



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA



João Pedro Mendes Moura

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DO EXTRATO DE ALECRIM-DO-CAMPO (*BACCHARIS
DRACUNCULIFOLIA*), ISOLADO OU EM NANOEMULSÃO, SOBRE O BALANÇO
OXIDATIVO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E NO FÍGADO DE CAMUNDONGOS
QUE RECEBERAM CICLOFOSFAMIDA**

Ouro Preto, 2026

João Pedro Mendes Moura

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DO EXTRATO DE ALECRIM-DO-CAMPO (*BACCHARIS
DRACUNCULIFOLIA*), ISOLADO OU EM NANOEMULSÃO, SOBRE O BALANÇO
OXIDATIVO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E NO FÍGADO DE CAMUNDONGOS
QUE RECEBERAM CICLOFOSFAMIDA**

Monografia apresentada ao curso de Farmácia da
Universidade Federal de Ouro Preto, como requisito
parcial para obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Carla Speroni Ceron.

Coorientadora: Mestre Grazieli Beatriz de Oliveira
Gonçalves

Ouro Preto, 2026

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

M929a Moura, Joao Pedro Mendes.

Avaliação do efeito do extrato de alecrim-do campo (*Baccharis dracunculifolia*), isolado ou em nanoemulsão, sobre o balanço oxidativo no sistema nervoso central e no fígado em camundongos que receberam ciclofosfamida. [manuscrito] / Joao Pedro Mendes Moura. - 2026.

51 f.: il.: color., gráf., tab..

Orientadora: Profa. Dra. Carla Speroni Ceron.

Coorientadora: Ma. Grazieli Beatriz de Oliveira Gonçalves.

Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto.

Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Nanoemulsões. 2. Estresse oxidativo. 3. Sistema nervoso central. 4. Antioxidantes. 5. Fígado. 6. Ciclofosfamida. I. Ceron, Carla Speroni. II. Gonçalves, Grazieli Beatriz de Oliveira. III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU 615.3

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - CRB6/2322



FOLHA DE APROVAÇÃO

João Pedro Mendes Moura

Avaliação do efeito do extrato de alecrim-do-campo (*Baccharis dracunculifolia*), isolado ou em nanoemulsão, sobre o balanço oxidativo no sistema nervoso central e no fígado de camundongos tratados com ciclofosfamida

Monografia apresentada ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico Generalista

Aprovada em 31 de julho de 2026

Membros da banca

Doutora - Carla Speroni Ceron - Orientadora (Universidade Federal de Ouro Preto)
Mestre - Grazieli Beatriz de Oliveira Gonçalves - Coorientadora (Universidade Federal de Ouro Preto)
Mestre - Juliana Letícia Silva - (Universidade Federal de Ouro Preto)
Mestre - Túlio César Rodrigues Leite - (Universidade Federal de Ouro Preto)

Carla Speroni Ceron, orientadora, e Grazieli Beatriz de Oliveira Gonçalves, coorientadora do trabalho, aprovaram a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 04/08/2026



Documento assinado eletronicamente por **Carla Speroni Ceron, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 19/08/2026, às 16:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1151713** e o código CRC **9C42A4AA**.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a mim, que desde criança sonhou com a possibilidade de ser grande. Jamais me esquecerei das promessas que fiz ainda pequeno de que não deixaria que o mundo apagasse meu desejo de ser livre.

Agradeço a minha mãe, Lucimar, por me amar na sua incondicionalidade. Como diria uma das minhas músicas favoritas: “Todo homem precisa de uma mãe”, portanto, agradeço a senhora por ser o colo que seu filho retorna quando não sabe mais para onde ir.

Agradeço aos meus irmãos, Joana e Marco Túlio, por estarem sempre comigo, desde os primeiros momentos de vida até os dias de hoje. Não digo sempre a vocês, as vezes por timidez, às vezes para acreditar que não precisa ser dito, mas eu amo vocês.

A minha orientadora, Carla, por ter confiado em mim e permitido que eu realizasse o meu grande sonho de ser um pesquisador. A minha coorientadora, Grazi, agradeço por toda a disposição em me ajudar.

A minha amiga, Gabi, agradeço por ser a melhor dupla que eu poderia ter na faculdade. Sempre digo que todos deveriam ter uma amizade como a sua, pois seu companheirismo é sinônimo de risadas, mas também de muito afeto. Agradeço também à Sandrine, Mariana, Naira, Laura, Elyca e Giovana por estarem comigo nessa jornada, que não é nada fácil, mas com certeza foi melhor com vocês.

A Jhulyane por ter me dito uma das frases que mais me marcaram: “A vida não gosta de gente morna”. Desde então, tenho enxergado a vida com outros olhos. A Flávia e Thais por todas as risadas (e pastéis).

Agradeço às minhas tias e tios, em especial a minha tia Vanda, por ter se disposto a me ajudar a conseguir estudar.

Por fim, dedico esse trabalho ao meu tio, Marcos Domingos, que muitas vezes me disse que tinha o sonho de me ver formado, porém não pode acompanhar esse momento. Tio, sua partida foi uma surpresa e sua presença faz falta. Dedico-lhe este projeto e agradeço-lhe por ter prestado todos os auxílios que o senhor pôde prestar para que eu pudesse ir para a universidade.

“Depois do medo, vem o mundo”

-Clarice Lispector

RESUMO

A ciclofosfamida é um quimioterápico usado em associação com outros medicamentos para o tratamento de neoplasias. Embora amplamente utilizado na clínica, a ciclofosfamida não está isenta de efeitos tóxicos ao organismo. A sua metabolização gera metabólitos tóxicos como a acroleína, sendo essa capaz de desencadear danos oxidativos. Compostos fenólicos e flavonoides presentes no extrato etanólico da *Baccharis dracunculifolia* (Bd) têm sido estudados por sua ação antioxidante. Além disso, para melhorar a biodisponibilidade de extratos vegetais, formulações nanoestruturadas podem ser utilizadas de modo a ampliar os efeitos do extrato. O objetivo deste trabalho foi avaliar se o extrato etanólico de Bd e a formulação contendo extrato (nBd) são capazes de promover ação protetora no fígado e encéfalo de camundongos que receberam ciclofosfamida. Para isso, camundongos da linhagem C57BL, foram divididos em 6 grupos: controle+água, controle+extrato50mg/kg, controle+formulação+extrato50mg/kg, ciclofosfamida+água, ciclofosfamida+extrato50mg/kg, ciclofosfamida+formulação+extrato50mg/kg. Os camundongos foram pré-tratados com extrato ou água por 7 dias e receberam ciclofosfamida 300mg/kg ou salina intraperitoneal i.p. no último dia. Após 24 horas, foram eutanasiados com uretana e o encéfalo e fígado foram coletados. Foram realizadas análises de estresse oxidativo: atividade das enzimas superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) e concentração de glutathiona (GSH), sulfidrilas e espécies reativas TBARS. Observou-se que nem o receberam ciclofosfamida nem o pré-tratamento de 7 dias com o extrato de *B. dracunculifolia* ou a formulação contendo extrato foram capazes de alterar a formação de TBARS, sulfidrilas ou GSH e atividade da cat (todos $p>0,05$) para o encéfalo. A formulação contendo extrato demonstrou aumento significativo da atividade da SOD no encéfalo de animais que receberam ciclofosfamida ($p<0,05$). A administração de ciclofosfamida não foi capaz de elevar a concentração de TBARS no fígado, porém observou-se redução nas concentrações de TBAR ao utilizar formulação contendo extrato. Assim, a ciclofosfamida foi capaz de causar danos oxidativos ao fígado dos camundongos na dose e tempos testados, e o extrato de *Baccharis dracunculifolia* e a formulação contendo extrato não promoveram alterações nas defesas antioxidantes do encéfalo e fígado.

Palavras-chave: encéfalo, fígado, ciclofosfamida, *Baccharis dracunculifolia*, dano oxidativo, antioxidante.

ABSTRACT

Cyclophosphamide is a chemotherapeutic agent used in combination with other drugs for the treatment of neoplasms. Although widely used in clinical practice, cyclophosphamide is not free of toxic effects on the body. Its metabolism generates toxic metabolites such as acrolein, which can trigger oxidative damage. Phenolic compounds and flavonoids present in the ethanolic extract of *Baccharis dracunculifolia* (Bd) have been studied for their antioxidant activity. In addition, to improve the bioavailability of plant extracts, nano-structured formulations can be used to enhance the effects of the extract. The aim of this study was to evaluate whether the ethanolic extract of Bd and the formulation containing the extract (nBd) are capable of promoting hepatoprotective and neuroprotective effects in the brain of mice that received cyclophosphamide. For this purpose, C57BL mice were divided into 6 groups: control + water, control + extract 50 mg/kg, control + formulation + extract 50 mg/kg, cyclophosphamide + water, cyclophosphamide + extract 50 mg/kg, and cyclophosphamide + formulation + extract 50 mg/kg. The mice were pretreated with extract or water for 7 days and received cyclophosphamide 300 mg/kg or saline intraperitoneally on the last day. After 24 hours, they were euthanized with urethane, and the brain and liver were collected. Oxidative stress analyses were performed: superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) activity, and glutathione (GSH), sulfhydryl, and TBARS-reactive species concentration. It was observed that neither cyclophosphamide administration nor 7-day pretreatment with the extract of *B. dracunculifolia* or the formulation containing the extract was able to alter TBARS formation, sulfhydryl or GSH levels, or catalase activity (all $p > 0.05$) in the brain. The formulation containing the extract showed a significant increase in SOD activity in the brain of animals that received cyclophosphamide ($p < 0.05$). Cyclophosphamide administration was not able to increase TBARS concentration in the liver; however, a reduction in TBARS concentrations was observed when the formulation containing the extract was used. Thus, cyclophosphamide was able to cause oxidative damage to the liver of mice at the dose and time tested, and the extract of *Baccharis dracunculifolia* and the formulation containing the extract did not promote changes in the antioxidant defenses of the brain and liver.

Key-words: Brain, Liver, Cyclophosphamide, *Baccharis dracunculifolia*, Oxidative damage, Antioxidant activity, Neuroprotection, Nanostructured formulation

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Avaliação da variação de massa corporal	<u>25</u>
Figura 2-Avaliação dos níveis de SOD no encéfalo	<u>27</u>
Figura 3-Avaliação dos níveis de SOD no fígado	<u>28</u>
Figura 4- Avaliação dos níveis de catalase no encéfalo	<u>29</u>
Figura 5- Avaliação dos níveis de catalase no fígado	<u>30</u>
Figura 6- Avaliação dos níveis de GSH reduzida no encéfalo	<u>31</u>
Figura 7- Avaliação dos níveis de GSH reduzida fígado	<u>32</u>
Figura 8- Avaliação dos níveis de sulfidrilas encéfalo	<u>33</u>
Figura 9- Avaliação dos níveis de sulfidrilas fígado	<u>34</u>
Figura 10- Avaliação dos níveis de TBARS encéfalo	<u>35</u>
Figura 11- Avaliação dos níveis de TBARS fígado	<u>36</u>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Atividade farmacológica dos metabólitos secundários presentes na *Baccharis dracunculifolia*

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	
2. REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1. CONTEXTO HISTÓRICO E CRIAÇÃO DA CICLOFOSFAMIDA	12
2.2. FARMACOLOGIA E MECANISMOS DE AÇÃO	13
2.3. SISTEMA REDOX	14
2.4. ALECRIM-DO-CAMPO (<i>BACCHARIS DRACUNCULIFOLIA</i>)	16
2.5. SISTEMAS NANOESTRUTURADOS	19
3. OBJETIVOS	20
3.1 GERAIS	20
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
4. METODOLOGIA	21
4.1 COLETA DE MATERIAL VEGETAL E PREPARO DO EXTRATO	21
4.2 CARACTERIZAÇÃO POR ANÁLISE CROMATOGRÁFICA	22
4.3 PREPARAÇÃO DA NANOFORMULAÇÃO ESTRUTURADA	21
4.4 GRUPOS EXPERIMENTAIS E TRATAMENTO <i>IN VIVO</i>	22
4.5 AVALIAÇÃO DA MASSA CORPORAL	24
4.6 AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE SULFIDRILAS	24
4.7 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA CAT	24
4.8 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA SOD	25
4.9 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA GSH	25
4.10 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DE TBARS	25
4.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA	26
4.12 INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL	26
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
6. CONCLUSÃO	41
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
8. ANEXOS	49

1-INTRODUÇÃO

A ciclofosfamida é um antineoplásico com amplo uso na prática clínica, originando-se do desenvolvimento de compostos derivados da mostarda sulfurada, também conhecida como gás mostarda, que foi utilizado como arma química no século XX (Goodman, L. *et al.*, 1946). Observações clínicas e resultados de autópsias indicaram que a exposição a esse agente estava ligada à leucopenia, o que sugere sua habilidade de inibir a proliferação celular, particularmente em tecidos de alta taxa de proliferação (Huang; Li, 2013). Com base nessas evidências, a substituição do enxofre por um grupo N-metilado resultou na descoberta da mostarda nitrogenada, que apresentou efeito antitumoral em pacientes com linfossarcoma. Isso estabeleceu as bases para a síntese de novos agentes alquilantes, incluindo a ciclofosfamida (Martins, 2003).

A ciclofosfamida foi sintetizada em 1958, a partir de alterações estruturais na mostarda nitrogenada, resultando em um pró-fármaco com maior segurança e versatilidade de uso, podendo ser administrado por via oral e parenteral (Wall; Conrad, 1961). Após a biotransformação hepática realizada pelas enzimas da família citocromo P450, são produzidos metabólitos como 4-hidroxi-ciclofosfamida e aldofosfamida. Esses compostos levam à formação de mostarda fosforamida, que provoca a alquilação do DNA e impede a replicação do material genético em células com alta taxa de proliferação (Dabbish *et al.*, 2024; McDonald *et al.*, 2003; Emadi *et al.*, 2009). Assim, a ciclofosfamida se estabeleceu como um medicamento importante no tratamento de linfomas, mielomas e leucemias, além de funcionar como imunossupressor em transplantes de órgãos e em condições reumáticas (Emadi *et al.*, 2009).

Embora a ciclofosfamida seja eficaz no tratamento de neoplasias, seu uso está ligado a efeitos colaterais significativos, como os causados pelo estresse oxidativo e pela formação de metabólitos tóxicos, como a acroleína (Halliwell; Gutteridge, 1999). Essa substância pode interagir com grupos tióis e nucleofílicos em biomoléculas, levando a um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (Akomolafe, 2020; Dabbish *et al.*, 2024). O estresse oxidativo é caracterizado pelo desequilíbrio entre a formação de espécies reativas e a habilidade dos sistemas antioxidantes endógenos. Essa condição afeta lipídios, proteínas e DNA, impactando de forma significativa órgãos com alta demanda metabólica, como cérebro e fígado (Bailo, 2022; Oyagbemi *et al.*, 2016). Nesse cenário, a modulação de vias antioxidantes, como a via Nrf2/HO-1, e a utilização de compostos com

atividade antioxidante vêm sendo estudadas como abordagens para reduzir a toxicidade causada pela ciclofosfamida (Ibrahim; Darwish, 2023).

