

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

RENATA TULIO KÜSTER BERNARDO DOS ANJOS

COMPOSIÇÃO QUÍMICA DE EXTRATO COMERCIAL DE PRÓPOLIS E
EFETIVIDADE NOS PARÂMETROS GLICÊMICOS DE DIABETES TIPO 2

CURITIBA

2024

RENATA TULIO KÜSTER BERNARDO DOS ANJOS

COMPOSIÇÃO QUÍMICA DE EXTRATO COMERCIAL DE PRÓPOLIS E
EFETIVIDADE NOS PARÂMETROS GLICÊMICOS DE DIABETES TIPO 2

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Alimentação e Nutrição, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestra em Alimentação e Nutrição.

Orientador(a): Prof^a. Dr^a. Sila Mary Rodrigues Ferreira.

Coorientador(a): Prof^a. Dr^a. Suelen Ávila Berthier.

Anjos, Renata Tulio Küster Bernardo dos

Composição química de extrato comercial de própolis e efetividade nos parâmetros glicêmicos de diabetes tipo 2 [recurso eletrônico] / Renata Tulio Küster Bernardo dos Anjos

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Alimentação e Nutrição. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2024.

Orientador: Profa. Dra. Sila Mary Rodrigues Ferreira

Coorientador: Profa. Dra. Suelen Ávila Bertier

1. Diabetes *mellitus* tipo 2. 2. Abelhas. 3. Própolis. 4. Controle glicêmico.
5. Produtos biológicos. I. Ferreira, Sila Mary Rodrigues. II. Bertier, Suelen Ávila.
III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 616.4624



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ALIMENTAÇÃO E
NUTRIÇÃO - 40001016074P7

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação ALIMENTAÇÃO E NUTRIÇÃO da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **RENATA TULIO KÜSTER BERNARDO DOS ANJOS** intitulada: **Composição química de extrato comercial de própolis e efetividade nos parâmetros glicêmicos de diabetes tipo 2**, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa. A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 04 de Dezembro de 2024.

Assinatura Eletrônica

23/12/2024 11:13:27.0

SILA MARY RODRIGUES FERREIRA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

19/12/2024 10:00:36.0

CAROLINA DE QUADROS CAMARGO

Avaliador Externo (DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO)

Assinatura Eletrônica

25/12/2024 17:52:08.0

AIANE BENEVIDE SERENO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

À Deus, que não deixa nem por um segundo de pensar em mim e me sustenta na realidade. E à minha família que sempre confia em mim e nos meus propósitos.

AGRADECIMENTOS

À Deus, que providenciou todas as circunstâncias da minha vida e me plantou nesse local para florescer.

À minha família, sem a qual eu jamais poderia ser eu mesma.

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Sila Mary Rodrigues Ferreira, por todo o conhecimento que passou a mim, e que, com sua rigorosa orientação, lapidou minha formação acadêmica.

À minha coorientadora, Prof^a. Dr^a. Suelen Ávila Berthier, que esteve comigo em todas as fases da pesquisa me ensinando e auxiliando com paciência e amor.

A todo o grupo de pesquisa que sempre estiveram presentes desde o processo de elaboração do projeto.

Ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação e Nutrição, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná, pelo apoio recebido.

“Estudante: forma-te numa piedade sólida e ativa, sobressai no estudo, sente firmes desejos de apostolado profissional. – E eu te prometo, ante o vigor da tua formação religiosa e científica, próximas e amplas conquistas”

São Josemaria Escrivá

RESUMO

O diabetes tipo 2 afeta milhões de pessoas, tornando-se um desafio para a saúde pública. Muitos recorrem a alternativas naturais, como extratos de própolis, substância produzida por abelhas, cujas propriedades podem auxiliar no controle glicêmico. No entanto, sua efetividade depende da composição química e da origem das resinas coletadas, tornando essencial o controle de qualidade. Este estudo avaliou identidade, qualidade, composição fenólica e potencial antioxidante e antiglicêmico de extratos comerciais de própolis (ECP) de *Apis mellifera*, *Scaptotrigona bipunctata* e *Melipona quadrifasciata*. Também foi realizada uma revisão sistemática com metanálise sobre a efetividade da própolis no tratamento do diabetes tipo 2, incluindo 10 artigos (2015-2023) e 626 participantes. Os ECP atenderam aos critérios de qualidade, apresentando atividade antioxidante e antiglicêmica, com níveis de inibição da enzima α -amilase EC50 variando de 60% a 100%. O ECP verde de *Apis mellifera* teve maior teor de cinzas (0,26%), fenólicos (11,4%) e flavonoides (11,4%) e a epicatequina demonstrou correlação positiva com os efeitos antioxidantes ABTS ($r=0,70$; $p=0,016$) e antiglicêmicos ($r=-0,63$; $p=0,045$). A metanálise indicou que cápsulas de extrato de própolis são eficazes no tratamento do diabetes tipo 2, melhorando hemoglobina glicada, glicemia, insulina e HOMA-IR, independentemente da dosagem e do tempo de uso. Os resultados reforçam o potencial dos ECP como recurso complementar no tratamento do diabetes e na promoção da saúde, incentivando futuras aplicações nutricionais e terapêuticas para doenças metabólicas.

Palavras-chave: meliponicultura; regulamentação; LC-ESI-MS/MS; controle glicêmico; produto natural.

ABSTRACT

Type 2 diabetes affects millions of people, becoming a significant public health challenge. Many seek natural alternatives, such as propolis extracts, a substance produced by bees, whose properties may help in glycemic control. However, its effectiveness depends on the chemical composition and origin of the collected resins, making quality control essential. This study evaluated the identity, quality, phenolic composition, and antioxidant and antiglycemic potential of commercial propolis extracts (CPEs) from *Apis mellifera*, *Scaptotrigona bipunctata*, and *Melipona quadrifasciata*. A systematic review with meta-analysis was also conducted on the effectiveness of propolis in treating type 2 diabetes, including 10 articles (2015-2023) and 626 participants. The CPEs met quality criteria, showing antioxidant and antiglycemic activity, with α -amylase EC50 enzyme inhibition levels ranging from 60% to 100%. The green CPE from *Apis mellifera* had higher ash (0,26%), phenolic (11,4%), and flavonoid content (11,4%), and epicatechin showed a positive correlation with antioxidant ABTS ($r=0,70$; $p=0,016$) and antiglycemic ($r=-0,63$; $p=0,045$) effects. The meta-analysis indicated that propolis extract capsules are effective in treating type 2 diabetes, improving glycated hemoglobin, blood glucose, insulin, and HOMA-IR, regardless of dosage and treatment duration. The results reinforce the potential of CPEs as a complementary resource for diabetes treatment and health promotion, encouraging future nutritional and therapeutic applications for metabolic diseases.

Keywords: meliponiculture; regulation; LC-ESI-MS/MS; glycemic control; natural product.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 HISTÓRIA DA RELAÇÃO HUMANA COM AS ABELHAS E UTILIZAÇÃO DA PRÓPOLIS	14
2.2 APIS E ABELHAS SEM FERRÃO: TAXONOMIA DAS ABELHAS	18
2.3 PRÓPOLIS E GEOPRÓPOLIS	21
2.4 TIPOS DE EXTRATOS DE PRÓPOLIS E PROCESSOS DE EXTRAÇÃO.....	22
2.5 APLICAÇÃO EM ALIMENTOS.....	23
2.6 COMPOSTOS BIOATIVOS E POTENCIAL MEDICINAL DE EXTRATOS DE PRÓPOLIS	24
2.7 RESISTÊNCIA INSULÍNICA E FISIOPATOLOGIA DA DIABETES TIPO 2	26
2.8 TRATAMENTO MÉDICO E NUTRICIONAL DA DIABETES TIPO 2.....	27
2.9 APICULTURA E MELIPONICULTURA NA PROMOÇÃO DA SEGURANÇA ALIMENTAR E NUTRICIONAL NO BRASIL	29
2.9.1 Apicultura e meliponicultura no contexto dos Objetivos do Desenvolvimento Sustentável (ODS)	31
2.9.2 Própolis: produto natural da sociobiodiversidade	33
2.9.3 Regulamento nacional de identidade e qualidade	34
3 EXTRATOS COMERCIAIS DE PRÓPOLIS DE APIS MELLIFERA, SCAPTOTRIGONA BIPUNCTATA E MELIPONA QUADRIFASCIATA: CONTROLE DE QUALIDADE, POTENCIAL ANTIOXIDANTE E ANTIGLICÊMICO	36
3.1 INTRODUÇÃO	36
3.2 MATERIAL E MÉTODOS.....	37
3.2.1 Amostras	37
3.2.2 Determinação do extrato seco, cinzas, sólidos solúveis, teor de cera e peso da gota.....	39
3.2.3 Determinação do teor de compostos fenólicos (TPC), teor de compostos flavonóides (TFC) e atividade antioxidante	40
3.2.4 Determinação da atividade de oxidação e presença de acetato de chumbo 10%.....	40
3.2.5 Determinação dos espectros UV-Vis (ultravioleta-visível).....	40
3.2.6 Determinação do perfil fenólico dos extratos.....	41

3.2.7	Determinação da atividade antiglicêmica	42
3.2.8	Análise estatística	42
3.3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
3.3.1	Extrato seco, cinzas, sólidos solúveis e teor de cera	42
3.3.2	Teor de compostos fenólicos (TPC), teor de compostos flavonóides (TFC) e atividade antioxidante	45
3.3.3	Atividade de oxidação, presença de acetato de chumbo 10% e peso da gota	47
3.3.4	Espectros UV-Vis	47
3.3.5	Perfil fenólico dos extratos	48
3.3.6	Atividade antiglicêmica	49
3.4	CONCLUSÃO	51
4	EFETIVIDADE DE EXTRATO DE PRÓPOLIS NOS PARÂMETROS GLICÊMICOS DE DIABETES TIPO 2: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META ANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS	52
4.1	INTRODUÇÃO	52
4.2	MATERIAIS E MÉTODOS	53
4.2.1	Caracterização do estudo	53
4.2.2	Critérios de elegibilidade	53
4.2.3	Desfechos	54
4.2.4	Critérios de exclusão	55
4.2.5	Estratégia de busca	55
4.2.6	Seleção dos estudos	56
4.2.7	Acesso aos textos completos	57
4.2.8	Extração dos dados	57
4.2.9	Avaliação do risco de viés	58
4.2.10	Análise estatística	58
4.3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	59
4.3.1	Resultados da estratégia de busca	59
4.3.2	Descrição dos resultados	59
4.3.2.1	Local dos estudos	60
4.3.3	Características da população	64
4.3.4	Características da intervenção	66
4.3.5	Características do comparador	68
4.3.6	Desfechos primários	69

4.3.7	Desfechos secundários	78
4.3.8	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos	89
4.4	CONCLUSÃO.....	90
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	92
	REFERÊNCIAS.....	93

1 INTRODUÇÃO

A própolis, uma substância resinosa coletada por abelhas de diversas fontes vegetais, tem sido utilizada há milênios como recurso medicinal em culturas ao redor do mundo. A história do uso da própolis remonta as civilizações antigas, nas quais era empregada como remédio para uma variedade de doenças e enfermidades. Culturas como os egípcios, gregos, romanos e chineses deixaram registros do uso da própolis em tratamentos para feridas, infecções, inflamações e problemas gastrointestinais (KRITSKY, 2017).

Tais registros históricos testemunham o reconhecimento das propriedades medicinais da própolis antes mesmo do desenvolvimento da ciência atual. Composta por uma complexa mistura de resinas, ceras, óleos essenciais e compostos bioativos, a própolis possui propriedades terapêuticas antimicrobianas, anti-inflamatórias, antioxidantes e antidiabéticas comprovadas (DAMODARAN, 2021; HALLAJZADEH et al., 2021; SALATINO; SALATINO; NEGRI, 2021).

No Brasil, o extrato da própolis é um produto da Sociobiodiversidade, pois é gerado a partir de práticas comerciais sustentáveis de pequenos e médios produtores da apicultura e meliponicultura, atividades que também valorizam a biodiversidade nacional e contribuem para a segurança alimentar e nutricional (BRASIL, 2019). As abelhas nativas sem ferrão, como a tubuna (*Scaptotrigona bipunctata*) e a mandaçaia (*Melipona quadrifasciata*), desempenham um papel fundamental na polinização de diversas culturas agrícolas e ecossistemas naturais no Brasil, além de se destacarem como produtoras de mel e própolis.

Em vista disso, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) estabeleceu padrões de identidade e qualidade para extrato de própolis (BRASIL, 2001), que pode ser classificado de acordo com o tipo de solvente utilizado na extração, abelha produtora e origem botânica, por essas características extraírem diferentes compostos da própolis, resultando em diferentes produtos (BANKOVA, 2005; BANKOVA et al., 2019; TRUSHEVA; TRUNKOVA; BANKOVA, 2007). Entretanto, com a atual expansão da meliponicultura no Brasil, surgiu um debate sobre a aplicabilidade da legislação nos extratos de própolis de abelhas sem ferrão, uma vez que a legislação compreende exclusivamente as características dos extratos de própolis provindos da apicultura (de abelha *Apis mellifera*) (BRASIL, 2023).

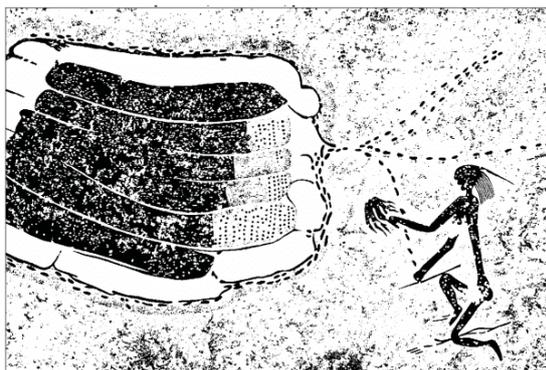
Nesse contexto, torna-se necessária a identificação das diferenças e potenciais biológicos de extratos provindos da apicultura e meliponicultura para a garantia da segurança alimentar do consumidor (BRASIL, 2001). Extratos de própolis têm demonstrado potencial antidiabético, mas a efetividade do produto como recurso terapêutico no tratamento da diabetes tipo 2 ainda precisa de estudos científicos (SALATINO; SALATINO; NEGRI, 2021). Com base nisso, este trabalho teve como objetivo determinar a composição química de extratos de própolis de abelhas *Apis mellifera*, *Scaptotrigona bipunctata* e *Melipona quadrifasciata*, e verificar sua efetividade nos parâmetros glicêmicos de diabetes mellitus tipo 2.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HISTÓRIA DA RELAÇÃO HUMANA COM AS ABELHAS E UTILIZAÇÃO DA PRÓPOLIS

A relação do ser humano com as abelhas não possui data de início conhecida. Até o presente, os registros mais antigos sobre a coleta do mel e própolis de abelhas pelo homem são em pinturas rupestres com data de 10.000 anos a.C., localizadas nas colinas de Matopo Hills em Toghawana Dam no Zimbábue. Podendo-se chegar ao consenso de que o mel e a própolis já eram utilizados como alimentos desde os primórdios da humanidade (PAGER, 1973).

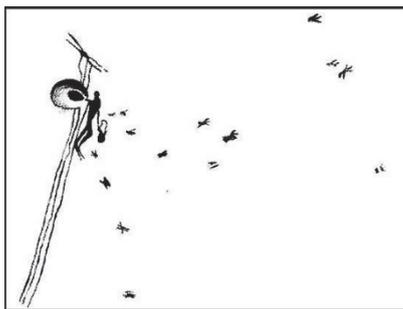
FIGURA 1 - PINTURA RUPESTRE DE TOGHAWANA DAM, NAS COLINAS DE MATOPO HILLS, ZIMBÁBUE



FONTE: Pager (1973).

Em várias partes do mundo é possível encontrar registros que ilustram a utilização de produtos das abelhas pelo homem. Outra pintura rupestre foi encontrada em 1924, na Espanha, em uma caverna da província de Valência, e possui data de 6.000 a.C.. Sendo que a mais antiga já encontrada em terras europeias, trata-se da pintura da Caverna de la Araña. O mel ou a própolis representados nos desenhos rupestres teria vindo da abelha europeia, *Apis mellífera* (BELLÉS, 1997).

FIGURA 2 – PINTURA RUPESTRE DA CAVERNA DE LA ARAÑA



FONTE: Kritsky (2017).

Historicamente, a própolis foi administrada de diferentes maneiras pela humanidade com finalidades medicinais em humanos e animais. A sua utilização foi descrita pela primeira vez em 1700 a.C. pelos egípcios antigos (cera negra), que a utilizavam para embalsamar corpos na mumificação. Suspeita-se que essa prática teve início após os egípcios encontrarem corpos de insetos e outros animais maiores, como ratos, completamente conservados pela ação da própolis nas colmeias. Os ratos, muitas vezes, entram nas colmeias a procura de um lar quente no inverno. As abelhas não permitiriam essa invasão no verão, porém no inverno elas se aglomeram no centro da colmeia, ficando as extremidades da colmeia mais vulneráveis à invasão. Em alguns casos, o roedor acaba morrendo naturalmente, após não conseguir mais sair, em outros, as abelhas o atacam a ferroadas. Contudo, o cadáver do rato é muito pesado para que elas consigam carregar para fora da colmeia, como fazem com outros insetos e abelhas mortas. Então, selam com própolis para isolar o invasor e proteger a colmeia de ameaças microbiológicas da decomposição do cadáver, como é possível observar na FIGURA 3 (LAYTON, 2017; SANTOS PEREIRA, DOS; SEIXAS; AQUINO NETO, DE, 2002).

FIGURA 3 – MÚMIA DE RATO



FONTE: Layton (2017)

A apicultura teve origem no Egito antigo. Não existem relatos de cultivo de abelhas antes da iniciativa egípcia. No Egito antigo, os produtos das abelhas (mel, cera e própolis) eram consumidos apenas pelos faraós e nobres, sendo os faraós os primeiros a cultivarem colmeias em seus palácios. O primeiro registro dessa prática, marcando o início da Apicultura, data de 2445 a 2421 a.C., sendo uma gravura em baixo relevo encontrada no Templo do Sol, dedicado ao faraó Niuserre Ini, que governou o Egito durante a Quinta Dinastia (KRITSKY, 2017). A gravura pode ser contemplada na figura 4.

FIGURA 4 – GRAVURA DO CULTIVO DE ABELHAS ENCONTRADO NO TEMPLO DO SOL



FONTE: Kritsky (2017).

Existem evidências consideráveis que os apicultores eram divididos de maneira hierárquica no antigo Egito. Eram designados como apicultor, apicultor chefe, supervisor dos apicultores, superintendente dos apicultores de todas as terras, seladores de mel, coletores de mel e apicultores do templo. Essas atividades eram, ainda, supervisionadas pelo primeiro-ministro, que respondia diretamente ao faraó. O que demonstra que a Apicultura foi um empreendimento muito importante para a economia egípcia da época (KRITSKY, 2017).

A abelha era sempre registrada nos hieróglifos. Por sua sociedade no interior da colmeia ser dividida entre castas (abelha-rainha, operárias e zangões), virou símbolo da realeza. Tão grande era a importância da apicultura, que a abelha passou a ser adotada como símbolo heráldico e era utilizada como titularidade no Estado egípcio do Baixo Egito. Acessórios como braceletes, colares e outras joias eram utilizadas para identificar aqueles que possuíam origem real (CRANE, 2000).

