatment of gastric ulcers.

Keywords: *Apis mellifera*, Green propolis, Phenols, Flavonoids, Gastric ulcer, Ethanol, Gastroprotection, *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Amostra de própolis verde do semiárido potiguar.....	16
Figura 2 - Espécime de <i>Mimosa tenuiflora</i> (Willd.) Poir.....	16
Figura 3 - Representação anatômica do estômago.....	19
Figura 4 - Padrão histológico da mucosa gástrica.....	20
Figura 5 - Representação esquemática das glândulas do corpo gástrico.....	21
Figura 6 - Aspecto macroscópico dos estômagos dos grupos experimentais.....	37
Figura 7 - Lâminas histológica de estômago dos grupos experimentais corados em hematoxilina e eosina, x10.....	38
Figura 8 – Lâminas histológica de estômago corados com PAS, evidenciando as áreas em cor magenta, positivas para a coloração nos grupos experimentais, x40.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Média $\pm$ desvio-padrão dos teores de fenóis totais (EQPC/100mg de extrato), flavonoides totais (EQ/100mg de extrato) e DPPH (μ g/ml) das amostras de extrato hidroalcólico da própolis verde do semiárido do Rio Grande do Norte.....	32
Tabela 2 – Média $\pm$ desvio-padrão das variáveis quantidade de muco (ml), pH e acidez total (mEq/L), entre os grupos experimentais: A – G1(controle negativo); B – G2 (álcool absoluto 4mg/kg); C – G3 (EHPVS 150 mg/kg); D – G4 (EHPVS 300 mg/kg); E - (EHPVS 600 mg/kg).....	33
Tabela 3 - Média $\pm$ desvio-padrão das variáveis referentes as lesões gástricas dos grupos experimentais: A – G1(controle negativo); B – G2 (álcool absoluto 4mg/kg); C – G3 (EHPVS 150 mg/kg); D – G4 (EHPVS 300 mg/kg); E - (EHPVS 600 mg/kg)	36
Tabela 4 – Média $\pm$ desvio-padrão da área positiva para a coloração de PAS na mucosa gástricas dos grupos experimentais: A – G1(controle negativo); B – G2 (álcool absoluto 4mg/kg); C – G3 (EHPVS 150 mg/kg); D – G4 (EHPVS 300 mg/kg); E - (EHPVS 600 mg/kg).....	38

LISTA DE SIGLAS

ERO – Espécies reativas de oxigênio	H ₂ CO ₃ – Ácido carbônico
AINE - Antiinflamatório não-esteroidal	HCO ₃ ⁻ - Bicarbonato de sódio
SuHV – Herpervírus suíno tipo 1	K ⁺ - Potássio
COVID-19 - Corona Virus Disease 2019	H ⁺ /K ⁺ ATPase – Bomba de sódio e potássio
HCl – Ácido clorídrico	DPPH - 2,2-difenil-1-picril-hidrazila
B ₁₂ - Cobalamina	EHPVS – Extrato hidroalcolico de própolis verde do sermiário
ECL – Células enterocromafins	DMSO - Dimetilsulfóxido
H ₁ – Receptor de histamina 1	EQPC – Equivalente de ácido <i>p</i> -cumárico
H ₂ - Receptor de histamina 1	AlCl ₃ – Cloreto de Alumínio
H ⁺ - Hidrogênio	EQ - Equivalente de quercetina
Cl ⁻ - Cloro	HE – Hematoxilina e eosina
KCl – Cloreto de potássio	PAS – Ácido Periódico de Schiff
NaOH – Hidróxido de sódio	SPSS - Pacote Estatístico para Ciências Sociais
IC ₅₀ – Concentração inibitória em 50%	MDA - Malondialdeído
NaCl – Cloreto de sódio	GSH - Glutathiona
ILU – Índice de lesão ulcerativa	
SOD - Superóxido dismutase	
CAT - Catalase	

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1. Própolis	15
2.2. Própolis verde do semiárido.....	16
2.3. Estômago	19
2.3.1. Anatomia	19
2.3.2. Histologia.....	20
2.3.3. Fisiologia.....	23
2.4. Úlcera Gástrica.....	24
3. OBJETIVOS.....	27
3.1. Geral.....	27
3.2. Específicos	27
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	28
4.1. Obtenção do material e elaboração do extrato da própolis verde	28
4.2. Análise do teor de fenóis, flavonoides totais e da atividade antioxidante da própolis verde do semiárido	28
4.3. Animais experimentais	29
4.4. Atividade gastroprotetora	29
4.5. Análise dos dados	31
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
5.1. Análise do teor de fenóis, flavonoides totais e da atividade antioxidante da própolis verde do semiárido	32
5.2. Atividade gastroprotetora.....	33
6. CONCLUSÃO	41
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

1. INTRODUÇÃO

Entre os produtos gerados pela cadeia apícola, tem-se a própolis, substância resinosa coletada de diversas espécies vegetais pelas abelhas do gênero *Apis*, especificamente *Apis mellifera*, além de outros compostos como secreções salivares e enzimáticas das abelhas (PARANHOS; OLIVEIRA, 2021). É utilizada por elas para impedir ataques de predadores, tem ação antimicrobiana e antifúngica, serve para embalsamar insetos invasores, bem como proteção térmica. Vale ressaltar a importante produção e contribuição das abelhas do gênero *Melipona*, que são abelhas nativas brasileiras, sem ferrão, que produzem a geoprópolis, levando esse nome devido ao acréscimo de terra na própolis por elas produzida (DE-MELO et al., 2014; CRUZ et al., 2021).

O Brasil é um dos maiores exportadores de própolis do mundo, por ser um produto reconhecido como de qualidade. Os países asiáticos estão entre os principais compradores, em especial o Japão (92% da própolis *in natura* consumida no país é de origem brasileira); contudo, países europeus, Estados Unidos e China também são compradores importantes (MARIANO, 2014; VIDAL, 2021).

Grande diversidade de própolis já foi descrita no Brasil, algumas ainda pouco estudadas e, conseqüentemente, menos exploradas. Entre as mais produzidas, a própolis verde e a vermelha ocupam posição de destaque. Além destas, ainda é possível evidenciar a própolis negra da região amazônica, marrom e amarela (SALATINO; SALATINO; NEGRI, 2021). A variação química existente entre elas depende da origem botânica do material coletado, localização geográfica, estação do ano e da espécie da abelha (ZULLKIFLEE; TAHA; USMAN, 2022).

A própolis verde, por exemplo, apresenta as substâncias a artepillina C como principal marcador, pertencente ao grupo fenilpropanoide, além do éster alílico do ácido 3-prenil-cinâmico. Enquanto na vermelha, predominam isoflavonas, como formonectina e biochanina A, além de chalconas como isoliquiritigenina e neoflavonóides como a dalbergina (SALATINO & SALATINO, 2018).

Diversos estudos já têm provado a capacidade da própolis verde do Sudeste brasileiro de atuar no organismo como antioxidante, bactericida, anti-inflamatório, imunomodulador, antiproliferativo, antiviral, além de gastroprotetor (BESERRA et al. 2021; BHARGAVA et al., 2021; BOBIŞ et al., 2023).

A capacidade gastroprotetiva da própolis verde se dá justamente devido aos seus componentes ativos, tais como, éster fenetílico do ácido cafeico, artepillin C, drupanina,

aromadendrina-4'- O -metil-éter e kaempferida, pois inibem a produção de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO) produzidas pelos fatores patogênicos que causam lesão na mucosa gástrica (CUI et al., 2013; BHATTACHARYYA et al., 2014; COSTA et al., 2019). O excesso de EROs causa danos às proteínas celulares e ao citoesqueleto, além de aumentar a permeabilidade da barreira do trato gastroduodenal, causando inflamação. Fatores de risco como tabagismo, alcoolismo, consumo excessivo de AINEs, estresse e infecção por *H. pylori* são os principais responsáveis por tais alterações (BHATTACHARYYA et al., 2014).

Levantamento de dados estimam que no Brasil, no ano de 2008, ocorreram 227.560 casos de úlcera gástrica, sendo a prevalência nos homens (0,2%) maior que nas mulheres (0,1%), sendo a taxa de mortalidade para o país de 3,0/100 mil habitantes (OLIVEIRA et al., 2015). A prevalência nos estados Unidos varia de 8 a 14% da população em geral, segundo Bernardo et al. (2017). Isso implica em fatores de risco como desconforto abdominal, sangramentos, obstrução pilórica, perfurações e até mesmo malignidades gástricas (MILAGRES et al., 2023).

Acreditava-se que a própolis verde era encontrada predominantemente na região Sudeste, mas já foi descrita na região do Cerrado e no sul da Bahia (SALATINO; SALATINO; NEGRI, 2021). Então, recentemente, foi descoberto um tipo de própolis verde no semiárido do estado do Rio Grande do Norte, que se distingue daquela do Sudeste, uma vez que apresenta origens botânicas diferentes, assim como seus componentes, sendo obtida através das gemas apicais e folhas jovens do alecrim do campo (*Baccharis dracunculifolia*) no Sudeste e no semiárido dos botões vegetativos da jurema-preta (*Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir.) (FERREIRA, 2017; REIS et al., 2021).

Diante disso, sabendo que são poucos os trabalhos que abordam a própolis verde do semiárido, torna-se necessário explorar tal produto, a fim de descobrir suas potencialidades. Assim, o objetivo do presente trabalho é explorar a capacidade antioxidante e gastroprotetora da própolis frente às análises químicas, bem como as lesões experimentais induzidas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Própolis

A palavra “própolis” vem do grego “pro”, ou seja, defesa; e “polis”, que quer dizer cidade. É o produto utilizado pelas abelhas para vedar aberturas a fim de protegerem-se de variações de temperatura, umidade e do ataque de insetos invasores que são embalsamados (RAMOS; MIRANDA, 2007; WAGH, 2013). Além disso, ainda atua na colmeia como antisséptico, evitando a contaminação das larvas, dos favos de mel e de microrganismos patogênicos (ANJUM et al., 2019). É uma substância resinosa coletada principalmente por abelhas do gênero *Apis mellífera*, oriunda de partes vegetais, a saber, brotos, flores, botões e exsudato, que são unidos com secreções salivares e enzimáticas das mesmas (PAHLAVANI et al., 2020).

É formada, em cerca de 55% por bálsamo e resina, 30% de cera, 10% de óleos essenciais, 5% de pólen, néctar e secreção das glândulas salivares das abelhas, além de microelementos (vitaminas e minerais). A grande diversidade vegetal existente no Brasil, justifica a quantidade de própolis aqui encontrada, bem como as variações nas composições presentes, além de odor, sabor e cor (PINTO et al., 2011; COSTA et al., 2014; SANTOS et al., 2019). Já foram descobertas 13 variedades de própolis no Brasil, com tons variando em vermelho, marrom, amarelo e verde, o que depende da região geográfica e das condições bromatológicas ali presentes (MARIANO; HORI, 2018; CRUZ et al., 2021; SILVEIRA et al., 2021).

A composição da própolis é variável de acordo com a estação do ano, localização geográfica, vegetação local, tempo de armazenamento e até mesmo entre colmeias. Mais de 300 substâncias já foram descritas como pertencentes à própolis, tais como: ácidos fenólicos, flavonoides, ésteres, chalconas, diidrochalconas, terpenóides, diterpenos, sesquiterpenos, lignanas, aldeídos aromáticos, álcoois, aminoácidos, ácidos graxos, vitaminas e minerais (MARTINOTTI; RANZATO, 2015; BRAAKHUIS, 2019).

Devido a seus componentes ativos, pesquisas na área têm sido realizadas a fim de buscar a comprovação dos efeitos biológicos da própolis por meio de experimentos científicos. De modo que já foram comprovadas as atividades antimicrobiana, anti-inflamatória, anticancerígena, antioxidante, imunomoduladora, gastroprotetora, hepatoprotetora, fotoprotetora, entre outras (BUENO-SILVA et al., 2013; HALLAJZADEH et al., 2021; MENEZES et al., 2021; PAIVA et al., 2023).

Com relação às características físicas, a própolis torna-se maleável e pegajosa em temperaturas entre 25 e 45°C, porém, dura e quebradiça a menos de 15°C. Seu ponto de fusão é entre 60°C e 70°C, podendo, a depender da amostra, ser alcançado a 100°C. Para extração dos componentes ativos, a própolis necessita ser diluída em solventes, sendo que os principais utilizados comercialmente são água, etanol, metanol, éter, clorofórmio e acetona. A própolis tem sido comercializada em diversas formas, tais como: extrato alcoólico, cremes, géis, xaropes para tosse, enxaguantes bucais, dentifrícios, pastilhas, comprimidos, gomas de mascar, sabonete e shampoo (WAGH, 2013; ANJUM et al., 2019; ALANAZI et al., 2021).

2.2.Própolis verde do semiárido

A própolis mais comercializada do Brasil e a mais comum é a própolis verde, seguida da vermelha. A origem botânica da própolis verde é o alecrim-do-campo (*Baccharis dracunculifolia*), enquanto a vermelha é o rabo de bugio (*Dalbergia ecastaphyllum*) (TEIXEIRA et al., 2003; LACERDA et al., 2011; REIS et al., 2021).