Na prática clínica, a Mesna é um medicamento utilizado como um agente citoprotetor para diminuir a toxicidade urotelial, pois se liga à acroleína no trato urinário e ajuda a prevenir, principalmente, a cistite hemorrágica. No entanto, sua ação é majoritariamente local e não previne os danos oxidativos sistêmicos que afetam outros tecidos, como cérebro e fígado. Portanto, ainda há a necessidade de estratégias adicionais que possam oferecer uma proteção mais abrangente contra a toxicidade causada pela ciclofosfamida (ALMALAG *et al.*, 2021).

A *Baccharis dracunculifolia*, popularmente chamada de alecrim-do-campo, é uma espécie da família Asteraceae que ocorre em grande parte da América do Sul. Pesquisas fitoquímicas indicam a presença de diterpenos, triterpenos, flavonoides e derivados de ácidos fenólicos, além de compostos como bacharina e artepilina C, que proporcionam propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas e antitumorais (Bohlmann *et al.*, 1981; Park *et al.*, 2002; Lima *et al.*, 2019).

Ainda, a nanotecnologia farmacêutica se apresenta como uma estratégia promissora para aprimorar a farmacocinética e a eficácia de compostos bioativos. Isso possibilita aumentar a biodisponibilidade de moléculas hidrofóbicas, melhorar a permeabilidade nos tecidos biológicos e ajustar a distribuição sistêmica, o que ajuda a prolongar o tempo de permanência no local de ação (Date *et al.*, 2010). Considerando a elevada capacidade antioxidante de *B. dracunculifolia*, postula-se que tanto o extrato etanólico quanto sua formulação nanoestruturada possam atuar como adjuvantes à citoproteção já empregada clinicamente, ampliando a proteção de outros tecidos.

Portanto, em função dos impactos no desbalanço oxidativo que a ciclofosfamida pode causar em estruturas biológicas, a hipótese deste estudo é que a exposição à ciclofosfamida pode levar a dano oxidativo no encéfalo e no fígado de camundongos e que os pré-tratamentos com extrato etanólico de alecrim-do-campo e com a formulação nanoestruturada que contém o extrato (nBd), levem a redução dos danos oxidativos. Além disso, espera-se que a formulação nanoestruturada contendo o extrato seja mais eficaz do que o extrato livre na proteção dos tecidos contra danos oxidativos causados pela administração da ciclofosfamida.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. CONTEXTO HISTÓRICO E CRIAÇÃO DA CICLOFOSFAMIDA

No período da primeira Guerra Mundial, a substância mostarda sulfurada (bis(2-cloroetil) sulfeto), mais conhecida como gás mostarda, foi utilizada como uma arma química responsável pela morte de milhares de pessoas. Após o contato da substância com o organismo, era possível observar efeito vesicante, ou seja, ela levava a formação de bolhas de queimaduras graves e também apresentava alta toxicidade pulmonar. Sendo assim, ao realizar as autópsias dos indivíduos expostos a esse composto, observava-se que essas pessoas apresentavam leucopenia, criando a hipótese de que essa substância era capaz de diminuir a divisão de células com elevada proliferação (Huang Y, Li L, 2013).

Para diminuir os efeitos letais da mostarda sulfurada e manter a propriedade de inibir a divisão celular, o átomo de enxofre presente na molécula foi substituído por um grupo N-metilado, levando a formação de uma substância conhecida como mecloretamina, ou mostarda nitrogenada. Desse modo, os pesquisadores Louis S. Goodman e Alfred Gilman, observaram que um paciente com linfossarcoma apresentou redução em seu tumor ao receber dose intravenosa de mostarda nitrogenada (Gilman, A.; Goodman, L. S., 1946). Por isso, a mecloretamina foi a substância base para estudos que visavam a criação de novos fármacos que fossem capazes de inibir a multiplicação de células tumorais. A partir da mostarda nitrogenada, moléculas como clorambucil, melfalano, ifosfamida foram criadas. Assim como a ciclofosfamida, quimioterápico sintetizado em 1958 por Bourseaux e Brock, com importância clínica até os dias atuais e enfoque do presente trabalho (R.K. Singh *et al*, 2018).

A ciclofosfamida foi então desenvolvida a partir da mostarda nitrogenada, na qual o grupamento metil foi substituído por um grupamento cíclico de éster-diamina do ácido fosfórico, porém mantendo o grupo terminal N,N-bis(β -cloroetil), o qual confere a capacidade de gerar ação alquilante. Com o novo grupamento cíclico, a molécula passou a se apresentar de forma inativa *in vitro*, sendo necessária ativação biológica para atividade farmacológica. Além disso, as modificações estruturais nessa substância permitiram a ampliação nas suas vias de administração, viabilizando seu uso parenteral (i.p.) e oral (v.o.). (Wall, Robert L.; Conrad, Fred G., 1961).

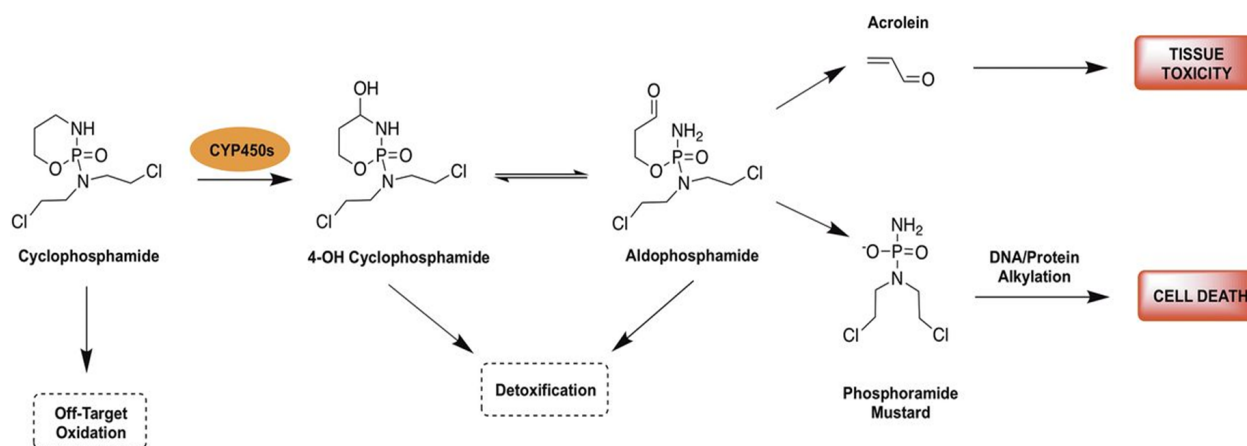
2.2. FARMACOLOGIA E MECANISMOS DE AÇÃO

A ciclofosfamida continua um quimioterápico de grande importância clínica que atua como antineoplásico. Seu uso terapêutico se faz no tratamento de linfomas, mielomas, leucemias, e também como imunossupressor em transplantes de órgãos e no tratamento de doenças reumáticas. Seu efeito antitumoral baseia-se na conversão química do pró-fármaco, que é atóxico, até a forma ativa e tóxica para células tumorais, a mostarda fosforamida (Emadi, A., Jones, R. J., & Brodsky, R. A.;2009).

Para exercer efeitos terapêuticos, a ciclofosfamida precisa, inicialmente, ser metabolizada no fígado pelas enzimas da família citocromo P450 (CYPs 450). Nesse primeiro momento, a molécula recebe um grupo hidroxila, convertendo-se em 4-hidroxi-ciclofosfamida e coexistindo com seu isômero, a aldofosfamida. Por sua vez, a aldofosfamida pode seguir por via enzimática, levando a formação de carboxifosfamida, metabólito que não possui atividade farmacológica, ou ainda por via de eliminação β , que leva a formação de mostarda fosforamida, metabólito farmacologicamente ativo que possui capacidade de alquilar o DNA, além de formar acroleína. (Dabbish *et al.* 2024).

Para sua atividade farmacológica, a mostarda fosforamida depende dos seus dois grupos cloroetil, que, ao abandonar a molécula, permitem que o carbono se ligue ao nitrogênio o qual possui par de elétrons livres para interação intramolecular, promovendo ciclização, o que resulta na formação do íon aziridínio. Por sua vez, o alto caráter eletrofílico desse íon, promove sua ligação aos átomos de nitrogênio das guaninas em fitas opostas do DNA, o que bloqueia a abertura da molécula, resultando no impedimento da replicação do material genético, na transcrição gênica e na proliferação de células tumorais (Mcdonald *et al.*, 2003; Emadi *et al.*, 2009).

Quanto a sua toxicidade, a acroleína, um aldeído insaturado formado na biotransformação da ciclofosfamida, é capaz de realizar ligações a grupos tióis e grupos nucleofílicos em biomoléculas. Ao se ligar a esses grupos, a acroleína pode desencadear o aumento de espécies reativas de oxigênio (ERO) por meio da ativação de diferentes mecanismos, sendo um deles pela hiper-regulação da enzima conversora de angiotensina (ECA). Por sua vez, a ECA promove a conversão da angiotensina I em angiotensina II, sendo esse um peptídeo-hormônio que possui ação vasoconstritora ao ligar-se aos receptores AT_1 . A ativação desses receptores na superfície dos músculos lisos, desencadeia a ativação de proteínas-quinases, as quais levam a montagem e ativação do complexo da enzima NADPH oxidase, o que pode ocasionar no aumento da formação de ERO (Akomolafe, 2020).



Fonte: Drug Metabolism and Disposition.

2.3. SISTEMA REDOX

2.3.1 ESTRESSE OXIDATIVO E AGENTES ANTIOXIDANTES

Estresse oxidativo é o termo utilizado para descrever o desbalanço existente entre a alta formação de espécies reativas e ou a baixa ação de agentes antioxidantes endógenos (Barbosa, K. *et al.*, 2010). Já é entendido na literatura que o excesso de radicais livres pode causar danos celulares e moleculares, ocasionando severas disfunções fisiológicas, ao passo que o desbalanço desses radicais pode resultar na redução da resposta imune.

As ERO são formadas a partir de atividades fisiológicas normais, como por exemplo a respiração celular para a formação de adenosina trifosfato (ATP). Durante tal processo, o oxigênio (O_2) é reduzido a água por meio de uma troca de elétrons realizado com o auxílio das coenzimas como a nicotinamida-adenina-dinucleotídeo (NADH) e a flavina adenina (Halliwell & Gutteridge, 1999). Porém, como o oxigênio aceita apenas um elétron por vez, podem ser formados intermediários como o ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$), que possui alta reatividade e deve ser convertido rapidamente em peróxido de hidrogênio e, posteriormente, em oxigênio e água. Quando não convertido, o $O_2^{\cdot-}$ pode levar a uma série de danos bioquímicos nas células (Halliwell & Gutteridge, 1999).

O $O_2^{\cdot-}$ é liberado durante o processo de fosforilação oxidativa para a matriz mitocondrial, sendo, assim, captado pelas enzimas antioxidantes que o transformam em um produto não tóxico. De início, a enzima superóxido dismutase (SOD) converte $O_2^{\cdot-}$ em peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e O_2 .

O H_2O_2 , inicialmente, não é capaz de promover toxicidade, porém se não for convertido em água e O_2 poderá ser degradado e formar radical hidroxila ($^{\circ}\text{OH}$), ERO altamente reativa (Halliwell & Gutteridge, 1999).

Em seguida a enzima catalase (CAT) inicia o processo de conversão do H_2O_2 em água e O_2 . A CAT é considerada uma das enzimas de maior importância na atividade antioxidante uma vez que ela pode ser saturada pelo H_2O_2 , mantendo sua atividade durante todo o processo oxidativo. Além da CAT, o H_2O_2 pode ser reduzido pelo sistema da glutathiona, no qual a glutathiona peroxidase utiliza a glutathiona reduzida (GSH) para detoxificar o peróxido, gerando glutathiona oxidada (GSSG). A glutathiona redutase, por sua vez, regenera a GSH a partir de GSSG, mantendo a capacidade antioxidante desse sistema (Halliwell & Gutteridge, 1999).

O $\text{O}_2^{\cdot-}$ pode ainda reagir com outras substâncias presentes nos organismos e promover nitrosilação de enzimas e proteínas e peroxidação lipídica. A ação das espécies reativas de nitrogênio pode levar a formação de compostos como a 3-nitrotirosina, sendo esse utilizado como marcador biológico para dano oxidativo e também de malondialdeído (MDA), um produto formado por meio da decomposição de hidroperóxido lipídico, que pode ser determinado a partir da sua reação com o ácido tiobarbitúrico (TBA). Assim, por meio da quantificação desses biomarcadores, é possível determinar a extensão do dano causado pelo estresse oxidativo (MAYNE, S, 2003).

2.3.2 DANO CAUSADO PELO ESTRESSE OXIDATIVO AO ENCÉFALO E FÍGADO

O cérebro é um dos órgãos suscetíveis ao estresse oxidativo, uma vez que nesse tecido há um alto consumo de oxigênio, podendo ocasionar a formação de radicais livres (Bailo, Paula Sienes, 2022). Além disso, o cérebro possui elevadas concentrações de ferro e cobre, bem como elevadas concentrações de lipídeos, favorecendo a peroxidação lipídica. Somando-se a alta suscetibilidade ao dano oxidativo, os tecidos cerebrais são compostos principalmente de neurônios terminais e as células da neuroglia, o que não o permite restabelecer as células lesionadas com tanta facilidade como os outros tecidos (Andersen, J. K.; Nat. 2004).

Além da formação de radicais livres, a ciclofosfamida induz dano neural ao inibir vias antioxidantes endógenas como a via de sinalização do fator nuclear eritroide 2 (Nrf2). Em condições de estresse, o Nrf2 não é degradado normalmente, do contrário, ele escapa do processo de degradação e se direciona para o núcleo onde se liga a elementos de resposta antioxidantes, promovendo a

ativação da maquinaria de genes-alvo antioxidantes como heme oxigenase-1 (HO-1) e enzimas glutathione redutase (GR). Desse modo a ciclofosfamida é capaz de limitar a ação antioxidante do organismo no hipocampo e no córtex (Ibrahim, K. M.; Darwish, S., 2023).

No fígado, a terapia com antineoplásicos pode levar a problemas como esteatose hepática, redução da eficácia terapêutica e diminuição da resposta a outros fármacos em função do fígado ser o principal órgão que atua no metabolismo desses medicamentos, incluindo a ciclofosfamida. Para além disso, os subprodutos do metabolismo da ciclofosfamida, como a acroleína, promovem a formação de radicais livres, os quais levam a peroxidação dos lipídeos de membrana, promovendo maiores concentração de MDA, bem como a redução dos concentração de GSH e da atividade de enzimas antioxidantes, como a SOD (Oyagbemi *et al.* 2016).

2.4. ALECRIM-DO-CAMPO (*BACCHARIS DRACUNCULIFOLIA*)

A *Baccharis dracunculifolia* (Bd), também conhecida popularmente como alecrim-do-campo ou vassourinha, pertencente à família Asteraceae, a qual a camomila e dente-de-leão também estão presentes. Essa espécie é amplamente distribuída por regiões tropicais da América do Sul, como Brasil, Argentina, Paraguai, Uruguai e Bolívia (Heiden, G. 2022). No território brasileiro, essa planta pode ser encontrada principalmente no centro-oeste, sul e sudeste do país (Vieira, N. K. 2011). Na medicina popular, o principal uso do alecrim decorre do preparo de chás das folhas para tratamento de problemas hepáticos e estomacais, mas também há relatos de uso de infusão das flores para tratamento de úlceras gástricas (Bonin, E. *et al.*, 2020; Salazar *et al.*, 2018).

