

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

FABIO PACHECO PEREIRA DA COSTA

**ANÁLISE BIOQUÍMICA DOS PARÂMETROS SANGUÍNEOS DE INDIVÍDUOS
NORMAIS E COM OSTEOARTROSE EM USO ORAL DE UMA PREPARAÇÃO DE
EXTRATO DE PRÓPOLIS VERMELHA DA ABELHA *APIS MELLIFERA*.**

Maceió

2020

FABIO PACHECO PEREIRA DA COSTA

**ANÁLISE BIOQUÍMICA DOS PARÂMETROS SANGUÍNEOS DE INDIVÍDUOS
NORMAIS E COM OSTEOARTROSE EM USO ORAL DE UMA PREPARAÇÃO DE
EXTRATO DE PRÓPOLIS VERMELHA DA ABELHA *APIS MELLIFERA*.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof. Dra. Magna Suzana Alexandre Moreira.

Coorientadora: Prof. Dra. Gabriela Muniz de Albuquerque Melo

Maceió

2020

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

- C837a Costa, Fabio Pacheco Pereira da.
Análise bioquímica dos parâmetros sanguíneos de indivíduos normais e com osteoartrose em uso oral de uma preparação de extrato de própolis vermelha da abelha *Apis mellifera* / Fabio Pacheco Pereira da Costa. – 2020.
152 f. : il. color.
- Orientadora: Magna Suzana Alexandre Moreira.
Co-orientadora: Gabriela Muniz de Albuquerque Melo.
Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2020.
- Bibliografia: f. 125-138.
Anexos: f. 139-152.
1. Própole. 2. Osteoartrite. 3. Hematologia clínica. 4. Bioquímica clínica. I. Título.
- CDU: 616.72-002:577.1:638.135



Ata de Exame de Defesa de Dissertação

Aos **dezesesseis dias** do mês de **julho de 2020**, às oito horas e trinta minutos, reuniu-se, via videoconferência, a banca examinadora composta pelas docentes doutoras, Magna Suzana Alexandre Moreira e Aline Cavalcante de Queiroz, e pelo docente doutor, João Xavier de Araújo Júnior, para o exame de defesa da dissertação intitulada: “**Análise bioquímica dos parâmetros sanguíneos de indivíduos normais e com osteoartrose em uso oral de uma preparação de extrato de própolis vermelha da abelha *Apis mellifera***”, elaboradora pelo mestrado **Fábio Pacheco Pereira da Costa**, regularmente matriculado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Nível Mestrado, sob a orientação da **Profa. Dra. Magna Suzana Alexandre Moreira**, que presidiu os trabalhos. Em seguida, reunidos em sessão secreta às 12h horas, os examinadores consideram a dissertação (**X**) **APROVADA** OU () **APROVADA COM RESTRIÇÃO**, emitindo o seguinte parecer: constatou-se que o trabalho está muito bem escrito, tendo o aluno acatado todas as solicitações da banca de qualificação durante a defesa, além de apresentar uma discussão sólida e atualizada acerca de seus resultados. Diante do exposto, considero o mestrando aprovado.

Nada mais havendo a tratar, a sessão foi encerrada às 12h30 horas e eu, Daniel de Brito Ricarte, Secretário do PPGCF, Mestrado, lavrei a presente ata que segue assinada pela Banca Examinadora e pelo Mestrando.

Maceió, 16 de julho de 2020

Presidente (Orientadora): Profa. Dra. Magna Suzana Alexandre Moreira

Examinador Interno: Prof. Dr. João Xavier de Araújo Júnior

Examinadora Externa: Profa. Dra. Aline Cavalcante de Queiroz

Examinador Externo: Prof. Dr. Anderson Brandão Leite

Mestrando: Fábio Pacheco Pereira da Costa

Um grande homem, o melhor ser humano que conheci e que tive a felicidade de poder chamá-lo de pai. O seu legado foi imenso, muitos ensinamentos que me passou, pelos quais serei eternamente grato. Se hoje sou alguém na vida, é porque tive o exemplo de um pai batalhador. Há um pouco do meu pai em mim, pois não passamos neste mundo sem deixar a nossa marca naqueles que amamos.

(in memoriam)

AGRADECIMENTOS

A Deus por essa conquista alcançada, por me dares muito mais do que eu preciso, e por me abençoares muito mais do que eu mereço. Obrigado por me permitir errar, aprender e crescer, por sua eterna compreensão e tolerância e por seu infinito amor.

Em especial agradeço a minha amada família, meu maior tesouro, meu amparo e meu amor incondicional. Sem eles eu não seria nada, pois com eles eu tenho minha principal fonte de carinho e amor. Deus foi muito generoso comigo quando me abençoou com uma família especial.

A professora Dra. Magna Suzana Alexandre Moreira, que apesar da intensa rotina de sua vida acadêmica aceitou me orientar com competência, profissionalismo, dedicação e paciência durante esse projeto tão importante. Obrigado pela oportunidade de acreditar em mim. Tenho a certeza que não chegaria neste ponto sem o seu apoio, conhecimento e inteligência. É uma imensa honra em fazer parte de grupo tão valioso de pesquisa liderado por uma pessoa tão fantástica.

A minha coorientadora, Gabriela Muniz de Albuquerque Melo, a primeira incentivadora que me encorajou, aconselhou e apoiou em momentos importantes. Sou grato pela nossa amizade.

Gostaria de deixar o meu profundo agradecimento a minha colega e parceira de pesquisa, Dra. Camila de Barros Prado Moura Sales, por toda a ajuda e apoio durante todo esse período tão importante, em contribuir para este trabalho uma válida experiência de aprendizagem.

Agradeço a colaboração à professora Dra. Flávia de Barros Prado Moura, pois sua participação e seus conhecimentos demonstrados foram fundamentais para a concretização dos estudos com a própolis vermelha. Em especial do Grupo de Pesquisa em Imunofarmacologia da UFAL.

Quero agradecer à Universidade Federal de Alagoas – UFAL e a todos os meus professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, pela excelência da qualidade das aulas ministradas e comprometimento técnico.

Gratidão aos estudantes e colegas, Paulo Felipe da Silva Araújo, Renata Isabelle Alves de Barros e Anderson dos santos Vasconcelos e José Valmir santos de Lima, que dedicaram inúmeras horas de colaboração no recrutamento e coletas sanguíneas dos voluntários e foram essenciais para que este trabalho fosse concluído satisfatoriamente.

Manifesto meu agradecimento a Associação dos Criadores de Abelha de Japaratinga – ACAJA, composta pelos apiários situados no município alagoano de Japaratinga /Alagoas, por ceder a resina de própolis vermelha, nossa protagonista na pesquisa.

Aos meus colegas estudantes do programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas Federal, pela troca de ideias e ajuda mútua. Juntos conseguimos avançar e ultrapassar todos os obstáculos.

Ao professor Dr. Ticiano Gomes do Nascimento, pela simpatia, incentivo e pela disponibilidade que sempre demonstrou em nossas boas conversas informais.

Meu respeitoso agradecimento ao Dr. João Xavier de Araújo Junior e a Dra. Aline Cavalcante de Queiroz, pela disponibilidade e contribuição como parte da banca examinadora deste trabalho.

Meus sinceros agradecimentos às amigas, Tamires Alves do Nascimento e Suellen Maria Albuquerque da Silva, pela cooperação técnica em momentos importantes.

Quero agradecer a Daniel de Brito Ricarte, técnico em assuntos educacionais do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, pela a atenção e orientação para as soluções dos inúmeros problemas ocorridos, durante meu período como discente.

A todos os amigos e colegas do grupo de pesquisa em Imunofarmacologia da UFAL, que de uma forma direta ou indireta, contribuíram e auxiliaram na elaboração do presente estudo, pela paciência, atenção e força que prestaram em diversos momentos.

RESUMO

A própolis vermelha brasileira consiste de uma mistura resinosa produzida por abelhas da espécie *Apis mellífera*, que desde 2007 é classificada como o 13º tipo de própolis característica do Brasil. Nos últimos anos têm sido avaliadas suas aplicações no tratamento de doenças articulares, seus efeitos sobre parâmetros bioquímicos utilizados como indicadores no apontamento de ações biológicas e possíveis toxicidades decorrentes da sua ingestão. O presente trabalho teve como objetivo analisar os parâmetros sanguíneos de indivíduos normais e com osteoartrose quanto às possíveis toxicidades do uso oral do extrato etanólico da própolis vermelha. Foi realizado um ensaio bioquímico hematológico, duplo cego, randomizado e controlado por placebo (Comitê de Ética em Pesquisa da UFAL, número de registro: 2.059.400). Participaram do estudo 42 indivíduos, que foram administrados com 1 mL do extrato da própolis ou do placebo, diariamente, por 30 dias. Durante este período e 30 dias após a suspensão do extrato da própolis, foram analisadas as concentrações séricas de Lactato Desidrogenase (LDH), da Proteína C Reativa (PCR), dos perfis bioquímicos da função hepática, renal, lipídico, glicemia e o hemograma. A partir das análises bioquímicas, foi constatado que os resultados em todos os perfis avaliados se dispuseram prevalentemente dentro dos seus respectivos limites normais, sendo demonstrado que a administração do extrato da própolis não acarretou em alterações sobre os perfis bioquímicos da função hepática, renal, glicemia e concentrações séricas da LDH, o que indicou a ausência de citotoxicidades. Além disso, foram observadas diminuições nos níveis séricos da PCR, o que apontou para ações anti-inflamatórias da própolis vermelha, e também diminuições do colesterol total e da fração LDL, ocorrendo de forma paralela a manutenção dos níveis de HDL. As análises do hemograma não apontaram variações fora dos limites normais dos parâmetros eritrocitários ou das contagens de plaquetas, sendo observadas elevações discretas no número de leucócitos totais. Os resultados dos voluntários com o diagnóstico de osteoartrose apresentaram o mesmo padrão observado nos pacientes normais, também demonstrando indícios de ações benéficas e a segurança na aplicação da própolis vermelha em quadros de doenças articulares. Concluiu-se que a administração do extrato etanólico da própolis vermelha não acarretou em toxicidades sobre nenhum dos perfis ou grupos de voluntários avaliados neste trabalho.

Palavras - Chave: Própolis Vermelha. Osteoartrose. Análises bioquímicas e hematológicas.

ABSTRACT

Brazilian red propolis consists of a resinous mixture produced by *Apis mellifera* bees, which since 2007 It is classified as the 13° type of propolis characteristic of Brazil. In the recent years it has been evaluated their applications in the treatment of joint diseases, their effects on biochemical parameters used as indicators for the appointment of biological activities and possible toxic effects arising from your intake. The present work aimed to analyze the blood parameters of normal individuals and with osteoarthritis regarding possible toxicities from the oral use of ethanol extract of red propolis. A hematological biochemical assay, double-blind, randomized and placebo controlled was performed (UFAL Research Ethics Committee, registration number: 2.059.400). 42 individuals participated in this study, who were administered with 1 mL of propolis extract or placebo, daily, for 30 days. During this period and 30 days after the suspension of propolis extract, they were analysed the serum concentrations of Lactate Dehydrogenase (LDH), C-Reactive Protein (CRP), biochemical profiles of liver, kidney, lipid, blood glucose and complete blood count. From the biochemical analyzes, it was found that the results in all the evaluated profiles were predominantly available within their respective normal limits, It has been demonstrated that administration of propolis extract did not result in changes in the biochemical profiles of liver function, kidney, blood glucose and serum LDH concentrations, which indicated the absence of cytotoxicities. Futhermore, decreases in serum CRP levels were observed, which indicated anti-inflammatory actions of red propolis, and also decreases in total cholesterol and LDL fraction, in parallel with the constancy of HDL levels. The complete blood count analyzes did not indicate variations outside the normal range of erythrocytic parameters or platelet counts, been observed slight increases in total leukocytes counts. The results of the volunteers with a diagnosis of osteoarthritis showed the same pattern observed in normal patients, also showing evidence of beneficial actions and safety in the application of red propolis in cases of joint diseases. It was concluded that the administration of the ethanol extract of red propolis did not cause toxicities on neither of the profiles or groups of volunteers evaluated in this work.

Palavras - Chave: Red Propolis. Osteoarthritis. Biochemical and hematological analyses.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - A = Favo de mel de caixa de abelhas em apicultura de Alagoas. B = Abelha <i>A. mellifera</i> em alecrim-do-campo (<i>Baccharis dracunculifolia</i>).	26
Figura 2 - A = Fresta da caixa de abelhas preenchida com própolis vermelha B = Interior da colmeia de <i>A. mellifera</i> com a resina produzida pelas abelhas.....	26
Figura 3 - A = Exsudato vermelho em <i>D. ecastophyllum</i> . B = <i>A. mellifera</i> coletando resina vermelha na planta.	29
Figura 4 - A = Folhas de <i>D. ecastophyllum</i> . B = Foto aproximada dos ramos.	30
Figura 5 - A = Flores características de <i>D. ecastophyllum</i> . B = Fruto com tonalidade esverdeada.	30
Figura 6 - A = Área de Indicação Geográfica estabelecida pelo INPI. B = Capital de Alagoas e municípios adjacentes. C = Município Alagoano de Japaratinga.	31
Figura 7 – Esquemático das principais abordagens terapêuticas no tratamento da osteoartrose.	37
Figura 8 – A= Colmeia de abelhas em apiário situado no município de Japaratinga. B = Interior da colmeia com demonstração da resina produzida pelas abelhas.	47
Figura 9 – Passo a passo na recepção e preparo para coleta de sangue.	50
Figura 10 – Procedimento de coleta de sangue pelo método a vácuo.	51
Figura 11 – A = Rotaevaporador utilizado no processamento do extrato. B = Remoção do excesso de solvente no EEPV.	52
Figura 12 – A = Solução estoque do EEPV. B = Frascos dispensados aos voluntários do estudo.	53
Figura 13 – Procedimentos de limpeza e controle de qualidade do analisador hematológico.	55
Figura 14 – Fluxograma do processamento e controle de qualidade nas rotinas de análise laboratorial.	56
Figura 15 – Fluxograma da seleção dos testes de análise estatística utilizados.	57
Figura 16 – Valores médios de LDH nos 4 cenários de estudo.	61

Figura 17 – Valores médios da PCR nos 4 cenários de estudo.	64
Figura 18 – Valores médios de TGO nos 4 cenários de estudo.	68
Figura 19 – Valores médios de TGP nos 4 cenários de estudo.	70
Figura 20 – Valores médios de BTF nos 4 cenários de estudo.	76
Figura 21 – Valores médios de PTF nos 4 cenários de estudo.	82
Figura 22 – Valores médios de UR nos 4 cenários de estudo.	85
Figura 23 – Valores médios de CR nos 4 cenários de estudo.	89
Figura 24 – Valores médios de AU nos 4 cenários de estudo.	92
Figura 25 – Valores médios de Na ⁺ e K ⁺ nos 4 cenários de estudo.	96
Figura 26 – Valores médios de TRI nos 4 cenários de estudo.	99
Figura 27 – Valores médios de COL e Frações nos 4 cenários de estudo.	104
Figura 28 – Valores médios de GLI nos 4 cenários de estudo.	108
Figura 29 – Valores médios dos Índices Eritrocitários nos 4 cenários de estudo. ...	114
Figura 30 – Valores médios de PLT nos 4 cenários de estudo.	118
Figura 31 – Valores médios do WBC nos 4 cenários de estudo.	121

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Valores de referência do eritrograma de homens e mulheres adultos. ...	39
Tabela 2	– Valores de referência leucocitários para homens e mulheres adultos. ...	40
Tabela 3	– Valores de referência adotados nas rotinas laboratoriais do HUPAA.	41
Tabela 4	– Níveis de significância gerados a partir dos resultados de LDH.	59
Tabela 5	– Valores médios dos resultados de LDH nos 4 cenários de estudo.	60
Tabela 6	– Níveis de significância gerados a partir dos resultados da PCR.	62
Tabela 7	– Valores médios dos resultados da PCR nos 4 cenários de estudo.	63
Tabela 8	– Níveis de significância gerados a partir dos resultados de TGO.	66
Tabela 9	– Valores médios dos resultados de TGO nos 4 cenários de estudo.	67
Tabela 10	– Níveis de significância gerados a partir dos resultados de TGP.	68
Tabela 11	– Valores médios dos resultados de TGP nos 4 cenários de estudo.	69
Tabela 12	– Níveis de significância gerados a partir dos resultados da BT.	72
Tabela 13	– Níveis de significância gerados a partir dos resultados da BD.	72
Tabela 14	– Níveis de significância gerados a partir dos resultados da BI.	73
Tabela 15	- Valores médios dos resultados de BTF no cenário 1.	74
Tabela 16	- Valores médios dos resultados de BTF no cenário 2.	74
Tabela 17	- Valores médios dos resultados de BTF no cenário 3.	75
Tabela 18	- Valores médios dos resultados de BTF no cenário 4.	75
Tabela 19	– Níveis de significância gerados a partir dos resultados de PT.	78
Tabela 20	– Níveis de significância gerados a partir dos resultados de ALB.	78
Tabela 21	– Níveis de significância gerados a partir dos resultados de GLO.	79
Tabela 22	– Valores médios dos resultados de PTF no cenário 1.	79
Tabela 23	– Valores médios dos resultados de PTF no cenário 2.	80
Tabela 24	– Valores médios dos resultados de PTF no cenário 3.	81
Tabela 25	– Valores médios dos resultados de PTF no cenário 4.	81

Tabela 26 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados de UR.	84
Tabela 27 – Valores médios dos resultados da UR nos 4 cenários de estudo.	84
Tabela 28 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados de CR.	87
Tabela 29 – Valores médios dos resultados da CR nos 4 cenários de estudo.	88
Tabela 30 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados de AU.	90
Tabela 31 – Valores médios dos resultados ao AU nos 4 cenários de estudo.	91
Tabela 32 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados de Na ⁺	93
Tabela 33 – Valores médios dos resultados da Na ⁺ nos 4 cenários de estudo.	94
Tabela 34 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados de K ⁺	94
Tabela 35 – Valores médios dos resultados do K ⁺ nos 4 cenários de estudo.	95
Tabela 36 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados de TRI.	97
Tabela 37 – Valores médios dos resultados de TRI nos 4 cenários de estudo.	98
Tabela 38 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados de COL.	99
Tabela 39 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados de HDL.	100
Tabela 40 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados de LDL.	100
Tabela 41 - Valores médios dos resultados de COL e Frações no cenário 1.	101
Tabela 42 - Valores médios dos resultados de COL e Frações no cenário 2.	102
Tabela 43 - Valores médios dos resultados de COL e Frações no cenário 3.	102
Tabela 44 - Valores médios dos resultados de COL e Frações no cenário 4.	103
Tabela 45 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados de GLI.	106
Tabela 46 – Valores médios dos resultados da GLI nos 4 cenários de estudo.	107
Tabela 47 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados do RBC.	109
Tabela 48 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados da Hb.	110
Tabela 49 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados do Ht.	110
Tabela 50 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados do RDW.	111
Tabela 51 - Valores médios dos resultados do Eritrograma no cenário 1.	111

Tabela 52 – Valores médios dos resultados do Eritrograma no cenário 2.....	112
Tabela 53 – Valores médios dos resultados do Eritrograma no cenário 3.....	113
Tabela 54 – Valores médios dos resultados do Eritrograma no cenário 4.....	113
Tabela 55 – Níveis de significância gerados a partir das contagens de PLT.....	116
Tabela 56 – Valores médios dos resultados da PLT nos 4 cenários de estudo.	117
Tabela 57 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados do WBC.	119
Tabela 58 – Valores médios das contagens do WBC nos 4 cenários de estudo....	120

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação das variedades de própolis no Brasil.	28
--	----

LISTA DE ANEXOS

Anexo A – Valores de referência hematológicos disponibilizados pelo PNCQ.	139
Anexo B – Parecer do comitê de ética em pesquisa.	141

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice A - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	146
Apêndice B – Ficha cadastral dos voluntários da pesquisa.....	149
Apêndice C – Ficha de avaliação física funcional.	150
Apêndice D – Ficha de acompanhamento diário do uso da própolis.	152

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- ACAJA** - Associação dos Criadores de Abelha de Japaratinga
- AINES** - Anti-Inflamatórios Não Esteroidais
- ALB** - Albumina
- AU** - Ácido Úrico (AU)
- BD** - Bilirrubina Direta
- BI** - Bilirrubina Indireta
- BT** - Bilirrubina Total
- BTF** - Bilirrubina Total e Frações
- CHCM** - Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
- COL** - Colesterol Total
- CR** - Creatinina
- CRP** - C-Reactive Protein
- CRAD** - Centro de Referência em Recuperação de Áreas Degradadas do Baixo São Francisco
- DPPH** - 2,2-difenil-1-picril-hidrazil
- EEPV** - Extrato Etanólico da Própolis Vermelha
- EHPV** - Extrato Hidroalcoólico da Própolis Vermelha
- GLI** - Glicose
- GLO** - Globulinas
- Hb** - Hemoglobina
- HCM** - Hemoglobina Corpuscular Média
- HDL** - High Density Lipoprotein
- Ht** - Hematócrito
- HUPAA** - Hospital Universitário Professor Alberto Antunes
- IG** - Indicação Geográfica
- INPI** - Instituto Nacional da Propriedade Industrial
- K⁺** - Potássio
- LaFI** - Laboratório de Farmacologia e Imunidade
- LDH** - Lactato Desidrogenase
- LDL** - Low-Density Lipoprotein
- Na⁺** - Sódio
- PCR** - Proteína C Reativa

PL - Placebo

PLT - Plaquetas

PNCQ - Programa Nacional de Controle de Qualidade

PT - Proteínas Totais

PTF - Proteínas Totais e Frações

PV - Própolis Vermelha

PV-DOR - Própolis Vermelha e Diagnóstico de Osteoartrose

PV-PL - Própolis Vermelha e Placebo

RBC - Red Blood Cell

RDW - Red Cell Distribution Width

SUS - Sistema Único de Saúde

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TGO - Transaminase Glutâmico-Oxalacética

TGP - Transaminase Glutâmico Pirúvica

TRI - Triglicerídeos

UFAL - Universidade Federal de Alagoas

UR - Ureia

VCM - Volume Corpuscular Médio

VLDL - Very-Low-Density Lipoproteins

WBC - White Blood Cell

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	22
2.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	25
2.1.	Própolis Vermelha	25
2.1.1.	Produtos naturais.	25
2.1.2.	Histórico	27
2.1.3.	Classificação das Própolis.....	27
2.1.4.	Origem Botânica.....	29
2.1.5.	Indicação geográfica	30
2.1.6.	Composição química	31
2.1.7.	Ações biológicas	32
2.1.7.1.	Microbiológica	32
2.1.7.2.	Antioxidante	33
2.1.7.3.	Anticancerígena	34
2.1.7.4.	Anti-inflamatória	34
2.2.	Osteoartrose	35
2.2.1.	Patologias articulares e características da osteoartrose	35
2.2.2.	Osteoartrose do joelho	36
2.2.3.	Tratamento.....	36
2.3.	Exames Laboratoriais.....	37
2.3.1.	Relevância clínica	37
2.3.2.	Hemograma	38
2.3.3.	Perfis bioquímicos	41
2.3.3.1.	Provas laboratoriais de dano celular e processos inflamatórios.....	42
2.3.3.2.	Perfis bioquímicos hepáticos	42
2.3.3.3.	Perfis bioquímicos renais	43
2.3.3.4.	Perfis lipídicos	44
2.3.3.5.	Perfil glicêmico	45
3.	OBJETIVOS.....	46
3.1.	Objetivo geral	46
3.2.	Objetivos específicos.....	46
4.	METODOLOGIA	47
4.1.	Própolis Vermelha	47
4.1.1.	Coleta da resina	47

4.2.	Pesquisa Clínica.....	47
4.2.1.	Crterios de participao e excluso	47
4.2.2.	Grupos experimentais	48
4.2.3.	Coletas de sangue	49
4.2.3.1.	Preparo dos pacientes.....	49
4.2.3.2.	Coleta pelo mtodo a vcuo	50
4.3.	Anlises Laboratoriais	52
4.3.1.	Produo do extrato	52
4.3.2.	Anlises hematolgicas.....	53
4.3.3.	Anlise de perfis bioqumicos	55
4.4.	Anlise estatstica	57
5.	RESULTADOS E DISCUSSOES	59
5.1.	Parmetro enzimtico de dano celular (Lactato Desidrogenase - LDH)...	59
5.2.	Marcador de Processos Inflamatrios (Proteína C Reativa - PCR).....	62
5.3.	Perfis Bioqumicos.....	66
5.3.1.	Enzimas da Funo Hepática (TGO e TGP).....	66
5.3.2.	Proteínas da Funo Hepática	72
5.3.2.1.	Bilirrubinas Totais e Fraes (BTF)	72
5.3.2.2.	Proteínas Totais e Fraes (PTF).....	78
5.3.3.	Parmetros da Funo renal	83
5.3.3.1.	Ureia (UR)	83
5.3.3.2.	Creatinina (CR)	87
5.3.3.3.	Ácido Úrico (AU).....	90
5.3.3.4.	Eletrólitos Séricos (Na ⁺ e K ⁺).....	93
5.3.4.	Parmetros do Perfil Lipídico (TRI, COL, HDL e LDL)	97
5.3.5.	Dosagem da Glicose (GLI)	106
5.4.	Hemograma	109
5.4.1.	Eritrograma	109
5.4.2.	Contagem de Plaquetas (PLT)	116
5.4.3.	Contagem Global de Leucócitos (WBC)	119
6.	CONCLUSÃO	124
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	125
8.	ANEXOS	139
9.	APÊNDICES	146

1. INTRODUÇÃO

Os produtos naturais têm sido amplamente investigados como fonte potencial de novos e ativos agentes terapêuticos (BUENO-SILVA et al., 2013a; NEWMAN; CRAGG, 2012; HONG et al., 2017). Entre os produtos naturais, a própolis é uma fonte rica de compostos biologicamente ativos que exibem atividades potenciais de ampla abrangência clínica e farmacêutica, por conta disto ela tem sido utilizada em todo o mundo pela medicina tradicional há séculos nas mais diversas aplicações (SFORCIN; BANKOVA, 2011). Entretanto, ainda na atualidade, estudos buscam conhecer possíveis alterações por toxicidade provenientes do uso oral da própolis vermelha (LUSTOSA et al., 2008; MORSY et al., 2016).

A palavra própolis é de origem grega, decorrente de *pro*, em defesa de e *polis*, cidade. Implica, portanto, um produto envolvido na defesa da comunidade das abelhas (TORETI et al., 2013). Dentre as diversas variedades existentes, a própolis brasileira consiste de uma mistura resinosa produzida por abelhas da espécie *Apis mellifera*, a qual através da coleta de inúmeras fontes vegetais, que variam conforme seu *habitat*, e de partes diversas de plantas, como brotos, botões florais e exsudatos resinosos, misturados com suas secreções salivares, origina um material balsâmico de cores e consistência variadas (BUENO-SILVA et al., 2013a; FROZZA et al., 2013; SFORCIN; BANKOVA, 2011).

Em geral a própolis inclui em sua composição aproximadamente 50% de resinas e bálsamo, 30% de cera, 10% de óleos essenciais e aromáticos, 5% de pólen e 5% de outras substâncias. Contém também uma variedade de compostos químicos, tais como álcoois, cetonas, esteroides, compostos inorgânicos e polifenóis como ácidos e aldeídos fenólicos (FROZZA et al., 2013; HUANG et al., 2014; BABAEI et al., 2016), sendo os flavonóides e isoflavonóides apontados como de maior relevância clínica (NETO et al., 2017; TELES et al., 2015), provendo ao composto uma vasta gama de atividades biológicas.

Entre essas atividades destacam-se como principais a antibacteriana (RIGHI et al., 2011; NETO et al., 2017; SILVA et al., 2017), antifúngica (MENDONÇA, L. et al., 2015), anti-inflamatória (FRANCHIN et al., 2016; BUENO-SILVA et al., 2016), antioxidante (FROZZA et al., 2013; SILVA et al., 2017), e anticancerígenas (FROZZA et al., 2013; NANI et al., 2018). É importante ressaltar que, dentre estas propriedades

da própolis vermelha brasileira, tem despertado interesse científico também a sua capacidade anti-inflamatória, relatada abundantemente na literatura (BUENO-SILVA et al., 2015).

Entre as doenças inflamatórias, as reumáticas são de grande impacto tanto na vida dos indivíduos bem como nas sociedades em todo o mundo, assim, são responsáveis por incapacidades físicas e diminuição da produtividade. A artrose é um exemplo de doença crônica incapacitante, que pode resultar em uma série de prejuízos para a saúde, a exemplo: dores musculoesqueléticas, rigidez nas articulações, perda da amplitude dos movimentos, fraqueza muscular e lesões articulares (MOREIRA; AFONSO; ARAÚJO, 2014; CONCEIÇÃO et al., 2016).

O tratamento preconizado neste grupo de patologias se inicia com a reabilitação, controle do peso corporal, uso de analgésicos opióides, a exemplo o tramadol e anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Tais medicamentos, apesar de eficientes, possuem efeitos indesejáveis ao organismo, assim justifica-se a busca por novos medicamentos que gerem menos efeitos colaterais (MOREIRA; AFONSO; ARAÚJO, 2014; JOSÉ, 2013).

Estudos realizados para avaliar a eficácia terapêutica do Extrato Etanólico da Própolis Vermelha (EEPV), administrado por via oral *in vivo* em animais, em diversos agravos clínicos, por meio da avaliação laboratorial dos parâmetros bioquímicos sanguíneos do soro e hematológicos do sangue total, tem apontado resultados promissores na avaliação da toxicidade e efeitos benéficos da própolis vermelha (FROZZA et al., 2013; TELES et al., 2015; MORSY et al., 2016; SILVA et al., 2015).

Os perfis bioquímicos e enzimáticos do soro, como ureia, creatinina e ácido úrico para avaliação da função renal (TELES et al., 2015; SILVA et al., 2015), enzimas Transaminase Glutâmico-Oxalacética (TGO) e Transaminase Glutâmico Pirúvica (TGP), Fosfatase Alcalina (FA), para avaliação da função hepática, dosagem glicêmica para avaliação dos níveis séricos de glicose (MORSY et al., 2016; SILVA et al., 2015; VEGA et al., 2014), Triglicerídeos (TRI), Colesterol Total (COL) e frações para avaliação dos níveis de lipídeos (SILVA et al., 2015), são os parâmetros que vêm sendo aferidos e apontados como de maior relevância clínica nos estudos com extratos de própolis vermelha.

Além disso, estudos com a própolis vermelha têm utilizado parâmetros hematológicos do hemograma como contagens de eritrócitos (RBC, do inglês *Red Blood Cell*), determinação do Hematócrito (Ht), concentrações de Hemoglobina (Hb) e contagens leucocitárias totais (WBC, do inglês *White Blood Cells*), estes destinados clinicamente para avaliar processos de ordem anêmica e infecciosas (MORSY et al., 2016; YONAR et al., 2012; CORRIGAN; HIRSCHFIELD, 2015; ORSI et al., 2017).

Em observações anteriores, constatou-se, através de pesquisas realizadas na Universidade Federal de Alagoas (UFAL) pelos grupos das professoras Magna Suzana Alexandre Moreira (Laboratório de Farmacologia e Imunidade, LaFI) e Flávia Barros Prado Moura (Centro de Referência em Recuperação de Áreas Degradadas do Baixo São Francisco, CRAD), melhora nas dores, capacidade de movimentação e força muscular em indivíduos com dores articulares, além de melhora nas atividades laborais e sintomas de depressão com uso da própolis vermelha de Alagoas, conforme informações da Associação dos Criadores de Abelhas de Japaratinga. No entanto, este trabalho buscou, através da análise bioquímica dos parâmetros sanguíneos, verificar a ausência ou baixa toxicidade provenientes do EEPV administrados por via oral em humanos.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Própolis Vermelha

2.1.1. Produtos naturais.

Os produtos naturais consistem em plantas, raízes, folhas, resinas, frutos e afins, que são usados por comunidades rurais, povos indígenas ou mesmo pela medicina popular (NEWMAN; CRAGG, 2012; SONG et al., 2012; SCHNEIDER et al., 2012). O uso destes produtos, ou mesmo fitoterápicos no tratamento de doenças, tem crescido em todo o mundo sendo uma prática milenar historicamente construída na sabedoria do senso comum nos indivíduos. Desde os homens primitivos que buscavam na natureza as soluções para os diversos males que os acometiam, até as primeiras farmacopeias que por milhares de anos, em diversos locais do mundo, dispunham de produtos naturais os quais tinham direção de serem usados na forma de chás, infusões ou outras formulações para o tratamento de enfermidades (COSTA, 2009; ALVIM et al., 2006).

Nas américas, devido a grande variedade de espécies vegetais e a complexidade dos biomas que as compõem, as diversas comunidades fazem uso de produtos naturais rotineiramente com fins medicinais e na busca por uma melhor qualidade de vida (HONG et al., 2017; PIRIZ et al., 2013). Diante deste cenário, a comunidade científica tem investigado estes produtos como potenciais fontes de novos e ativos agentes terapêuticos, sendo eles de grande valia no processo de descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos (MENDONÇA, I. et al., 2015; NEWMAN; CRAGG, 2012).

Desde o início dos anos 2000, a demanda por produtos naturais originados das abelhas tem aumentado, em grande parte pelo seu elevado valor nutricional e suas aplicações na medicina preventiva e curativa (WEHBE et al., 2019; MENEZES et al., 2010; TEIXEIRA et al., 2003). Destaca-se o sucesso na fabricação de geleia real, pólen, mel e a própolis (BANKOVA; POPOVA; TRUSHEVA, 2018).

O mel, que consiste numa substância açucarada natural é produzido por abelhas a partir do néctar de flores ou secreções de partes vivas das plantas presentes no derredor da colmeia e, uma vez depositadas em seu interior, são processadas e maturadas nos favos, conforme demonstrado na Figura 1. Esse artigo representa um

produto comum na dieta de muitos indivíduos, sendo amplamente utilizado por conta de suas propriedades nutracêuticas (HILLS et al., 2019; SCHNEIDER et al., 2012; MONTENEGRO; MEJÍAS, 2013).

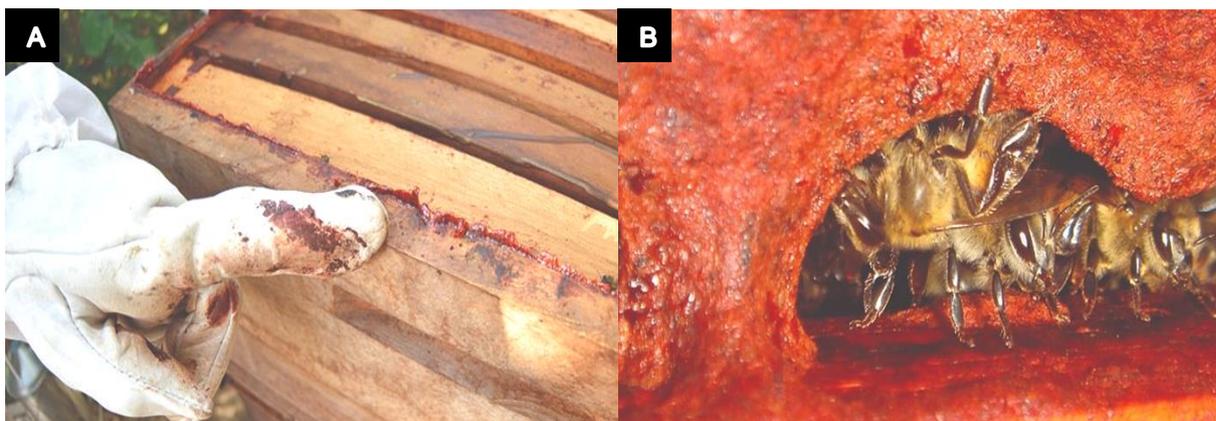
Figura 1 - A = Favo de mel de caixa de abelhas em apicultura de Alagoas. B = Abelha *A. mellifera* em alecrim-do-campo (*Baccharis dracunculifolia*).



Fonte: A - <https://datasebrae.com.br/ig-manguezais-de-alagoas/>; B - BELMIRO, 2011.

Neste contexto, ao contrário do mel, um outro produto não alimentício fabricado pelas abelhas, também a partir de fontes vegetais nas proximidades do apiário é a própolis. Uma resina que é utilizada para reparar os favos de mel, para selar pequenas frestas, alisar as paredes internas, embalsamar insetos mortos, bem como proteger a colmeia contra a invasão de micro-organismos, conforme demonstrado na Figura 2 (NETO et al., 2017; HUANG et al., 2014; MORSY et al., 2013; YONAR et al., 2012; CABRAL et al., 2009). Segundo Salatino et al. (2005), a própolis protege a colônia de doenças, como infecções bacterianas devido as suas atividades antissépticas e propriedades antimicrobianas.

Figura 2 - A = Fresta da caixa de abelhas preenchida com própolis vermelha B = Interior da colmeia de *A. mellifera* com a resina produzida pelas abelhas.



Fonte: <https://datasebrae.com.br/ig-manguezais-de-alagoas/>

2.1.2. Histórico

Ao longo da história, um dos muitos produtos naturais utilizados pela humanidade tem sido a própolis. A sociedade egípcia reconhecia suas inúmeras propriedades e fazia uso deste produto no processo de embalsamamento dos corpos de seus nobres em preparo para a mumificação. Na Grécia antiga, Hipócrates a adotou como cicatrizante interno e externo e em Roma os médicos faziam uso de suas propriedades medicinais no tratamento de uma série de quadros, sendo referida por Plínio, historiador romano, como medicamento capaz de agir na redução de dores e inchaços (PEREIRA et al., 2015; PARK; ALENCAR; AGUIAR, 2002; CASTALDO; CAPASSO, 2002).

Na África do Sul, no final do século XIX, foi amplamente utilizada devido às suas propriedades cicatrizantes (PEREIRA; SEIXAS; AQUINO NETO, 2002). Na União Soviética, Bulgária, Tchecoslováquia e Polônia, nas décadas de 1950 a 1960, a própolis começou a ser reconhecida como uma opção de tratamento em doenças de ordem diversa, considerando os resultados satisfatórios de seu uso em agravos como faringite, rinite crônica, amigdalite e asma brônquica (SALATINO et al., 2005).

Na metade da década de 80, com novas descobertas publicadas, ocorreu uma maior valorização do produto e um crescimento progressivo no interesse do mercado mundial pela própolis. Ao final da década de 90, foram desenvolvidos por cientistas brasileiros diversos estudos focados no entendimento das propriedades farmacológicas da própolis brasileira (RITA et al., 2013; SALATINO et al., 2005).

Em 2007, no estado brasileiro de Alagoas, pela primeira vez a própolis vermelha brasileira foi caracterizada e classificada como variedade distinta das demais classes de própolis reconhecidas no Brasil, sendo a partir daí identificados parâmetros como sua origem botânica, características físico-químicas, bem como seus constituintes químicos e biomarcadores (DAUGSCH et al., 2008; SILVA et al., 2008; ALENCAR et al., 2007).

2.1.3. Classificação das Própolis

Existem inúmeros tipos de própolis, que tem como principais distinções as espécies de planta provedoras da resina que as originam e sua coloração característica, por exemplo, amarela, verde, marrom ou vermelha (NASCIMENTO et

al., 2018; BANKOVA; CASTRO; MARCUCCI, 2000). Park et al. (2002) propôs uma classificação das própolis características do Brasil, inicialmente identificando em seu trabalho 12 grupos distintos, caracterizados com base em sua composição e propriedades físico-químicas (Quadro 1).

Quadro 1 – Classificação das variedades de própolis no Brasil.

Grupo	Cor	Origem Botânica	Origem Geográfica	Indicação Geográfica (n° IG)	Substâncias Solúveis em Etanol (%)	Composição característica	Referência
1	Amarelo	-	Sul (RS)	-	63,0	-	PARK et al., 2000; PARK et al., 2002.
2	Castanho Claro	-	Sul (RS)	-	57,5	-	PARK et al., 2000; PARK et al., 2002; SILVA, 2008.
3	Castanho escuro	Resina do botão floral de <i>Populus alba</i>	Sul (PR)	-	65,0	Éster do Ácido dimetil dialil caféico; Flavonoides: Crisina e Galangina.	PARK et al., 2000; PARK et al., 2002; SILVA, 2008.
4	Castanho Claro	-	Sul (PR)	-	54,5	-	PARK et al., 2000; PARK et al., 2002; SILVA, 2008.
5	Marrom Esverdeado	-	Sul (PR)	-	58,7	-	PARK et al., 2000; PARK et al., 2002; SILVA, 2008.
6	Marrom Avermelhado	Resina de folhas jovens de <i>Hyptis divaricata</i>	Nordeste (BA)	-	45,9	Ésteres de Ácidos Graxos, Compostos Aromáticos, Terpenóides, Flavonóides.	PARK et al., 2000; PARK et al., 2002; SILVA, 2008; CASTRO et al., 2007.
7	Marrom Esverdeado	-	Nordeste (BA)	-	43,8	-	PARK et al., 2000; PARK et al., 2002; SILVA, 2008.
8	Castanho Escuro	-	Nordeste (PE)	-	41,3	-	PARK et al., 2000; PARK et al., 2002; SILVA, 2008.
9	Amarelo	-	Nordeste (PE)	-	46,7	-	PARK et al., 2000; PARK et al., 2002; SILVA, 2008.
10	Amarelo Escuro	-	Nordeste (CE)	-	24,1	-	PARK et al., 2000; PARK et al., 2002.
11	Amarelo	-	Nordeste (PI)	-	23,1	-	PARK et al., 2000; PARK et al., 2002.
12	Verde ou Marrom Esverdeado	Resina de folhas jovens de <i>Baccharis dracunculifolia</i>	Sudeste (SP, MG)	Região da Própolis verde de Minas Gerais (BR412013 000005-4)	61,0	Flavonóides, Ácidos Fenólicos, Cetonas, Aldeídos Aromáticos, Alcoóis, Terpenos, Ácidos Graxos, Aminoácidos, Oligoelementos, vitaminas B1, B2, B6, E, C e Hidrocarbonetos.	PARK et al., 2000; PARK et al., 2004; PARK et al., 2002; FUNARI; FERO, 2006; MARCUCCI et al., 2007; BANKOVA et al., 2000; SOUSA et al., 2007; SIQUEIRA, 2008; INPI, 2016.
13	Vermelho	Exsudato do caule da <i>Dabergia ecastophyllum</i>	Nordeste (AL, BA, PB)	Manguezais de Alagoas (201101)	-	Flavonóides: Pinocembrina, Formononetina, Rutina, Quercetina, Dalbergina, entre outros e Ácido Fenólico (Ácido Felúrico).	SILVA et al., 2007a; DAUGSCH et al., 2007; SIQUEIRA, 2008a; INPI, 2012.