Segundo Reis et al. (2021), existem própolis ainda pouco estudadas, que seria o caso da própolis verde do semiárido, sendo que esta difere na origem botânica e na localização geográfica em que é encontrada, em relação à própolis verde do Sudeste. De acordo com Ferreira et al. (2017), até recentemente acreditava-se que a própolis verde era oriunda somente do alecrim-do-campo (*Baccharis dracunculifolia*), planta comum da região Sudeste, até que foi descoberta no semiárido do Rio Grande do Norte uma própolis de coloração verde. Observaram que a origem botânica dessa própolis (Figura 01) é a leguminosa jurema-preta (*Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir.), bem comum na região semiárida nordestina.

A jurema-preta (Figura 02) é uma espécie arbustiva a arbórea, que pode alcançar 5 metros de altura, pertencente à família Fabaceae. Apresenta distribuição geográfica por praticamente em todo o Nordeste, exceto o estado do Maranhão, por possuir outras características de vegetação. Ainda é possível encontrá-la em outros países da América Latina, como Honduras, Venezuela, Panamá, Colômbia e México (MOREIRA; BRAGANÇA, 2011; CHAGAS; LUCAS; VIEIRA, 2020).

Figura 1 - Amostra de própolis verde do semiárido potiguar



Fonte: Arquivo pessoal, (2024).

Figura 2 - Espécime de *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir.



Fonte: SANTOS et al. (2022).

Na medicina popular, é utilizada para tratamento de feridas e queimaduras; já sua extração é feita com o objetivo de utilizar a madeira na fabricação de móveis, além da queima para a produção de carvão. Suas inflorescências levemente perfumadas atraem abelhas, além de outros insetos, uma vez que fornecem pólen e néctar

(BEZERRA et al., 2009; ZIPPEL; DETERS; HENSEL, 2009; MAIA-SILVA et al., 2012).

Os resultados das análises feitas com a própolis verde do semiárido mostraram alto teor de substâncias fenólicas, correspondendo a aproximadamente 25% dos sólidos solúveis da amostra, bem como teor de flavonoides correspondendo a 70% das substâncias fenólicas e baixo teor de cera. Os valores de substâncias fenólicas totais e flavonoides da própolis verde do semiárido se mostraram mais altos do que os apresentados pela própolis verde do Sudeste, oriunda da *Baccharis dracunculifolia* (FERREIRA et al., 2017).

De acordo com Beserra et al. (2021), o Artepillin C - ácido 3,5-diprenil-4-hidroxicinâmico, é um dos principais marcadores da própolis verde brasileira e um dos grandes responsáveis pelo sucesso desta, uma vez que atua com potencial ação anti-inflamatória, já que inibe a produção de citocinas, de moléculas pró-inflamatórias e os próprios sintomas da inflamação. Ao estudar o efeito do kaempferol e do Artepillin C, Takashima, Ichihara e Hirata (2019), observaram que apresentam atividade neuroprotetora em células HT22 de hipocampo de camundongos, de forma que, para a proteção contra mortes celulares provocadas por estresse oxidativo, atuam seletivamente.

Diversos estudos comprovaram a capacidade imunomoduladora das própolis pelo mundo, o que não seria diferente com a verde do alecrim do campo (MACHADO et al., 2012; CHAN; CHEUNG; SZE, 2012). Testando a fração rica em compostos fenólicos dessa própolis, Fischer et al. (2010) obtiveram aumento dos títulos de anticorpos, assim como a porcentagem de animais protegidos ao usá-la como adjuvante da vacina inativada contra o herpesvírus suíno tipo 1 (SuHV-1), na resposta humoral e celular em camundongos. Neste estudo, os compostos fenólicos mais abundantes foram Artepillin C, ácidos 3-prenil-4-hidroxicinâmico e *p*-curâmico.

Durante a pandemia de COVID-19, pesquisadores brasileiros observaram o impacto do consumo do extrato de própolis verde em uma paciente de 52 anos, que foi internada com sintomas da doença e teve teste RT-PCR positivo, sem histórico de doenças crônicas. Durante 14 dias, fez ingestão de 45 gotas do extrato, três vezes ao dia. Após 12 dias, apresentou melhoras significativas e novo teste negativo. Devido ao pequeno número de observações, pode-se questionar a influência de outros fatores,

como a própria capacidade do organismo de enfrentar a doença e terapias coadjuvantes (FIORINE et al., 2021).

Já Silveira et al. (2023), em um estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo, testaram a própolis verde brasileira em 188 pacientes internados, positivos também para COVID-19. Desta feita, foi administrado 900 mg/dia do extrato, a fim de observar a influência da própolis no tempo da internação e desdobramentos secundários como infecção secundária, duração do tempo da oxigenioterapia, lesão renal aguda e cuidados intensivos. Não foi observada diferença estatística no tempo de internamento entre o grupo tratado com o extrato e o placebo, já nos desdobramentos secundários, a infecção secundária foi o único que apresentou diferença relevante, sendo 6,1% do extrato de própolis comparado ao placebo que foi de 18,9%.

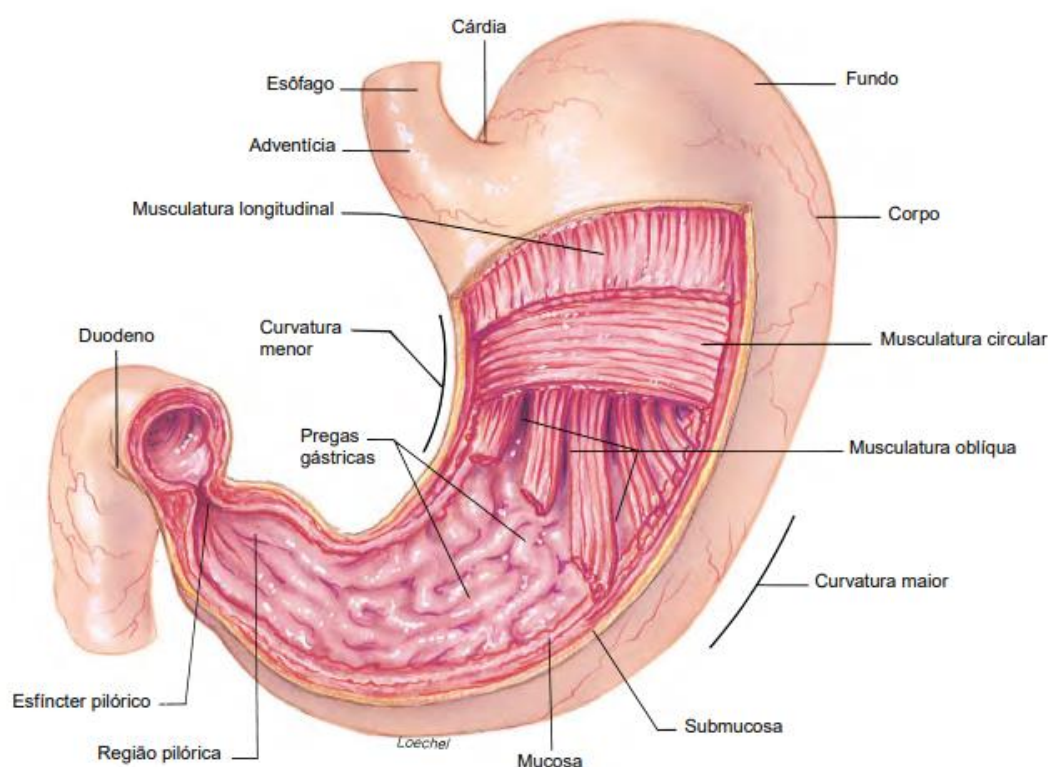
2.3.Estômago

2.3.1. Anatomia

O estômago é um órgão distensível, em formato de J, com capacidade para cerca de 1,5 litros em um ser humano adulto, situado na região hipocondrial esquerda, cuja cobertura é a parte inferior da caixa torácica (MAHADEVAN, 2014). Situa-se abaixo do diafragma, de forma que se comunica com o esôfago cranialmente e, distalmente, com o duodeno. Contudo, sua posição pode variar, dependendo do escore corporal, posição do corpo, se repleto ou vazio, além da fase da respiração, de forma que a parte inferior se encontra entre as regiões abdominal epigástrica e umbilical superior (ELLIS, 2011; BURDAN et al., 2011; MAHADEVAN, 2014).

Devido ao seu formato (Figura 3), apresenta as superfícies anterior e posterior, cujas bordas são curvas e chamadas de curvatura maior e menor. Portanto, a borda superior direita corresponde à curvatura menor e a borda inferior esquerda à curvatura maior. Para se comunicar com os órgãos adjacentes, o estômago possui dois orifícios, um em cada extremidade, chamados de cardíaco e pilórico, que fazem a comunicação com o esôfago e com a parte mais proximal do intestino delgado, o duodeno, respectivamente (ELLIS, 2011; MAHADEVAN, 2014; BAZIRA, 2023).

Figura 3 - Representação anatômica do estômago.



Fonte: VAN DE GRAAFF (2003).

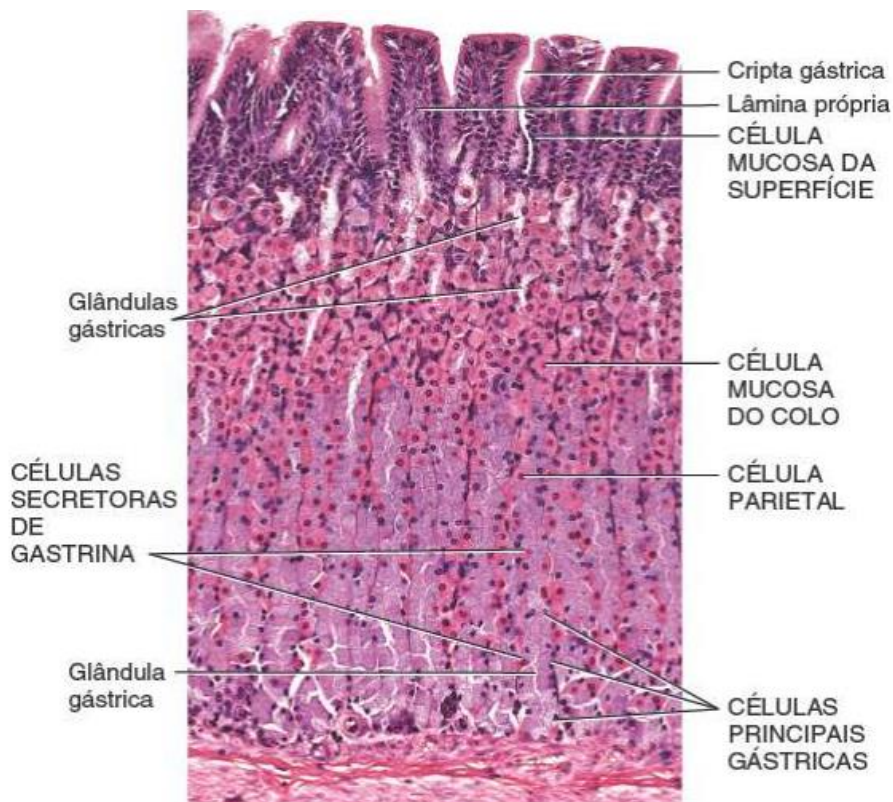
Ainda é possível dividir o estômago em cinco partes distintas: cárdia, fundo, corpo, antro pilórico e piloro. A cárdia, com aproximadamente 2-3 cm, está situada na junção gastroesofágica, enquanto o fundo situa-se acima desta junção, ligeiramente mais à esquerda do orifício cardíaco. Entre o nível da junção gastroesofágica e a incisura angular, encontra-se o corpo, que é o local mais distensível. Abaixo da incisura angular, tem-se o antro-pilórico, no último terço do órgão, seguido do piloro, cujo comprimento é de 1-2 cm, onde se abriga o esfíncter pilórico, comunicação entre o estômago e o duodeno (CLAYBURGH; TURNER, 2004; ELLIS, 2011; MAHADEVAN, 2014; BAZIRA, 2023).

2.3.2. Histologia

A mucosa gástrica é formada, em toda a sua extensão, por epitélio glandular, que se modifica em cada região, abrindo-se nas fossetas gástricas ou criptas, cujo conteúdo fluirá para dentro do lúmen (Figura 4). As células superficiais se prolongam até a lâmina própria, formada por tecido conjuntivo frouxo, células musculares lisas e linfóides. Entre a submucosa e a mucosa, existe a muscular da mucosa, formada por uma camada de músculo liso. Já a submucosa é composta de tecido conjuntivo

moderadamente denso, com a presença de vasos sanguíneos, linfáticos, macrófagos e células linfoides (CLAYBURGH; TURNER, 2004; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Figura 04: Padrão histológico da mucosa gástrica.