Na literatura, a *Baccharis dracunculifolia* é considerada uma planta de ampla importância para as abelhas da espécie *Apis mellifera*, pois ela é uma das principais fontes para a produção de própolis-verde, um produto natural de grande importância para a sobrevivência do inseto, para indústria farmacêutica, alimentícia e de cosméticos. Para produção da própolis, a abelha coleta resina dos brotos e folhas jovens, os quais apresentam coloração verde, o que confere a coloração esverdeada da própolis (Salatino, A. *et al.*, 2005). Após a coleta, a resina é levada até a colmeia e, posteriormente, as abelhas adicionam secreções glandulares e cera a ela, formando, dessa forma, a própolis. A partir desse processo, as abelhas podem usar essa massa para proteção física da colmeia e também para evitar a propagação de vírus e bactérias. Para o ser humano, a própolis-verde pode ser usada para a produção de medicamentos em função de diversas propriedades farmacológicas como

atividade antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana, antifúngica e antitumoral. (Lima *et al.*, 2019).

Estudos que caracterizam o perfil fitoquímico da *Baccharis dracunculifolia* identificaram principalmente a presença de sesquiterpenos, flavonoides e compostos fenólicos. Nos estudos analíticos foi utilizado cromatografia líquida de alta performance (HPLC), a qual detectou a presença de ácido cafeico, ácido ferúlico, ácido cumárico, ácido cinâmico, aromadendrina-4'-O-metil éter, isosacuranetina, drupanina, artemelina C, bacharina, ácido 2,2-dimetil-6-carboxietenil-2H-1-benzopirânico. Ademais, trabalhos que utilizaram cromatografia gasosa (CG) identificaram compostos como α -pineno, β -pineno, limoneno, β -cariofileno, aromadendreno, α -humuleno, germacreno D, biciclogermacreno, δ -cadineno, (E)-nerolidol, espatulenol, viridiflorol, guaíol e α -muurolol (Bolhlmann *et al.*, 1981; Park *et al.*, 2002; Casagrande, 2019; Bastos, 2001; Alencar, *et al.* 2005; Paroul *et al.*, 2016; Tomazolli, 2020; Domingos, 2024).

Em função da variedade de metabólitos secundários, diversos autores relatam em seus trabalhos, o amplo espectro de atividades farmacológicas da *Baccharis dracunculifolia*. Desse modo, a tabela 1 demonstra que o alecrim pode desempenhar atividades anti-inflamatórias, antioxidantes, antimicrobianas, antiparasitárias, antitumoral, bactericida e bacteriostática, imunomoduladora, entre outros.

Tabela 1-Atividade farmacológica dos metabólitos secundários presentes na *Baccharis dracunculifolia*

Constituintes fitoquímicos	Atividade farmacológica	Referências
Artemelina C	Anti-inflamatória, Antioxidante, Antitumoral, Antimicrobiana, Antiparasitária	Beserra <i>et al.</i> , 2020
Ácido <i>p</i> -cumárico	Anti-inflamatória, Antimicrobiana, Antitumoral	Santos <i>et al.</i> , 2012
E-Spatulenol	Antioxidante, Antibacteriana, Citotóxico	Okuro <i>et al.</i> , 2026

Drupanina (Ácido 3-prenil-p-cumárico)	Anti-inflamatória intestinal, Sequestradora de radicais	FIGUEIREDO-RINHEL <i>et al.</i> , 2017
Baccharina	Antitumoral e Imunomoduladora	Maganeli, 2025
Ácido cafeico	Imunomoduladora, Inibição de NF-kB	MUHEYUDDEEN <i>et al.</i> , 2025.
Acacetina	Antimicrobiana e Antileishmanial	Gazim ZC <i>et al.</i> , 2022
Naringenina	Antimicrobiana e Antitumoral	Da Silva Monteiro <i>et al.</i> , 2022
E-Nerolidol	Bactericida e Bacteriostática	Klopell <i>et al.</i> , 2007
Ácido ferúlico	Antioxidante	Lemos, 2007
β -Pino	Antioxidante	Santos <i>et al.</i> , 2012

Fonte: autoria própria

Um dos principais campos de estudos sobre as atividades farmacológicas da *B. dracunculifolia* é sobre a atividade antioxidante em diferentes modelos de doença. França TCS *et al.*, 2022, demonstraram em seus estudos que, após induzir colite em camundongos suíços, por meio da administração de Dextran Sulfato de Sódio (DSS), foi possível reduzir o índice de atividade da doença, para além de promover o aumento da atividade antioxidante no cólon e hipocampo e reduzir atividade da mieloperoxidase, bem como os concentração de IL-6 em animais com colite (França *et al.*, 2022). Além disso, Costa *et al.*, 2019, demonstraram em seus trabalhos que ao administrar extrato hidroalcoólico da *Baccharis dracunculifolia* em animais com úlcera gástrica induzidas por ácido acético, foi possível não somente reduzir a área da úlcera, mas também potencializar a atividade da SOD, GSH e aumentar a concentração de mieloperoxidase (Costa *et al.*, 2019). Em animais com

obesidade e diabetes mellitus, a administração de extrato de *Baccharis dracunculifolia* resultou no aumento dos concentrações séricas de insulina, evidenciando também que essa planta é capaz de promover a preservação das ilhotas pancreáticas e reduzir os danos celulares irreversíveis que esses modelos de doenças podem provocar (Hocayen, 2016).

2.5. SISTEMAS NANOESTRUTURADOS

As emulsões podem ser definidas como sistemas de dispersão entre dois líquidos os são imiscíveis. A composição desses sistemas baseia-se na presença de uma fase oleosa e uma fase aquosa, as quais necessitam de um tensoativo para que essa estrutura se mantenha estável. A presença do emulsificante torna-se imprescindível para a estabilidade da emulsão, pois ele é responsável por diminuir a energia superficial por unidade de área, ou seja, reduz a tensão interfacial entre as fases. Sendo assim, as emulsões podem ser usadas para desenvolver nanomulsões, o quais são sistemas que apresentam gotículas nas proporções de nanômetros. Esses sistemas possuem alta eficiência para melhorar a biodisponibilidade de fármacos poucos solúveis, melhoram a eficácia e permitem que algumas moléculas alcancem os tecidos alvos com maior facilidade (Kumar *et al.*, 2024).

As nanoestruturas são estruturas que podem desempenhar a mesma função de semi-sólidos e de líquidos, sem que haja problemas relacionados à irritação e eficácia em peles e mucosas (Zeferino, 2022). Além disso, diversos relatos literários indicam que o uso de estruturas nanoestruturadas, como a nanoemulsão, são capazes de potencializar tratamentos de diversas doenças. Brito, 2022, observou que ao utilizar nanoemulsões à base de óleo-resina de copaíba como carreador de ácido betulínico, o sistema passou a apresentar boa estabilidade, solubilização do composto e potencial citotóxico em células de linhagens tumorais, indicando uma nova estratégia para tratamento de câncer (Brito, 2022). Em outro estudo, proposto por Silva, 2023, a nanoemulsão de luteolina melhorou a biodisponibilidade do flavonoide, para além de permitir efeito oral em menor dose, levando a melhora na atividade analgésica e anti-inflamatória em modelos animais, indicando, inclusive desempenho superior ao da luteolina pura em algumas doses (Silva, 2023).

Para compostos naturais, as nanoemulsões podem melhorar a solubilidade de compostos pouco hidrossolúveis, melhorando a absorção e potencializando o efeito biológico (Bruxel *et al.*,

2012) . Assim, o presente trabalho busca investigar se o extrato de *Baccharis dracunculifolia*, ou a nanoemulsão contendo o mesmo extrato é capaz de promover melhora nos danos oxidativos ao encéfalo e fígado causados pela ciclofosfamida em modelo animal.

3. OBJETIVOS

3.1 GERAIS

Avaliar o efeito protetor do extrato de alecrim-do-campo e da formulação contendo extrato sobre o balanço oxidativo causado pela ciclofosfamida ao encéfalo e ao fígado de camundongos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Avaliar os níveis de TBARS no encéfalo e fígado de animais expostos à ciclofosfamida e que receberam tratamento com extrato de alecrim-do-campo ou formulação nanoestruturada contendo extrato de alecrim-do-campo.
- b) Determinar a atividade da CAT, da SOD e a concentração de GSH e de sulfidrilas no fígado e encéfalo de animais tratados com ciclofosfamida e que receberam extrato de alecrim-do-campo ou formulação nanoestruturada contendo extrato de alecrim-do-campo.
- c) Comparar o efeito antioxidante entre o extrato livre e a nanoemulsão contendo o extrato.

4. METODOLOGIA

4.1 COLETA DO MATERIAL VEGETAL E PREPARO DO EXTRATO

Durante o verão foram coletadas partes aéreas da planta *Baccharis dracunculifolia*, no período da manhã na região da mineradora Samarco S.A.A. Assim, após a coleta, as amostras foram envoltas em plásticos e transportadas até o Laboratório de Fisiologia Cardiovascular e Endócrina (LFEC), onde foram selecionadas e pesadas. Posteriormente, as folhas foram imergidas em solução de etanol 99% por um período de 10 dias, em uma proporção de 1:1,5. Depois do período decorrido de 10 dias, a fase líquida foi filtrada e o volume de etanol foi repostado respeitando a proporção previamente estabelecida. Ao todo, foram realizados três procedimentos de maceração por extração etanólica. Por fim, ao final da terceira maceração, as fases líquidas filtradas foram misturadas e levadas para a evaporação a 86 mBar de pressão $\pm 40^{\circ}\text{C}$ (GRANCE, 2008). Assim, o fluido obtido foi colocado em estufa para secagem final em temperaturas de $\sim 40^{\circ}\text{C}$, para obtenção do extrato etanólico de alecrim-do-campo.

Um exemplar da planta foi adquirido e reservado no herbário da instituição, catalogado sob código OUPR46113 e realizado o cadastro no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SISGEN) sob nº A91F793 (anexo I).

4.2 CARACTERIZAÇÃO POR ANÁLISE CROMATOGRÁFICA

Para caracterização fitoquímica foi realizada a dosagem de fenólicos, flavonoides e análises de compostos voláteis. Para análise cromatográfica foi utilizada a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) acoplada a detector de arranjo de diodos. O processo de caracterização foi realizado previamente pelo trabalho de Gonçalves, 2025. O rendimento do extrato foi de 20,74%. As dosagens indicaram teores de compostos fenólicos de 115,82 $\mu\text{g}/\text{mg}$, expressos em equivalente de ácido gálico (EAG), e de flavonoides de 12,1 $\mu\text{g}/\text{mg}$, expressos em equivalente de quercetina (EQ). Os valores foram calculados a partir das equações lineares dos padrões utilizados (Gonçalves Oliveira, 2025).

4.3 PREPARO DA FORMULAÇÃO NANOESTRUTURADA

A formulação contendo extrato de alecrim-do-campo foi desenvolvida e patenteada, e possui registro no Instituto Nacional da Propriedade Industrial-INPI. Seu depósito ocorreu em 02/06/2022, e seu número do registro é BR10202201082.

A formulação é caracterizada como uma emulsão em nanômetros do tipo água e óleo -nanoemulsão- no qual o elemento carregado é o extrato etanólico de alecrim-do-campo. Para constituição da fase oleosa usa-se óleo de girassol, emulsificante Croduret™ 50 e também surfactante Crill 3. Já para a fase aquosa utiliza-se água ultrapura. Em um primeiro momento, os componentes para preparo da nanoemulsão, sendo eles o extrato, os componentes oleosos e os tensoativos ficaram por um intervalo de uma hora em banho de ultrassom. Posteriormente, a fase oleosa e a fase aquosa foram aquecidos separadamente a 80°C, misturadas por intermédio de agitação mecânica até que se atingisse a temperatura ambiente.

Após a finalização, o material foi armazenado a temperatura de 4 °C e analisado após 24 horas por meio de microscopia para identificação de separação entre as fases. Em seguida, realizou-se caracterização de pH, tamanho de gotícula, índice de polidispersão e potencial zeta.

4.4 GRUPOS EXPERIMENTAIS E TRATAMENTO *IN VIVO*

Para a realização do experimento, os camundongos machos C57BL/6L adultos, com idades médias de 6 a 8 semanas, provenientes do Centro de Ciências de Animais (CCA) da Universidade Federal de Ouro Preto-Protocolo nº- 8522301023 (Anexo II), foram divididos em grupos da seguinte forma:

- 1- Grupo controle: receberam água (veículo do extrato, v.o) durante 7 dias e no sétimo dia, 1 hora antes da administração de salina (veículo de ciclofosfamida, i.p);
- 2-Grupo controle + extrato: receberam o extrato de alecrim-do-campo (Bd) na concentração de 50 mg/kg, (v.o), durante 7 dias e no sétimo dia, 1 hora antes da administração de salina (i.p);
- 3-Controle + formulação+extrato: receberam a formulação mais o extrato (veículo do extrato formulado, v.o) durante 7 dias e no sétimo dia, 1h antes da administração de salina (i.p);

4-Ciclofosfamida: receberam água (v.o) durante 7 dias e no sétimo dia, 1h antes da administração em dose única de ciclofosfamida (300mg/kg, i.p);

5-Ciclofosfamida + extrato: receberam o extrato de alecrim-do-campo (Bd) (50mg/kg, v.o), veiculado em água, durante 7 dias e no sétimo dia, 1h antes da administração em dose única de ciclofosfamida (300mg/kg, i.p);

6-Ciclofosfamida + formulação com extrato: receberam a formulação contendo o extrato (nBd) (50mg/kg, v.o) durante 7 dias e no sétimo dia, 1h antes da administração em dose única de ciclofosfamida (300mg/kg, i.p);

Os animais foram anestesiados com uretano (1,25g/Kg, i.p) e eutanasiados por exsanguinação, depois das 24 horas após o sétimo dia de experimentação. Posteriormente a eutanásia, foi removido o encéfalo e fígado para análise da atividade da CAT, SOD, sulfidrilas, GSH e peroxidação lipídica. O modelo experimental para tratamento com dose de ciclofosfamida e tempo foi baseado em estudos anteriores (Abraham, Rabi, 2011; Goudarzi *et al.*, 2017; Temel *et al.*, 2020; Sousa *et al.*, 2021).

A dose escolhida, 50 mg/kg, para tratamento dos animais foi selecionada de acordo com trabalhos anteriores realizados pelo LFEC, o qual Carlos Batista *et al.*, 2024 observaram atividade anti-hipertensiva em modelo de hipertensão arterial sódio-dependente.

4.5 AVALIAÇÃO DA MASSA CORPORAL

Para a avaliação da massa corporal, os animais foram pesados antes de iniciar o tratamento (T0), no sétimo dia do tratamento (T7) e 24h posterior a aplicação da ciclofosfamida (T8).

4.6 AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE SULFIDRILAS

Grupos tíois foram mensurados ao triturar amostra de encéfalo e fígado em 1 mL de PBS (pH 7,4) e centrifugado a 10.000 rpm durante 10 minutos à 4°C. Em um eppendorf, foi adicionado 20 µL do sobrenadante, 72 µL de tampão Tris HCl 0,2 M (pH 8,2), 24 µL de DTNB e 384 µL de metanol. Em seguida, homogeneizou-se em vórtex e centrifugou-se em 13.000 rpm durante 15 minutos em TA. A curva padrão foi preparada a partir de L-cisteína 500 µM/L (2,4 mg/mL) em solução TEA

0,002 M e feita diluição seriada com concentrações de 500 à 78,125 MM/L. A leitura foi realizada no equipamento Tecan (Molecular Devices) em 412 nm. Através da equação da reta, os resultados encontrados foram expressos em umol/mg de proteína (Ellman GL., 1959).