Fonte: Adaptado de MENDONÇA, 2011.

Atualmente, são relatados na literatura um total de 13 tipos distintos de própolis características do Brasil, de forma que a variedade vermelha, desde 2007, é classificada como o 13° tipo (Quadro 1) e desde então vem sendo alvo de inúmeros estudos por parte de grupos de pesquisa nacionais e internacionais (NANI et al., 2018;

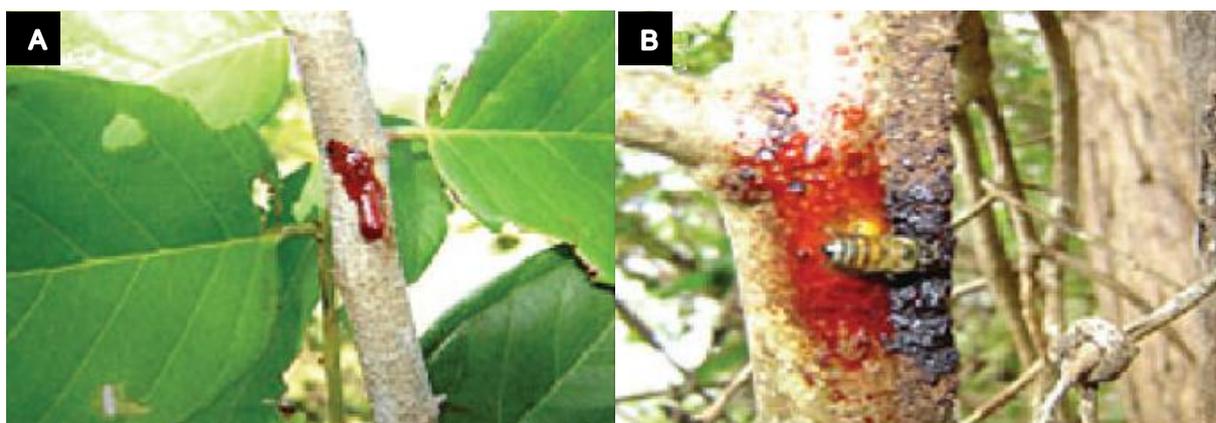
BUENO-SILVA et al., 2016; FROZZA et al., 2013; CABRAL et al., 2009; ALENCAR et al., 2007). Nos últimos anos tem sido avaliadas, além de sua composição e características físico-químicas, as atividades biológicas de seus extratos, em ensaios *In vitro* e *In vivo*, usando modelos de estudo em animais (MORSY et al., 2016; TELES et al., 2015; SILVA et al., 2015; MORSY et al., 2013; BATISTA et al., 2012; LIO et al., 2012), e em humanos (VEGA et al., 2014).

2.1.4. Origem Botânica

Os trabalhos de Dausch et al. (2008) e Silva et al. (2008) foram alguns dos primeiros estudos que atribuíram a própolis vermelha sua origem botânica. Segundo os relatos destes descritores, a variedade vermelha foi encontrada no município de Marechal Deodoro, situado no Estado de Alagoas, também sendo produzida em outros estados do nordeste do Brasil. Monitorando a flora que era visitada por abelhas da espécie *A. mellifera*, foi demonstrado que estas coletavam exsudatos resinosos vermelhos secretados de ramos da planta *Dalbergia ecastophyllum* (L.) Taub, da família: Fabaceae (Leguminosae), popularmente conhecida na região por rabo-de-bugio (Figura 3).

Após análises comparativas entre amostras do exsudato vermelho e de própolis vermelha proveniente de colmeias da mesma região, Dausch et al. (2008) e Silva et al. (2008) observaram equivalências nos perfis cromatográficos bem como nos constituintes químicos das amostras. Com base nestes achados os descritores apontaram a *D. ecastophyllum* como sendo a origem botânica da própolis vermelha.

Figura 3 - A = Exsudato vermelho em *D. ecastophyllum*. B = *A. mellifera* coletando resina vermelha na planta.



Fonte: DAUGSCH et al., 2008.

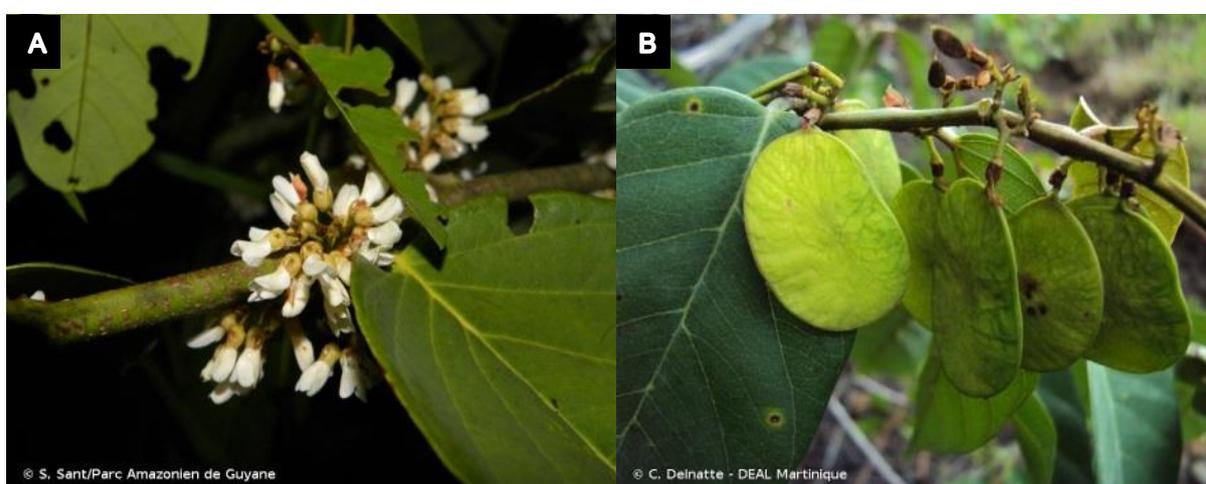
Carvalho (1997), em um amplo estudo sobre diferentes espécies do gênero *Dalbergia*, relata que sua distribuição está associada principalmente com áreas de curso de água, estuários de rios, bancos de riachos, ou manguezais. No Brasil, espécies deste gênero, principalmente a *D. ecastophyllum* (Figuras 4 e 5), são amplamente exploradas pelo setor apícola na produção de própolis vermelha, com seus domínios fitogeográficos situados nas regiões da Amazônia e da Mata Atlântica, bem como manguezais e restingas próximas do mar (SANTOS et al., 2017; GONÇALVES et al., 2014; CUMANA et al., 2012).

Figura 4 - A = Folhas de *D. ecastophyllum*. B = Foto aproximada dos ramos.



Fonte: PARADIS; PONCET, 2019.

Figura 5 - A = Flores características de *D. ecastophyllum*. B = Fruto com tonalidade esverdeada.



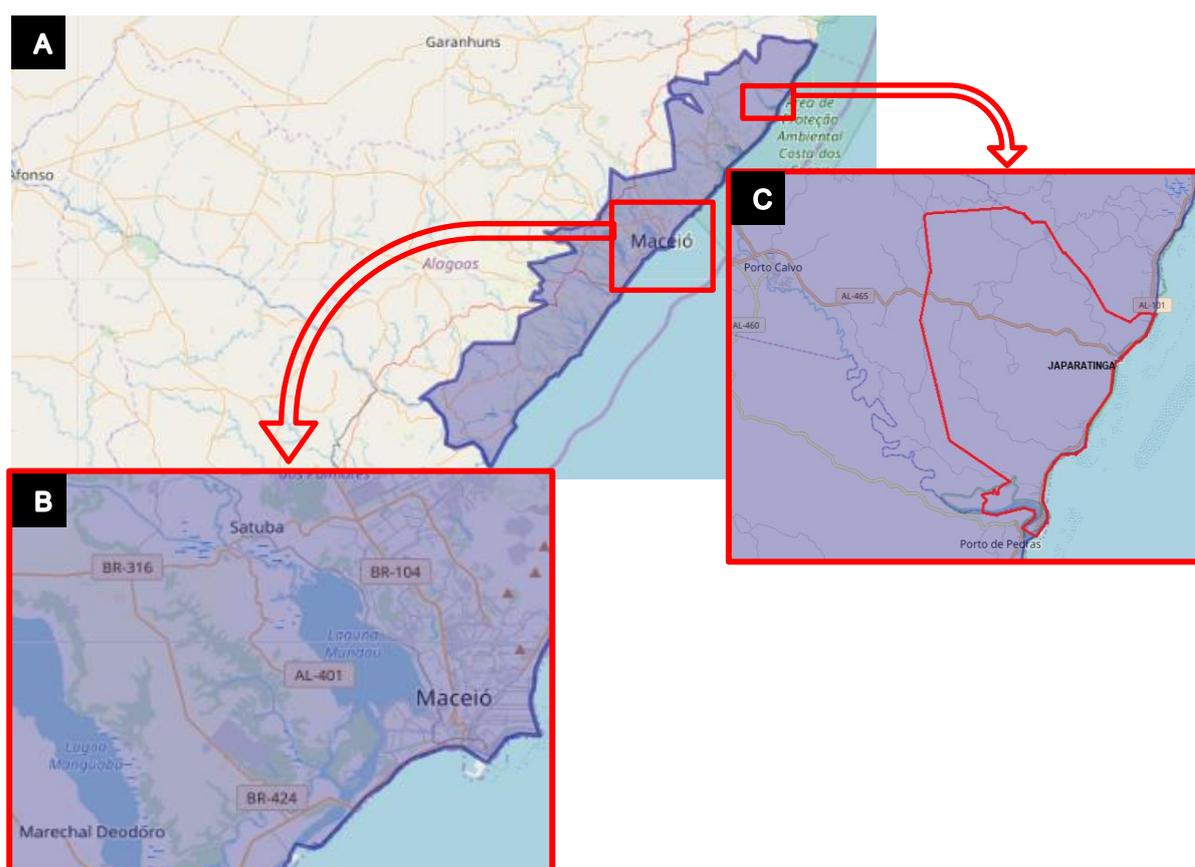
Fonte: A - SANT, 2019; B - DELNATTE, 2019.

2.1.5. Indicação geográfica

Em função de suas características propriedades farmacêuticas e nutracêuticas, sob o registro IG201101, o Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(INPI) em 2012 outorgou como Indicação Geográfica (IG) para a própolis vermelha de Alagoas a região dos manguezais neste estado, demonstrada na Figura 6 (RITA et al., 2013). Neste trabalho foi destacada a própolis proveniente do município alagoano de Japaratinga, considerando que a amostra usada na confecção do extrato utilizado nesta pesquisa foi produzida por um apiário componente da Associação dos Criadores de Abelha de Japaratinga – ACAJA.

Figura 6 - A = Área de Indicação Geográfica estabelecida pelo INPI. B = Capital de Alagoas e municípios adjacentes. C = Município Alagoano de Japaratinga.



Fonte: <https://datasebrae.com.br/ig-manguezais-de-alagoas/>

Outros estados em que também a variedade vermelha da própolis é produzida são Bahia, Pernambuco, Paraíba, Roraima e Sergipe. Ela, contudo, também pode ser encontrada fora do Brasil em Cuba, na cidade de Pinar Del Rio, na Venezuela, na China e no México (NETO et al., 2017).

2.1.6. Composição química

Metabólitos vegetais (fitoquímicos) compreendem uma ampla variedade de compostos, dotados de características químicas e biológicas diversas. Dentre os tantos tipos, o ácido cinâmico, juntamente a alguns de seus derivados, estão

presentes em diversas variedades de própolis. Outras categorias de compostos também reportadas como presentes são terpenos, lignanas, cumarinas e flavonoides (BAENA, 2015; HUANG et al., 2014; DE; BALTAS; BEDOS-BELVAL, 2011).

Dentro desta última classe de fitoquímicos, alguns dos subtipos de flavonoides que apresentam maior número de representantes são flavonas, flavonóis, flavononas, isoflavonoides, antocianos e chalconas (VERRUCK; PRUDENCIO; SILVEIRA, 2018; DORNAS et al., 2007). Para os humanos, esses compostos têm efeito potencialmente benéfico, agindo na eliminação de radicais livres relacionados a desordens e patologias diversas, sendo também considerados como antioxidantes e dotados de ação antimicrobiana. Flavonoides juntamente aos ácidos fenólicos e terpenos são alguns dos constituintes biologicamente ativos mais conhecidos da própolis (MORAIS et al. 2018; MENDONÇA, I. et al., 2015).

Em trabalhos recentes foram descritos os principais compostos químicos presentes em amostras de própolis vermelha brasileira (PORTO et al., 2018; FROZZA et al., 2013). Um dos mais significativos encontrados durante revisão literária foi desenvolvido por Nascimento et al. (2018), em que são relatadas diversas classes de fitoquímicos em extratos de própolis vermelha proveniente do estado de Alagoas, sendo demonstrada nessa variedade a presença dos terpenos, diversos tipos de flavonoides e derivados como medicarpina, vestitol, neovestitol, daidzeína e do ácido ferúlico.

Por fim, a própolis apresenta em sua constituição substâncias com caráter hidrofóbico, sendo rica em metabólitos secundários vegetais, também apresentando secreções orgânicas das abelhas que a produzem, de maneira que, tamanha complexidade em sua composição agrega ao composto uma vasta gama de possíveis aplicações e ações biológicas (SFORCIN; BANKOVA, 2011; JAIN et al., 2014; NETO et al., 2017).

2.1.7. Ações biológicas

2.1.7.1. Microbiológica

A própolis vermelha alagoana, desde sua classificação como tipo particular de própolis, é apontada como detentora de uma elevada atividade antimicrobiana (ALENCAR et al., 2007; DAUGSCH et al., 2006).

Nascimento et al. (2018), avaliaram a atividade da própolis vermelha de Alagoas, e paralelamente da própolis marrom, contra cepas de *Staphylococcus aureus* e contra *Pseudomonas aeruginosa*. Foi relatada uma excelente atividade de ambas as própolis contra *S. aureus*, e uma moderada ação por parte das duas variedades contra *P. aeruginosa*.

Outro estudo, desenvolvido por Silva et al. (2017), avaliou a ação antibacteriana do EEPV usando variedades provenientes dos estados nordestinos de Alagoas e Sergipe. Foi relatado no trabalho que a própolis vermelha apresentou uma elevada ação antibacteriana, com destaque para a variedade proveniente de Alagoas, que demonstrou a maior atividade contra as cepas de *Enterococcus sp.* e *S. aureus*, também mostrando-se efetiva contra *Klebsiella sp.*. Contudo, quando avaliada contra *Escherichia coli*, os autores relatam ausência de atividade por parte da própolis.

2.1.7.2. Antioxidante

A medida da atividade sequestradora do radical livre 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH) é um modelo de estudo que pode ser utilizado para avaliar a atividade antioxidante da própolis, tendo como exemplos os trabalhos de Righi et al. (2011) e Cabral et al. (2009). Estes descritores, através desta metodologia, atribuíram a própolis vermelha uma elevada ação antioxidante, justificada nos trabalhos como consequente de seus constituintes fenólicos característicos.

Em trabalho recente, Nascimento et al. (2019), avaliando a ação antioxidante do EEPV proveniente do Estado de Alagoas, demonstraram por meio do ensaio DPPH que o extrato apresentou uma capacidade de inibição percentual do radical de 91,07%, tendo na amostra analisada sido quantificados teores de fenóis totais iguais a 9,58%, e total de flavonoides iguais a 3,51%.

Nascimento et al. (2018), em um outro estudo também avaliando a ação antioxidante do EEPV, demonstraram que a própolis exerceu uma elevada atividade antioxidante no ensaio de DPPH, em que, para a concentração de 100 µg/ml, o percentual de atividade foi igual a 97,0 %, na concentração de 50 µg/ml foi observado um valor de 92,3%, quando nas concentrações de 25 e 10 µg/ml foram observados respectivamente os valores 86,6% e 79,0 %.

2.1.7.3. Anticancerígena

Nani et al. (2018), partindo da premissa da própolis como uma rica fonte de isoflavonoides, trataram acerca dos efeitos de dois desses compostos, vestitol e neovestitol, isolados da própolis vermelha proveniente do Estado de Alagoas. Avaliando suas ações sobre alvos intracelulares, os descritores relataram que o vestitol foi capaz de regular negativamente a expressão dos genes da alfa-tubulina e da tubulina nos microtúbulos, e o neovestitol por sua vez foi efetivo na regulação negativa dos genes da Prostaglandina e sintase.

No estudo de Frozza et al. (2013) foi analisada a ação citotóxica do EHPV contra linhagens celulares tumorais de carcinoma epidermóide laríngeo humano, adenocarcinoma cervical humano e contra células não tumorais de epitélio renal embrionário humano. Foi demonstrado que o extrato, em concentrações mais elevadas, exerceu efeitos inibitórios mais significativos sobre as células cancerígenas quando comparados as não tumorais, sugestionando-se uma maior sensibilidade por parte dessas, uma vez que, para mesmas concentrações, comparativamente, foi observada uma maior eficiência na inibição da proliferação celular sobre as linhagens cancerígenas investigadas.

2.1.7.4. Anti-inflamatória

Os leucócitos compreendem um grupo heterogêneo de células engajadas na defesa imunológica do organismo contra agressões. Dentre estes grupos, os neutrófilos são as principais células envolvidas na defesa do corpo durante quadros inflamatórios (FRANCHIN et al., 2016; PALOMINO; MARTI, 2015).

No estudo desenvolvido por Franchin et al. (2016) foi analisada a ação anti-inflamatória de constituintes isolados da própolis vermelha, mais especificamente do isoflavonoide vestitol, sobre a migração de neutrófilos induzida artificialmente por estímulos inflamatórios. O estudo demonstrou que, *in vivo*, a administração subcutânea do vestitol reduziu tanto a liberação de quimiocinas, responsáveis naturalmente por induzir a quimiotaxia nos neutrófilos, quanto a sua rolagem e adesão na microcirculação do mesentério de ratos.

No relato de Bueno-Silva et al. (2016) foi exposto que o EEPV, administrado em camundongos por via subcutânea, promoveu uma diminuição significativa do

influxo de neutrófilos na cavidade intraperitoneal, com as cobaias sendo submetidas a estímulos inflamatórios por meio de injeções intraperitoneais. Adicionalmente, quando comparado o efeito do EEPV com a ação de dexametasona, os descritores relataram que o extrato se mostrou tão eficaz quanto o anti-inflamatório na inibição da migração dos neutrófilos.

Segundo Bueno-Silva et al. (2013b), que avaliando a ação anti-inflamatória de constituintes isolados da própolis vermelha, neste caso o vestitol e o neovestitol, assim como o EEPV, constataram que ambos os compostos apresentaram atividade inibitória sobre a quimiotaxia de neutrófilos e, na comparação com o anti-inflamatório dexametasona administrado por via subcutânea, ainda segundo os autores, as três substâncias se mostraram tão eficazes quanto o fármaco sob a mesma concentração administrada (10 mg/kg).

Assim, dado sua aplicabilidade e elevada efetividade nos diversos estudos até aqui descritos, tendo as vias de ação de seus constituintes avaliadas em modelos cuja descrição é de grande valia para a clínica de patologias diversas, uma breve discussão sobre desordens reumáticas de caráter crônico se segue, objetivando fundamentar uma maior reflexão acerca da possível aplicação da própolis vermelha em distúrbios mais severos, a exemplo da osteoartrose, capaz de influir diretamente sobre a qualidade de vida e produtividade do indivíduo acometido por esta condição (MOREIRA; AFONSO; ARAÚJO, 2014).

2.2. Osteoartrose

2.2.1. Patologias articulares e características da osteoartrose

Conforme já supracitado, doenças reumáticas têm a capacidade de influenciar diretamente sobre a qualidade de vida dos indivíduos. Os sinais e sintomas clínicos de doenças articulares são manifestações de função anormal, como redução da mobilidade, hipermobilidade, dor, seja difusa ou local e, como no caso de osteoartrite, pode ocorrer perda do espaço articular, decorrente da destruição da cartilagem constituinte da articulação (SILVA; MONTANDON; CABRAL, 2008).

A osteoartrite é também denominada por osteoartrose ou artrite degenerativa, tratando-se de uma condição resultante de alterações degenerativas localizadas numa articulação, em que, tanto a cartilagem articular quanto o osso subcondral

sofrem progressiva degeneração, resultando em um processo inflamatório severo e um desarranjo mecânico que agravam ainda mais o quadro (GARRIDO; SAMPAIO; FERREIRA, 2011).

A osteoartrose é conhecida como uma das mais comuns doenças articulares, afetando caracteristicamente no esqueleto periférico os quadris, mãos, pés e joelhos. Dado os eventos inflamatórios envolvidos em seu processo fisiopatológico, essa patologia é encarada como uma doença decorrente do envelhecimento prematuro da articulação. Alguns dos fatores de risco que contribuem para o início da degeneração nos diferentes componentes da articulação são a idade, sexo, ocorrência de traumas, genética e quadros de obesidade (REZENDE; CAMPOS; PAILO, 2013; SILVA; MONTANDON; CABRAL, 2008).

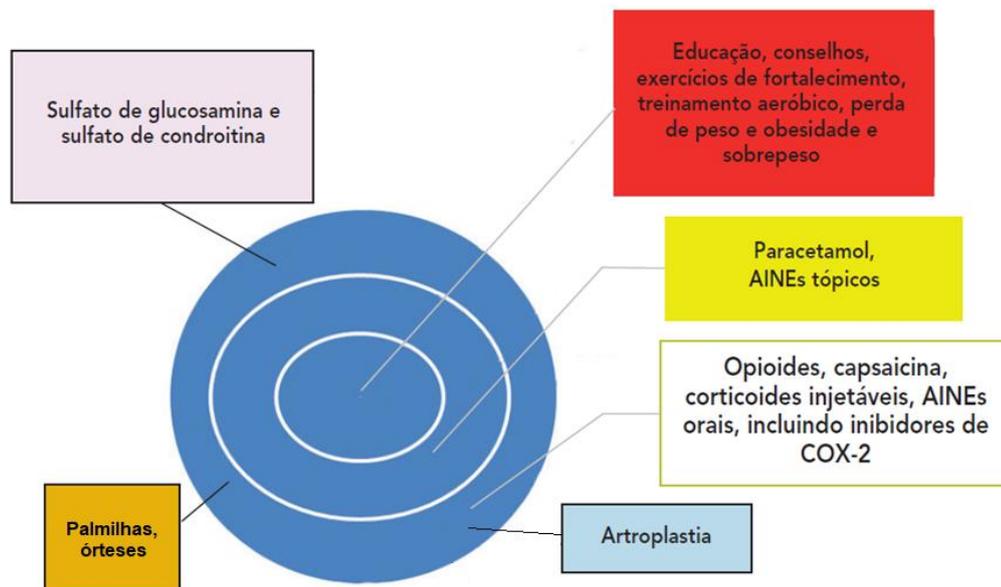
2.2.2. Osteoartrose do joelho

O joelho é uma articulação sujeita continuamente à carga corporal, tendo uma grande amplitude de movimento. Dado o constante esforço ao qual estão sujeitos, tornam-se potencialmente susceptíveis a uma série de desordens, de maneira que, a dor nesta articulação, denominada por gonalgia, pode ser originada a partir de inúmeras causas como traumatismos, o próprio uso excessivo, artrites inflamatórias, desarranjos internos ou osteoartrose. Quando acometidos por um quadro de osteoartrose, é comum nos pacientes a instabilidade articular. Outra sintomatologia característica é a presença de dor em caráter persistente e rigidez acompanhada de comprometimento na funcionalidade articular (MOREIRA; AFONSO; ARAÚJO, 2014; MARCONCIN et al., 2019).

2.2.3. Tratamento

Duas linhas terapêuticas podem ser seguidas no tratamento da osteoartrose. A primeira consiste em medidas não farmacológicas, que buscam tanto a recuperação quanto a manutenção do estado funcional articular. A segunda linha consiste em terapias medicamentosas, elaboradas com o intuito de, nos estágios iniciais, proporcionar alívio das dores e desacelerar o processo degenerativo. Para tal, podem ser implementados AINES como terapêutica de primeira escolha, conforme o esquemático da Figura 7, que ilustra uma abordagem holística da osteoartrose, com a ordem de prioridade a ser preconizada partindo do centro para fora (JOSÉ, 2013).

Figura 7 – Esquemático das principais abordagens terapêuticas no tratamento da osteoartrose.



Fonte: Adaptado de JOSÉ, 2013.

Nos casos de má resposta à terapia, onde, nos pacientes que mesmo em uso dos AINES ocorrer reagudização da dor ou quando há contraindicação para intervenções cirúrgicas, pode ser adotado o uso de analgésicos opiáceos no tratamento da osteoartrose, sendo preconizado nesses casos o uso do tramadol (MOREIRA; AFONSO; ARAÚJO, 2014).

Terapias alternativas com o uso de produtos naturais têm sido alvo de estudos com enfoque no tratamento de doenças articulares. Um exemplo, é o trabalho desenvolvido recentemente por Sales (2016), que avaliou a eficácia do extrato etanólico da própolis alagoana na redução de alguns sintomas de doenças articulares em humanos. Tendo analisado sua influência na melhora da amplitude de movimento, força e intensidade da dor, usando a própolis proveniente do município Alagoano de Japaratinga, administrada pelo período de 10 dias, foi demonstrada uma elevada efetividade da própolis no alívio dor no joelho, também ocorrendo melhora significativa nos demais parâmetros avaliados.

2.3. Exames Laboratoriais

2.3.1. Relevância clínica

Os exames clínicos laboratoriais, desde análises bioquímicas dos fluídos biológicos até contagens diferenciais de células sanguíneas, se consolidaram como

ferramentas importantes no diagnóstico e acompanhamento da evolução de patologias e desordens de natureza diversa (SILVEIRA, 2015).

Partindo-se da premissa que a intoxicação consiste na expressão ou manifestação de efeitos nocivos do organismo exposto a substâncias químicas, os efeitos tóxicos de medicamentos podem manifestar-se em diversos sistemas do organismo. Os exames laboratoriais permitem a observância de parâmetros e alterações indicativas de um quadro patológico em curso, seja no organismo como um todo ou num sistema biológico em particular (MAIOR; CASTRO; ANDRADE, 2017).

Parâmetros gerados a partir de exames laboratoriais, no âmbito da pesquisa científica, têm sido utilizados nos últimos anos como indicadores para o apontamento tanto da ação biológica quanto de possíveis toxicidades decorrentes da ingestão da própolis vermelha e seus extratos. Através de modelos de estudo em animais, essas pesquisas têm buscado possíveis correlações entre a ingestão de extratos alcoólicos da própolis e variações nos perfis bioquímicos e parâmetros hematológicos (MORSY et al., 2016; TELES et al., 2015; SILVA et al., 2015; MORSY et al., 2013; VEGA et al., 2014).

2.3.2. Hemograma

O hemograma consiste essencialmente na avaliação e quantificação dos elementos figurados do sangue que são classificados como eritrócitos, leucócitos e plaquetas. Essencialmente é dividido em eritrograma, leucograma e plaquetograma, neste último com maior relevância clínica a contagem total de plaquetas (SILVEIRA, 2015; PRADO et al., 2014).

O eritrograma, que possibilita a avaliação qualitativa, quantitativa e fisiopatológica acerca dos eritrócitos, é composto por uma série de parâmetros hematimétricos. O primeiro destes, denominado RBC (*Red Blood Cells*), consiste na contagem total de hemácias numa dada amostra de sangue. Outro parâmetro, a Hemoglobina (Hb), é uma proteína de estrutura tetramérica presente nos eritrócitos a qual atua no transporte dos gases O₂ e CO₂ pelo sangue. Na sequência destes, há o Hematócrito (Ht), que numa mistura de sangue, corresponde a proporção do volume de eritrócitos em relação ao volume total da amostra (FERREIRA; BACH, 2018; SILVEIRA, 2015).

Outro parâmetro hematimétrico, o RDW (*Red Cell Distribution Width* ou Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos), gerado pelos contadores eletrônicos hematológicos, trata-se de uma medida quantitativa da variação no tamanho dos eritrócitos, sendo tão maior seu valor quanto a heterogeneidade no tamanho da população de células do RBC (SILVEIRA, 2015; LIPPI et al., 2014).

Os parâmetros do eritrograma são usados na medicina para a avaliação e aferição de distúrbios decorrentes de divergências entre os valores quantificados durante as análises e os valores de referência correspondentes ao sexo e faixa etária do indivíduo em acompanhamento clínico (MATOS et al., 2012; GROTTTO, 2010). Na Tabela 1 estão expressos os valores de referência hematológicos do eritrograma, formulados com base no Programa Nacional de Controle de Qualidade (PNCQ), conforme dados constantes no Anexo A.

Tabela 1 – Valores de referência do eritrograma de homens e mulheres adultos.

Parâmetro	Intervalo	Unidade
Hemácias (RBC)	3,8 – 5,5	$\times 10^6$ células/ μ L
Hemoglobina (Hb)	12,0 - 17,0	g/dL
Hematócrito (Ht)	36,0 - 50,0	(%)
Volume Corpuscular Médio (VCM)	83,0 - 101,0	fL
Hemoglobina Corpuscular Média (HCM)	27,0 - 32,0	pg
Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM)	31,5 – 34,5	g/dL
RDW	11,6 - 14,0	(%)

Fonte: PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE, 2019.

Alguns dos distúrbios hematológicos mais recorrentes que são diagnosticados fundamentalmente com base em alterações nos parâmetros do eritrograma, são as eritrocitoses, caracterizadas por um aumento nos valores de RBC juntamente a Hb ou ao Ht, e as anemias essencialmente caracterizadas quando os valores de Hb e Ht encontram-se abaixo dos intervalos de referência (AIXALÁ, 2017; MATOS et al., 2012; GROTTTO, 2010).

A avaliação dos elementos figurados do sangue também abrange as células leucocitárias, analisadas através do leucograma. Neste, a contagem total de leucócitos em uma dada amostra de sangue é expressa pelo WBC (White Blood Cells). Outros parâmetros analisados são as contagens diferenciais, que quantificam as subpopulações de leucócitos usualmente encontradas no sangue periférico,

abrangendo neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos (SILVEIRA, 2015; SANTOS; SILVÉRIO; ORFÃO, 2015).

As contagens leucocitárias são importantes parâmetros do hemograma, uma vez que a observância de alterações em seus valores possibilitam a identificação e acompanhamento de processos infecciosos ou oncológicos e, também, avaliar o curso de desordens do sistema imunológico, tais como síndromes autoimunes e processos inflamatórios (DANTAS et al., 2015; FRANCISCHETTI et al., 2010).

Na Tabela 2 estão expostos os valores de referência correspondentes para cada linhagem leucocitária adotados nas rotinas de avaliação clínica no âmbito do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA), e formulados com base nos valores disponibilizados pelo PNCQ (2019), dispostos no Anexo A.

Tabela 2 – Valores de referência leucocitários para homens e mulheres adultos.

Contagem	Intervalos de Referência		Unidade
	Relativo (%)	Absoluto	
Leucócitos Totais	-	4.000 - 10.000	células/mm ³
Neutrófilos Segmentados	50 - 70	2.000 - 7.000	células/mm ³
Neutrófilos Bastonetes	0,0 - 2,5	0,0 - 250	células/mm ³
Linfócitos	25 - 40	1.000 - 4.000	células/mm ³
Monócitos	2,0 - 8,0	80 - 800	células/mm ³
Eosinófilos	0,0 - 4,5	0,0 - 450	células/mm ³
Basófilos	0,0 - 1,2	0,0 - 120	células/mm ³
Metamielócitos	0,0 - 0,0	0,0 - 0,0	células/mm ³
Mielócitos	0,0 - 0,0	0,0 - 0,0	células/mm ³
Promielócitos	0,0 - 0,0	0,0 - 0,0	células/mm ³
Blastos	0,0 - 0,0	0,0 - 0,0	células/mm ³

Fonte: PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE, 2019.

As plaquetas são elementos figurados do sangue, produzidos na medula óssea por fragmentação do citoplasma de células denominadas por megacariócitos. O intervalo de referência para suas contagens se dispõe entre 150.000 e 450.000 plaquetas/mm³. Elas atuam juntamente com os fatores de coagulação, componentes do mecanismo fibrinolítico e vasos sanguíneos na composição do sistema hemostático, responsável pela resposta do organismo ao dano vascular (SILVEIRA, 2015; COSTA et al., 2020; PRADO et al., 2014).

2.3.3. Perfis bioquímicos

A quantificação das concentrações séricas de enzimas, glicérides, compostos nitrogenados e demais componentes encontrados no plasma sanguíneo, com base em valores de referência pré-estabelecidos, possibilitam a avaliação e identificação de lesões, desordens e patologias de caráter diverso em curso (SULLIVAN; FAULDS, 2013; TELLI; FRIGERI; MELLO, 2016). Na Tabela 3 estão dispostos os valores de referência bioquímicos adotados nas rotinas de análise laboratorial do HUPAA, seguindo os valores disponibilizados pelos reagentes Abbot Laboratories.

Tabela 3 – Valores de referência adotados nas rotinas laboratoriais do HUPAA.

Parâmetro	I.R.	Unidade
Lactato Desidrogenase (LDH)	125 - 220	U/L
Transaminase Glutâmico Oxalacética (TGO)	5 - 34	U/L
Transaminase Glutâmico Pirúvica (TGP)	0 - 55	U/L
Bilirrubina Total (BT)	0 - 1	mg/dL
Bilirrubina Direta (BD)	0 - 0,5	mg/dL
Bilirrubina Indireta (BI)	0 - 0,8	mg/dL
Proteínas Totais (PT)	6,1 - 7,9	g/dL
Albumina (ALB)	3,5 - 5,2	g/dL
Globulinas (GLO)	2,5 - 3,3	g/dL
Proteína C Reativa (PCR)	< 5	mg/L
Ureia (UR)	10 - 50	mg/dL
Creatinina (CR)	0,6 - 1,3	mg/dL
Ácido Úrico (AU)	2,6 - 7,2	mg/dL
Sódio (Na ⁺)	136 - 145	mEq/L
Potássio (K ⁺)	3,5 - 5,1	mEq/L
Colesterol Total (COL)	Desejável < 200	mg/dL
	Alterado 200 - 239	mg/dL
	Elevado ≥ 240	mg/dL
Colesterol HDL (HDL)	40 - 60	mg/dL
Colesterol LDL (LDL)	< 130	mg/dL
Colesterol VLDL (VLDL)	≤ 40	mg/dL
Triglicérides (TRI)	Ótimo < 150	mg/dL
	Moderadamente Elevado 150 - 199	mg/dL
	Elevado 200 - 499	mg/dL
	Muito Elevado ≥ 500	mg/dL
Glicose (GLI)*	70 - 105	mg/dL

* - Valores referentes a glicemia em jejum; I.R. - Intervalo de Referência; mEq – miliEquivalentes.

Fonte: Laboratórios de análises clínicas do HUPAA, 2019.

2.3.3.1. Provas laboratoriais de dano celular e processos inflamatórios.

Um parâmetro bioquímico comumente utilizado como marcador da morte e dano celular, trata-se da enzima Lactato Desidrogenase (LDH), que existindo na forma de cinco isoenzimas está presente em diversos tecidos do corpo, contudo, fígado, músculos e as células vermelhas do sangue são as maiores fontes de sua atividade sérica. Em condições normais seus níveis séricos são diminutos, entretanto, elevações em suas concentrações são indicativos de dano celular devido a liberação da enzima na corrente sanguínea após rompimento das células (PIQUERAS et al., 2016; SULLIVAN; FAULDS, 2013; MOKWATSI; SCHUTTE; KRUGER, 2016).

A Proteína C Reativa (PCR), é uma glicoproteína que tem a propriedade de reagir com o polissacarídeo C de *Streptococcus pneumoniae* formando precipitados na presença de íons cálcio. A PCR no plasma é predominantemente de origem hepática. Elevações em seus níveis são características da fase aguda em processos inflamatórios, e seu acompanhamento é um importante recurso no monitoramento de infecções, lesões teciduais e a progressão de doenças crônicas (VALADAS et al., 2019; WU et al., 2015).

2.3.3.2. Perfis bioquímicos hepáticos

O fígado é um órgão que tem papel essencial para o organismo, sendo responsável pela síntese, metabolismo e excreção de inúmeras substâncias e proteínas. Para o devido diagnóstico de desordens hepáticas, além de outras avaliações clínicas, são frequentemente verificadas alterações nos níveis séricos de parâmetros bioquímicos de caráter diverso (OZOUGWU, 2017; CORRIGAN; HIRSCHFIELD, 2015).

Os níveis séricos das enzimáticas Transaminase Glutâmico Oxalacética (TGO) e Transaminase Glutâmico Pirúvica (TGP), quando elevados acima dos limites de referência são indicativos de lesões nos hepatócitos (células do sistema hepático). Entretanto, TGP por ser uma enzima presente em maior quantidade nos hepatócitos do que em outros tecidos tem maior relevância clínica quando detectadas alterações em seus valores, mesmo em relação aos níveis de séricos TGO (TELLI; FRIGERI; MELLO, 2016).

As Bilirrubinas Totais e Frações (BTF), que nas rotinas laboratoriais é um parâmetro denominado por Bilirrubina Total (BT) consiste no principal metabólito do heme presente na hemoglobina, mioglobina e nos citocromos. Sua forma não conjugada, também chamada Bilirrubina Indireta (BI), é transportada no sangue sobretudo acoplada a albumina, até que, pelo sistema porta hepático, chegue ao fígado onde sofre esterificação com o ácido glicurônico tornando-se em bilirrubina conjugada ou Bilirrubina Direta (BD), processo este que viabiliza sua efetiva excreção (OZOUGWU, 2017).

Diversos distúrbios podem ocasionar elevações nos níveis séricos de bilirrubinas. A exemplo da anemia hemolítica, onde a elevada destruição dos eritrócitos decorre em elevação das concentrações séricas de BI. Algumas das causas de elevação na concentração sérica de BD são déficits de excreção da bilirrubina, obstrução dos ductos biliares e condições inflamatórias envolvendo o trato biliar (PIQUERAS et al., 2016; MARTELLI, 2012).

A respeito do papel do fígado como sítio sintético das proteínas plasmáticas, dentre as diversas variedades por ele produzidas as Proteínas Totais e Frações (PTF), divididas em Proteína Total (PT), Globulinas (GLO) e Albumina (ALB) séricas são perfis essenciais para avaliação da função hepática. Diminuições nos níveis plasmáticos de proteínas ou hipoproteïnemias, ocorrem em patologias onde há lesão ou necrose celular no fígado. Hiperproteïnemias, por sua vez, são caracteristicamente decorrentes de processos inflamatórios e infecciosos, que também podem acarretar em elevações da GLO. Já as albuminemias podem ser causadas por, dentre outras patologias, síntese defeituosa dessa proteína associada a doenças e distúrbios hepatocelulares (OZOUGWU, 2017; ALBERTO, 2013; DORRIO et al., 2012).

2.3.3.3. Perfis bioquímicos renais

Um dos principais parâmetros bioquímicos utilizados para avaliar a função renal trata-se da Ureia (UR). Elevações em seus níveis, condição denominada por hiperuremia, são associadas a lesões na estrutura do tecido renal, sejam de caráter glomerular, tubular ou intersticial. A hipoureemia, por sua vez, é caracterizada por baixos níveis de ureia no sangue, sendo associada à presença de insuficiência hepática dado a diminuições na capacidade do fígado de sintetizar ureia (GOTSMAN et al., 2010; SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007).

Outro parâmetro bioquímico relevante para avaliação da função renal trata-se da Creatinina sérica (CR). Consistindo em um importante parâmetro usado na prática clínica para avaliação da taxa de filtração glomerular e reduções em sua velocidade, que são associadas a aumentos nos níveis séricos de creatinina e indicativos do grau de deterioração renal quando na presença de patologias nesse sistema (MALTA et al., 2019; SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007).

O Ácido Úrico (AU) é um dos principais produtos do catabolismo das bases nitrogenadas. Entre as principais desordens clínicas caracterizadas por elevações nos níveis séricos de ácido úrico, uma das mais características trata-se da artrite gotosa (Gota), tendo como principal característica a deposição de cristais de urato monossódico nas juntas e articulações o que culmina em severas inflamações locais e excruciantes dores. Quadros de hiperuricemia também são relacionados a distúrbios renais, valores elevados deste parâmetro são associados a danos na estrutura glomerular e túbulos renais (GUARDA et al., 2019; AZEVEDO et al., 2017).

A quantificação das concentrações séricas de íons é importante na avaliação de várias síndromes e anormalidades eletrolíticas, como na hipernatremia, quando as concentrações séricas do íon Sódio (Na^+) estão acima de 145 mEq/L. Outro eletrólito importante na homeostase do organismo é o Potássio (K^+), de maneira que desordens em seus níveis séricos tem sério impacto clínico nos pacientes acometidos por essas condições. Um dos exemplos são os quadros de hipocalcemia ou hipopotassemia, que é definida quando o K^+ sérico atinge valores inferiores a 3,5 mEq/L, também havendo a hiperpotassemia, quando o K^+ atinge níveis superiores a 5,1 mEq/L, exigindo tratamento médico imediato (DUTRA et al., 2012; PIROZZI et al., 2012).