Os egípcios valorizavam o cultivo de abelhas, tal maneira que estudavam as propriedades nutricionais e medicinais e conferiam importância espiritual e religiosa ao consumo de seus produtos. A própolis era utilizada como bálsamo para a cura de

feridas, como remédio para diversas enfermidades infecciosas, como componente de perfumes e para embalsamar o cadáver dos faraós. Sua utilização estava correlacionada com suas propriedades, hoje conhecidas, anti-putrefativas, antioxidantes e antibióticas. O elevado valor econômico dos produtos da abelha, os colocava entre as commodities preciosas, juntamente com ouro, prata, cobre, incenso e óleos. Era constantemente dado como presente real e oferenda aos deuses em seus rituais (CRANE, 2000).

Os registros da apicultura em templos do Egito antigo e o valor cultural, econômico e espiritual que o povo da época dava à essa atividade comprovam que as técnicas eram especialidade do império e tal ciência era potencialmente exclusiva. Nenhum outro lugar no mundo detinha conhecimento sobre o cultivo no mesmo período. A técnica de coleta com fumaça, para dispersar as abelhas, ainda é técnica hoje em dia utilizada pela apicultura tradicional e se baseia na mesma herdada do povo egípcio antigo (com poucas inovações), que com o passar do tempo foram sendo difundidas para as regiões do mediterrâneo e chegaram a todos os lugares do mundo (RAMACHANDRA et al., 2012).

Contudo, foi em 129-216 d.C. que viveu o médico e filósofo grego Claudius Galeno, considerado o pai da farmácia, que com suas descobertas no campo, desenvolveu o que ficou conhecido por “preparações galênicas”. Tais preparações eram compostas por mais de uma matéria-prima e visavam extrair os compostos curativos dos ingredientes utilizados para melhor absorção e administração como medicamento. Sendo essa a origem dos extratos e, possivelmente, a origem do extrato de própolis (NOGUEIRA; MONTANARI; DONNICI, 2009). Na época em que Galeno viveu, a própolis já era amplamente difundida pela sua característica cicatrizante, capaz de aliviar dores e inchaços e aliviar a tosse e outros sintomas orais (DOS SANTOS PEREIRA; DE SEIXAS; AQUINO NETO, 2002).

Interessante é notar que a própria origem etimológica da palavra própolis (utilizada na grande maioria dos idiomas para designar a substância resinosa) é de duas palavras do idioma grego, “pro” (em defesa de) e “polis” (cidade). Ou seja, refere-se à defesa da cidade ou, mais precisamente, da colmeia das abelhas, reforçando a influência da cultura grega no conhecimento sobre as capacidades curativas da própolis, a partir de seus extratos (ANJUM et al., 2019).

2.2 APIS E ABELHAS SEM FERRÃO: TAXONOMIA DAS ABELHAS

Entre as diferentes espécies de abelhas existentes, destacam-se as abelhas do gênero *Apis* e as abelhas sem ferrão, que apresentam diferenças significativas em relação a sua biologia e comportamento. A compreensão das diferenças entre as abelhas *Apis* e sem ferrão é fundamental para a conservação das espécies e para o manejo sustentável da polinização em ecossistemas naturais e em áreas agrícolas (OLIVEIRA et al., 2021).

As abelhas *Apis mellifera* são as mais conhecidas e utilizadas na produção de mel em larga escala. Elas são originárias da Europa e África, mas foram introduzidas em diversos países ao redor do mundo, incluindo o Brasil, para a produção de mel e polinização de cultivos. As abelhas *Apis* possuem ferrão e são agressivas quando se sentem ameaçadas, podendo atacar em grupo e causar sérios ferimentos. Além disso, as colônias das abelhas *Apis* são compostas por uma grande quantidade de indivíduos, chegando a mais de 60 mil abelhas em uma única colmeia (OLIVEIRA et al., 2021; WENSELEERS et al., 2020).

Já as abelhas sem ferrão compreendem-se como um agrupado de diferentes gêneros, como *Melipona* e *Tetragonisca*. Elas são nativas da América do Sul e Central, mas também já foram introduzidas em diferentes culturas no mundo. Diferentemente das abelhas *Apis*, as abelhas sem ferrão não possuem ferrão e são menos agressivas, dificilmente “mordendo” humanos. As colônias das abelhas sem ferrão são menores, com no máximo algumas centenas desses insetos (OLIVEIRA et al., 2021; VIT; PEDRO; ROUBIK, 2013).

No Brasil, são reconhecidas mais de 400 espécies nativas de abelhas sem ferrão, que produzem mel, pólen, própolis e geoprópolis (LAVINAS et al., 2019). As abelhas sem ferrão são insetos da família Apidae e tribo Meliponini, que se diferenciam em diversos gêneros e espécies. Os gêneros *trigona* e *melípona* são os mais comuns e distinguem-se das abelhas do gênero *Apis*, que não fazem parte da tribo Meliponini, e sim *Apini* (VILLACRÉS-GRANDA et al., 2021). Portanto, o QUADRO 1 apresenta a diferenciação da taxonomia das diversas espécies de abelhas existentes.

QUADRO 1 – TAXONOMIA DAS ABELHAS

Classificação	Nome	
Reino	Animalia	
Filo	Arthropoda	
Classe	Insecta	
Ordem	Hymenoptera	
Subordem	Apocrita	
Infraordem	Aculeata	
Superfamília	Apoidea	
Subgrupo	Anthophila	
Família	Apidae	
Subfamília	Apinae	Meliponinae
Tribos	Apini	Meliponini (sem ferrão)
Gênero	<i>Apis</i>	<i>Aparitrigona</i> <i>Apotrigona</i> <i>Austroplebeia</i> <i>Axestotrigona</i> <i>Camargoia</i> <i>Celetrigona</i> <i>Cephalotrigona</i> <i>Cleptotrigona</i> <i>Dactylurina</i> <i>Dolichotrigona</i> <i>Duckeola</i> <i>Friesella</i> <i>Frieseomelitta</i> <i>Geniotrigona</i> <i>Geotrigona</i> <i>Heterotrigona</i> <i>Homotrigona</i> <i>Hypotrigona</i> <i>Lepidotrigona</i> <i>Lestrimelitta</i> <i>Leurotrigona</i> <i>Liotrigona</i> <i>Lisotrigona</i> <i>Lophotrigona</i> <i>Meliplebeia</i> <i>Melipona</i> <i>Meliponula</i> <i>Meliwillea</i> <i>Mourella</i> <i>Nannotrigona</i> <i>Nogueirapis</i> <i>Odontotrigona</i> <i>Oxytrigona</i> <i>Papuatrigona</i> <i>Paratrigona</i> <i>Paratrigonoides</i> <i>Pariotrigona</i> <i>Partamona</i> <i>Plebeia</i> <i>Plebeina</i> <i>Ptilotrigona</i> <i>Scaptotrigona</i> <i>Scaura</i> <i>Schwarziana</i> <i>Schwarzula</i> <i>Tetragona</i>

		<i>Tetragonula</i> <i>Tetragonisca</i> <i>Trichotrigona</i> <i>Trigona</i> <i>Trigonisca</i> <i>Wallacetrigona</i>
Espécies	<i>Apis andreniformis</i> <i>Apis cerana</i> <i>Apis dorsata</i> <i>Apis florea</i> <i>Apis koschevnikovi</i> <i>Apis mellifera</i> <i>Apis nigrocincta</i>	<i>Melipona asilvae</i> - Rajada, manduri <i>Melipona beecheii</i> <i>Melipona bicolor</i> – Guarupu, guaraiipo <i>Melipona capixaba</i> - Uruçu preta ou negra <i>Melipona compressipes</i> – Tiúba <i>Melipona cripta</i> - Jandaíra <i>Melipona crinita</i> - Uruçu-amarela <i>Melipona fasciata</i> <i>Melipona flavolineata</i> - Uruçu-amarela <i>Melipona fuscipes</i> <i>Melipona fuscopilosa</i> uruçu-roxa <i>Melipona fuliginosa</i> – Manduri-preto <i>Melipona interrupta</i> – Jandaíra <i>Melipona mandacaia</i> - Mandaçaia <i>Melipona marginata</i> – Manduri, manduri menor, mandurim, minduri, gurupu-do-miúdo, taipeira <i>Melipona melanoventer</i> <i>Melipona mimetica</i> <i>Melipona mondury</i> - Uruçu-amarela <i>Melipona nebulosa</i> jurupara-vermelha <i>Melipona obscurior</i> <i>Melipona quadrifasciata</i> – Mandaçaia, amanaçaia, manaçaia, "uruçu" <i>Melipona quinquefasciata</i> – Mandaçaia-da-terra, mandaçaia-do-chão, uruçu-do-chão <i>Melipona ruficrus</i> – Irapuá <i>Melipona rufiventris</i> – Uruçu-amarela, tuiuva, tujuba, bugia <i>Melipona scutellaris</i> – uruçu-nordestina, "uruçu" <i>Melipona seminigra</i> - Uruçu-boca-de-renda <i>Melipona subnitida</i> - Jandaíra <i>Melipona yucatanica</i> <i>Melipona varia</i> - Moça-branca Etc.

FONTE: Schoch et al. (2020).

2.3 PRÓPOLIS E GEOPRÓPOLIS

A própolis é uma substância resinosa obtida pelas abelhas por meio da colheita de resinas da flora da região ao entorno da colmeia e alteradas pela ação das enzimas contidas em sua saliva. As abelhas produzem com o objetivo de cobrir superfícies, selar buracos e fechar lacunas nas colmeias, proporcionando assim um ambiente conservado, estéril e em temperatura adequada, para proteção contra possíveis predadores biológicos e microbiológicos (GHISALBERTI, 1979).

Com o objetivo principal de conservação e proteção da colmeia contra invasores, as resinas são coletadas em mais de uma espécie vegetal, de acordo com a proximidade, disponibilidade e presença de compostos bioativos. Obtendo-se, um produto bioativo e terapêutico, que também promove benefícios para a saúde humana. Compostos bioativos com atividade antioxidante, antibiótica, anti-inflamatória e antitumoral são atribuídos ao perfil fitoquímico da própolis e geoprópolis coletada de diversos locais do mundo (CAO; WANG; XIAO, 2017; FERREIRA, B. L. et al., 2019; LAVINAS et al., 2019; DOS SANTOS, C. M. et al., 2017; DOS SANTOS, T. L. A. et al., 2017).

Por ser um produto das abelhas e produzido de forma natural, características como a cor, o sabor, o aroma e a composição química da própolis variam de acordo com a origem geográfica, botânica, estação de coleta, a espécie da abelha coletora e as condições climáticas. A própolis é composta majoritariamente por resinas vegetais, cera de abelha, pólen e minerais. Além disso, pode apresentar na sua composição química, metabólitos primários e secundários, como aminoácidos, vitaminas e compostos fenólicos variados (SALATINO; SALATINO; NEGRI, 2021).

A geoprópolis é produzida pelas abelhas com a mesma função da própolis, mas se particulariza por ter suas resinas coletadas do solo por algumas espécies de abelhas sem ferrão e, por isso, carregam compostos minerais em quantidades superiores à própolis. Os minerais são essenciais para a saúde humana, participando de diversos processos metabólicos, mas também podem apresentar toxicidade se metais pesados forem identificados. Portanto, o tipo de solo onde as abelhas realizam a coleta para a produção de geoprópolis pode influenciar na segurança do consumo alimentar (FERREIRA, B. L. et al., 2019; KIM; KIM; KUMAR, 2019; LAVINAS et al., 2019).

2.4 TIPOS DE EXTRATOS DE PRÓPOLIS E PROCESSOS DE EXTRAÇÃO

Os extratos de própolis podem ser classificados de acordo com o tipo de solvente utilizado na extração. Os solventes mais comuns incluem etanol, água, acetona, metanol e hidroalcoólico. Cada tipo de solvente pode extrair diferentes compostos da própolis, resultando em diferentes tipos de extratos de própolis (BANKOVA, 2005; BANKOVA et al., 2019; TRUSHEVA; TRUNKOVA; BANKOVA, 2007).

O extrato de própolis etanólico é um dos mais utilizados devido à sua alta eficiência na extração de compostos bioativos. Estudos têm mostrado que o extrato etanólico de própolis apresenta propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, além de atividade antimicrobiana contra bactérias, fungos e vírus. Já o extrato de própolis aquoso é outro tipo comum de extrato de própolis, obtido pela extração com água. Este extrato apresenta uma composição química diferente do extrato etanólico, com uma maior concentração de compostos polifenólicos e uma menor concentração de flavonoides. O extrato aquoso de própolis tem sido estudado por suas propriedades anti-inflamatórias e anticancerígenas (ŠURAN et al., 2021; TRUSHEVA; TRUNKOVA; BANKOVA, 2007).

O extrato de própolis acetônico é obtido pela extração com acetona. Este tipo de extrato apresenta uma concentração elevada de flavonoides e uma menor concentração de ácidos fenólicos. Estudos têm mostrado que o extrato acetônico de própolis apresenta atividade antimicrobiana e anti-inflamatória. O extrato de própolis metanólico é obtido pela extração com metanol. Este tipo de extrato apresenta uma composição química semelhante ao extrato etanólico, com uma alta concentração de flavonoides e ácidos fenólicos. O extrato metanólico de própolis tem sido estudado por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (ŠURAN et al., 2021; TRUSHEVA; TRUNKOVA; BANKOVA, 2007).

E, para finalizar, o extrato hidro-alcoólico é obtido pela extração da própolis com uma mistura de algum tipo de álcool e água. Este tipo de extrato possui uma concentração intermediária de compostos fenólicos e flavonoides em comparação com o extrato alcoólico e o extrato aquoso. O extrato hidro-alcoólico também possui propriedades antioxidantes e antimicrobianas e pode ser utilizado em formulações para uso tópico (ŠURAN et al., 2021; TRUSHEVA; TRUNKOVA; BANKOVA, 2007).

Quanto aos processos de extração de própolis, existem diferentes métodos como maceração, percolação, extração por Soxhlet e extração por ultrassom. A maceração é um método simples e tradicional de extração de própolis, no qual a própolis é colocada em um recipiente com um solvente e deixada em repouso por um período de tempo. Este método é menos eficiente do que outros métodos de extração, mas é amplamente utilizado devido à sua simplicidade. A percolação é um método de extração que envolve a passagem do solvente por meio de uma camada de própolis. Este método é mais eficiente do que a maceração, mas requer equipamentos especiais para sua realização. A extração por Soxhlet é um método de extração contínuo e automatizado, no qual o solvente é evaporado e condensado continuamente, permitindo uma extração mais eficiente dos compostos da própolis. Este método é mais eficiente do que a maceração e a percolação, mas também é mais demorado e requer equipamentos especiais. E, por fim, a extração por ultrassom é um método relativamente novo, que utiliza ondas ultrassônicas para acelerar a extração dos compostos da própolis. Este método é mais rápido do que os métodos convencionais de extração e produz extratos de alta qualidade (ŠURAN et al., 2021; TRUSHEVA; TRUNKOVA; BANKOVA, 2007).

Existem diferentes tipos de extratos de própolis e métodos de extração, cada um com suas próprias vantagens e desvantagens. A escolha do tipo de extrato e método de extração depende do uso pretendido e das propriedades desejadas. Estudos futuros podem aprofundar o conhecimento sobre as propriedades terapêuticas dos diferentes tipos de extratos de própolis, a fim de expandir as suas aplicações na medicina e na indústria farmacêutica.

2.5 APLICAÇÃO EM ALIMENTOS

A própolis é considerada um produto natural da sociobiodiversidade produzida pela coleta de resinas de espécies vegetais pelas abelhas e é amplamente utilizada como medicamento natural. Em sua composição química, destaca-se a riqueza de compostos bioativos que foi melhor discutida no próximo item (2.6). Entretanto, o consumo dessa substância puramente como alimento é controverso, já que do ponto de vista sensorial, a própolis apresenta um sabor amargo e adstringente, além de uma cor que varia entre verde, marrom e vermelho dependendo da vegetação que a abelha visitou para a produção. Sua adição em alimentos pode conferir um sabor diferente, o

que pode dificultar a aceitação do produto por consumidores menos familiarizados. Além disso, a utilização como ingrediente em receitas é dificultada pela necessidade de levar-se em consideração as concentrações e formas de adição, a fim de garantir a segurança e qualidade dos produtos finais (SALATINO; SALATINO; NEGRI, 2021; SEGUENI et al., 2023).

Apesar disso, estudos recentes demonstram que é possível incluir a própolis em preparações. Segundo a revisão de (SEGUENI et al., 2023), a adição aos alimentos pode trazer benefícios à saúde por suas propriedades antioxidantes e antiinflamatórias, além de prevenir a oxidação de gorduras e prolongar a vida útil de diversos produtos, como frutas, legumes e bebidas. Segundo o mesmo artigo, a própolis também pode ser utilizada como um conservante seguro, novo e natural em carnes, peixes e frangos e suas propriedades antibacterianas e antioxidantes podem ser aplicadas na aquicultura. Em outro artigo, a própolis verde foi testada como conservante natural em suco de fruta e não foi verificado um comprometimento de suas propriedades sensoriais (LOPES et al., 2022).

2.6 COMPOSTOS BIOATIVOS E POTENCIAL MEDICINAL DE EXTRATOS DE PRÓPOLIS

Como já outrora discutido, a composição química da própolis varia de acordo com a espécie das abelhas, a localização geográfica, a flora local e as estações do ano. Deste modo, as propriedades medicinais da própolis também variam de acordo com sua composição (SALATINO; SALATINO; NEGRI, 2021). Entretanto, pelo fato de a própolis ser produzida com o objetivo comum a todas as espécies de abelha em todos os locais do mundo – proteção biológica, microbiológica e estrutural da colmeia –, algumas características também são comuns na composição das mais variadas própolis.

A própolis de abelhas é uma substância complexa e rica em compostos bioativos, incluindo flavonoides, ácidos fenólicos, terpenoides e alcaloides. Esses compostos são conhecidos por suas atividades biológicas antioxidantes, anti-inflamatórias, antitumorais, antimicrobianas, antivirais e antidiabéticas (CAO; WANG; XIAO, 2017; FERREIRA, B. L. et al., 2019; LAVINAS et al., 2019; DOS SANTOS, C. M. et al., 2017; DOS SANTOS, T. L. A. et al., 2017). Estudo recente demonstrou que os flavonoides, em particular, têm um papel importante na atividade biológica da

própolis. Por exemplo, a quercetina, um flavonoide presente em quantidades significativas na própolis, foi mostrada em estudos *in vitro* e em animais a atenuar as complicações diabéticas, como nefropatia, retinopatia, úlceras nos pés, reduzir a resistência à insulina e melhorar a função hepática em animais diabéticos, além de ter efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes (KITAMURA, 2019). Outros compostos, como o ácido cafeico e o ácido p-cumárico, também foram associados a efeitos benéficos sobre a saúde, incluindo a redução da glicemia em animais diabéticos e a melhoria da saúde cardiovascular em humanos (SFORCIN, 2016). Ainda sobre seu efeito antidiabético, em outro estudo de revisão, foi concluído que a administração de própolis em pacientes com diabetes tipo 2 foi capaz de melhorar a função das células beta do pâncreas, responsáveis pela produção de insulina; reduzir os níveis de açúcar no sangue, diminuir a hemoglobina sérica glicosilada (HbA1c); reduzir os níveis de insulina e eliminar radicais livres e metais quelatos, em função da ação de seus componentes ativos (apigenina, chrysin, galangina, genisteína, kaempferol, luteolina, naringina, pinocembrina e quercetina) (ZULLKIFLEE; TAHA; USMAN, 2022).