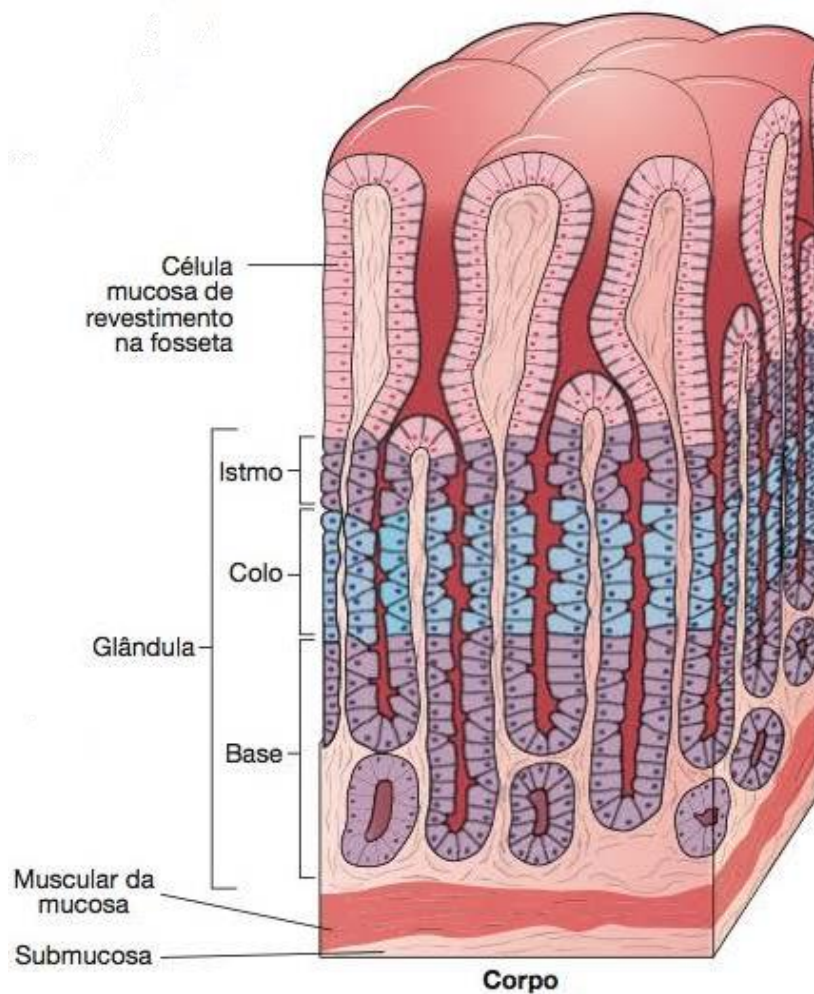


Fonte: TORTORA; DERRICKSON (2016).

Diferindo de outras regiões intestinais, o estômago apresenta três camadas de músculo liso, cada uma com fibras em diferentes direções (longitudinal, circular e oblíqua, respectivamente), sendo a camada muscular oblíqua sua peculiaridade. Por fim, a serosa delgada forma o revestimento externo (VAN DE GRAAFF, 2003).

A superfície do estômago é revestida por epitélio colunar simples, assim como nas fossetas. Tais células produzem muco alcalino, responsável por proteger as células da acidez gástrica. As glândulas são formadas por três regiões diferentes, sendo istmo, colo e fundo (Figura 5), onde estarão distribuídos tipos celulares, de forma não uniforme (CLAYBURGH; TURNER, 2004).

Figura 5 - Representação esquemática das glândulas do corpo gástrico.



Fonte: JUNQUEIRA; CARNEIRO (2013).

No istmo estão as células mucosas em diferenciação, que irão posteriormente se diferenciar nas células de revestimento da superfície e das fossetas. No colo estão as células produtoras de muco do próprio colo, diferente daquele produzido pelas células superficiais. Tem formato irregular, com núcleo na base celular e grânulos perto da superfície apical (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013; TORTORA; DERRICKSON, 2016).

No istmo e no colo são encontradas as células parietais e, de forma mais esparsa, no fundo. Essas células são produtoras de ácido clorídrico (HCl) e fator intrínseco, necessário para absorção de B₁₂. Elas têm formato arredondado, com núcleo central e citoplasma eosinofílico. As células principais ou zimogênicas, estão localizadas no fundo glandular, produzindo pepsinogênio e lipase gástrica, apresentando, citoplasma

basofílico. Ainda na base, é possível localizar as células enteroendócrinas, produtoras de gastrina, especialmente a célula G, na região antral. Já as células semelhantes a enterocromafins (ECL), secretam histamina e são encontradas no antro (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013; TORTORA; DERRICKSON, 2016).

2.3.3. Fisiologia

A função principal do estômago é realizar o início da digestão dos alimentos por meio de processos físicos e químicos, além de secretar hormônios e enzimas que auxiliam no processo. A formação de suco gástrico é mediada por fases que contribuem com a secreção. A primeira é a fase cefálica, quando estímulos sensitivos ou mesmo o apetite, por meio da resposta parassimpática através do nervo vago, chegam ao estômago, que libera em torno de 20% de toda a secreção (GUYTON; HALL, 2011).

A mucosa gástrica apresenta pregas longitudinais, chamadas de pregas gástricas, que se distendem, aumentando a capacidade gástrica. Contudo, esse efeito mecânico também auxilia no estímulo da secreção de gastrina, dando início à fase gástrica, que por sua vez estimula junto com a histamina produzida pelas células ECL, a secreção de HCl, quando se ligam aos receptores específicos das células parietais. Cabe ressaltar que a histamina aqui liberada se liga aos receptores H_2 e não H_1 , como nos processos alérgicos mediados por mastócitos (GUYTON; HALL, 2011; TORTORA; DERRICKSON, 2016).

Das células parietais ocorre a liberação de íons H^+ e Cl^- , além da produção de KCl. A anidrase carbônica existente no interior da célula atua na dissociação de ácido carbônico (H_2CO_3), resultando em H^+ e bicarbonato (HCO_3^-). Então, por meio das bombas de prótons a $H^+ - K^+$ ATPase, ocorrerá a passagem de um H^+ em troca de um K^+ . Ao mesmo tempo, Cl^- e K^+ saem da célula pelos canais de membrana, fazendo com que o H^+ e Cl^- se liguem e formem HCl no lúmen gástrico. Já o HCO_3^- difunde-se pelos capilares sanguíneos, aumentando levemente o pH sanguíneo após uma refeição, a chamada maré alcalina (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013; TORTORA; DERRICKSON, 2016).

Como o HCl realiza apenas a desnaturação parcial das proteínas, faz-se necessário a ação da pepsina (enzima proteolítica). No entanto, ela é liberada na forma inativa, como pepsinogênio, pelas células principais gástricas, convertido para pepsina ao entrar em contato com o meio ácido do lúmen gástrico, com pH próximo a 2 e inativa em pH mais alto. O que protege as células gástricas de serem digeridas é justamente a produção de muco gástrico alcalino pelas células mucosas da superfície e

mucosas do colo. A secreção de suco gástrico ocorrerá enquanto o alimento estiver presente, correspondendo a 70% do total produzido nessa fase (GUYTON; HALL, 2011; TORTORA; DERRICKSON, 2016).

Depois de ingeridos, os alimentos podem permanecer no fundo gástrico por até 1 hora, aproximadamente, quando ondas peristálticas (propulsoras) iniciadas no corpo a cada 15 a 25 segundos fazem o alimento ser envolvido no suco gástrico. Assim, as partículas do alimento serão quebradas, formando o quimo, até serem pequenas o suficiente para passarem pelo óstio pilórico. Chega-se, então, à fase intestinal da secreção gástrica. Passado o quimo para o duodeno, ocorrerá a liberação de gastrina intestinal, que causa a continuidade de uma pequena quantidade de suco gástrico. Em torno de 2 a 4 horas o estômago liberou todo o conteúdo, dependendo da característica do mesmo, se rico em carboidrato, proteína ou gordura (VAN DE GRAAFF, 2003; TORTORA; DERRICKSON, 2016).

2.4. Úlcera Gástrica

Dentre as enfermidades do estômago, as úlceras gástricas ou pépticas representam importantes casos de morbidade e mortalidade em seres humanos e animais, trazendo consigo onerosos custos de tratamento. São caracterizadas por lesões na mucosa do estômago e duodeno proximal, que podem atingir a mucosa, submucosa, camadas musculares (longitudinal, circular e oblíqua), além de serosa e até peritônio (LANAS; CHAN, 2017). Pode ocorrer devido ao desbalanço entre os fatores de proteção da mucosa gástrica (muco, bicarbonato, prostaglandinas, óxido nítrico, sulfeto de hidrogênio, glutathione, antioxidantes endógenos e a microcirculação) e agentes lesivos (AL BATRAN et al., 2013).

Entre os agentes lesivos conhecidos, pode-se dividir em agentes endógenos e exógenos. Os agentes endógenos são o ácido clorídrico e a pepsina, enquanto os exógenos incluem álcool, tabagismo, uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), deficiências nutricionais, e podem-se citar também fatores emocionais, bem como genéticos (OLIVEIRA et al., 2022). Ddine et al. (2012) ainda citam septicemia, insuficiência hepática, infecções sistêmicas e por *H. pylori*.

De acordo com Xie et al. (2022), a úlcera gástrica é responsável por uma prevalência estimada entre 5 a 10% de ocorrência ao longo da vida de um indivíduo e de 0,1 a 0,3% de incidência nos países ocidentais, na população como um todo. Quando não tratadas em tempo hábil ou corretamente, as úlceras gástricas trazem complicações

para os indivíduos, relacionadas a sangramentos gastrointestinais altos em até 15%, perfuração em 7% dos casos e obstruções, que são causas frequentes de internação e mortalidade (OLIVEIRA et al., 2015).

Durante o final do século XIX, houve um pico de casos nos nascidos desta geração, culminando em mortalidade, vindo a declinar no início do século XX, sendo as úlceras de múltiplas etiologias (XIE et al., 2022). A redução das complicações decorrentes das úlceras gástricas está relacionada com o uso mais racional de AINEs, o uso de medicações antissecretoras, melhorias nas condições básicas de higiene, bem como o tratamento eficiente da *H. pylori* e o uso de inibidores da bomba de prótons (LANAS; CHAN, 2017).

Entre os medicamentos mais comuns utilizados na medicina para o tratamento de úlceras gástricas, temos os antagonistas de receptores H_2 de histamina, a saber, por exemplo, a ranitidina e a cimetidina, sendo este grupo o primeiro a surgir na terapia de controle de ácido durante os anos 70, o que revolucionou o tratamento (SILVA, 2015). Tem-se ainda os inibidores da bomba de prótons, que vieram logo em seguida, no final dos anos 80, sendo seu principal representante o omeprazol, podendo citar ainda o lansoprazol e o pantoprazol (RIBEIRO, 2017; BARBOZA, 2017).

Todavia, estes medicamentos apresentam efeitos indesejados quando usados cronicamente, pois estão relacionados à acloridemia, o que prejudica a absorção de ferro, vitamina B_{12} e cálcio, predispõe a infecções entéricas, ginecomastia, assim como eleva o risco de câncer gástrico. Entre os sintomas indesejados é possível citar: dor de cabeça, dor abdominal, náuseas, diarreia, constipação, entre outros. A taxa de efeitos adversos é estimada entre 1-3% (ELZEN et al., 2008; HIRSCHOWITZ et al., 2008; ALI et al., 2009; AVINASH et al., 2017).

Algumas pesquisas já têm demonstrado resultados satisfatórios de variados tipos de própolis nas pesquisas de gastroproteção. Mendonça (2010), estudando o efeito gastroprotetor da própolis vermelha, concluiu que a própolis na dose de 500 mg/kg teve ação significativa na proteção da mucosa gástrica, assim como o omeprazol, ao se comparar com o controle negativo do estudo em questão. O êxito pode ser atribuído aos flavonoides na amostra analisada, já que sequestram radicais livres, liberados pelo etanol, no caso, diminuindo o estresse oxidativo na mucosa gástrica.

Costa et al., (2019), no estudo com própolis verde de *Baccharis dracunculifolia*, observou redução da úlcera provocada por etanol, em torno de 54 a 96% com o extrato da própolis nas doses de 100 e 300 mg/kg, respectivamente, em modelo de indução de úlcera aguda, enquanto a carbenoxolona (controle positivo), reduziu-a em 92%, comparada ao veículo. Ou seja, a própolis apresenta potencial para ser utilizada como gastroprotetor, uma vez que responde bem aos mais diversos métodos experimentais já realizados, o que pode ser associado à sua extensa lista de componentes.

3. OBJETIVOS

3.1.Geral

Avaliar o potencial antioxidante e gastroprotetor da própolis verde extraída do semiárido do Rio Grande do Norte, Brasil.

3.2.Específicos

- Avaliar teores de fenóis e flavonoides do extrato hidroalcólico da própolis verde potiguar;
- Avaliar a atividade antioxidante do extrato pelo método o DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazila);
- Avaliar a eficácia gastroprotetora *in vivo* do extrato hidroalcólico da própolis.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1.Obtenção do material e elaboração do extrato da própolis verde

A obtenção do material ocorreu entre os meses de janeiro a março de 2023, quando há maior demanda produtiva por parte das colmeias, nas cidades de Jandaíra (Latitude: 5° 21' 25" Sul, Longitude: 36° 7' 32" Oeste) e Mossoró (Latitude: 5° 11' 17" Sul, Longitude: 37° 20' 39" Oeste), Rio Grande do Norte, Brasil. As amostras foram pesadas em balança eletrônica, identificadas e armazenadas em frascos esterilizados, mantidos sob refrigeração a temperatura de -20,0°C, até a produção do extrato.