2.3.3.4. Perfis lipídicos

Referente às disposições deste perfil, o primeiro conceito relevante refere-se a definição e funções das lipoproteínas que, consistindo em macromoléculas hidrossolúveis, se associam com lipídeos e com o colesterol a fim de viabilizar o seu efetivo transporte pela corrente sanguínea, dado à sua característica hidrofobicidade. São divididas em classes de partículas heterogêneas, sendo as principais lipoproteínas as Lipoproteínas de Densidade Muito Baixa (VLDL), Lipoproteínas de Baixa Densidade (LDL) e a Lipoproteína de Alta Densidade (HDL) (FALUDI et al., 2017; LIMA; COUTO, 2006).

O Colesterol plasmático, na prática laboratorial referido como Colesterol Total (COL) e os Triglicerídeos (TRI), são lipídeos em que a quantificação dos níveis séricos é de vital importância para o diagnóstico e monitoramento de dislipidemias. Como exemplos têm-se as hipolipidemias ou hiperlipidemias, quando os níveis séricos de lipoproteínas se apresentam abaixo ou acima dos limites de referência respectivamente, também sendo classificadas conforme a fração lipídica que se apresenta elevada como nas hipercolesterolemias e hipertrigliceridemias (FALUDI et al., 2017).

2.3.3.5. Perfil glicêmico

A Glicose (GLI) é um dos mais importantes monossacarídeos presentes na corrente sanguínea. Sua concentração sérica normalmente é mantida dentro de uma faixa estreita de valores através de mecanismos hormonais. A quantificação de suas concentrações séricas é vital no diagnóstico e acompanhamento de doenças como o diabetes, desordens que afetam o metabolismo de carboidratos e quadros de hipoglicemia (PEGORARO et al., 2011; VUE; SETTER, 2011).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Analisar parâmetros sanguíneos em indivíduos normais e com osteoartrose quanto as possíveis toxicidades do uso oral do extrato etanólico da própolis vermelha.

3.2. Objetivos específicos

- Avaliar as concentrações do parâmetro enzimático de dano celular Lactato Desidrogenase (LDH);
- Verificar a ação do extrato da própolis vermelha sobre os níveis séricos da Proteína C Reativa (PCR) como marcador inflamatório;
- Caracterizar os perfis bioquímicos das funções hepática, renal, lipídico e glicêmico;
- Descrever os efeitos do extrato de própolis vermelha sobre os parâmetros que compõe o hemograma.

4. METODOLOGIA

4.1. Própolis Vermelha

4.1.1. Coleta da resina

A amostra de própolis vermelha usada neste estudo foi disponibilizada pela Associação dos Criadores de Abelha de Japaratinga – ACAJA, composta pelos apiários situados no município alagoano de Japaratinga (Figura 8), Alagoas, Brasil (9°05'18.6"S 35°15'35.7"W). De acordo com a revisão bibliográfica anterior, a resina da própolis foi produzida por abelhas da espécie *Apis mellifera*, tendo sido coletada em janeiro de 2019.

Figura 8 - A= Colmeia de abelhas em apiário situado no município de Japaratinga. B = Interior da colmeia com demonstração da resina produzida pelas abelhas.



Fonte: Autor, 2019.

4.2. Pesquisa Clínica

Foi realizado um ensaio bioquímico e hematológico, duplo cego, randomizado e controlado por placebo, com o objetivo de verificar a ausência ou baixa toxicidade do EEPV, administrado por via oral em humanos, subdivididos em indivíduos não doentes, sem diagnóstico de doenças crônicas inflamatórias, e indivíduos com diagnóstico de osteoartrose do joelho. O protocolo deste trabalho foi submetido à Plataforma Brasil (CAAE: 66612317.2.0000.5013) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFAL, sob o Registro de N° 2.059.400, estando disposto no Anexo B o parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.

4.2.1. Critérios de participação e exclusão

Foram incluídos neste estudo pacientes voluntários com diagnóstico clínico de dor articular deferido por médico, decorrente de inflamação nas estruturas intra e/ou peri articulares, quadros de osteoartrose no joelho e presença de dor durante a

avaliação inicial, provocada pelas doenças supracitadas. Dado a complexidade e os diversos fatores que influenciam os indivíduos em diferentes fases de instalação e progressão das doenças articulares, conforme a revisão bibliográfica anterior, foram incluídos na pesquisa pacientes em diferentes fases de progressão e instalação da patologia articular.

Também foram incluídos voluntários que não apresentavam quadros de dor ou doença inflamatória articular, com objetivo de serem usados como objeto de comparação dos resultados de segurança, na avaliação de influências da própolis sobre os perfis bioquímicos hematológicos e a observação de informações clínicas importantes acerca da segurança e possível toxicidade em decorrência do uso por via oral do EEPV. Todos os voluntários tinham idades entre 40 e 60 anos, eram de ambos os sexos e não houveram restrições quanto ao grupo étnico para participação na pesquisa.

Os critérios de exclusão dos voluntários do estudo foram pacientes gestantes; histórico de alergias a picadas de abelha e em decorrência do uso de outros opoterápicos; histórico de hemorragia gastrointestinal, perfuração gástrica, doença renal ou hepática; histórico de alcoolismo exacerbado; uso de anticoagulantes, medicamentos corticosteroides; implantes de prótese ou marcapasso; doenças crônicas graves não controladas (hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemias, cardiopatias e outras doenças que dado sua natureza e tratamento característico pudessem interferir com a avaliação dos parâmetros analisados); diagnóstico clínico de processos infecciosos ou virais durante o período de participação na pesquisa (resfriados, infecções do trato respiratório, urinário e afins) e indivíduos em uso de terapias farmacológicas com múltiplos fármacos simultaneamente ou que pudessem interferir diretamente nos parâmetros analisados, sendo as possíveis interações farmacológicas e efeitos adversos avaliados por profissional farmacêutico habilitado.

4.2.2. Grupos experimentais

A amostra foi composta de 49 indivíduos, captados a partir de listas de espera e triagem em ambulatórios de fisioterapia e hospitais conveniados ao Sistema Único de Saúde (SUS), a partir da fixação de cartazes nas dependências da UFAL, em clínicas e consultórios de médicos parceiros, instituições públicas e privadas de ensino superior e usuários da rede pública de Saúde de Alagoas. Do total de indivíduos, estiveram habilitados a participar da pesquisa 42 (cerca de 85% da amostra inicial),

com base nos já descritos critérios de inclusão e exclusão. Deste total, participaram 16 homens (38%) e 26 mulheres (62%).

Os voluntários foram agrupados em quatro cenários para a avaliação dos resultados. No cenário 1 foram avaliados em conjunto os resultados de todos os voluntários, tanto os que fizeram uso da própolis quanto do placebo (PV-PL, N = 42), no cenário 2 somente os indivíduos em uso da própolis vermelha (PV, N = 22), no cenário 3 os que fizeram uso do placebo (PL, N = 20) e no cenário 4 os voluntários em uso da própolis e com diagnóstico de osteoartrose (PVDOR, N = 10).

A princípio os participantes da pesquisa foram instruídos sobre os objetivos do estudo e da metodologia a ser adotada. Na sequência, foi assinado por cada indivíduo o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), disposto no Apêndice A, e o preenchimento de uma ficha cadastral (Apêndice B) informando dados sobre atividade laboral, dominância corporal e tratamentos utilizados até o momento de participação no trabalho.

Após isso, foram realizadas avaliações individuais por uma fisioterapeuta, através de uma ficha avaliativa (Apêndice C), com o objetivo de melhor enquadrá-los nos grupos experimentais, avaliando a presença de dor no joelho ou demais articulações, além de outros problemas de saúde que o enquadrassem nos critérios de exclusão da pesquisa. Cada voluntário recebeu um frasco de 30 ml contendo EEPV ou o placebo, sendo orientados a ingerir diariamente 1ml da solução (25 gotas) por dia, durante 30 dias, e efetuar o preenchimento de uma ficha diariamente para registro de eventuais sinais e sintomas (Apêndice D) durante a participação na pesquisa, seguindo normalmente com suas atividades rotineiras durante o período entre as avaliações.

As avaliações foram realizadas em 4 ocasiões distintas. No primeiro dia (AV0), antes de iniciar o uso do EEPV e do placebo, passados 15 dias de uso (AV1), ao final de 30 dias (AV2), quando foi interrompida a ingestão das substâncias, e por fim após 60 dias desde o início da participação na pesquisa (AV3).

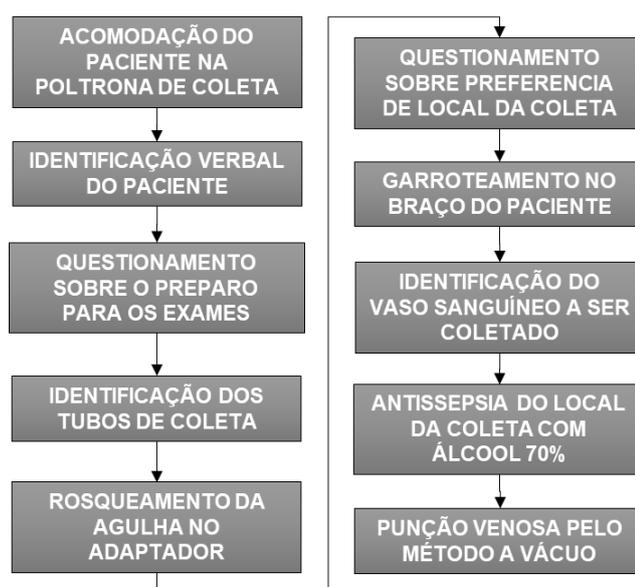
4.2.3. Coletas de sangue

4.2.3.1. Preparo dos pacientes

Para a realização dos exames laboratoriais, os voluntários, que foram devidamente cadastrados no sistema de marcação de exames do Hospital

Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA), receberam a instrução para permanecerem em jejum por 12h antes das coletas de sangue, que foram efetuadas no posto de coleta dos ambulatórios do HUPAA, entre 6:30 e 9:30 da manhã. No momento da coleta, a recepção e preparo dos pacientes se deu conforme metodologia proposta pelo Ministério da Saúde (2001) e pelo Programa Nacional de Controle de Qualidade (2016), estando demonstrada no esquema da Figura 11. Nos casos em que os voluntários tiveram dificuldades em se deslocar ao hospital, a coleta de sangue foi realizada em seu domicílio.

Figura 9 – Passo a passo na recepção e preparo para coleta de sangue.



Fonte: Adaptado de MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001; PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE, 2016.

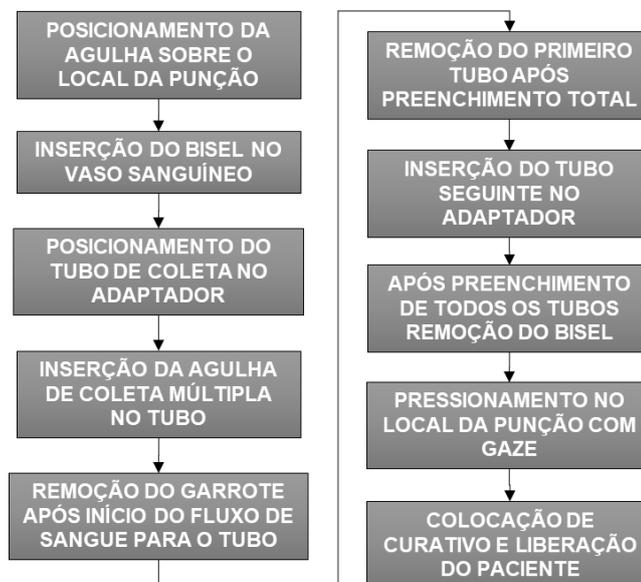
4.2.3.2. Coleta pelo método a vácuo

Para a avaliação laboratorial dos parâmetros bioquímicos e hematológicos, as amostras foram coletadas em 2 tubos plásticos de 4 mL próprios para coleta à vácuo, um com gel separador e ativador de coágulo para análise dos parâmetros bioquímicos séricos e o outro com o anticoagulante EDTA K3 utilizado para a análise do hemograma, ambos fabricados por BD Vacutainer®.

O procedimento de coleta nos pacientes foi realizado de acordo com o Ministério da Saúde (2001), estando demonstrado no esquema da Figura 12 um fluxograma com a sequência de procedimentos adotados para a punção. Visando diminuir a possibilidade de erros analíticos, conforme recomendação do PNCQ (2016), a deposição do sangue nos tubos de coleta foi feita na seguinte ordem: primeiro o

sangue foi depositado no tubo contendo o gel separador e ativador de coágulo e na sequência foi realizada a punção com o tubo contendo o EDTA K3.

Figura 10 – Procedimento de coleta de sangue pelo método a vácuo.



Fonte: Adaptado de MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001; PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE, 2016.

Cada tubo foi etiquetado individualmente, apresentando na identificação o nome do paciente, a data e hora em que foi realizada a coleta e um código de barras, gerado para o rastreamento das amostras durante o processamento e posteriormente quando foram acondicionadas em soroteca da pesquisa, sendo mantidas congeladas em freezer no Laboratório de Farmacologia e Imunidade (LaFI) da UFAL.

As amostras de sangue foram acondicionadas em caixa térmica de PVC, com gelo reciclável para refrigeração, a uma temperatura média entre 2 e 8 °C, monitorada por termômetro digital INCONTERM®, e foram imediatamente encaminhadas para serem analisadas nos laboratórios de análises clínicas e hematológicas do HUPAA.

Seguindo procedimento padrão dos laboratórios, foram processados os controles de qualidade para cada equipamento antes do início das rotinas de análises, quando encontradas inconformidades nos resultados dos controles, foram realizadas as recalibrações necessárias nos aparelhos. As coletas realizadas no domicílio dos voluntários foram realizadas em conformidade com os padrões já supracitados, atentando-se para todos os procedimentos de antisepsia do local da punção, manipulação e o devido acondicionamento dos tubos de coleta no recipiente de

transporte, com o objetivo de evitar inconsistência nos resultados, decorrentes de alterações na estabilidade das amostras.

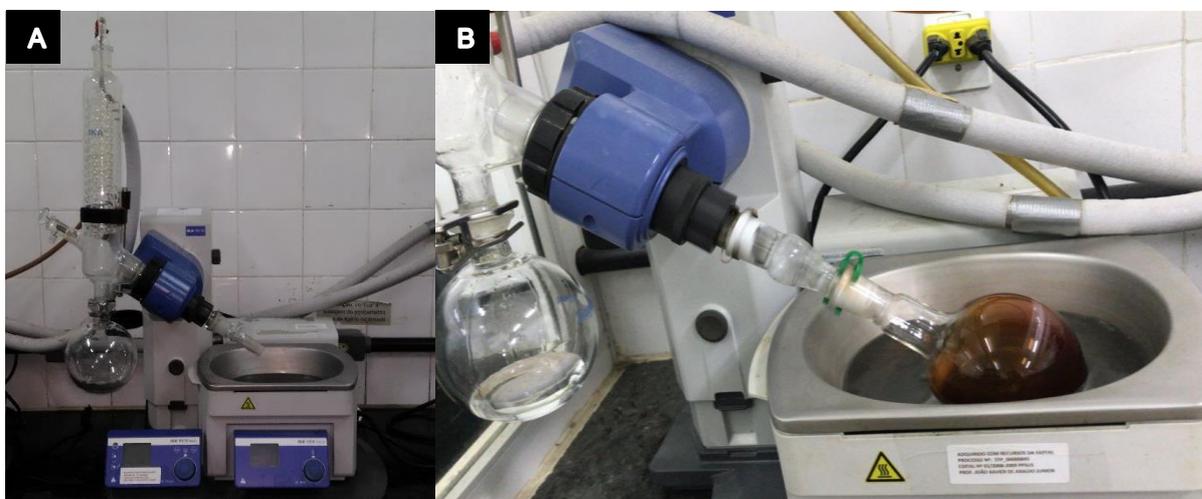
4.3. Análises Laboratoriais

4.3.1. Produção do extrato

Para a obtenção do Extrato Etanólico da Própolis Vermelha (EEPV), foi adotada uma metodologia de acordo com Sales (2016). De maneira que, foram triturados com o uso de um processador 300g da resina de própolis bruta, o material foi depositado em um frasco contendo 1L de álcool de cereais (95% de teor alcoólico), sendo obtida a constituição aproximada de 30% de própolis vermelha e 70% de álcool (massa/massa).

Após isso, a solução foi deixada em repouso por 15 dias, ao abrigo da luz, para que ocorresse a extração pelo solvente. Na sequência, o extrato foi filtrado com o uso de papel filtro e concentrado em um rotaevaporador digital IKA RV 10, demonstrado na Figura 9, com acoplamento a uma bomba de vácuo (VALUE®). O procedimento foi realizado no Laboratório de Química Medicinal do Núcleo de Laboratórios Multiusuários de Pesquisa, Localizado no Instituto de Ciências Farmacêuticas da UFAL, nas seguintes condições de operação: 80 rpm; pressão de 600 mmHg e banho-maria (IKA HB 10) à temperatura de 45 °C, de maneira que se atingiu o peso seco de 75 mg/ml do extrato.

Figura 11 – A = Rotaevaporador utilizado no processamento do extrato. B = Remoção do excesso de solvente no EEPV.



Fonte: Autor, 2019.

Esse valor foi adotado com base em relato preliminar feito por BURDOCK (1998), que ao descrever a própolis como um produto de baixa toxicidade, propõe

como dose segura para humanos a administração de 1,4 mg/Kg/dia ou aproximadamente 70 mg/dia. Para a confecção do placebo foi utilizado o álcool de cereais, sem aditivos flavorizantes ou edulcorantes. Por fim, tanto o EEPV quanto o placebo foram engarrafados em frascos de vidro âmbar com conta gotas (Figura 10), onde permaneceram armazenados até dispensação aos voluntários do estudo.

Figura 12 – A = Solução estoque do EEPV. B = Frascos dispensados aos voluntários do estudo.



Fonte: AUTOR, 2019.

4.3.2. Análises hematológicas

Para a análise dos parâmetros contidos no hemograma foi utilizado o analisador hematológico automatizado CELL DYN® Ruby, fabricado por Abbott Laboratories, que utiliza a tecnologia de citometria de fluxo para a análise das populações celulares de eritrócitos, plaquetas e leucócitos (ABBOTT LABORATORIES, 2014a).

Os reagentes hematológicos utilizados no aparelho foram o Reagente Diluente e Solução Leucoprotetora para CELL-DYN READY Diluente Sheath® (Atua mantendo estável o volume celular diluído de eritrócitos e plaquetas durante a contagem e dimensionamento, e protege os leucócitos durante o processamento da amostra), o Reagente de Lise NOC/HGB sem Cianeto para CELL-DYN READY Lyse NOC (Atua causando a lise de eritrócitos e removendo o citoplasma dos leucócitos, preservando sua membrana nuclear para a enumeração dos núcleos) e o Reagente de Lise WBC para CELL-DYN READY Lyse WBC (Atua como diluente para os leucócitos, preservando suas propriedades de dispersão durante as medições e lisa osmoticamente os eritrócitos), todos produzidos por Vyttra Diagnósticos.

Os controles hematológicos utilizados no controle de qualidade do equipamento foram o CELL-DYN 26 Plus Control L (Correspondente a valores abaixo dos limites de referência), CELL-DYN 26 Plus Control N (Correspondente a valores normais) e o CELL-DYN 26 Plus Control H (Correspondente a valores acima dos limites de referência), produzidos por Abbott Laboratories.

Antes do início das rotinas de processamento dos hemogramas, eram realizadas as limpezas preventivas do equipamento (Demonstradas no fluxograma da Figura 13) que tinham como finalidade a remoção de vestígios celulares e de proteínas das câmaras de contagem do aparelho.

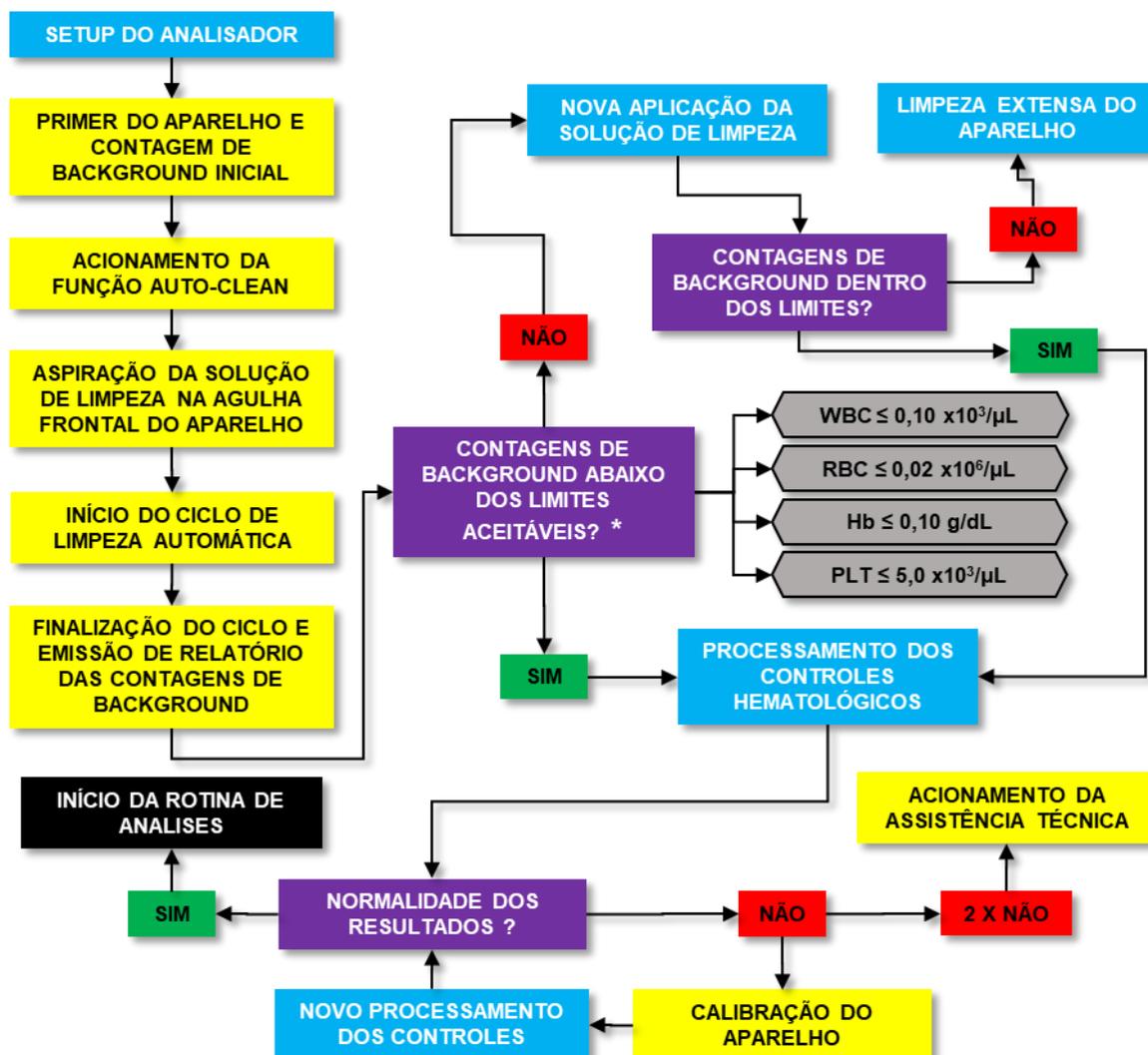
Durante a inicialização após sair do modo *Standby*, o aparelho realizava automaticamente um primer, que consiste num ciclo de troca dos reagentes presentes nas mangueiras e câmaras do analisador, seguido da emissão de um relatório de contagens de *background*.

Na sequência, conforme recomendações do fabricante do equipamento, era realizado um novo ciclo de limpeza no analisador, o *Auto-Clean*, que se trata de um processo automatizado, realizado com o uso de solução de limpeza enzimática que é aspirada pela agulha frontal do aparelho (Sonda de Modo Open para deposição manual de amostras no analisador). Ao final desse ciclo era emitido um novo laudo das contagens de *background*. Uma vez dispostas dentro dos limites aceitáveis, no passo seguinte eram processados os controles hematológicos.

Por fim, em caso de conformidade nos resultados dos controles, dava-se início ao fluxo de exames da pesquisa. Na situação contrária, ou seja, na presença de não conformidades em algum dos controles de qualidade, era necessário proceder a calibração do equipamento, feita por meio do ajuste nos fatores matemáticos correspondente ao parâmetro alterado.

Os parâmetros sanguíneos analisados com este aparelho, utilizando o tubo com EDTA K3, foram RBC, Ht, Hb e RDW para análises dos eritrócitos. Quanto à análise dos demais elementos figurados do sangue, foram quantificados os Leucócitos Totais (WBC) e foi realizada a contagem total de Plaquetas (PLT).

Figura 13 – Procedimentos de limpeza e controle de qualidade do analisador hematológico.



* - Valores disponibilizados pelo fabricante no manual do equipamento.

Fonte: Adaptado de ABBOTT LABORATORIES, 2014a; AUTOR, 2019.

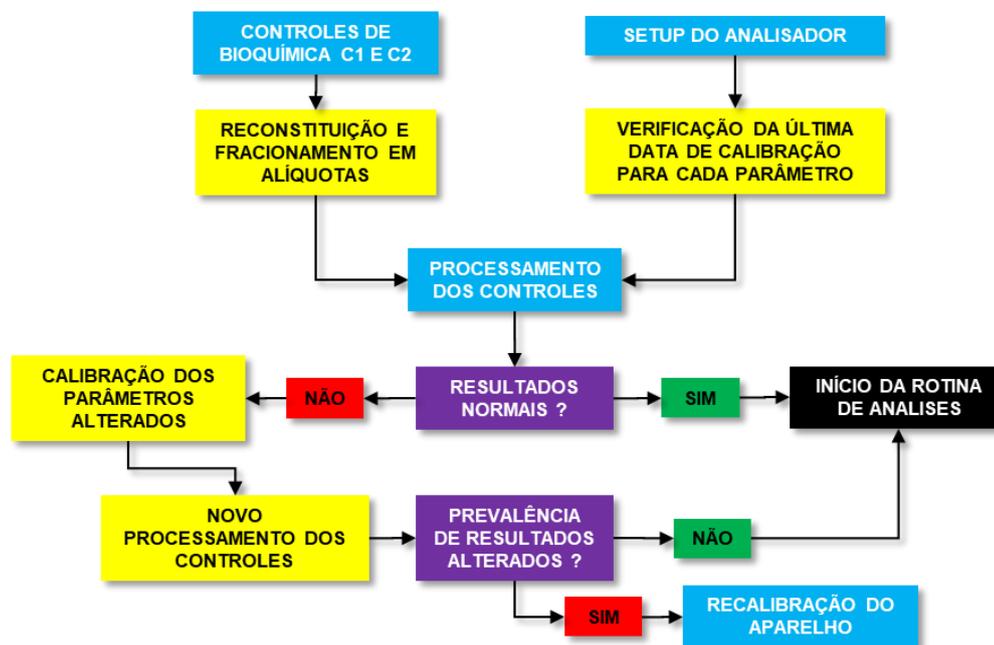
4.3.3. Análise de perfis bioquímicos

Para as análises dos perfis bioquímicos sorológicos, foi utilizado o analisador bioquímico automatizado ARCHITECT c8000 System, produzido por Abbott Laboratories, que utiliza os métodos fotométrico, turbidimétrico e potenciométrico para efetuar as análises de metabólitos, íons, proteínas ou outros analitos em amostras de soro e plasma sanguíneo (ABBOTT LABORATORIES, 2014b).

Os controles bioquímicos utilizados no analisador foram o Lymphocheck Assayed Chemistry Control Nível 1 e o Lymphocheck Assayed Chemistry Control Nível 2. Na Figura 14 consta o fluxograma do controle de qualidade adotado para as análises bioquímicas, procedimento executado antes do início da rotina de exames,

adotado com base nos procedimentos padrões do laboratório do hospital. Os controles bioquímicos de nível 1 e nível 2 eram aliquotados, reconstituídos em água destilada e na sequência processados no aparelho.

Figura 14 – Fluxograma do processamento e controle de qualidade nas rotinas de análise laboratorial.



C1 = Lymphocheck Assayed Chemistry Control Nível 1. C2 = Lymphocheck Assayed Chemistry Control Nível 2.

Fonte: AUTOR, 2019.

Quando ocorreu alguma não conformidade no resultado dos controles, os equipamentos foram novamente calibrados e subsequentemente foi realizado novo processamento dos controles. Na presença de normalidade dos resultados era dado início ao fluxo de exames das amostras da pesquisa. Para a análise dos íons séricos (Na^+ e K^+), dada a curta estabilidade da calibração destes parâmetros no analisador, é adotada como rotina a calibração destes dois parâmetros no equipamento de análise a cada 24h, segundo orientações do próprio fabricante dos reagentes utilizados, produzidos por Abbott Laboratories.

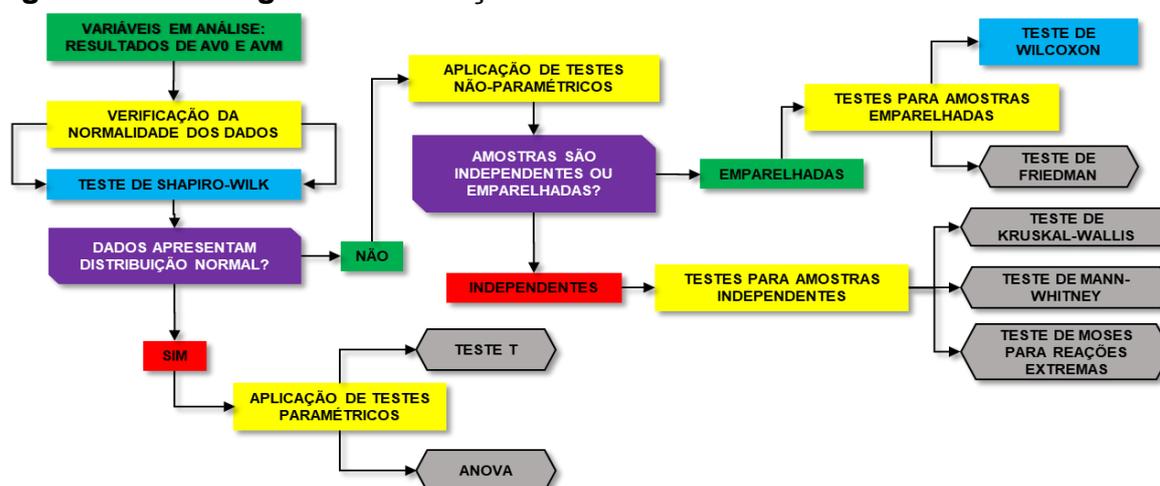
Após centrifugação, realizada por cinco minutos a 3000 rpm, as amostras de soro eram encaminhadas até o analisador que processava os tubos de coleta de forma automatizada, de maneira que, uma vez inseridas no aparelho as amostras eram identificadas a partir de seu código de barras pelo leitor interno do equipamento, dando início a quantificação dos analitos. Ao fim dos exames era emitido um laudo com os resultados para apreciação do operador.

Foram avaliados neste trabalho os perfis bioquímicos das funções hepática (TGO, TGP, BTF e PTF), renal (UR, CR, AU, Na e K), os perfis lipídicos (COL, HDL, LDL e TRI), glicêmico (GLI) e também os níveis séricos de LDH e PCR quantitativa, esta última pelo método de turbidimetria.

4.4. Análise estatística

Uma vez coletados os dados correspondentes as análises dos parâmetros bioquímicos dos voluntários, eles foram organizados para o tratamento estatístico. Para o processamento dos resultados foi utilizado o *software* SPSS, versão 20 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20. Armonk, NY: IBM Corp.). A forma como se deu o processamento dos dados para seleção dos testes estatísticos utilizados neste trabalho está ilustrada no fluxograma da Figura 15.

Figura 15 – Fluxograma da seleção dos testes de análise estatística utilizados.



Azul = Testes estatísticos utilizados para processamento dos dados. Cinza = Testes não utilizados.

Fonte: AUTOR, 2019.

De maneira preliminar, foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk para verificar se os dados trabalhados apresentavam distribuições normais. Três variáveis foram avaliadas por meio desse teste. A primeira correspondia aos resultados da AV0. A segunda, denominada por AVM, foi obtida pela média simples dos resultados de cada parâmetro analisado na AV1 e na AV2. Por fim, a terceira variável consistiu nos resultados dos exames da AV3.

Os dados em cada parâmetro foram agrupados em dois grandes conjuntos. O primeiro foi composto pelos resultados obtidos na AV0 e na AVM (AV0 / AVM), e o segundo conjunto foi composto pelos resultados obtidos na AVM e juntamente aos da AV3 (AVM / AV3).

No teste de Shapiro-Wilk foram analisadas duas hipóteses estatísticas. Na primeira Hipótese, H_0 ou Hipótese nula considerou-se que, em caso de um valor de significância superior a 0,05 ($P > 0,05$), os dados apresentavam uma distribuição normal. Na segunda Hipótese, H_1 ou Hipótese alternativa, considerou-se que, caso o valor de significância fosse inferior ou igual a 0,05 ($P \leq 0,05$) os dados apresentavam uma distribuição anormal.

Realizadas as avaliações da normalidade, nos conjuntos de dados que apresentaram distribuições normais foi adotado o Teste T Pareado para verificar se houve diferenças estatísticas significativas entre as médias dos resultados das avaliações. Nas situações em que os dados apresentaram distribuições anormais, foi utilizado o teste estatístico de Wilcoxon para essas análises. Em ambos os testes foram realizados comparativos entre os valores médios de resultados da AV0 e da AVM e entre os valores médios de resultados da AVM e da AV3.

Duas hipóteses foram consideradas em ambos os testes. Na Hipótese H_0 considerou-se que, em caso de um valor de significância superior a 0,05 ($P > 0,05$), foi assumido que não haviam diferenças estatísticas significativas entre os valores médios dos resultados nas avaliações. Na Hipótese H_1 foi considerado que, em caso de um valor de significância inferior ou igual a 0,05 ($P \leq 0,05$) assumiu-se que haviam diferenças estatísticas significativas entre os valores médios dos resultados nas avaliações.

Para a aplicação dos testes de Wilcoxon e T Pareado, foram utilizados todos os resultados de cada um dos grupos experimentais (Grupos PV-PL, PV e PV-DOR) e do grupo placebo (Grupo PL), que foram agrupados em 4 cenários de estudo para cada parâmetro avaliado, conforme já descrito.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1. Parâmetro enzimático de dano celular (Lactato Desidrogenase - LDH)

A princípio foram analisados os resultados dos valores médios de LDH nos voluntários da pesquisa, obtidos no decorrer das avaliações. Para a verificação da presença de alterações significativas nos resultados deste parâmetro, foi utilizado o Teste T Pareado, constando na Tabela 4 os valores de significância extraídos do teste que foram gerados nos quatro cenários de estudo.

Tabela 4 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados de LDH.

Teste T Pareado - LDH				
Comparativo	Cenário 1 (PV-PL)	Cenário 2 (Própolis)	Cenário 3 (Placebo)	Cenário 4 (PVDOR)
	P	P	P	P
AVO / AVM	0,459	0,472	0,823	0,247
AVM / AV3	0,208	0,477	0,287	0,830

PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

$P \leq 0,05$ - Houve diferença estatística significativa no comparativo entre as médias.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

A partir da avaliação dos dados, foi constatado que em todos os comparativos dos valores médios de LDH não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre as médias das avaliações ($P > 0,05$).

Os valores médios dos resultados da LDH obtidos nos quatro cenários de estudo estão dispostos na Tabela 5. No cenário 1, onde foram avaliados de forma conjunta os resultados de LDH tanto de indivíduos em uso da própolis vermelha quanto do placebo, foi observado que o valor médio dos resultados na AVM apresentou uma ligeira elevação em relação aos resultados obtidos na AV0 e na AV3, apesar disto as oscilações observadas não foram significativas ($P > 0,05$).

Já no cenário 2, onde foram avaliados os resultados de todos os voluntários que utilizaram a própolis vermelha (Tabela 5), foi observado que o valor médio da LDH na AVM apresentou uma discreta elevação, 30 dias após a interrupção da administração da própolis, na AV3 a média dos resultados sofreu uma diminuição singela e retornou a mesma faixa de concentração da AV0, contudo, não houve

diferença significativa entre as três médias ($P > 0,05$) e todos os resultados permaneceram dentro dos valores de referência (125 – 220 U/L).

Tabela 5 – Valores médios dos resultados de LDH nos 4 cenários de estudo.

Cenários	Estatística Amostral			
	AV	N	Média	D.P.
Cenário 1 (PV-PL)	AV0	40	164,9575	22,5462
	AVM	40	166,0838	19,4786
	AV3	40	164,4600	18,6871
Cenário 2 (Própolis)	AV0	21	158,4619	20,7311
	AVM	21	160,2571	17,9094
	AV3	21	158,9190	17,6619
Cenário 3 (Placebo)	AV0	19	172,1368	22,8084
	AVM	19	172,5237	19,5524
	AV3	19	170,5842	18,2922
Cenário 4 (PVDOR)	AV0	9	156,2111	22,6983
	AVM	9	159,7722	23,1689
	AV3	9	160,4444	17,9383

N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão; PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

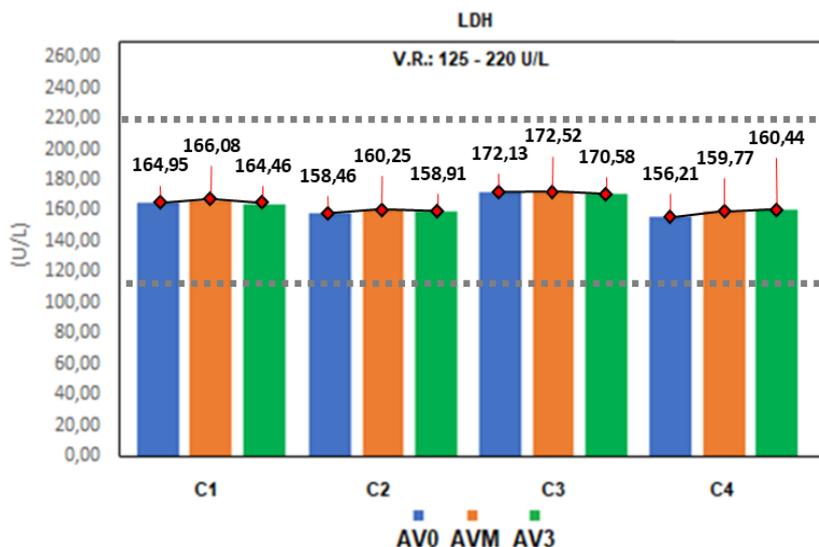
Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Os valores médios da LDH nos voluntários em uso do placebo, que foram avaliados no cenário 3 (Tabela 5), permaneceram dentro dos limites de referência (125 – 220 U/L) e não apresentaram variações significativas ao longo das avaliações ($P > 0,05$).

No cenário 4 (Tabela 5) foram avaliados os resultados dos voluntários em uso da própolis vermelha e com diagnóstico de dor no joelho. Apesar de, ao longo das avaliações, ter sido observada uma tendência à elevação nos resultados, os valores médios da AV0, da AVM e da AV3 não apresentaram diferenças estatísticas significativas ($P > 0,05$) e permaneceram dentro dos limites normais (125 – 220 U/L).

Na Figura 16 estão dispostos comparativamente os valores médios de cada avaliação observados nos 4 cenários de estudo. Foi demonstrada a uniformidade nas médias dos resultados da LDH ao longo das avaliações quando na consideração dos limites de referência, com a totalidade dos resultados dentro dos valores normais.

Figura 16 – Valores médios de LDH nos 4 cenários de estudo.



C1 = Cenário 1; C2 = Cenário 2; C3 = Cenário 3; C4 = Cenário 4; V.R. = Valor de Referência.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

A LDH é um parâmetro bioquímico que atua como um amplo indicador de dano tecidual ou celular relacionado ao coração, vasos sanguíneos, fígado, rins e músculo esquelético. Elevações em seus níveis séricos são associadas a diversos quadros como lesões ou infartos do miocárdio, quadros de pancreatite, necrose tubular renal e hemólise (MUCHTAR et al., 2017; MOKWATSI; SCHUTTE; KRUGER, 2016). Em função destas correlações a observância de resultados prevalentemente normais no presente trabalho, somada a ausência de variações durante o período de uso do EEPV foi sugestiva da não citotoxicidade da própolis vermelha.

Os achados deste trabalho corroboram com o relato de Silva (2015), o qual utilizando como cobaias ratos Wistar, demonstrou que a administração da própolis vermelha pela via tópica não alterou de forma significativa as concentrações séricas de LDH nas cobaias avaliadas em sua pesquisa.

Pesquisas com própolis atribuem à resina um caráter citoprotetor excepcional. Menyiy et al. (2018) utilizando o LDH, além das enzimas TGO e TGP, como um parâmetro de avaliação da integridade na função hepática, observaram que em ratos Wistar, onde foi induzido um quadro de intoxicação por paracetamol, primeiramente os níveis séricos da enzima sofreram alterações significativas. Após a administração da própolis, os resultados da LDH foram consideravelmente atenuados e, ainda segundo os autores, nas cobaias onde as doses mais elevadas de própolis foram

administradas, mesmo num quadro de intoxicação, os níveis de LDH se aproximaram dos valores observados nos animais do grupo controle.

Braik et al. (2019) em um ensaio *ex vivo* onde foram avaliados os efeitos da própolis sobre o tecido do miocárdio de camundongos em condições de isquemia, analisaram além do grau de alterações histológicas o nível de liberação de enzimas associadas a danos celulares no miocárdio, dentre estas a LDH. Foi demonstrado que a administração da própolis em diferentes concentrações no líquido de imersão das amostras de tecido acarretou em diminuições significativas nas taxas de liberação de LDH e uma atenuação no grau das alterações histológicas do tecido cardíaco na comparação com os resultados obtidos nas amostras utilizadas como controle para o processo de isquemia e grau de deterioração tecidual.

5.2. Marcador de Processos Inflamatórios (Proteína C Reativa - PCR)

Com o intuito de verificar possíveis efeitos da própolis vermelha sobre processos inflamatórios, foram avaliados os valores de PCR dos voluntários que participaram do estudo.

Para a análise dos resultados, os comparativos entre as médias das concentrações séricas da PCR ao longo das avaliações, foram realizados através do Teste de Wilcoxon, constando na Tabela 6 os valores de significância obtidos nos quatro cenários de estudo.