Além disso, nos últimos anos, diversos estudos têm confirmado a atividade anticancerígena do artepelin-C presente majoritariamente na própolis verde, produzida pelas abelhas *Apis mellifera* no Brasil ao visitar plantações de vassourinha-do-campo (*Baccharis dracunculifolia*) (HIRATA et al., 2021). Além disso, em outro estudo foi constatado que os compostos contidos na própolis inibem múltiplas vias de sinalização cruciais para a iniciação, progressão e metástase do câncer, como PI3k/AKT/mTOR, NFκB, JAK-STAT, TLR4, VEGF, TGFβ e vias de apoptose intrínsecas e extrínsecas. Por meio dessas vias, a própolis pode induzir apoptose, parada do ciclo celular e reduzir a proliferação, viabilidade, invasão, migração e quimiorresistência das células cancerígenas. Portanto, sua utilização no tratamento dessa doença pode reduzir os efeitos colaterais da quimioterapia e radioterapia (FORMA; BRYŚ, 2021).

A própolis tem demonstrado potencial no tratamento de infecções, devido às suas propriedades antimicrobianas. Um estudo demonstrou que o extrato de própolis é capaz de inibir o crescimento de bactérias resistentes a múltiplos antibióticos, como a *Staphylococcus aureus* (BOUCHELAGHEM et al., 2022). Outros estudos demonstraram que o extrato de própolis é eficaz contra espécies de *Candida*, fungo causador da candidíase vaginal, comum em mulheres (BOUCHELAGHEM et al., 2022; TOBALDINI-VALERIO et al., 2016).

Em resumo, a própolis apresenta um vasto potencial medicinal, devido às suas propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias, antioxidantes, antidiabéticas e cicatrizantes. A utilização de extratos de própolis como agente terapêutico pode ser uma alternativa promissora no tratamento e prevenção de diversas doenças.

2.7 RESISTÊNCIA INSULÍNICA E FISIOPATOLOGIA DA DIABETES TIPO 2

A resistência à insulina (RI) é um fator que precede o diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) (HERDER; RODEN, 2011). Essa condição pode ser causada por diversos fatores, incluindo a alimentação excessiva, obesidade, sedentarismo, estresse, tabagismo, hipertensão, ingestão de álcool, o envelhecimento, diabetes gestacional, predisposição genética, inflamação crônica de baixo grau e exposição a compostos tóxicos. Entretanto, sugere-se que é a obesidade o principal fator de risco para a resistência à insulina e, também, para o desenvolvimento do DMT2, uma vez que o tecido adiposo produz uma série de hormônios e citocinas que podem causar inflamação e resistência à insulina em outros tecidos (GALICIA-GARCIA et al., 2020; SOLAYMAN et al., 2016).

Os órgãos envolvidos no desenvolvimento de DMT2 incluem o pâncreas (células β e α), fígado, músculo esquelético, rins, cérebro, intestino delgado e tecido adiposo. Estudos mais recentes sugerem que a microbiota intestinal também desempenha um papel importante na resistência à insulina e no desenvolvimento do DM2. Alterações na composição e função da microbiota intestinal podem contribuir para a inflamação crônica de baixo grau e para a disfunção metabólica, levando à resistência à insulina e ao DMT2 (GALICIA-GARCIA et al., 2020; SARMIENTO-ANDRADE et al., 2022; SHAN et al., 2022).

Quanto à fisiopatologia da doença, ocorre que um mau funcionamento nos circuitos de feedback dos receptores entre a ação da insulina e a secreção de insulina resulta em níveis altos de glicose no sangue. Então, por um lado, a RI é caracterizada pela redução da capacidade das células do corpo de responder à insulina, resultando em níveis anormalmente altos de glicose no sangue. E, por outro lado, a disfunção das células β pancreáticas leva à redução na secreção de insulina, o que limita a capacidade do corpo de manter níveis adequados de glicose no sangue. Ambos os processos estão envolvidos no início da patogênese da DMT2, mas a disfunção das

células β geralmente é mais grave. Quando ocorrem juntos, a hiperglicemia é amplificada, levando à progressão da doença (GALICIA-GARCIA et al., 2020).

Além da RI e da disfunção das células β , outros mecanismos metabólicos também contribuem para o desenvolvimento da doença, como: (1) aumento de secreção do hormônio glucagon e redução da resposta à incretina; (2) aumento do tecido adiposo subcutâneo; (3) hiperadipnectinemia; (4) inflamação do tecido adiposo; e (5) aumento da produção endógena de glicose (MEIER; NAUCK, 2010; UNGER; SCHERER, 2010).

As complicações da doença são separadas, geralmente, em microvascular e macrovascular. As microvasculares estão relacionadas a danos em vasos sanguíneos, rins, olhos e nervos, enquanto que as macrovasculares envolvem problemas cardiovasculares como derrame, ataque cardíaco e insuficiência de fluxo de sangue nos membros inferiores (BLAIR, 2016).

2.8 TRATAMENTO MÉDICO E NUTRICIONAL DA DIABETES TIPO 2

A primeira linha de tratamento para DM2 é a mudança no estilo de vida, que inclui perda de peso, aumento da atividade física e dieta equilibrada. Uma revisão sistemática mostrou que a dieta mediterrânea, rica em frutas, verduras, grãos integrais, nozes e azeite de oliva, pode ser efetiva na redução dos níveis de glicose no sangue, bem como na prevenção do desenvolvimento de diabetes em pessoas com alto risco de desenvolver a doença (SCHWINGSHACKL et al., 2015). Além disso, a redução do consumo de carboidratos refinados, açúcares adicionados e gorduras saturadas também é recomendada (DAVIES et al., 2018).

Outra estratégia importante no tratamento é o monitoramento frequente dos níveis de glicose no sangue. A automonitorização da glicemia (AMG) permite que os pacientes ajustem sua dieta e atividade física para manter a glicemia dentro da faixa normal. Para pacientes com DM2 que não conseguem atingir um controle glicêmico adequado apenas com mudanças no estilo de vida, a terapia medicamentosa é necessária. Existem várias classes de medicamentos orais disponíveis para tratar o DM2, incluindo metformina, sulfonilureias, meglitinidas, inibidores do SGLT2 e inibidores da DPP-4 (DAVIES et al., 2018). Além dos medicamentos orais, a terapia injetável também é uma opção para pacientes com DM2. A insulina é o medicamento injetável utilizado para o tratamento do DM2. Existem vários tipos de insulina

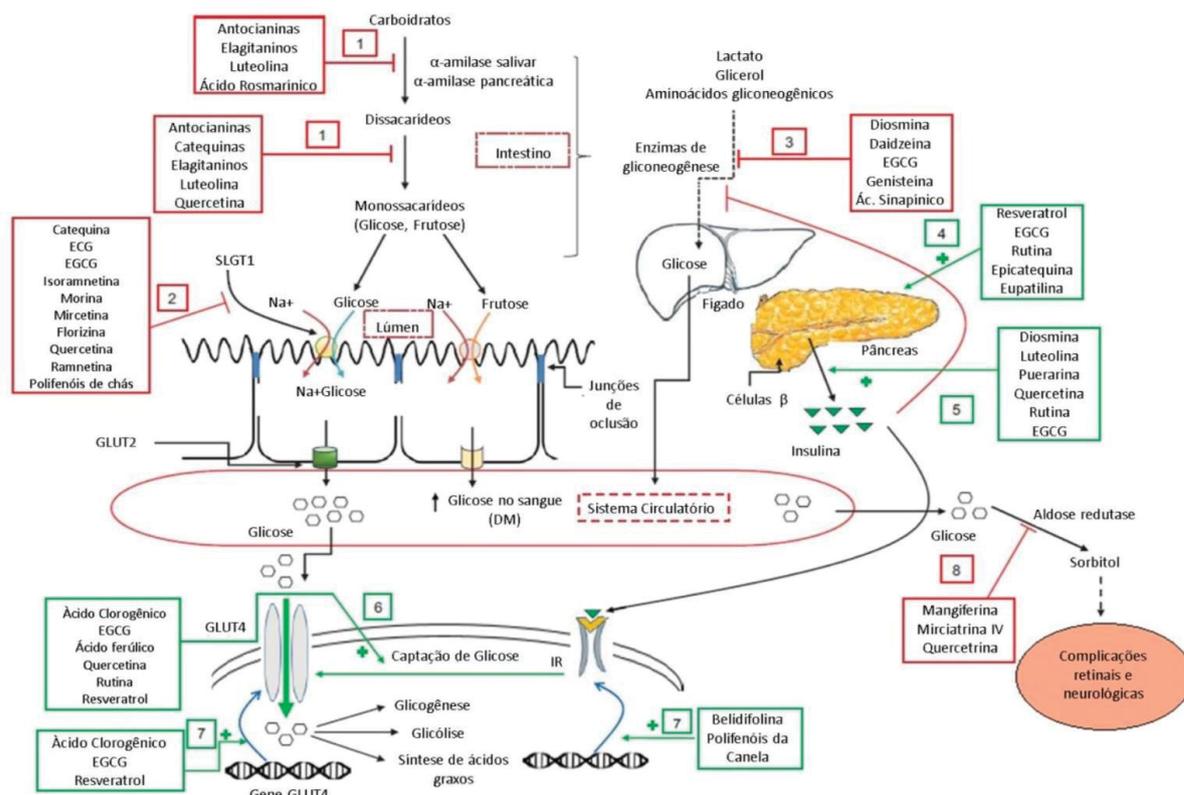
disponíveis, incluindo insulina de ação rápida, insulina basal e insulina mista (IDF, 2021).

Estudos recentes sugerem que a microbiota intestinal também desempenha um papel importante na resistência à insulina e no desenvolvimento do DM2. Por isso, suplementações com probióticos e prebióticos que promovem alterações na composição e função da microbiota intestinal podem contribuir para o tratamento da inflamação crônica subclínica e resistência à insulina relacionada ao DM2 (SARMIENTO-ANDRADE et al., 2022; SHAN et al., 2022).

O consumo de alimentos e produtos naturais fontes de compostos fenólicos, como o extrato de própolis, também foi associado a efeitos antidiabéticos. Essas substâncias químicas agem modulando o metabolismo de carboidratos por inúmeros mecanismos que incluem a diminuição da digestão de carboidratos pela inibição da atividade das enzimas α -amilase e α -glicosidase salivar e pancreática e, também, pela inibição da absorção de glicose, por estimular a secreção de insulina pelas células β -pancreáticas (DRAGAN et al., 2014).

Segundo (SOLAYMAN et al., 2016), os compostos fenólicos podem desempenhar atividades biológicas em diferentes mecanismos patogênicos do diabetes. Dessa forma, espera-se que extratos de própolis possam ter um efeito não apenas antiglicêmico, mas antidiabético, no sentido mais amplo do termo. Tais mecanismos foram ilustrados na FIGURA 5.

FIGURA 5 – ATIVIDADES ANTIDIABÉTICAS DE COMPOSTOS FENÓLICOS



FONTE: Adaptado de Solayman et al. (2016).

LEGENDA: (1) inibição das enzimas α -amilase e α -glucosidase; (2) inibição de SGLT1; (3) inibição de enzimas gluconeogênicas; (4) proteção antioxidante e anti-inflamatória das células; (5) aumento da secreção de insulina; (6) aumento da captação de glicose por GLUT4; (7) aumento da expressão do GLUT4 e IR; e (8) bloqueio da atividade aldose redutase.

2.9 APICULTURA E MELIPONICULTURA NA PROMOÇÃO DA SEGURANÇA ALIMENTAR E NUTRICIONAL NO BRASIL

A apicultura e meliponicultura têm desempenhado um papel significativo como atividades familiares de criação de abelhas, contribuindo para a garantia de renda e promovendo a agroecologia e segurança alimentar no Brasil. A apicultura, que envolve a criação de abelhas *Apis mellifera*, é amplamente adotada por famílias rurais como uma fonte adicional de renda devido à produção de mel, própolis, cera e outros produtos derivados (ASSAD et al., 2018; BOTH; KATO; OLIVEIRA, 2009). Essa espécie tem sido reconhecida por sua eficiência na polinização de culturas como café, soja, açaí e laranja no Brasil (CHAIN-GUADARRAMA et al., 2019; GIANNINI et al., 2020; MALERBO-SOUZA et al., 2003).

A meliponicultura, por sua vez, tem se destacado como uma alternativa promissora, permitindo a criação de abelhas sem ferrão, como *Melipona spp.*, para a produção de mel e a conservação da biodiversidade local. Outras espécies nativas como *Epicharis flava*, *Melipona quadrifasciata*, *Tetragonisca angustula* e *Melipona fasciculata* desempenham um papel relevante na polinização de plantas nativas e em culturas como café, tomate, laranja, e berinjela respectivamente (GIANNINI et al., 2020; NUNES-SILVA et al., 2013). Essas abelhas, consideradas indígenas, por serem originárias da América, são adaptadas às condições locais e mostram-se fundamentais para a preservação da biodiversidade e manutenção dos serviços ecossistêmicos.

A apicultura e meliponicultura familiares também desempenham um papel crucial na promoção da agroecologia. A presença de abelhas nas áreas de cultivo é essencial para a polinização de culturas agrícolas, melhorando a qualidade e quantidade dos alimentos produzidos (CARVALHEIRO et al., 2010; GARIBALDI et al., 2011). A segurança alimentar é diretamente beneficiada pela presença desses polinizadores, pois muitas culturas dependentes da polinização constituem componentes essenciais da dieta humana (GIANNINI et al., 2020; KLEIN et al., 2007). Além disso, a presença de abelhas promove a resiliência dos agroecossistemas ao aumentar a estabilidade dos rendimentos agrícolas e contribuir para a diversificação produtiva (BARTELLI; NOGUEIRA-FERREIRA, 2014; GARIBALDI et al., 2014; GARIBALDI et al., 2017).

No entanto, é fundamental abordar os desafios que essas atividades enfrentam. A falta de capacitação técnica, acesso a crédito e infraestrutura adequada pode limitar o desenvolvimento da apicultura e meliponicultura familiares. Além disso, a expansão agrícola desordenada, o uso excessivo de agroquímicos e as mudanças climáticas podem afetar negativamente as populações de abelhas, comprometendo sua eficiência como polinizadoras (GIANNINI et al., 2017; LANDAVERDE; RODRIGUEZ; PARRELLA, 2023). A conservação e o manejo adequado desses polinizadores tornam-se imperativos para garantir a sustentabilidade da produção de alimentos e a resiliência dos sistemas agrícolas. Medidas de proteção, como a preservação de áreas naturais e a adoção de práticas agroecológicas que promovam a biodiversidade, são essenciais para assegurar a contínua contribuição das abelhas para a agroecologia e Segurança Alimentar e Nutricional (SAN) no Brasil (BARBIÉRI; FRANCOY, 2020).

2.9.1 Apicultura e meliponicultura no contexto dos Objetivos do Desenvolvimento Sustentável (ODS)

A relação do ser humano com o meio ambiente constitui um elemento essencial da identidade humana, uma vez que a vida só é viável em um contexto de equilíbrio entre a humanidade e a natureza (BENTO XVI, 2009). No entanto, essa interdependência nunca recebeu tanta atenção como nas últimas décadas, tornando-se um aspecto central da contemporaneidade. Nesse sentido, o Papa Bento XVI abordou a questão da proteção ambiental, dos recursos naturais e do clima na encíclica *Caritas in Veritate*, destacando sua importância para a garantia da dignidade humana. O documento enfatiza a necessidade de uma ação coordenada entre líderes internacionais, com foco especialmente na preservação das regiões mais vulneráveis do planeta (BENTO XVI, 2009).

Dando continuidade a essa reflexão, o Papa Francisco reuniu especialistas da área e publicou, em 2015, a encíclica *Laudato Si*, na qual discorre sobre o cuidado da "casa comum". O documento aborda questões como poluição e mudanças climáticas, gestão da água, perda da biodiversidade, deterioração da qualidade de vida humana, degradação social, desigualdade global e diversidade de perspectivas sobre a crise ambiental. Segundo o pontífice, o progresso humano autêntico só pode ser alcançado por meio da formação moral, a qual inclui uma conduta ecológica responsável e o pleno respeito pela dignidade humana desde a concepção (FRANCISCO, 2015).

No mesmo ano, a Organização das Nações Unidas (ONU) lançou a Agenda 2030, iniciativa que reuniu lideranças globais para a definição de metas voltadas ao desenvolvimento humano sustentável para os anos subsequentes (ONU BRASIL, 2015). A Agenda estabeleceu os 17 Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) e 169 metas a serem alcançadas até 2030. Com a adesão voluntária dos países, essa iniciativa tem como propósito erradicar a pobreza e a fome em todas as suas formas, combater desigualdades dentro e entre as nações, promover sociedades pacíficas, justas e inclusivas, proteger os direitos humanos, fomentar a igualdade de gênero e assegurar a preservação dos recursos naturais e do meio ambiente. A imagem dos ODS pode ser visualizada na FIGURA 6.

FIGURA 6 – OS 17 OBJETIVOS DO DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL



FONTE: ONU BRASIL (2015).

O Brasil aderiu à Agenda 2030 da ONU, juntamente com outros 192 países, e se comprometeu a implementá-la, utilizando-a como referência para as políticas públicas nas dimensões econômica, social e ambiental (ONU BRASIL, 2015). Desde então, o país tem trabalhado a partir dos diversos níveis de atuação profissional para direcionar o avanço nacional rumo às metas estabelecidas.

A apicultura e a meliponicultura, que envolvem a criação de abelhas com e sem ferrão, respectivamente, estão diretamente ligadas aos ODS 1 (Erradicação da Pobreza) e ODS 8 (Trabalho Decente e Crescimento Econômico). Essas atividades geram renda para pequenos produtores, comunidades rurais e povos tradicionais, proporcionando oportunidades de trabalho sustentável (BARBIÉRI; FRANCOY, 2020). No Brasil, iniciativas como o Programa Nacional de Fortalecimento da Agricultura Familiar (PRONAF) fomentam a inclusão social e o financiamento da apicultura e meliponicultura como alternativas viáveis para o desenvolvimento econômico em regiões carentes (PNUD BRASIL, 2020).

É importante destacar que as abelhas desempenham um papel crucial na sustentabilidade ambiental e na segurança alimentar por meio da polinização das culturas agrícolas. Estima-se que cerca de 90% das culturas alimentares globais dependam, pelo menos em parte, da polinização realizada por insetos, sendo as abelhas os principais agentes (ONU BRASIL, 2021). A polinização eficiente aumenta a produtividade agrícola e a qualidade dos alimentos, contribuindo diretamente para o

ODS 2 (Fome Zero e Agricultura Sustentável). No Brasil, políticas públicas como o Plano Nacional de Agroecologia e Produção Orgânica (PLANAPO) incentivam práticas agrícolas sustentáveis que valorizam a manutenção da biodiversidade e o uso responsável dos polinizadores (ANA, 2024).

Além disso, a meliponicultura tem recebido atenção regulatória no Brasil, com normas como Resolução nº 496 do Ministério do Meio Ambiente (MMA), que estabelece critérios para o uso e o manejo sustentáveis das abelhas sem ferrão (BRASIL, 2020). Essa regulamentação busca garantir a conservação das espécies nativas, alinhando-se ao ODS 15 (Vida Terrestre), ao mesmo tempo que promove a valorização dos produtos da sociobiodiversidade, fortalecendo o mercado de méis, própolis e outros derivados.