4.7 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA CAT

A determinação da decomposição da CAT no encéfalo e fígado foi realizada através da homogeneização de parte do tecido com PBS pH 7,4 seguido por centrifugação a 10.000 rpm e uma temperatura de 4 °C por um intervalo de 10 minutos. Posterior a centrifugação, foi coletado 10µL de sobrenadante adicionando-o a 590 µL de PBS contendo peróxido de hidrogênio em cubetas de quartzo com agitador magnético. Logo de imediato, após a agitação, verificou-se a velocidade de decomposição do peróxido de hidrogênio por um período de 120 segundos em uma absorbância de 0,240 nm. Para determinação dos valores de decomposição, subtraiu-se o valor de absorbância inicial do valor de absorbância final. Os valores obtidos foram expressos em UCAT/mg de proteína (Beers; Sizer, 1952).

4.8 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA SOD

Para determinação da atividade da SOD em encéfalo e fígado foram triturados em PBS pH 7,4, centrifugados a 10.000 rpm à temperatura de 4 °C por um período de 10 minutos. Para seguimento do ensaio, foi pipetado um volume de 1,5 µL do sobrenadante de cada amostra à uma placa de 96 poços. Posteriormente, foi adicionado 127 µL de tampão fosfato, seguidos de 6 µL de MTT e por fim 15 µL de pirogalol. Posteriormente, a placa foi acondicionada em estufa, à 37°C por um período de 5 minutos e, posteriormente, a reação foi interrompida com a adição de 150 µL de dimetilsulfóxido (DMSO). A leitura da absorbância foi realizada por meio de espectrofotômetro, na faixa de 570 nm. Para realização dos cálculos, considerou-se que a cada uma unidade de SOD é capaz de oxidar 50% do pirogalol, sendo assim, o resultado foi expresso em U/mg de proteínas (Marklund; Marklund, 1974).

4.9 AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE GSH

Para avaliação da concentração de GSH o encéfalo e o fígado foram homogeneizados em PBS pH 7,4 seguido por centrifugação a 3000 rpm e uma temperatura de 4 °C por 30 minutos. Posteriormente, coletou-se o sobrenadante, adicionado 100µL do homogenato em 100µL de ácido tricloroacético (0,0125%), que foi mantido no gelo por 30 minutos e posteriormente centrifugado a 3000rpm por cerca de 15 minutos a 4 °C. Em seguida, coletou-se 100µL da amostra e pipetou em uma placa de 96 poços juntamente com 200µL de Tampão Tris pH 8 e 5µL de ácido 5,5-ditiobis (2-nitrobenzoico). Desse modo, quando o ácido entrar em contato com o grupo SH-Tiol dos grupos sulfidrílicos foi gerado uma coloração amarela, sendo essa analisada em um espectrofotômetro a 415 nm. Então, dividiu-se o valor encontrado pela concentração de proteínas, expressando os resultados em µg GSH/mg de proteína (Simplicio *et al*, 2015).

4.10 AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE TBARS

Para a dosagem de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA) o encéfalo e fígado foram triturados em 1 mL tampão (PBS pH 7,4), posteriormente centrifugado à 10.000 rpm, numa temperatura de 4°C. Assim, retirou-se 250 µL do sobrenadante e foi acrescido a ele o ácido tricloroacético (TCA), ácido tiobarbitúrico (TBA) e reagente butil-hidroxitolueno (BHT) para reação em aquecimento a 95°C em banho seco, por um intervalo de 15 minutos. Posteriormente, as amostras foram resfriadas em gelo por 5 minutos, levadas ao vórtex para agitação e centrifugadas. Assim, o sobrenadante foi pipetado em uma placa de 96 poços para a leitura em 535 nm. Também foi construída uma curva padrão de 1,1,3,3-Tetramethoxypropano (TMP) 500 µM em diluições seriadas, a fim de se obter uma equação da reta e, assim, podendo expressar os dados em nmol/mg de proteína (Kohn; Liversedge, 1944).

4.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise dos resultados foi utilizado o programa estatístico GraphPad Prism 8 para Windows e expressos como média ± erro padrão da média (EPM). Ainda, para comparar os grupos,

foi utilizada a análise de variância (ANOVA One e Two Way) seguida de pós-teste de Tukey. Diferenças significativas foram consideradas quando valores de $p < 0,05$.

4.12 INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

A ferramentas de inteligência artificial generativa descrita abaixo foi utilizada sob supervisão dos autores, e em conformidade com a portaria do CNPq nº2.664/2026. Todas as decisões e conteúdos são de responsabilidade dos autores.

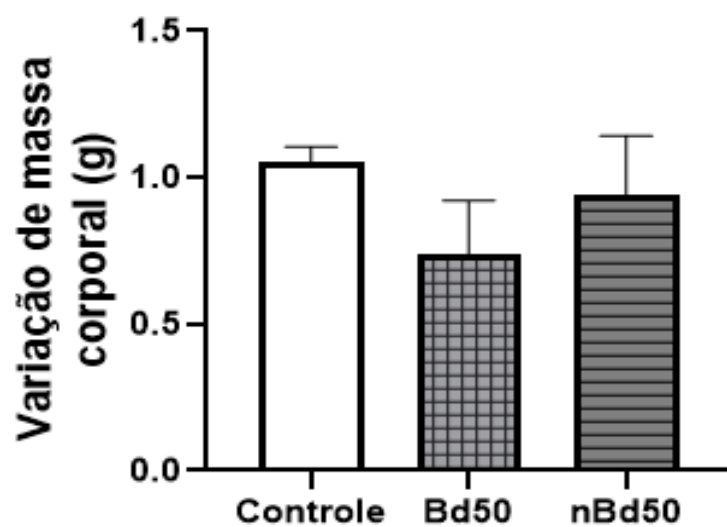
Notebook LN: Usado para encontrar os artigos

Perplexity.ai: Usado para encontrar artigos

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 MASSA CORPORAL

Figura 1- variação de massa corporal



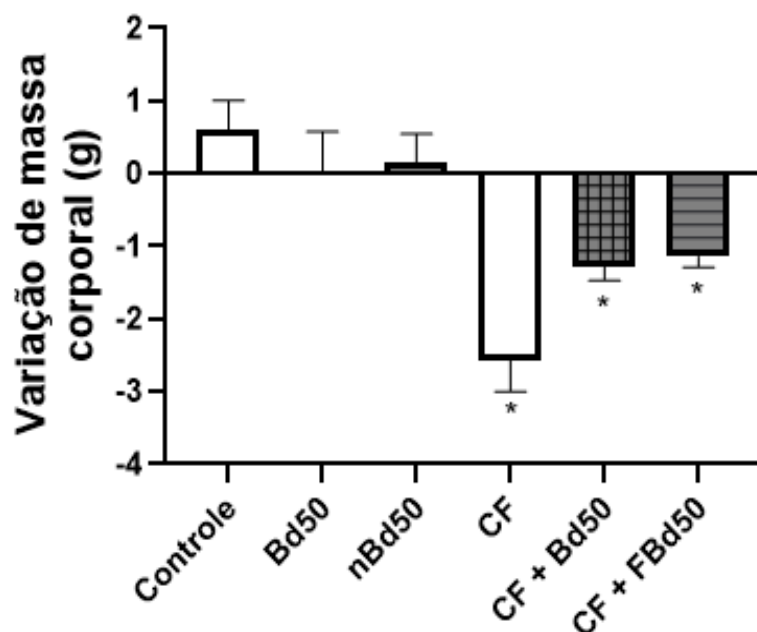


Figura 1: Descreve a variação do peso entre o intervalo de T0 à T7, o que corresponde ao tempo do pré-tratamento com o extrato livre e a nanoemulsão contendo o extrato (gráfico 1). O gráfico 2 refere-se a variação de peso no período posterior de 24 horas após administração da ciclofosfamida (T7 à T8), referente ao tempo de 24 horas após administração de ciclofosfamida. CF (ciclofosfamida), CF+Bd50(ciclofosfamida+extrato) F+FBd50 (ciclofosfamida+nanoemulsão contendo o extrato). N= 15 animais. * $p<0,05$ versus controle.

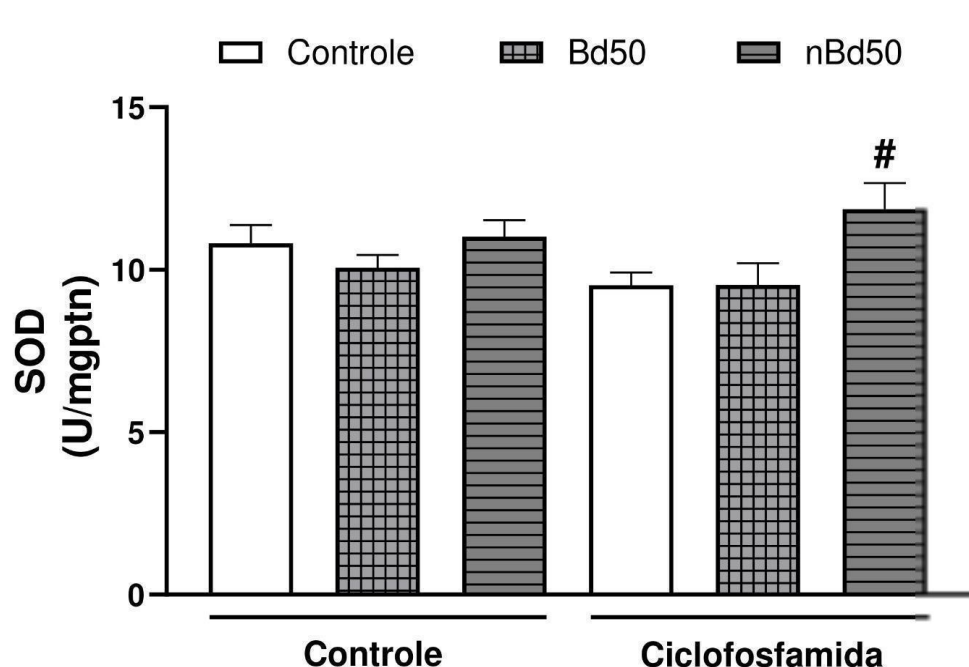
Segundo Garcia (2015), foi possível observar que, camundongos fêmeas Swiss, ao receberem ciclofosfamida em doses de 150 mg/kg em um primeiro momento e 100 mg/kg 4 dias depois, tiveram perda significativa de 24% da sua massa corporal (Garcia, 2015). Assim como o estudo anterior, o presente trabalho também observou redução significativa na perda de massa corporal ($p<0,05$) ao aplicar dose única de 300mg/kg de ciclofosfamida em camundongos machos. Embora os dois trabalhos tenham diferenças quanto ao modelo experimental, no que refere-se à linhagem do animal, esquema posológico e tempo, foi possível observar que o medicamento exerce efeito relevante sobre o peso dos animais, levando a redução na massa corporal. Adicionalmente, tanto no estudo anteriormente citado, quanto no presente trabalho, foi possível observar que os tratamentos prévios por 7 dias com suplementação de vitamina C 50 mg/kg, quanto o tratamento com doses de 50mg/kg de extrato Bd e nanoemulsão contendo Bd não foram capazes de prevenir a perda de peso dos

animais ao receberem a dose única de ciclofosfamida. Esses resultados sugerem que, nos modelos experimentais utilizados, os tratamentos não foram capazes de prevenir a redução de peso de forma significativa contra a toxicidade sistêmica induzida pelas doses de ciclofosfamida utilizadas.

5.2 DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE DA SOD

A figura 2 demonstra que apenas a administração de nanoemulsão contendo extrato de alecrim-do-campo (nBd50) aumentou a atividade da SOD no encéfalo ($p < 0,05$).

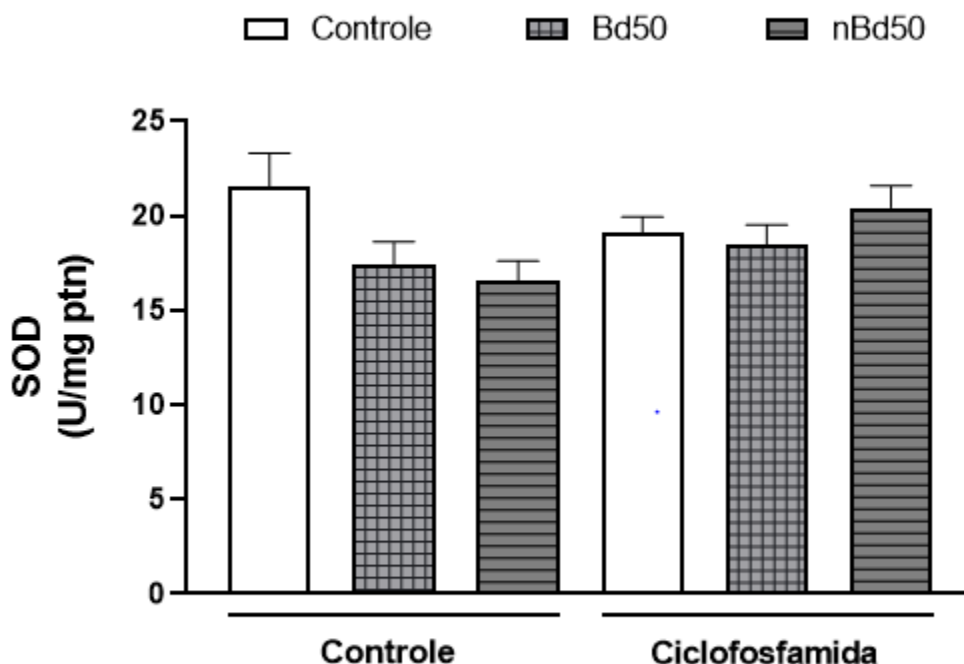
Figura 2- Avaliação da atividade da SOD no encéfalo



A figura 2: atividade da superóxido dismutase (SOD) no encéfalo de camundongos C57BL/6L, que foram tratados com extrato de *Baccharis dracunculifolia* ou nanoemulsão contendo extrato de *Baccharis dracunculifolia*, por um período de 7 dias e que receberam ciclofosfamida. Representação de diferença significativa entre grupo Bd50 e nBd50. CF+Bd50 (ciclofosfamida+extrato 50) CF+FBd50(ciclofosfamida+nanoemulsão contendo o extrato. N= 12 animais/grupo. # diferença significativa ($p < 0,05$).

A figura 3 demonstra que nenhuma das intervenções foram capazes de modificar a atividade da SOD no fígado ($p>0,05$) dos camundongos.

Figura 3- Avaliação da atividade da SOD no fígado



A figura 3: atividade da superóxido dismutase (SOD) no fígado de camundongos C57BL/6L, que foram tratados com extrato de *Baccharis dracunculifolia* ou nanoemulsão contendo extrato de *Baccharis dracunculifolia*, por um período de 7 dias e que receberam ciclofosfamida não expressa diferença significativa entre nenhum grupo. CF+Bd50 (ciclofosfamida+extrato 50) CF+FBd50 (ciclofosfamida+nanoemulsão contendo o extrato 50). N= 12 animais/grupo.