Tabela 6 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados da PCR.

Teste de Wilcoxon - PCR				
Comparativo	Cenário 1 (PV-PL)	Cenário 2 (Própolis)	Cenário 3 (Placebo)	Cenário 4 (PVDOR)
	P	P	P	P
AV0 / AVM	0,000	0,000	0,158	0,008
AVM / AV3	0,217	0,153	1,000	0,310

PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

$P \leq 0,05$ - Houve diferença estatística significativa no comparativo entre as médias.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Foi observado que ocorreram diferenças estatísticas significativas entre as médias das avaliações apenas nos comparativos entre os resultados da AV0 e da AVM, deste parâmetro, realizados nos cenários 1, 2 e 4 ($P < 0,05$). Já nos

comparativos dos resultados obtidos na AVM e na AV3 dos quatro cenários de estudo, não foram observadas diferenças significativas entre as médias das avaliações ($P > 0,05$).

Avaliando os resultados obtidos no cenário 1 (Tabela 7), o valor médio das concentrações séricas de PCR na AVM apresentou uma significativa diminuição em comparação ao valor da AV0 ($P < 0,05$). Na AV3 ocorreu uma ínfima variação na média dos resultados que, além de se dispor na mesma faixa de concentração da AVM, não representou uma variação significativa ($P > 0,05$).

Tabela 7 – Valores médios dos resultados da PCR nos 4 cenários de estudo.

Estatística Amostral				
Cenários	AV	N	Média	D.P.
Cenário 1 (PV-PL)	AV0	42	0,4555	0,4578
	AVM	42	0,2405	0,3365
	AV3	42	0,2800	0,3537
Cenário 2 (Própolis)	AV0	22	0,6314	0,3700
	AVM	22	0,2670	0,2553
	AV3	22	0,3505	0,2770
Cenário 3 (Placebo)	AV0	20	0,2620	0,4752
	AVM	20	0,2112	0,4131
	AV3	20	0,2025	0,4160
Cenário 4 (PVDOR)	AV0	10	0,5080	0,3854
	AVM	10	0,2090	0,2452
	AV3	10	0,2710	0,2458

N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão; PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

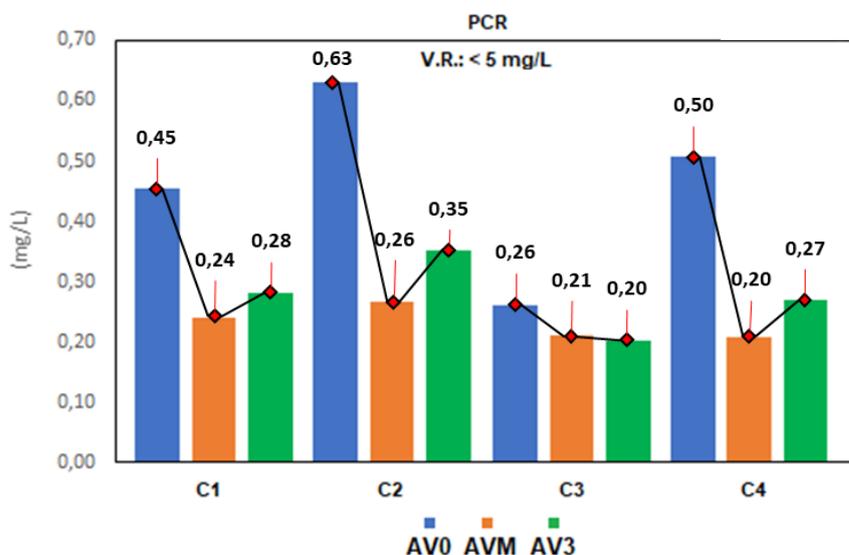
No cenário 2, levando em conta a faixa de concentrações em que se dispuseram os valores médios da PCR nas avaliações (Tabela 7), a média dos resultados durante o período de uso do EEPV apresentou uma diminuição considerável em relação ao observado na AV0 ($P < 0,05$). Na AV3 o valor médio dos resultados sofreu uma discreta elevação, contudo, o nível de significância obtido no Teste de Wilcoxon não apontou que a variação foi significativa ($P > 0,05$).

No cenário de estudo 3 foi observado que os indivíduos em uso do placebo não apresentaram variações consideráveis nos resultados da PCR ao longo das avaliações (Tabela 7), não ocorrendo diferenças estatísticas significativas entre os valores médios dos resultados da AV0, da AVM e da AV3 ($P > 0,05$).

No cenário 4 (Tabela 7) o valor médio dos resultados da PCR novamente sofreu uma diminuição significativa durante o período de uso do EEPV ($P < 0,05$). Por sua vez, a média da PCR na AV3, após a interrupção do EEPV, apresentou apenas uma sutil elevação contudo a oscilação não foi significativa ($P > 0,05$).

Na Figura 17 estão dispostos comparativamente os valores médios de cada avaliação observados nos 4 cenários de estudo dos resultados da PCR. Foram aqui demonstradas as diminuições nos resultados da AVM observadas nos cenários 1, 2 e 4. Na consideração dos valores de referência do parâmetro, não foram observadas ao longo das avaliações resultados acima dos limites normais.

Figura 17 – Valores médios da PCR nos 4 cenários de estudo.



C1 = Cenário 1; C2 = Cenário 2; C3 = Cenário 3; C4 = Cenário 4; V.R. = Valor de Referência.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Relatos na literatura que atribuem a própolis vermelha ações anti-inflamatórias e mostraram resultados relevantes para o entendimento desta propriedade, consistem nos trabalhos em modelos *in vitro* e *in vivo* em animais desenvolvidos por Franchin et al. (2016), Bueno-Silva et al. (2016) e Bueno-Silva et al. (2013b). Os descritores associaram aos constituintes químicos da própolis vermelha, como o vestitol e neovestitol, além do próprio EEPV, efeitos em diversas vias e mecanismos envolvidos nos processos inflamatórios. Esses relatos foram considerados como norteadores para a investigação dessa propriedade da resina no presente estudo.

Quanto a PCR que é descrita como um importante marcador sistêmico de processos inflamatórios, este perfil é alvo de estudos quanto a correlações entre seus níveis séricos e a evolução de quadros de osteoartrose. Sendo descritas na literatura alterações nos níveis deste perfil quando na presença e progressão da patologia (ZHU et al., 2016).

A respeito dos resultados obtidos, primeiramente é cabível a consideração das ações biológicas e possíveis influências dos constituintes químicos da própolis vermelha sobre os níveis séricos da PCR. Dentre os compostos detectados por Nascimento et al. (2018) ao caracterizar amostras de própolis vermelha produzidas em Alagoas, destaca-se quanto a suas propriedades a quercetina. Sendo descrita como um flavonoide dotado de uma ampla gama de atividades biológicas, inclusive anti-inflamatórias, suplementações com o nutracêutico são associadas a diminuições nas concentrações séricas de PCR, seja na forma isolada ou através do consumo de fitoterápicos ricos neste flavonoide (SARTANG et al., 2017; SERAFINI; PELUSO; RAGUZZINI, 2010).

Outros constituintes também relatados como presentes na própolis vermelha são as catequinas, que constituindo uma subclasse de flavonoides também são reportadas como presentes em diversos produtos naturais a exemplo das folhas de chás preto e verde, provenientes da planta *Clamelia sinensis* (NASCIMENTO et al., 2018; STRACK; SOUZA, 2012). O consumo de catequinas a partir desses chás é descrito na literatura como associado a efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, sendo observadas diminuições sucessivas nas concentrações séricas de PCR em indivíduos administrados diariamente por 14 dias com chá verde, contendo doses de catequina entre 80 mg e 580 mg (HENSOLDT; HUSZCZ, 2017; OYAMA et al., 2010).

Durante a avaliação dos resultados obtidos, pôde-se verificar a ocorrência de diminuições significativas nos resultados da PCR dos grupos em que foi administrada o EEPV durante período de uso do composto, sem a ocorrência de grandes variações após sua suspensão. As diminuições observadas nos cenários 2 e 4 tiveram uma proporção considerável frente as singelas oscilações nos valores de PCR no grupo placebo, ainda que todos os resultados tenham permanecido dentro dos limites de referência.

Ao contrário do que inicialmente se esperava, dado aos característicos processos inflamatórios decorrentes da osteoartrose (REZENDE; CAMPOS; PAILO, 2013), no grupo de voluntários com diagnóstico da patologia articular foi observada uma prevalência de resultados dentro dos valores de referência. Este achado mostrou-se em concordância com o já descrito na literatura, uma vez que, mesmo os valores de PCR sendo associados a complicações do quadro da osteoartrose do joelho, é relatado que a magnitude das variações neste parâmetro pode apresentar-se moderada, sendo as alterações associadas a degradações da estrutura óssea e piora no quadro de dor (JIN, et al., 2013).

Apesar disso, os resultados obtidos no grupo de voluntários com diagnóstico da osteoartrose foram considerados promissores, pois as tendências positivas quanto as diminuições nos níveis da PCR observadas em apenas 30 dias de uso do EEPV foram sugestivas de que a própolis vermelha apresentou, neste estudo, uma ação anti-inflamatória.

5.3. Perfis Bioquímicos

5.3.1. Enzimas da Função Hepática (TGO e TGP)

Para análise da possível interferência da própolis vermelha sobre os parâmetros bioquímicos da função hepática, foram inicialmente avaliadas as concentrações séricas das enzimas TGO e TGP.

Os comparativos entre as médias dos resultados obtidos no decorrer das avaliações e as variações observadas foram realizados através do Teste de Wilcoxon, estando dispostos na Tabela 8 os valores de significância obtidos no teste a partir da análise dos dados.

Tabela 8 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados de TGO.

Teste de Wilcoxon - TGO				
Comparativo	Cenário 1 (PV-PL)	Cenário 2 (Própolis)	Cenário 3 (Placebo)	Cenário 4 (PVDOR)
	P	P	P	P
AVO / AVM	0,018	0,168	0,037	0,241
AVM / AV3	0,092	0,140	0,370	0,260

PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

$P \leq 0,05$ - Houve diferença estatística significativa no comparativo entre as médias.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Nos comparativos entre as médias dos resultados da AV0 e da AVM deste parâmetro, foram observadas diferenças estatísticas significativas apenas nos cenários 1 e 3 ($P < 0,05$). Já nos comparativos entre os resultados da AVM e da AV3, não foram observadas diferenças significativas entre as médias das avaliações em nenhum dos cenários ($P > 0,05$).

No cenário 1 (Tabela 9) os valores médios de TGO não apresentaram oscilações consideráveis ao longo das avaliações tendo ocorrido apenas uma discreta, porém significativa, diminuição dos resultados na AVM ($P < 0,05$).

Tabela 9 – Valores médios dos resultados de TGO nos 4 cenários de estudo.

Estatística Amostral				
Cenários	AV	N	Média	D.P.
Cenário 1 (PV-PL)	AV0	42	23,2024	6,8160
	AVM	42	21,6476	4,8585
	AV3	42	23,0738	5,9515
Cenário 2 (Própolis)	AV0	22	22,7364	6,0548
	AVM	22	21,9591	4,7509
	AV3	22	23,4500	6,9399
Cenário 3 (Placebo)	AV0	20	23,7150	7,6944
	AVM	20	21,3050	5,0747
	AV3	20	22,6600	4,7810
Cenário 4 (PVDOR)	AV0	10	23,7700	6,7278
	AVM	10	23,0000	5,9204
	AV3	10	21,4700	7,0198

N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão; PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

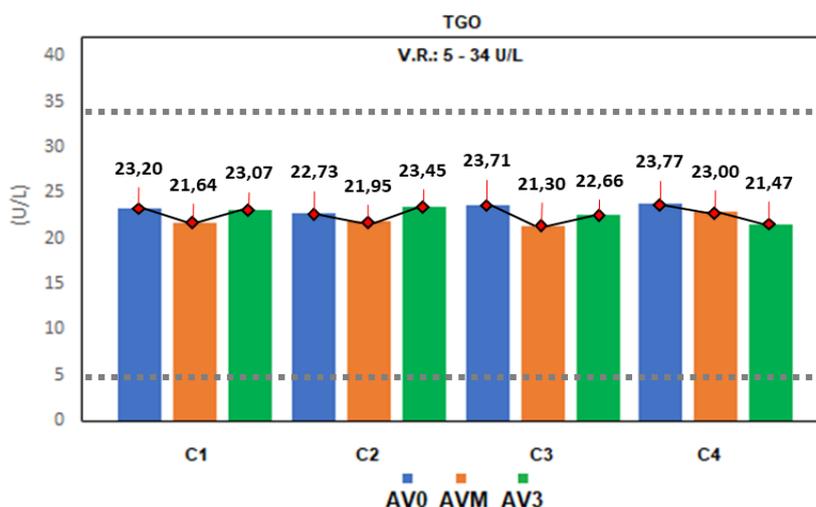
No cenário 2 foi observada uma proximidade considerável entre os valores médios de TGO na AV0, AVM e AV3 (Tabela 9), não ocorrendo variações acentuadas nos resultados ao longo das avaliações nem diferenças significativas entre nenhuma das médias ($P > 0,05$), além disso todos os resultados permaneceram dentro dos limites normais (5 – 34 U/L).

Nos resultados avaliados no cenário 3 (Tabela 9), conforme já demonstrado, foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os valores médios de TGO da AV0 e da AVM ($P < 0,05$). Partindo dessa observação, a análise dos dados apontou que os resultados nas duas avaliações em questão se apresentaram dentro dos limites de referência do parâmetro (5 - 34 U/L), além disso a variação se deteve numa estreita faixa de valores, considerando a amplitude dos limites normais.

No cenário 4 (Tabela 9), novamente observou-se que não houveram diferenças significativas entre os valores médios de TGO da AV0, AVM e AV3 ($P > 0,05$), o que foi demonstrado pela não variação nos resultados durante o período de uso do EEPV e apenas uma singela diminuição no valor médio da enzima após a suspensão do extrato.

Na Figura 18 estão dispostos comparativamente os valores médios de cada avaliação observados nos 4 cenários de estudo. Pôde-se observar que mesmo em cenários distintos e com sutis variações, todos os valores apresentaram uniformidade em suas faixas de concentração ao longo do uso das substâncias (EEPV ou placebo) e se mantiveram dentro dos valores de referência.

Figura 18 – Valores médios de TGO nos 4 cenários de estudo.



C1 = Cenário 1; C2 = Cenário 2; C3 = Cenário 3; C4 = Cenário 4; V. R. = Valor de Referência.

Fonte: Gerados de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Na Tabela 10 foram dispostos os valores de significância extraídos do Teste de Wilcoxon que foram obtidos durante a avaliação dos níveis séricos de TGP.

Tabela 10 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados de TGP.

Teste de Wilcoxon - TGP				
Comparativo	Cenário 1 (PV-PL)	Cenário 2 (Própolis)	Cenário 3 (Placebo)	Cenário 4 (PVDOR)
	P	P	P	P
AVO / AVM	0,000	0,000	0,003	0,009
AVM / AV3	0,736	0,889	0,467	0,374

PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

$P \leq 0,05$ - Houve diferença estatística significativa no comparativo entre as médias.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Em todos os cenários, no comparativo entre os valores médios dos resultados de TGP na AV0 e na AVM, foram observadas diferenças estatísticas significativas entre as médias das avaliações ($P < 0,05$).

No cenário 1 (Tabela 11) foi observada uma diminuição significativa do valor médio dos resultados de TGP na AVM dos voluntários ($P < 0,05$). Quando considerada a variação frente aos valores de referência, constatou-se que esta se dispôs dentro dos limites normais para a enzima (0 – 55 U/L).

Tabela 11 – Valores médios dos resultados de TGP nos 4 cenários de estudo.

Cenários	Estatística Amostral			
	AV	N	Média	D.P.
Cenário 1 (PV-PL)	AV0	42	23,5667	7,3283
	AVM	42	19,9905	6,4307
	AV3	42	19,9810	5,9859
Cenário 2 (Própolis)	AV0	22	24,4455	6,9432
	AVM	22	20,6136	5,8079
	AV3	22	20,9182	6,6396
Cenário 3 (Placebo)	AV0	20	22,6000	7,7928
	AVM	20	19,3050	7,1422
	AV3	20	18,9500	5,1439
Cenário 4 (PVDOR)	AV0	10	25,8800	8,1060
	AVM	10	21,4350	6,7870
	AV3	10	19,6500	8,4327

N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão; PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

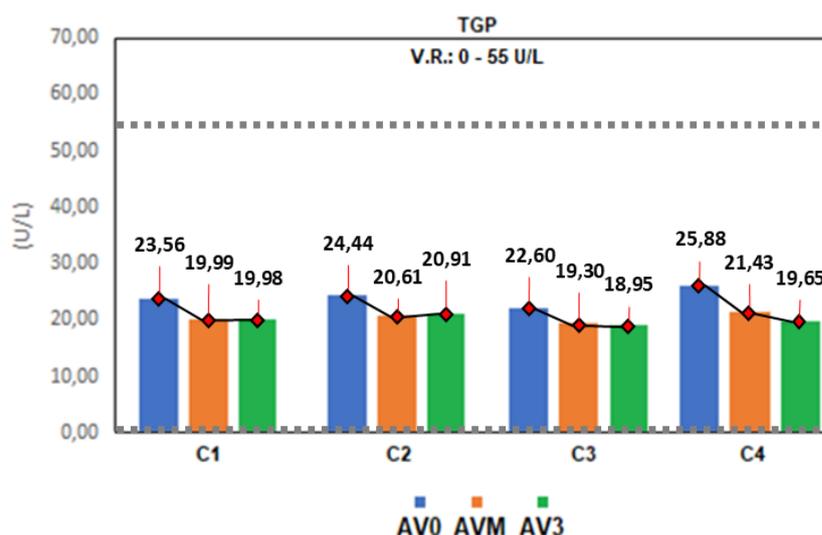
Os resultados obtidos no cenário 2 (Tabela 11) apresentaram uma diminuição significativa dos valores médios de TGP na AVM ($P < 0,05$), apesar disso a oscilação durante o período de uso do EEPV se dispôs dentro dos limites de referência (0 – 55 U/L) e não representou uma diminuição expressiva dado a curta faixa de variação dos valores. Após a interrupção na administração do extrato não foram observadas alterações significativas nos resultados ($P > 0,05$).

Quanto aos valores médios da TGP no cenário 3 (Tabela 11), ocorreu uma diferença significativa entre as médias da AV0 e da AVM ($P < 0,05$) que consistiu em uma diminuição discreta, mas que se situou dentro dos limites de referência normais do parâmetro (0 – 55 U/L).

No cenário 4 foi observada uma diminuição significativa no valor médio de TGP durante o período de uso do EEPV ($P < 0,05$), apesar desta oscilação os resultados permaneceram dentro dos limites normais (0 – 55 U/L). Após a interrupção no uso da própolis, foi observada uma singela diminuição no valor médio da enzima que não foi significativa ($P > 0,05$).

Na Figura 19 estão dispostos comparativamente os valores médios de cada avaliação observados nos 4 cenários de estudo de TGP. Pôde-se observar que nos cenários 1, 2 e 4 ocorreram discretas diminuições nos níveis TGP, porém todos os valores médios permaneceram dispostos dentro dos limites de referência.

Figura 19 – Valores médios de TGP nos 4 cenários de estudo.



C1 = Cenário 1; C2 = Cenário 2; C3 = Cenário 3; C4 = Cenário 4; V.R. = Valor de Referência.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Partindo da interpretação laboratorial dos resultados, considerando os valores de referência para TGO e TGP, as diminuições observadas nos resultados de ambas as enzimas não apresentaram relevância com base nesse critério, uma vez que suas faixas de variação em todos os cenários foram diminutas, mantendo-se sempre dentro dos limites normais. Com base nisto, foi demonstrado que a administração do EEPV não foi capaz de interferir na atividade sérica das enzimas de tal maneira que se pudesse associar sua ingestão à hepatotoxicidade.

Estudos em modelos animais têm empregado a própolis vermelha para a avaliação de seus efeitos sobre os parâmetros da função hepática. No trabalho de Morsy et. al. (2016), utilizando como cobaias ovelhas da raça Santa Inês, foram

observadas diminuições significativas nas concentrações séricas das transaminases TGO e TGP no grupo administrado com 3g de EEPV diariamente por 21 dias, sendo sugestionado pelos descritores uma possível ação hepatoprotetora do composto.

Batista et al. (2015) que, além de outros parâmetros, avaliaram as concentrações séricas de TGP em ratos administrados com a própolis vermelha pela via tópica, relataram que não ocorreram comprometimentos da função hepática, sendo demonstrada pelos descritores a ausência de variações nos resultados da enzima nos grupos experimentais.

Com base nos critérios de exclusão estabelecidos para este trabalho e na ausência de voluntários com indícios de doenças hepáticas, evidenciado pela prevalência de resultados de TGO e TGP dentro dos valores normais, apenas indivíduos saudáveis quanto a esses perfis foram avaliados e por um espaço relativamente curto de tempo. Este contexto não possibilitou avaliar possíveis ações hepatoprotetoras da própolis vermelha em humanos.

Contudo, um trabalho desenvolvido por Vega et. al. (2014) analisou a ação da própolis vermelha em condições experimentais que possibilitaram verificar seus efeitos em um contexto clínico adverso. Para tanto, em um ensaio clínico duplo cego desenvolvido em Habana, Cuba, os descritores buscaram identificar modificações hepáticas e possíveis efeitos adversos em pacientes com esteatose hepática não alcoólica. Os voluntários foram tratados diariamente ao logo de um ano com 12 ml de EHPV por via oral, constituindo uma amostra de 40 indivíduos.

Apesar de não serem claros quanto ao acompanhamento clínico dos pacientes e alguma possível associação farmacológica com a própolis, Vega et. al. (2014) relataram diminuições consideráveis nos valores médios de TGP a cada trimestre nos pacientes tratados com a própolis. Inicialmente a média das concentrações da enzima no grupo experimental foi de 89,78 U/L, após 3 meses seu valor foi 54,70 U/L, aos 6 meses a concentração média foi de 33,45 U/L e passados 12 meses foi relatado o valor de 17,90 U/L. As quedas foram consideradas significativas em relação ao grupo controle, sendo também exposto que foram obtidos resultados semelhantes para as dosagens de TGO.

5.3.2. Proteínas da Função Hepática

5.3.2.1. Bilirrubinas Totais e Frações (BTF)

Nos textos subsequentes foram elencados os resultados obtidos durante as análises estatísticas feitas com os resultados de BT, BD e BI. Para os comparativos entre as médias dos resultados das frações de bilirrubinas obtidos nas avaliações, foram utilizados de forma conjunta o Teste de Wilcoxon e o Teste T Pareado.

Na Tabela 12 estão dispostos os valores de significância extraídos do Teste de Wilcoxon que foram gerados nos quatro cenários de estudo dos resultados da BT.

Tabela 12 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados da BT.

Teste de Wilcoxon - BT				
Comparativo	Cenário 1 (PV-PL)	Cenário 2 (Própolis)	Cenário 3 (Placebo)	Cenário 4 (PVDOR)
	P	P	P	P
AVO / AVM	0,096	0,626	0,079	0,799
AVM / AV3	0,659	0,455	0,747	0,241

PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

P ≤ 0,05 - Houve diferença estatística significativa no comparativo entre as médias.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Foi constatado que em todos os comparativos dos valores médios de resultados da BT obtidos nas avaliações, não foram observadas diferenças estatísticas significativas (P > 0,05).

Na Tabela 13 constam os valores de significância gerados no Teste T Pareado e no Teste de Wilcoxon, realizados nos comparativos entre as médias de resultados da BD obtidos ao longo das avaliações.

Tabela 13 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados da BD.

Teste T Pareado e Teste de Wilcoxon - BD				
Comparativo	Cenário 1 (PV-PL)	Cenário 2 (Própolis)	Cenário 3 (Placebo)	Cenário 4 (PVDOR)
	P	P	P	P
AVO / AVM	0,016*	0,030*	0,300*	0,140*
AVM / AV3	0,011**	0,305**	0,006**	0,109**

* = Valores de P obtidos pelo Teste T Pareado; ** = Valores de P obtidos pelo Teste de Wilcoxon; PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

P ≤ 0,05 - Houve diferença estatística significativa no comparativo entre as médias.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Nos comparativos entre os valores médios de BD na AV0 e na AVM, nos cenários 1 e 2 ocorreram diferenças estatísticas significativas entre os resultados das duas avaliações ($P < 0,05$). Nos comparativos entre as médias da AVM e da AV3, foram observadas diferenças significativas apenas nos cenários 1 e 3 ($P < 0,05$). Em todas as demais análises não foram apontadas diferenças significativas entre as médias dos resultados ($P > 0,05$).

Na Tabela 14 foram dispostos os valores de significância gerados a partir dos comparativos entre as médias dos resultados de BI obtidos nas avaliações, que foram obtidos por meio do Teste T Pareado e por meio do Teste de Wilcoxon.

Tabela 14 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados da BI.

Teste T Pareado e Teste de Wilcoxon - BI				
Comparativo	Cenário 1 (PV-PL)	Cenário 2 (Própolis)	Cenário 3 (Placebo)	Cenário 4 (PVDOR)
	P	P	P	P
AVO / AVM	0,917*	0,259*	0,232*	0,299*
AVM / AV3	0,192**	0,709**	0,074**	0,919**

* = Valores de P obtidos pelo Teste T Pareado; ** = Valores de P obtidos pelo Teste de Wilcoxon; PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

$P \leq 0,05$ - Houve diferença estatística significativa no comparativo entre as médias.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Durante a análise dos dados foi constatado que em todos os comparativos de valores médios da BI, realizados nos 4 cenários de estudo, não foram observadas diferenças significativas entre as médias dos resultados ($P > 0,05$).

Devido a relação existente entre esses perfis, os resultados obtidos nas avaliações de cada parâmetro foram dispostos em conjunto e a análise dos dados foi realizada de maneira distintiva entre os cenários de estudo, conforme se segue.

Os valores médios dos resultados da BTF obtidos no cenário 1 estão dispostos na Tabela 15. Foi observado que tanto os resultados da BT como da BI neste cenário sofreram singelas oscilações no decorrer das avaliações, mas que não foram significativas ($P > 0,05$). A respeito da BD, na AVM houve uma diminuição significativa na média dos resultados em relação ao observado na AV0 e na AV3 ($P < 0,05$), entretanto, a variação observada se dispôs dentro dos limites de referência do parâmetro (0 – 0,5 mg/dL) e numa estreita faixa de oscilação.

Tabela 15 - Valores médios dos resultados de BTF no cenário 1.

Estatística Amostral				
Perfil	AV	N	Média	D.P.
BT	AV0	42	0,5033	0,0919
	AVM	42	0,4795	0,0872
	AV3	42	0,4829	0,0837
BD	AV0	42	0,1926	0,0727
	AVM	42	0,1696	0,0591
	AV3	42	0,1876	0,0683
BI	AV0	42	0,3107	0,8265
	AVM	42	0,3105	0,0820
	AV3	42	0,2983	0,0936

N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Durante a análise dos valores médios da BTF no cenário 2 (Tabela 16) foi observado que os resultados da BT e da BI, durante o período de uso do EEPV ou mesmo após sua suspensão, não apresentaram oscilações significativas ($P > 0,05$) e na sua totalidade permaneceram dentro dos valores de referência (BT = 0 – 1 mg/dL; BI = 0 – 0,8 mg/dL).

Os resultados da BD na AVM apresentaram uma diminuição significativa ($P < 0,05$) comparativamente ao observado antes da administração do EEPV na AV0. Entretanto, assim como observado nos resultados da BT e da BI, todos os valores médios desta fração permaneceram dentro dos limites normais (BD = 0 – 0,5 mg/dL).

Tabela 16 - Valores médios dos resultados de BTF no cenário 2.

Estatística Amostral				
Perfil	AV	N	Média	D.P.
BT	AV0	22	0,4859	0,1045
	AVM	22	0,4734	0,1035
	AV3	22	0,4814	0,0996
BD	AV0	22	0,1818	0,0810
	AVM	22	0,1445	0,0447
	AV3	22	0,1582	0,0548
BI	AV0	22	0,3041	0,0880
	AVM	22	0,3289	0,0956
	AV3	22	0,3232	0,1023

N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Os valores médios dos resultados das bilirrubinas séricas no cenário 3 estão dispostos na Tabela 17. Os resultados da BT e da BI apresentaram diminutas oscilações que novamente não foram significativas ($P > 0,05$). Já os resultados da BD apresentaram uma discreta elevação na AV3 que foi estatisticamente significativa ($P < 0,05$) mas que se dispôs dentro dos limites normais do parâmetro (0 - 0,5 mg/dL).

Tabela 17 - Valores médios dos resultados de BTF no cenário 3.

Estatística Amostral				
Perfil	AV	N	Média	D.P.
BT	AV0	20	0,5225	0,0735
	AVM	20	0,4862	0,0669
	AV3	20	0,4845	0,0644
BD	AV0	20	0,2045	0,0621
	AVM	20	0,1972	0,0617
	AV3	20	0,2200	0,0681
BI	AV0	20	0,3180	0,0779
	AVM	20	0,2903	0,0598
	AV3	20	0,2710	0,0763

N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Os valores médios dos resultados das bilirrubinas séricas obtidos no cenário 4 (Tabela 18) não apresentaram variações significativas em nenhum dos três parâmetros no decorrer das avaliações ($P > 0,05$). De forma que os valores médios da BT, BD e BI se apresentaram dentro dos seus respectivos limites normais (BT = 0 – 1 mg/dL; BD = 0 – 0,5 mg/dL; BI = 0 – 0,8 mg/dL).

Tabela 18 - Valores médios dos resultados de BTF no cenário 4.

Estatística Amostral				
Perfil	AV	N	Média	D.P.
BT	AV0	10	0,4350	0,0883
	AVM	10	0,4360	0,0682
	AV3	10	0,4620	0,0577
BD	AV0	10	0,1690	0,0595
	AVM	10	0,1400	0,0475
	AV3	10	0,1610	0,0445
BI	AV0	10	0,2660	0,1116
	AVM	10	0,2960	0,0856
	AV3	10	0,3010	0,0710

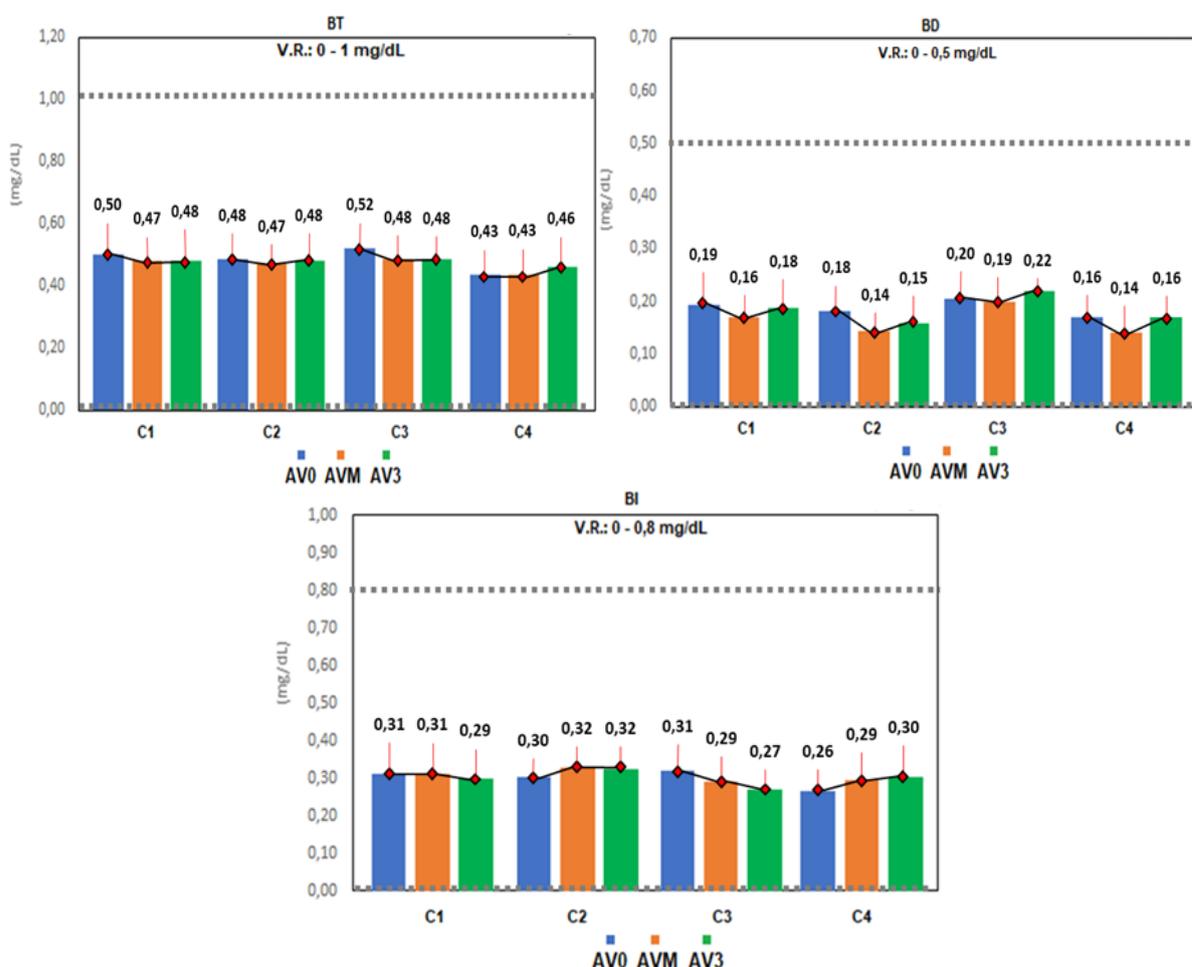
N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

De maneira geral, os resultados obtidos dos voluntários em uso do EEPV não demonstraram que sua administração interferiu nas frações séricas de bilirrubinas. Mesmo que observada uma diminuição estatisticamente significativa nos resultados da BD na AVM no cenário 2, a faixa de variação foi diminuta e considerada uma variação normal para o parâmetro. Após a interrupção na administração do EEPV os resultados não foram sugestivos de toxicidades tardias decorrentes da ingestão do extrato.

Na Figura 20 estão dispostos comparativamente os valores médios de cada avaliação, observados nos 4 cenários de estudo dos resultados da BTF. Por meio da disposição gráfica dos resultados, foi demonstrada a uniformidade nas concentrações séricas das bilirrubinas além da prevalência de resultados normais em todas as frações analisadas.

Figura 20 – Valores médios de BTF nos 4 cenários de estudo.



C1 = Cenário 1; C2 = Cenário 2; C3 = Cenário 3; C4 = Cenário 4; V. R. = Valores de Referência.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

A ausência de variações e a prevalência de resultados normais demonstraram não toxicidade do EEPV sobre o sistema hepatobiliar após 30 dias de seu uso. Resultados semelhantes a esse foram obtidos por Morsy et al. (2013) que, ao administrarem 3g de EEPV proveniente do estado de Alagoas à ovelhas Santa Inês diariamente por 21 dias, observaram que os níveis séricos de BT das cobaias não apresentaram variações significativas.

Cabendo destacar que, segundo relatos presentes na literatura, estudos em modelos animais atribuem a extratos etanólicos de própolis atividades hepatoprotetoras, em muito devido a seus constituintes fenólicos característicos e efeitos antioxidantes. Bhadauria (2012) observou que, em ratos Wistar onde foi induzida uma hepatotoxicidade pela administração de tetracloreto de carbono, ocorreram diminuições significativas nas concentrações séricas de BT quando tratados por duas semanas com extrato etanólico de própolis proveniente da Índia. A variedade, segundo os autores, tem como principal constituinte ativo o ácido cafeico, um ácido fenólico descrito como dotado de notáveis atividades antioxidantes (SILVA; OLIVEIRA; BORGES, 2014).

Nakamura et al. (2013) avaliaram os efeitos do extrato etanólico de própolis verde brasileira em um modelo de colestase intra-hepática induzida em ratos Wistar. Nas cobaias em estado patológico foram observadas elevações significativas nas concentrações séricas de BT, entretanto, segundo os autores a administração do extrato da própolis promoveu consideráveis diminuições nos níveis de BT. Os descritores atribuíram os resultados a uma série de atividades antioxidantes decorrentes da composição da própolis, sendo identificados como prevalentes na amostra compostos fenólicos e flavonoides.

Já Mounieb et al. (2017), que em seus estudos induziram ratos Wistar a um modelo de hepatite imunomediada, observaram que as cobaias após receberem um tratamento com própolis, neste caso proveniente do Egito, apresentaram uma diminuição significativa de 39% nas concentrações séricas de bilirrubinas comparativamente ao grupo experimental que não recebeu o tratamento. Sendo atribuída à resina uma ação hepatoprotetora, foi sugestionado pelos descritores que seus efeitos estão diretamente atrelados a atividades antioxidantes e anti-inflamatórias.

5.3.2.2. Proteínas Totais e Frações (PTF)

Para avaliar as variações e a presença de diferenças estatísticas significativas entre os valores médios dos resultados PT, ALB e GLO, ocorreu a necessidade da utilização em conjunto dos testes T Pareado e do Teste de Wilcoxon.

Na Tabela 19 estão dispostos os valores de significância gerados a partir dos resultados de PT obtidos no decorrer das avaliações. Nos comparativos entre os resultados da AV0 e AVM dos cenários 1, 2 e 4 e no comparativo entre os resultados da AVM e AV3 no cenário 4, foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os valores médios de PT nas avaliações ($P < 0,05$).

Tabela 19 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados de PT.

Teste T Pareado e Teste de Wilcoxon - PT				
Comparativo	Cenário 1 (PV-PL)	Cenário 2 (Própolis)	Cenário 3 (Placebo)	Cenário 4 (PVDOR)
	P	P	P	P
AVO / AVM	0,029*	0,038*	0,413*	0,020*
AVM / AV3	0,438**	0,263**	0,896**	0,022**

* = Valores de P obtidos pelo Teste T Pareado; ** = Valores de P obtidos pelo Teste de Wilcoxon; PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

$P \leq 0,05$ - Houve diferença estatística significativa no comparativo entre as médias.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Na Tabela 20 constam os valores de significância gerados a partir da análise dos resultados da ALB obtidos ao longo das avaliações. Sendo observadas diferenças significativas apenas nos comparativos entre os resultados da AV0 e da AVM nos cenários 1, 2 e 4 ($P < 0,05$).

Tabela 20 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados de ALB.

Teste T Pareado e Teste de Wilcoxon - ALB				
Comparativo	Cenário 1 (PV-PL)	Cenário 2 (Própolis)	Cenário 3 (Placebo)	Cenário 4 (PVDOR)
	P	P	P	P
AVO-AVM	0,007*	0,016*	0,163*	0,032*
AVM-AV3	0,271**	0,217**	0,794**	0,203**

* = Valores de P obtidos pelo Teste T Pareado; ** = Valores de P obtidos pelo Teste de Wilcoxon; PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

$P \leq 0,05$ - Houve diferença estatística significativa no comparativo entre as médias.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Na Tabela 21 foram expostos os valores de significância gerados a partir dos comparativos entre as médias dos resultados da GLO obtidos nas avaliações dos quatro cenários de estudo considerados. Foi constatado que, em todos os comparativos realizados os testes estatísticos não apontaram diferenças significativas entre nenhuma das médias de resultados das avaliações ($P > 0,05$).

Tabela 21 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados de GLO.

Teste T Pareado e Teste de Wilcoxon - GLO				
Comparativo	Cenário 1 (PV-PL)	Cenário 2 (Própolis)	Cenário 3 (Placebo)	Cenário 4 (PVDOR)
	P	P	P	P
AVO / AVM	0,289*	0,572*	0,364*	0,634*
AVM / AV3	0,484**	0,249**	0,809**	0,646**

* = Valores de P obtidos pelo Teste T Pareado; ** = Valores de P obtidos pelo Teste de Wilcoxon; PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

$P \leq 0,05$ - Houve diferença estatística significativa no comparativo entre as médias.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Os resultados das proteínas séricas obtidos no cenário 1 estão dispostos na Tabela 22. Foi observada uma discreta elevação no resultado da PT na AVM em comparação ao observado na AV0, que foi estatisticamente significativa ($P < 0,05$), mas se deteve dentro dos limites normais (6,1 – 7,9 g/dL) e numa estreita faixa de variação.

Tabela 22 – Valores médios dos resultados de PTF no cenário 1.

Estatística Amostral				
Perfil	AV	N	Média	D.P.
PT	AV0	42	7,2286	0,5647
	AVM	42	7,3035	0,5736
	AV3	42	7,3160	0,6461
ALB	AV0	42	4,3236	0,2937
	AVM	42	4,4454	0,2856
	AV3	42	4,3979	0,3320
GLO	AV0	42	2,9050	0,5865
	AVM	42	2,8581	0,5041
	AV3	42	2,9181	0,6466

N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Ainda sobre os resultados no cenário 1, os valores médios da ALB apresentaram oscilações ao longo das avaliações que foram diminutas frente aos valores de referência (3,5 - 5,2 g/dL), mesmo considerando a elevação estatisticamente significativa observada na AVM ($P < 0,05$). Os resultados de GLO ao longo das avaliações apresentaram apenas uma discreta diminuição na AVM, não tendo sido apontado pelos testes estatísticos diferenças significativas entre nenhuma das três médias dos resultados ($P > 0,05$).

Os resultados das proteínas séricas no cenário 2 (Tabela 23) apresentaram singelas, porém significativas, elevações nos valores médios de PT e da ALB durante o período de uso do EEPV ($P < 0,05$). Apesar disso, todos os resultados nestes perfis permaneceram dispostos dentro dos limites de referência (PT = 6,1 – 7,9 g/dL; ALB = 3,5 – 5,2 g/dL).

Tabela 23 – Valores médios dos resultados de PTF no cenário 2.