Porções de 200 gramas foram subdivididas e submetidas a secagem em estufa de circulação de ar a 40°C por 48 horas, sendo posteriormente trituradas em liquidificador doméstico. O material foi então macerado a frio, em álcool de cereais (70° GL), na proporção de 1:6,25 (m/v), de forma que, para cada grama de própolis, foram utilizados 6,25 ml de álcool. O conteúdo foi transferido para um recipiente âmbar, sob refrigeração, e submetido a agitação manual durante 30 segundos, por 20 dias seguidos, conforme Silva et al. (2019). Decorrido o tempo necessário, foi realizado o processo de filtração do sobrenadante em papel filtro para retenção de partículas insolúveis. O extrato hidroalcolólico obtido foi submetido à rotoevaporação em temperatura de 40° C, até a obtenção do extrato concentrado. Após isso, foi dissolvido em álcool de cereais (70° GL), respeitando as devidas concentrações de 150, 300 e 600 mg/ml.

4.2.Análise do teor de fenóis, flavonoides totais e da atividade antioxidante da própolis verde do semiárido

O teor de fenóis totais foi determinado a partir da calibração de uma curva, usando o ácido *p*-cumárico como padrão (100 µg/mL), diluído em DMSO, para análise comparativa das duas amostras de própolis. A amostra de própolis (2 µL) depois de diluída em DMSO, é acrescida do reagente de Folin-Ciocalteu (24 µL), além de carbonato de sódio (36 µL) e água destilada (300 µL). Após preparada a placa, foi submetida ao leitor de absorbância ELISA Synergy H1 microplate reader absorbance, (Software Version 2.06.10), para leitura espectrofotométrica a 760 nm. Os resultados são expressos em mg de equivalente de ácido *p*-cumárico (mg EQPC/100 mg de própolis), segundo Woisky e Salatino (1998).

Já a determinação dos teores de flavonoides totais foi realizada pelo método com cloreto de alumínio ($AlCl_3$) 2% etanol, descrito por Pękal e Pyrzynska (2014), usando a quercetina como curva padrão (5mg/ml). O etanol (15 ml) foi adicionado a 300 mg de $AlCl_3$, posteriormente depositado nos poços (62,5 µL), que foram preenchidos com água

destilada (62,5 µL), acrescidos da própolis (125 µL) diluída em álcool a 1mg/ml. A placa foi submetida a agitação por 15 minutos no leitor de absorbância ELISA Synergy H1 microplate reader absorbance, (Software Version 2.06.10), com leitura a 425 nm. Os resultados são expressos como mg de equivalente em quercetina (mg EQ /100mg de própolis).

A capacidade antioxidante do extrato foi testada pelo método fotolorimétrico *in vitro* do radical livre DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazil) descrito por Mensor et al. (2001). A capacidade sequestrante do radical DPPH foi representada pelos valores de IC₅₀ (%) das amostras comparados à quercetina, usada como padrão de referência. O DPPH foi diluído na concentração de 300 µg/ml, acrescido dos extratos suspensos em DMSO (1mg/ml). A placa então foi levada para o leitor de absorbância ELISA Synergy H1 microplate reader absorbance, (Software Version 2.06.10), agitada e mantida no escuro por 15 minutos, com leituras a 517 nm.

4.3. Animais experimentais

Para avaliação da atividade gastroprotetora da própolis verde do semiárido, foram utilizados 30 ratos adultos machos, da linhagem Wistar, com 60 dias de idade e peso médio de 200g, oriundos do biotério da Universidade Estadual do Rio Grande do Norte (UERN). Durante o período experimental, os animais permaneceram no Complexo Integrado de Laboratórios II da Universidade Federal Rural do Semiárido (UFERSA), alojados em caixas de polipropileno (4 animais por caixa) 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.

O protocolo experimental utilizado neste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal Rural do Semiárido (UFERSA), com o parecer de número 39/2022.

4.4. Atividade gastroprotetora

O efeito gastroprotetor da própolis verde do semiárido foi avaliado mediante indução de úlcera gástrica experimental aguda, pela administração de etanol absoluto em ratos da linhagem Wistar, segundo Sales et al. (2019), com modificações. Os

animais experimentais foram subdivididos em cinco grupos, contendo seis animais cada. A saber:

G1 – Controle negativo, tratados com solução salina (15 ml/kg);

G2 – Controle positivo, tratados com etanol absoluto (4 ml/kg);

G3 – Tratados com álcool absoluto, mais EHPVS 150 mg/kg;

G4 – Tratados com álcool absoluto, mais EHPVS 300 mg/kg;

G5 – Tratados com álcool absoluto, mais EHPVS 600 mg/kg;

A oferta dos produtos se deu por meio da via oral, através do método de gavagem, com uso de cânula específica. Os animais foram submetidos a jejum alimentar 24 horas antes da administração do agente lesivo, somente com acesso a água. Os grupos tratados com própolis, receberam o extrato nas devidas concentrações, durante 7 dias. No sétimo dia, após 15 minutos da ingestão do extrato, foi feita a administração do agente lesivo (etanol absoluto 99,8%). Passados 30 minutos da oferta do etanol absoluto na dosagem de 4 ml/kg, os animais foram eutanasiados com a aplicação de tiopental, por prolongamento anestésico com dose três vezes maior que 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).

Posteriormente, os estômagos foram coletados e incisionados na curvatura maior. O muco gástrico foi coletado, tendo sido determinada a quantidade com o uso de pipeta volumétrica. Ademais, o muco seguiu para mensuração do pH, por pHmetro digital. O muco gástrico recuperado foi então diluído em 4 ml de solução fisiológica (NaCl a 0,9%), assim, submetido a centrifugação a 3500 rpm por 10 minutos para avaliação da íons H^+ , por meio de titulação com NaOH ($0,01 \text{ mol.L}^{-1}$) e fenolftaleína como indicador, de acordo com Mabrock & Mohamed (2019), com modificação. A fórmula para o cálculo da acidez total é: $\text{Acidez (mEq/L)} = \text{Volume de NaOH} \times \text{Normalidade} \times 1000$.

Os estômagos foram, por fim, abertos com auxílio de alfinetes para melhor observação da mucosa gástrica, quanto à presença de úlceras, sendo então fotografados para que as imagens fossem submetidas ao programa computacional de análises morfométricas Axio vision (Zeiss®, Alemanha), que resultou na avaliação das lesões

gástricas para gerar o Índice de Lesões Ulcerativas (ILU), que determina o tamanho das mesmas, de forma a permitir a classificação em três níveis: I $<1\text{mm}^2$; II $1-3\text{mm}^2$; e III $>3\text{mm}^2$, pela equação: $\text{ILU} = (\sum \text{Nível I}) + (2 \times \sum \text{Nível II}) + (3 \times \sum \text{Nível III})$. Além da determinação da Área Total de Lesão Ulcerativa mm^2 , conforme Sales et al. (2019).

Fragmentos dos estômagos envolvendo a região do corpo foram armazenados em formalina 10% por 24 horas, seguindo o processamento histológico padrão. Foram incluídos em parafina, cortados a $5\mu\text{m}$ de espessura com o auxílio de um micrótomo (Leica RM2125 RT). O tecido foi corado com hematoxilina-eosina (HE), para análise qualitativa, avaliando necrose celular, congestão vascular, dilatação linfática e integridade da mucosa.

As amostras foram também submetidas à coloração de Ácido Periódico de Schiff (P.A.S.), método histoquímico para avaliação da produção de glicoproteínas mucinas que aparentam coloração magenta nas imagens obtidas. Portanto, foram analisadas cinco áreas da mucosa gástrica observadas no microscópio óptico (Olympus BX50), escolhidas de forma aleatória, em cada lâmina, submetidas a análise pelo software ImageJ (<https://imagej.nih.gov/ij/download.html>), para determinação da porcentagem de área PAS positiva, semelhante ao descrito por Guimarães et al. (2021).

4.5. Análise dos dados

Foram realizados testes de normalidade dos dados pelos métodos de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. Em seguida, foi realizado o pós-teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para as variáveis, quantidade de muco, pH, acidez total, tamanho das lesões (mm^2), área total das lesões e ILU mm^2 . Teste T de médias foi aplicado para variáveis fenóis totais e flavonoides totais, que representam a análise química do extrato.

As análises estatísticas descritas acima foram realizadas por meio do Pacote Estatístico para Ciências Sociais – SPSS, para Windows (IBM - SPSS, versão 29.0, Inc., Chicago, IL, EUA). O nível de significância estabelecido foi de 5%, ou seja, valores de $P < 0,05$ foram considerados significativos.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Análise do teor de fenóis, flavonoides totais e da atividade antioxidante da própolis verde do semiárido

A análise dos fenóis totais das amostras estudadas das cidades de Mossoró e Jandaíra, no semiárido do estado do Rio Grande do Norte, Brasil, revela que não houve diferença estatística (Tabela 1); ambas apresentaram valores semelhantes e consideráveis em cada amostra. Já em relação aos flavonoides, a amostra de Jandaíra apresentou resultado superior à de Mossoró. Os valores observados para fenóis totais e flavonoides diferem dos resultados obtidos por Ferreira et al. (2017), que também analisaram amostras de própolis verde originadas de *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir., porém das cidades de Alto do Rodrigues e Afonso Bezerra. Os resultados demonstraram quantidades superiores dos componentes químicos, com 137–143 g/kg de fenóis e 94–117 g/kg de flavonoides. No entanto, isso não desqualifica as amostras de extrato estudadas, pois, de acordo com a Instrução Normativa n.º 3, de 19 de Janeiro de 2001, que trata da Regulamentação Técnica para Fixação da Sanidade e Qualidade da Própolis (BRASIL, 2001), podem ser classificadas como alto teor de flavonoides aquelas que apresentarem mais de 2% (m/m) e compostos fenólicos mínimos de 5% (m/m).

Com relação à atividade antioxidante por meio da atividade sequestradora de radicais DPPH, a amostra da cidade de Jandaíra apresentou efeito antioxidante mais significativo do que a própolis de Mossoró (Tabela 1). Os resultados foram expressos em IC₅₀, que significa a concentração de compostos utilizados para neutralizar 50% do radical livre DPPH. Quanto menor o índice, melhor a atividade antioxidante, sendo a curva padrão a quercetina (SALLEH et al., 2021). De acordo com Zarate et al. (2016), a maior quantidade de compostos fenólicos e flavonoides aumenta a capacidade antioxidante da amostra, pois são compostos ativos que doam hidrogênio.

O resultado de Ferreira et al. (2017) para o mesmo tipo de extrato de própolis foi semelhante ao método DPPH da amostra de Alto do Rodrigues, que apresentou IC₅₀ de $72,9 \pm 0,3$ µg/ml, quando comparado ao extrato de Jandaíra. Melo et al. (2010) classificaram o extrato bruto de própolis de acordo com o IC₅₀, sendo bom quando $IC_{50} < 65$ µg/ml, mediano quando $65 \mu\text{g/mL} < IC_{50} < 152 \mu\text{g/mL}$ e baixo quando $IC_{50} > 152 \mu\text{g/mL}$, em relação à atividade antioxidante. Portanto, a amostra de Jandaíra teve atividade antioxidante moderada, enquanto a de Mossoró mostrou baixo potencial.

Segundo Teixeira et al. (2023), as concentrações dos compostos estudados, bem como a ação antioxidante, podem ser influenciadas pela metodologia adotada para

extração dos compostos; conclusão adotada após avaliar a extração pelo método convencional com etanol e pelo método supercrítico em banho ultrassônico na frequência de 60 KHz, em diferentes temperaturas. Além do método, Nunes et al. (2009) afirmam que a composição química é um ponto crítico da própolis, pois varia de acordo com a flora visitada pelas abelhas, a época de colheita e a espécie da abelha.

Isso explica os resultados de Ferreira et al. (2017), que encontraram em maior quantidade os compostos dimetoxi-dihidroxicalcona, éter 3,4-dimetílico de quercetina, dihidroxi-trimetoxicalcona, entre outros, na própolis verde do semiárido; já Paulino et al. (2015), na própolis verde brasileira, relataram ácido 3-prenil-4-hidroxicinâmico (drupanina), 2,2-dimetil-6-carboxietenil-2H-1-benzopirano e ácido 3,5-diprenil-4-hidroxicinâmico (artepilin-C); semelhante ao encontrado por Costa et al. (2018), sendo artepilin-C, bacarina, drupanina, além dos flavonoides aromadendrin-4'-O-metileter e kaempferida.

Tabela 1 - Média $\pm$ desvio-padrão dos teores de fenóis totais (EQPC/100mg de extrato), flavonoides totais (EQ/100mg de extrato) e DPPH ($\mu\text{g/ml}$) das amostras de extrato hidroalcólico da própolis verde do semiárido do Rio Grande do Norte.

Análises	Amostras		p
	Mossoró	Jandaíra	
Fenóis Totais	47,13 $\pm$ 3,68	40,07 $\pm$ 9,71	0,52
Flavonoides Totais	17,44 $\pm$ 0,48	55,80 $\pm$ 4,05	0,001
DPPH (IC ₅₀)	589,97	71,35	-

Teste T de médias, com nível de significância $p < 0,05$

5.2. Atividade gastroprotetora

Os animais foram submetidos à administração do EHPVS e posteriormente ao agente lesivo, o etanol absoluto, por gavagem. O suco gástrico foi coletado e processado para as análises. O resultado das variáveis relacionadas ao muco gástrico (Tabela 2) evidencia que só houve variação estatística para a quantidade de muco, a qual variou entre os grupos quatro e cinco, sendo que este último apresentou um pequeno aumento. Quanto ao pH e à acidez total, não houve diferença estatística entre os grupos estudados.