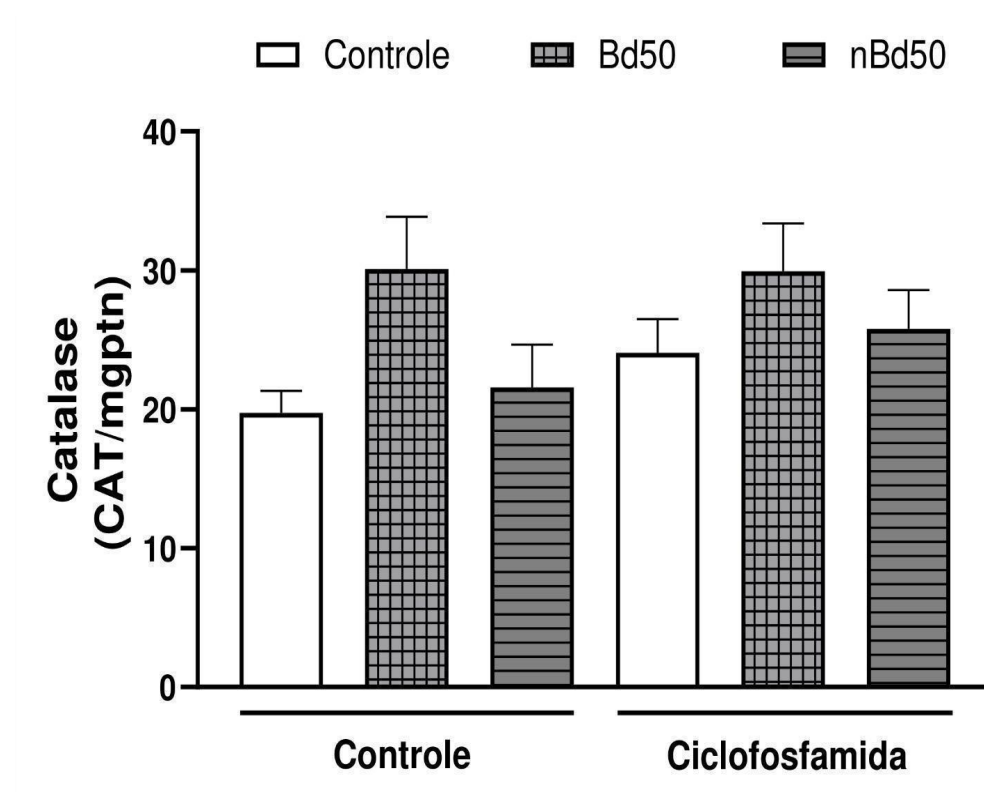
Ebokaiwe (2022) demonstraram que a quercetina, flavonoide presente na própolis-verde e também relacionada aos constituintes de *Baccharis dracunculifolia*, apresenta efeito neuroprotetor contra danos oxidativos induzidos pela ciclofosfamida, ao aumentar a atividade de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD) e a catalase (CAT). Entretanto, no presente estudo, não foram observadas alterações hepáticas ou encefálicas significativas após a administração de dose única de 300 mg/kg de ciclofosfamida, o que pode estar relacionado ao modelo experimental

adotado. Embora a ciclofosfamida seja reconhecida por induzir toxicidade hepática e neurotoxicidade por mecanismos associados ao estresse oxidativo, essas alterações podem depender do modelo animal, da dose, do tempo de exposição e da janela temporal de avaliação, como descrito em estudos que utilizaram 100 mg/kg em ratos BALB/c (Huang, 2019). Dessa forma, é possível que fígado e encéfalo não tenham apresentado lesão mensurável nas condições avaliadas, ainda que o fármaco seja capaz de desencadear alterações oxidativas em outros contextos experimentais.

5.3. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA CAT

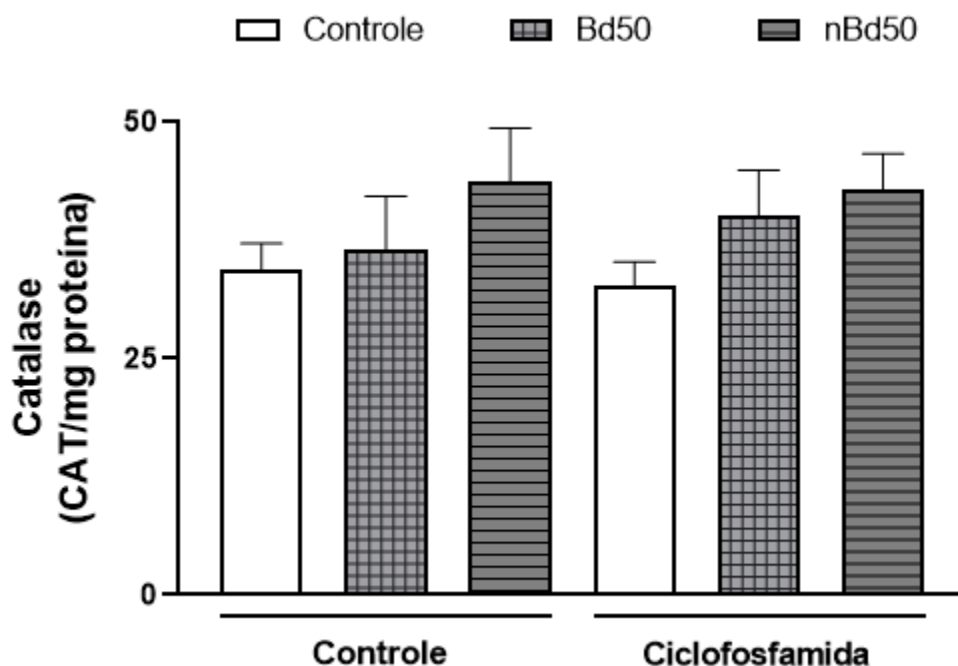
A figura 4 demonstra que nenhuma das intervenções foram capazes de modificar a atividade da CAT no encéfalo ($p>0,05$) dos camundongos. A figura 5 demonstra que nenhuma das intervenções foi capaz de modificar a atividade da CAT no fígado ($p>0,05$) dos camundongos.

Figura 4- Avaliação da atividade da CAT no encéfalo



A figura 4 : atividade da catalase no encéfalo de camundongos C57BL/6L, que foram tratados com extrato de *Baccharis dracunculifolia* ou nanoemulsão contendo extrato de *Baccharis dracunculifolia*, por um período de 7 dias e receberam ciclofosfamida.. CAT (catalase), CF+Bd50 (ciclofosfamida+extrato 50), CF+FBd50 (ciclofosfamida+nanoemulsão contendo o extrato 50). N= 15 animais.

Figura 5- Avaliação da atividade da CAT no fígado



A figura 5 : atividade da catalase no fígado de camundongos C57BL/6L, que foram tratados com extrato de *Baccharis dracunculifolia* ou nanoemulsão contendo extrato de *Baccharis dracunculifolia*, por um período de 7 dias e receberam ciclofosfamida. CAT (catalase), CF+Bd50(ciclofosfamida+extrato 50), CF+FBd50(ciclofosfamida+nanoemulsão contendo o extrato 50). N= 15 animais/grupo.

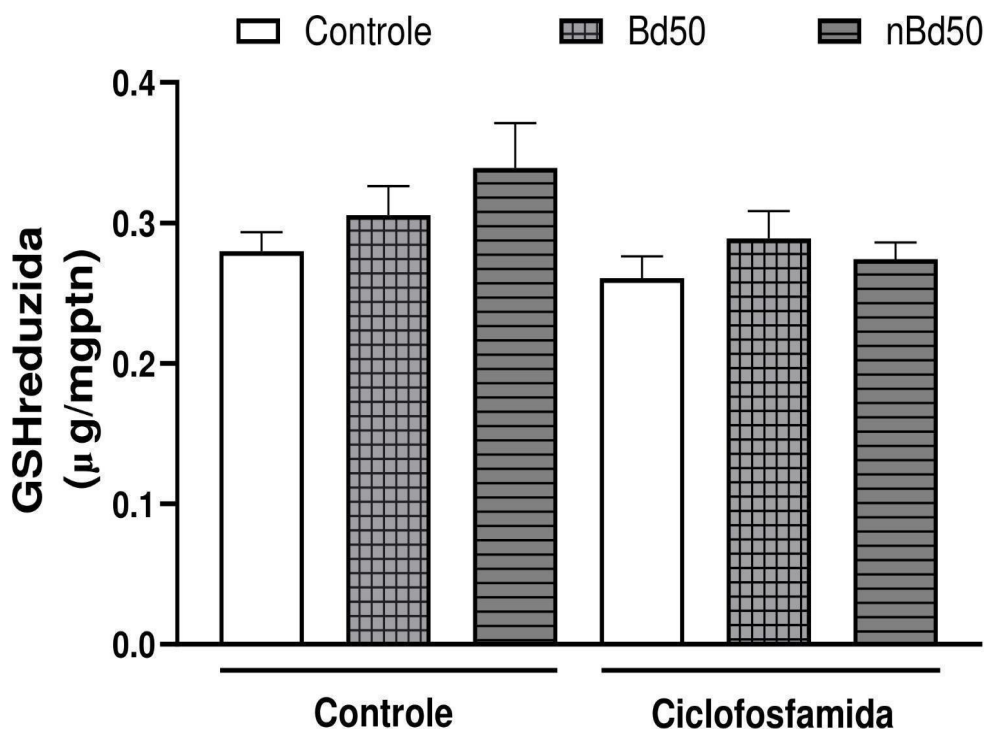
Oyagbemi (2016), demonstraram que o ácido gálico, um dos constituintes da própolis-verde e do extrato de alecrim-do-campo, desempenha papel neuroprotetor contra danos oxidativos, ao ser administrado em dose de 60 mg/kg em ratos Wistar, por um intervalo de 7 dias (Oyagbemi, 2016). Nesse modelo, a ciclofosfamida elevou os níveis cerebelares e cerebrais de malondialdeído, peróxido de hidrogênio e nitrito, ao mesmo tempo em que reduziu as atividades de catalase, superóxido dismutase e glutathione-S-transferase. Porém, em contraste com os achados do trabalho anterior, o

presente trabalho não demonstrou que a ciclofosfamida pode causar alterações nos níveis de catalase no encéfalo ou no fígado dos camundongos. Em estudos de neurotoxicidade induzidas por ciclofosfamida, as alterações cerebrais em CAT podem ser observadas com doses de 75 a 200 mg/kg e após períodos curtos de exposição, o que frequentemente associadas a reduções simultâneas de outros agente antioxidantes como GSH e SOD, bem como no aumento de MDA (Famurewa, A. *et al.*, 2023). Desse modo, a redução dos níveis de catalase nem sempre aparecem isoladamente, mas integrada a estado de desequilíbrio redox, inflamação e apoptose. Assim, pode-se compreender que a dose única de ciclofosfamida não tenha sido suficiente para produzir dano detectável nos níveis de catalase no encéfalo ou no fígado no momento da coleta (Althunibat, O. *et al.*, 2023).

5.4. AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE GSH

A figura 6 demonstra que nenhuma das intervenções foi capaz de alterar a concentração de GSH no encéfalo ($p > 0,05$) dos camundongos.

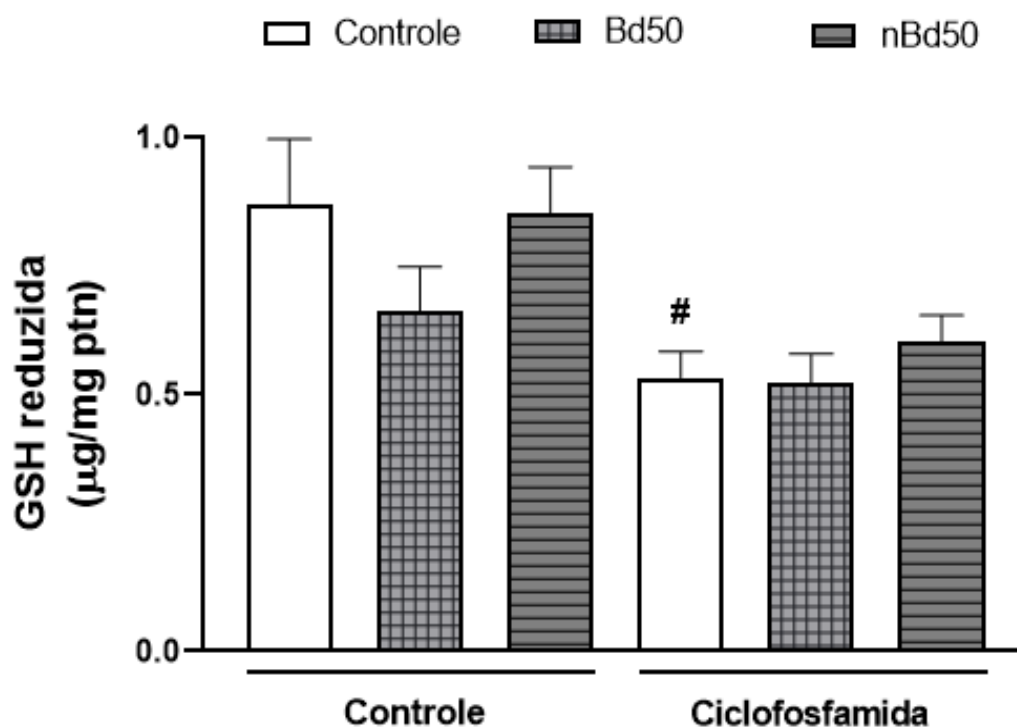
Figura 6- Concentração de GSH reduzida no encéfalo



A figura 6: Concentração GSH no encéfalo de camundongos C57BL/6L, que foram tratados com extrato de *Baccharis dracunculifolia* ou nanoemulsão contendo extrato de *Baccharis dracunculifolia*, por um período de 7 dias e receberam ciclofosfamida.). CF+Bd50(ciclofosfamida+extrato 50), CF+nBd50 (ciclofosfamida+nanoemulsão contendo o extrato 50). N= 13 animais/grupo.

A figura 7 demonstra que a ciclofosfamida reduziu a concentração de GSH no fígado ($p<0,05$) dos camundongos em comparação ao controle. Os pré-tratamentos com extrato não foram capazes de prevenir essa alteração ($p>0,05$).