Estatística Amostral				
Perfil	AV	N	Média	D.P.
PT	AV0	22	7,2141	0,4628
	AVM	22	7,3252	0,5041
	AV3	22	7,3464	0,7462
ALB	AV0	22	4,3182	0,2327
	AVM	22	4,4639	0,2752
	AV3	22	4,3636	0,3381
GLO	AV0	22	2,8959	0,5315
	AVM	22	2,8614	0,4922
	AV3	22	2,9827	0,7785

N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Os resultados da GLO ao longo das avaliações neste cenário apresentaram apenas sutis oscilações, sem a ocorrência de diferenças significativas entre as três médias dos resultados ($P > 0,05$) que em sua totalidade permaneceram situadas dentro dos limites normais (2,5 – 3,3 g/dL).

Na Tabela 24 estão dispostos os valores médios dos resultados das proteínas séricas obtidos no cenário 3. Em conformidade com os valores de significância deste cenário obtidos nos três parâmetros, dispostos nas Tabelas 19, 20 e 21, não foram observadas variações significativas entre nenhuma das médias ao longo das

avaliações ($P > 0,05$), ocorrendo apenas sutis oscilações nos resultados que se detiveram em faixas diminutas de variação entre as avaliações.

Tabela 24 – Valores médios dos resultados de PTF no cenário 3.

Estatística Amostral				
Perfil	AV	N	Média	D.P.
PT	AV0	20	7,2445	0,6716
	AVM	20	7,2795	0,6542
	AV3	20	7,2825	0,5320
ALB	AV0	20	4,3295	0,3553
	AVM	20	4,4250	0,3025
	AV3	20	4,4355	0,3297
GLO	AV0	20	2,9150	0,6556
	AVM	20	2,8545	0,5298
	AV3	20	2,8470	0,4715

N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

A análise dos resultados das proteínas séricas no cenário 4 (Tabela 25) apontou uma discreta, mas ainda assim significativa, elevação no valor médio da PT durante o período de uso do EEPV ($P < 0,05$). Após a suspensão do extrato os níveis de PT sofreram uma diminuição significativa e retornaram ao valor observado na AV0 ($P < 0,05$).

Tabela 25 – Valores médios dos resultados de PTF no cenário 4.

Estatística Amostral				
Perfil	AV	N	Média	D.P.
PT	AV0	10	7,0000	0,3715
	AVM	10	7,1640	0,4422
	AV3	10	7,0240	0,5364
ALB	AV0	10	4,3420	0,1888
	AVM	10	4,4690	0,2848
	AV3	10	4,3240	0,2862
GLO	AV0	10	2,6580	0,3929
	AVM	10	2,6950	0,5024
	AV3	10	2,7000	0,6014

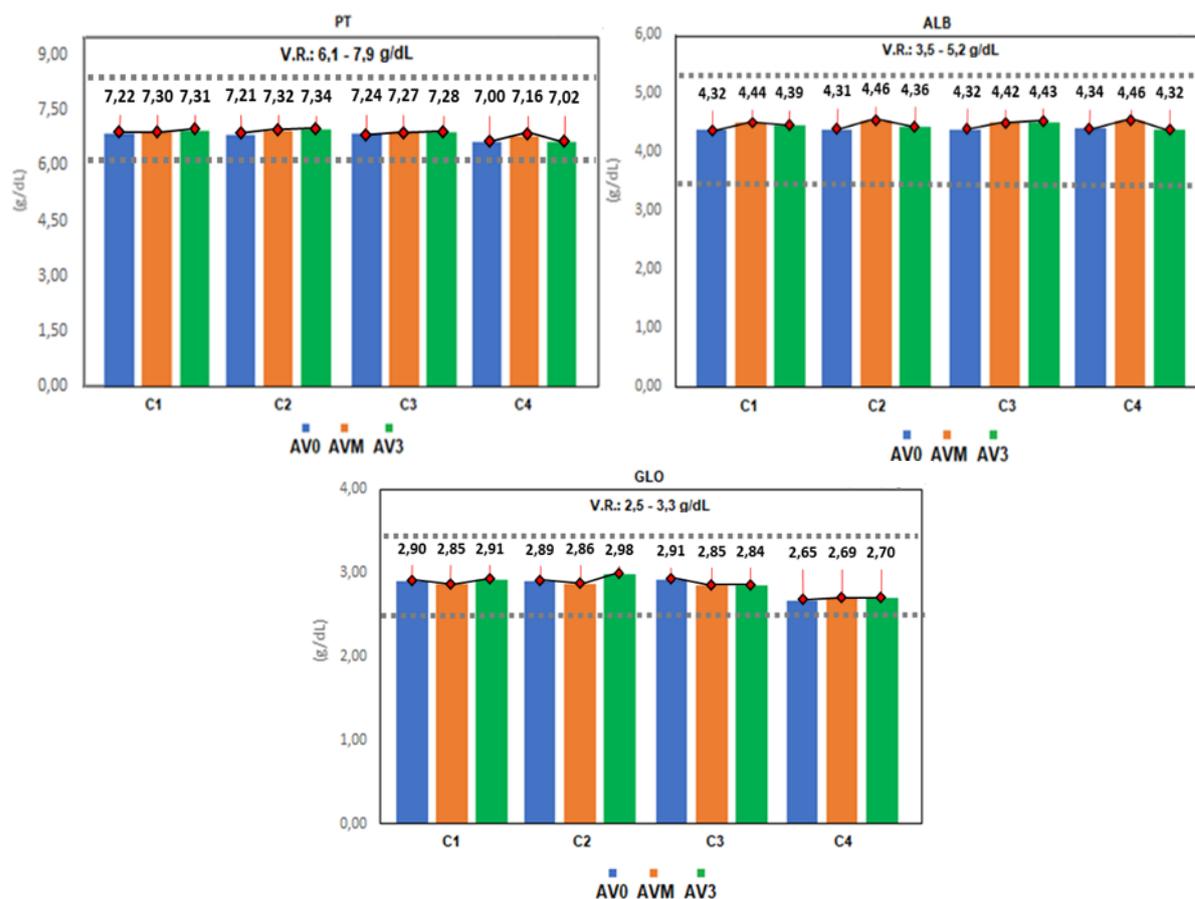
N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

A respeito dos resultados da ALB neste cenário, a única variação significativa consistiu numa singela elevação observada na AVM ($P < 0,05$), mas que se deteve dentro dos valores normais (3,5 - 5,2 g/dL). Os resultados da GLO ao longo das avaliações novamente não apresentaram variações expressivas ou estatisticamente significativas ($P > 0,05$).

Na Figura 21 estão dispostos comparativamente os resultados observados nos 4 cenários de estudo. Através dos gráficos, foi demonstrado que não ocorreram valores médios de resultados fora dos limites de referência em nenhum dos parâmetros analisados e apenas discretas tendências a variações dos resultados no decorrer das avaliações.

Figura 21 – Valores médios de PTF nos 4 cenários de estudo.



C1 = Cenário 1; C2 = Cenário 2; C3 = Cenário 3; C4 = Cenário 4; V.R.= Valores de Referência.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

De forma geral, os valores médios de PT e da ALB na AVM dos cenários onde foram avaliados os voluntários em uso do EEPV, tenderam a elevar-se discretamente. Pelo fato de não terem sido observadas elevações exacerbadas, além da prevalência

de resultados dentro dos valores de referência, esses achados foram considerados como indicativos de que a própolis vermelha não induziu perturbações ou toxicidades sobre o metabolismo proteico. Essas observações, quando somadas a ausência de variações nos resultados após a suspensão do EEPV, indicaram que seu uso também não acarretou de alterações tardias sobre os perfis.

Quanto aos resultados da GLO, a ausência de variações durante o período de uso do EEPV além da uniformidade dos valores médios no decorrer das avaliações foi também encarada como um achado promissor, pois indica que a administração do extrato não induziu respostas imunológicas que caracteristicamente culminam em elevações nos níveis séricos dessa fração.

As discretas tendências observadas nos resultados de PT e ALB corroboram com o relato de Silva et. al. (2015) que observaram em seu estudo elevações significativas de PT e ALB em ratos Wistar em que foram administrados por 28 dias a dose de 200 mg/Kg de EHPV, sendo também relatado que os resultados destes perfis permaneceram dentro dos seus respectivos limites normais. Os achados, quanto a prevalência de resultados ALB dentro dos limites normais, foram correspondentes com o descrito por Batista et al. (2012), que em seu estudo relataram um não comprometimento dos níveis séricos de ALB em ratos Wistar administrados com própolis vermelha pela via tópica.

Achados distintos dos encontrados no presente trabalho foram relatados por Morsy et al. (2013) e posteriormente por Morsy et al. (2016), que observaram elevações significativas nas concentrações séricas de PT e GLO, sem variações nos resultados de ALB em ovelhas Santa Inês que foram administradas com 3g de EEPV em ambos os trabalhos. Os descritores atribuíram seus resultados a possíveis efeitos estimulatórios da própolis sobre a síntese de globulinas ou influências na produção de proteínas pelas cobaias sem interferências na síntese de albumina, em função dos resultados da fração GLO terem sido calculados pela diferença entre PT e ALB.

5.3.3. Parâmetros da Função renal

5.3.3.1. Ureia (UR)

Para avaliar as variações e a presença de diferenças estatísticas significativas entre os valores médios dos resultados da UR, foi utilizado o Teste T Pareado. Na

Tabela 26 foram dispostos os valores de significância obtidos a partir do teste estatístico. Sendo observada apenas no cenário 1, durante o comparativo entre os resultados de UR na AVM e na AV3, uma diferença significativa entre as médias das avaliações ($P < 0,05$).

Tabela 26 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados de UR.

Teste T Pareado - UR				
Comparativo	Cenário 1 (PV-PL)	Cenário 2 (Própolis)	Cenário 3 (Placebo)	Cenário 4 (PVDOR)
	P	P	P	P
AVO / AVM	0,231	0,798	0,103	0,282
AVM / AV3	0,045	0,087	0,241	0,736

PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

$P \leq 0,05$ - Houve diferença estatística significativa no comparativo entre as médias.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Os valores médios dos resultados da UR avaliados no cenário 1 (Tabela 27) mostraram a ocorrência de apenas uma discreta oscilação nos resultados. Mesmo considerando a diferença significativa entre as médias obtidas na AVM e na AV3 ($P < 0,05$), todos os valores se dispuseram numa estreita faixa de variação e dentro dos limites de referência (10 – 50 mg/dL).

Tabela 27 – Valores médios dos resultados da UR nos 4 cenários de estudo.

Estatística Amostral				
Cenários	AV	N	Média	D.P.
Cenário 1 (PV-PL)	AV0	42	28,3988	7,9251
	AVM	42	27,1683	6,7636
	AV3	42	28,9055	6,9382
Cenário 2 (Própolis)	AV0	22	28,1014	8,9641
	AVM	22	27,6939	5,6716
	AV3	22	29,4277	6,9387
Cenário 3 (Placebo)	AV0	20	28,7260	6,8193
	AVM	20	26,5902	7,9052
	AV3	20	28,3310	7,0712
Cenário 4 (PVDOR)	AV0	10	27,1580	7,2638
	AVM	10	25,0625	3,6766
	AV3	10	25,6480	6,9965

N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão; PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

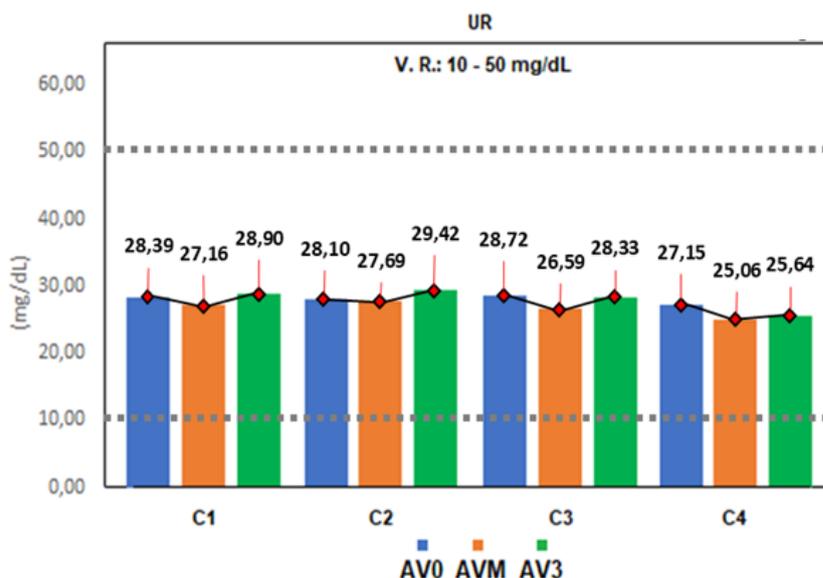
Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Os resultados da UR obtidos no cenário de estudo 3 (Tabela 27) não apresentaram alterações acentuadas ou mesmo diferenças significativas entre nenhuma das médias ao longo das avaliações ($P > 0,05$), tendo ocorrido apenas uma discreta diminuição no valor médio dos resultados da AVM, mas que não foi significativa ($P > 0,05$).

Durante a avaliação dos resultados de UR obtidos nos cenários 2 e 4 (Tabela 27), onde foram avaliados os indivíduos em uso do EEPV, não foram observadas alterações significativas nas médias das concentrações séricas ao longo das avaliações ou durante o período de uso do extrato ($P > 0,05$). Mesmo na observância de discretas diminuições nos resultados da AVM dos dois cenários, todos os valores permaneceram dentro dos limites de referência (10 – 50 mg/dL).

Na Figura 22 estão dispostos os valores médios de cada avaliação obtidos nos 4 cenários. Foi aqui demonstrado uma uniformidade nos resultados com apenas singelas oscilações nos valores médios, conforme a descrição anterior. Além disso, também foi demonstrado o diminuto grau das variações frente a amplitude dos valores de referência de UR.

Figura 22 – Valores médios de UR nos 4 cenários de estudo.



C1 = Cenário 1; C2 = Cenário 2; C3 = Cenário 3; C4 = Cenário 4; V.R. = Valor de Referência.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Os níveis de UR no sangue podem sofrer alterações substanciais decorrentes de alterações na dieta e estado nutricional de indivíduos, contudo, alterações em seus

níveis séricos são também associadas a processos patológicos e quadros de insuficiência renal. Tais desordens podem ser decorrentes de hipoperfusões acarretando em lesões de caráter isquêmico no parênquima renal ou induzidas por substâncias com efeitos nefrotóxicos, a exemplo de fármacos anti-inflamatórios, diuréticos e antimicrobianos (LÓCIO et al., 2015; NUNES et al., 2010).

Com base nos critérios de análise laboratoriais, os resultados de UR obtidos nos grupos experimentais indicaram que a administração do EEPV não acarretou em interferências sugestivas de toxicidades sobre os níveis séricos de UR. Os resultados obtidos mostraram-se em concordância com os relatos de estudos em animais feitos por Morsy et al. (2013) e Morsy et. al (2016), os quais, demonstraram que os níveis séricos de UR permaneceram dentro dos valores de referência nas cobaias de seus estudos em que o EEPV foi administrado.

Já no trabalho de Silva et al. (2015), uma tendência distinta foi apontada, uma vez que foram reportadas elevações significativas nos valores de UR em ratos administrados durante 28 dias com a dose de 10 mg/Kg de EHPV no comparativo aos grupos de controle, entretanto, os descritores relataram que os resultados permaneceram dentro dos limites normais.

A respeito de possíveis ações da própolis vermelha sobre este perfil, os relatos em modelos animais também apontam para efeitos benéficos da resina em quadros patológicos e condições experimentais distintas das estabelecidas no presente trabalho. No estudo desenvolvido por Teles et al. (2015), onde ratos Wistar foram cirurgicamente induzidos a um quadro de deterioração da estrutura e função glomerular nos rins em um modelo de doença renal crônica, através de dados suplementares dos autores, foram demonstradas diminuições nos níveis séricos de UR nas cobaias administradas com EEPV na dose de 150 mg/Kg diariamente por 60 dias.

Já no estudo desenvolvido por Costa et al. (2015), que tratou-se de um modelo de insuficiência renal aguda, ratos Wistar foram submetidos a um procedimento cirúrgico de nefrectomia do rim direito e oclusão seguida de reperfusão no rim esquerdo. Foi relatado que as cobaias do grupo experimental apresentaram uma elevação exacerbada nos níveis séricos de UR e que nos animais administrados com

150 mg/Kg de EEPV diariamente nos 3 dias que antecederam o procedimento, foi observado que as alterações nos níveis de UR foram atenuadas e quando avaliadas as lesões teciduais dos animais tratados com a própolis, foi demonstrado que as alterações histopatológicas do tecido renal se apresentaram num menor grau.

5.3.3.2. Creatinina (CR)

Para a análise dos níveis séricos de CR e a verificação da presença de alterações significativas nos valores médios dos seus resultados obtidos no decorrer das avaliações, foi utilizado o Teste T Pareado.

Na Tabela 28 estão dispostos os valores de significância extraídos do teste estatístico que foram gerados nos quatro cenários de estudo considerados para a análise dos resultados.

Tabela 28 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados de CR.

Teste T Pareado - CR				
Comparativo	Cenário 1 (PV-PL)	Cenário 2 (Própolis)	Cenário 3 (Placebo)	Cenário 4 (PVDOR)
	P	P	P	P
AVO / AVM	0,249	0,430	0,411	0,657
AVM / AV3	0,017	0,008	0,632	0,017

PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

$P \leq 0,05$ - Houve diferença estatística significativa no comparativo entre as médias.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Foi constatado que somente nos comparativos entre as médias de CR na AVM e na AV3, dos cenários 1, 2 e 4, ocorreram diferenças estatísticas significativas ($P < 0,05$). Nos demais cenários e comparativos realizados, não foram observadas diferenças significativas entre as médias de resultados da UR ($P > 0,05$).

Os resultados da CR obtidos no cenário 1 (Tabela 29) apresentaram uma discreta tendência à elevação no decorrer das avaliações. Contudo, mesmo na consideração do nível de significância obtido no comparativo entre as médias AVM e a AV3, que apontou para uma oscilação estatisticamente significativa ($P < 0,05$), as faixas de variação neste cenário se deram em intervalos estreitos e permaneceram dentro dos limites de referência (0,6 – 1,3 mg/dL).

Tabela 29 – Valores médios dos resultados da CR nos 4 cenários de estudo.

Estatística Amostral				
Cenários	AV	N	Média	D.P.
Cenário 1 (PV-PL)	AV0	42	0,6633	0,1614
	AVM	42	0,6869	0,1330
	AV3	42	0,7400	0,1393
Cenário 2 (Própolis)	AV0	22	0,6400	0,1716
	AVM	22	0,6641	0,1308
	AV3	22	0,7532	0,1229
Cenário 3 (Placebo)	AV0	20	0,6890	0,1494
	AVM	20	0,7120	0,1341
	AV3	20	0,7255	0,1573
Cenário 4 (PVDOR)	AV0	10	0,6600	0,1576
	AVM	10	0,6395	0,0957
	AV3	10	0,7130	0,1073

N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão; PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

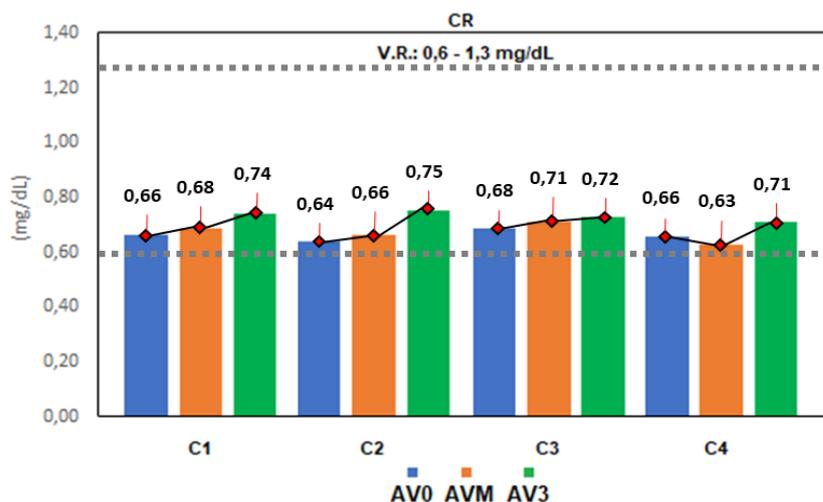
No cenário 2 (Tabela 29), a partir do comparativo entre os resultados na AV0 e na AVM, pela ausência de diferença significativa entre as médias das avaliações ($P > 0,05$), pôde-se verificar que a administração do EEPV não promoveu alterações nos resultados. Somado a isto, mesmo considerando a elevação significativa no valor médio de CR obtido na AV3 ($P < 0,05$), todos os resultados neste cenário se dispuseram dentro dos limites normais (0,6 – 1,3 mg/dL).

No cenário 3 (Tabela 29) os resultados da CR não apresentaram alterações significativas no decorrer das avaliações ($P > 0,05$), com todos os valores médios do parâmetro dispostos dentro dos valores de referência (0,6 – 1,3 mg/dL).

Os resultados do cenário 4 (Tabela 29), durante o comparativo entre os valores médios de CR ao logo das avaliações, apresentaram apenas discretas oscilações. A elevação observada após a interrupção no uso da própolis que foi estatisticamente significativa ($P < 0,05$), quando avaliada na consideração dos valores de referência, mostrou-se disposta dentro dos limites normais (0,6 – 1,3 mg/dL).

Na Figura 23 estão dispostos comparativamente os resultados de CR obtidos em cada avaliação observados nos 4 cenários de estudo. Através da disposição gráfica foram demonstradas de forma conjunta as oscilações observadas e a prevalência dos resultados dentro dos valores de referência do perfil.

Figura 23 – Valores médios de CR nos 4 cenários de estudo.



C1 = Cenário 1; C2 = Cenário 2; C3 = Cenário 3; C4 = Cenário 4; V.R. = Valor de Referência.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Diante da interpretação dos resultados de CR obtidos, não foram observados indícios de interferências da administração da própolis vermelha sobre este parâmetro. Mesmo considerando a discreta tendência dos valores médios a se elevarem na AV3 dos indivíduos em uso da própolis, as estreitas faixas de variação observadas e a disposição dos resultados dentro dos limites de referência não foram sugestivas de toxicidades tardias decorrentes do uso do EEPV.

Os achados que apontam para a não interferência da administração do EEPV sobre os níveis séricos de CR, estão de acordo com o relato de Morsy et al. (2016), o qual demonstrou que os níveis séricos de CR nas cobaias de seu estudo que foram tratadas com o EEPV não sofreram interferências decorrentes de sua administração e permaneceram dentro dos valores normais.

No entanto, outros relatos em modelos animais apontam para influências da própolis vermelha sobre este perfil. No trabalho desenvolvido por Teles et al. (2015), já citado anteriormente, foi demonstrado que o tratamento com o EEPV após 60 dias atenuou de maneira significativa os níveis séricos de CR das cobaias submetidas ao procedimento cirúrgico para indução do modelo de doença renal crônica, isto em comparação aos animais que não foram administrados com a própolis, os quais apresentaram elevações acentuadas neste parâmetro. Também foi relatado que o tratamento com o EEPV diminuiu o grau de fibrose no tecido renal e o quadro inflamatório, ambos consequentes do modelo experimental aplicado nas cobaias.

No trabalho desenvolvido por Costa et al. (2015), as cobaias submetidas ao modelo de insuficiência renal aguda apresentaram um incremento significativo nas concentrações séricas de CR. Nas cobaias que receberam o tratamento com o EEPV foi relatado que os níveis deste parâmetro foram significativamente atenuados, assim como os resultados da UR já descritos anteriormente. Também foi relatado que as cobaias que não foram submetidas ao estado patológico, mas que foram administradas com o EEPV, não apresentaram resultados distintivos dos observados no grupo controle.

5.3.3.3. Ácido Úrico (AU)

Para avaliar as variações nos resultados e a presença de diferenças estatísticas significativas entre os valores médios do AU ao longo das avaliações, foi utilizado o Teste T Pareado.

Na Tabela 30 estão dispostos os valores de significância obtidos no teste estatístico que foram gerados a partir dos resultados de AU. Foi observado que em ambos os comparativos realizados no cenário 1 ocorreram diferenças significativas entre as médias das avaliações ($P < 0,05$). Já no cenário 2, apenas no comparativo entre as médias da AVM e da AV3 foi observada uma diferença significativa ($P < 0,05$).

Tabela 30 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados de AU.

Teste de Wilcoxon - AU				
Comparativo	Cenário 1 (PV-PL)	Cenário 2 (Própolis)	Cenário 3 (Placebo)	Cenário 4 (PVDOR)
	P	P	P	P
AVO / AVM	0,036	0,082	0,287	0,114
AVM / AV3	0,040	0,020	0,514	0,185

PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

$P \leq 0,05$ - Houve diferença estatística significativa no comparativo entre as médias.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Os resultados do AU no cenário 1 (Tabela 31) apresentaram na AVM uma discreta diminuição em relação aos valores da AV0 e da AV3 e ocorreram diferenças estatísticas significativas nos comparativos com as duas médias ($P < 0,05$), entretanto, todas as variações observadas permaneceram dentro dos limites normais para o perfil (2,6 - 7,2 mg/dL). Já os resultados do grupo em uso do placebo, no cenário 3 (Tabela

31), não apresentaram variações significativas no decorrer das avaliações ($P > 0,05$), também se dispendo dentro dos limites normais.

Tabela 31 – Valores médios dos resultados ao AU nos 4 cenários de estudo.

Estatística Amostral				
Cenários	AV	N	Média	D.P.
Cenário 1 (PV-PL)	AV0	42	4,3181	1,0747
	AVM	42	4,1808	1,0778
	AV3	42	4,3000	1,0697
Cenário 2 (Própolis)	AV0	22	4,4477	1,2677
	AVM	22	4,2818	1,2997
	AV3	22	4,4468	1,2831
Cenário 3 (Placebo)	AV0	20	4,1755	0,8219
	AVM	20	4,0698	0,7841
	AV3	20	4,1385	0,7728
Cenário 4 (PVDOR)	AV0	10	4,2680	1,2840
	AVM	10	4,0830	1,2943
	AV3	10	4,2330	1,3558

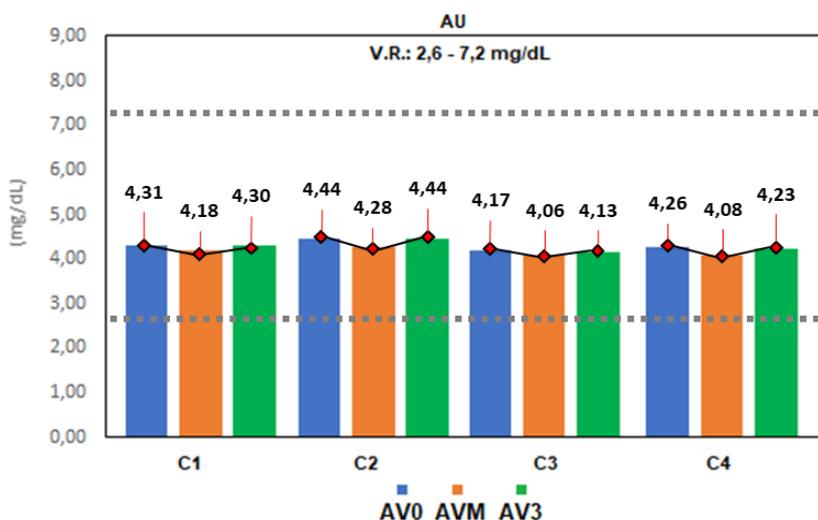
N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão; PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Os valores médios do AU nos cenários 2 e 4 (Tabela 31) mostraram que durante o período de uso do EEPV houve uma discreta diminuição em relação ao observado antes do início do tratamento na AVO, entretanto as variações não foram significativas ($P > 0,05$). Após a interrupção no uso do extrato houve uma singela elevação nos resultados do AU, mas que foi significativa apenas no cenário 2 onde foi avaliada a totalidade dos voluntários em uso do extrato ($P < 0,05$). Quando considerados os valores de referência, todos os resultados permaneceram dentro dos limites normais (2,6 - 7,2 mg/dL).

Na Figura 24 foram dispostos comparativamente os valores médios dos resultados de AU em cada avaliação observados nos 4 cenários analisados. Sendo demonstradas as faixas de variação dos resultados entre as avaliações em paralelo aos valores de referência do perfil.

Figura 24 – Valores médios de AU nos 4 cenários de estudo.



C1 = Cenário 1; C2 = Cenário 2; C3 = Cenário 3; C4 = Cenário 4; V.R. = Valor de Referência.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Conforme demonstrado, durante o período de uso do EEPV as oscilações nos resultados do AU se dispuseram em intervalos de variação limitados, isto quando somado às singelas elevações observadas após a sua suspensão, foi sugestivo de que a própolis não promoveu toxicidades ou interferências tardias sobre os níveis de AU. Por indicarem uma segurança no uso do composto, estes achados foram considerados de grande valia para sua possível aplicação a indivíduos em que os níveis séricos de AU estão diretamente associados a quadros patológicos, a exemplo da já citada artrite gotosa (GUARDA et al., 2019; AZEVEDO et al., 2017).

Com base no período de uso do EEPV pelos voluntários, que foi de 30 dias, os resultados obtidos corroboraram com o observado por Silva et al. (2015) que relataram resultados prevalentemente normais de AU nos ratos Wistar utilizados em seu estudo, que foram tratados durante 28 dias com doses de EHPV que variaram de 10 a 200 mg/Kg, conforme dados suplementares e na consideração dos valores de referência apontados pelos descritores (LIMA et al., 2014).

Estudos com outras variedades de própolis também apontam que a administração da resina, ainda que cada uma com suas particularidades, não acarreta em alterações tóxicas sobre este perfil. Um primeiro exemplo trata-se do relato de Menyiy et al. (2018), que ao administrarem extrato hidroalcoólico de própolis em ratos Wistar na dose diária de 50 e 100 mg/Kg durante 15 dias, demonstrou que os níveis séricos de AU nas cobaias não diferiram do observado no controle.

Em uma metodologia distinta da adotada no presente trabalho, em que apenas voluntários saudáveis receberam o EEPV pelo período de 30 dias, Fukuda et al. (2015) administraram extratos de própolis verde brasileira em pacientes com diabetes do tipo 2 e relataram que passadas 8 semanas de tratamento com a dose diária de 226 mg, os níveis de AU dos voluntários não apresentaram variações significativas. Os descritores também sugeriram que períodos de tratamento superiores ao adotado seriam necessários para que a resina fosse capaz de interferir nos processos do metabolismo humano na patologia avaliada em seu estudo.

5.3.3.4. Eletrólitos Séricos (Na⁺ e K⁺)

Nos textos subsequentes estão descritos os resultados obtidos durante as análises dos íons séricos Na⁺ e K⁺. Para verificar a ocorrência de variações significativas nos resultados do íon Na⁺ foi utilizado o Teste de Wilcoxon. Para a realização destas análises nos resultados do íon K⁺ foram utilizados de maneira conjunta o Teste de Wilcoxon e o Teste T Pareado.

Na Tabela 32 estão dispostos os valores de significância extraídos do Teste de Wilcoxon que foram gerados a partir dos resultados do Na⁺. Foi demonstrado que em todos os comparativos dos resultados não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre as médias das avaliações ($P > 0,05$).

Tabela 32 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados de Na⁺.

Teste de Wilcoxon - Na ⁺				
Comparativo	Cenário 1 (PV-PL)	Cenário 2 (Própolis)	Cenário 3 (Placebo)	Cenário 4 (PVDOR)
	P	P	P	P
AVO / AVM	0,195	0,128	0,855	0,323
AVM / AV3	0,254	0,670	0,206	0,122

PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

$P \leq 0,05$ - Houve diferença estatística significativa no comparativo entre as médias.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Os valores médios do Na⁺ avaliados no cenário 1, onde os resultados de todos os voluntários foram analisados e no cenário 3 do grupo placebo (Tabela 33), não apresentaram oscilações significativas ao longo das avaliações ($P > 0,05$). Quando considerados os valores de referência do íon (136 – 145 mEq/L) os resultados obtidos nestes cenários em sua totalidade se apresentaram dentro dos limites normais.

Tabela 33 – Valores médios dos resultados da Na⁺ nos 4 cenários de estudo.

Estatística Amostral				
Cenários	AV	N	Média	D.P.
Cenário 1 (PV-PL)	AV0	42	139,5714	1,6985
	AVM	42	139,8319	1,2525
	AV3	42	139,9286	1,8530
Cenário 2 (Própolis)	AV0	22	139,2273	1,9501
	AVM	22	139,6364	1,2927
	AV3	22	139,5909	2,3229
Cenário 3 (Placebo)	AV0	20	139,9500	1,3170
	AVM	20	140,0470	1,2022
	AV3	20	140,3000	1,0809
Cenário 4 (PVDOR)	AV0	10	139,4000	2,5033
	AVM	10	139,7500	1,7834
	AV3	10	138,8000	3,1552

N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão; PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Durante a análise dos valores médios dos resultados de Na⁺ dos voluntários que receberam o EEPV avaliados nos cenários 2 e 4 (Tabela 33), foi demonstrado que durante o período de uso do extrato e mesmo após sua suspensão os resultados do íon não sofreram oscilações consideráveis ou significativas ($P > 0,05$), se dispendo dentro dos limites normais (136 - 145 mEq/L).

Na Tabela 34 estão dispostos os valores de significância obtidos a partir do Teste T Pareado e do Teste de Wilcoxon, gerados nos quatro cenários para análise dos resultados do K⁺. As análises demonstraram que em todos os comparativos de valores médios não foram observadas diferenças estatísticas significativas ($P > 0,05$).

Tabela 34 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados de K⁺.

Teste T Pareado e Teste de Wilcoxon - K ⁺				
Comparativo	Cenário 1 (PV-PL)	Cenário 2 (Própolis)	Cenário 3 (Placebo)	Cenário 4 (PVDOR)
	P	P	P	P
AV0 / AVM	0,882*	0,428*	0,689*	0,312*
AVM / AV3	0,305**	0,474**	0,481**	0,184**

* = Valores de P obtidos pelo Teste T Pareado; ** = Valores de P obtidos pelo Teste de Wilcoxon; PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

$P \leq 0,05$ - Houve diferença estatística significativa no comparativo entre as médias.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Na Tabela 35 estão dispostos os valores médios dos resultados do K^+ obtidos nos 4 cenários de estudo. Observou-se que, tanto no cenário 1 quanto no cenário 3, os valores médios de K^+ não apresentaram oscilações significativas ao longo das avaliações ($P > 0,05$), com todos os resultados dispostos dentro dos limites normais (3,5 – 5,1 mEq/L).

Tabela 35 – Valores médios dos resultados do K^+ nos 4 cenários de estudo.

Estatística Amostral				
Cenários	AV	N	Média	D.P.
Cenário 1 (PV-PL)	AV0	42	4,4262	0,3379
	AVM	42	4,4202	0,2671
	AV3	42	4,5000	0,4138
Cenário 2 (Própolis)	AV0	22	4,4727	0,3073
	AVM	22	4,4364	0,2945
	AV3	22	4,4955	0,3199
Cenário 3 (Placebo)	AV0	20	4,3750	0,3697
	AVM	20	4,4025	0,2392
	AV3	20	4,5050	0,5062
Cenário 4 (PVDOR)	AV0	10	4,6200	0,3615
	AVM	10	4,5650	0,3408
	AV3	10	4,4600	0,3340

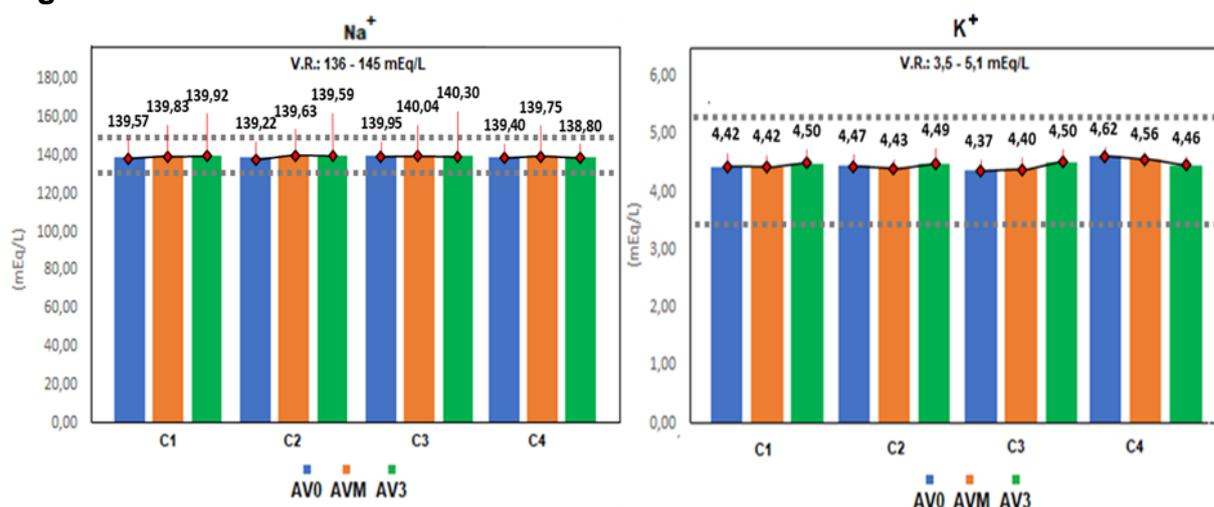
N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão; PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Os resultados do K^+ nos cenários 2 e 4 (Tabela 35) apresentaram uma sutil tendência a diminuição durante o período de uso do EEPV, contudo, os testes estatísticos apontaram que não houve diferença significativa entre os valores médios obtidos nas três avaliações ($P > 0,05$). Além disso, as oscilações se detiveram em estreitas faixas de variação com todos os valores de K^+ dentro dos limites de referência normais (3,5 – 5,1 mEq/L).

Na Figura 25 estão dispostos comparativamente os valores médios dos resultados de Na^+ e K^+ observados nos 4 cenários de estudo. Em concordância com os resultados destes perfis até aqui descritos, todas as variações se mostraram diminutas sendo também demonstrada uma considerável uniformidade dos resultados no decorrer das avaliações.

Figura 25 – Valores médios de Na⁺ e K⁺ nos 4 cenários de estudo.



C1 = Cenário 1; C2 = Cenário 2; C3 = Cenário 3; C4 = Cenário 4; V.R.= Valores de Referência.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Fundamentalmente, a manutenção das concentrações séricas de eletrólitos se dá através de sua taxa de excreção renal. Quadros de nefrotoxicidades ou desordens no sistema renal são potencialmente problemáticos, pois podem acarretar em desregulações do equilíbrio eletrolítico decorrentes de abruptos declínios na taxa de filtração glomerular. Sendo ocasionadas por diversos fatores, inclusive o uso de fármacos, podem culminar em cenários patológicos graves como na hipernatremia ou na hiperpotassemia (PIROZZI et al., 2012; PERES et al., 2012; DUTRA et al., 2012).

A observância de resultados prevalentemente normais nos íons Na⁺ e K⁺ durante o período de uso do EEPV, somada à ausência de oscilações nos resultados após a interrupção de seu uso, foram encaradas como indícios positivos. Sendo demonstrado que pelo período de uso de 30 dias o EEPV não foi capaz de interferir nas concentrações séricas de ambos os íons, não sendo observados indícios de toxicidades tardias ou desequilíbrios eletrolíticos decorrentes da sua administração. Essas observações corroboram com os resultados já descritos acerca da UR, CR e AU que apontam para a não toxicidade da própolis vermelha sobre a função renal.

Os relatos na literatura de testes em modelos animais, demonstram ausência de efeitos nocivos da própolis vermelha sobre os níveis séricos de íons Na⁺ e K⁺ tanto em um período de tempo semelhante quanto superior ao adotado no presente trabalho. A exemplo de Silva et al. (2015) que relataram em seu estudo a observação de elevações nos níveis séricos de Na⁺ em ratos administrados por 28 dias com uma

dose de 200 mg/Kg de EHPV, contudo, foi também descrito que as alterações observadas nas cobaias permaneceram dentro dos limites de referência.

E no trabalho desenvolvido por Teles et al. (2015) onde, através de dados suplementares disponibilizados pelos autores, foram demonstradas apenas sutis discrepâncias entre valores médios de Na⁺ e K⁺ das cobaias no grupo controle e os resultados desses íons nas cobaias em estado patológico que foram tratadas com o EEPV na dose de 150 mg/Kg durante 60 dias.

Já no trabalho desenvolvido por Costa et al. (2015) foram relatados efeitos nefroprotetores da própolis vermelha. Sendo primeiramente demonstrado que as cobaias submetidas ao modelo de injúria renal apresentaram elevações exacerbadas nas taxas de excreção de Na⁺ e K⁺, nos animais do grupo experimental administrados com o EEPV os descritores observaram que o desequilíbrio eletrolítico foi atenuado e no grupo de controle que também recebeu o EEPV não foram relatadas alterações significativas nos resultados.

5.3.4. Parâmetros do Perfil Lipídico (TRI, COL, HDL e LDL)

A princípio foram avaliados os resultados obtidos a partir dos níveis séricos de TRI dos voluntários do estudo. Para os comparativos entre os valores médios dos resultados deste parâmetro no decorrer das avaliações, foi utilizado o Teste de Wilcoxon.

Na Tabela 36 constam os valores de significância extraídos do teste estatístico que foram gerados nos quatro cenários para análise dos resultados de TRI. Sendo constatado que em todos os comparativos não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre as médias dos resultados nas avaliações ($P > 0,05$).

Tabela 36 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados de TRI.

Teste de Wilcoxon - TRI				
Comparativo	Cenário 1 (PV-PL)	Cenário 2 (Própolis)	Cenário 3 (Placebo)	Cenário 4 (PVDOR)
	P	P	P	P
AVO / AVM	0,145	0,083	0,936	0,477
AVM / AV3	0,123	0,526	0,112	0,767

PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

$P \leq 0,05$ - Houve diferença estatística significativa no comparativo entre as médias.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Na Tabela 37 estão dispostos os valores médios dos resultados de TRI que foram obtidos no cenário 1. Foi observado que os resultados não apresentaram variações acentuadas e sem a ocorrência de diferenças significativas entre as médias de TRI na AV0, AVM e AV3 ($P > 0,05$).

Tabela 37 – Valores médios dos resultados de TRI nos 4 cenários de estudo.