A igualdade de gênero na apicultura e meliponicultura também se conecta ao ODS 5 (Igualdade de Gênero), uma vez que essas atividades permitem maior participação das mulheres no setor agrícola. Programas de capacitação e incentivo fortalecem a atuação feminina na produção sustentável e na gestão de negócios apícolas (TEIXEIRA et al., 2022). Assim, as políticas públicas voltadas para a proteção dos polinizadores e a promoção da apicultura e meliponicultura têm um impacto significativo no cumprimento da Agenda 2030, promovendo a segurança alimentar, conservação ambiental e o desenvolvimento econômico.

2.9.2 Própolis: produto natural da sociobiodiversidade

A própolis é considerada um produto natural da sociobiodiversidade, pois sua produção está diretamente associada à diversidade de espécies de abelhas e à riqueza vegetal dos biomas nacionais. Produzida por diferentes espécies de abelhas a partir de resinas coletadas de plantas nativas, a própolis apresenta composição química variada, refletindo a flora local e conferindo propriedades funcionais únicas ao produto (SALATINO; SALATINO; NEGRI, 2021). Dessa forma, seu valor vai além da saúde humana, abrangendo a manutenção dos ecossistemas e o fortalecimento de cadeias produtivas sustentáveis que envolvem agricultores familiares e comunidades tradicionais.

O reconhecimento da própolis como um alimento da sociobiodiversidade está relacionado ao seu papel econômico e cultural para diversas regiões do Brasil. Extrativistas, apicultores e meliponicultores contribuem para a preservação da

biodiversidade ao manejar de forma sustentável os recursos naturais, garantindo a conservação das abelhas nativas, a polinização de culturas agrícolas e a valorização do conhecimento tradicional. Ademais, a comercialização da própolis em mercados nacionais e internacionais fortalece a bioeconomia brasileira, promovendo renda para pequenos produtores e incentivando práticas que respeitam o meio ambiente (BRASIL, 2009).

Além de seu impacto socioeconômico, a própolis brasileira destaca-se por suas propriedades nutricionais e terapêuticas, sendo amplamente estudada por seus efeitos antioxidantes, antimicrobianos e anti-inflamatórios (FERREIRA, J. M.; NEGRI, 2018; LAVINAS et al., 2019). Esse reconhecimento científico reforça sua importância como um alimento funcional e de alto valor agregado. Dessa maneira, integrar a própolis nas políticas públicas de segurança alimentar e desenvolvimento sustentável é essencial para consolidá-la como um recurso estratégico da sociobiodiversidade brasileira, promovendo tanto a saúde da população quanto a preservação ambiental.

2.9.3 Regulamento nacional de identidade e qualidade

Por conta da diversidade de espécies de abelhas, vegetações, clima e estações do ano, a padronização dos requisitos de identidade e qualidade da própolis apresenta desafios. Países como Rússia, Bulgária, Argentina, Cuba e Brasil regulamentam localmente a identidade e qualidade para própolis bruta e extratos comerciais de abelhas *Melífera*, para garantia da segurança alimentar dos consumidores (BRASIL, 2023; BRIDI et al., 2015; SALATINO; SALATINO; NEGRI, 2021).

No Brasil, o Ministério da Agricultura e Abastecimento estabeleceu um regulamento de identidade e qualidade para própolis bruta e extratos de própolis comerciais de abelhas *Apis mellifera* (BRASIL, 2001). Entretanto, esse documento não levou em consideração o padrão de identidade das própolis de abelhas sem ferrão, que elaboram produtos característicos dependendo da espécie. Em consciência disso, um documento recente foi publicado sugerindo que os mesmos requisitos físico-químicos de *Melífera* podem ser utilizados para regulamentar extratos de própolis da meliponicultura, desde que os valores padrões sejam ajustados à cada espécie e região do Brasil (BRASIL, 2023).

Nesse contexto, as famílias envolvidas na meliponicultura aguardam um novo regulamento, podendo ser Federal ou até mesmo Estadual, estabelecendo esses novos padrões para garantia da qualidade de seus produtos, a fim de promover as características de possíveis alegações e a segurança dos consumidores.

3 EXTRATOS COMERCIAIS DE PRÓPOLIS DE APIS MELLIFERA, SCAPTOTRIGONA BIPUNCTATA E MELIPONA QUADRIFASCIATA: CONTROLE DE QUALIDADE, POTENCIAL ANTIOXIDANTE E ANTIGLICÊMICO

3.1 INTRODUÇÃO

As abelhas *Apis mellifera* são mundialmente reconhecidas pela fácil adaptação, capacidade de polinização de culturas e produção de mel e própolis (WENSELEERS et al., 2020). Contudo, as abelhas sem ferrão, membros da tribo Meliponini, compreendem mais de 60 gêneros diferentes, abrigando mais de 600 espécies, incluindo *Scaptotrigona bipunctata* (Tubuna) e *Melipona quadrifasciata* (Mandaçaia). Apesar das propriedades medicinais, os produtos têm sido relativamente pouco explorados devido ao recente surgimento da meliponicultura como atividade comercial (VENTURIERI et al., 2012). Devido ao ferrão atrofiado, estatura física diminuta e características únicas da colônia, certas abelhas sem ferrão apresentam menor produtividade de própolis do que as abelhas *Apis mellifera*. Eles protegem as colmeias utilizando uma mistura de própolis e argila, denominada geoprópolis, como visto no caso da espécie Mandaçaia (GABRIEL et al., 2022; REGNIER; SALATINO; SALATINO, 2023).

A própolis, criada pelas abelhas a partir da coleta de resinas vegetais, é uma defesa contra invasores microbiológicos e insetos. É uma rica fonte de compostos bioativos com propriedades antioxidantes e antimicrobianas (DAMODARAN, 2021; HALLAJZADEH et al., 2021; SALATINO; SALATINO; NEGRI, 2021). A diversidade de espécies de abelhas, vegetação, clima e estações contribuem para variações nas características da própolis (POPOVA; TRUSHEVA; BANKOVA, 2021). A extração dos compostos bioativos da própolis depende da técnica e do solvente utilizado (ESCRICHE; JUAN-BORRÁS, 2018). Essas variações implicam que os padrões de identidade e qualidade e o potencial biológico dos extratos de própolis de *Apis mellifera* e de abelhas sem ferrão podem variar de acordo com a espécie de abelha e região.

No Brasil, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) estabeleceu padrões de identidade e qualidade para extratos de própolis por meio do Decreto nº 03, de 19 de janeiro de 2001. Porém, a falta de padronização nos métodos de extração pelos fabricantes industriais e procedimentos insuficientes de controle de

qualidade insuficientes podem influenciar a quantidade de constituintes e atividade biológica (CONTIERI et al., 2022).

O controle de qualidade de produtos como a própolis é essencial para garantir que contenham os compostos ativos desejados em concentrações adequadas, identificar e limitar substâncias indesejadas, verificar a autenticidade do produto, garantir conformidade com padrões legais e regulamentações relacionadas à segurança alimentar e farmacêutica, e aumentar a confiança do consumidor e impulsionar as vendas (BRASIL, 2001). Considerando isso, este estudo tem como objetivo avaliar os padrões de identidade e qualidade, a composição fenólica (LC-ESI-MS/MS), atividade antioxidante e antiglicêmica de extratos comerciais de própolis de abelhas *Apis mellifera*, *Scaptotrigona bipunctata* e *Melipona quadrifasciata*.

3.2 MATERIAL E MÉTODOS

3.2.1 Amostras

Foram obtidas onze amostras de extratos comerciais de própolis (ECP), registrados no Serviço de Inspeção Federal (S.I.F), em farmácias e lojas de produtos naturais de Curitiba, Paraná, Brasil. As amostras tinham percentuais de extração inferiores a 15% e utilizavam água ou álcool como solventes, e preços abaixo de 15 dólares. Estas incluíam 4 amostras de abelhas *Apis mellifera* e 7 de abelha sem ferrão, incluindo 3 de Tubuna (*Scaptotrigona bipunctata*) e 4 de Mandaçaia (*Melipona quadrifasciata*). As especificações de cada ECP (sem replicações biológicas) estão descritas na TABELA 1.

TABELA 1 - ESPECIFICAÇÕES DO RÓTULO (PORCENTAGEM DE EXTRAÇÃO (%), LOCAL DE PRODUÇÃO, VOLUME DA EMBALAGEM E PREÇO) DAS 11 AMOSTRAS DE ECP

Código	Solventes	Porcentagem de extração (%)	Local de produção (Cidade e estado)	Volume da embalagem (mL)	Preço em dólar (\$)
Extrato de própolis marrom de <i>Apis mellifera</i>					
AB1	Álcool neutro de cereais	11	Curitiba - PR	30	2,66
AB2	Água e álcool etílico	11	Curitiba - PR	30	2,50

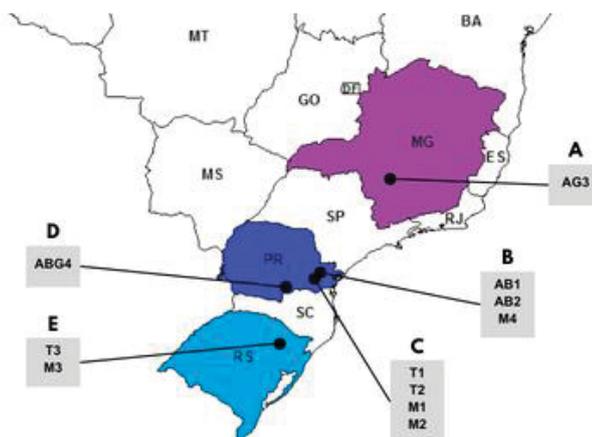
Extrato de própolis verde de <i>Apis mellifera</i>					
AG3	Álcool neutro de cereais	11	Itapecerica - MG	20	3,86
Extrato de própolis marrom e verde de <i>Apis mellifera</i>					
ABG4	Álcool neutro de cereais e água	12	União da Vitória - PR	30	4,77
Extrato de própolis de abelha Tubuna (<i>Scaptotrigona bipunctata</i>)					
T1	Álcool neutro de cereais e água	11	Mandirituba - PR	30	13,59
T2	Álcool neutro de cereais e água	11	Mandirituba - PR	30	13,59
T3	Álcool neutro de cereais	11	Bento Gonçalves - RS	20	11,10
Extrato de própolis de abelha Mandaçaia (<i>Melipona quadrifasciata</i>)					
M1	Álcool neutro de cereais e água	15	Mandirituba - PR	30	13,59
M2	Álcool neutro de cereais e água	11	Mandirituba - PR	30	3,59
M3	Álcool neutro de cereais	11	Bento Gonçalves - RS	20	1,10
M4	Álcool neutro de cereais 89%	15	Curitiba - PR	30	7,71

FONTE: A autora (2024).

LEGENDA: ECP: Extrato comercial de própolis.

A localização geográfica da origem de cada amostra pode ser visualizada na FIGURA 7.

FIGURA 7 – LOCALIZAÇÃO GEOGRÁFICA DA ORIGEM DE CADA AMOSTRA



FONTE: A autora (2024).

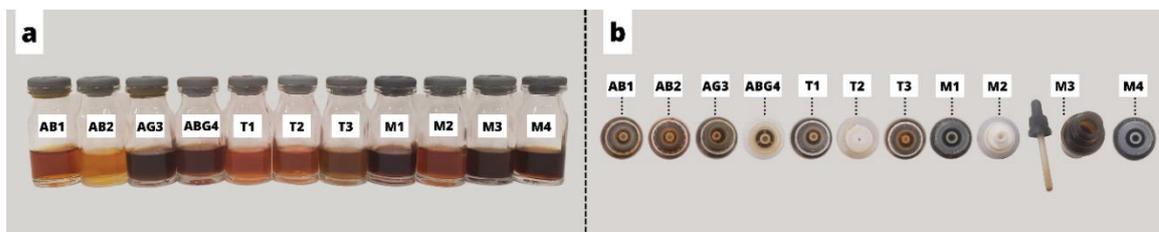
LEGENDA: A) Itapecerica – MG; B) Curitiba – PR; C) Mandirituba – PR; D) União da Vitória – PR; E) Bento Gonçalves – RS. AB1, AB2: Extrato de própolis marrom de *Apis mellifera*; AG3: Extrato de própolis verde de *Apis mellifera*; ABG4: Extrato de própolis marrom e verde de *Apis mellifera*; T1, T2 e T3: Extrato de própolis de abelha *Scaptotrigona bipunctata* (tubuna); M1, M2, M3 e M4: Extrato de própolis de abelha *Melipona quadrifasciata* (mandaçaia).

3.2.2 Determinação do extrato seco, cinzas, sólidos solúveis, teor de cera e peso da gota

O extrato seco e o teor de cinzas foram determinados em triplicata (CUNNIFF, 1995). Os resultados foram expressos em % (g/100mL e g/100g). Os sólidos solúveis foram determinados a 20°C utilizando um refratômetro Abbé, e os resultados foram expressos em °Brix (LUTZ, 2008). O teor de cera seguiu a metodologia de Funari e Ferro (2006), e os resultados foram expressos em % (g/100g de extrato seco).

O peso da gota de cada amostra foi determinado como o peso médio das gotas de cada extrato (n = 14 gotas). Os extratos e o formato do conta-gotas de cada embalagem podem ser visualizados na FIGURA 8.

FIGURA 8 – AMOSTRAS DOS EXTRATOS DE PRÓPOLIS



FONTE: A autora (2024).

LEGENDA: a) Amostras de extratos comerciais de própolis. AB1 e AB2 (marrom), AG3 (verde) e ABG4 (marrom e verde) de *Apis mellifera* e T1, T2 e T3 (Tubuna - *Scaptotrigona bipunctata*) e M1, M2, M3 e M4 (Mandaçaia - *Melipona quadrifasciata*) de abelha sem ferrão. b) O formato do conta-gotas da embalagem de cada amostra.

3.2.3 Determinação do teor de compostos fenólicos (TPC), teor de compostos flavonóides (TFC) e atividade antioxidante

O TPC, TFC e a atividade antioxidante, pela redução do radical DPPH e eliminação do radical ABTS, foram avaliados em ensaios de microplacas com oito repetições de acordo com Ávila et al. (2019; 2023). Para o TPC, os resultados foram expressos em mg de equivalentes de ácido gálico (GAE)/100 mg de extrato seco, e o TFC foi expresso em mg de equivalentes de quercetina (QE)/100 mg de extrato seco. O reagente DPPH foi previamente diluído em metanol (0,240 mmol/L), e o ABTS e amostras em etanol. As leituras da atividade antioxidante foram realizadas em leitor de microplacas nas absorvâncias de 540 nm para DPPH e 690 nm para ABTS. Os resultados foram expressos em mMol de equivalentes de Trolox (TE)/100 mg de extrato seco.

3.2.4 Determinação da atividade de oxidação e presença de acetato de chumbo 10%

A atividade de oxidação foi determinada seguindo Brasil (2020) para 1 mL de extrato de própolis. O tempo decorrido até o desaparecimento da cor rosa foi cronometrado e registrado. Para identificar a presença de 10% de acetato de chumbo foi aplicada a metodologia em triplicata, conforme Brasil (2020). O aparecimento de sedimentos amarelos homogêneos no fundo dos tubos foi considerado positivo.

3.2.5 Determinação dos espectros UV-Vis (ultravioleta-visível)

Foi realizada a determinação dos espectros UV-Vis dos extratos, abrangendo a faixa de comprimento de onda de 200 a 400 nm. Os ECP foram diluídos 125 vezes em etanol em duplicata. Posteriormente, foram testadas diluições para garantir que o pico máximo de absorção estivesse entre 0,2 e 1. Os dados de absorção coletados foram posteriormente analisados quanto a picos de absorção específicos, indicando a presença de flavonóides nos extratos de própolis de acordo com padrões espectrais (CONTIERI et al., 2022).

3.2.6 Determinação do perfil fenólico dos extratos

Para preparar a amostra, 20 µL do extrato foram combinados com 1980 µL de uma solução metanol-água (proporção 1:1). A mistura foi agitada em vórtice e colocada sobre uma mesa vibratória. Em seguida, foi realizado o particionamento utilizando 1 mL de diclorometano. Após agitação mecânica, os tubos foram colocados no freezer por 30 minutos e posteriormente centrifugados. O sobrenadante foi utilizado para injeção no sistema *liquid chromatography* (LC) conforme relatado anteriormente por Seraglio et al. (2016) com as modificações feitas por Hoff et al. (2022).

As medições foram realizadas usando espectrometria de massa em tandem de ionização por *eletrospray* por cromatografia líquida (LC-ESI-MS/MS) com um sistema cromatográfico *Agilent* série 1290 acoplado a um espectrômetro de massa com armadilha de íons linear quadrupolo híbrido QTRAP 5500, proveniente da Seção Laboratorial Avançada - SLAV São José/SC. O sistema foi equipado com uma fonte de ionização por *eletrospray* (ESI). A separação cromatográfica foi conseguida utilizando uma coluna VENUSIL C18 (100 mm × 2,1 mm; diâmetro de partícula de 3 µm). A taxa de fluxo foi ajustada em 300 µL/min e 5 µL de soluções padrão e amostra foram injetados.

A fase móvel consistia no solvente A (água com 0,1% de ácido fórmico) e no solvente B (acetonitrila com 0,1% de ácido fórmico). Um programa de gradiente foi usado como segue: 98% A (v/v) de 0 a 4,0 min, 98 – 80% A (v/v) de 4,0 a 7,0 min, 80 – 10% A (v/v) de 7,0 a 14,0 min, 10% A (v/v) de 14,0 a 15,0 min e 10 – 98% A (v/v) de 15,0 a 17,0 min. O tempo total de execução foi de 17 minutos, com tempo de equilíbrio da coluna de 4 minutos a 40 °C.

A análise de espectrometria de massa foi realizada no modo de monitoramento de reação múltipla (MRM) com parâmetros específicos, incluindo voltagem de *Ion Spray* (IS) de 5500 V, gás de cortina a 25 psi, gás nebulizador (GS1) e gás auxiliar (GS2) a 55 psi, e temperatura da fonte a 40 °C. Nitrogênio foi utilizado como gás nebulizador e gás de colisão. O potencial de entrada foi ajustado para 10 V para analitos monitorados no modo positivo e 10 V para aqueles no modo negativo. O tempo de residência foi mantido em 20 ms para ambas as polaridades. A quantificação foi realizada usando a transição m/z mais intensa, enquanto a segunda transição m/z mais intensa foi usada para confirmação. O *software Analyst* 1.6.2 foi utilizado para quantificação, aquisição de dados e processamento. A quantificação de cada

composto foi realizada em triplicata através de calibração externa, garantindo que o desempenho do método estivesse em conformidade com os parâmetros de validação previamente relatados na literatura.

3.2.7 Determinação da atividade antiglicêmica

A atividade antiglicêmica por inibição da enzima α -amilase (método iodo-amido) foi realizada seguindo o protocolo de Quan et al. (2019) com modificações. Em uma microplaca de 96 poços, 20 μ L de 0,5 mL de ECP previamente secos em estufa e dissolvidos em 3,5 mL de dimetilsulfóxido (em triplicata) foram pré-incubados com 20 μ L de solução de α -amilase a 37°C por 10 minutos. Em seguida, foram adicionados 30 μ L da solução de amido. Após seis minutos de incubação a 37°C, foram adicionados 20 μ L de ácido clorídrico (1 M) e 120 μ L de solução aquosa de iodo 0,25 mM. A interação do iodo com o amido não digerido da α -amilase foi medida a 570 nm.