Figura 7- Concentração de GSH reduzida no fígado



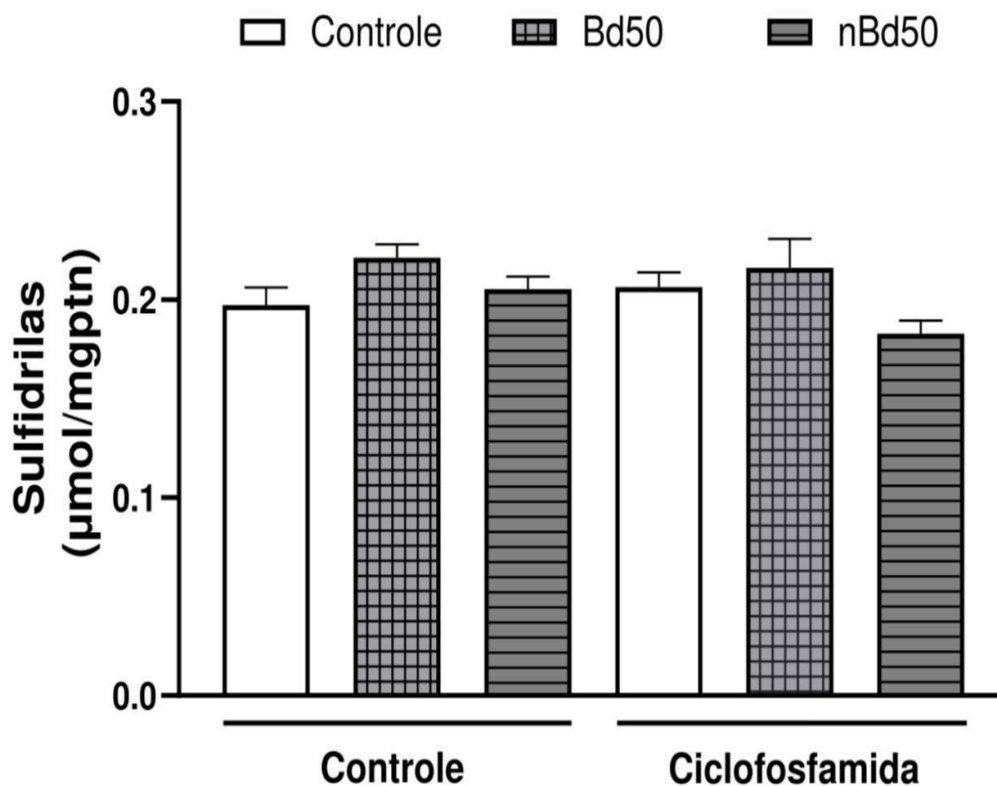
A figura 7: concentração de GSH no fígado de camundongos C57BL/6L, que foram tratados com extrato de *Baccharis dracunculifolia* ou nanoemulsão contendo extrato de *Baccharis dracunculifolia*, por um período de 7 dias e receberam ciclofosfamida. CF+Bd50(ciclofosfamida+extrato 50), CF+FBd50 (ciclofosfamida+nanoemulsão contendo o extrato 50) # diferença significativa $p<0,05$ versus controle. N= 13 animais/grupo.

Mishra (2022), demonstraram que o ácido ferúlico, derivado de ácidos fenólicos que compõem o própolis-verde e extrato de *Baccharis dracunculifolia*, ao ser administrado por um período de 14 dias em camundongos albinos, nas doses de 50 e 100 mg/kg v.o., é capaz de reverter o dano causado pela ciclofosfamida em células do hipocampo e do córtex ao aumentar os níveis de GSH nesses tecidos, bem como aumenta também a atividade de enzimas, como a catalase e a superóxido dismutase (Mishra, 2022). Porém, no presente trabalho, a dose única de ciclofosfamida não foi capaz de induzir efeitos nos níveis de GSH no encéfalo, o que pode estar relacionado com o tempo de administração do fármaco e no tipo de linhagem animal utilizado. Para além disso, nas análises do fígado, foi possível observar que a administração de ciclofosfamida foi capaz de diminuir os níveis de GSH no fígado dos animais que receberam uma dose de 300 mg/kg. Cengiz (2022), observou resultados semelhantes ao administrar dose de 200mg/kg em camundongos, indicando redução nos níveis de GSH no organismo desses animais (Cengiz, 2022). No fígado, a depleção de GSH é um dos marcadores mais robustos da toxicidade hepática induzida pela ciclofosfamida. Doses únicas de 150 a 200 mg/kg reduzem significativamente o GSH hepático, juntamente com a queda de SOD, CAT e GPx, e aumento de MDA (Hamzeh, M. *et al.*, 2018). Os efeitos observados nos níveis séricos de GSH podem estar relacionados com a influência da aldofosfamida, metabólito secundário gerado na metabolização da ciclofosfamida. Tal metabólito se liga rapidamente a estruturas que possuem grupos tiois, como a glutathione, gerando metabólitos inativos e consumindo os níveis intracelular de GSH (Alshahrani, S. *et al.*, 2022). Ademais, a administração de Bd50 e nBd50 não foram capazes de reverter os danos induzidos pelo medicamento em questão, o que pode estar relacionado ao tempo de pré-tratamento. Rezende (2014), em seu trabalho, pode observar que ao utilizar doses de 50 e 100 mg/kg de extrato de *Baccharis dracunculifolia* por 7 dias em ratos Wister que receberam doses de acetaminofeno, ocorria melhora nos níveis de GSH intracelular. Porém, ao comparar os dois trabalhos, é possível perceber que a diferença no modelo experimental utilizado pode impactar na diferença de achados entre os dois estudos. Novos estudos com tempos maiores de pré-tratamento utilizando o extrato e a nanoemulsão contendo o extrato torna-se interessante para avaliar o potencial terapêutico deles.

5.5. AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE SULFIDRILAS.

A figura 8 demonstra que nenhuma das intervenções foram capazes de alterar a concentração de sulfidrilas no encéfalo ($p>0,05$) dos camundongos.

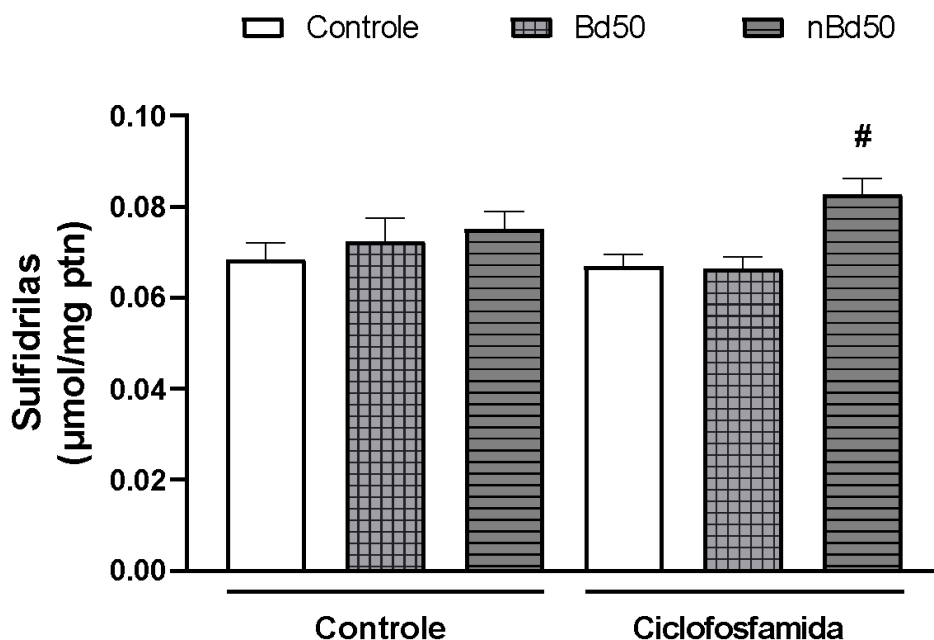
Figura 8- Concentração de sulfidrilas no encéfalo



A figura 8: atividade dos grupos sulfidrilas no encéfalo de camundongos C57BL/6L, que foram tratados com extrato de *Baccharis dracunculifolia* ou nanoemulsão contendo extrato de *Baccharis dracunculifolia*, por um período de 7 dias e receberam ciclofosfamida.). CF+Bd50(ciclofosfamida+extrato 50), CF+FBd50(ciclofosfamida+nanoemulsão contendo o extrato 50). N= até 18 animais.

A figura 9 demonstra que apenas a administração de nanoemulsão contendo extrato de alecrim-do-campo (nBd50) aumentou a concentração de sulfidrilas no fígado ($p<0,05$) dos camundongos.

Figura 9- Concentração de sulfidrilas no fígado



A figura 9: atividade dos grupos sulfidrilas no encéfalo de camundongos C57BL/6L, que foram tratados com extrato de *Baccharis dracunculifolia* ou nanoemulsão contendo extrato de *Baccharis dracunculifolia*, por um período de 7 dias e receberam ciclofosfamida.). CF+Bd50 (ciclofosfamida+extrato 50), CF+FBd50 (ciclofosfamida+nanoemulsão contendo o extrato 50). N= até 18 animais.

Os grupos sulfidrilas, também chamados de grupos tiois, são importantes componentes do sistema antioxidante. Em ensaios bioquímicos, esses compostos podem ser utilizados como biomarcadores do sistema redox, no qual o aumento dos seus níveis podem indicar ação redutora do sistema antioxidante e a sua baixa pode indicar consumo das defesas antioxidantes e aumento no estresse oxidativo (Ellman, G. L, 2015).

Em um estudo utilizando ratos Wistar machos, os quais receberam uma dose única 200 mg/kg i.p. de ciclofosfamida, foi possível observar que o fármaco produziu lesão aguda em fígado, rim e cérebro 24 horas após a administração, com aumento da peroxidação lipídica e queda das defesas antioxidantes, efeito atenuado por ácido elágico administrado por via oral por 6 dias nas doses de 10–40 mg/kg (Sahu; Nirala; Bhadauria, 2026). De mesmo modo, uma dose de 75 mg/kg i.p. de ciclofosfamida no 14º dia de tratamento com resveratrol e coenzima Q10 a 20 mg/kg, em 35 ratos

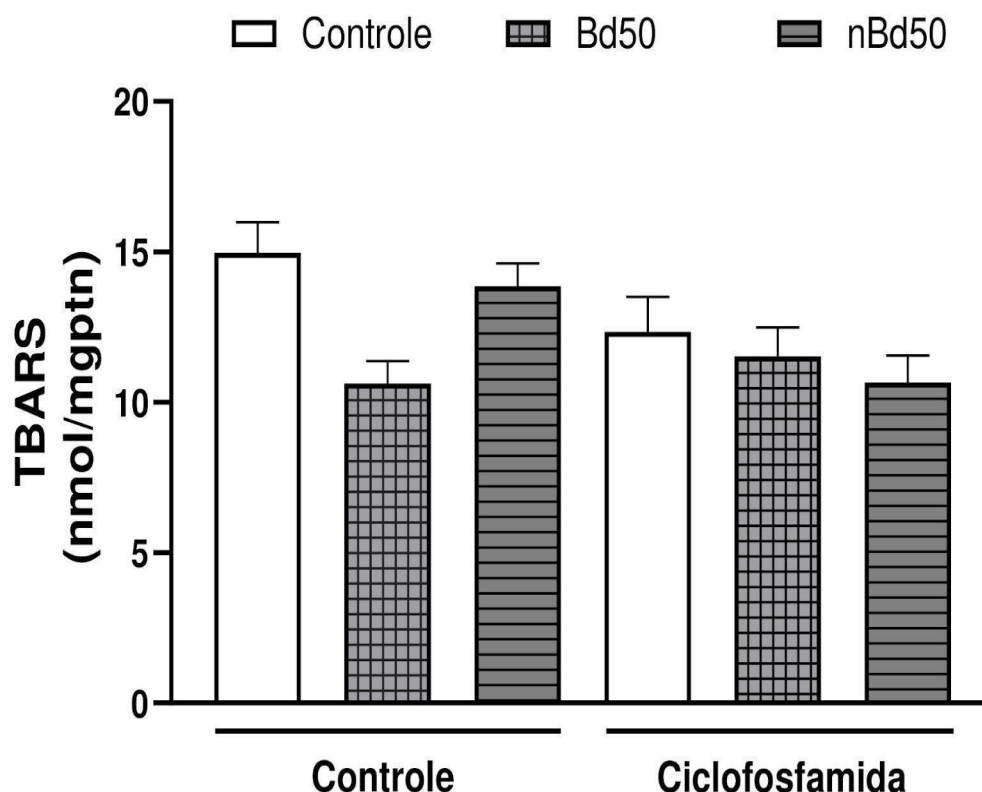
Wistar albinos machos elevou MDA e reduziu GSH, SOD e CAT em sangue, fígado, rim, cérebro, coração e testículo (Akbel *et al.*, 2024). O presente trabalho não observou danos oxidativos no encéfalo e no fígado de camundongos causados pela administração de dose única de 300 mg/kg, em comparação com os estudos anteriormente citados. Tais diferenças podem estar relacionadas com o modelo experimental utilizado.

Para as análises do fígado, o tratamento com doses de 50 mg/kg de nanoemulsão contendo o extrato foi capaz de aumentar os níveis de sulfidrilas neste tecido em comparação com o grupo controle, o que sugere reforço da defesa antioxidante pelo grupos sulfidrilas. Extratos da espécie *Baccharis dracunculifolia* apresentam alto teor de compostos fenólicos e flavonoides, com presença de catequina, ácido cafeico, ácido *p*-cumárico, ácido ferúlico, rutina e pinocembrina, moléculas associadas à atividade antioxidante (Lurckevicz *et al.*, 2021; Casagrande *et al.*, 2018). Em modelo de mitocôndrias hepáticas isoladas de rato, o extrato glicólico de *Baccharis dracunculifolia* reduziu a geração basal de H₂O₂ e preveniu a oxidação do lipídios de membrana, grupos tiólicos proteicos e GSH, o que indica proteção direta sobre alvos redox hepáticos (Guimarães *et al.*, 2012). Além disso, em ratos diabéticos tratados por gavagem com 50 mg/kg do extrato por 28 dias, houve redução da peroxidação lipídica hepática e renal (Pereira *et al.*, 2022). Assim, ao comparar os resultados obtidos no presente trabalho com outros estudos citados anteriormente, pode-se entender que o aumento de sulfidrilas no fígado neste estudo pode ser uma resposta antioxidante precoce e hepatoprotetora da nanoemulsão contendo extrato, mesmo na ausência de lesão oxidativa após dose única de ciclofosfamida.

5.6. AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE TBARS

A figura 10 demonstra que nenhuma das intervenções foram capazes de alterar a concentração de TBARS no encéfalo ($p > 0,05$) dos camundongos.

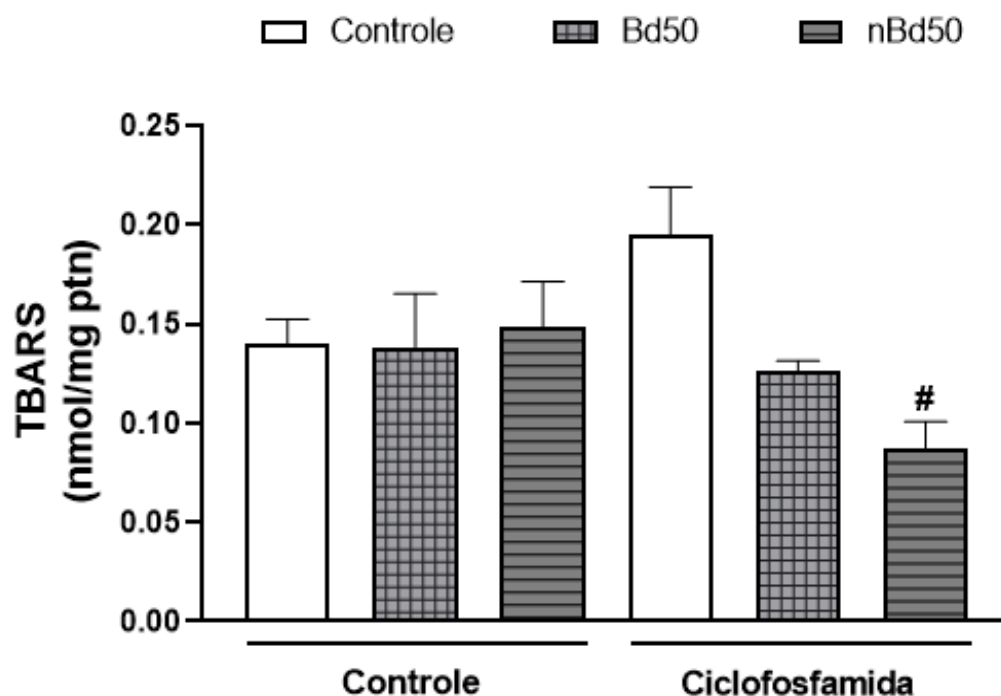
Figura 10- Concentração de TBARS no encéfalo



A figura 10: atividade das espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico no encéfalo de camundongos C57BL/6L, que foram tratados com extrato de *Baccharis dracunculifolia* ou nanoemulsão contendo extrato de *Baccharis dracunculifolia*, por um período de 7 dias e receberam ciclofosfamida.). CF+Bd50(ciclofosfamida+extrato 50), CF+FBd50(ciclofosfamida+nanoemulsão contendo o extrato 50). N= até 18 animais.