Estatística Amostral				
Cenários	AV	N	Média	D.P.
Cenário 1 (PV-PL)	AV0	39	120,7026	45,2060
	AVM	39	117,5551	41,3259
	AV3	39	120,1077	43,0234
Cenário 2 (Própolis)	AV0	20	110,8600	41,4373
	AVM	20	104,3375	35,3732
	AV3	20	105,8550	37,1750
Cenário 3 (Placebo)	AV0	19	131,0632	47,7582
	AVM	19	131,4684	43,4303
	AV3	19	135,1105	44,5605
Cenário 4 (PVDOR)	AV0	9	115,6111	48,1887
	AVM	9	112,8556	42,5770
	AV3	9	113,7444	42,1456

N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão; PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

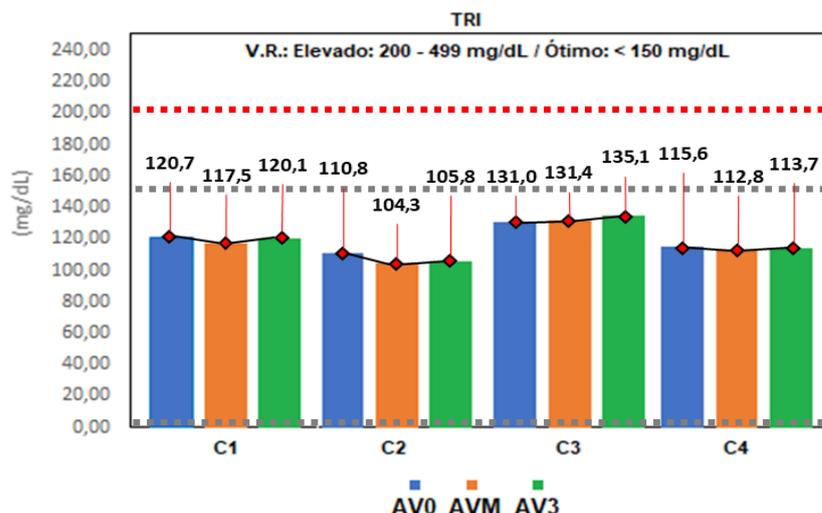
No conjunto de resultados de TRI dos voluntários em uso do placebo avaliados no cenário 3 (Tabela 37), não ocorreram diferenças significativas entre os valores médios obtidos no decorrer das avaliações ($P > 0,05$), com todos resultados neste cenário se dispendo dentro dos limites normais (Valores inferiores a 150 mg/dL).

Durante a avaliação os resultados de TRI nos cenários 2 e 4 (Tabela 37) pôde-se observar ao longo das avaliações que os valores médios obtidos apresentaram uma discreta tendência à diminuição durante o período de uso do EEPV, contudo, as variações observadas não foram significativas ($P > 0,05$). Considerando os valores de referência deste perfil, todos os resultados demonstrados em ambos os cenários se dispuseram abaixo dos limites normais, também considerados como ótimos (Valores inferiores a 150 mg/dL).

Na Figura 26 estão dispostos comparativamente os valores médios de cada avaliação observados nos 4 cenários de estudo dos resultados de TRI. Foi aqui demonstrado que todos os valores médios de TRI nas avaliações permaneceram

abaixo do limite ideal de referência, no presente trabalho definido como concentrações ótimas, não ocorrendo resultados considerados elevados.

Figura 26 – Valores médios de TRI nos 4 cenários de estudo.



C1 = Cenário 1; C2 = Cenário 2; C3 = Cenário 3; C4 = Cenário 4; V.R. = Valores de Referência.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

A partir deste ponto, nos textos subsequentes serão descritos os resultados obtidos durante as avaliações dos níveis séricos do COL, HDL e LDL. Para avaliar os resultados obtidos do COL e do LDL foi utilizado o Teste T Pareado, para a análise estatística dos resultados do HDL, por sua vez, foi utilizado o Teste de Wilcoxon.

Na Tabela 38 estão dispostos os valores de significância extraídos do Teste T que foram gerados nos quatro cenários considerados para a avaliação dos resultados do COL.

Tabela 38 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados de COL.

Teste T Pareado - COL				
Comparativo	Cenário 1 (PV-PL)	Cenário 2 (Própolis)	Cenário 3 (Placebo)	Cenário 4 (PVDOR)
	P	P	P	P
AVO / AVM	0,000	0,000	0,066	0,004
AVM / AV3	0,059	0,767	0,017	0,838

PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

P ≤ 0,05 - Houve diferença estatística significativa no comparativo entre as médias.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Nos comparativos entre os resultados do COL na AV0 e na AVM, com exceção do cenário 3, ocorreram diferenças estatísticas significativas entre todas as

médias das avaliações ($P < 0,05$). Nos comparativos entre os resultados da AVM e da AV3, apenas no cenário 3 foi apontada uma diferença significativa entre as duas médias ($P > 0,05$).

Na Tabela 39 estão dispostos os valores de significância extraídos do Teste de Wilcoxon, gerados nos quatro cenários para a avaliação dos resultados do HDL. Constatou-se que em todos os comparativos de valores médios de HDL não foram observadas diferenças significativas entre os resultados ($P > 0,05$).

Tabela 39 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados de HDL.

Teste de Wilcoxon - HDL				
Comparativo	Cenário 1 (PV-PL)	Cenário 2 (Própolis)	Cenário 3 (Placebo)	Cenário 4 (PVDOR)
	P	P	P	P
AVO / AVM	0,336	0,218	0,936	0,767
AVM / AV3	0,120	0,455	0,126	0,441

PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

$P \leq 0,05$ - Houve diferença estatística significativa no comparativo entre as médias.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Na Tabela 40 estão dispostos os valores de significância extraídos do Teste T que foram obtidos nos quatro cenários de estudo considerados para a avaliação dos resultados do LDL.

Tabela 40 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados de LDL.

Teste T Pareado - LDL				
Comparativo	Cenário 1 (PV-PL)	Cenário 2 (Própolis)	Cenário 3 (Placebo)	Cenário 4 (PVDOR)
	P	P	P	P
AVO / AVM	0,000	0,001	0,151	0,008
AVM / AV3	0,197	0,967	0,054	0,906

PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

$P \leq 0,05$ - Houve diferença estatística significativa no comparativo entre as médias.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Nos comparativos entre as médias de LDL da AV0 e da AVM foram observadas diferenças estatísticas significativas nos cenários 1, 2 e 4 ($P < 0,05$). Já durante a análise dos resultados da AVM e da AV3, não foram observadas diferenças significativas entre os valores médios de LDL em nenhum dos quatro cenários avaliados ($P > 0,05$).

Os resultados do COL obtidos no cenário 1 (Tabela 41) mostraram que o valor médio dos resultados na AVM apresentou uma discreta, porém, significativa diminuição em relação a AV0 ($P < 0,05$). Quando considerados os valores de referência, todos os resultados neste cenário se dispuseram dentro dos limites desejáveis (Valor desejável - abaixo de 200 mg/dL).

Os resultados do HDL (Tabela 41) ao longo das avaliações não apresentaram variações significativas ($P > 0,05$), com os valores obtidos neste cenário se dispondo dentro dos limites normais (40 - 60 mg/dL). Quanto aos valores médios do LDL, os resultados apresentaram uma diminuição significativa na AVM ($P < 0,05$) seguida de uma discreta elevação na AV3 ($P > 0,05$), entretanto, todos os valores observados permaneceram dentro dos limites de referência (Valores inferiores a 130 mg/dL).

Tabela 41 - Valores médios dos resultados de COL e Frações no cenário 1.

Estatística Amostral				
Perfil	AV	N	Média	D.P.
COL	AV0	39	195,6385	33,6651
	AVM	39	187,3038	31,7048
	AV3	39	190,7513	34,8061
HDL	AV0	39	50,4400	9,2635
	AVM	39	49,6872	8,7664
	AV3	39	50,4200	9,0700
LDL	AV0	39	121,0579	31,1920
	AVM	39	114,1056	30,6511
	AV3	39	116,3097	33,1467

N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

No cenário 2 (Tabela 42) foi observado que durante a administração do EEPV o valor médio do COL e do LDL apresentaram uma diminuição considerável e significativa em relação ao observado antes da administração do composto na AV0 ($P < 0,05$). A média dos resultados destes perfis 30 dias após a interrupção no uso do EEPV não apresentaram elevações consideráveis, não sendo observadas diferenças significativas entre os resultados da AVM e da AV3 ($P > 0,05$). Os níveis médios de HDL ao longo das avaliações não sofreram variações ou mesmo oscilações significativas seja durante ou após a suspensão do extrato ($P > 0,05$).

Tabela 42 - Valores médios dos resultados de COL e Frações no cenário 2.

Estatística Amostral				
Perfil	AV	N	Média	D.P.
COL	AV0	20	200,3500	35,0771
	AVM	20	187,2550	34,4554
	AV3	20	188,0100	36,5035
HDL	AV0	20	52,2070	7,5402
	AVM	20	51,4280	7,7816
	AV3	20	51,9805	7,9678
LDL	AV0	20	125,9710	34,1783
	AVM	20	114,9595	35,7249
	AV3	20	114,8585	38,1272

N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Os resultados dos voluntários em uso do placebo, avaliados no cenário 3 (Tabela 43), de forma geral não apresentaram variações significativas nos três perfis ao longo das avaliações ($P > 0,05$). A única exceção foi uma singela diminuição observada na AVM dos resultados do COL que foi estatisticamente significativa ($P < 0,05$), contudo, a oscilação permaneceu dentro dos valores de referência deste parâmetro (Valor desejável - abaixo de 200 mg/dL).

Tabela 43 - Valores médios dos resultados de COL e Frações no cenário 3.

Estatística Amostral				
Perfil	AV	N	Média	D.P.
COL	AV0	19	190,6789	32,2989
	AVM	19	187,3553	29,4779
	AV3	19	193,6368	33,6729
HDL	AV0	19	48,5800	10,6783
	AVM	19	47,8547	9,5609
	AV3	19	48,7774	10,0550
LDL	AV0	19	115,8863	27,6745
	AVM	19	113,2068	25,1898
	AV3	19	117,8374	27,9328

N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

No cenário 4 (Tabela 44) os resultados do COL e do LDL sofreram diminuições consideráveis e estatisticamente significativas na AVM ($P < 0,05$), ou seja, durante o período de uso do EEPV, assim como também observado no cenário 2. Após a interrupção na sua administração ocorreram apenas singelas variações nos resultados das duas frações que também não representaram alterações significativas tanto no COL quanto no LDL ($P > 0,05$).

Os resultados do HDL ao longo das avaliações neste cenário, diferentemente do observado nos resultados do COL e do LDL, apresentaram novamente uma considerável uniformidade, ocorrendo apenas uma sutil diminuição durante o período de uso do EEPV e não sendo observadas diferenças significativas entre as três médias das avaliações realizadas ($P > 0,05$).

Tabela 44 - Valores médios dos resultados de COL e Frações no cenário 4.

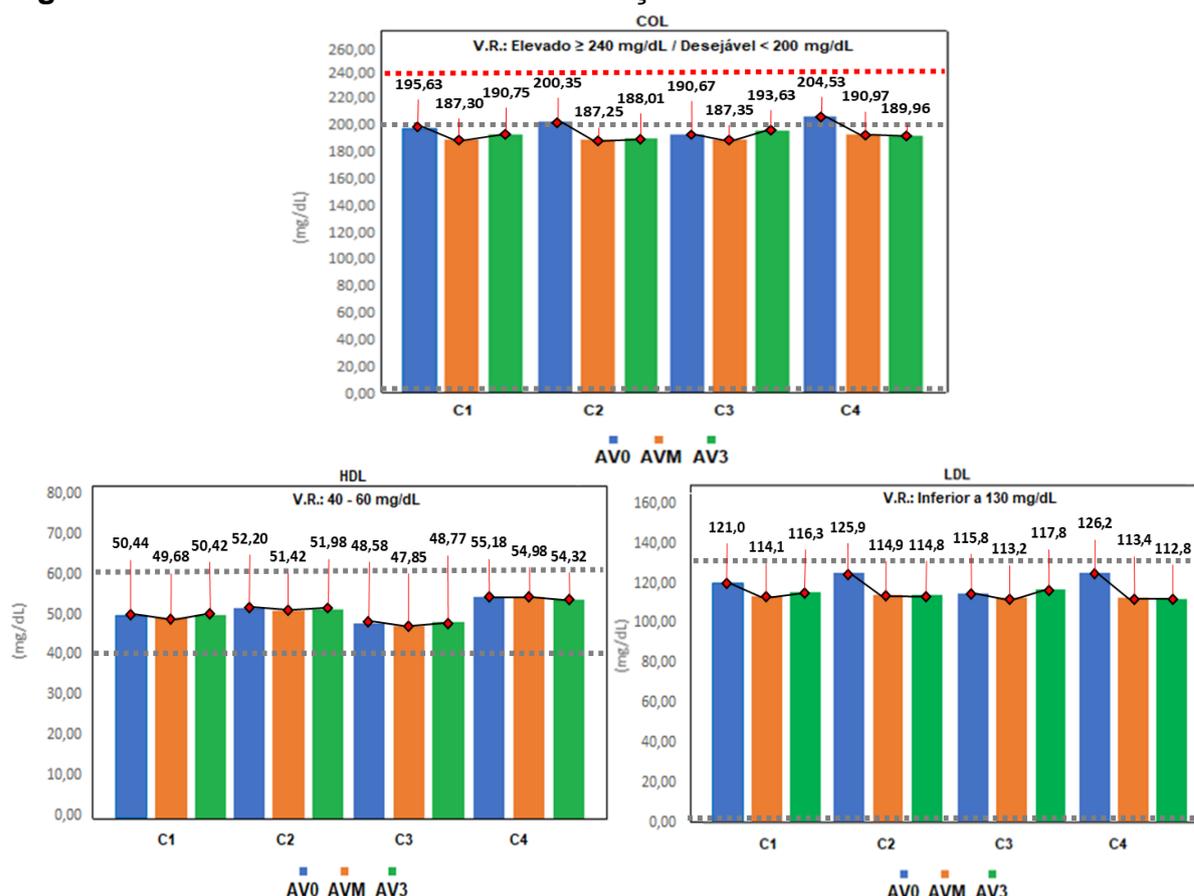
Estatística Amostral				
Perfil	AV	N	Média	D.P.
COL	AV0	9	204,5333	42,1443
	AVM	9	190,9778	38,4868
	AV3	9	189,9667	43,5787
HDL	AV0	9	55,1867	6,9848
	AVM	9	54,9806	6,9630
	AV3	9	54,3267	6,3628
LDL	AV0	9	126,2244	42,0978
	AVM	9	113,4261	39,5453
	AV3	9	112,8911	42,2168

N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Na Figura 27 foram dispostos comparativamente os valores médios de cada avaliação nos 4 cenários de estudo dos resultados do COL, do HDL e do LDL. Foram demonstradas através das disposições gráficas as quedas nos valores do COL e do LDL, os quais, antes do tratamento com o EEPV, se dispunham próximos aos limites dos seus respectivos limites de referência além da prevalência dos resultados dentro dos limites normais.

Figura 27 – Valores médios de COL e Frações nos 4 cenários de estudo.



C1 = Cenário 1; C2 = Cenário 2; C3 = Cenário 3; C4 = Cenário 4; V.R. = Valores de Referência.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

O controle dos níveis séricos de TRI é de grande importância, pois valores elevados deste lipídio podem acarretar em distúrbios diversos, podendo quadros prolongados de hipertrigliceridemias culminar em desordens no sistema hepatobiliar e doenças cardiovasculares (FALUDI et al., 2017; SCHILD; SANTOS; ALVES, 2013).

Durante a análise dos resultados dos voluntários em uso do EEPV, foi constatado que a administração do extrato não acarretou em alterações nas concentrações séricas de TRI, mesmo durante o período de uso ou após a sua interrupção. A prevalência de resultados normais foi encarada como promissora, pois indica segurança no uso do composto quanto a este parâmetro.

Na avaliação dos efeitos da própolis vermelha sobre este perfil em modelos animais são relatados na literatura resultados divergentes dos acima descritos. No trabalho de Morsy et al. (2013) foram observadas diminuições nos níveis séricos de TRI de ovelhas em que foi administrado o EEPV por 21 dias, sendo sugestionado

pelos descritores que a alteração foi decorrente de possíveis influências da própolis sobre o metabolismo lipídico dos animais.

Entretanto, em trabalho posterior e sob condições experimentais semelhantes Morsy et al. (2016) relataram que os níveis séricos de TRI das cobaias de seu estudo administradas com o EEPV não diferiram significativamente do observado nos animais do grupo controle e permaneceram dentro dos valores de referência.

Conforme as demonstrações dos resultados, os voluntários em uso do EEPV apresentaram diminuições consideráveis nos níveis de COL e LDL, mantendo-se assim mesmo após a suspensão do extrato. Também sendo observada uma ausência de interferências sobre os valores do HDL e a manutenção de seus níveis de forma paralela às diminuições observadas nas outras frações.

Na terapêutica de dislipidemias, como por exemplo nas hipercolesterolemias, é usual além de mudanças nos hábitos alimentares e estilo de vida, o uso de fármacos hipolipemiantes. Dentre estes, é corriqueira a adoção de estatinas nas terapias, contudo é recomendado que seu uso seja atrelado ao monitoramento de transaminases devido a risco de hepatotoxicidades, também sendo descritos como associados ao seu uso efeitos nefrotóxicos, toxicidades sobre o tecido muscular e neurológicas (WARD; WATTS; ECKEL, 2019; FALUDI et al., 2017; COSTA et al., 2017).

Frente a este cenário e na consideração das análises dos perfis hepáticos e renais não terem apresentado indicativos de toxicidades do EEPV, os resultados obtidos durante as análises do COL, frações HDL e LDL apresentam grande relevância e são sugestivos de uma possível aplicabilidade terapêutica da própolis. Entretanto, seriam necessárias avaliações dos efeitos do EEPV em indivíduos com quadros de dislipidemias para verificar a ocorrência de resultados semelhantes.

Outros estudos em modelos em animais também apontaram efeitos da própolis vermelha sobre os níveis séricos de lipídeos. Silva et al. (2015), observaram que a administração do EHPV às cobaias de seu estudo na dose de 200 mg/Kg acarretou em elevações significativas nos níveis séricos de COL e diminuições nos resultados de TRI, também sendo relatado que, apesar das variações todos os resultados permaneceram dentro dos limites de referência.

Batista et al. (2012) relataram que a administração da própolis vermelha pela via tópica nas cobaias de seu estudo, promoveu diminuições consideráveis nos níveis séricos de TRI e COL comparativamente aos resultados das cobaias do grupo controle. Neste caso, os descritores apontaram como possíveis justificativas para os seus resultados, efeitos dos flavonoides constituintes da própolis sobre o metabolismo lipídico ou inibições sobre a biossíntese de colesterol nas cobaias.

Quanto a um possível mecanismo de ação da própolis vermelha associado a esses fitoquímicos, Lio et al. (2012), durante análise dos efeitos do EEPV sobre o metabolismo do colesterol, relataram que em macrófagos a administração do extrato de maneira dependente da dose promoveu um aumento significativo do efluxo celular de colesterol e na expressão de celular de proteínas de membranas envolvidas diretamente com a produção de HDL. Os descritores também atribuíram estes resultados em grande parcela a um dos flavonoides detectados na própolis vermelha, a formononetina.

5.3.5. Dosagem da Glicose (GLI)

Neste ponto serão descritos os resultados obtidos durante a análises dos níveis séricos da GLI nos voluntários da pesquisa. Para avaliação dos resultados e comparativos entre as médias da GLI nas avaliações foi utilizado o Teste T Pareado.

Na Tabela 45 constam os valores de significância extraídos do Teste T que foram gerados nos quatro cenários de estudo a partir dos resultados de GLI. Através dos testes, foi constatado que apenas nos comparativos entre as médias da AV0 e da AVM nos cenários 1, 2 e 4 ocorreram diferenças estatísticas significativas entre os resultados ($P < 0,05$).

Tabela 45 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados de GLI.

Teste T Pareado - GLI				
Comparativo	Cenário 1 (PV-PL)	Cenário 2 (Própolis)	Cenário 3 (Placebo)	Cenário 4 (PVDOR)
	P	P	P	P
AVO / AVM	0,022	0,035	0,284	0,002
AVM / AV3	0,636	0,549	0,817	0,207

PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

$P \leq 0,05$ - Houve diferença estatística significativa no comparativo entre as médias.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Nos resultados da GLI no cenário 1 (Tabela 46) o valor médio da AVM apresentou uma discreta, porém, significativa diminuição ($P < 0,05$), a variação foi seguida por uma sutil oscilação na AV3, mas sem significância ($P > 0,05$). No cenário 3, por sua vez, os resultados não apresentaram oscilações ($P > 0,05$). De forma geral, em ambos os cenários todos os valores médios de GLI permaneceram dentro dos limites normais (70 – 105 mg/dL).

Tabela 46 – Valores médios dos resultados da GLI nos 4 cenários de estudo.

Cenários	Estatística Amostral			
	AV	N	Média	D.P.
Cenário 1 (PV-PL)	AV0	40	88,3625	7,7356
	AVM	40	86,6738	8,3623
	AV3	40	87,3225	9,8867
Cenário 2 (Própolis)	AV0	21	89,7048	6,4671
	AVM	21	87,5762	7,7767
	AV3	21	88,2540	8,6647
Cenário 3 (Placebo)	AV0	19	86,8789	8,8745
	AVM	19	85,6763	9,0727
	AV3	19	86,2947	11,2358
Cenário 4 (PVDOR)	AV0	9	89,9000	7,9498
	AVM	9	85,6778	9,3184
	AV3	9	87,0220	9,4770

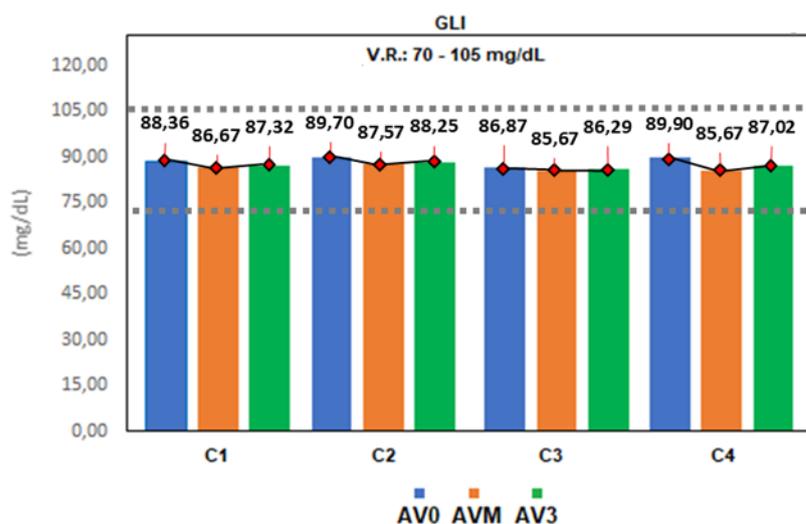
N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão; PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Nos cenários 2 e 4 (Tabela 46) foram observadas discretas diminuições nos valores médios da GLI durante o período de uso do EEPV. Com base nas análises estatísticas, as variações foram significativas ($P < 0,05$), contudo, na consideração dos valores de referência da GLI as oscilações se deram em intervalos de variação limitados e se dispuseram dentro dos limites de referência (70 – 105 mg/dL). Os resultados da GLI após a suspensão do EEPV apresentaram elevações singelas, mas que não foram significativas em ambos os cenários ($P > 0,05$).

Na Figura 28 estão dispostos comparativamente os valores médios de cada avaliação, observados nos 4 cenários de estudo, dos resultados da GLI. Sendo demonstradas paralelamente aos limites de referências, as tendências dos valores médios a da GLI oscilar no decorrer das avaliações nos cenários 1, 2 e 4, conforme já descrito.

Figura 28 – Valores médios de GLI nos 4 cenários de estudo.



C1 = Cenário 1; C2 = Cenário 2; C3 = Cenário 3; C4 = Cenário 4.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

As análises da ação da própolis vermelha em modelos animais divergem consideravelmente quanto a seus efeitos sobre os níveis séricos de GLI. No relato de Morsy et al. (2016) os descritores observaram que a administração do EEPV diariamente por 21 dias às cobaias de seu estudo, acarretou em elevações significativas dos níveis séricos de GLI dos animais em comparação ao grupo controle. Batista et al. (2012), por sua vez, observaram uma ação hipoglicemiante da própolis vermelha nas cobaias de seu estudo e atribuíram esse efeito à presença dos flavonoides característicos do composto.

Quanto a esses constituintes químicos, Nascimento et al. (2018) e Porto et al. (2018) relataram que a própolis vermelha apresenta em sua composição uma grande variedade de flavonoides, isoflavonoides e flavonóis. O consumo desses fitoquímicos é associado a diminuições no risco de desenvolvimento e incidência do diabetes, em decorrência de seus efeitos hipoglicemiantes. Apesar de não terem seu mecanismo de ação totalmente compreendido, é relatado que esta bioatividade é consequente de modulações sobre mecanismos endógenos dependentes e independentes de insulina (FREEMAN et al., 2019).

As discretas diminuições das concentrações de GLI e a prevalência de resultados normais no presente estudo, observadas nos cenários 2 e 4 durante o período de uso do EEPV, descartaram possíveis ações hiperglicemiantes da própolis vermelha em humanos, divergindo dos resultados reportados por Morsy et al. (2016),

que naturalmente tornariam seu uso desaconselhável por indivíduos em quadros clínicos como o diabetes mellitus.

A prevalência de resultados dentro dos limites normais demonstrou que a administração do EEPV não acarretou em interferências nocivas sobre o perfil. Já as tendências a diminuições nos resultados de GLI foram encaradas como indicativos de possíveis efeitos hipoglicemiantes da própolis vermelha, o que é referendado pelos relatos da literatura já descritos que associam a seus constituintes químicos essa propriedade. Porém, devido aos critérios de participação no presente trabalho e ao período de uso do extrato que consistiu em apenas 30 dias, não foi possível atribuir a própolis este efeito.

5.4. Hemograma

5.4.1. Eritrograma

Para análise dos resultados dos parâmetros hematológicos constituintes do eritrograma RBC, Hb, Ht e RDW, foram utilizados de forma conjunta o Teste T Pareado e o Teste de Wilcoxon.

Na Tabela 47 estão dispostos os valores de significância extraídos do Teste T gerados para análise dos resultados do RBC. Foi observado que apenas nos comparativos entre os resultados da AVM e da AV3, nos cenários 1 e 3 deste parâmetro, ocorreram diferenças estatísticas significativas entre as médias das avaliações ($P < 0,05$).

Tabela 47 – Níveis de significância gerados partir dos resultados do RBC.

Teste T Pareado - RBC				
Comparativo	Cenário 1 (PV-PL)	Cenário 2 (Própolis)	Cenário 3 (Placebo)	Cenário 4 (PVDOR)
	P	P	P	P
AVO / AVM	0,524	0,827	0,548	0,922
AVM / AV3	0,011	0,429	0,007	0,962

PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

$P \leq 0,05$ - Houve diferença estatística significativa no comparativo entre as médias.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Na Tabela 48 constam os valores de significância extraídos do Teste de Wilcoxon que foram considerados para a avaliação dos resultados da Hb. Em todos

os comparativos realizados neste parâmetro não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre as médias ($P > 0,05$).

Tabela 48 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados da Hb.

Teste de Wilcoxon - Hb				
Comparativo	Cenário 1 (PV-PL)	Cenário 2 (Própolis)	Cenário 3 (Placebo)	Cenário 4 (PVDOR)
	P	P	P	P
AVO / AVM	0,994	0,911	0,936	0,137
AVM / AV3	0,543	1,000	0,573	0,386

PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

$P \leq 0,05$ - Houve diferença estatística significativa no comparativo entre as médias.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Na Tabela 49 foram alocados os valores de significância extraídos do Teste T e do Teste de Wilcoxon que foram obtidos a partir dos resultados do Ht. Assim como também observado na análise dos resultados da Hb, em nenhum dos cenários deste parâmetro ocorreram diferenças estatísticas significativas entre os valores médios dos resultados ($P > 0,05$).

Tabela 49 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados do Ht.

Teste T Pareado e Teste de Wilcoxon - Ht				
Comparativo	Cenário 1 (PV-PL)	Cenário 2 (Própolis)	Cenário 3 (Placebo)	Cenário 4 (PVDOR)
	P	P	P	P
AVO / AVM	0,974*	0,568*	0,628*	0,229*
AVM / AV3	0,759**	0,229**	0,390**	0,760**

* = Valores de P obtidos pelo Teste T Pareado; ** = Valores de P obtidos pelo Teste de Wilcoxon; PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

$P \leq 0,05$ - Houve diferença estatística significativa no comparativo entre as médias.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Quanto aos níveis de significância obtidos a partir dos resultados do RDW (Tabela 50), por meio do Teste T e do Teste de Wilcoxon foi constatado que apenas nos comparativos dos resultados da AVM e da AV3, nos cenários 1 e 2, e no comparativo da AVO e da AVM, no cenário 3, ocorreram diferenças estatísticas significativas entre os valores médios do RDW ($P < 0,05$).

Tabela 50 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados do RDW.

Teste T Pareado e Teste de Wilcoxon - RDW				
Comparativo	Cenário 1 (PV-PL)	Cenário 2 (Própolis)	Cenário 3 (Placebo)	Cenário 4 (PVDOR)
	P	P	P	P
AVO / AVM	0,141**	0,848**	0,043**	1,000**
AVM / AV3	0,018*	0,045*	0,227*	0,104*

* = Valores de P obtidos pelo Teste T Pareado; ** = Valores de P obtidos pelo Teste de Wilcoxon; PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

P ≤ 0,05 - Houve diferença estatística significativa no comparativo entre as médias.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Os resultados do eritrograma obtidos no cenário 1 (Tabela 51) demonstraram que os valores médios do RBC não sofreram variações consideráveis no decorrer das avaliações. Na AV3 foi observada uma diminuição significativa ($P < 0,05$) mas que consistiu numa diminuta variação, além disso neste cenário todos os resultados do RBC se apresentaram dentro dos limites normais ($3,8 - 5,5 \times 10^6$ células/ μ L).

Os resultados da Hb e do Ht no cenário 1 não apresentaram alterações significativas no curso das avaliações ($P > 0,05$). Já os valores do RDW apresentaram uma diminuição significativa observada na AV3 ($P < 0,05$), apesar disto a variação se deteve dentro dos valores de referência (11,6 – 14,0 %) e não foi sugestiva de alterações na heterogeneidade do tamanho dos eritrócitos.

Tabela 51 - Valores médios dos resultados do Eritrograma no cenário 1.

Estatística Amostral				
Perfil	AV	N	Média	D.P.
RBC	AV0	42	4,7395	0,4605
	AVM	42	4,7512	0,4161
	AV3	42	4,7157	0,4167
Hb	AV0	42	13,8762	1,3010
	AVM	42	13,8985	1,2492
	AV3	42	13,8929	1,2073
Ht	AV0	42	41,6000	3,4342
	AVM	42	41,5946	3,4183
	AV3	42	41,6071	3,5391
RDW	AV0	42	13,1905	0,8932
	AVM	42	13,1131	0,7250
	AV3	42	12,8405	0,7908

N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Quando avaliados os valores médios dos índices eritrocitários no cenário 2 (Tabela 52), foi constatado que, durante o período de uso do EEPV, oscilações em todos os parâmetros do eritrograma foram escassas. Os resultados do RBC, Hb, Ht e RDW não sofreram variações significativas ($P > 0,05$) e permaneceram dentro dos seus respectivos limites normais (RBC = $3,8 - 5,5 \times 10^6$ células/ μL ; Hb = $12,0 - 17,0$ g/dL; Ht $36,0 - 50,0$ %; RDW = $11,6 - 14,0$ %).

O valor médio do RDW 30 dias após a suspensão do EEPV apresentou uma diminuição significativa ($P < 0,05$), porém a oscilação se deu dentro dos limites normais ($11,6 - 14,0$ %) e, assim como também observado no cenário 1, não foi sugestiva de alterações na heterogeneidade do tamanho dos eritrócitos.

Tabela 52 – Valores médios dos resultados do Eritrograma no cenário 2.

Estatística Amostral				
Perfil	AV	N	Média	D.P.
RBC	AV0	22	4,7609	0,5036
	AVM	22	4,7650	0,4808
	AV3	22	4,7514	0,4742
Hb	AV0	22	14,0182	1,3297
	AVM	22	14,0198	1,3413
	AV3	22	14,0136	1,3246
Ht	AV0	22	41,9955	3,4809
	AVM	22	41,8716	3,6463
	AV3	22	42,1818	3,7435
RDW	AV0	22	13,0955	0,8638
	AVM	22	13,0705	0,7023
	AV3	22	12,6955	0,8289

N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

No cenário 3 (Tabela 53) os valores médios do RBC na AV3 e do RDW na AVM sofreram diminuições estatisticamente significativas ($P < 0,05$), quando considerados os valores de referência desses parâmetros as variações observadas mostraram-se dispostas dentro dos limites normais (RBC = $3,8 - 5,5 \times 10^6$ células/ μL ; RDW = $11,6 - 14,0$ %). Já os valores médios da Hb e do Ht não apresentaram variações significativas nas avaliações deste cenário ($P > 0,05$).

Tabela 53 – Valores médios dos resultados do Eritrograma no cenário 3.

Estatística Amostral				
Perfil	AV	N	Média	D.P.
RBC	AV0	20	4,7160	0,4198
	AVM	20	4,7360	0,3431
	AV3	20	4,6765	0,3509
Hb	AV0	20	13,7200	1,2841
	AVM	20	13,7650	1,1588
	AV3	20	13,7600	1,0821
Ht	AV0	20	41,1650	3,4173
	AVM	20	41,2900	3,2145
	AV3	20	40,9750	3,2766
RDW	AV0	20	13,2950	0,9355
	AVM	20	13,1600	0,7647
	AV3	20	13,0000	0,7341

N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Durante a análise dos resultados do eritrograma no cenário 4 (Tabela 54), foi observado que a administração do EEPV não acarretou em alterações significativas nos valores médios em nenhum dos parâmetros do avaliados ($P > 0,05$). A ausência de variações nos resultados da AV3, 30 dias após a suspensão no uso do extrato, foi sugestiva de que a sua administração também não acarretou em alterações tardias sobre parâmetros eritrocitários.

Tabela 54 – Valores médios dos resultados do Eritrograma no cenário 4.

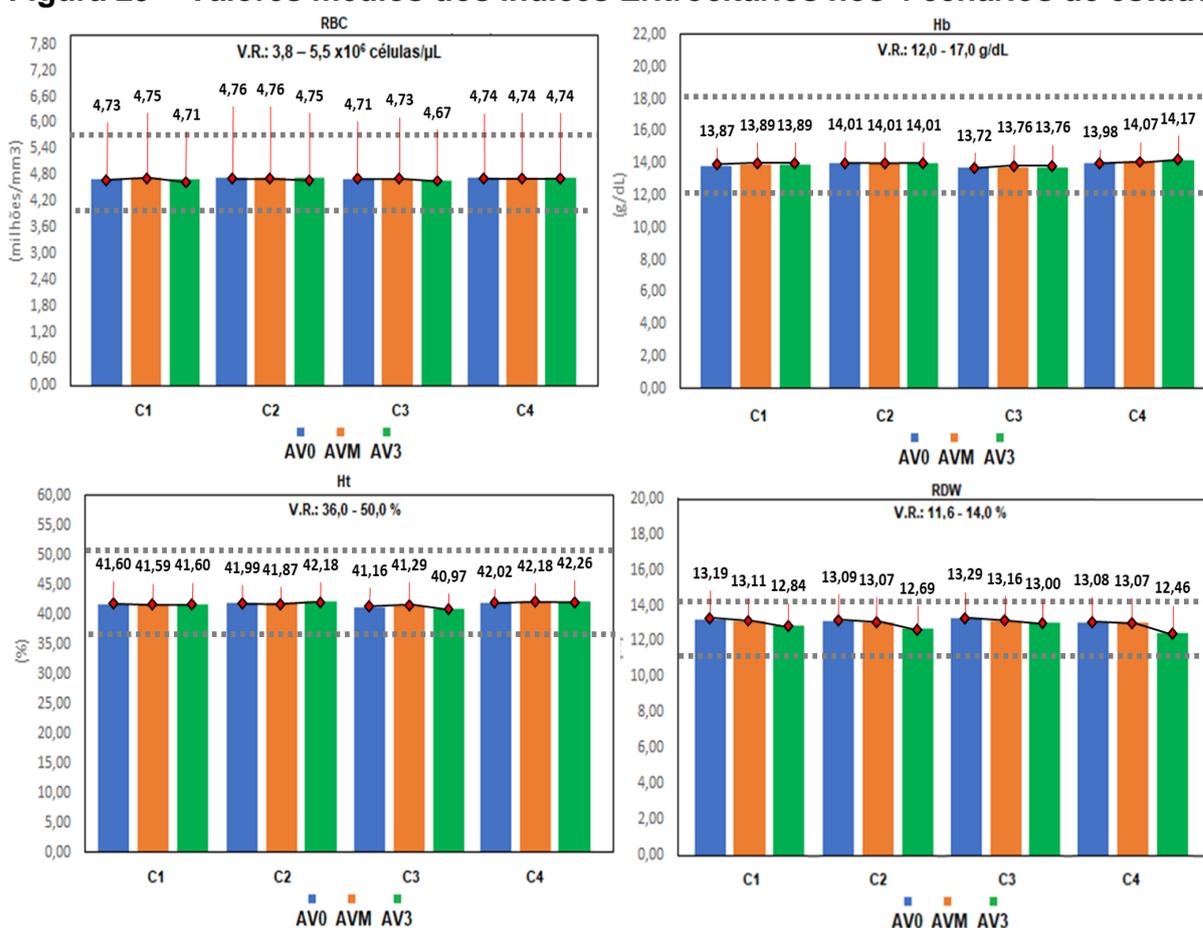
Estatística Amostral				
Perfil	AV	N	Média	D.P.
RBC	AV0	10	4,7450	0,4669
	AVM	10	4,7470	0,4229
	AV3	10	4,7480	0,3822
Hb	AV0	10	13,9800	1,2532
	AVM	10	14,0750	1,1576
	AV3	10	14,1700	1,1146
Ht	AV0	10	42,0200	3,3555
	AVM	10	42,1875	3,3307
	AV3	10	42,2600	2,9598
RDW	AV0	10	13,0800	0,8521
	AVM	10	13,0750	0,6520
	AV3	10	12,4600	1,0679

N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Na Figura 29 foram dispostos comparativamente os valores médios do RBC, Hb, Ht e RDW obtidos nos 4 cenários de estudo dos resultados. Foi demonstrada a ocorrência de apenas discretas oscilações nos resultados dos parâmetros e a prevalência das médias dentro dos limites de referência. Podendo ser visualizado que nos grupos de indivíduos que receberam o EEPV os valores médios da Hb e do Ht apresentaram uma considerável uniformidade ao longo das avaliações.

Figura 29 – Valores médios dos Índices Eritrocitários nos 4 cenários de estudo.



C1 = Cenário 1; C2 = Cenário 2; C3 = Cenário 3; C4 = Cenário 4; V. R. = Valores de Referência.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Partindo de todas essas observações, os resultados indicam que a administração do EEPV pelo período de 30 dias não promoveu alterações nocivas sobre os parâmetros do eritrograma dos voluntários. Os achados até aqui relatados, referentes ao RBC, a Hb e ao Ht, vão de encontro aos resultados descritos no trabalho de Silva et al. (2015) que, nas doses de 10 e 100 mg/Kg do EHPV administradas pelo período de 28 dias, relataram elevações no RBC e na Hb que excederam os limites de referência desses parâmetros para as cobaias de seu estudo.

Apesar desta divergência os resultados obtidos corroboraram com outras observações em modelos animais e em períodos de administração da própolis vermelha variados. Morsy et al. (2013) e posteriormente Morsy et al. (2016) em seus trabalhos relataram que não foram observadas variações nos valores do RBC, Hb e Ht decorrentes da administração do EEPV, que em ambos os trabalhos se deu pelo período de 21 dias.

No estudo desenvolvido por Teles et al. (2015), através dos dados suplementares disponibilizados pelo autor, foram observados nos ratos Wistar utilizados em um dos grupos de controle que apenas foi administrado o EEPV durante 60 dias, valores médios de Ht iguais a 43,36 % e de Hb iguais a 14,64 g/dL. Estes resultados mostraram-se dentro dos limites normais, segundo os valores de referência para a espécie das cobaias descritos em Lima et al. (2014) e Melo et al. (2012), podendo ser interpretados como uma demonstração de que a ingestão do extrato não promoveu interferências tóxicas sobre esses parâmetros nos animais.

Durante o levantamento bibliográfico não foram encontrados estudos que tenham avaliado possíveis interferências da própolis vermelha sobre o RDW, o que agrega um caráter inédito às observações relatadas neste trabalho.

Um valor de RDW dentro dos limites de referência indica que os eritrócitos possuem um padrão de distribuição de tamanho aproximado ao normal de uma população, valores elevados por sua vez são indicativos de aumento da variabilidade no tamanho das células, o que em suma, é denominado como anisocitose. O RDW é descrito como um parâmetro sensível, útil no diagnóstico precoce e diferencial das anemias por síntese defeituosa de Hb, sendo gerado em analisadores modernos, a exemplo do equipamento de análise hematológica CELL DYN® Ruby utilizado nesta pesquisa (MOHINDRA et al., 2020; LIPPI et al., 2014).

Referente aos resultados do RDW, todos os valores médios permaneceram dentro dos limites de referência, conforme o já demonstrado. Mesmo as oscilações singelas observadas nos cenários 2 e 3 não foram indicativas de variações no grau de heterogeneidade do tamanho das hemácias, já que todos os valores se dispuseram em intervalos normais com base nos critérios de análise laboratorial.

Todos os achados aqui relatados indicam que a administração da própolis não provocou alterações a nível da medula óssea. Apesar disto, é necessária a realização de estudos com o uso prolongado do EEPV, considerando que a vida média dos eritrócitos é de 120 dias, para descartar a possibilidade de toxicidades após uso contínuo da própolis. Cabendo destacar que a escolha do parâmetro RDW neste trabalho buscou de forma sensível a detecção de possíveis alterações na produção dos eritrócitos.