Mendonça et al. (2020), a partir de seus estudos sobre gastroproteção com a própolis vermelha (50, 250 e 500mg/kg), bem como com seu composto isolado, a formononetina (10mg/kg), em ratos submetidos à ligadura do piloro, obtiveram redução do volume de secreção de muco nas doses de 50 e 250mg/kg do extrato, inclusive da

formononetina, mas observaram aumento nos íons H^+ na menor dose, sem necessariamente elevar o pH. Na visão dos autores, as alterações nas secreções gástricas não necessariamente desempenham ação gastroprotetora. Para Barros et al. (2006), houve redução no volume, no pH e nos íons H^+ nas concentrações de 250 e 500mg/kg de própolis verde em relação ao grupo controle, o que indica atividade antissecretória dos compostos prenilados derivados do ácido cinâmico e dos flavonoides, ideia corroborada por Costa et al. (2018).

De acordo com El-Ghazaly, Rashed e Khayyal (2011), essa atividade pode ser atribuída a alguns flavonoides presentes na própolis, os quais inibem a bomba H^+/K^+ -ATPase, resultando na supressão da produção do suco gástrico. No entanto, no caso de Barros et al. (2006), que utilizaram o estresse como indutor da úlcera gástrica, a histamina é a principal responsável pelo dano, alterando a microcirculação, diminuindo a motilidade e a produção de muco gástrico. Dessa forma, a própolis teria um efeito anti-histamínico.

Apesar de a maioria dos estudos empregar o método de ligadura do piloro, os resultados do presente estudo não diferem da realidade já estudada, uma vez que não houve diferença no pH e na acidez, apenas na quantidade de muco nas duas maiores concentrações de EHPVS. Assim, segundo Diniz et al. (2015), ao analisarem a atividade gastroprotetora do extrato de *Caesalpinia pyramidalis*, concluíram que o mesmo não atua como solução tampão, mas age aumentando a quantidade de muco como forma de preservação das células gástricas da agressão do suco gástrico.

Tabela 2 – Média $\pm$ desvio-padrão das variáveis quantidade de muco (ml), pH e acidez total (mEq/L), entre os grupos experimentais: A – G1(controle negativo); B – G2 (álcool absoluto 4mg/kg); C – G3 (EHPVS 150 mg/kg); D – G4 (EHPVS 300 mg/kg); E – (EHPVS 600 mg/kg).

VARIÁVEIS	GRUPOS				
	G1	G2	G3	G4	G5
Quantidade de muco**	0,60 (0,33 - 1,10) A	1,00 (0,55 - 2,10) A	0,90 (0,50 - 1,05) A	0,50 (0,35 - 0,70) AB	1,40 (1,00 - 2,40) AC
pH do muco*	4,34 (3,71 - 4,56)	4,48 (4,01 - 5,38)	3,93 (2,68 - 4,96)	3,26 (2,44 - 5,10)	4,61 (2,42 - 5,06)
Acidez total*	82,50 (56,25 - 171,00)	44,50 (28,50 - 158,50)	73,50 (44,00 - 98,25)	26,00 (13,65 - 51,50)	94,00 (54,00 - 119,50)

*Medianas iguais na linha pelo teste de Kruskal-Wallis

**A, B, C Medianas seguidas de letras maiúsculas distintas na linha representam diferença ($p < 0,05$) para comparações entre grupos no teste de Kruskal-Wallis

Como era de se esperar, houve prevalência de lesões no grupo tratado apenas com o agente lesivo (Tabela 3). Em relação à área das lesões (mm^2), o grupo dois destacou-se frente aos outros, apresentando as maiores áreas lesionadas de úlcera gástrica. As lesões evidenciam-se por abranger praticamente toda a superfície do corpo e do antro gástrico, com lesões hemorrágicas bastante visíveis à observação visual (Figura 6). O mesmo padrão repete-se para os escores das lesões, classificados em três diferentes tamanhos, sendo possível notar que só houve diferença estatística para o escore das lesões $\geq 3 \text{ mm}^2$, precisamente no grupo dois.

Quanto ao ILU mm^2 , o padrão estatístico repete-se em relação às anteriores. O índice apresentou valores mais altos para o grupo dois em relação ao grupo controle negativo e aos grupos tratados, os quais não apresentaram diferença estatística. Esses dados revelam que, mesmo na menor dose do EHPVS, os componentes bioativos foram capazes de proteger a mucosa gástrica das lesões provocadas pelo álcool, agente lesivo que causou a maior área de lesão, com lesões de maior tamanho. O resultado é visível na mucosa gástrica dos grupos tratados, pois, conforme a estatística, não há diferença em relação à mucosa do grupo controle negativo (Figura 6).

As imagens histológicas (Figura 7) refletem o que foi explorado pela estatística. No grupo controle negativo, o estômago apresenta padrão histológico dentro da normalidade para a espécie, com integridade dos elementos que compõem a mucosa gástrica. Em contrapartida, o grupo dois apresentou desprendimento extensivo de células superficiais, com necrose celular difusa na mucosa e submucosa, além de dilatação glandular, edema e congestão vascular, o que explica a presença de infiltrado leucocitário polimorfonuclear próximo à membrana basal. Porém, nos grupos tratados com o EHPVS, observa-se apenas descamação focal leve do epitélio glandular, com discretas áreas de necrose celular, sem a presença de úlceras gástricas.

Segundo Estivallet, Rodrigues e Marroni (1998), o etanol em concentrações elevadas tem como consequência distúrbios na circulação gástrica, resultando em hiperemia da mucosa pela constrição de vênulas, dilatação das arteríolas, necrose de células superficiais, edema e hemorragias que envolvem mucosa e submucosa. Bioquimicamente, conforme Song et al. (2018), o etanol aumenta os níveis de EROs, causando estresse oxidativo nas células gástricas, amplificado pela presença de neutrófilos ativados, que também são produtores de EROs, determinando assim o nível da inflamação.

Campos-Vidal et al. (2022) afirmam que os EROs causam a destruição da mucosa gástrica ao destruir o muco gástrico e, conseqüentemente, causar a morte celular. Um dos marcadores desse estresse oxidativo é o malondialdeído (MDA), liberado à medida que ocorre a liberação dos agentes oxidantes. Para evitar tal ação, o organismo conta com enzimas que equilibram fatores agressivos e protetores, como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione redutase (GSH). A GSH é um antioxidante celular que inibe a peroxidação lipídica e elimina radicais livres; já a SOD converte o superóxido produzido pelo estresse oxidativo em peróxido de hidrogênio; a CAT, por sua vez, transforma o peróxido de hidrogênio em oxigênio e água (PARK et al., 2021).

No estudo de Park et al. (2021), após a administração do etanol, os níveis de MDA aumentaram, enquanto a concentração de GSH e SOD diminuíram. No entanto, ao pré-administrar o flavonoide miricetina, os níveis de SOD e GSH aumentaram em detrimento do MDA, mostrando assim efeito gastroprotetor. Boeing et al. (2020) obtiveram resultados semelhantes ao tratar ratos com extrato hidroalcolico de própolis vermelha, uma vez que o GSH sofreu depleção ao sofrer ação do álcool, mas foi restaurado pelo extrato, assim como a CAT.

Livero et al. (2016) afirmam que compostos fenólicos, flavonoides, diterpenos e derivados do ácido caféico são capazes de inibir a superprodução de radicais livres, não aumentando a peroxidação lipídica, melhorando assim o quadro ulcerativo, pois aumentam a atividade antioxidante. Nesse sentido, Zhang et al. (2017) concluíram, após análise de várias amostras de própolis verde brasileira, que ácido 3,4,5-tricafeoilquínico, 3,5 - ácido dicafeoilquínico, ácido 4, 5-dicafeoilquínico e artepillina-C são responsáveis pela forte atividade antioxidante apresentada pelos extratos.

Fragmentos do tecido da região do corpo gástrico também foram submetidos à coloração, dessa vez pelo corante histoquímico PAS, que marca e evidencia, na cor magenta, as áreas positivas na presença da glicoproteína mucina (Figura 8). A mucina é parte das proteínas presentes no muco secretado, com a função de proteger a mucosa gástrica da agressão do suco gástrico, podendo ser afetada pelo consumo de etanol. A análise dos dados resultantes da mensuração da área positiva realizada no software ImageJ não indicou variação estatística entre os grupos trabalhados, nem mesmo aqueles co-tratados com as mais altas doses de EHPVS (Tabela 4).

Boeing et al. (2020) obtiveram uma redução de 81,89% da área PAS positiva, comparando o grupo controle negativo e o grupo em que foi administrado etanol. Já o grupo que consumiu o extrato de própolis vermelha atingiu níveis semelhantes ao do grupo controle negativo. Para Costa et al. (2019), o extrato hidroalcolico de própolis verde tem por ação terapêutica promover o aumento da taxa de secreção de mucina, associado a dois flavonoides presentes nesse extrato, a aromadendrina-4'-O-éter metílico e a kaempferida.

É importante notar que, mesmo não havendo diferença estatística para a área PAS positiva, as células mucosas superficiais estão amplamente desprendidas, evidenciando grande lesão na mucosa no grupo que ingeriu o etanol (ver Figura 8B). No entanto, visualmente, a mucina marcada está exatamente entre as células superficiais desprendidas, semelhante a um arcabouço protetor, evitando assim lesão mais profunda da mucosa gástrica.

Tabela 3 - Média $\pm$ desvio-padrão das variáveis referentes as lesões gástricas dos grupos experimentais: A – G1(controle negativo); B – G2 (álcool absoluto 4mg/kg); C – G3 (EHPVS 150 mg/kg); D – G4 (EHPVS 300 mg/kg); E - (EHPVS 600 mg/kg).

VARIÁVEIS	GRUPOS				
	G1	G2	G3	G4	G5
Área total das lesões mm ^{2**}	0,00 (0,00 - 0,00) A	42,00 (15,75 - 70,75) B	0,00 (0,00 - 3,50) A	0,00 (0,00 - 1,75) A	0,00 (0,00 - 4,50) A
Lesões ≤ 1 mm ^{2*}	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 (0,50 - 1,25)	0,00 (0,00 - 0,75)	0,00 (0,00 - 1,50)	0,00 (0,00 - 0,50)
Lesões entre 1 e 3 mm ^{2*}	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 (0,50 - 2,00)	0,00 (0,00 - 0,75)	0,00 (0,00 - 0,50)	0,00 (0,00 - 0,50)
Lesões ≥ 3 mm ^{2**}	0,00 (0,00 - 0,00) A	3,50 (2,50 - 6,00) B	0,00 (0,00 - 0,25) A	0,00 (0,00 - 0,00) A	0,00 (0,00 - 0,50) A
ILU mm ^{2**}	0,00 (0,00 - 0,00) A	12,50 (9,00 - 18,75) B	0,00 (0,00 - 3,00) A	0,00 (0,00 - 2,50) A	0,00 (0,00 - 3,00) A

*Medianas iguais na linha pelo teste de Kruskal-Wallis

**A, B, C Medianas seguidas de letras maiúsculas distintas na linha representam diferença (p<0,05) para comparações entre grupos no teste de Kruskal-Wallis

Figura 6: Aspecto macroscópico dos estômagos dos grupos experimentais. A – G1(controle negativo); B – G2 (álcool absoluto 4mg/kg); C – G3 (EHPVS 150 mg/kg); D – G4 (EHPVS 300 mg/kg); E - (EHPVS 600 mg/kg). Na figura B é possível notar áreas lesionadas, provocadas pelo álcool; os demais grupos apresentam mucosa com características macroscópica de normalidade, semelhante a imagem A.