A figura 11 demonstra que a administração de ciclofosfamida não alterou a concentração de TBARS no fígado dos camundongos, mas que o pré-tratamento com nBd 50 foi capaz de reduzir a concentração de forma significativa quando comparado ao grupo ciclofosfamida ($p < 0,05$).

Figura 11- Concentração de TBARS no fígado



A figura 11: Concentração das espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico no fígado de camundongos C57BL/6L, que foram tratados com extrato de *Baccharis dracunculifolia* ou nanoemulsão contendo extrato de *Baccharis dracunculifolia*, por um período de 7 dias e receberam ciclofosfamida. CF+FBd50(ciclofosfamida+nanoemulsão contendo o extrato 50).# diferença significativa $p < 0,05$. $N = 16$ animais.

Segunda a literatura, a quercetina pode levar atenuar o estresse oxidativo e inflamatório no hipocampo e córtex cerebral, com aumento da atividade de enzimas antioxidantes, redução da peroxidação de lipídios e melhorar alterações comportamentais, em ratos Wistar que foram tratados com doses de 50 mg/kg de quercetina por dia após receber 100 mg/kg de ciclofosfamida (Ebokaiwe AP, Ushang OR, Ogunwa TH *et al*, 2022). No presente estudo, não foi possível observar alterações nos níveis de TBARS no encéfalo e fígado dos animais tratados com a ciclofosfamida nas doses de 300 mg/kg, o que contrasta com os estudos descritos anteriormente. Tal desacordo pode estar relacionado com a espécie de animal testada. Outro fator que possa contribuir para a distinção nos resultados pode estar relacionado com o modelo experimental, o qual o trabalho citado anteriormente, o qual o composto exerce papel mitigador, enquanto no presente trabalho, modelo experimental possui caráter protetor. Ademais, para as análises do fígado, o tratamento com dose de

50 mg/kg de nanoemulsão contendo o extrato indicou redução na formação de TBARS neste tecido, o que pode estar relacionado com a presença de diversos metabólitos com capacidade antioxidante do extrato. Dos Santos (2025), acredita que os outros metabólitos presente no extrato pode desencadear efeito sinérgico para a queda na síntese de MDA, como pode observar em seus estudos, ao induzir dano hepático em camundongos (etanol+liposoma), obtendo redução de MDA e preservação dos níveis de GSH, CAT e SOD após a administração de extrato hidroalcoólico de Bd, 30-300 mg/kg, v.o. por 10 dias (Dos Santos, 2025). Desse modo, embora o modelo experimental de Dos Santos (2025) seja diferente do presente trabalho, é possível compreender que os constituintes do extrato possui potencial antioxidante, podendo alterar o balanço oxidativo de tecidos expostos ao uso do extrato de *Baccharis dracunculifolia*.

6. CONCLUSÃO

Após análise dos resultados, pode-se concluir que a exposição à ciclofosfamida desenvolvida no presente trabalho não foi suficiente para causar danos no encéfalo de camundongos quando comparado ao grupo controle, quando se analisa os dados de SOD, CAT e sulfidrilas, porém foi capaz de induzir danos oxidativos ao fígado evidenciados pela diminuição de GSH. O pré-tratamento com o extrato de alecrim-do-campo e a nanoemulsão contendo extrato por um período de sete dias não foi capaz de alterar os níveis de GSH no fígado. Futuros trabalhos avaliarão o efeito de diferentes tempos de exposição e doses de ciclofosfamida e de extrato nesses órgãos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akomolafe, S. F.; Olasehinde, T. A.; Oyeleye, S. I. *et al.* **Curcumin administration mitigates cyclophosphamide-induced oxidative damage and restores alteration of enzymes associated with cognitive function in rats' brain.** *Neurotoxicity Research*, v. 38, p. 199-210, 2020. DOI: 10.1007/s12640-020-00205-0. Disponível em : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32405958/>. Acesso em: 20 maio 2026.
- Alencar, S. M. de; Aguiar, C. L. de; Paredes-Guzmán, J.; Park, Y. K. **Composição química de *Baccharis dracunculifolia*, fonte botânica das própolis dos estados de São Paulo e Minas Gerais.** *Ciência Rural*, v. 35, n. 4, p. 909-915, 2005. Disponível em : <https://doi.org/10.1590/S0103-84782005000400025>. Acesso em: 20 maio 2026
- Alshahrani, S., Thubab, H. A. M., Zaeri, A. A. M., Anwer, T., Ahmed, R. A., Jali, A. M., Qadri, M., Nomier, Y., Moni, S., & Alam, M. F. (2022). **The Protective Effects of Sesamin against Cyclophosphamide-Induced Nephrotoxicity through Modulation of Oxidative Stress, Inflammatory-Cytokines and Apoptosis in Rats.** *International Journal of Molecular Sciences*, 23. Disponível em : <https://doi.org/10.3390/ijms231911615> Acesso em: 15 maio 2026.
- Althunibat, O. Y., Abukhalil, M., Jghef, M. M., Alfwuaires, M. A., Algefare, A., Alsuwayt, B., Alazragi, R. S., Abourehab, M. A. S., Almuqati, A. F., Karimulla, S., & Aladaileh, S. (2023). **Hepatoprotective effect of taxifolin on cyclophosphamide-induced oxidative stress, inflammation, and apoptosis in mice: Involvement of Nrf2/HO-1 signaling.** *Biomolecules and Biomedicine*, 23, 649 - 660. Disponível em : <https://doi.org/10.17305/bb.2022.8743> . Acesso em: 15 maio 2026.
- Andersen, J. K. *Nat. Med.*, v. 10, suppl., p. S18, 2004. Disponível em : https://www.researchgate.net/publication/8413130_Oxidative_stress_in_neurodegeneration_Cause_or_consequence Acesso em: 20 abril 2026
- Aoyama, K.; Nakaki, T. **Impaired glutathione synthesis in neurodegeneration.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 14, n. 10, p. 21021-21044, 2013. Disponível em: [DOI: 10.3390/ijms141021021](https://doi.org/10.3390/ijms141021021). Acesso em: 15 maio 2026.
- Barbosa, W. L. R. **Manual para análise fitoquímica e cromatográfica de extratos vegetais.** *Revista Científica da UFPA*, Belém, v. 4, p. 12-19, 2001. Disponível em: <https://pt.scribd.com/document/63572311/ManualparaAnaliseFitoquimicaeCromatograficadeExtratosVegetai>. Acesso em: 01 janeiro 2026.

Bastos, E. M. A. F. **Origem botânica e indicadores de qualidade da própolis verde produzida no Estado de Minas Gerais, Brasil**. 2001. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2001. Disponível em: <<http://hygeia.fsp.usp.br/laudio/mp3/teses/2006/bas001.mp3>>. Acesso em: 10 junho 2026.

Besarra, F. P. *et al.* **Artepillin C as an outstanding phenolic compound of Brazilian green propolis for disease treatment: a review on pharmacological aspects**. 2020. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/202104>>. Acesso em: 15 novembro de 2025.

Bohlmann, F. *et al.* **Five diterpenes and other constituents from nine *Baccharis* species**. *Phytochemistry*, v. 20, p. 1907-1913, 1981. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(81\)85107-2](https://doi.org/10.1016/0031-9422(81)85107-2). Acesso em: 30 novembro de 2026.

Bonin, E. *et al.* ***Baccharis dracunculifolia*: chemical constituents, cytotoxicity and antimicrobial activity**. *LWT*, v. 120, p. 108920, 2020. Disponível em: [DOI: 10.1016/j.lwt.2019.108920](https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.108920). Acesso em: 05 janeiro de 2026

Brito, D. H. A. de. **Nanoemulsões à base de óleo-resina de copaíba como carreador de ácido betulínico: uma proposta para tratamento de câncer**. 2022. 90 f. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2022. Disponível em: <http://repositorio.ufc.br/handle/riufc/71371>. Acesso em: 20 março de 2026.

Bruxel, F. *et al.* **Nanoemulsões como sistemas de liberação para fármacos e outros compostos bioativos**. *Química Nova*, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422012000900023>. Acesso 15 março 2026.

Búfalo, M. C.; Candeias, J. M. G.; Sousa, J. P. B.; Bastos, J. K.; Sforcin, J. M. In vitro cytotoxic activity of *Baccharis dracunculifolia* and propolis against HEP-2 cells. *Natural Product Research*, v. 24, n. 18, p. 1710-1718, 2010. Disponível em: [DOI: 10.1080/14786410902909300](https://doi.org/10.1080/14786410902909300). Acesso 15 março 2026.

Casagrande, M. **Otimização de extração de compostos bioativos de *Baccharis dracunculifolia* visando aplicação em processo produtivo industrial**. 2019. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Estadual do Centro-Oeste, Guarapuava, 2019. Disponível em: <http://repositorio.utfpr.edu.br/jspui/handle/1/5243>. Acesso em 15 de junho de 2026.

Casimiro, L. **Perspectivas sobre o potencial papel anti-inflamatório intestinal dos compostos derivados da própolis verde**. 2025. Disponível em:

Cengiz, M.; Kutlu, H. M.; Peker Cengiz, B.; Ayhancı, A. **Escin atenua danos oxidativos, apoptose e peroxidação lipídica em um modelo de dano hepático induzido pela ciclofosfamida**. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 45, n. 3, p. 1180-1187, 2022. Disponível em: [DOI: 10.1080/01480545.2020.1810262](https://doi.org/10.1080/01480545.2020.1810262). Acesso em: 21 de abril de 2026.

Dabbish, E.; Scoditti, S.; Shehata, M. N. I.; Ritacco, I. **Insights on cyclophosphamide metabolism and anticancer mechanism of action: a computational study**. *Journal of Computational Chemistry*, v. 45, n. 10, p. 663-670, 2024. Disponível em: [DOI: 10.1002/jcc.27280](https://doi.org/10.1002/jcc.27280). Acesso em 15 de maio de 2026.

Da Silva Monteiro, E. *et al.* **Chemical and antibacterial properties of *Baccharis dracunculifolia* DC essential oils from different regions of Brazil.** *Journal of Essential Oil Research*, v. 34, n. 6, p. 524-532, 2022. Disponível em: [DOI: 10.1080/10412905.2022.2103043](https://doi.org/10.1080/10412905.2022.2103043). Acesso em 15 de maio de 2026.

Domingos Neto, B. **Curativo bioativo: celulose bacteriana contendo extrato etanólico de *Baccharis dracunculifolia*.** 2024. 58 f. Trabalho acadêmico – Universidade de Araraquara, Araraquara, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v13i2.44920>. Acesso em 10 de maio de 2026.

Ebokaiwe, A. P. *et al.* **Quercetin attenuates cyclophosphamide induced-immunosuppressive indoleamine 2,3-dioxygenase in the hippocampus and cerebral cortex of male Wister rats.** *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, v. 36, e23179, 2022. Disponível em: [DOI: 10.1002/JBT.23179](https://doi.org/10.1002/JBT.23179). Acesso em 15 de maio de 2026.

Ellman, G. L. **Tissue sulfhydryl groups.** *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 82, n. 1, p. 70-77, 1959. Disponível em: [DOI: 10.1016/0003-9861\(59\)90090-6](https://doi.org/10.1016/0003-9861(59)90090-6). Acesso em 15 de maio de 2026.

Emadi, A.; Jones, R. J.; Brodsky, R. A. **Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary.** *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 6, n. 11, p. 638-647, 2009. Disponível em: [DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.146](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2009.146). Acesso em 15 de maio de 2026.

Famurewa, A., Asogwa, N., & Ezea, S. C. (2023). **Antidiabetic drug sitagliptin blocks cyclophosphamide cerebral neurotoxicity by activating Nrf2 and suppressing redox cycle imbalance, inflammatory iNOS/NO/NF-κB response and caspase-3/Bax activation in rats..** *International immunopharmacology*, 116, 109816. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109816>. Acesso em: 08 de abril de 2026.

Figueiredo-Rinhel, A. S. G. *et al.* ***Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae) selectively modulates the effector functions of human neutrophils.** *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 69, p. 1829-1845, 2017. Disponível em: [DOI: 10.1111/jphp.12822](https://doi.org/10.1111/jphp.12822). Acesso em: 09 de janeiro de 2026.

França, T. C. S. *et al.* ***Baccharis dracunculifolia* DC hydroalcoholic extract improves intestinal and hippocampal inflammation and decreases behavioral changes of colitis mice.** *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, p. 5833840, 2022. Disponível em: [DOI: 10.1155/2022/5833840](https://doi.org/10.1155/2022/5833840). Acesso em: 05 de abril de 2026.

Garcia, R. S. **Efeito da suplementação de vitamina C sobre neutropenia induzida por ciclofosfamida em camundongos.** 2015. 56 f. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2015. Disponível em: <http://repositorio.ufpel.edu.br/handle/prefix/3894>. Acesso em: 18 de abril de 2026

Gazim, Z. C. *et al.* **Ethnomedicinal, phytochemical and pharmacological investigations of *Baccharis dracunculifolia* DC. (Asteraceae).** *Frontiers in Pharmacology*, v. 13, p. 1048688, 2022. Disponível em: [DOI: 10.3389/fphar.2022.1048688](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1048688). Acesso em 24 de março de 2026

Grance, S. R. M. et al. ***Baccharis trimera*: efeito sobre parâmetros hematológicos e bioquímicos e avaliação hepatorenal em ratas prenhes.** *Journal of Ethnopharmacology*, v. 117, n. 1, p. 28-33, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.12.020>. Acesso em 12 de abril de 2026.

Guimarães, N. S. S. et al. ***Baccharis dracunculifolia*, the main source of green propolis, exhibits potent antioxidant activity and prevents oxidative mitochondrial damage.** *Food and Chemical Toxicology*, v. 50, n. 3-4, p. 1091-1097, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.11.014>. Acesso em: 18 de junho de 2026.

Halliwell, B. *Drugs & Aging*, v. 18, p. 685, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/00002512-200118090-00004>. Acesso 15 de junho de 2026.

Halliwell, B.; Gutteridge, J. M. C. *Free radicals in biology and medicine*. New York: Oxford University Press, 1999.

Heiden, G. ***Baccharis* in Flora e Funga do Brasil.** Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB5177>>. Acesso em: 09 jun. 2026.