3.2.8 Análise estatística

Os dados foram submetidos à verificação de normalidade (teste de *Shapiro-Wilk*) e homogeneidade de variâncias (teste de *Levene*) para todas as variáveis, e os resultados foram apresentados como média \pm desvio padrão. Para possíveis diferenças significativas ($p < 0,05$) entre as amostras de ECP, foi utilizado um teste de análise de variância (ANOVA) de uma via. Quando não homogêneos ($p < 0,05$) para algumas variáveis, foi utilizado o teste de *Kruskal-Wallis*. Para comparações de médias ($p < 0,05$), o teste de *Duncan* foi realizado usando o *software SASM-Agri* versão 8.2. A correlação de *Pearson* foi utilizada para avaliar o grau de associação entre variáveis em pares.

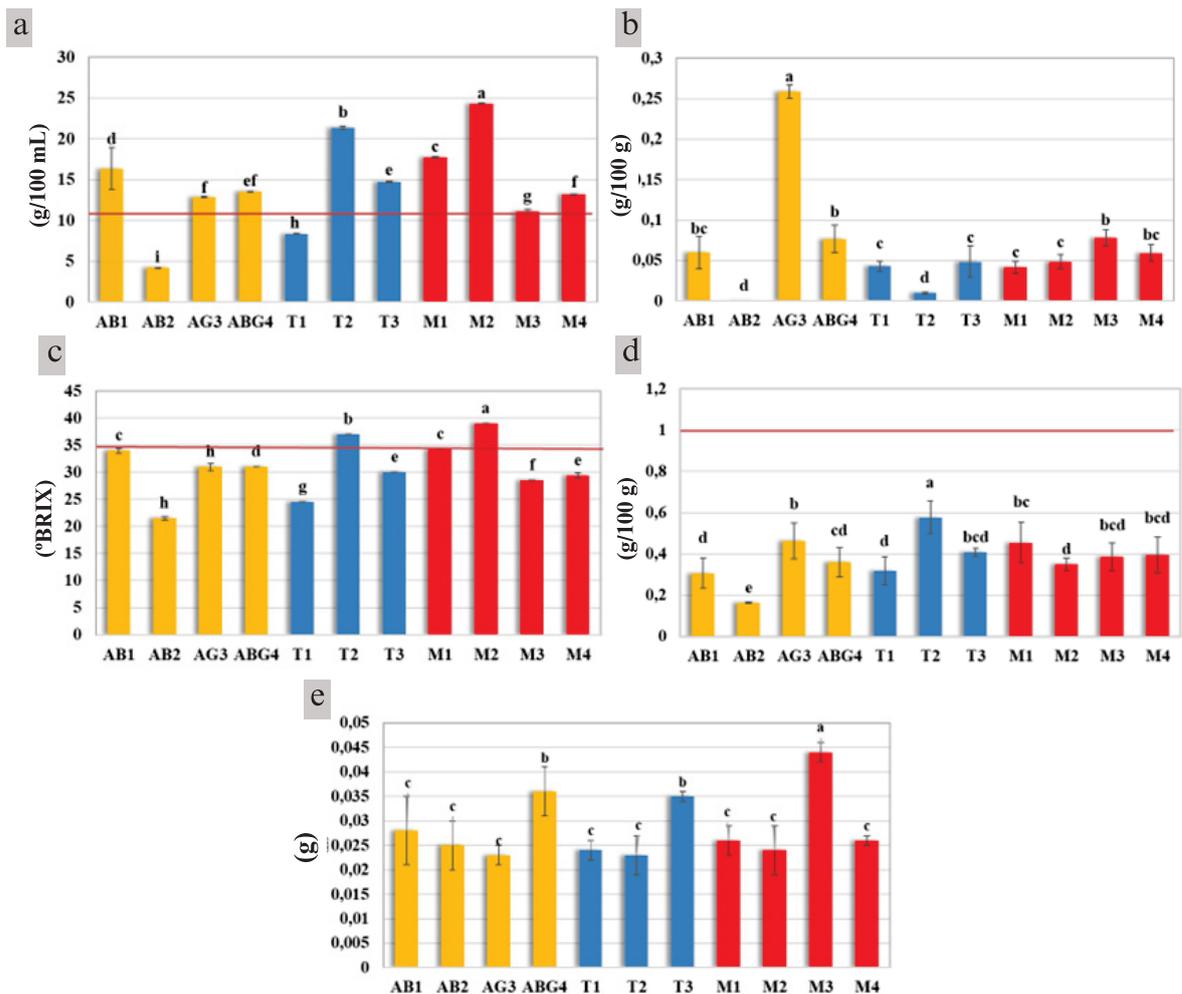
3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.3.1 Extrato seco, cinzas, sólidos solúveis e teor de cera

Os resultados revelaram que 82% das amostras seguiram o limite estabelecido (FIGURA 9a), que recomenda um mínimo de 11% de extrato seco (g/100mL) (BRASIL, 2001). Como parâmetro de qualidade físico-química para os

extratos comerciais de própolis (ECP), o teor de extrato seco está associado à concentração de própolis sólida em relação aos solventes utilizados, como álcool de cereais ou água. Os valores de teor de extrato seco implicam que em 18% das amostras, uma quantidade inadequada de própolis bruta foi utilizada para produzir o extrato.

FIGURA 9 – EXTRATO SECO, CINZAS, SÓLIDOS SOLÚVEIS, TEOR DE CERA E PESO DA GOTA



FONTE: A autora (2024).

LEGENDA: a) Porcentagem de extrato seco, b) Porcentagem de cinzas, c) Porcentagem de sólidos solúveis, d) Porcentagem de cera, e) peso da gota. AB1 e AB2 (marrom), AG3 (verde) e ABG4 (marrom e verde) de *Apis mellifera* e T1, T2 e T3 (Tubuna - *Scaptotrigona bipunctata*) e M1, M2, M3 e M4 (Mandaçaia - *Melipona quadrifasciata*) de abelha sem ferrão. *Os dados são valores médios ± desvio padrão (DP), n ≥ 3. Valores médios indicados por diferentes letras minúsculas indicam diferenças significativas (p ≤ 0,05) entre as amostras.

O teor de cinzas tem sido associado a compostos minerais (FERREIRA, B. L. et al., 2019). O teor máximo de cinzas recomendado de 5% destina-se explicitamente

à própolis bruta (BRASIL, 2001). No entanto, os ECP exibiram valores dentro da faixa aceitável (FIGURA 9b). Notavelmente, o extrato de própolis verde de *Apis mellifera* (AG3) apresentou um valor significativamente maior (0,26%) do que as outras amostras. Esse resultado pode ser atribuído à vegetação predominantemente rica em alecrim-do-campo (*Baccharis dracunculifolia*) visitada por *Apis mellifera* durante a coleta de resinas bioativas e a produção de própolis verde em Itapecerica – MG (DE LIMA et al., 2019).

Os sólidos solúveis (°Brix) variaram de 21,5% a 34,3% (FIGURA 9c), abaixo do limite de 35% para a própolis bruta (BRASIL, 2001). Apenas dois extratos de própolis de abelhas sem ferrão atenderam ao valor de referência, T2 com 37% e M2 com 39%. Apesar de serem de espécies diferentes de abelhas sem ferrão, os resultados podem ser atribuídos a uma possível semelhança na composição dos extratos devido à mesma fonte de coleta de resina bioativa em Mandirituba – PR (ADAŠKEVIČIŪTĒ et al., 2019).

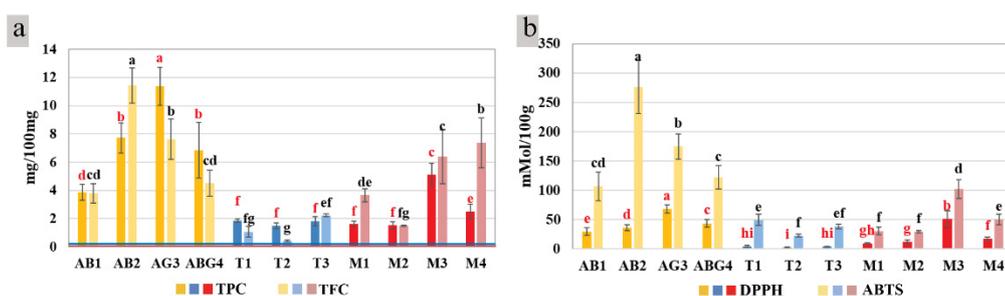
O teor de cera, naturalmente integrado ao processo de fabricação de própolis pelas abelhas, constituiu menos de 1% do extrato seco em todas as amostras (BRASIL, 2001). Um teor mais baixo de cera pode significar uma maior concentração de resinas, compostos fenólicos e minerais, todos associados a propriedades biológicas como atividade antioxidante e antiglicêmica (ADAŠKEVIČIŪTĒ et al., 2019; FUNARI; FERRO, 2006; KITAMURA, 2019). A amostra AB2 apresentou o teor de cera mais baixo entre as amostras, com 0,16% do extrato seco (FIGURA 9d).

A observação de que a embalagem da amostra M3 dispensou um peso de gota maior pode ser atribuída ao formato exclusivo do conta-gotas, conforme ilustrado na FIGURA 7b. Em contraste, apenas ABG4 e T3 exibiram diferenças estatisticamente significativas ao examinar as outras amostras, liberando gotas com peso entre M3 e o restante (FIGURA 9e). Esse achado destaca a importância de considerar essas variações entre o peso da gota de cada embalagem. Portanto, os profissionais de saúde devem abster-se de determinar a dosagem de ECP baseando-se exclusivamente no número de gotas. Os diversos pesos de gota associados a diferentes *designs* de embalagens enfatizam a necessidade de uma abordagem mais precisa e padronizada para recomendações de dosagem.

3.3.2 Teor de compostos fenólicos (TPC), teor de compostos flavonóides (TFC) e atividade antioxidante

As amostras superaram o limite mínimo de 0,25% (indicado pela linha vermelha na FIGURA 10a) estabelecido para o TPC (Teor de Fenólicos Totais), variando de 1,48 a 11,37 mg/100mg. Além disso, os ECP foram superiores ao mínimo exigido de 0,50% (indicado pela linha azul na FIGURA 10a) para o TFC estabelecido por legislação. As amostras de extrato de própolis de abelhas *Apis mellifera* (AB2, AG3 e ABG4) e Mandaçaia M3 e M4 apresentaram os níveis mais altos de TPC e TFC. A prevalência de alecrim-do-campo (*Baccharis dracunculifolia*) em MG, ao contrário de sua escassez em estados mais ao sul, como Paraná (PR) e Rio Grande do Sul (RS), sugere que a produção de própolis nessas regiões do sul pode depender de fontes botânicas alternativas. A abundância de outras vegetações nessas áreas, incluindo a Mata Atlântica, Araucária (*Araucaria angustifolia*), Pinus (*Pinus elliottii* e *Pinus taeda*) e Eucalipto, provavelmente contribui para a resina utilizada pelas abelhas para a produção de própolis na região sul do Brasil (GABRIEL et al., 2022; SALATINO; SALATINO; NEGRI, 2021).

FIGURA 10 - TEOR DE COMPOSTOS FENÓLICOS (TPC), TEOR DE COMPOSTOS FLAVONÓIDES (TFC) E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE POR DPPH E ABTS



FONTE: A autora (2024).

LEGENDA: a) Porcentagem de conteúdo fenólico total (TPC) e conteúdo total de flavonóides (TFC), e b) Porcentagem de atividade antioxidante por ensaio DPPH e ABTS. A própolis de *Apis mellifera* compreende AB1 e AB2 (marrom), AG3 (verde) e ABG4 (marrom e verde) e a própolis de mel de abelha sem ferrão compreende T1, T2 e T3 (Tubuna -*Scaptotrigona bipunctata*) e M1, M2, M3 e M4 (Abelhas Mandaçaia- *Melipona quadrifasciata*). *Os dados são valores médios \pm desvio padrão (DP), $n \geq 3$. Valores médios indicados por diferentes letras minúsculas indicam diferenças significativas ($p \leq 0,05$) entre as amostras.

O teor de TPC e TFC sugere que a vegetação visitada pelas abelhas Mandaçaia em Mandirituba, PR (M1 e M2), e as duas amostras de Tubuna de Mandirituba, PR (T1 e T2), podem oferecer compostos bioativos diferentes daqueles visitados em Curitiba, PR, e Bento Gonçalves, RS (M3 e M4, T3). Essa variação pode ser atribuída a uma gama de biomas e maior diversidade de plantas presentes em PR e RS, devido às diversas fontes botânicas disponíveis nessas regiões. Cada bioma pode ter espécies vegetais únicas com composições químicas distintas. Além disso, o clima, as condições do solo e outros fatores ambientais influenciam os tipos de plantas que prosperam em uma região específica, contribuindo para as diferenças nas amostras de própolis (FERREIRA et al., 2019).

São necessários estudos adicionais e análises abrangentes para elucidar as origens botânicas específicas e os perfis químicos únicos das amostras de própolis dessas diferentes regiões geográficas, porque as características etnobotânicas da própolis podem variar amplamente, e um estudo abrangente envolveria colaboração com comunidades locais, apicultores e especialistas em etnobotânica para obter informações precisas e culturalmente sensíveis.

Utilizando o coeficiente de correlação de *Pearson*, observamos uma correlação positiva entre o TPC (Teor de Fenólicos Totais) e o TFC (Teor de Flavonoides Totais) ($r=0.71$), assim como com os ensaios antioxidantes ABTS ($r=0.84$) e DPPH ($r=0.92$), e com o teor de cinzas ($r=0.70$).

Correlações significativas também foram encontradas entre os ensaios antioxidantes ($r=0.70$), DPPH e teor de cinzas ($r=0.81$) e compostos fenólicos individuais por LC (apigenina, catequina, galato de epigalocatequina, galangina, kaempferol, quercetina-3-O-glucuronídeo, quercetina-3-O-ramnopiranosídeo, cumarina, ácido p-cumárico) e cinzas ($r>0.7$). Portanto, assim como o TPC e o TFC, a atividade antioxidante foi significativamente maior para os extratos de *Apis mellifera* e Mandaçaia M3 e M4 (FIGURA 9b). No entanto, em alguns casos, o conteúdo de flavonoides apresentou valores mais altos do que os fenólicos totais.

O custo não mostrou correlação com o teor de cinzas e sólidos solúveis, mas apresentou correlação positiva com o teor de cera ($r = 0,60$; $p = 0,049$) e correlação negativa com TPC ($r = -0,76$; $p = 0,007$), TFC ($r = -0,70$; $p = 0,017$), DPPH ($r = -0,68$; $p = 0,020$) e ABTS ($r = -0,81$; $p = 0,003$). A correlação sugere que o preço não está relacionado ao potencial biológico, mas pode refletir os custos associados à escala de produção da matéria-prima, embalagem e marca (CONTIERI et al., 2022).

3.3.3 Atividade de oxidação, presença de acetato de chumbo 10% e peso da gota

As amostras estavam em conformidade com os padrões legais (TABELA 3), que limitam o índice de oxidação a um máximo de 22 segundos (BRASIL, 2001), indicando boas condições de armazenamento, estabilidade e resistência da própolis à oxidação, conforme verificado em todas as amostras analisadas (BARRETO et al., 2020).

TABELA 3 - RESULTADOS DAS ANÁLISES DE DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE OXIDAÇÃO (SEGUNDOS) E ACETATO DE CHUMBO (10%)

Código	Atividade de oxidação (segundos)	Acetato de chumbo 10% (presença/ausência)
AB1	2,00	Presença
AB2	4,00	Presença
AG3	3,00	Presença
ABG4	2,00	Presença
T1	16,00	Ausência
T2	20,00	Ausência
T3	17,00	Ausência
M1	18,00	Ausência
M2	13,00	Ausência
M3	2,00	Ausência
M4	20,00	Ausência

FONTE: A autora (2024).

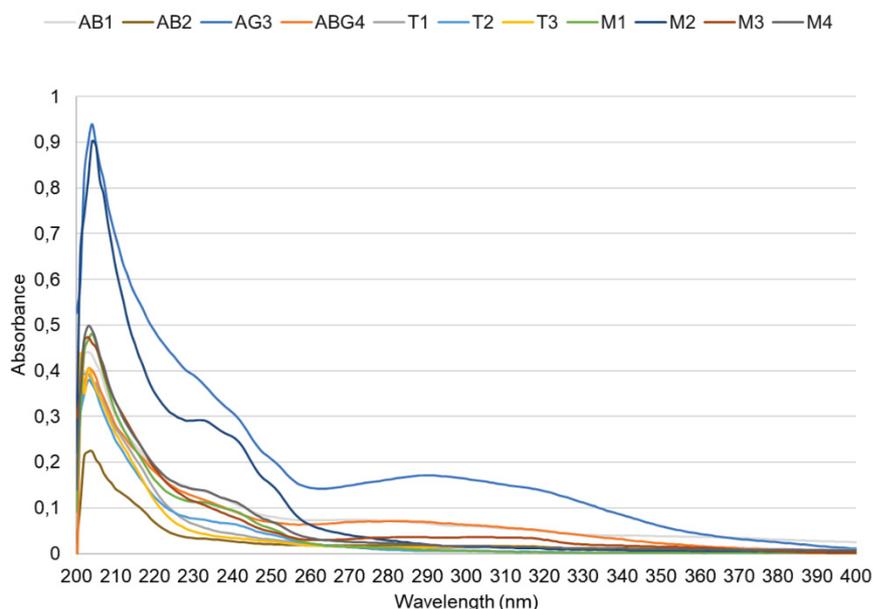
Apenas as amostras de *Apis mellifera* apresentaram resultados positivos para a presença de 10% de acetato de chumbo, com a formação de precipitados amarelos, sugerindo a presença de grupos flavonoides característicos essenciais para garantir a qualidade bioativa do extrato (BRASIL, 2001). No entanto, como observado, os extratos de própolis de abelhas sem ferrão podem conter grupos flavonoides diferentes de *Apis mellifera* ou em quantidades inferiores que essa metodologia não é capaz de detectar (SILVA et al., 2016; ZULHENDRI et al., 2022).

3.3.4 Espectros UV-Vis

Diferentes padrões de absorção de compostos flavonoides também foram observados nos espectros de UV-Vis. No entanto, todos os extratos foram observados seguindo a regulamentação (BRASIL, 2001), pois exibiram picos característicos das

principais classes de flavonoides entre 200 e 400 nm na determinação dos espectros de UV-Vis (FIGURA 11).

FIGURA 11 – ESPECTROS UV-VIS



FONTE: A autora (2024).

LEGENDA: Espectros UV-Vis de extratos comerciais de própolis (ECP). Própolis de *Apis mellifera*: AB1 e AB2 (marrom) diluídos 62.000x, AG3 (verde) e ABG4 (marrom e verde) diluídos 16.000x. Própolis de mel de abelha sem ferrão: abelhas T1, T2 e T3 (Tubuna – *Scaptotrigona bipunctata*) e M1, M2, M3 e M4 (*Mandaçaia-Melipona quadrifasciata*) diluídas 16.000x.

3.3.5 Perfil fenólico dos extratos

Um total de trinta e três compostos fenólicos foram identificados e quantificados através das onze amostras comerciais de própolis avaliadas (TABELA 4). Entre esses, os compostos fenólicos mais abundantes incluíam a quercetina, quercetina 3-O-glucuronídeo, cumarina, ácido benzoico, ácido p-cumárico, quercetina-3-O-ramnopiranósido, quercetina-3-O-glucuronídeo, quercetina-3-O-ramnopiranósido, kaempferol e isoquercetrina.