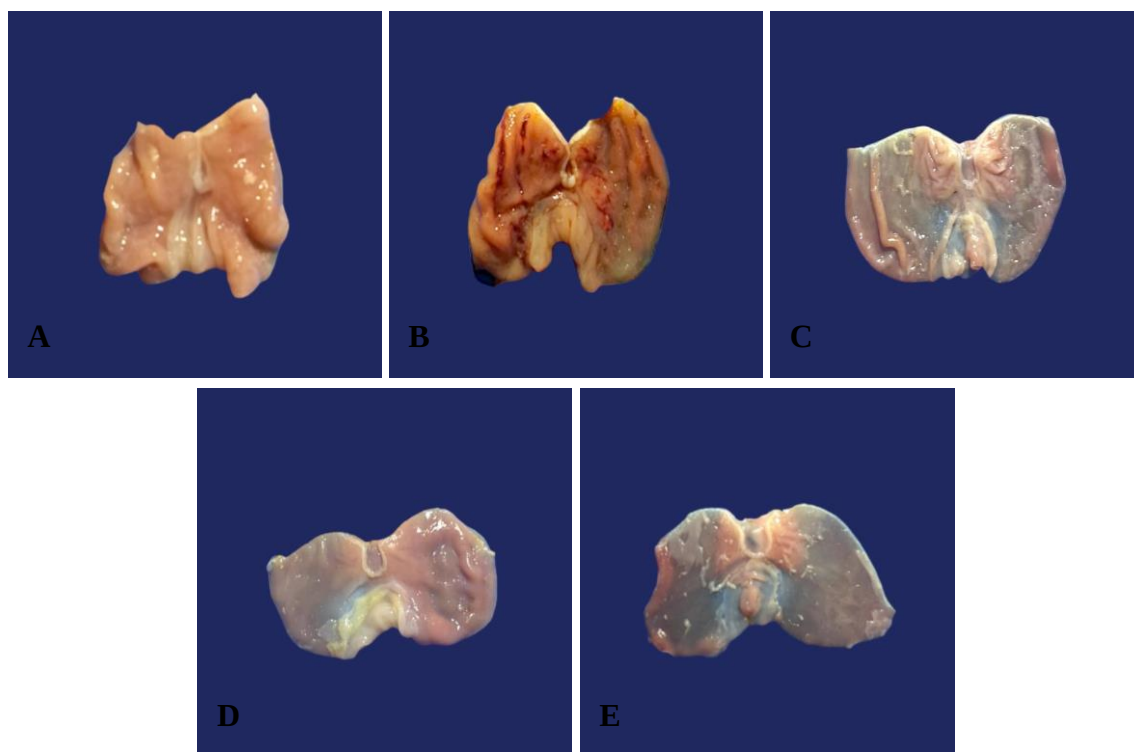


Figura 7 – Lâminas histológica de estômago dos grupos experimentais corados em hematoxilina e eosina, 10x: A – G1(controle negativo); B – G2 (álcool absoluto 4mg/kg); C – G3 (EHPVS 150 mg/kg); D – G4 (EHPVS 300 mg/kg); E - (EHPVS 600 mg/kg). Figura A representa mucosa com padrão histológico normal. Em B se observa desprendimento das células mucosas, necrose celular e edema de submucosa. Demais figuras mostram descamação focal, edema de submucosa, mas ausência de úlceras.

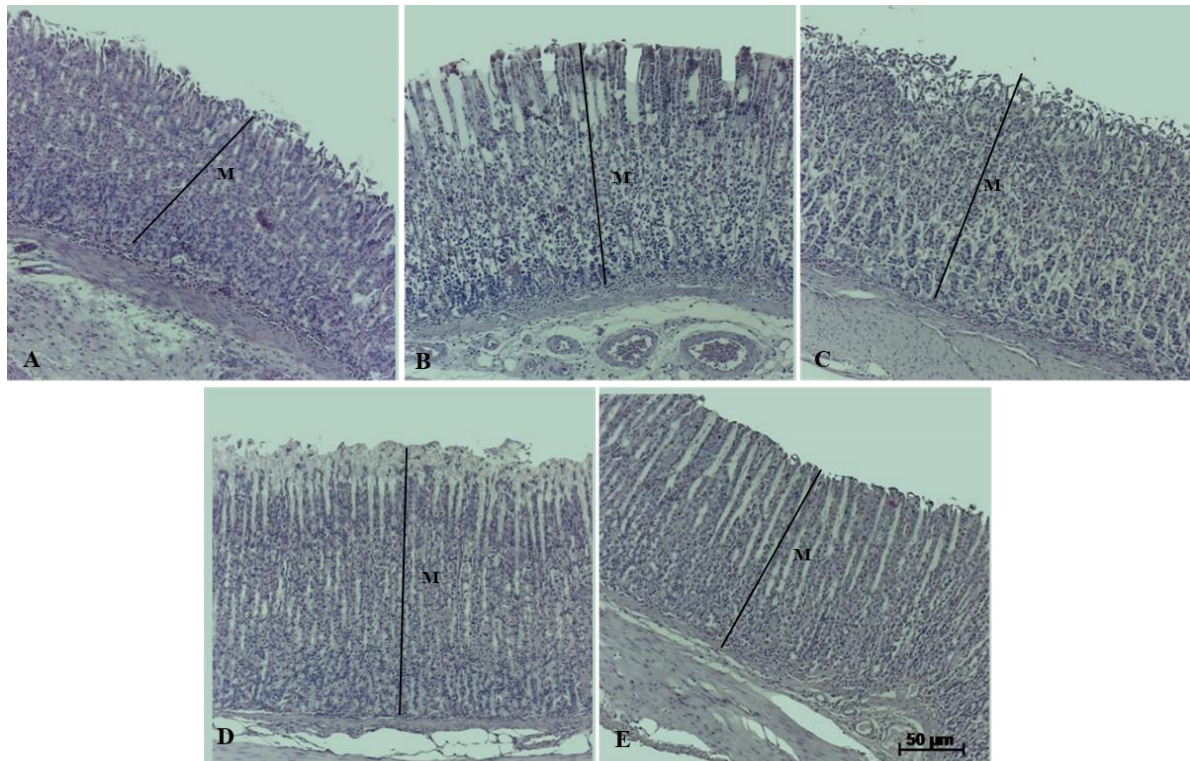
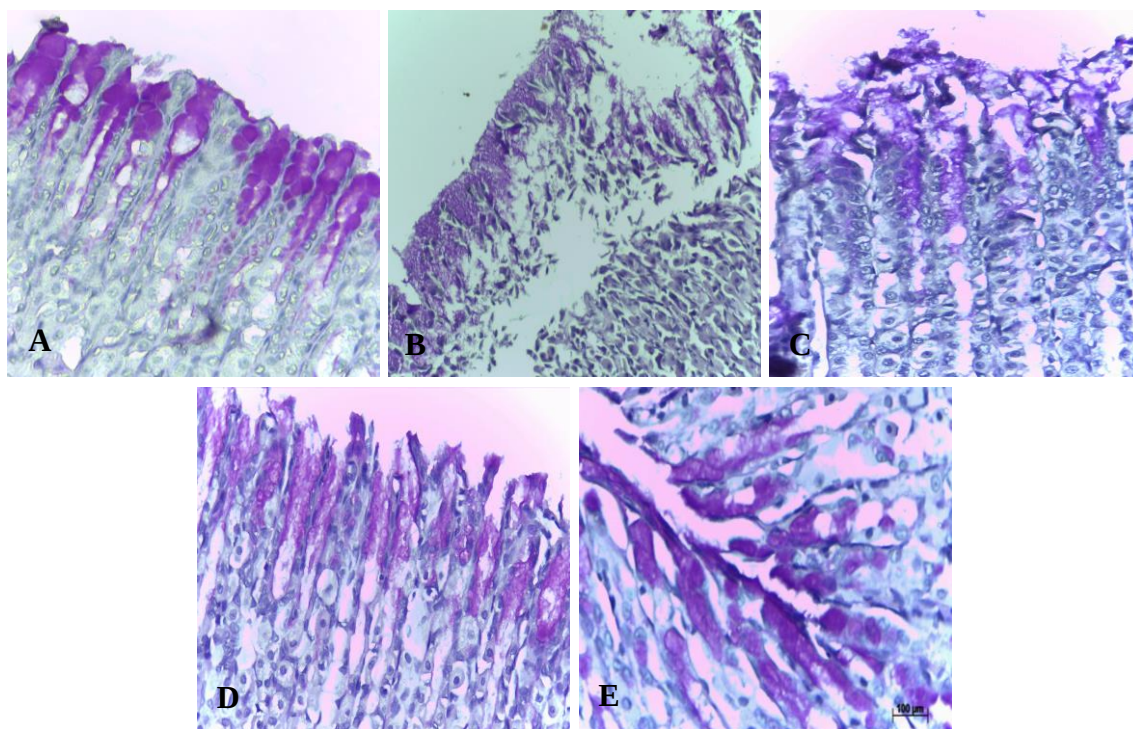


Tabela 4 – Média $\pm$ desvio-padrão da área positiva para a coloração de PAS na mucosa gástricas dos grupos experimentais: A – G1(controle negativo); B – G2 (álcool absoluto 4mg/kg); C – G3 (EHPVS 150 mg/kg); D – G4 (EHPVS 300 mg/kg); E - (EHPVS 600 mg/kg).

VARIÁVEIS	GRUPOS				
	G1	G2	G3	G4	G5
PAS (%)*	16,63 (12,21 - 25,91)	10,01 (3,80 - 14,16)	7,67 (1,87 - 14,01)	10,57 (4,82 - 24,77)	7,48 (6,23 - 18,07)

*Medianas iguais na linha pelo teste de Kruskal-Walli

Figura 8 – Lâminas histológica de estômago corados com PAS, evidenciando as áreas em cor magenta, positivas para a coloração nos grupos experimentais, 20x: A – G1(controle negativo); B – G2 (álcool absoluto 4mg/kg); C – G3 (EHPVS 150 mg/kg); D – G4 (EHPVS 300 mg/kg); E - (EHPVS 600 mg/kg). Áreas na cor magenta representam a presença da glicoproteína mucina.



6. CONCLUSÃO

A própolis verde do semiárido do Rio Grande do Norte é rica em compostos fenólicos e flavonoides, além de apresentar moderada atividade antioxidante pelo método DPPH. Assim, favoreceu a atividade gastroprotetora ao inibir o surgimento de úlceras gástricas em ratos da linhagem Wistar, desde a menor dose administrada até a maior, diante do agente lesivo, o etanol absoluto. Esse fato foi constatado pela observação macroscópica e histológica das amostras de tecido gástrico. É pertinente que investidas futuras abordem a citotoxicidade do extrato estudado.

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 88887.680384/2022-00 e a Universidade Federal Rural do Semi-Árido pelo auxílio concedido pelo edital 49/2022.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL BATRAN, R.; AL-BAYATY, F.; AL-OBAIDI, M. M. J.; ABDUALKADER, A. M.; HADI, H. A.; ALI, H. M.; ABDULLA, M. A. In Vivo Antioxidant and antiulcer activity of Parkia Speciosa ethanolic leaf extract against ethanol-induced gastric ulcer in rats. **Plos One**, [S.I.], v. 8, n. 5, p. e64751, 2013.
- ALANAZI, S.; ALENZI, N.; ALENAZI, F.; TABASSUM, H.; WATSON, D. Chemical characterization of saudi propolis and its antiparasitic and anticancer properties. **Scientific Reports**, [S.I.], v. 11, n. 1, p. 1-9, 2021.
- ALI, T.; ROBERTS, D. N.; TIERNEY, W. M. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. **The American Journal of Medicine**, [S.I.], v. 122, n. 10, p. 896-903, 2009.
- ANJUM, S. I.; ULLAH, A.; KHAN, K. A.; ATTAULLAH, M.; KHAN, H.; ALI, H.; BASHIR, M. A.; TAHIR, M.; ANSARI, M. J.; GHRAH, H. A.; ADGABA, N.; DASH, C. K. Composition and functional properties of propolis (bee glue): a review. **Saudi Journal of Biological Sciences**, [S.I.], v. 26, n. 7, p. 1695-1703, 2019.
- AVINASH A.; PATIL, N.; KUNDER, S. K.; BALAJI, O.; TILAK, A.; SORI, R. K.; RAO, R. A Retrospective study to assess the effect of proton pump inhibitors on renal profile in a South Indian Hospital. **Journal Of Clinical and Diagnostic Research**, [S.I.], v. 11, n. 4, p. 09-12, 2017.
- BARBOZA, K. R. M. Avaliação do efeito do kefir sobre o dano oxidativo em camundongos submetidos à lesão gástrica. 2017. 38 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Vila Velha, 2017.
- BARROS, M. P.; SOUSA, J. P. B.; BASTOS, J. K.; ANDRADE, S. F. Effect of brazilian green propolis on experimental gastric ulcers in rats. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 110, n. 3, p. 567-571, abr. 2006.
- BAZIRA, P. J. Anatomy of the stomach. Surgery (Oxford), [S.L.], v. 41, n. 11, p. 698-702, 2023.
- BERNARDO, G. O.; SOUSA, S. R.; BERNARDO, C. O.; FARACO, A. J. Perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com úlcera gástrica e/ou duodenal em dois

serviços de referência do extremo sul catarinense no período de um ano. **Arq. Catarin Med**, Criciúma, v. 46, n. 3, p. 59-69, jun. 2017.

BESERRA F. P.; GUSHIKEN L. F. S.; HUSSNI M. F.; RIBEIRO V. P.; BONAMIN F.; JACKSON C. J.; PELLIZZON C. H.; BASTOS J. K. Artepillin C como excelente composto fenólico da própolis verde brasileira para tratamento de doenças: uma revisão sobre aspectos farmacológicos. **Pesquisa em Fitoterapia**, v. 35, n.1, p. 2274-2286, 2021.

BEZERRA, D. A. C.; PEREIRA, A. V.; LÔBO, K. M. S.; RODRIGUES, O. G.; ATHAYDE, A. C. R.; MOTA, R. A.; MEDEIROS, E. S.; RODRIGUES, S. C. Atividade biológica da jurema-preta (*Mimosa tenuiflora* (Wild) Poir.) sobre *Staphylococcus aureus* isolado de casos de mastite bovina. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S.I.], v. 19, n. 4, p. 814-817, 2009.

BHARGAVA, Priyanshu; MAHANTA, Debajit; KAUL, Ashish; ISHIDA, Yoshiyuki; TERAOKA, Keiji; WADHWA, Renu; KAUL, Sunil C.. Experimental Evidence for Therapeutic Potentials of Propolis. **Nutrients**, [S.L.], v. 13, n. 8, p. 2528, 2021.