Hocayen, P. de A. et al. ***Baccharis dracunculifolia* methanol extract enhances glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic islets of monosodium glutamate induced-obesity model rats.** *Pharmaceutical Biology*, v. 54, n. 7, p. 1263-1271, 2016. DOI: 10.3109/13880209.2015.1067232. Acesso em: 08 de maio de 2026.

Huang, C. et al. **Dynamic changes of cyclophosphamide-induced liver injury in mice.** *Yao Xue Xue Bao*, n. 12, p. 1062-1068, 2019. Disponível em: DOI: 10.16438/j.0513-4870.2019-0237. Acesso em 11 de janeiro de 2026.

Huang, Y.; Li, L. **DNA crosslinking damage and cancer: a tale of friend and foe.** *Translational Cancer Research*, v. 2, n. 3, p. 144-154, 2013. Disponível em: DOI: 10.3978/j.issn.2218-676X.2013.03.01. Acesso em: 21 de abril de 2026.

Kassem, A. et al. **Sodium thiosulfate (hydrogen sulfide donor) ameliorates the pancreatic and liver damage induced by cyclophosphamide and/or ionizing gamma radiation in male albino rats.** *BMC Pharmacology and Toxicology*, v. 26, n. 1, p. 178, 2025. DOI: 10.1186/s40360-025-01011-0. Acesso em: 05 de fevereiro de 2026.

Kiriaque Barra Ferreira Barbosa; Costa, N. M. B.; Alfenas, R. de C. G.; Paula, S. O. de; Minim, V. P. R.; Bressan, J. **Oxidative stress: concept, implications and modulating factors.** *Revista de Nutrição*, v. 23, n. 4, 2010. Disponível em: DOI: [10.1590/S1415-52732010000400013](https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000400013). Acesso em: 06 de maio de 2026.

Klopell, F. C. et al. **Nerolidol, an antiulcer constituent from the essential oil of *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae).** *Zeitschrift für Naturforschung C*, v. 62, n. 7-8, p. 537-542, 2007. Disponível em: DOI: [10.1515/znc-2007-7-812](https://doi.org/10.1515/znc-2007-7-812). Acesso em: 06 de maio de 2026.

Kocot, J. et al. **Antioxidant potential of propolis, bee pollen, and royal jelly: possible medical application.** *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, p. 7074209, 2018. Disponível em: DOI: [10.1155/2018/7074209](https://doi.org/10.1155/2018/7074209). Acesso em: 05 de maio de 2026.

Kocot, J. *et al.* **Molecular mechanisms underlying cyclophosphamide-induced cognitive impairment and strategies for neuroprotection in preclinical models.** *Journal Name*, v. 2024, n. 1, p. 1-29, 2024. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11010-023-04805-0>. Acesso em: 16 maio 2024.

Kumar, V. *et al.* **An updated review on nanoemulsion: factory for food and drug delivery.** *Current Pharmaceutical Biotechnology*, v. 25, n. 17, p. 2218-2252, dez. 2024. Disponível em: [DOI: 10.2174/0113892010267771240211124950](https://doi.org/10.2174/0113892010267771240211124950). Acesso em: 16 maio 2024.

Kumazawa, S. *et al.* **Direct evidence for the plant origin of Brazilian propolis by the observation of honeybee behavior and phytochemical analysis.** *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, v. 51, n. 6, p. 740-742, 2003. DOI: [10.1248/cpb.51.740](https://doi.org/10.1248/cpb.51.740). Acesso em: 06 de maio de 2026.

Lemos, M. *et al.* **Baccharis dracunculifolia, the main botanical source of Brazilian green propolis, displays antiulcer activity.** *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 59, n. 4, p. 603-608, 2007. DOI: [10.1211/jpp.59.4.0017](https://doi.org/10.1211/jpp.59.4.0017). Acesso em: 16 maio 2024.

Martins, Isarita. **Avaliação da exposição dos profissionais da área da saúde à ciclofosfamida.** 2003. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9141/tde-28112012-132904/>. Acesso em: 25 de maio. 2026.

McDonald, G. B. *et al.* Cyclophosphamide metabolism, liver toxicity, and mortality following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, v. 101, n. 5, p. 2043-2048, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2002-06-1860>. Acesso em 12 de abril de 2026.

Mayne, S. T. *et al.* **Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research.** *The Journal of Nutrition*, v. 133, suppl. 3, p. 933S-940S, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jn/133.3.933S>. Acesso em 15 de junho de 2026.

Mishra, T.; Nagarajan, K.; Dixit, P. K.; Kumar, V. **Neuroprotective potential of ferulic acid against cyclophosphamide-induced neuroinflammation and behavioral changes.** *Journal of Food Biochemistry*, v. 46, e14436, 2022. Disponível em: [DOI: 10.1111/JFBC.14436](https://doi.org/10.1111/JFBC.14436). Acesso em: 16 maio 2024.

Mostafa, R. E.; Morsi, A. H.; Asaad, G. F. **Piracetam attenuates cyclophosphamide-induced hepatotoxicity in rats: amelioration of necroptosis, pyroptosis and caspase-dependent apoptosis.** *Life Sciences*, v. 303, p. 120671, 2022. Disponível em: [DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120671](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120671). Acesso em: 16 maio 2024.

Muheyuddeen, G. *et al.* **Caffeic acid: a comprehensive review of its traditional use and modern pharmacological applications by 2025.** *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, v. 55, n. 2, p. 336-382, 2026. Disponível em: [DOI: 10.15446/rcciquifa.v55n2.122741](https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v55n2.122741). Acesso em: 15 de junho de 2026.

Ni, J. et al. The neuroprotective effects of Brazilian green propolis on neurodegenerative damage in human neuronal SH-SY5Y cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, p. 7984327, 2017. Disponível em: [DOI: 10.1155/2017/7984327](https://doi.org/10.1155/2017/7984327). Acesso em: 15 de junho de 2026.

Okuro, M. A.; Sasaki Miyazaki, C. M.; Marçal Pessoa, A. F. ***Baccharis dracunculifolia* DC. and green propolis: biological properties and applicability – narrative review.** *BBR - Pharmacology & Technology*, v. 23, p. 376, p. 1-24, 2026. Disponível em: DOI: 10.19277/bbr.pht.23.376. Acesso em: 15 de junho de 2026.

Omobowale, T. O. et al. **Ameliorative effect of gallic acid in doxorubicin-induced hepatotoxicity in Wistar rats through antioxidant defense system.** *Journal of Dietary Supplements*, v. 15, n. 2, p. 183-196, 2018. Disponível em: [DOI: 10.1080/19390211.2017.1335822](https://doi.org/10.1080/19390211.2017.1335822). Acesso em: 15 de junho de 2026.

Oyagbemi, A. A. et al. **Cyclophosphamide-induced hepatotoxicity in Wistar rats: the modulatory role of gallic acid as a hepatoprotective and chemopreventive phytochemical.** *International Journal of Preventive Medicine*, v. 7, n. 1, p. 51, 2016. Disponível em: [DOI: 10.4103/2008-7802.177898](https://doi.org/10.4103/2008-7802.177898). Acesso em: 18 de abril de 2026.

Oyagbemi, A. A. et al. **Gallic acid ameliorates cyclophosphamide-induced neurotoxicity in Wistar rats through free radical scavenging activity and improvement in antioxidant defense system.** *Journal of Dietary Supplements*, v. 13, p. 402-419, 2016. Disponível em: [DOI: 10.3109/19390211.2015.1103827](https://doi.org/10.3109/19390211.2015.1103827). Acesso em: 15 de junho de 2026.

Park, Y. K.; Alencar, S. M.; Aguiar, C. L. **Botanical origin and chemical composition of Brazilian propolis.** *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 50, p. 2502-2506, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jf011432b>. Acesso em 12 de maio de 2026.

Paroul, N. et al. **Composição química e atividade antioxidante de *Baccharis trimera* Pers. e *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae).** *Perspectiva*, Lages, v. 13, n. 2, p. 151-158, 2016. Disponível em: <https://1library.org/document/yr0kke7y-composicao-quimica-e-atividade-antioxidante-de-baccharis-trimera-pers-e-baccharis-dracunculifolia-dc-asteraceae.html>. Acesso em 15 de abril de 2026.

R. K. Singh; Kumar, S.; Prasad, D. N.; Bhardwaj, T. R. **Therapeutic journey of nitrogen mustard as alkylating anticancer agents: historic to future perspectives.** *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.04.001. Acesso em 12 de maio de 2026.

Ramirez, D. et al. 2019. **Kinetics of Cyclophosphamide Metabolism in Humans, Dogs, Cats, and Mice and Relationship to Cytotoxic Activity and Pharmacokinetics.** *Drug Metabolism and Disposition*, 47, 257-268. Disponível em: <https://doi.org/10.1124/dmd.118.083766>; Acesso em: 11 de janeiro de 2026.

Salatino, A. et al. **Origin and chemical variation of Brazilian propolis.** *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2, p. 33-38, 2005. Disponível em: [DOI: 10.1093/ecam/neh060](https://doi.org/10.1093/ecam/neh060). Acesso em: 11 de janeiro de 2026.

Salazar, G. J. T. *et al.* **Phytochemical characterization of the *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae) essential oil and antibacterial activity evaluation.** *Industrial Crops and Products*, v. 122, p. 591-595, 2018. Acesso em: DOI: [10.1016/j.indcrop.2018.06.052](https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.06.052). Acesso em 12 de maio de 2026.

Santos, R. F. *et al.* **Composição química e produtividade dos principais componentes do óleo essencial de *Baccharis dracunculifolia* DC, em função da adubação orgânica.** *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, v. 14, n. spe, p. 224-234, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-05722012000500017>. Acesso em: 06 de julho de 2026.

Sienes Bailo, P. *et al.* **The role of oxidative stress in neurodegenerative diseases and potential antioxidant therapies.** *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*, v. 3, n. 4, p. 342-350, 2022. DOI: [10.1515/almed-2022-0111](https://doi.org/10.1515/almed-2022-0111). Acesso em 12 de maio de 2026.

Silva, M. D. da. **Nanoemulsão de luteolina reduz a nocicepção e inflamação em modelos animais agudos de dor inflamatória.** 2023. Trabalho de conclusão de curso – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2023. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/248555>. Acesso de 14 de junho de 2026.

Rinhel, Andréa Silva Garcia de Figueiredo. **O extrato etanólico das folhas de *Baccharis dracunculifolia* (Asteraceae) modula funções efetoras de neutrófilos: um promissor agente fitoterápico para o tratamento de processos inflamatórios mediados por estas células.** 2015. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60138/tdc-17112015-151553/>. Acesso em: 05 de julho de 2026.

Silveira, A. da C. *et al.* **Propriedades biológicas e potencial terapêutico da própolis: uma revisão integrativa da literatura.** Master Editora, 2021. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/387281445_PROPOLIS_PROPRIEDADES_E_APLICACAO_NA_SAUDE_HUMANA. Acesso em: 15 de maio de 2026.

Tomazzoli, M. M. **Phytochemical evaluation, antioxidant activity and propagation methods of *Baccharis dracunculifolia* D.C.: the main botanical source of brazilian green propolis.** Curitiba, 2020. Disponível em: <https://hdl.handle.net/1884/76072>. Acesso em: 06 de julho de 2026.

Wall, R. L.; Conrad, F. G. **Cyclophosphamide therapy: its use in leukemia, lymphoma and solid tumors.** *Archives of Internal Medicine*, v. 108, p. 456-482, set. 1961. Disponível em: DOI: [10.1001/archinte.1961.03620090128016](https://doi.org/10.1001/archinte.1961.03620090128016). Acesso em: 02 de fevereiro de 2026.

Yildirim, I. *et al.* **Contribution of antioxidants to preventive effect of mesna in cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in rats.** *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, v. 54, n. 5, p. 469-473, 2004. Disponível em: [DOI: 10.1007/s00280-004-0822-1](https://doi.org/10.1007/s00280-004-0822-1). Acesso em 12 de maio de 2026.

Zeni, A. L. B. *et al.* **Danos oxidativos e neurodegeneração: o quê aprendemos com animais transgênicos e nocautes.** *Química Nova*, São Paulo, v. 29, n. 6, p. 1359-1364, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/C34nShcdjktvKBDpg3pzCYp/?format=pdf>. Acesso em: 19 maio 2024.



**UNIVERSIDADE
FEDERAL DE
OURO PRETO**

UFOP

PROPP - Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Universidade Federal de Ouro Preto

**Comissão de Ética no
Uso de Animais**

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Efeito do extrato de alecrim-do-campo (*Baccharis dracunculifolia*) nos danos teciduais causados pela ciclofosfamida em camundongo", protocolada sob o CEUA nº 8522301023 (ID 000995), sob a responsabilidade de **Carla Speroni Ceron e equipe; Gabriel Tavares do Vale; Grazieli Beatriz O. Gonçalves** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **APROVADA** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Ouro Preto (CEUA/UFOP) na reunião de 22/03/2024.

We certify that the proposal "Effect of rosemary (*Baccharis dracunculifolia*) extract on tissue damage caused by cyclophosphamide in mice ", utilizing 444 Isogenics mice (444 males), protocol number CEUA 8522301023 (ID 000995), under the responsibility of **Carla Speroni Ceron and team; Gabriel Tavares do Vale; Grazieli Beatriz O. Gonçalves** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **APPROVED** by the Ethic Committee on Animal Use of the Ouro Preto Federal University (CEUA/UFOP) in the meeting of 03/22/2024.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa (Acadêmica)**

Vigência da Proposta: de **01/2024 a 01/2027** Área: **Ciências Biológicas**

Origem: **Centro de Ciência Animal**

Espécie: **Camundongos isogênicos**

Linhagem: **C57BL/6**

sexo: **Machos**

idade: **6 a 8 semanas**

Quantidade: **444**

Peso: **20 a 25 g**

UFOP



PROPP - Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Ouro Preto, 22 de março de 2024

Prof. Dra. Cintia Lopes de Brito Magalhães
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal de Ouro Preto

Prof. Dr. Wanderson Geraldo de Lima
Vice-Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal de Ouro Preto





Ministério do Meio Ambiente
CONSELHO DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO

SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO

Comprovante de Cadastro de Acesso

Cadastro nº A91F793

A atividade de acesso ao Patrimônio Genético, nos termos abaixo resumida, foi cadastrada no SisGen, em atendimento ao previsto na Lei nº 13.123/2015 e seus regulamentos.

Número do cadastro: **A91F793**
 Usuário: **carla speroni ceron**
 CPF/CNPJ: **010.654.120-02**
 Objeto do Acesso: **Patrimônio Genético**
 Finalidade do Acesso: **Pesquisa**

Espécie

Baccharis dracunculifolia

Título da Atividade: **EFEITO DO EXTRATO DE ALECRIM-DO-CAMPO (Baccharis dracunculifolia) NO DANO tecidualCAUSADO PELA CICLOFOSFAMIDA EM CAMUNDONGO**

Equipe

carla speroni ceron **UNIFAL-MG**
Leonardo Maximo Cardoso **UFOP**

Data do Cadastro: **20/10/2023 13:04:00**
 Situação do Cadastro: **Concluído**

Conselho de Gestão do Patrimônio Genético
 Situação cadastral conforme consulta ao SisGen em **16:49** de **12/04/2024**.



SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO
 DO PATRIMÔNIO GENÉTICO
 E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL
 ASSOCIADO - **SISGEN**