TABELA 4 - PERFIL FENÓLICO EM MG/L DE AMOSTRAS COMERCIAIS DE EXTRATO DE PRÓPOLIS

Compostos fenólicos	AB1	AB2	AG3	ABG4	T1	T2	T3	M1	M2	M3	M4
Apigenina	5,50	4,55	15,16	5,82	2,59	2,65	2,75	2,67	2,59	2,59	2,63
Catequina	3,08	3,08	3,11	3,07	3,05	3,05	3,08	3,08	3,09	3,09	3,06
Crisina	8,12	5,71	7,12	5,27	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Epicatequina	3,19	3,21	3,22	3,20	3,18	3,20	3,19	3,16	3,18	3,20	3,17
Galato de epigallocatequina	3,97	3,96	5,20	3,97	3,96	3,96	3,96	3,99	3,96	3,97	3,96
Galangina	5,40	4,54	15,62	5,64	2,76	2,77	2,94	2,84	2,80	2,77	2,76
Hesperidina	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Isoquercetina	3,57	151,80	65,19	26,56	<LOQ	<LOQ	112,32	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Kaempferol	22,25	12,05	153,41	64,34	3,73	3,24	5,21	7,77	4,06	6,39	6,07
Kaempferol-3-O-rutinosídeo	5,78	<LOQ	4,43	7,21	<LOQ	<LOQ	3,73	<LOQ	<LOQ	13,67	<LOQ
4-Metilumbiferona	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Pinobanksin	2,75	<LOQ	9,43	4,19	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	4,83	<LOQ
Pinocembrina	3,94	2,94	27,02	3,74	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Quercetina	53,08	43,63	1442,91	541,42	6,18	<LOQ	22,64	<LOQ	<LOQ	42,77	<LOQ
Quercetina 3-O-glicuronídeo	121,64	48,21	536,41	397,97	27,26	12,04	202,65	20,33	20,83	22,79	17,43
Quercetina-3-O-ramnopiranosídeo	15,61	12,30	178,21	45,44	4,93	4,82	9,51	5,87	5,19	5,58	4,77
Rutina	2,99	<LOQ	31,47	8,66	<LOQ	<LOQ	2,60	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Miricetina	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Naringenina	2,81	<LOQ	9,60	4,17	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	4,99	<LOQ
Naringin	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Taxifolina	<LOQ	95,69	3,56	2,99	<LOQ	<LOQ	111,05	<LOQ	<LOQ	3,00	<LOQ
Ácido benzóico	143,03	40,45	18,69	203,83	35,58	32,92	19,05	41,50	39,10	239,39	21,70
Ácido cafeico	51,56	13,18	93,81	69,65	<LOQ	<LOQ	3,43	<LOQ	<LOQ	16,70	<LOQ
Ácido clorogênico	8,31	5,43	97,73	70,20	<LOQ	<LOQ	2,51	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Aldeído de coniferila	39,58	21,88	3,08	19,43	3,02	2,86	2,91	4,20	3,20	9,97	3,45
Coumarina	40,87	31,36	293,47	223,16	4,53	3,99	4,26	12,72	10,94	86,77	13,02
Ácido 2,4-Dihidroxibenzóico	5,92	<LOQ	20,36	26,11	<LOQ	<LOQ	2,81	<LOQ	<LOQ	6,18	3,01
Ácido 2,5-Dihidroxibenzóico	5,20	2,96	22,44	25,21	<LOQ	<LOQ	2,96	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Ácido 3,4-Dihidroxibenzóico	3,57	<LOQ	18,75	16,35	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Ácido férúlico	36,68	7,64	15,99	34,31	<LOQ	<LOQ	<LOQ	5,27	<LOQ	46,04	3,00
Ácido gálico	<LOQ	<LOQ	21,42	3,28	<LOQ	<LOQ	3,95	<LOQ	<LOQ	41,30	<LOQ
Ácido p-Aminobenzóico	2,65	2,66	2,62	2,65	2,61	2,63	2,65	2,63	2,65	2,61	2,63
Ácido p-Cumárico	38,37	31,27	233,52	191,64	4,12	3,22	2,88	12,40	11,55	56,40	11,94
Ácido salicílico	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Sinapaldeído	6,39	4,17	4,20	4,84	3,98	3,97	3,97	4,00	4,01	6,24	4,03
Ácido sináptico	4,05	3,08	3,59	3,66	3,09	3,06	3,08	3,05	3,02	3,47	3,05
Stringaldeído	12,08	3,07	2,74	10,84	2,99	2,68	2,85	2,97	3,11	30,54	2,91
Ácido siríngico	5,13	<LOQ	<LOQ	6,71	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	5,07	<LOQ
Total Geral	667,07	558,82	3363,48	2045,53	117,56	91,06	542,94	138,45	123,28	670,32	112,59

FONTE: A autora (2024).

LEGENDA: <LOQ: abaixo do limite de quantificação (2.5 mg/L). A própolis de *Apis mellifera* inclui AB1 e AB2 (marrom), AG3 (verde) e ABG4 (marrom e verde) e a própolis do mel de abelha sem ferrão compreende T1, T2 e T3 (Tubuna -*Scaptotrigona bipunctata*) e M1, M2, M3 e M4 (Mandaçaia-*Melipona quadrifasciata*) abelhas.

Utilizando o coeficiente de correlação de Pearson, observou-se uma correlação positiva entre TPC e TFC ($r = 0,71$; $p = 0,013$), bem como com os ensaios antioxidantes ABTS ($r = 0,84$; $p = 0,001$) e DPPH ($r = 0,92$; $p < 0,001$), além do teor de cinzas ($r = 0,70$; $p = 0,017$).

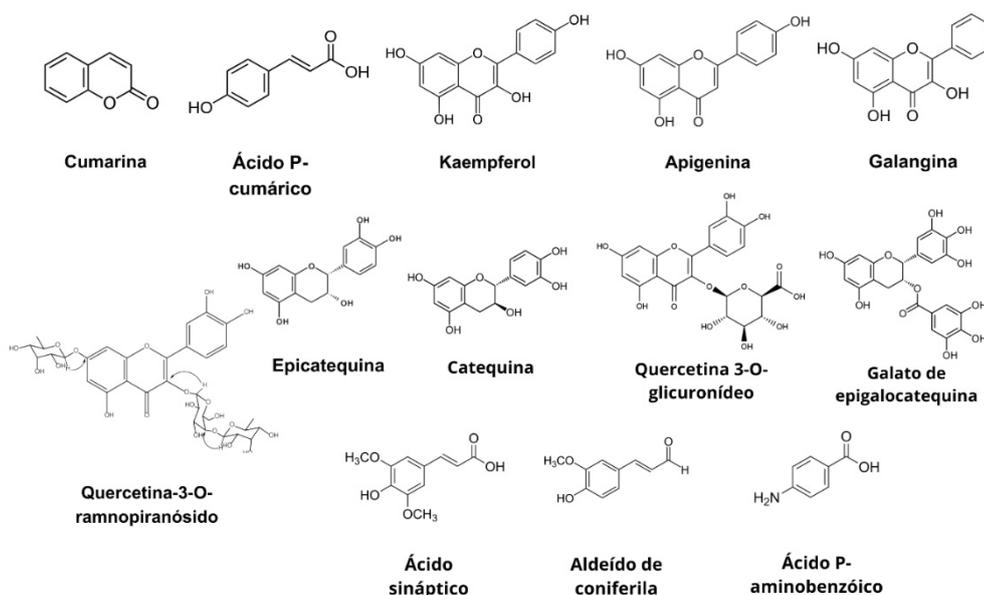
Correlações significativas também foram encontradas entre os ensaios antioxidantes ($r = 0,70$; $p = 0,015$), DPPH e teor de cinzas ($r = 0,71$; $p = 0,013$), e compostos fenólicos individuais por LC (apigenina $r = 0,75$; $p = 0,007$, catequina $r = 0,68$; $p = 0,028$, epigallocatequina galato $r = 0,65$; $p = 0,032$, galangina $r = 0,74$; $p = 0,008$, kaempferol $r = 0,76$; $p = 0,007$, quercetina-3-O-glucuronídeo $r = 0,66$; $p = 0,028$, quercetina-3-O-ramnopiranosídeo $r = 0,72$; $p = 0,013$, cumarina $r = 0,83$; $p = 0,001$, ácido p-cumárico $r = 0,83$; $p = 0,001$ e cinzas $r = 0,71$; $p = 0,013$). Assim, como o TPC e o TFC, a atividade antioxidante foi significativamente maior para os extratos de *Apis mellifera* e para *Mandaçaia* M3 e M4. No entanto, em alguns casos, o teor de flavonoides apresentou valores superiores aos fenólicos totais.

A análise de LC-ESI-MS/MS também revelou a presença de flavonoides, como apigenina, catequina, epicatequina, galato de epigallocatequina, galangina, kaempferol, quercetina 3-O-glucuronídeo e quercetina-3-O-ramnopiranosídeo, em todas as amostras. Apenas amostras da espécie *Apis mellifera* exibiram a presença de crisina e pinocembrina. Além disso, a metodologia usando cloreto de alumínio para quantificação de flavonoides demonstrou uma correlação fraca ($<0,5$) com esses compostos flavonoides individuais determinados por LC. O método de Folin usado para quantificar compostos fenólicos totais pode abranger um espectro mais amplo de compostos fenólicos, incluindo fenólicos não flavonoides (PEKAL; PYRZYNSKA, 2014).

Em todas as amostras de própolis, também foram determinados os compostos ácido benzóico, ácido p-aminobenzóico, ácido p-cumárico, ácido sinápico, aldeído coniferílico, cumarina, sinapaldeído e siringaldeído. Foi observada uma forte correlação positiva ($r > 0,7$) entre TPC e TFC com apigenina ($r = 0,85$; $p = 0,001$; $r = 0,80$; $p = 0,003$), epicatequina ($r = 0,80$; $p = 0,004$; $r = 0,82$; $p = 0,007$), galangina ($r = 0,84$; $p = 0,001$; $r = 0,80$; $p = 0,004$), kaempferol ($r = 0,84$; $p = 0,001$; $r = 0,81$; $p = 0,002$), quercetina-3-O-ramnopiranosídeo ($r = 0,81$; $p = 0,002$; $r = 0,80$; $p = 0,006$), cumarina ($r = 0,86$; $p = 0,001$; $r = 0,87$; $p < 0,001$), ácido p-cumárico ($r = 0,83$; $p = 0,001$; $r = 0,86$; $p = 0,001$), e uma correlação moderada com epigallocatequina galato ($r = 0,73$; $p = 0,010$; $r = 0,70$; $p = 0,020$), catequina ($r = 0,60$; $p = 0,049$; $r = 0,69$; $p =$

0,020), quercetina-3-O-glucuronídeo ($r = 0,75$; $p = 0,008$; $r = 0,74$; $p = 0,008$) e ácido sinápico ($r = 0,63$; $p = 0,037$; $r = 0,72$; $p = 0,012$), respectivamente. Foi observada uma forte correlação positiva entre ABTS e epicatequina ($r = 0,70$; $p = 0,016$). Hesperidina, 4-metilumbeliferona, miricetina, naringina e ácido salicílico não foram detectados (<LOQ) em nenhuma das amostras analisadas (FIGURA 12).

FIGURA 12 – FÓRMULA QUÍMICA DOS COMPOSTOS



FONTE: A autora (2024).

Amostras com maior teor de extrato seco também apresentaram níveis mais elevados de sólidos solúveis e cera, exibindo uma forte correlação positiva entre essas variáveis ($r = 0,98$; $p < 0,001$) e ($r = 0,87$; $p = 0,001$), respectivamente. Observou-se uma correlação negativa entre extrato seco e sólidos solúveis com ABTS ($r = -0,70$; $p = 0,018$ e $r = -0,61$; $p = 0,045$), respectivamente. Catequina e teor de cinzas apresentaram correlação positiva com $r = 0,66$; $p = 0,027$. Nesse caso, os extratos de própolis com maior atividade antioxidante no ensaio ABTS apresentaram os menores valores de extrato seco.

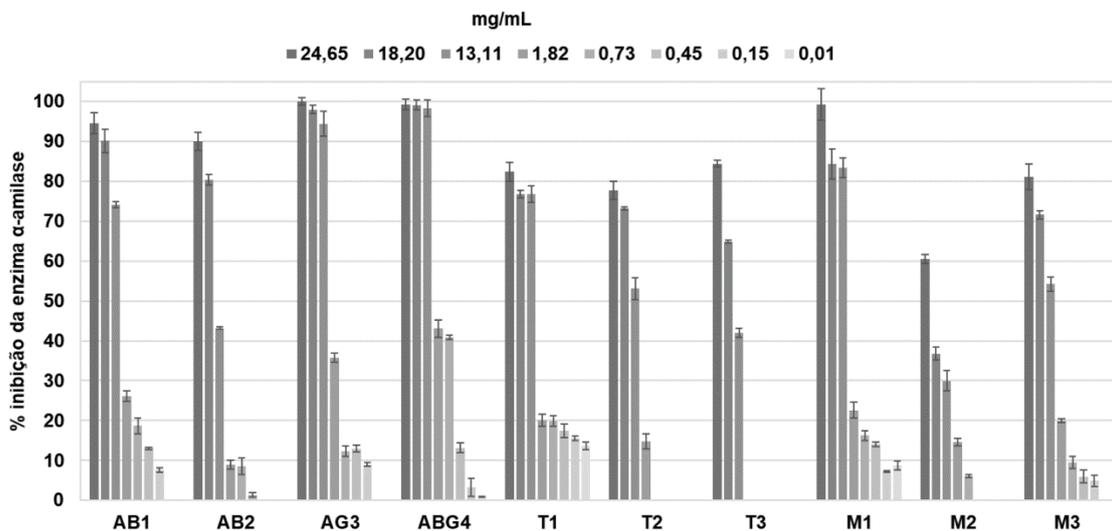
A quantidade de compostos fenólicos ingerida a partir do consumo de extrato de própolis pode variar significativamente dependendo da espécie de abelha e da concentração do extrato. Considerando que uma gota de extrato de própolis comercial pesa entre 0,02 g e 0,04 g e apresenta uma concentração de compostos fenólicos variando de 113 a 3363 mg/L, estima-se que a ingestão de 5 gotas diárias (aproximadamente 0,15 g) do extrato de própolis de *Apis mellifera* possa fornecer de

84 a 504 µg desses compostos. Por outro lado, os extratos de própolis de Tubuna e Mandaçaia apresentam teores de fenólicos relativamente menores, resultando em um fornecimento estimado de 15 a 100 µg para a mesma dose de 5 gotas diárias.

3.3.6 Atividade antiglicêmica

Os CPE AG3, ABG4 e M1, em uma concentração de 24,65 mg/mL, demonstraram a capacidade de inibir completamente a atividade da enzima α -amilase *in vitro*. Da mesma forma, outras amostras de própolis demonstraram taxas de inibição superiores a 77%, exceto M2, que apresentou capacidade de inibição ligeiramente menor, de 60% (FIGURA 13). As amostras AB1, AG3, ABG4, T1, M11 e M4 mostraram eficiência significativa mesmo em diluições mais baixas de 18,20 e 13,11 mg/mL, com taxas de inibição superiores a 65%. No entanto, os valores de EC50 necessários para inibir a α -amilase variaram, com ABG4 exibindo potência para inibir 50% da enzima a 2 mg/mL, AG3 a 3 mg/mL, T1 a 6 mg/mL, M1 a 8 mg/mL, T2 a 12 mg/mL, M3 a 13 mg/mL, AB2 e M4 a 14 mg/mL, AB1 a 17 mg/mL, T3 a 18 mg/mL e M2 a 23 mg/mL.

FIGURA 13 - INIBIÇÃO DA ENZIMA α -AMILASE



FONTE: A autora (2024).

LEGENDA: Porcentagem de inibição da enzima α -amilase pelo CPE em concentrações variando de 0,01 a 24,65 mg/mL. AB1 e AB2 (marrom), AG3 (verde) e ABG4 (marrom e verde) de *Apis mellifera* e T1, T2 e T3 (Tubuna - *Scaptotrigona bipunctata*) e M1, M2, M3 e M4 (Mandaçaia - *Melipona quadrifasciata*) de abelha sem ferrão.

A enzima α -amilase é essencial para a digestão de carboidratos, é fundamental na absorção de glicose pós-prandial. Quando agentes antioxidantes, que apresentaram correlação moderada significativa com o EC50, como epicatequina ($r = -0,63$; $p = 0,045$), kaempferol ($r = -0,62$; $p = 0,039$), quercetina-3-O-glucuronídeo ($r = -0,64$; $p = 0,036$), cumarina ($r = -0,71$; $p = 0,014$) e ácido p-cumárico ($r = -0,71$; $p = 0,013$), presentes nas amostras de própolis, a inibem, retardando efetivamente a absorção de glicose após as refeições (ALARIBE et al., 2021). Esses achados, provenientes de testes *in vitro*, destacam o promissor potencial dos CPEs como agentes antiglicêmicos potentes, apresentando efeitos inibitórios que variaram de 60% até 100% nas maiores concentrações testadas. Segundo Chun et al. (2022), (-)-epicatequina reverte intolerância à glicose em ratos via aumento da secreção de insulina.

Compostos bioativos, como os fenólicos, são conhecidos por sua atividade antioxidante, a qual pode regular o estado redox e prevenir danos causados pelo estresse oxidativo (MAHMUD et al., 2023). Isso é particularmente relevante no contexto do diabetes, onde a hiperglicemia leva ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e ao estresse oxidativo. As células beta pancreáticas, por não possuírem enzimas antioxidantes, são danificadas pelas ROS e pelo estresse oxidativo e, por essa razão, a produção de insulina é comprometida, contribuindo para a patogênese e progressão do diabetes (SURVAY, 2011; YOUL et al., 2010).

Embora os compostos identificados neste estudo possam não se correlacionar diretamente com EC50, os papéis na inibição da α -amilase, enzimas gliconeogênicas, e no aumento da secreção de insulina e captação de glicose foram demonstrados de forma eficaz. A quercetina, o kaempferol e a catequina, como indicado por Egbuna et al. (2021) e Solayman et al. (2016), estão associados à inibição da enzima α -amilase.

Além disso, outros estudos também verificaram que a catequina, quercetina, epicatequina, galato de epigallocatequina e miricetina mostraram eficácia na inibição do transportador de sódio-glicose-1 (SGLT1), enquanto o galato de epigallocatequina e o ácido sináptico favorecem a inibição das enzimas gliconeogênicas, importantes na produção de glicose, como a α -glucosidase (EGBUNA et al., 2021).

No entanto, é necessária uma exploração adicional para padronizar a dosagem e a posologia dos extratos, bem como realizar mais estudos que combinem resultados clínicos com análises de composição. Pesquisas futuras sobre o potencial antiglicêmico da própolis devem comparar os benefícios de diferentes amostras de

própolis em ensaios clínicos paralelos, acompanhados por análises químicas para identificar quais composições estão associadas aos melhores resultados clínicos. Além disso, as limitações deste estudo incluem o número restrito e a limitada diversidade geográfica das amostras comerciais de própolis, bem como a variabilidade nos métodos, tipos de solventes e concentrações utilizados para a extração da própolis.