BHATTACHARYYA, A.; CHATTOPADHYAY, R.; MITRA, S.; CROWE, S. E. Oxidative Stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. **Physiological Reviews**, [S.L.], v. 94, n. 2, p. 329-354, 2014.

BOBIŞ, O.; BERRETTA, A. A.; VILAS-BOAS, M.; JONG, D. Therapeutic potential of propolis from in vitro studies to clinical trials. **Frontiers In Pharmacology**, [S.L.], v. 14, p. 01-03, 2023.

BOEING, T.; MEJÍA, J. A. A.; CCANA-CCAPATINTA, G. V.; MARIOTT, M.; SILVA, R. C. M. V. A. F.; SOUZA, P.; MARIANO, L. N. B.; OLIVEIRA, G. R.; ROCHA, I. Moraes; COSTA, G. A. The gastroprotective effect of red propolis extract from Northeastern Brazil and the role of its isolated compounds. **Journal of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 267, p. 113623, mar. 2021.

BRAAKHUIS, A. Evidence on the Health Benefits of Supplemental Propolis. **Nutrients**, [S.I.], v. 11, n. 11, p. 2705, 2019.

BUENO-SILVA, B.; ALENCAR, S. M.; KOO, H.; IKEGAKI, M.; SILVA, G. V. J.; NAPIMOGA, M. H.; ROSALEN, P. L. Anti-inflammatory and antimicrobial evaluation

- of neovestitol and vestitol isolated from brazilian red propolis. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, [S.L.], v. 61, n. 19, p. 4546-4550, 2013.
- BURDAN, F.; ROZYLO-KALINOWSKA, I.; SZUMILO, J.; ZINKIEWICZ, K.; DWORZANSKI, W.; KRUPSKI, W.; DABROWSKI, A.. Anatomical classification of the shape and topography of the stomach. **Surgical and Radiologic Anatomy**, [S.L.], v. 34, n. 2, p. 171-178, 2011.
- CAMPOS-VIDAL, Y.; ZAMILPA, A.; JIMÉNEZ-FERRER, E.; JIMÉNEZ-APARICIO, A. R.; CAMACHO-DÍAZ, B. H.; TREJO-TAPIA, G.; TAPIA-MARURI, D.; MONTERROSAS-BRISSON, N.; HERRERA-RUIZ, M. A Mixture of Kaempferol-3-O-sambubioside and Kaempferol-3-O-sophoroside from *Malvaviscus arboreus* Prevents Ethanol-Induced Gastric Inflammation, Oxidative Stress, and Histologic Changes. **Plants**, [S.L.], v. 11, n. 21, p. 2951, nov. 2022.
- CHAGAS, K. P. T.; LUCAS, F. M. F.; VIEIRA, F. A.. Predictive modeling of *Mimosa tenuiflora* (WILLD) POIRET: how can climate change affect its potential distribution range?. *Floresta*, [S.L.], v. 50, n. 2, p. 1315, 2020.
- CHAN, G. C.; CHEUNG, K.; SZE, D. M. The immunomodulatory and anticancer properties of propolis. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, [S.L.], v. 44, n. 3, p. 262-273, 2012.
- CLAYBURGH, D. R.; TURNER, J. R. Stomach; Anatomy. *Encyclopedia Of Gastroenterology*, [S.L.], p. 518-521, 2004. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-812460-4.00699-6>.
- COSTA, A. S.; MACHADO, B. A. S.; UMSZA-GUEZ, M. A.; CIRQUEIRA, M. G.; NUNES, S. B.; PADILHA, F. F. Levantamento dos estudos realizados com a própolis produzida no estado da Bahia. **Sitientibus Série Ciências Biológicas**, [S.I.], v. 13, n. 1, p. 1-7, 30 dez. 2013.
- COSTA, P.; SOMENSI, L. B.; SILVA, R. C. M. V. A.; MARIANO, L. N. B.; BOEING, T.; LONGO, B.; PERFOLL, E.; SOUZA, P.; GUSHIKEN, L. F. S.; PELLIZZON, C. H. Role of the antioxidant properties in the gastroprotective and gastric healing activity promoted by Brazilian green propolis and the healing efficacy of Artepillin C. **Inflammopharmacology**, [S.L.], v. 28, n. 4, p. 1009-1025, nov. 2019.

COSTA, P.; ALMEIDA, M. O.; LEMOS, M.; ARRUDA, C.; CASOTI, R.; SOMENSI, L. B.; BOEING, T.; MARIOTT, M.; SILVA, R. de C. M. V. de A. F.; STEIN, B. de P. Artepillin C, drupanin, aromadendrin-4'-O-methyl-ether and kaempferide from Brazilian green propolis promote gastroprotective action by diversified mode of action. **Journal of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 226, p. 82-89, 2018.

CRUZ, F. B; FERREIRA, J. F.; SILVEIRA, D.; FONSECA-BAZZO, Y. M. Avaliação da atividade anti-inflamatória de própolis de abelha *Apis mellifera*: uma revisão. **Research, Society And Development**, [S.I.], v. 10, n. 14, p. 1-15, 2021.

CUI, K.; LU, Weiqiang; ZHU, Lili; SHEN, Xu; HUANG, Jin. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE), an active component of propolis, inhibits *Helicobacter pylori* peptide deformylase activity. **Biochemical And Biophysical Research Communications**, [S.L.], v. 435, n. 2, p. 289-294, 2013.

DDINE, L. C.; DDINE, C. C.; RODRIGUES, C. C. R.; KIRSTEN, V. R.; COLPO, E. Fatores associados com a gastrite crônica em pacientes com presença ou ausência do *Helicobacter pylori*. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 96-100, 2012.

DE-MELO, A. A. M.; MATSUDA, A. H.; FREITAS, A. S.; BARTH, O. M.; ALMEIDA-MURADIAN, L. B. Capacidade antioxidante da própolis. **Pesquisa Agropecuária Tropical**, Goiânia, v. 44, n. 3, p. 341-348, 2014.

DINIZ, P. B. F.; RIBEIRO, A. R. S.; ESTEVAM, C. S.; BANI, C. C.; THOMAZZI, S. M. Possible mechanisms of action of *Caesalpinia pyramidalis* against ethanol-induced gastric damage. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 168, p. 79-86, jun. 2015.

EL-GHAZALY, M. A.; RASHED, R. R. A.; KHAYYAL, M. T. Anti-ulcerogenic effect of aqueous propolis extract and the influence of radiation exposure. **International Journal Of Radiation Biology**, [S.L.], v. 87, n. 10, p. 1045-1051, ago. 2011.

ELLIS, Harold. Anatomy of the stomach. *Surgery (Oxford)*, [S.L.], v. 29, n. 11, p. 541-543, nov. 2011.

ELZEN, W. P. J. D.; GROENEVELD, Y.; RUIJTER, W.; SOUVERIJN, J. H. M.; CESSIE, S. L.; ASSENDELFT, W. J. J.; GUSSEKLOO, J. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, [S.I.], v. 27, n. 01, p. 491-497, 2008.

ESTIVALLET, H. V.; RODRIGUES, M. I.; MARRONI, N. P. Efeito do etanol e do peróxido de hidrogênio intragástrico sobre a mucosa gástrica de rã (*Rana catesbeiana*, SHAW). **Brazilian Archives of Biology and Technology**, [S.L.], v. 41, n. 1, p. 55-66, jun. 1998.

FERREIRA, J. M.; FERNANDES-SILVA, C. C.; 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**, [S.I.], v. 97, n. 11, p. 3552-3558, fev. 2017.

FIORINI, A. C.; SCORZA, C. A.; ALMEIDA, A. C. G.; FONSECA, M. C. M.; FINSTERER, J.; FONSECA, F. L. A.; SCORZA, F. A. Antiviral activity of Brazilian Green Propolis extract against SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome - Coronavirus 2) infection: case report and review. **Clinics**, [S.L.], v. 76, p. 2357, 2021.

FISCHER, G.; PAULINO, N.; MARCUCCI, M. C.; SIEDLER, B.; MUNHOZ, L.; FINGER, P. F.; VARGAS, G. D.; HÜBNER, S. O.; VIDOR, T.; ROEHE, P. M. Green propolis phenolic compounds act as vaccine adjuvants, improving humoral and cellular responses in mice inoculated with inactivated vaccines. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, [S.L.], v. 105, n. 7, p. 908-913, nov. 2010.

Guia Brasileiro de Boas Práticas em Eutanásia em Animais – Conceitos e Procedimentos Recomendados – Brasília, 2012, 62 p.

GUIMARÃES, A. G. C.; LOPES, L. E. S.; CAPELASSI, A. N.; ARAÚJO, A. C. F.; BALBO, S. L.; BLANC, H. N. H.; FREITAS, I. N.; SILVA, J. N.; RIBEIRO, R. A.; BONFLEUR, M. L. Morphological alterations in gastrointestinal organs of western-diet obese rats submitted to vertical sleeve gastrectomy or Roux-en-Y gastric bypass. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, [S.L.], v. 93, n. 4, p. e20200884, 2021.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 11 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006, 1128.

HALLAJZADEH, J.; MILAJERDI, A.; AMIRANI, E.; ATTARI, V. E.; MAGHSOUDI, H.; MIRHASHEMI, S. M. Effects of propolis supplementation on glycemic status, lipid profiles, inflammation and oxidative stress, liver enzymes, and body weight: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. **Journal Of Diabetes & Metabolic Disorders**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 831-843, jan. 2021.

HIRSCHOWITZ, B. I.; WORTHINGTON, J.; MOHNEN, J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors.

Alimentary Pharmacology & Therapeutics, [S.I.], v. 27, n. 01, p. 1110-1121, fev. 2008.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica: texto e atlas**. 12ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013, 558 p.

LACERDA, R. C. C.; TIVERON, A. P.; ALENCAR, S. M. Própolis e Segurança Alimentar. **Segurança Alimentar e Nutricional**, Campinas, v. 18, n. 2, p. 99-106, fev. 2011.

LANAS, A.; CHAN, F. K. L. Peptic ulcer disease. **The Lancet**, [S.I.], v. 390, n. 10094, p. 613-624, fev. 2017.

LÍVERO, F. A. R.; SILVA, L. M.; FERREIRA, D. M.; GALUPPO, L. F.; BORATO, D. G.; PRANDO, T. B. L.; LOURENÇO, E. L. B.; STRAPASSON, R. L. B.; STEFANELLO, M. É. A.; WERNER, M. F. P. Hydroethanolic extract of *Baccharis trimera* promotes gastroprotection and healing of acute and chronic gastric ulcers induced by ethanol and acetic acid. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, [S.L.], v. 389, n. 9, p. 985-998, jun. 2016.

MACHADO, J. L.; ASSUNÇÃO, A. K. M.; SILVA, M. C. P.; REIS, A. S.; COSTA, G. C.; ARRUDA, D. S.; ROCHA, B. A.; VAZ, M. M. O. L. L.; PAES, A. M. A.; GUERRA, R. N. M. Brazilian Green Propolis: anti-inflammatory property by an immunomodulatory activity. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, [S.L.], v. 2012, p. 1-10, 2012.

MAHADEVAN, V.. Anatomy of the stomach. *Surgery (Oxford)*, [S.L.], v. 32, n. 11, p. 571-574, nov. 2014.

MAIA-SILVA, C.; SILVA, C. I.; HRNCIR, M.; QUEIROZ, R. T.; IMPERATRIZ-FONSECA, V. L. Guia de plantas: visitadas por abelhas na Caatinga. Fortaleza, Ce: Fundação Brasil Cidadão, 2012. 196 p.

MARIANO, J. S. Extração e caracterização de dois tipos de própolis: verde (mineira) e vermelha (alagoana). 2014. p.98. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014.

MARIANO, M. M.; HORI, J. I. O potencial terapêutico da própolis verde Brasileira. **E-Revista**, Taquaritinga, v. 10, n. 1, p. 2-11, nov. 2018.

MARTINOTTI, S.; RANZATO, E. Propolis: a new frontier for wound healing? **Burns & Trauma**, [S.I.], v. 3, n. 9, p. 1-7, jul. 2015.

MELO, J. G.; ARAÚJO, T. A. S.; CASTRO, V. T. N. A.; CABRAL, D. L. V.; RODRIGUES, M. D.; NASCIMENTO, S. C.; AMORIM, E. L. C.; ALBUQUERQUE, U. P. Antiproliferative activity, antioxidant capacity and tannin content in plants of semi-arid northeastern Brazil. **Molecules**, [S.L.], v. 15, n. 12, p. 8534-8542, nov. 2010.

MENDONÇA, M. A. A. Estudo de gastroproteção: potencial do extrato hidroalcoólico da própolis vermelha e discussão de modelos biológicos. 2010. 60 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes, Aracaju, 2010.

MENDONÇA, M. A. A.; RIBEIRO, A. R. S.; LIMA, A. K.; BEZERRA, G. B.; PINHEIRO, M. S.; ALBUQUERQUE-JÚNIOR, R. L. C.; GOMES, M. Z.; PADILHA, F. F.; THOMAZZI, S. M.; NOVELLINO, E. Red propolis and its dyslipidemic regulator formononetin: evaluation of antioxidant activity and gastroprotective effects in rat model of gastric ulcer. **Nutrients**, [S.L.], v. 12, n. 10, p. 2951, set. 2020.