5.4.2. Contagem de Plaquetas (PLT)

Neste ponto serão expostos os resultados obtidos durante as análises das contagens de PLT dos voluntários do estudo. No processamento estatístico dos dados, os resultados foram analisados na unidade de $10^3/\text{mm}^3$, segundo a unidade dos valores de referência para PLT (150.000 a 450.000 plaquetas/ mm^3).

Para análise estatística dos resultados deste parâmetro e para os comparativos entre os valores médios de PLT observados nos diferentes cenários, foi utilizado o Teste T Pareado.

Na Tabela 55 estão dispostos os valores de significância extraídos do Teste T que foram gerados a partir das contagens de PLT ao longo das avaliações. Nos comparativos entre as médias dos resultados da AVO e da AVM ocorreram diferenças estatísticas significativas nos cenários 1 e 3 ($P < 0,05$), já na análise comparativa entre os resultados da AVM e da AV3 apenas nos cenários 1 e 4 foram observadas diferenças significativas entre as médias ($P < 0,05$).

Tabela 55 – Níveis de significância gerados a partir das contagens de PLT.

Teste T Pareado - PLT				
Comparativo	Cenário 1 (PV-PL)	Cenário 2 (Própolis)	Cenário 3 (Placebo)	Cenário 4 (PVDOR)
	P	P	P	P
AVO / AVM	0,011	0,184	0,030	0,411
AVM / AV3	0,049	0,254	0,098	0,024

PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

$P \leq 0,05$ - Houve diferença estatística significativa no comparativo entre as médias.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Os valores médios das contagens de PLT obtidos no cenário 1 (Tabela 56) apresentaram discretas tendências a diminuições ao longo das avaliações, que foram estatisticamente significativas ($P < 0,05$). Entretanto, quando considerados os valores de referência todos os valores médios das contagens permaneceram dentro dos limites normais (150.000 a 450.000 plaquetas/mm³).

Tabela 56 – Valores médios dos resultados da PLT nos 4 cenários de estudo.

Estatística Amostral				
Cenários	AV	N	Média	D.P.
Cenário 1 (PV-PL)	AV0	42	272,4280	60,3800
	AVM	42	267,6190	55,2250
	AV3	42	261,6430	55,9920
Cenário 2 (Própolis)	AV0	22	281,8180	62,1990
	AVM	22	278,7950	58,9570
	AV3	22	273,5900	62,0420
Cenário 3 (Placebo)	AV0	20	262,1000	58,1090
	AVM	20	255,3250	49,3520
	AV3	20	248,5000	46,5150
Cenário 4 (PVDOR)	AV0	10	266,7000	60,4570
	AVM	10	269,5500	57,9450
	AV3	10	253,5000	54,9140

N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão; PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

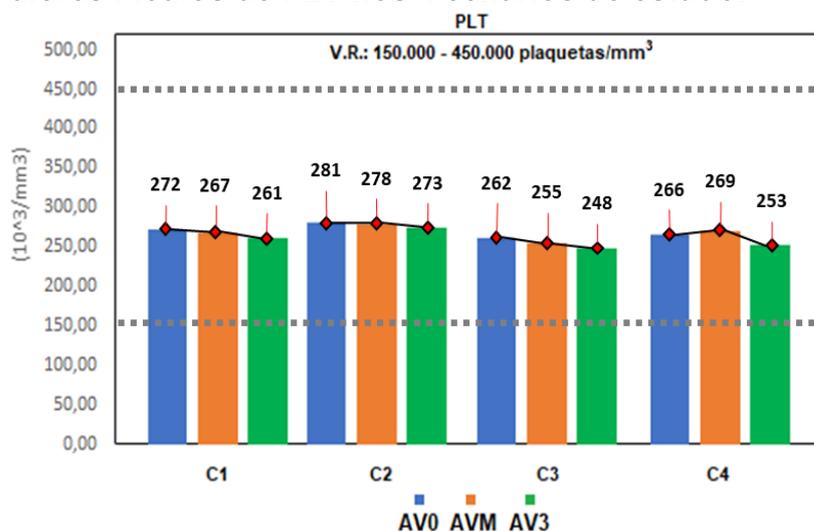
Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Os valores médios das contagens de PLT obtidos no cenário 3 (Tabela 56) apresentaram uma diminuição estatisticamente significativa na AVM ($P < 0,05$), entretanto em função dos valores referência de PLT a variação observada se deu dentro dos limites normais (150.000 a 450.000 plaquetas/mm³).

Nos cenários 2 e 4 onde foram avaliados os voluntários em uso do EEPV (Tabela 56), apenas discretas oscilações foram observadas no decorrer das avaliações. A única variação estatisticamente significativa nestes cenários foi observada após a interrupção no uso do extrato pelo grupo PVDOR ($P < 0,05$), entretanto a amplitude da variação não excedeu os valores de referência de PLT (150.000 a 450.000 plaquetas/mm³).

Na Figura 30 estão dispostos comparativamente os valores médios das contagens de PLT obtidos em cada avaliação nos 4 cenários de estudo. Por meio da disposição comparativa foram demonstradas as faixas de variação dos resultados em paralelo aos valores de referência de PLT com a totalidade das médias dentro dos limites normais.

Figura 30 – Valores médios de PLT nos 4 cenários de estudo.



C1 = Cenário 1; C2 = Cenário 2; C3 = Cenário 3; C4 = Cenário 4; V.R. = Valor de Referência.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Quanto a avaliação dos efeitos da ingestão de extratos de própolis sobre as contagens plaquetárias, na literatura é relatado que a sua administração em modelos animais não acarreta em alterações sobre este parâmetro. A exemplo do trabalho de Menyiy et al. (2018) onde foi descrito que, nas cobaias administradas com extrato hidroalcoólico de própolis nas doses de 50 e 100 mg/Kg durante 15 dias não foram observadas diferenças significativas das contagens de PLT em relação ao grupo controle.

Ademais, Ercis et al. (2015) através de um modelo de intoxicação por cloreto de mercúrio utilizando ratos Wistar induziram quedas expressivas nas contagens de PLT e relataram que, nos animais do grupo experimental que também foram administrados com extrato etanólico de própolis por 3 dias na dose de 200 mg/Kg não ocorreram reduções nas contagens de PLT. Sendo também exposto que nas cobaias não submetidas ao quadro de intoxicação e administradas apenas com a própolis, não foram observadas diferenças significativas em relação aos controles.

No trabalho de Silva et al. (2015), através de dados suplementares disponibilizados e considerando os valores de referência apontados pelo autor como fonte de consulta (LIMA et al., 2014), foi demonstrado que a administração do EHPV pelo período de 28 dias em doses de 10, 100 e 200 mg/Kg não acarretou em alterações das contagens de PLT das cobaias, com os resultados de todos os grupos experimentais situados dentro dos intervalos de referência.

No que se refere aos resultados obtidos, o período de 30 dias de administração do EEPV possibilitou a avaliação das contagens plaquetárias durante sucessivos ciclos de trombopoiese, isto se dá em função da vida média dos trombócitos na circulação sanguínea, que varia entre 7 e 10 dias sob condições fisiológicas (OLIVEIRA et al., 2013).

Frente a isso, as diminuições observadas nas contagens de PLT dos grupos experimentais, por terem apresentado amplitudes limitadas e permanecido dentro dos limites de referência, não representaram alterações quantitativas que fossem sugestivas de toxicidades ou interferências da própolis vermelha sobre as contagens plaquetárias, em concordância às demonstrações em modelos animais.

5.4.3. Contagem Global de Leucócitos (WBC)

Para os comparativos entre as médias dos resultados das contagens do WBC obtidas ao longo das avaliações foi utilizado o Teste T Pareado. Na Tabela 57 foram dispostos os valores de significância extraídos do teste estatístico que foram gerados nos quatro cenários considerados para a avaliação dos resultados.

Tabela 57 – Níveis de significância gerados a partir dos resultados do WBC.

Teste T Pareado - WBC				
Comparativo	Cenário 1 (PV-PL)	Cenário 2 (Própolis)	Cenário 3 (Placebo)	Cenário 4 (PVDOR)
	P	P	P	P
AVO / AVM	0,001	0,006	0,034	0,018
AVM / AV3	0,018	0,056	0,174	0,275

PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

$P \leq 0,05$ - Houve diferença estatística significativa no comparativo entre as médias.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Nos comparativos entre as médias dos resultados da AV0 e da AVM, ocorreram diferenças estatísticas significativas nos quatro cenários avaliados ($P <$

0,05). Nos comparativos entre os resultados da AVM e da AV3, apenas no cenário 1 houve uma diferença significativa entre as médias das avaliações ($P < 0,05$).

Nos valores médios do WBC no cenário 1 (Tabela 58), foi observada uma elevação significativa na AVM ($P < 0,05$) seguida de uma diminuição dos resultados na AV3 ($P < 0,05$). No que diz respeito a estas variações todos os resultados permaneceram dentro dos limites normais (4.000 - 10.000 células/mm³).

Tabela 58 – Valores médios das contagens do WBC nos 4 cenários de estudo.

Estatística Amostral				
Cenários	AV	N	Média	D.P.
Cenário 1 (PV-PL)	AV0	42	6810	1461,71
	AVM	42	7174	1359,68
	AV3	42	6928	1303,45
Cenário 2 (Própolis)	AV0	22	6927	1656,05
	AVM	22	7410	1443,12
	AV3	22	7124	1419,72
Cenário 3 (Placebo)	AV0	20	6681	1243,40
	AVM	20	6914	1245,74
	AV3	20	6711	1159,37
Cenário 4 (PVDOR)	AV0	10	6701	1791,58
	AVM	10	7384	1695,29
	AV3	10	7141	1808,48

N = Número de amostras; D.P. = Desvio Padrão; PV-PL = Própolis Vermelha e Placebo; PVDOR = Indivíduos com dor no joelho que utilizaram a Própolis Vermelha.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

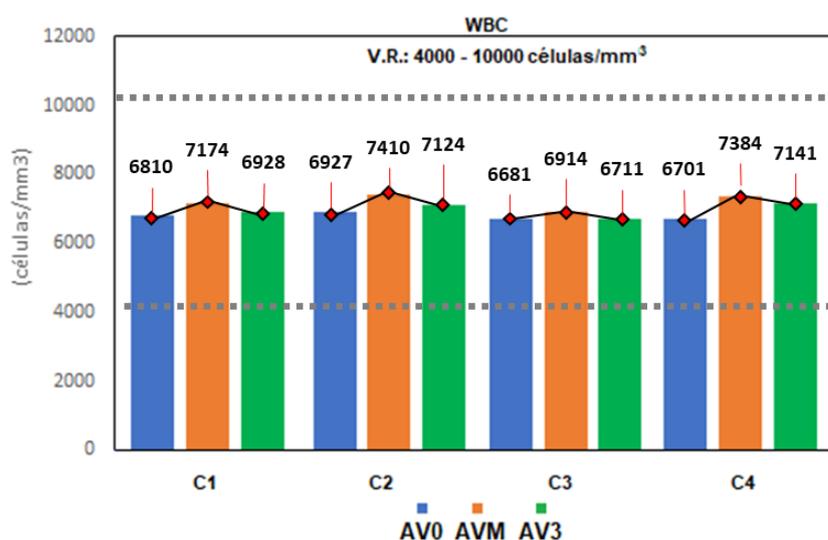
Nos resultados do WBC do cenário 3 (Tabela 58), o valor médio das contagens leucocitárias na AVM apresentou uma elevação estatisticamente significativa na comparação com AV0 ($P < 0,05$), porém a variação se deteve dentro dos valores de referência assim como todos os resultados observados (4.000 - 10.000 células/mm³).

Nos cenários 2 e 4 (Tabela 58) os valores médios do WBC apresentaram elevações significativas durante o uso do EEPV ($P < 0,05$), a amplitude destas variações frente aos valores de referência do WBC também foi considerável (4.000 - 10.000 células/mm³), contudo não excedeu os limites normais. Passados 30 dias da suspensão no uso do extrato, os valores médios dos resultados apresentaram

singelas diminuições mas que não foram significativas ($P > 0,05$), mantendo-se nas mesmas faixas observadas na AVM.

Na Figura 31 estão dispostos comparativamente os valores médios obtidos em cada avaliação nos 4 cenários de estudo. Foi demonstrado que, além de todos os resultados terem permanecido dentro dos valores de referência, conforme a descrição anterior, foi observada uma tendência das contagens no WBC nos cenários 2 e 4 a se elevarem durante o período de uso do EEPV.

Figura 31 – Valores médios do WBC nos 4 cenários de estudo.



C1 = Cenário 1; C2 = Cenário 2; C3 = Cenário 3; C4 = Cenário 4; V.R. = Valor de Referência.

Fonte: Gerado de forma automatizada pelo SPSS e adaptado pelo autor.

Dado o papel vital dos leucócitos nos mecanismos de defesa do sistema imunológico, as contagens dessas células são propensas a alterações substanciais frente a estímulos de natureza diversa (FRANCISCHETTI et al., 2010). Possíveis ações da própolis vermelha sobre células e mecanismos de respostas imunológicas têm sido amplamente investigadas na última década, a exemplo dos trabalhos de Bueno-Silva et al. (2013b), Bueno-Silva et al. (2016) e Franchin et al. (2016), onde foram relatados efeitos modulatórios da própolis vermelha e de flavonoides nela presentes sobre esses mecanismos.

Quanto aos efeitos biológicos dos flavonoides e compostos fenólicos nela encontrados, é descrito na literatura que suas ações abrangem a modulação de uma série de mecanismos envolvidos na ativação de respostas imunológicas e regulação da degranulação de células dendríticas (HOSSEINZADE, et al., 2019; LEE; BUKHARI; FAUZI, 2015).

Em função de todas as variações observadas nos valores médios do WBC dos grupos em uso do EEPV terem permanecido dentro dos limites de referência, as tendências nos resultados a se elevarem após 30 dias de uso do extrato foram sugestivas de ações estimulatórias sobre as contagens de células leucocitárias.

Isto se dá, pois, as elevações nos resultados do WBC mostraram-se de acordo com as observações em modelos de estudo em animais com a própolis vermelha. Silva et al. (2015) relataram elevações nas contagens leucocitárias das cobaias de seu estudo tratadas com 200 mg/Kg de EHPV, contudo foi exposto pelos descritores a prevalência dos seus resultados dentro dos valores de referência das cobaias após 28 dias de administração do extrato.

No trabalho de Morsy et al. (2013) e em observação posterior feita por Morsy et al. (2016), também foram relatados aumentos no WBC de ovelhas administradas com o EEPV. Contudo, os descritores sugeriram que as elevações observadas foram decorrentes de possíveis estímulos sobre o sistema imune dos animais por parte dos flavonoides constituintes da própolis.

Além disso, quando considerada a cinética dos leucócitos, sua meia vida plasmática pode variar entre 6 e 8 horas, sendo regulada por um tenuous equilíbrio entre a leucopoiese, armazenamento e liberação pela medula, além de sua depuração e destruição (SUMMERS et al., 2010). Logo, o período de 30 dias de administração do EEPV, por ter contemplado uma grande quantidade de ciclos hematopoiéticos, mostrou-se suficiente para a verificação de eventuais toxicidades que pudessem acarretar em alterações substanciais sobre o WBC, o que não foi observado.

De forma geral, em todos os perfis analisados foi constatada a prevalência dos resultados dentro dos seus respectivos limites normais. O que correspondeu aos achados relatados em diferentes estudos com modelos animais, onde foi descrito que o emprego de extratos da própolis vermelha brasileira, tanto durante períodos semelhantes quanto superiores ao adotado nesta pesquisa, não acarretou em alterações decorrentes de toxicidades (MORSY et al., 2016; SILVA et al., 2015; TELES et al., 2015; MORSY et al., 2013).

Somado a isto, durante a revisão bibliográfica foi identificada uma escassez de estudos em humanos com a própolis vermelha, sendo encontrado na literatura um

único relato com enfoque na análise de suas ações, mas ainda assim utilizando a variedade cubana e essencialmente restrito aos perfis da função hepática e à análises histológicas (VEGA et al. 2014). Este cenário agrega um caráter inédito às observações feitas durante o presente trabalho, pois possibilitaram a verificação da toxicidade da própolis vermelha brasileira através da análise simultânea de uma série de parâmetros laboratoriais.

Quanto aos resultados observados no decorrer das avaliações, as tendências após 30 dias de administração do EEPV nos parâmetros do perfil lipídico, nos níveis de PCR e nas contagens leucocitárias mostraram-se achados promissores e que apontam para ações benéficas da própolis ou mesmo aplicações terapêuticas, mostrando-se necessárias análises complementares a fim de verificar essas possibilidades.

Foi constatado que os resultados dos parâmetros laboratoriais do grupo com o diagnóstico de osteoartrose, seguiram o mesmo padrão observado nos cenários com pacientes normais, não havendo indícios de toxicidades em nenhum dos perfis. Além disso, foram observadas diminuições na PCR, o principal parâmetro utilizado para a análise de processos inflamatórios, ocorrendo também uma conformidade entre os resultados e os relatos descritos na literatura que preveem níveis séricos de PCR dentro dos valores normais em quadros de osteoartrose.

6. CONCLUSÃO

A partir da análise dos resultados em todos os cenários e perfis avaliados, concluiu-se que a administração do EEPV pela via oral durante 30 dias, não acarretou em toxicidades. Somado a isso, após um mês da suspensão do extrato da própolis, não houve sinais tardios de alterações decorrentes de sua administração.

Além disso, frente a todos os achados obtidos neste trabalho, mostra-se viável a realização de novos estudos em humanos com a própolis vermelha, cabendo avaliar se a administração do EEPV no decorrer de um maior período de tempo poderá confirmar a não toxicidade.

Os resultados do grupo de indivíduos com quadro de osteoartrose indicaram segurança no uso da própolis vermelha num cenário de doença articular e viabilizam estudos complementares voltados à análise de sua possível aplicação terapêutica ou paliativa no tratamento deste gênero de patologias.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBOTT LABORATORIES. **CELL-DYN Ruby**: Manual de operação. Abbott, [s. l.], 2014.

ABBOTT LABORATORIES. **Manual de operação ARCHITECT System**. Abbott, [s. l.], Out. 2014a.

AIXALÁ, M. T. F. Anemia microcítica-hipocrômica: anemia ferropênica *versus* β talassemia menor. **ACTA Bioquímica Clínica Latinoamericana**, [s. l.], v. 51, n. 3, p. 291-305, 2017.

ALBERTO, S. F. Critérios diagnósticos na hepatite auto-imune. **Jornal Português de Gastrenterologia**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 143-144, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpg.2013.07.001>

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

ALVIM, N. A. T.; FERREIRA, M. A.; CABRAL, I. E.; FILHO, A. J. A. O uso de plantas medicinais como recurso terapêutico: das influências da formação profissional às implicações éticas e legais de sua aplicabilidade como extensão da prática de cuidar realizada pela enfermeira. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 316-323, 2006.

AZEVEDO, V. F.; LOPES, M. P.; CATHOLINO, N. M.; PAIVA, E. S.; ARAÚJO, V. A.; PINHEIRO, G. R. C. Revisão crítica do tratamento medicamentoso da gota no Brasil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [s. l.], v. 57, n. 4, p. 346-355, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2016.06.009>

BABAEI, S.; RAHIMI, S.; TORSHIZI, M. A. K.; TAHMASEBI, G.; MIRAN, S. N. K. Effects of propolis, royal jelly, honey and bee pollen on growth performance and immune system of Japanese quails. **Veterinary Research Forum**, [s. l.], v. 7, 1. ed., p. 13-20, 2016.

BAENA, R. C. Muito além dos nutrientes: O papel dos fitoquímicos nos alimentos integrais. **Diagnóstico e Tratamento**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 17-21, 2015.

BANKOVA, V. S.; CASTRO, S. L.; MARCUCCI, M. C. Propolis: Recent advances in chemistry and plant origin. **Apidologie**, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 3-15, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1051/apido:2000102>

BANKOVA, V.; POPOVA, M.; TRUSHEVA, B. The phytochemistry of the honeybee. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 155, p. 1-11, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2018.07.007>

BATISTA, L. L. V.; CAMPESATTO, E. A.; ASSIS, M. L. B.; BARBOSA, A. P. F.; GRILLO, L. A. M.; DORNELAS, C. B. Comparative study of topical green and red propolis in the repair of wounds induced in rats. **Revista do Colégio Brasileiro de**

Cirurgiões, [s. l.], v. 39, n. 6, p. 515-520, 2012. DOI:<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-69912012000600012>

BHADOURIA, M.; Propolis Prevents Hepatorenal Injury Induced by Chronic Exposure to Carbon Tetrachloride. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 2012, p. 1-12, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/235358>

BRAIK, A.; LAHOUEL, M.; MERABET, R.; DJEBAR, M. R.; MORIN, D. Myocardial protection by propolis during prolonged hypothermic preservation. **Cryobiology**, [s. l.], v. 88, p. 29-37, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2019.04.003>

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, 19. ed., p. 4546-4550, 2013b. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf305468f>

BUENO-SILVA, B.; FRANCHIN, M.; ALVES, C. F.; DENNY, C.; COLÓN, D. F.; CUNHA, T. M.; ALENCAR, S. M.; NAPIMOGA, M. H.; ROSALEN, P. L. Main pathways of action of brazilian red propolis on the modulation of neutrophils migration in the inflammatory process. **Phytomedicine**, [s. l.], v. 23, 13. ed., p. 1583-1590, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2016.09.009>

BUENO-SILVA, B.; KAWAMOTO, D.; ANDO-SUGIMOTO, E. S.; ALENCAR, S. M.; ROSALEN, P. L.; MAYER, M. P. A. Brazilian red propolis attenuates inflammatory signaling cascade in LPS-Activated macrophages. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 10, n. 12, p. 1-14, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144954>

BUENO-SILVA, B.; KOO, H.; FALSETTA, M. L.; ALENCAR, S. M.; IKEGAKI, M.; ROSALEN, P. L. Effect of neovestitol-vestitol containing Brazilian red propolis on accumulation of biofilm in vitro and development of dental caries in vivo. **The Journal of Bioadhesion and Biofilm Research**, [s. l.], v. 29, 10. ed., p. 1233-1242, 2013a. DOI: <https://doi.org/10.1080/08927014.2013.834050>

BURDOCK, G. A. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 36, 4. ed., p. 347-363, 1998. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(97\)00145-2](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(97)00145-2)

CABRAL, I. S. R.; OLDONI, T. L. C.; PRADO, A.; BEZERRA, R. M. N.; ALENCAR, S. M.; IKEGAKI, M.; ROSALEN, P. L. Composição fenólica, atividade antibacteriana e antioxidante da própolis vermelha brasileira. **Química Nova**, [s. l.], v.32, n.6, p. 1523-1527, 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422009000600031>

CARVALHO, A. M. A synopsis of the genus *Dalbergia* (Fabaceae: Dalbergieae) in Brazil. **Brittonia**, [s. l.], v. 49, 1. ed., p. 87-109, Jan. 1997. DOI: <https://doi.org/10.2307/2807701>

CASTALDO, S.; CAPASSO, F. Propolis, an old remedy used in modern medicine. **Fitoterapia**, [s. l.], v. 73, p. S1-S6, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0367-326X\(02\)00185-5](https://doi.org/10.1016/S0367-326X(02)00185-5)

CONCEIÇÃO, C. S.; NETO, M. G.; NETO, A. C.; MENDES, S. M. D.; BAPTISTA, A. F.; SÁ, K. N. Análise das propriedades psicométricas do American Orthopaedic Foot and Ankle Society Score (Aofas) em pacientes com artrite reumatoide: aplicação do modelo Rasch. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [s. l.], v. 56, 1. ed., p. 8-13, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.12.003>

CORRIGAN, M.; HIRSCHFIELD, G. M. Aspects of the Pathophysiology of Primary Biliary Cirrhosis. **Digestive Diseases**, [s. l.], v. 33, n. 2, p. 102-108, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1159/000440755>

COSTA, B. M. B.; VELLÉS, M. C.; VIANA, M. M.; PEREIRA, A. C. M.; ROCHA, S. C. P.; ROCHA, L. P.; MOREIRA, V. M. Plaquetograma: Relato de caso de pseudotrombocitopenia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [s. l.], v. 56, p. 1-4, 2020. DOI: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200005>

COSTA, M. F. B.; LIBORIO, A. B.; TELES, F.; MARTINS, C. S.; SOARES, P. M. G.; MENESES, G. C.; RODRIGUES, F. A. P.; LEAL, L. K. A. M.; MIRON, D.; SILVA, A. H.; MARTINS, A. M. C. Red propolis ameliorates ischemic-reperfusion acute kidney injury. **Phytomedicine**, [s. l.], v. 22, n. 9, p. 787-795, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.03.017>

COSTA, N. R.; CARVALHO, A. R. M.; PINTO, C. M. A.; ANDRIOLO, A.; GUERRA, I. C. Laboratory diagnosis of chronic kidney disease in adults: an overview of hospitals inserted in the Portuguese National Health System. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [s. l.], v. 53, n. 6, p. 388-396, 2017. DOI: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20170062>

COSTA, P. R. R. Produtos Naturais como Ponto de Partida para a Descoberta de Novas Substâncias Bioativas: Candidatos a Fármacos com Ação Antiofídica, Anticâncer e Antiparasitária. **Revista Virtual de Química**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 58-66, 2009. DOI: <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20090008>

CUMANA, C. L.; SANABRIA, C. M. E.; LEOPARDI, V. C.; FRANCO, Y. G. Inventario y clave para especies en herbazales halófilos y psamófilos litorales terrestres del estado sucre, Venezuela, depositadas en el herbario IRBR. **Pittieria**, [s. l.], v. 36, p. 117-140, 2012.

DANTAS, G. K. S.; SILVA, L. T. A.; PASSOS, X. S.; CARNEIRO, C. C. Diagnóstico diferencial da leucemia linfóide aguda em pacientes infante-juvenis. **Revista da Universidade do Vale do Rio Verde**, Três Corações, v. 13, n. 2, p. 3-18, 2015.

DAUGSCH, A.; MORAES, C. S.; FORT, P. P.; LIMA, I. B.; ABREU, J.A.; PARK Y.K. Própolis vermelha e sua origem botânica. **Mensagem Doce**, [s. l.], n. 89, p. 1-7, Nov. 2006. Disponível em: <http://www.apacame.org.br/mensagemdoce/89/artigo.htm>. Acesso em: 18 Ago. 2019.

DAUGSCH, A.; MORAES, C. S.; FORT, P.; PARK, Y. K. Brazilian Red Propolis - Chemical composition and botanical origin. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 5, 4. ed., p. 435-441, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1093/ecam/nem057>

DE, P.; BALTAS, M.; BEDOS-BELVAL, F. Cinnamic acid derivatives as anticancer agents - A Review. **Current Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 18, 11. ed., p. 1672-1703, 2011. DOI: <https://doi.org/10.2174/092986711795471347>

DELNATTE, C. ***Dalbergia ecastaphyllum (L.) Taub., 1894.*** 2019. [Fotografia]. Disponível em: <https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/629523?lg=en>. Acesso em: 11 Out. 2019.

DORNAS, W. C.; OLIVEIRA, T. T.; RODRIGUES-DAS-DORES, R. G.; SANTOS, A. F.; NAGEM, T. J. Flavonoides: Potencial terapêutico no estresse oxidativo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 241-249, 2007.

DORRIO, B. V.; ARIAS, P. B.; ONDINA, M. D.; QUINTARIOS C. S.; DOMINGUEZ, J. L. H.; CASADO, J. D.; SÁNCHEZ, G. J. Estudio de um caso de hipoalbuminemia severa. **Revista del Laboratorio Clínico**, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 81-86, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2012.01.004>

DUTRA, V. F.; TALLO, F. S.; RODRIGUES, F. T.; VENDRAME, L. S.; LOPES, R. D.; LOPES, A. C. Desequilíbrios hidroeletrolíticos na sala de emergência. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 10, n. 5, p. 410-419, 2012.

ERCIS, K.; AYDOGAN, S.; ATAYOGLU, A. T.; SILICI, S. Effect of propolis on erythrocyte rheology in experimental mercury intoxication in rats. **Environmental Science and Pollution Research**, [s. l.], v. 22, p. 12534-12543, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-015-4512-9>

FALUDI, A. A.; *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 109, n. 2, supl. 1, p. 1-76, 2017.

FERREIRA, L. S.; BACH, S. L. Hemoglobinopatias: Distúrbios da hemoglobina no Brasil e diagnósticos laboratoriais. **Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde**, Curitiba, n. 20, p. 56-66, 2018.

FRANCHIN, M.; CÓLON, D. F.; CASTANHEIRA, F. V. S.; CUNHA, M. G.; SILVA, B. B.; ALENCAR, S. M.; CUNHA, T. M.; ROSALEN, P. L. Vestitol isolated from Brazilian red propolis inhibits neutrophils migration in the inflammatory process: Elucidation of the mechanism of action. **Journal of Natural Products**, [s. l.], v. 79, 4. ed., p. 954-960, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00938>

FRANCISCHETTI, I.; MORENO, J. B.; SCHOLZ, M.; YOSHIDA, W. B. Os leucócitos e a resposta inflamatória na lesão de isquemia-reperusão. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 575-584, 2010.

FREEMAN, B. B.; BRZEZINSKI, M.; PARK E.; SANDHU, A.; XIAO, D.; EDIRISINGHE, I. A Selective role of dietary anthocyanins and flavan-3-ols in reducing the risk of type 2 Diabetes Mellitus: A review of recent evidence. **Nutrients**, [s. l.], v. 11, n. 841, p. 1-16, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11040841>

FROZZA, C. O. S.; GARCIA, C. S. C.; GAMBATO, G.; SOUZA, M. D. O.; SALVADOR, M.; MOURA, S.; PADILHA, F. F.; SEIXAS, F. K.; COLLARES, T.; BORSUK, S.; DELLAGOSTIN, O. A.; HENRIQUES, J. A. P.; ROESCH-ELY, M.

Chemical characterization, antioxidant and cytotoxic activities of Brazilian red propolis. **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 52, p. 137-142, Fev. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.11.013>

FUKUDA, T.; FUKUI, M.; TANAKA, M.; SENMARU, T.; IWASE, H.; YAMAZAKI, M.; AOI, W.; INUI, T.; NAKAMURA, N.; MARUNAKA, Y. Effect of Brazilian green propolis in patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized placebo-controlled study. **Biomedical Reports**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 355-360, 2015. DOI: <https://doi.org/10.3892/br.2015.436>

GARRIDO, C. A.; SAMPAIO, T. C. F.; FERREIRA, F. S. Estudo comparativo entre a classificação radiológica e análise macro e microscópica das lesões na osteoartrose do joelho. **Revista Brasileira de Ortopedia**, São Paulo, v. 46, n. 2, p. 155-159, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-36162011000200007>

GONÇALVES, E. O.; PAIVA, H. N.; NEVES, J. C. L.; KLIPPEL, V. H.; CALDEIRA, M. V. W. Crescimento de *Dalbergia nigra* (Vell.) Allemão ex Benth sob diferentes doses de cálcio, magnésio e enxofre. **Árvore**, Viçosa, Minas Gerais, v. 38, n. 2, p. 251-260, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-67622014000200005>

GOTSMAN, I.; ZWAS, D.; PLANER, D.; ADMON, D.; LOTAN, C.; KEREN, A. The significance of serum urea and renal function in patients with heart failure. **Medicine**, [s. l.], v. 89, n. 4, p. 197-203, 2010.

GROTTO, H. Z. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, supl. 2, p. 22-28, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000046>

GUARDA, N. S.; BOLLICK, Y. S.; CARVALHO, J. A. M.; PREMAOR, M. O.; COMIM, F. V.; MORESCO, R. N. High serum uric acid is associated with tubular damage and kidney inflammation in patients with type 2 Diabetes. **Disease Markers**, [s. l.], v. 2019, p. 1-9, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/6025804>

HENSOLDT, S. B.; HUSZCZ, D. R. Polyphenols in preventing endotelial dysfunction. **Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej**, [s. l.], v. 71, p. 227-235, 2017.

HILLS, S. P.; MITCHELL, P.; WELLS, C.; RUSSELL, M. Honey supplementation and exercise: A systematic review. **Nutrients**, [s. l.], v. 11, 7. ed., p. 1-22, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11071586>

HONG, S. H.; KIM, M.; WOO, M.; SONG, Y. O. Effects of ingredients of Korean brown rice cookies on attenuation of cholesterol level and oxidative stress in high-fat diet-fed mice. **Nutrition Research and Practice**, [s. l.], v. 11, n. 5, p. 365-372, 2017. DOI: <https://doi.org/10.4162/nrp.2017.11.5.365>

HOSSEINZADE, A.; SADEGHI, O.; BIREGANI, A. N.; SOUKHTEHZARI, S.; BRANDT, G. S.; ESMAILLZADEH, A. Immunomodulatory effects of flavonoids: Possible induction of T CD4+ Regulatory Cells through suppression of mTOR pathway Signaling Activity. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 10, n. 51, p. 1-12, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00051>

HUANG, S.; ZHANG, C. P.; WANG, K.; LI, G. Q.; HU, F. L. Recent advances in the chemical composition of propolis. **Molecules**, [s. l.], v. 19, 12. ed., p. 19610-19632, 2014. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules191219610>

JAIN, S. A.; MARCHIORO, G. M.; COSTA, A. C.; ARAÚJO, E. D. Extraction and amplification of DNA from Brazilian red propolis. **Scientia Plena**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 1-5, 2014.

JIN, X.; BEGUERIE, J. R.; ZHANG, W.; BLIZZARD, L.; OTAHAL, P.; JONES, G.; DING, C. Circulating C reactive protein in osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. [s. l.], **Annals of the Rheumatic Diseases**, [s. l.], v. 74, p. 703-710, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204494>

JOSÉ, F. F. Osteoartrite: Fisiopatologia e tratamento medicamentoso. **Jornal Brasileiro de Medicina**, [s. l.], v. 101, n. 2, p. 47-52, 2013. Disponível em: < <http://files.bvs.br/upload/S/0047-2077/2013/v101n2/a3990.pdf> >. Acesso em: 10 Nov. 2019.

LEE, J. S.; BUKHARI, S. N. A.; FAUZI, N. M. Effects of chalcone derivatives on players of the immune system. **Dovepress**, [s. l.], v. 9, p. 4761-4778, 2015. DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S86242>

LIMA, C. M.; LIMA, A. K.; MELO, M. G. D.; DÓRIA, G. A. A.; LEITE, B. L. S.; SERAFINI, M. R.; ALBUQUERQUE JÚNIOR, R. L. C.; ARAÚJO, A. A. S. Valores de referência hematológicos e bioquímicos de ratos (*Rattus norvegicus* linhagem Wistar) provenientes do biotério da Universidade Tiradentes. **Scientia Plena**, [s. l.], v. 10., n. 3., 2014.

LIMA, E. S. L.; COUTO, R. D. Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [s. l.], v. 42, n. 3, p. 169-178, 2006.

LIO, A.; OHGUCHI, K.; MARUYAMA, H.; TAZAWA, S.; ARAKI, Y.; ICHIHARA, K.; NOZAWA, Y.; ITO, M. Ethanolic extracts of Brazilian red propolis increase ABCA1 expression and promote cholesterol efflux from THP-1 macrophages. **Phytomedicine**, [s. l.], v. 15, 5. ed., p. 383-388, Mar. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.10.007>

LIPPI, G.; PAVESI, F.; BARDI, M.; PIPITONE, S. Lack of harmonization of red blood cell distribution width (RDW): Evaluation of four hematological analyzers. **Clinical Biochemistry**, [s. l.], v. 47, n. 12, p. 1100-1103, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.06.003>

LÓCIO, L. L.; PEREIRA, H. S.; LINS, S. P.; ALVES, S. L.; ALMEIDA, F. S.; Avaliação da função renal de idosos atendidos no centro de hematologia e laboratório de análises clínicas – LTDA. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE ENVELHECIMENTO HUMANO, 4., 2015, Campina Grande. **Anais...** Campina Grande: Realize, 2015. v. 2, n. 1, p. 1-10.

LUSTOSA, S. R., GALINDO, A. B., NUNES, L. C. C., RANDAU, K. P.; NETO, P. J. R. Própolis: atualizações sobre a química e a farmacologia. **Revista Brasileira de**

Farmacognosia, [s. l.], João Pessoa, v. 18, n. 3, p. 447-454, 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2008000300020>

MAIOR, M. C. L. S.; CASTRO, C. G. S. O.; ANDRADE, C. L. T. Internações por intoxicações medicamentosas em crianças menores de cinco anos no Brasil, 2003-2012. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, n. 4, p. 771-782, 2017.

MALTA, D. C.; MACHADO, I. E.; PEREIRA, C. A.; FIGUEIREDO, A. W.; AGUIAR, L. K.; ALMEIDA, W. S.; SOUZA, M. F. M.; ROSENFELD, L. G.; SZWARCOWALD, C. L. Avaliação da função renal na população adulta brasileira, segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [s. l.], n. 22, supl. 2, p. 1-13, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-549720190010.supl.2>

MARCONCIN, P.; ESPANHA, M.; YAZIGI, F.; MARQUES, A.; CAMPOS, P.; ROSADO, A. O impacto dos sintomas da osteoartrose nas estratégias de *coping* em idosos. **Psicologia, Saúde & Doenças**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 160-169, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1980-549720190010.supl.2>

MARTELLI, A. Síntese e metabolismo da bilirrubina e fisiopatologia da hiperbilirrubinemia associados à Síndrome de Gilbert: revisão de literatura. **Revista Médica de Minas Gerais**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 216-220, 2012.

MATOS, J. F.; et al. O hemograma nas anemias microcíticas e hipocrômicas: Aspectos diferenciais. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [s. l.], v. 48, n. 4, p. 255-258, 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442012000400004>

MELO, M. G. D.; DÓRIA, G. A. A.; SERAFINI, M. R.; ARAÚJO, A. A. S. Valores de referência hematológicos e bioquímicos de ratos (*Rattus norvegicus* linhagem Wistar) provenientes do biotério central da Universidade Federal de Sergipe. **Scientia Plena**, [s. l.], v. 8, n. 4, 2012.

MENDONÇA, I. C. G.; PORTO, I. C. C. M.; NASCIMENTO, T. G.; SOUZA, N. S.; OLIVEIRA, J. M. S.; ARRUDA, R. E. S.; MOUSINHO, K. C.; SANTOS, A. F.; BASÍLIO-JÚNIOR, I. D.; PAROLIA, A.; BARRETO, F. S. Brazilian red propolis: phytochemical screening, antioxidant activity and effect against cancer cells. **BMC Complementary & Alternative Medicine**, [s. l.], v. 15, n. 357, p. 1-12, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-015-0888-9>

MENDONÇA, L. S.; MENDONÇA, F. M. R.; ARAÚJO, Y. L. F. M.; ARAÚJO, E. D. A.; RAMALHO, S. A.; NARAIN, N.; JAIN, S.; ORELLANA, S. C.; PADILHA, F. F.; CARDOSO, J. C. Chemical markers and antifungal activity of red propolis from Sergipe, Brazil. **Food Science and Technology**, Campinas, v. 35, n. 2, p. 291-298, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-457X.6554>

MENEZES, J. D. S.; MACIEL, L. F.; MIRANDA, M. S.; DRUZIAN, J. I. Compostos bioativos e potencial antioxidante do pólen apícola produzido por abelhas Africanizadas (*Apis mellifera* L.). **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, São Paulo, v. 69, n. 2, p. 233-242, 2010.

MENYIY, N. E.; WAILI, N. A.; GHOUZI, A. E.; WAILI, W. A.; LYOUSSI, B. Evaluation of antiproteinuric and hepato-renal protective activities of propolis in paracetamol toxicity in rats. **Nutrition Research and Practice**, [s. l.], v. 12, n. 6, p. 535-540, 2018. DOI: <https://doi.org/10.4162/nrp.2018.12.6.535>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretária de Políticas de Saúde. Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids – TELELAB. **Técnicas para coleta de sangue**. Brasília: [s. n.], 2001.

MOHINDRA, R.; MISHRA, U.; MATHEW R.; NEGI, N. S. Red Cell Distribution Width (RDW) Index as a Predictor of Severity of Acute Ischemic Stroke: A Correlation Study. **Advanced Journal of Emergency Medicine**, [s. l.], v. 4, n. 2, p. 1-6, 2020.

MOKWATSI, G. G.; SCHUTTE, A. E.; KRUGER, R. A biomarker of tissue damage, lactate dehydrogenase, is associated with fibulin-1 and oxidative stress in blacks: The SAfrEIC study. **Biomarkers**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 48-55, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3109/1354750X.2015.1118532>

MONTENEGRO, G.; MEJÍAS, E. Biological applications of honeys produced by *Apis mellifera*. **Biological Research**, [s. l.], v. 46, p. 341-345, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-97602013000400005>

MORAIS, D. V. D.; COSTA, M. A. P. C.; BÁRBARA, M. F. S.; SILVA, F. L.; MOREIRA, M. M.; DELERUE-MATO, C.; DIAS, L. A. G.; ESTEVINHO, M. L. M.; CARVALHO, C. A. L. Antioxidant, photoprotective and inhibitory activity of tyrosinase in extracts of *Dalbergia ecastaphyllum*. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 13, n. 11, p. 1-16, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207510>

MOREIRA, M.; AFONSO, M.; ARAÚJO, P. Anti-inflamatórios não esteróides tópicos no tratamento da dor por osteoartrose do joelho – Uma revisão baseada na evidência. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, [s. l.], v. 30, p. 102-108, 2014.