3.4 CONCLUSÃO

Os resultados destacam a qualidade e segurança dos extratos comerciais de própolis derivados de *Apis mellifera* ou abelhas sem ferrão. Embora apenas os ECP de *Apis mellifera* apresentaram resultados positivos na avaliação com acetato de chumbo a 10%, todas as amostras excederam positivamente os limites mínimos exigidos pela legislação quanto ao conteúdo total de fenólicos e flavonoides, além de atenderem aos requisitos de teor de cera e atividade de oxidação. O *design* das embalagens influenciou o volume das doses, tornando imprescindíveis recomendações de dosagem precisas e padronizadas. Além disso, todos os extratos comerciais de própolis demonstraram atividades antioxidantes e antiglicêmicas, com níveis de inibição da enzima α -amilase variando entre 60% e 100%. Esses resultados evidenciam os potenciais benefícios à saúde dos extratos comerciais de própolis, tanto de *Apis mellifera* quanto de abelhas sem ferrão, para aplicações terapêuticas e nutricionais futuras.

4 EFETIVIDADE DE EXTRATO DE PRÓPOLIS NOS PARÂMETROS GLICÊMICOS DE DIABETES TIPO 2: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META ANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS

4.1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) afeta cerca de 537 milhões de pessoas globalmente, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade, o que representa um desafio significativo para a saúde pública em escala mundial (IDF, 2021). Embora o tratamento convencional envolva dieta, exercício físico e medicamentos orais ou injetáveis, muitas pessoas buscam por abordagens alternativas, como produtos naturais, para controlar os níveis de glicose no sangue.

O interesse por alimentos e produtos naturais com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias tem aumentado, visando à prevenção e tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e suas complicações. A própolis, uma substância resinosa produzida pelas abelhas a partir de resinas coletadas de diversas plantas, contém compostos bioativos responsáveis por diversas propriedades biológicas, incluindo atividade antimicrobiana, antioxidante, anti-inflamatória, imunomodulatória e anticancerígena (CAMPOS et al., 2014; CAO; WANG; XIAO, 2017; FERREIRA, B. L. et al., 2019; LAVINAS et al., 2019; DOS SANTOS, C. M. et al., 2017; DOS SANTOS, T. L. A. et al., 2017).

O consumo de extratos de própolis tem demonstrado benefícios significativos no controle glicêmico, tanto de forma preventiva quanto terapêutica, ao reduzir a resistência à insulina em modelos animais de DMT2 (WANG et al., 2021; ZAKERKISH et al., 2019; ZHAO et al., 2016).

Em uma revisão sistemática e meta-análise baseada em seis ensaios clínicos randomizados com pacientes diabéticos, foi observado que a suplementação com própolis melhorou os níveis de glicemia em jejum e hemoglobina glicada. No entanto, não houve efeito significativo sobre a resistência à insulina e os níveis sanguíneos de insulina (KARIMIAN et al., 2019).

De maneira semelhante, (HALLAJZADEH et al., 2021) realizaram uma análise com 14 estudos que abrangeram diversos públicos além de diabéticos tipo 2. Os resultados indicaram que a suplementação com própolis reduziu a glicemia em jejum, os níveis de insulina e hemoglobina glicada, além de influenciar marcadores

inflamatórios como TNF- α , proteína C reativa e Interleucina-6. Contudo, não houve impacto nos indicadores HOMA-IR, peso corporal, estresse oxidativo e perfil lipídico.

Embora os estudos (HALLAJZADEH et al., 2021; KARIMIAN et al., 2019) tenham relacionado os extratos de própolis à redução de biomarcadores de diabetes, foi observado uma diferença nos resultados, atribuídas à heterogeneidade nas origens e composição química dos extratos utilizados, considerados como uma intervenção semelhante e comparável. A composição química e o potencial terapêutico da própolis podem variar de acordo com a espécie da abelha produtora, a vegetação e o clima do local de coleta das resinas pelas abelhas e com a estação do ano (SALATINO; SALATINO; NEGRI, 2021).

Sendo assim, com o intuito de contribuir para o avanço de estratégias terapêuticas e preventivas para o diabetes tipo 2, a presente revisão sistemática tem como objetivo identificar o extrato de própolis mais efetivo nos parâmetros glicêmicos de pacientes com essa condição.

4.2 MATERIAIS E MÉTODOS

4.2.1 Caracterização do estudo

A revisão sistemática foi conduzida com base na pergunta norteadora: “Qual tipo de extrato de própolis (espécie de abelha, região geográfica e método de extração) que possui o maior efeito antidiabético em indivíduos com diabetes tipo 2?”. O protocolo da revisão seguiu as diretrizes estabelecidas pelos itens de relatórios preferenciais para revisões sistemáticas e meta-análises (*PRISMA Statement*) e foi registrado e publicado no Registro Internacional de Revisão Sistemática Prospectiva (*PROSPERO*) sob o número CRD42023456031 (LIBERATI et al., 2009).

4.2.2 Critérios de elegibilidade

Para responder à pergunta norteadora, foram incluídos estudos do tipo ensaios clínicos randomizados (ECR) e quase randomizados (ECQR) que avaliaram o efeito antidiabético do consumo humano de extratos de própolis provenientes de abelhas *Apis mellifera* e de abelhas sem ferrão em indivíduos com diabetes tipo 2. Não foram estabelecidas restrições quanto ao idioma e à data de publicação.

A seleção dos estudos foi guiada pelo acrônimo “PICO”, que abrange os elementos fundamentais de uma pesquisa clínica: população, intervenção, comparador e desfechos dos estudos.

4.2.2.1 População

A população alvo incluiu indivíduos adultos, de ambos os sexos, com idades entre 20 a 85 anos, diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2, de acordo com os critérios estabelecidos pela *American Diabetes Mellitus Association* que atendam a descrição do estudo (ASSOCIATION, 2010; STANDARDS, 1997).

4.2.2.2 Intervenção

A intervenção consistiu no consumo de extrato de própolis em cápsulas, independentemente da espécie de abelha ou região de coleta. Não foram estabelecidas restrições quanto à concentração do extrato, frequência de intervenção, dose, duração ou período da suplementação.

4.2.2.3 Comparadores

Os indivíduos que consumiram o extrato de própolis em cápsulas foram comparados com aqueles que não consumiram ou que receberam placebo, assegurando que a intervenção não interferisse nos níveis glicêmicos dos participantes do grupo controle.

4.2.3 Desfechos

4.2.3.1 Desfechos primários

Os desfechos primários foram os marcadores de controle glicêmico, como hemoglobina glicada A1C (%), a glicemia em jejum (mg/dl) e a insulina em jejum (μ IU/ml).

4.2.3.2 Desfechos secundários

Os desfechos secundários incluíram exames referentes a: 1) controle glicêmico - glicemia 2 horas pós-prandial (mg/dl), HOMA-IR (modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina) e HOMA- β (avaliação do modelo de homeostase da função das células β); 2) Perfil lipídico - triglicerídeos (mg/dl), colesterol total (mg/dl), HDL-Colesterol (mg/dl), LDL-Colesterol (mg/dl); 3) Perfil inflamatório - proteína C-reativa de alta sensibilidade (ng/ml), fator de necrose tumoral TNF α (pg/ml), interleucina 6 IL-6 (pg/ml); 4) Marcador de estresse oxidativo - capacidade antioxidante total por FRAP.

4.2.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos os estudos *in vitro* ou realizados em animais, estudos sem grupo controle, com conflitos de interesse e estudos com mulheres gestantes ou lactantes. Além disso, foram descartados capítulos de livro e quaisquer trabalhos que não contribuíssem para a resposta da pergunta norteadora.

4.2.5 Estratégia de busca

Foi realizada a busca nas bases eletrônicas PubMed, SciELO, Scopus, Web of Science, BVS, Embase, Cochrane, FSTA e Google Scholar de forma independente por duas autoras (R. T. K. e M. J. E.) com o objetivo de identificar estudos publicados e não publicados relacionados à pergunta norteadora. O desenvolvimento das estratégias de busca contou com o auxílio de uma bibliotecária e foi adaptado para cada base de dados utilizadas. A estratégia de busca para cada base de dados foi detalhada no QUADRO 2. Além disso, as referências dos estudos selecionados foram rastreadas para identificar possíveis estudos adicionais relevantes à pergunta desta pesquisa. Também foram incluídos artigos provenientes da literatura cinzenta que fossem relevantes para a pergunta norteadora. Em caso de falta de clareza ou dados insuficientes nos estudos, os autores foram contatados para fornecer esclarecimentos.

QUADRO 2 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA

<p>ESTRATÉGIA 1 (Embase, PubMed e Cochrane): ((propolis/exp OR 'aagard' OR 'bee cement' OR 'bee glue' OR 'bee resin' OR 'hive dross' OR 'propolis') OR 'bee bread'/exp) AND ('non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'NIDDM (non insulin dependent diabetes mellitus)' OR 'T2DM' OR 'adult onset diabetes' OR 'adult onset diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus type 2' OR 'diabetes mellitus type ii' OR 'diabetes mellitus, maturity onset' OR 'diabetes mellitus, non insulin dependent' OR 'diabetes mellitus, non-insulin-dependent' OR 'diabetes mellitus, type 2' OR 'diabetes mellitus, type II' OR 'diabetes type 2' OR 'diabetes type II' OR 'diabetes, adult onset' OR 'dm 2' OR 'insulin independent diabetes' OR 'insulin independent diabetes mellitus' OR 'ketosis resistant diabetes mellitus' OR 'maturity onset diabetes' OR 'maturity onset diabetes mellitus' OR 'maturity onset diabetes of the young' OR 'niddm' OR 'non insulin dependent diabetes' OR 'non insulin dependent diabetes mellitus' OR 'non-insulin-dependent diabetes mellitus' OR 'noninsulin dependent diabetes' OR 'noninsulin dependent diabetes mellitus' OR 'type 2 diabetes' OR 'type 2 diabetes mellitus' OR 'type II diabetes' OR 'type II diabetes mellitus') AND (('disorders of carbohydrate metabolism'/exp OR 'biotin responsive multiple carboxylase deficiency' OR 'carbohydrate metabolism, inborn errors' OR 'combined carboxylase deficiency' OR 'disorders of carbohydrate metabolism' OR 'glucose metabolism disorders' OR 'holocarboxylase deficiency' OR 'holocarboxylase synthetase deficiency' OR 'inborn errors of carbohydrate metabolism' OR 'mckusick 25327' OR 'multiple carboxylase deficiency' OR 'multiple carboxylase deficiency, biotin responsive') OR hyperglycemia)</p> <p>Sem /exp: ((própolis OR 'aagard' OR 'bee cement' OR 'bee glue' OR 'bee resin' OR 'hive dross' OR 'propolis') OR 'bee bread') AND ('non insulin dependent diabetes mellitus OR 'NIDDM (non insulin dependent diabetes mellitus)' OR 'T2DM' OR 'adult onset diabetes' OR 'adult onset diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus type 2' OR 'diabetes mellitus type ii' OR 'diabetes mellitus, maturity onset' OR 'diabetes mellitus, non insulin dependent' OR 'diabetes mellitus, non-insulin-dependent' OR 'diabetes mellitus, type 2' OR 'diabetes mellitus, type II' OR 'diabetes type 2' OR 'diabetes type II' OR 'diabetes, adult onset' OR 'dm 2' OR 'insulin independent diabetes' OR 'insulin independent diabetes mellitus' OR 'ketosis resistant diabetes mellitus' OR 'maturity onset diabetes' OR 'maturity onset diabetes mellitus' OR 'maturity onset diabetes of the young' OR 'niddm' OR 'non insulin dependent diabetes' OR 'non insulin dependent diabetes mellitus' OR 'non-insulin-dependent diabetes mellitus' OR 'noninsulin dependent diabetes' OR 'noninsulin dependent diabetes mellitus' OR 'type 2 diabetes' OR 'type 2 diabetes mellitus' OR 'type II diabetes' OR 'type II diabetes mellitus') AND (('disorders of carbohydrate metabolism' OR 'biotin responsive multiple carboxylase deficiency' OR 'carbohydrate metabolism, inborn errors' OR 'combined carboxylase deficiency' OR 'disorders of carbohydrate metabolism' OR 'glucose metabolism disorders' OR 'holocarboxylase deficiency' OR 'holocarboxylase synthetase deficiency' OR 'inborn errors of carbohydrate metabolism' OR 'mckusick 25327' OR 'multiple carboxylase deficiency' OR 'multiple carboxylase deficiency, biotin responsive') OR hyperglycemia)</p>
<p>ESTRATÉGIA 2 (Web of Science, Scielo, BVS, FSTA e Google Acadêmico) ("propolis" OR "bee glue" OR "bee bread") AND ("diabetes" OR "diabetic" OR "diabetes mellitus" OR "diabetes type 2") AND ("blood glucose" OR "glucose metabolism disorders" OR "hyperglycemia" OR "insulin resistance")</p>
<p>ESTRATÉGIA 3 (Scopus) ("propolis" OR "bee glue" OR "bee bread") AND ("diabetes" OR "diabetic" OR "diabetes mellitus" OR "diabetes type 2") AND ("blood glucose" OR "glucose metabolism disorders" OR "hyperglycemia" OR "insulin resistance") AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar"))</p>

FONTE: A autora (2014).

4.2.6 Seleção dos estudos

Os artigos encontrados foram agrupados e importados para o gerenciador de referências *Mendeley Reference Manager*® (Elsevier, Londres, Reino Unido), onde duplicatas foram identificadas e removidas.

Inicialmente, foi realizada uma seleção com base na leitura do título dos artigos. Em seguida, os resumos e palavras-chave foram analisados para selecionar os artigos elegíveis para leitura na íntegra. Esse processo foi feito de forma independente pelas revisoras, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão predefinidos. Sempre que uma das revisoras considerasse um artigo como potencialmente adequado, ele era incluído para análise posterior. Os artigos selecionados foram obtidos na íntegra, e os dados foram importados e organizados no *Microsoft Excel 2016*® para análise.

Quaisquer divergências entre as revisoras durante o processo de seleção foram resolvidas por meio de diálogo.

Os resultados do processo de seleção foram apresentados de maneira detalhada no fluxograma, seguindo as diretrizes de Moher et al. (2009).

4.2.7. Acesso aos textos completos

Os textos completos dos artigos foram obtidos utilizando a ferramenta *Mendeley Reference Manager*®, sempre que disponíveis. Para os casos em que o acesso não foi possível via essa ferramenta, foram utilizados outros recursos, como o Portal de Periódicos da CAPES, acessando pelo *proxy* da Universidade Federal do Paraná e o Google Scholar.

4.2.8 Extração dos dados

As informações extraídas incluíram: população (sexo e idade dos participantes), intervenção (espécie da abelha produtora da própolis, local e espécie vegetal predominante na coleta da própolis, tipo de extrato, dosagem e duração da intervenção), comparador (placebo), desfechos primários (hemoglobina glicada A1C (%), glicemia em jejum (mg/dl) e insulina (μ IU/ml)) e desfechos secundários (glicemia 2 horas pós-prandial (mg/dl), HOMA-IR; HOMA- β ; triglicerídeos (mg/dl); colesterol total (mg/dl); HDL-colesterol (mg/dl); LDL-colesterol (mg/dl); proteína C-reativa de alta sensibilidade (ng/ml); fator de necrose tumoral TNF α (pg/ml); interleucina 6 IL-6 (pg/ml); capacidade antioxidante total.

4.2.9 Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés nos estudos incluídos foi realizada utilizando a ferramenta *Rob 2*, da *Cochrane Collaboration* (HIGGINS JPT et al., 2022; STERNE et al., 2019). Essa ferramenta aborda várias fontes potenciais de viés, incluindo “geração de sequência aleatória”, “ocultação de alocação”, “mascaramento (participantes e investigadores)”, “dados de resultados incompletos”, “relato seletivo de resultados”, entre outras. Cada categoria classificada como “alto risco de viés (A)”, “risco incerto de viés (I)” ou “baixo risco de viés (B)”. Apenas uma das autoras realizou a avaliação de risco de viés.

4.2.10 Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o *software* estatístico R. Os dados foram apresentados como média \pm desvio padrão (DP) para cada variável, utilizando unidades semelhantes para facilitar a comparação, como mg/dL, pmol/L e porcentagem. A metanálise foi realizada para os desfechos antes da intervenção, depois da intervenção, e para a diferença depois - antes da intervenção.

A metanálise antes da intervenção permite avaliar se há alguma diferença entre os grupos antes da intervenção, sendo que o esperado é que não haja; a existência de diferenças antes da intervenção é evidência de um viés na divisão dos indivíduos entre os grupos. Para realizar a metanálise para a diferença depois - antes da intervenção foi considerado o desvio-padrão, assumindo um coeficiente de correlação (R) = 0,5 entre as medidas antes e depois (JPT et al., 2022), calculado de acordo com a seguinte fórmula:

$$DP(Diferença) = \sqrt{DP(Antes)^2 + DP(Depois)^2 - 2 \times R \times DP(Antes) \times DP(Depois)}$$

As metanálises são realizadas para estimar o efeito da intervenção que é definido com a diferença entre as médias da variável no grupo intervenção e no grupo controle (intervenção - controle). A variável em questão pode ser mensurada antes da intervenção, Depois da intervenção ou então é a diferença depois - antes da intervenção. Essa estimativa agrega aquelas dos estudos envolvidos e é calculada considerando os modelos de efeitos fixos e de efeitos aleatórios.

As metanálises foram ajustadas considerando o método da variância inversa, a variância entre os estudos (τ^2) foi estimada pelo estimador de *DerSimonian–Laird* e foi considerada a correção de *Hartung–Knapp* para o modelo de efeitos aleatórios. Foi utilizado o pacote meta do R para o ajuste dos modelos (DERSIMONIAN; LAIRD, 1986).

Foi realizada uma meta-regressão de efeitos mistos para estudar o efeito da dose diária de própolis e o tempo de intervenção no efeito da intervenção na diferença Depois - Antes da intervenção. Uma meta-regressão busca avaliar o efeito de covariáveis na diferença entre as médias dos grupos (BORENSTEIN; HIGGINS, 2013).

4.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

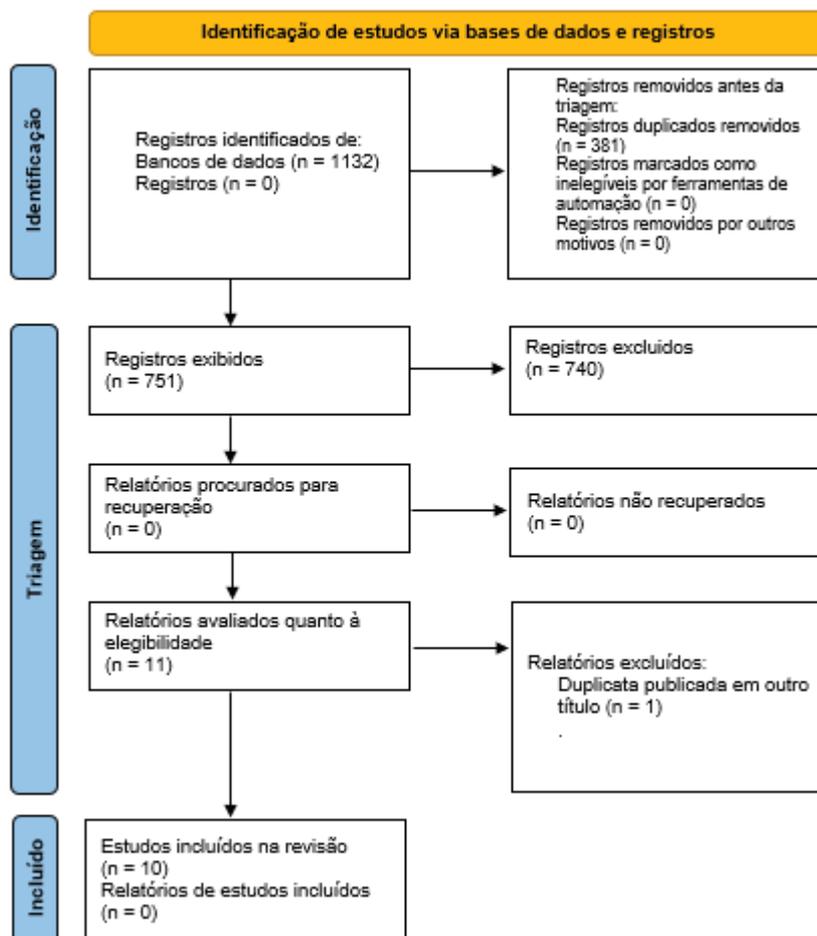
4.3.1 Resultados da estratégia de busca

A busca foi realizada em junho de 2024, resultando na identificação de 1132 artigos provenientes das seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed (61), SciELO (0), Scopus (385), Web of Science (297), BVS (92), Embase (99), Cochane (32), FSTA (0) e Google Scholar (166). Nenhum artigo adicional relevante para a pesquisa foi incluído a partir do rastreamento das referências.