MENEZES, M. C.; CESÁRIO, B. C.; FÉLIX, N. S.; SILVA, R. L. B.; SOUSA, D. R. F.; SILVA, F. H. A.; VIANA, G. A.; SILVA, E. C. O.; BEZERRA, L. S.; RODRIGUES, V. H. V. In vivo photoprotective potential evaluation and in vitro genoprotective of red propolis from *Apis mellifera* in Rio Grande do Norte (semiarid region), Brazil. **Journal Of Apicultural Research**, [S.I.], p. 1-7, 14 set. 2021.

MENSOR, L. L., MENEZES, F. S., LEITÃO, G. G., REIS, A. S., SANTOS, T. C., COUBE, C. S., & LEITÃO, S. G. Screening of brazilian plant extracts for antioxidant activity by the use of DPPH free radical method. **Phytotherapy Research**, [S.I.], v. 15, n. 2, p. 127-130, 2001.

MILAGRES, M. M.; MACHADO, A. O.; OLIVEIRA, G. L. A.; KILL, I. E.; DEL-PUPO, J. Z.; ROCHA, J. P. M.; MARTINELLI, L.; SOUZA, N. O.; FERREIRA, I. F. Principais fatores de risco e aspectos gerais da doença ulcerosa péptica na atualidade. **Brazilian Journal of Health Review**, [S.L.], v. 6, n. 3, p. 9523-9533, maio 2023.

Moreira H. J. C.; Bragança, H. B. N. Manual de identificação de plantas infestantes: hortifrúti – São Paulo: FMC Agricultural Products, 2011. 1017 p.

NUNES, L. C. C.; GALINDO, A. B.; DEUS, A. S. O.; RUFINO, D. A.; RANDAU, K. P.; XAVIER, H. S.; CITÓ, A. M. G. L., ROLIM NETO, P. J. Variabilidade sazonal dos constituintes da própolis vermelha e bioatividade em *Artermia salina*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 19(2b), p. 524–529, 2009.

OLIVEIRA, A. F.; CARVALHO, J. R.; COSTA, M. F. S.; LOBATO, L. C. P.; SILVA, R. S.; SCHRAMM, J. M. A. Estimativa da prevalência e da mortalidade por complicações da úlcera péptica, Brasil, 2008: uma proposta metodológica. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [S.I.], v. 24, n. 1, p. 383-394, mar. 2015.

OLIVEIRA, M. I. G.; BARROS, N. B.; LIMA, L. V. C. Etnofarmacológica: atividade gastroprotetora de dois compostos naturais para tratamentos de úlceras gástricas / ethnopharmacology. **Brazilian Journal Of Development**, [S.I.], v. 8, n. 3, p. 20249-20262, mar. 2022.

PAHLAVANI, N.; MALEKAHMADI, M.; FIROUZI, S.; ROSTAMI, D.; SEDAGHAT, A.; MOGHADDAM, A. B.; FERNES, G. A.; NAVASHENAG, J. G.; REAZVANI, R.; SAFARIAN, M.; Ghayour-Mobarhan, M. Molecular and cellular mechanisms of the effects of Propolis in inflammation, oxidative stress and glycemic control in chronic diseases. **Nutrition & Metabolism**, [S.I.], v. 17, n. 1, p. 1-12, ago. 2020.

PAIVA, K. A. R.; SALATINO, A.; NEGRI, G.; JARA, C. E. P.; ARAÚJO JÚNIOR, H. N.; COSTA, K. M. F. M.; VIANA, G. A.; FÉLIX, N. S.; CARVALHO, M. A.; PESSOA, H. F. Composition and hepatoprotective effect of geopropolis of *Melipona subnitida*. **F1000Research**, [S.L.], v. 12, p. 999, ago. 2023.

PARANHOS, R. O. S.; OLIVEIRA, L. S. Os benefícios medicinais da própolis verde (*Baccharis dracunculifolia* dc), utilizada popularmente através de suas propriedades antiinflamatória e antibacteriana. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [S.I.], v. 7, n. 10, p. 1208-1221, out. 2021.

PARK, H. S.; SEO, C. S.; BAEK, E. B.; RHO, J. H.; WON, Y. S.; KWUN, H. J. Gastroprotective Effect of Myricetin on Ethanol-Induced Acute Gastric Injury in Rats. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, [S.L.], v. 2021, p. 1-9, 29 set. 2021.

PAULINO, N.; COUTINHO, L. A.; COUTINHO, J. R.; VILELA, G. C.; LEANDRO, V. P. S.; PAULINO, A. S. Antiulcerogenic effect of brazilian propolis formulation in mice. **Pharmacology & Pharmacy**, [S.L.], v. 06, n. 12, p. 580-588, 2015.

PeKAL, A.; PYRZYNSKA, K. Evaluation of Aluminium Complexation Reaction for Flavonoid Content Assay. **Food Analytical Methods**, [S.L.], v. 7, n. 9, p. 1776-1782, fev. 2014.

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

RAMOS A. F. N.; L.; MIRANDA J. Propolis: a review of its anti-inflammatory and healing actions. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, [S.I.], v. 13, n. 4, p. 697-710, dez. 2007.

Regulamento Técnico para Fixação de Identidade e Qualidade de Própolis. Portaria n. 3, Instrução Normativa n.3, 19/01/2001. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Brasília (2001).

REIS, T. C.; EMILIANO, S. A.; COSTA, F. E. C.; MARCUCCI, M. C. Atividade antimicrobiana de própolis de diferentes origens. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, [S.I.], v. 4, n. 1, p. 630-645, abr. 2021.

RIBEIRO, A. R. S. Efeito gastroprotetor da bacaleína na mucosa gástrica de camundongos. 2017. 84 f. Tese (Doutorado) - Curso de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2017.

SALATINO, A.; SALATINO, M. L. F.; NEGRI, G. How diverse is the chemistry and plant origin of Brazilian propolis? *Apidologie*, [S.L.], v. 52, n. 6, p. 1075-1097, out. 2021.

SALATINO, A.; SALATINO, M. L. Brazilian Red Propolis: legitimate name of the plant resin source. *Moj Food Processing & Technology*, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 21-22, 8 jan. 2018.

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.

SALLEH, S. N. A. S.; HANAPIAH, N. A. M.; AHMAD, H.; JOHARI, W. L. W.; OSMAN, N. H.; MAMAT, M. R. Determination of total phenolics, flavonoids, and antioxidant activity and gc-ms analysis of malaysian stingless bee propolis water extracts. **Scientifica**, [S.L.], v. 2021, p. 1-11, out. 2021.

SANTOS, L. M.; FONSECA, M.; SOKOLONSKI, A R; DEEGAN, K. R; ARAÚJO, Roberto P.; A UMSZA-GUEZ, M.; BARBOSA, J. D.; PORTELA, R. D.; MACHADO, B. A. Propolis: types, composition, biological activities, and veterinary product patent prospecting. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, [S.I.], v. 100, n. 4, p. 1369-1382, dez. 2019.

SANTOS, R. F.; SANTOS, A. P.; OLIVEIRA, L. B.; FERREIRA, T. C. Propriedades antimicrobianas de extratos da casca de jurema-preta (*mimosa tenuiflora* (wild.) poir.) / Antimicrobial properties of jurema-preta (*mimosa tenuiflora* (wild.) poir.) pear extracts. **Brazilian Journal of Development**, [S.L.], v. 8, n. 3, p. 16915-16930, 2022.

SILVA, Dayane Moreira da. Avaliação da atividade gastroprotetora do extrato etanólico das raízes da *Memora nodosa* (Silva Manso) Miers (Bignoniaceae) e de seu fitoconstituente - Alantoína. 2015. 103 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2015.

SILVA, J. B.; PAIVA, K. A. R.; COSTA, K. M. F. M.; VIANA, G. A.; ARAÚJO JÚNIOR, H. N.; BEZERRA, L. S.; FREITAS, C. I. A.; BATISTA, J. S. Hepatoprotective and antineoplastic potencial of red propolis produced by the bees *Apis mellifera* in the semiarid of Rio Grande do Norte, Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [S.I.], v. 39, n. 9, p. 744-756, set. 2019.

SILVEIRA, A. C.; SOUSA, G. N.; LUZ, M. F.; COSTA, M. M.; BEZERRA, N. V.; ANDRIOLO, R. B. Propriedades biológicas e potencial terapêutico da própolis: uma revisão integrativa da literatura. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, Belém, v. 35, n. 1, p. 65-77, maio 2021.

SILVEIRA, M. A. D.; MENEZES, M. A.; SOUZA, S. P.; GALVÃO, E. B. S; BERRETTA, A. A.; CALDAS, J.; TEIXEIRA, M. B.; GOMES, M. M. D.; DAMIANI, L. P.; BAHIENSE, B. A. Standardized Brazilian green propolis extract (EPP-AF®) in COVID-19 outcomes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 18405, out. 2023.

- SONG, S. H.; KIM, J. E.; SUNG, J. E.; LEE, H. A.; YUN, W. B.; LEE, Y. H.; SONG, H.; HWANG, D. Anti-ulcer effect of Gallarhois extract with anti-oxidant activity in an ICR model of ethanol/hydrochloride acid-induced gastric injury. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 372-382, out. 2019.
- TAKASHIMA, M.; ICHIHARA, K.; HIRATA, Y. Neuroprotective effects of Brazilian green propolis on oxytosis/ferroptosis in mouse hippocampal HT22 cells. **Food And Chemical Toxicology**, [S.L.], v. 132, p. 110669, out. 2019.
- TEIXEIRA, É. W.; MESSAGE, D.; MEIRA, R. M. S. A.; SALATINO, A. Indicadores da origem botânica da própolis: importância e perspectivas. **Boletim de Indústria Animal.**, Nova Odessa, v. 60, n. 1, p. 83-106, mar. 2003.
- TEIXEIRA, T.D.; MACHADO, B.A.S.; BARRETO, G.A.; ANJOS, J. P.; LEAL, I. L.; NASCIMENTO, R. Q.; HODEL, K. V. S.; UMSZA-GUEZ, M.A. Extração de compostos antioxidantes da própolis verde brasileira utilizando ultrassonografia associada a métodos de extração de baixa e alta pressão. **Molecules**, v. 28 n.5, p. 2338, 2023.
- TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Princípios de anatomia e fisiologia**. 14 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019, 1201 p.
- VAN DE GRAAFF, K. M. **Anatomia Humana**. 6.ed. Barueri, São Paulo: Manole, 2003, 866 p.
- VIDAL, F. Potencial da produção de própolis no Nordeste. **Escritório Técnico de Estudos Econômicos do Nordeste**, Fortaleza, v. 1, n. 153, p. 1-9, jan. 2021.
- WAGH, V. D. Propolis: a wonder bees product and its pharmacological potentials. **Advances In Pharmacological Sciences**, [S.I.], v. 2013, p. 1-11, 2013.
- WOISKY R.G.; SALATINO A. Analysis os propolis: some parameters ond prodecure for chemical fuality control. **Journal of Apicultural Research**, [S.I.], v. 37, n. 2, p. 99-105, 1998.
- XIE, X.; REN, K.; ZHOU, Z.; DANG, C.; ZHANG, H. The global, regional and national burden of peptic ulcer disease from 1990 to 2019: a population-based study. **Bmc Gastroenterology**, [S.I.], v. 22, n. 1, p. 1-13, fev. 2022.

ZARATE, M. S. H.; JUÁREZ, M. R. A.; GARCÍA, A. C.; LÓPEZ, C. O.; CHÁVEZ, A. J. G.; GARFIAS, J. J. N. S.; RAMOS, F. A. Flavonoids, phenolic content, and antioxidant activity of propolis from various areas of Guanajuato, Mexico. **Food Science and Technology**, [S.L.], v. 38, n. 2, p. 210-215, abr. 2018.

ZHANG, C.; SHEN, X.; CHEN, J.; JIANG, X.; HU, F. Identification of Free Radical Scavengers from Brazilian Green Propolis Using Off-Line HPLC-DPPH Assay and LC-MS. **Journal of Food Science**, [S.L.], v. 82, n. 7, p. 1602-1607, maio 2017.

ZIPPEL, J.; DETERS, A.; HENSEL, A. Arabinogalactans from Mimosa tenuiflora (Willd.) Poir bark as active principles for wound-healing properties: specific enhancement of dermal fibroblast activity and minor influence on hacat keratinocytes. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 124, n. 3, p. 391-396, jul. 2009.

ZULLKIFLEE, N.; TAHA, H.; USMAN, A. Propolis: its role and efficacy in human health and diseases. **Molecules**, [S.L.], v. 27, n. 18, p. 6120, 19 set. 2022.

ANEXO A – PARECER 039/2022 CEUA UFERSA



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

Mossoró, 10 de novembro de 2022.

PARECER 39/2022

Certificamos que o projeto intitulado **“Potencial antioxidante e gastroprotetor da própolis verde do semiárido do Rio Grande do Norte, Brasil”** sob a responsabilidade de Jael Soares Batista, o qual envolve a produção, manutenção e/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 11.794 de 8 de outubro de 2009 e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFERSA em reunião no dia 10 de novembro de 2022.

Vigência do projeto	Novembro a dezembro de 2023
Espécie/linhagem	Rattus norvegicus / Wistar
N. de Animais	36
Peso/idade	200 g / 60 dias
Sexo	machos
Origem	Biotério da UERN

Coordenador CEUA-UFERSA