MORSY, A. S.; ABDALLA, A. L.; SOLTAN, Y. A.; SALLAM, S. M. A.; EL-AZRAK, K. E. D. M.; LOUVANDINI, H.; ALENCAR, S. M. Effect of Brazilian red propolis administration on hematological, biochemical variables and parasitic response of Santa Inês ewes during and after flushing period. **Tropical Animal Health and Production**, [s. l.], v. 45, 7. ed., p. 1609-1618, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11250-013-0406-3>

MORSY, A. S.; SOLTAN, Y. A.; SALLAM, S. M. A.; ALENCAR, S. M.; ABDALLA, A. L. Impact of Brazilian red propolis extract on blood metabolites, milk production, and lamb performance of Santa Inês ewes. **Tropical Animal Health and Production**, [s. l.], v. 48, 5. ed., p. 1043-1050, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11250-016-1054-1>

MOUNIEB, F.; RAMADAN, L.; AKOOL, E.S.; BALAH, A. Propolis alleviates concanavalin A-induced hepatitis by modulating cytokine secretion and inhibition of reactive oxygen species. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, [s. l.], v. 390, p. 1105-1115, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00210-017-1410-3>

MUCHTAR, E.; et al. Elevation of serum lactate dehydrogenase in AL amyloidosis reflects tissue damage and is an adverse prognostic marker in patients not eligible for

stem cell transplantation. **British Journal of Haematology**, [s. l.], v. 178, n. 6, p. 888-895, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.14830>

NAKAMURA, T.; OHTA, Y.; OHASHI, K.; IKENO, K.; WATANABE, R.; TOKUNAGA, K.; HARADA, N. Protective effect of brazilian propolis against liver damage with cholestasis in rats treated with α -Naphthylisothiocyanate. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 2013, p. 1-14, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/302720>

NANI, B. D.; FRANCHIN M.; LAZARINI, J. G.; FREIRES, I. A.; CUNHA, M. G.; BUENO-SILVA, B.; ALENCAR, S. M.; MURATA, R. M.; ROSALEN, P. L. Isoflavonoids from Brazilian red propolis down-regulate the expression of cancer-related target proteins: A pharmacogenomic analysis. **Phytotherapy Research**, [s. l.], v. 32, 4. ed., p. 750-754, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.6016>

NASCIMENTO, T. G.; REDONDO, G. D. P.; ABREU, C. T. A.; SILVA, V. C.; LIRA, G. M.; GRILLO, L. A. M.; CONCEIÇÃO, M. M.; FREITAS, J. D.; SOUZA, J. S.; ARAÚJO JÚNIOR, J. X.; BASÍLIO JÚNIOR, I. D. Modified release microcapsules loaded with red propolis extract obtained by spray-dryer technique. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, [s. l.], n. 138, p. 3559-3569, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10973-019-08287-5>

NASCIMENTO, T. G.; SILVA, A. S.; CONSTANT, P. B. L.; SILVA, S. A. S.; MOURA, M. A. B. F.; ALMEIDA, C. P.; SILVA, V. C.; WANDERLEY, A. B.; BASÍLIO JÚNIOR, I. D.; ESCODRO, P. B. Phytochemical screening, antioxidant and antibacterial activities of some commercial extract of propolis. **Journal of Apicultural Research**, [s. l.], v. 57, 2. ed., p. 246-254, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1080/00218839.2017.1412563>

NETO, M. S. R.; TINTINO, S. R.; SILVA, A. R. P.; COSTA, M. S.; BOLIGON, A. A.; MATIAS, E. F. F.; BALBINO, V. Q.; MENEZES, I. R. A.; COUTINHO, H. D. M. Seasonal variation of Brazilian red propolis: Antibacterial activity, synergistic effect and phytochemical screening. **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 107, n. 2, p. 572-580, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.03.052>

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 2010. **Journal of Natural Products**, [s. l.], v. 75, 3. ed., p. 311-335, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1021/np200906s>

NUNES, T. F.; BRUNETTA, D. M.; LEAL, C. M.; PISI, P. C. B.; RORIZ FILHO, J. S. Insuficiência renal aguda. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 43, n. 3, p. 272-282, 2010. DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v43i3p272-282>

OLIVEIRA, I.; GIRÃO, M. J. B. C.; SAMPAIO, M. U.; OLIVA, M. L. V.; ANDRADE, S. S. Plaquetas: Papéis tradicionais e não tradicionais na hemostasia, na inflamação e no câncer. **ABCS Health Sciences**, São Paulo, v. 38, n. 3, p. 153-161, 2013.

ORSI, R. O.; SANTOS, V. G.; PEZZATO, L. E.; CARVALHO, P. L. P. F.; TEIXEIRA, C. P.; FREITAS, J. M. A.; PADOVANI, C. R.; SARTORI, M. M. P.; BARROS, M. M. Activity of Brazilian propolis against *Aeromonas hydrophila* and its effect on Nile tilapia growth, hematological and non-specific immune response under bacterial

infection. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, [s. l.], Rio de Janeiro, v. 89, n. 3, p. 1785-1799, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201720160630>

OYAMA, J. I.; MAEDA, T.; KOUZUMA, K.; OCHIAI, R.; TOKIMITSU, I.; HIGUCHI, Y.; SUGANO, M.; MAKINO, N. Green Tea Catechins Improve Human Forearm Endothelial Dysfunction and Have Antiatherosclerotic Effects in Smokers. **Circulation Journal**, [s. l.], v. 74, p. 578-588, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-09-0692>

OZOUGWU, J. C. Physiology of the liver. **International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences**, [s. l.], v. 4, n. 8, p. 13-24, 2017.

PALOMINO, D. C. T.; MARTI, L. C. Chemokines and immunity. **Einstein**, São Paulo, v. 13, n. 3, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082015RB3438>

PARADIS, A.H.; PONCET, R. ***Dalbergia ecastaphyllum (L.) Taub., 1894***. 2019. [Fotografia]. Disponível em: <https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/629523?lg=en>. Acesso em: 11 out. 2019.

PARK, Y. K.; ALENCAR, S. M.; AGUIAR, C. L. Botanical origin and chemical composition of brazilian propolis. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [s. l.], v. 50, 9. ed., p. 2502-2506, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf011432b>

PEGORARO, N. C. C.; et al. Estudo comparativo da glicemia em soro e em plasma de pacientes atendidos pelo laboratório da Faculdade de Medicina do ABC. **Revista Brasileira de Farmácia**, [s. l.], v. 92, n. 1, 2011.

PEREIRA, A. S.; SEIXAS, F. R. M. S.; AQUINO NETO, F. R. Própolis: 100 anos de pesquisa e suas perspectivas futuras. **Química Nova**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 321-326, 2002. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422002000200021>

PEREIRA, D.S.; FREITAS, C. I. A.; FREITAS, M. O.; MARACAJÁ, P. B.; SILVA, J. B. A.; SILVA, R. A.; SILVEIRA, D. C. Histórico e principais usos da própolis apícola. **Agropecuária Científica no Semiárido**, Campina Grande, v. 11, n. 2, p. 1-21, 2015.

PERES, L. B. P.; DUARTE, P. A. D.; VENAZZI, A.; BRITO, A. A.; NASCIMENTO, G. H.; MATSUO, T. Preditores de lesão renal aguda e de mortalidade em unidade de terapia intensiva. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 10, n. 2, p. 106-111, 2012.

PIQUERAS, M. B.; PERIANES, V. C.; ARNAO, M. M.; FIÉRREZ, E. S. Actualización en anemias hemolíticas. **Medicine**, [s. l.], v. 12, n. 20, p. 1148-1158, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.10.003>

PIRIZ, M. A.; MESQUITA, M. K.; CAVADA, C. T.; PALMA, J. S.; CEOLIN, T.; HECK, R.M. Uso de plantas medicinais: impactos e perspectivas no cuidado de enfermagem em uma comunidade rural. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, [Internet], v. 15, n. 4, p. 992-999, 2013. DOI: <https://doi.org/10.5216/ree.v15i4.19773>

PIROZZI, F. F.; NETO, D. L.; CIPULLO, J. P.; PIRES, A. C. Hipocalemia persistente: Relato de caso. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 10, n. 2, p. 147-151, 2012.

PORTO, I. C. C. M. *et al.* Mechanical and aesthetics compatibility of Brazilian red propolis micellar nanocomposite as a cavity cleaning agente. **BMC Complementary and alternative medicine**, [s. l.], v. 18, n. 219, Jul. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2281-y>

PRADO, T. D.; RIBEIRO, R. G.; DAMASCENO, A. D.; NARDI, A. B. Hemostasia e procedimentos anti-hemorrágicos. **Agrarian Academy**, Goiania, v. 1, n. 1, p. 210-227, 2014.

PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE. Manual de coleta em laboratório clínico. **PNCQ**, [s. l.], 2. ed., p. 17-41, 2016.

PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE. Valores de referência hematológicos para adultos e crianças. **PNCQ**, [s. l.], 15 Mai. 2019. Disponível em: <<https://www.pncq.org.br/uploads/2019/VNH2019.pdf>>. Acesso em: 10 Dez. 2019.

REZENDE, M. U.; CAMPOS, G. C. C.; PAILO, A. F. Conceitos atuais em osteoartrite. **Acta Ortopédica Brasileira**, Sao Paulo, v. 21, n. 2, p. 120-123, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-78522013000200010>

RIGHI, A. A.; ALVES, T. R.; NEGRI, G.; MARQUES, L. M.; BREYER, H.; SALATINO, A. Brazilian red própolis: unreported substances, antioxidante, and antimicrobial activities. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, [s. l.], v. 91, 13. ed., p. 2363-2370, 2011.

RITA, L. P. S.; TONHOLO, J.; SÁ, E. M. O.; UCHOA, S. B. B.; SILVA, P. B. B.; ALBUQUERQUE, P. P.; BENTES, A. Indicação geográfica da Própolis Vermelha de Alagoas: Antecedentes e apropriabilidade em um sistema setorial de inovação. *In*: Congresso de Gestão de Tecnologia Latino-Iberoamericano, 15., 2013, Cidade do Porto, Portugal. **Anais [...]**. Cidade do Porto. XV Congresso de Gestão de Tecnologia Latino-Iberoamericano - ALTEC 2013. Disponível em: <http://www.altec2013.org/programme_pdf/127.pdf>. Acesso em: 20 Ago. 2019.

SALATINO, A.; TEIXEIRA, E. W.; NEGRI, G.; MESSAGE, D. Origin and chemical variation of Brazilian propolis. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 2, 1. ed., p. 33-38, 2005. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ecam/neh060>

SALES, C. B. P. M. **Eficácia da propolis na redução dos sintomas de doenças reumáticas em humanos**. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2016.

SANT, S. ***Dalbergia ecastaphyllum (L.) Taub., 1894***. 2019. [Fotografia]. Disponível em: <https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/629523?lg=en> Acesso em: 11 Out. 2019.

SANTOS, L. A.; SILVÉRIO, A. S. D.; ORFÃO, L. H. Perfil leucocitário de uma população do sul de Minas Gerais. **Revista da Universidade do Vale do Rio Verde**, Três Corações, v. 13, n. 1, p. 506-513, 2015.

SANTOS, R. L.; PEREIRA, D. S.; XAVIER JÚNIOR, S. R.; VENTURIERI, G. C. Levantamento fitogeográfico de *Dalbergia* L.f. (Leguminosae-papilionoideae) com potencial produtivo para própolis vermelha no Estado do Pará. **Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 590-595, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.18378/rvads.v12i3.4836>

SARTANG, M. M.; MAZLOOM, Z.; SHERAFATMANESH, S.; GHORBANI, M.; FIROOZI, D. Effects of supplementation with quecertin on plasma C-reactive protein concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **European Journal of Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 71, p. 1033-1039, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.55>

SCHILD, B. Z.; SANTOS, L. N.; ALVES, M. K. Doença hepática gordurosa não alcoólica e sua relação com a síndrome metabólica no pré-operatório de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s. l.], v. 59, n. 2, p. 155-160, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ramb.2012.10.004>

SCHNEIDER, M.; COYLE, S.; WARNOCK, M.; GOW, I.; FYFE, L. Anti-microbial activity and composition of Manuka and Portobello honey. **Phytotherapy Research**, [s. l.], v. 27, 8. ed., p. 1162-1168, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.4844>

SERAFINI, M.; PELUSO, I.; RAGUZZINI, A. Flavonoids as anti-inflammatory agents. **Proceedings of the Nutrition Society**, [s. l.], v. 69, n. 3, p. 273-278, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1017/S002966511000162X>

SFORCIN, J. M.; BANKOVA, V. Propolis: Is there a potential for the development of new drugs? **Journal of Ethnopharmacology**, [s. l.], v. 133, 2. ed., p. 253-260, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.10.032>

SILVA, B. S.; ROSALEN, P. L.; CURY, J. A.; IKEGAKI, M.; SOUZA, V. C.; ESTEVES, A.; ALENCAR, S. M. Chemical composition and botanical origin of red propolis, a new type of Brazilian propolis. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 5, 3. ed., p. 313-316, 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ecam/nem059>

SILVA, N. A.; MONTANDON, A. C. O. S.; CABRAL, M. V. S. P. Doenças osteoarticulares degenerativas periféricas. **Einstein**, São Paulo, v. 6, supl. 1, p. 21-28, 2008.

SILVA, R. O. S.; RÊGO, E. S. B.; DÓRIA, G. A. N.; LIMA, B. S.; SILVA, F. A. S.; ARAÚJO, A. A. S.; ALBUQUERQUE JÚNIOR, R. L. C.; CARDOSO, J. C.; GOMES, M. Z. Acute and sub-acute oral toxicity of Brazilian red propolis in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, [s. l.], v. 170, p. 66-71, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.05.009>

SILVA, R. P. D.; MACHADO, B. A. S.; BARRETO, G. A.; COSTA, S. S.; ANDRADE, L. N.; AMARAL, R. G.; CARVALHO, A. A.; PADILHA, F. F.; BARBOSA, J. D. V.; UMSZA-GUEZ, M. A. Antioxidant, antimicrobial, antiparasitic, and cytotoxic properties of various Brazilian propolis extracts. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 1-18, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172585>

SILVA, T.; OLIVEIRA, C.; BORGES, F. Caffeic acid derivatives, analogs and applications: A patent review (2009 - 2013). **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, [s. l.], v. 24, n. 11, p. 1257-1270, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1517/13543776.2014.959492>

SILVA, V. A. **Microparticulas de propolis-polimero para aplicação como produto cosmético multifuncional**. Tese (Doutorado em Química e Biotecnologia) – Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2015.

SILVEIRA, R. S. A compreensão do hemograma para profissionais não médicos. **Academia de Ciência e Tecnologia**, São José do Rio Preto, 2015. p. 2-10.

SODRÉ, F. L.; COSTA, J. C. B.; LIMA, J. C. C. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [s. l.], v. 43, n. 5, p. 329-337, 2007.

SONG, Y. B.; AN, Y. R.; KIM, S. J.; PARK, H. W.; JUNG, J. W.; KYUNG, J. S.; HWANG, S. Y.; KIM, Y. S. Lipid metabolic effect of Korean red ginseng extract in mice fed on a high-fat diet. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, [s. l.], v. 92, 2. ed., p. 388-396, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.4589>

STRACK, M. H.; SOUZA, C. G. Antocianinas, catequinas e quecercina: Evidências na prevenção e no tratamento das doenças cardiovasculares. **Revista Brasileira de Nutrição e Clínica**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 43-50, 2012.

SULLIVAN, I. J.; FAULDS, J. N. Lactate dehydrogenase and haemolysis index as quality control markers of haemolysis in intra-operative cell salvage. **Transfusion Medicine**, [s. l.], v. 23, p. 326-329, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1111/tme.12065>

SUMMERS, C.; RANKIN, S. M.; CONDLIFFE, A. M.; SINGH, N.; PETERS, A. M.; CHILVERSE, R. Neutrophil kinetics in health and disease. **Trends in Immunology**, [s. l.], v. 31, n. 8, p. 318-324, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2010.05.006>

TEIXEIRA, E. W.; MESSAGE, D.; MEIRA, R. M. S. A.; SALATINO, A. Indicadores da origem botânica da própolis: importância e perspectivas. **Boletim de Indústria Animal**, [s. l.], v. 60, n. 1, p. 83-106, 2003. Disponível em: <<http://www.iz.sp.gov.br/bia/index.php/bia/article/view/1357>>. Acesso em: 14 Ago. 2019.

TELES, F.; SILVA, T. M.; JÚNIOR, F. P. C.; HONORATO, V. H.; COSTA, H. O.; BARBOSA, A. P. F.; OLIVEIRA, S.G.; PORFÍRIO, Z.; LIBÓRIO, A. B.; BORGES, R. L.; FANELLI, C. Brazilian red propolis attenuates hypertension and renal damage in 5/6 renal ablation model. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 1-15, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116535>

TELLI, E. M. R. P.; FRIGERI, M.; MELLO, S. R. Avaliação da atividade de enzimas hepáticas em dependentes, ex-dependentes e não usuários do etanol. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, [s. l.], v. 48, n. 3, p. 245-252, 2016.

TORETI, V. C.; SATO, H. H.; PASTORE, G. M.; PARK, Y. K. Recent progress of propolis for its biological and chemical compositions and its botanical origin.

Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, [s. l.], v. 2013, p. 1-13, 2013.

VALADAS, J.; FOIGT, V.; RAUPP, W. A.; FREITAS, T. A. B.; ROTTA, L. Correlação entre os resultados de Proteína C-Reativa e velocidade de hemossedimentação.

Revista de Atenção à Saúde, São Caetano do Sul, v. 17, n. 60, p. 5-10, 2019. DOI: <https://doi.org/10.13037/ras.vol17n60.5556>

VEGA, D. F. V.; MARQUETTI, P. E. V.; HADAD, A. N. H.; ÁLVAREZ, C. D.; MATOS, J. S.; RIVERA, T. G. Efecto del tratamiento con extracto de propóleos rojo oral en la esteatohepatitis no alcohólica. **Revista Cubana de Medicina**, La Habana, Cuba, v. 53, n. 3, p. 282-290, 2014.

VERRUCK, S.; PRUDENCIO, E. S.; SILVEIRA, S. M. Compostos bioativos com capacidade antioxidante e antimicrobiana em frutas. **Revista do Congresso Sul Brasileiro de Engenharia de Alimentos**, Santa Catarina, v. 4, n. 1, 2018.

VUE, M. H.; SETTER, S. M. Drug-induced glucose alterations Part 1: Drug-induced hypoglycemia. **Diabetes Spectrum**, v. 24, n. 3, p. 171-177, 2011. DOI: <https://doi.org/10.2337/diaspect.24.3.171>

WARD, N. C.; WATTS, G. F.; ECKEL, R. H. Statin toxicity: Mechanistic Insights and Clinical Implications. **Circulation Research**, v. 124, n. 2, p. 328-350, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312782>

WEHBE, R.; FRANGIEH, J.; RIMA, M.; OBEID, D. E.; SABATIER, J. M.; FAJLOUN, Z. Bee venom: Overview of main compounds and bioactivities for therapeutic interests. **Molecules**, [s. l.], v. 24, 16. ed., p. 1-13, Ago. 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24162997>

WU, Y.; POTEEMBA, L. A.; KEBIR, D. E.; FILEP, J. G. C-Reactive Protein and inflammation: Conformational changes affect function. **Biological Chemistry**, [s. l.], v. 396, 11. ed., p. 1181-1197, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1515/hsz-2015-0149>

YONAR, M. E.; YONAR, S. M.; URAL, M. S.; SILICI, S.; DUSUKCAN, M. Protective role of propolis in chlorpyrifos-induced changes in the haematological parameters and the oxidative/antioxidative status of *Cyprinus carpio carpio*. **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 50, 5. ed., p. 2703-2708, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.05.032>

ZHU, Z.; JIN, X.; WANG, B.; WLUKA, A.; ANTONY, B.; LASLETT, L. L.; WINZENBERG, T.; CICUTTINI, F.; JONES, G.; DING, C. Cross-sectional and longitudinal associations between serum levels of High-Sensitivity C-Reactive Protein, knee bone marrow lesions, and knee pain in patients with knee osteoarthritis. **Arthritis Care & Research**, [s. l.], v. 68, n. 10, p. 1471-1477, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.22834>

8. ANEXOS

Anexo A – Valores de referência hematológicos disponibilizados pelo PNCQ.



Programa Nacional de Controle de Qualidade
Patrocinado pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC)

Provedor de ensaios de Proficiência para Laboratórios Clínicos, Bancos de Sangue, Organizações de Diagnóstico *in vitro* e Alimentos

VALORES DE REFERÊNCIA HEMATOLÓGICOS PARA ADULTOS E CRIANÇAS

Fonte: Dacie and Lewis – *Practical Haematology*. 12th Edition, 2017

Valores hematológicos de referência em adultos			
		Homens	Mulheres
Hemácias	$\times 10^{12}/L$	$5,00 \pm 0,5$	$4,3 \pm 0,5$
Hemoglobina	g/dL	$15,0 \pm 2,0$	$13,5 \pm 1,5$
Hematócrito	(%)	45 ± 5	41 ± 5
Leucócitos	$\times 10^9/L$	$7,0 \pm 3,0$	
VGM	fL	92 ± 9	
HGM	pg	$29,5 \pm 2,5$	
CHGM	g/dL	$33 \pm 1,5$	
RDW	CV (%)	$12,8 \pm 1,2$	
	SD (fL)	$42,5 \pm 3,5$	
Plaquetas	$\times 10^9/L$	150 - 400	

R. Vicente Licínio, nº 193 | Tijuca - Rio de Janeiro - RJ | CEP: 20270-340 | Tel/Fax: 55 (0XX21) 2569-6867 | www.pncq.org.br



Empresa certificada pela ABNT em conformidade com a ABNT NBR ISO 9001:2008 sob o número 23.008/04





Programa Nacional de Controle de Qualidade

Patrocinado pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC)

Provedor de ensaios de Proficiência para Laboratórios Clínicos, Bancos de Sangue, Organizações de Diagnóstico *in vitro* e Alimentos

Valores hematológicos de referência – série branca							
Idade	Leucócitos x 10 ⁹ /L	Neutrófilos x 10 ⁹ /L	Linfócitos x 10 ⁹ /L	Monócitos x 10 ⁹ /L	Eosinófilos x 10 ⁹ /L	Basófilos x 10 ⁹ /L	Plaquetas x 10 ⁹ /L
Nascimento	18,0 (10,0 – 26,0)	4,0 – 14,0	3,0 – 8,0	0,5 – 2,0	0,1 – 1,0	0,02 – 0,1	150 – 450
3 dias	15,0 (7,0 – 22,0)	3,0 – 5,0	2,0 – 8,0	0,5 – 1,0	0,1 – 2,0	0,02 – 0,1	210 – 500
1 mês	12,0 (5,0 – 19,0)	3,0 – 9,0	3,0 – 16,0	0,3 – 1,0	0,2 – 1,0	0,02 – 0,1	210 – 650
2 meses	10,0 (5,0 – 15,0)	1,0 – 5,0	4,0 – 10,0	0,4 – 1,2	0,1 – 1,0	0,02 – 0,1	210 – 650
3 - 6 meses	12,0 (6,0 – 18,0)	1,0 – 6,0	4,0 – 12,0	0,2 – 1,2	0,1 – 1,0	0,02 – 0,1	200 – 550
1 ano	11,0 (6,0 – 16,0)	1,0 – 7,0	3,5 – 11,0	0,2 – 1,0	0,1 – 1,0	0,02 – 0,1	200 – 550
2 - 6 anos	10,0 (5,0 – 15,0)	1,5 – 8,0	6,0 – 9,0	0,2 – 1,0	0,1 – 1,0	0,02 – 0,1	200 – 450
6 - 12 anos	9,0 (5,0 – 13,0)	2,0 – 8,0	1,0 – 5,0	0,2 – 1,0	0,1 – 1,0	0,02 – 0,1	180 – 400
Adultos	7,0 (4,0 - 10,0)	2,0 – 7,0	1,0 – 3,0	0,2 – 1,0	0,02 – 0,5	0,02 – 0,1	150 – 400

Valores hematológicos de referência – série vermelha						
Idade	Hemoglobina (g/dL)	Hematócrito (%)	Hemácias (x 10 ⁶ /μL)	VGM (fL)	HGM (pg)	CHGM (g/dL)
Nascimento	18,0 ± 4,0	60 ± 15	6,0 ± 1,0	110 ± 10	34 ± 3	33 ± 3
3 dias	18,0 ± 3,0	56 ± 11	5,3 ± 1,3	105 ± 13	34 ± 3	33 ± 4
1 mês	14,0 ± 2,5	43 ± 10	4,2 ± 1,2	104 ± 12	33 ± 3	33 ± 4
2 meses	11,2 ± 1,8	35 ± 7	3,7 ± 0,6	95 ± 8	30 ± 3	32 ± 5
3 - 6 meses	12,6 ± 1,5	35 ± 5	4,7 ± 0,6	76 ± 8	27 ± 3	33 ± 3
1 ano	12,6 ± 1,5	34 ± 4	4,5 ± 0,6	78 ± 6	27 ± 2	34 ± 2
2 - 6 anos	12,6 ± 1,5	37 ± 3	4,5 ± 0,6	81 ± 6	27 ± 3	34 ± 3
6 - 12 anos	12,5 ± 1,5	40 ± 5	4,5 ± 0,6	86 ± 9	29 ± 4	34 ± 3

R. Vicente Licínio, nº 193 | Tijuca - Rio de Janeiro - RJ | CEP: 20270-340 | Tel/Fax: 55 (0XX21) 2569-6867 | www.pncq.org.br



Empresa certificada pela ABNT em conformidade com a ABNT NBR ISO 9001:2008 sob o número 23.008/04



Anexo B – Parecer do comitê de ética em pesquisa.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise do efeito terapêutico da própolis em pacientes com dores articulares

Pesquisador: Camila de Barros Prado Moura Sales

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 66612317.2.0000.5013

Instituição Proponente: Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.238.391

Apresentação do Projeto:

As dores articulares podem ser provenientes de diversas doenças reumáticas que ainda são distúrbios negligenciados no planejamento de ações de saúde, a despeito de serem consideradas problemas de saúde pública com grave consequências sociais e econômicas. O tratamento de doenças reumáticas como a osteoartrose e as inflamações de tendões e bursas é, atualmente, baseado em anti inflamatório que, apesar de eficazes, geram diversos efeitos colaterais. Diversos produtos naturais são relatados na literatura como alternativas de tratamento de diversas patologias e muitas vezes com poucos efeitos colaterais. Um produto natural, amplamente relatado na literatura é a própolis. Este projeto se propõe a realizar um ensaio clínico, duplo cego, controlado por placebo em pacientes portadores de osteoartrose de joelho, de ambos os sexos, com idade entre 40 e 60 anos. A amostra será composta de 320 indivíduos randomizados em seis grupos. Após randomização e alocação dos indivíduos, será realizada uma avaliação médica para confirmação do diagnóstico procedida de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os pacientes serão orientados a preencher uma ficha com dados de identificação, atividade laboral, dominância corporal e tratamentos utilizados até o momento, após isso será realizada a avaliação inicial que constará de questionário clínico objetivo, mensuração da dor - pela escala visual numérica da dor -, medida da amplitude de movimento - utilizando a técnica de goniometria, avaliação da força muscular - pelo teste de força muscular manual,

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A . C. Simões,

Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900

UF: AL **Município:** MACEIO

Telefone: (82)3214-1041

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 2.238.391

aplicação de questionário de frequência alimentar, mensuração do índice de massa corpórea, e coleta de material biológico para análise bioquímica. Após a avaliação será entregue um frasco com as orientações para consumo de 75mg de própolis por dia durante 30 dias e uma ficha de preenchimento diário a respeito dos sinais e sintomas. Após a primeira avaliação, os participantes serão acompanhados semanalmente, até o fim do uso do opoterápico (30 dias). As avaliações serão precedidas da observação do frasco entregue na avaliação inicial, com objetivo de certificar que o sujeito da pesquisa fez uso correto do produto e devolução da ficha de preenchimento diário. Os sujeitos serão orientados ainda a ingerir o extrato a cada 24 horas durante a pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar o efeito terapêutico e a segurança da própolis em pacientes com e sem dores articulares.

Objetivos Secundários:

1. Quantificar a intensidade da dor antes, durante e após aplicação do protocolo de pesquisa;
2. Medir a amplitude de movimento e a força muscular dos participantes antes, durante e após aplicação do protocolo de pesquisa;
3. Analisar concentrações dos metabólitos e enzimas séricas (marcadores) do perfil bioquímico hepático (TGO, TGP e Gama GT), renal (ureia e creatinina), lipídico (Triglicerídeos, Colesterol total e frações) e glicêmico;
4. Avaliar os parâmetros hematológicos (Hemograma) e hemostáticos (Tempo de Protrombina e Tempo Tromboplastina Parcial Ativada);
5. Analisar concentrações das enzimas cardíacas (CK NAC e CKMB);
6. Identificar os possíveis fatores de risco para portadores de dores articulares;
7. Pesquisar os hábitos alimentares.
8. Investigar a incidência/prevalência de dores articulares quanto às diferentes variáveis estudadas;

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A . C. Simões,
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** comitedeeticaufal@gmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 2.238.391

9. Verificar associação entre as variáveis epidemiológicas e nutricionais e os fatores de risco associados às dores articulares.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O projeto conta com o uso de um produto amplamente utilizado pela população, para os mais diversos fins, diminuindo os riscos da pesquisa. A literatura descreve amplamente a baixa toxicidade da própolis e os mínimos efeitos adversos ocasionados pelo seu uso, porém, para segurança dos pacientes, serão realizadas várias análises laboratoriais afim de garantir a segurança do uso.

Benefícios:

Segundo dados de estudos anteriores, a própolis apresenta um alto potencial anti-inflamatório e condroprotetor, com baixos efeitos colaterais associados à sua utilização, além de segurança clínica. Este estudo poderá trazer como benefícios, uma alternativa eficaz na gestão dos sintomas de doenças articulares.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Parabenizamos os responsáveis pelas qualidades do projeto. Além de justificável e relevante, o novo documento é apresentado de maneira objetiva, adequada e compreensível.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os seguintes documentos foram apresentados para apreciação:

- Projeto detalhado;
- Informação Básica do Projeto;
- Folha de Rosto;
- Cronograma;
- Autorização do local de pesquisa;
- Declaração de infraestrutura;
- Declaração sobre a Obtenção dos Materiais de Pesquisa;
- Declaração de obtenção de materiais;

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A . C. Simões,
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 2.238.391

- Sumário das alterações realizadas no projeto.

Recomendações:

Com o objetivo de contribuir com o estudo tomamos a liberdade de fazer as seguintes recomendações:

1.Recomendamos que seja incluído ou mantido (entretanto cuidadosamente detalhado) um teste de força para os músculos que envolvam as articulações dos joelhos. Na versão anterior os autores descreviam que utilizariam o teste funcional de agachamento, entretanto, não explicaram o teste a ser utilizado. Na presente versão o teste foi retirado do rol de testes a serem utilizados. Surge a seguinte questão: embora, o teste de força de prensão manual, nomeadamente quando utilizado em amostras numerosas, possa ser utilizado como medida da força de membros superiores e/ou geral, diante da especificidade do estudo, o uso de um teste específico para os membros inferiores contribuiria, além de possuir maior validade ecológica, muito provavelmente, contribuiria para uma maior validade dos resultados do estudo;

2.O número de objetivos secundários foi aumentado. Lembramos que as variáveis apresentadas nos objetivos primários devem ser apresentadas e discutidas durante o estudo;

3.A existência de quatro diferentes estratos amostrais: Pacientes sem terapia farmacológica para osteoartrose; Pacientes em uso de Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINE); Pacientes em uso de Anti-inflamatórios Esteroidais (AIE) e, Indivíduos sem Osteoartrose, não deveria implicar em alterações aos objetivos do estudo?

4. O fato de representar a Fase III de um estudo experimental, implica em comentar as evidências verificadas nas fases anteriores.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto atende adequadamente aos critérios exigidos pela Resolução 466/12.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A . C. Simões,
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** comitedeeticaufal@gmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 2.238.391

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_857822.pdf	11/06/2017 13:46:08		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	11/06/2017 13:45:47	Camila de Barros Prado Moura Sales	Aceito
Outros	Sumario_das_alteracoes_realizadas.pdf	11/06/2017 13:45:00	Camila de Barros Prado Moura Sales	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Consentimento_Livre_e_Esclarecido.pdf	11/06/2017 13:22:31	Camila de Barros Prado Moura Sales	Aceito
Orçamento	Orcamento_e_Cronograma_de_Desembolso.pdf	11/06/2017 13:21:36	Camila de Barros Prado Moura Sales	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	03/04/2017 18:55:30	Camila de Barros Prado Moura Sales	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	03/04/2017 18:48:16	Camila de Barros Prado Moura Sales	Aceito
Outros	Autorizacao_de_local_de_pesquisa.pdf	25/01/2017 15:58:40	Camila de Barros Prado Moura Sales	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_infraestrutura.pdf	25/01/2017 15:58:01	Camila de Barros Prado Moura Sales	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MACEIO, 24 de Agosto de 2017

Assinado por:
Luciana Santana
(Coordenador)

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A - C. Simões,
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** comitedeeticaufal@gmail.com

9. APÊNDICES

Apêndice A - Termo de consentimento livre e esclarecido.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM ESTUDO

CLÍNICO

TÍTULO: ANÁLISE DO EFEITO TERAPÊUTICO DA PRÓPOLIS EM PACIENTES COM DORES ARTICULARES

INVESTIGADORES:

Prof. Dra. Magna Suzana Alexandre Moreira

Prof. Dra. Flávia de Barros Prado Moura

Fisioterapeuta Ms. Camila de Barros Prado Moura Sales

Farmacêutico Ms. Fábio Pacheco Pereira da Costa

Farmacêutico Ms. Max Denisson Mauricio Viana

Nutricionista Ms. Geovana Santos Neiva

Eu, _____, tendo sido convidado(o,a) a participar como voluntário(o,a) do estudo eficácia terapêutica da própolis no tratamento de sinais e sintomas de reumatismo, recebi da Sra. Profa. Dra. Magna Suzana Alexandre Moreira e da Ms. Camila de Barros Prado Moura Sales, do Doutorado em ciências da saúde da Universidade Federal de Alagoas, responsável por sua execução, as seguintes informações que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas os seguintes aspectos:

1. Que o estudo se destina a determinar a eficácia terapêutica da própolis no tratamento de sinais e sintomas articulares, analisando também os aspectos epidemiológicos e nutricionais dos indivíduos participantes
2. Que a importância deste estudo é a de ofertar maior conhecimento científico sobre os efeitos do, já amplamente utilizado, extrato de própolis.
3. Que para a realização deste estudo os pesquisadores irão fazer perguntas sobre alimentação, condições socioeconômicas e de saúde, além de pesar, medir;
4. Durante a pesquisa, serão solicitadas as coletas de sangue venosos, para realização de exames de sangue completos, medições dos níveis de lipídeos e de açúcar no sangue, medições para avaliar as funções renais, hepáticas e cardíacas, medições para detectar possíveis estados anêmicos ou outras doenças, através do hemograma e da análises bioquímicas da coagulação e hemostasia sanguínea. Os exames laboratoriais são muito importantes, por que são sinais precoces de risco de doenças crônicas.
5. Receberei durante as consultas todos os resultados dos exames laboratoriais feitos na pesquisa, de forma totalmente gratuita, recebendo a oportunidade de conhecer a minha situação em relação a saúde geral e as necessidades de prevenção e/ou tratamento. Se notado algum problema, irei ser encaminhado a um serviço de saúde pela própria equipe da pesquisa.
6. O exame de sangue será realizado por Laboratório do Hospital Universitário de Alagoas Prof. Alberto Antunes HUPAA-UFAL. O exame será realizado nos ambulatórios de fisioterapia conveniados ao SUS. A pessoa que coletará o meu sangue trabalha no laboratório e é habilitada a utilizar os procedimentos adequados para não haver riscos. Entretanto, foi esclarecido que há a possibilidade de ocorrer riscos e desconfortos relacionados à coleta venosa, ainda que raros e passageiros, como dor localizada, hematoma, desmaio e infecção. Para a realização dos exames laboratoriais, também dou meu consentimento.
7. Minha participação será mantida em completo sigilo. Todas as informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e serão usadas somente com fins estatísticos. Apenas a coordenação da pesquisa terá acesso a essas informações. As informações vão ser coletadas, diretamente, em pequenos computadores de mão pertencentes aos pesquisadores principais.

Seu nome, endereço e outras informações pessoais serão transformados em um código de identificação único. As informações coletadas na entrevista ou nas amostras de sangue serão identificadas apenas através do código, sem nenhuma identificação pessoal. Os meus dados pessoais, como nome e endereço, serão usados, apenas, para o agendamento e envio dos resultados dos exames laboratoriais, se houver meu consentimento. Apenas a coordenação da pesquisa terá acesso a essas informações

8. Autorizo ainda, para armazenar a minhas amostras de sangue para estudos posteriores do Grupo de Pesquisa em Imunofarmacologia da Universidade Federal de Alagoas -UFAL. No processo de armazenamento, os meus dados de identificação serão eliminados e substituídos por um código, ou seja, a amostra de sangue será armazenada de forma desvinculada dos meus dados pessoais.
9. Que os resultados que se desejam alcançar são os seguintes: Diminuição ou ausência de sinais e sintomas articulares.
10. Que o estudo será feito da seguinte maneira: inicialmente será realizada uma avaliação com observação da intensidade da dor na articulação acometida, e da incapacidade funcional associada à dor, após essa avaliação e observação clínica, será entregue a mim um frasco contendo um xarope que deverá ser tomado por via oral, uma vez por dia, na dose de 75mg de própolis por dia, conforme orientação, durante um período de 30 dias. Após este período serei avaliado semanalmente por um período de 6 meses, em avaliações previamente acordadas entre mim e os pesquisadores.
11. Que eu participarei das seguintes etapas: avaliação inicial, utilização do extrato, conforme orientado, durante 30 dias, novas avaliações que serão marcadas com antecedência mínima de 48h e preenchimento das fichas e questionários que forem entregues pelas pesquisadoras.
12. Que os incômodos que poderei sentir com a minha participação são os seguintes: Gosto forte do extrato em uso; constrangimento por estar sendo observado; uso de roupas justas para que as medidas sejam avaliadas com precisão e sem interferência externa; danos relacionados a lembrança do processo de doença ou o que a mesma tenha causado. Os riscos decorrentes da minha participação decorrem das contraindicações ao uso do álcool, base da composição da solução oral, e alergia ao produto, para minimizar esses efeitos eu serei avaliado amplamente e questionado sobre todos os critérios que possam acarretar risco, também serei submetido a várias análises laboratoriais afim de garantir a segurança do uso. Caso algum efeito seja observado devo procurar um serviço de emergência imediatamente e entrar em contato com a pesquisadora principal, pelos telefones ofertados, para as devidas providências assistenciais.
13. Que eu serei indenizado por qualquer dano que venha a sofrer com a participação na pesquisa podendo contar com a assistência dos hospitais vinculados à UFAL.
14. Que os benefícios que deverei esperar com a minha participação, mesmo que não diretamente são: possível melhora dos sinais e sintomas causados pela dor articular de base, menor risco de efeitos colaterais decorrentes do uso da terapia, melhora na minha funcionalidade e qualidade de vida.
Que este estudo contará com grupo placebo, ou seja, um dos grupos não receberá o xarope a base de própolis e sim uma solução alcoólica com corante alimentar, porém tal fato não será de meu conhecimento prévio para fins de garantir confiabilidade do resultado da pesquisa.
15. Que a minha participação será acompanhada do seguinte modo: no primeiro dia, será entregue o frasco do extrato e eu deverei trazê-lo a todas as avaliações necessárias e marcadas
16. Que eu serei informado (a) sobre o resultado final desta pesquisa, e sempre que desejar serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo.
17. Caso o uso de própolis seja validado na pesquisa, gerando um medicamento, o acesso a este será garantido aos participantes após a realização da pesquisa por tempo indeterminado. O acesso também será garantido no intervalo entre o término da participação individual e o final do estudo.

18. Que, a qualquer momento, eu poderei recusar a continuar participando do estudo e, também, que eu poderei retirar este meu consentimento, sem que isso me traga qualquer penalidade ou prejuízo.

Página2/3

19. Que as informações conseguidas através da minha participação não permitirão a identificação da minha pessoa, exceto à equipe de pesquisa, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto.

20. Que o estudo não acarretará nenhuma despesa para o sujeito da pesquisa.

21. Que eu receberei uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Finalmente, tendo eu compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dele participar e para isso eu DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Contato de urgência: Sr(a).
 Domicílio: (rua, praça, conjunto:
 Bloco: /Nº: /Complemento:
 Bairro: /CEP/Cidade: /Telefone:
 Ponto de referência:

Endereço d(os,as) responsável(is) pela pesquisa (OBRIGATÓRIO):
 Instituição: Universidade Federal de Alagoas
 Endereço: Campus A. C. Simões.
 Bloco: /Nº: /Complemento: Bloco do ICBS
 Bairro: /CEP/Cidade: Cidade Universitária/ Maceió – AL
 Telefones p/contato: (82) 3214-1681

ATENÇÃO: Para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:
 Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas:
 Prédio da Reitoria, sala do C.O.C. , Campus A. C. Simões, Cidade Universitária
 Telefone: 3214-1041

Maceió, _____ de _____ de _____.

(Assinatura ou impressão datiloscópica d(o,a) voluntári(o,a) ou responsável legal - Rubricar as demais folhas)	Nome e Assinatura do(s) responsável(is) pelo estudo (Rubricar as demais páginas)

Página3/3

Apêndice B – Ficha cadastral dos voluntários da pesquisa.

Identificação:		Telefone:	Av0:
Av1:	Av2:	Av3:	Av4:
Sexo:	Raça:	Data de Nascimento:	CPF:
Escolaridade: (Comp/Incomp) () Nenhuma () E. fundamental () E. Médio () E. superior		Naturalidade:	
Endereço:		Coinfecções:	
Forma de acesso à saúde (Plano, particular ou SUS):		Ocupação:	
Utiliza o membro afetado para as atividades de trabalho:		Carga horária de trabalho:	
Lado Dominante:		Local de trabalho:	
Lado acometido:		Tempo de instalação dos sintomas:	
Massa corporal:	Peso (Kg):	Estatura (m):	
Queixas físicas:		IMC:	
Queixas funcionais:			
Posição de dormir:		Tipo da dor:	
Tratamentos Utilizados até o Momento:		Tempo de tratamento:	
Uso de outros medicamentos:			
Outras informações relevantes:			