4.3.2 Descrição dos resultados

Todos os artigos encontrados nas bases foram transferidos para o *Mendeley Reference Manager*. Após a remoção de 381 duplicatas, restaram 751 artigos para triagem, conduzida de maneira independente entre as autoras. Na triagem inicial, 689 artigos foram excluídos com base na leitura dos títulos, e outros 51 foram descartados após análise dos resumos. Assim, 11 artigos foram avaliados na íntegra para verificar a elegibilidade. Após uma discussão entre as autoras, foi decidido que um artigo deveria ser excluído, por se tratar de uma duplicata publicada com um título diferente em outra revista e outro ano. Com base nisso, 10 artigos foram incluídos no trabalho (FIGURA 14). Portanto, um total de 626 participantes foram incluídos na síntese dos dados. Todos os estudos foram publicados em inglês entre o período de 2015 a 2023, não sendo identificadas publicações após esse período, até o momento.

FIGURA 14 – DIAGRAMA DE FLUXO



FONTE: Adaptado de Page et al. (2021).

4.3.2.1 Local dos estudos

Foram realizados cinco (05) estudos no Irã (AFSHARPOUR et al., 2019; MOAYEDI et al., 2022; SAMADI et al., 2017; YOUSEFI et al., 2023; ZAKERKISH et al., 2019), dois (02) na China (GAO et al., 2018; ZHAO et al., 2016), um (01) no Egito (EL-SHARKAWY; ANEES; DYKE, VAN, 2016), um (01) no Japão (FUKUDA et al., 2015) e um (01) no México (OCHOA-MORALES et al., 2023).

4.3.2.2 Fontes de financiamento

No total seis (06) artigos foram financiados, sendo um (01) por indústria (ZHAO et al., 2016), um (01) por iniciativa governamental (FUKUDA et al., 2015) e quatro (04) por fontes de financiamento de pesquisas da universidade AFSHARPOUR et al.,

2019; SAMADI et al., 2017; YOUSEFI et al., 2023b; ZAKERKISH et al., 2019). Um (01) declarou que os pesquisadores utilizaram recursos próprios (MOAYEDI et al., 2022) e os três (03) restantes (EL-SHARKAWY; ANEES; DYKE, VAN, 2016; GAO et al., 2018; OCHOA-MORALES et al., 2023) não relataram informações sobre financiamento. Nenhum trabalho declarou conflito de interesse.

4.3.2.3 Tipos de estudo

Dentre os dez (10) artigos incluídos, nove (09) eram ensaios clínicos randomizados (ECR) (AFSHARPOUR et al., 2019; EL-SHARKAWY; ANEES; DYKE, VAN, 2016; FUKUDA et al., 2015; MOAYEDI et al., 2023; OCHOA-MORALES et al., 2023; SAMADI et al., 2017; YOUSEFI et al., 2023; ZAKERKISH et al., 2019; ZHAO et al., 2016) e apenas um (01) era ensaio clínico quase randomizado (ECQR) (GAO et al., 2018).

Seis (06) estudos eram duplo-cego (AFSHARPOUR et al., 2019; FUKUDA et al., 2015; OCHOA-MORALES et al., 2023; SAMADI et al., 2017; YOUSEFI et al., 2023; ZAKERKISH et al., 2019) um (01) era cego (EL-SHARKAWY; ANEES; DYKE, VAN, 2016) e dois não apresentaram informações sobre se houve cegamento (MOAYEDI et al., 2022; ZHAO et al., 2016), conforme pode ser visualizado na TABELA 5.

TABELA 5 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Artigo	Título	Jornal/ revista	País de estudo	Tipo de estudo	Desenho	Financiamento
Gao et al, 2018	Serum Antioxidant Parameters are Significantly Increased in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus after Consumption of Chinese Propolis: A Randomized Controlled Trial Based on Fasting Serum Glucose Level.	Diabetes therapy	China	ECQR	NR	NR
Samadi et al, 2017	Effects of bee propolis supplementation on glycemic control, lipid profile and insulin resistance indices in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind clinical trial	Journal of Integrative Medicine	Iran	ECR	Duplo-cego	Financiado

El-Sharkawy et al., 2016	Propolis Improves Periodontal Status and Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Periodontitis: A Randomized Clinical Trial	Journal of Periodontology	Egito	ECR	Cego	NR
Zakerkish et al., 2019	The Effect of Iranian Propolis on Glucose Metabolism, Lipid Profile, Insulin Resistance, Renal Function and Inflammatory Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Double-Blind Clinical Trial	Scientific Reports	Iran	ECR	Duplo-cego	Financiado
Fukuda et al., 2015	Effect of Brazilian green propolis in patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized placebo-controlled study. Propolis supplementation improves glycemic and	Biomedical reports	Japão	ECR	Duplo-cego	Financiado
Afsharpour et al., 2019	antioxidant status in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study	Complementary Therapies in Medicine	Iran	ECR	Duplo-cego	Financiado
Zhao et al., 2016	Brazilian green propolis improves antioxidant function in patients with type 2 diabetes mellitus	International Journal of Environmental Research and Public Health	China	ECR	NR	Financiado
Ochoa-Morales et al., 2023	Anti-hyperglycemic effects of propolis or metformin in type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial	International Journal for Vitamin and Nutrition Research	Mexico	ECR	Duplo-cego	NR
Moayedi et al., 2022	The Effect of Combined Exercise and Propolis Supplementation on Glycemic Index in Women with Type 2 Diabetes.	Journal of Nutrition, Fasting & Health	Iran	ECR	NR	Não financiado
Yousefi et al., 2023	Reducing the Inflammatory Interleukins with Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects of Propolis in Patients with Type 2 Diabetes: Double-Blind, Randomized Controlled, Clinical Trial	Clinical Diabetology	Iran	ECR	Duplo-cego	Financiado

FONTE: A autora (2024).

LEGENDA: ECR: Ensaio Clínico Randomizado; ECQR: Ensaio Clínico Quase Randomizado; NR: Não relatado.

4.3.2.4 Amostra

O tamanho da amostra dos 10 estudos incluídos totalizou 626 participantes, com amostras variando entre 11 a 50 indivíduos por estudo. Todos os trabalhos incluíram homens e mulheres, com exceção de Moayedi et al. (2022) que incluiu apenas mulheres, divididas em quatro grupos. No primeiro e no segundo grupos, as participantes realizavam exercícios físicos, sendo que o primeiro grupo suplementou própolis e o segundo recebeu placebo. Já no terceiro e quarto grupo, as participantes não seguiam uma rotina de exercícios físicos, o terceiro grupo suplementou própolis, enquanto o quarto recebeu placebo. Os dados do estudo mencionado que foram incluídos no presente trabalho foram os referentes ao terceiro e quarto grupo, em que a suplementação não foi combinada com exercícios físicos.

Todos os trabalhos apresentaram critérios de exclusão, com variações entre os seguintes critérios: foram excluídos indivíduos com alergias a produtos apícolas ou outras alergias; consumo de alimentos funcionais ou produtos contendo antioxidantes; uso de suplementos alimentares nos dois (02) meses anteriores ao estudo, abuso de substâncias como álcool (consumo superior a 60 g/dia para homens e 40 g/dia para mulheres), tabagismo (índice de tabagismo ≥ 400), ou condições graves como doenças endócrinas, cardiovasculares, renais, respiratórias, gastrointestinais, hematológicas ou do sistema nervoso central graves, inflamação ou infecção aguda, cânceres ativos ou transtornos psiquiátricos.

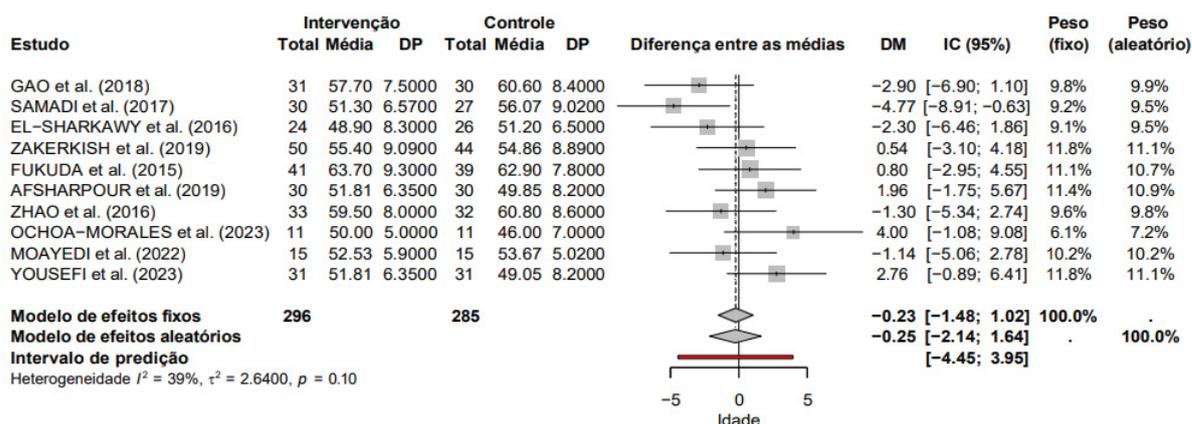
Outros critérios de exclusões incluíram: falta de desejo de continuar participando do estudo, diabetes diagnosticado há mais de dez anos, hospitalização durante o período do estudo, viagens durante o estudo, gravidez ou lactação, mulheres que não utilizavam nenhum método contraceptivo, ou aquelas em menopausa há menos de um ano e que faziam reposição hormonal.

Além disso, três (03) artigos excluíram pacientes em uso de insulina e de qualquer outro medicamento (GAO et al., 2018; OCHOA-MORALES et al., 2023; ZHAO et al., 2016). Outros cinco (05) artigos aceitavam o uso de medicamentos, desde que não houvesse mudanças recentes na dosagem, mas excluíram os pacientes que fizessem uso de insulina (AFSHARPOUR et al., 2019; FUKUDA et al., 2015; SAMADI et al., 2017; YOUSEFI et al., 2023; ZAKERKISH et al., 2019). Os dois artigos restantes não especificaram o uso de medicamentos e insulina nos critérios de exclusão (EL-SHARKAWY; ANEES; DYKE, VAN, 2016; MOAYEDI et al., 2022).

4.3.3 Características da população

As idades dos participantes dos estudos incluídos variaram entre 30 a 80 anos. A metanálise da variável “idade” demonstrou que apenas um estudo apresentou diferença estatisticamente significativa em relação aos demais, como pode ser visualizado na FIGURA 15 (SAMADI et al., 2017). Os resultados indicam que a população estudada é homogênea em relação a idade dos participantes. Essa homogeneidade ($p > 0,05$) é um aspecto positivo para a pesquisa, pois permite maior comparabilidade entre os resultados dos diferentes estudos. Consequentemente, os efeitos observados da intervenção são mais precisos e confiáveis, reduzindo possíveis vieses relacionados à idade dos participantes.

FIGURA 15 – METANÁLISE PARA A VARIÁVEL IDADE

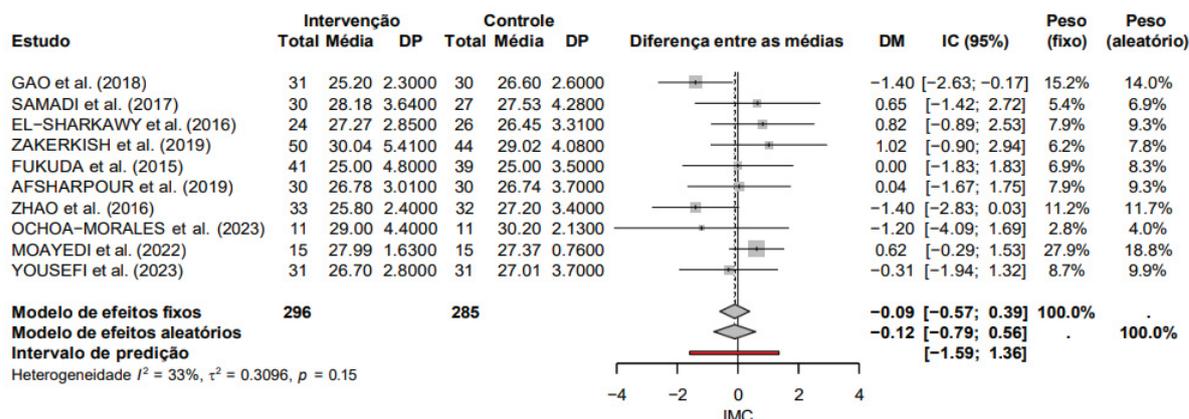


FONTE: A autora (2024).

LEGENDA: DP: Desvio Padrão; DM: Diferença Média; IC: Intervalo de Confiança.

O índice de massa corporal (IMC) variou de 25,0 a 30,4 kg/m², e apenas um (01) trabalho foi diferente estatisticamente (GAO et al., 2018), conforme FIGURA 16. De maneira semelhante a idade, os resultados da metanálise indicam homogeneidade ($p > 0,05$) no IMC dos participantes, fator que garante maior precisão na interpretação dos resultados, reduzindo a variabilidade que poderia interferir na comparação dos efeitos da intervenção entre os diferentes estudos.

FIGURA 16 – METANÁLISE DA VARIÁVEL IMC



FONTE: A autora (2024).

LEGENDA: DP: Desvio Padrão; DM: Diferença Média; IC: Intervalo de Confiança.

Além disso, apenas um (01) artigo incluiu exclusivamente mulheres (TABELA 6) (MOAYEDI et al., 2022).

TABELA 6 – CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO

Artigo	Idade incluída	Idade média	Sexo (F/M)	IMC	N de participantes	Medicação	Insulina
Gao et al, 2018	35 - 78	Controle: 60,6 ± 8,4; Intervenção: 57,7 ± 7,5	F/M	Controle: 26,6 ± 2,6; Intervenção: 25,2 ± 2,3	Placebo: 30; Intervenção: 31	Não	Não
Samadi et al, 2017	NR	Controle: 56,07 ± 9,02; Intervenção: 51,3 ± 6,57	F/M	Controle: 27,53 ± 4,28; Intervenção: 28,18 ± 3,64	Placebo: 27; Intervenção: 30	Sim	Não
El-Sharkawy et al., 2016	38 - 63	Controle: 51,2 ± 6,5; Intervenção: 48,9 ± 8,3	F/M	Controle: 26,45 ± 3,31; Intervenção: 27,27 ± 2,85	Placebo: 26; Intervenção: 24	NR	NR
Zakerkish et al., 2019	35-85	Controle: 54,86 ± 8,89; Intervenção: 55,4 ± 9,09	F/M	Controle: 29,02 ± 4,08; Intervenção: 30,04 ± 5,41	Placebo: 44; Intervenção: 50	Sim	Não
Fukuda et al., 2015	35-80	Controle: 62,9 ± 7,8; Intervenção: 63,7 ± 9,3	F/M	Controle: 25,0 ± 3,5; Intervenção: 25,0 ± 4,8	Placebo: 39; Intervenção: 41	Sim	Não
Afsharpour et al., 2019	33-55	Controle: 49,85 ± 8,2; Intervenção: 51,81 ± 6,35	F/M	Controle: 26,74 ± 3,7; Intervenção: 26,78 ± 3,01	Placebo: 30; Intervenção: 30	Sim	Não
Zhao et al., 2016	35-78	Controle: 60,8 ± 8,6; Intervenção: 59,5 ± 8,0	F/M	Controle: 27,2 ± 3,4; Intervenção: 25,8 ± 2,4	Placebo: 32; Intervenção: 33	Não	Não

Ochoa-Morales et al., 2023	30-60	Controle: 46,0 ± 7,0; Intervenção: 50,0 ± 5	F/M	Controle: 30,2 ± 2,13; Intervenção: 29,0 ± 4,4	Placebo: 11; Intervenção: 11	Não	Não
Moayedi et al., 2022	40-60	Controle: 53,67 ± 5,01; Intervenção: 52,53 ± 5,9	F	Controle: 27,37 ± 0,76; Intervenção: 27,99 ± 1,63	Placebo: 15; Intervenção: 15	NR	NR
Yousefi et al., 2023	35-55	Controle: 49,05 ± 8,2; Intervenção: 51,81 ± 6,35	F/M	Controle: 27,01 ± 3,7; Intervenção: 26,7 ± 2,8	Placebo: 31; Intervenção: 31	Sim	Não

FONTE: A autora (2024).

LEGENDA: NR: Não Relatado.

4.3.4 Características da intervenção

Apesar de os países com o maior volume de pesquisas sobre o tema terem sido o Irã, com 5 artigos, e a China, com 2 artigos, entre os dois trabalhos chineses, um utilizou própolis originária da China (GAO et al., 2018), enquanto o outro utilizou própolis verde brasileira como intervenção (ZHAO et al., 2016), assim como o estudo conduzido no Japão (FUKUDA et al., 2015). Além disso, apenas dois (02) artigos iranianos especificaram que a própolis utilizada como intervenção era originária do Irã (YOUSEFI et al., 2023; ZAKERKISH et al., 2019). Portanto, a própolis verde do Brasil e a própolis proveniente do Irã foram as mais investigadas para uso como tratamento adjuvante no controle da diabetes mellitus tipo 2.

Os demais estudos não mencionaram o local de coleta da própolis (AFSHARPOUR et al., 2019; EL-SHARKAWY; ANEES; DYKE, VAN, 2016; MOAYEDI et al., 2022; OCHOA-MORALES et al., 2023; SAMADI et al., 2017) e, além disso, nenhum deles especificou a espécie de abelha responsável pela produção da própolis. Essas informações são consideradas importantes para compreender as condições de produção das própolis com potencial terapêutico, uma vez que a origem e a espécie de abelha podem influenciar as propriedades bioativas da própolis (SALATINO; SALATINO; NEGRI, 2021).

O período de intervenção variou entre 56 e 180 dias, com diferentes dosagens e frequências de administração, como 3 cápsulas x 500 mg (1500 mg), 2 x 300 mg (600 mg), 3 x 300 mg (900 mg), 1 x 900 mg (900 mg), 2 x 500 mg (1000 mg), 1 x 226,8 mg (226,8 mg) e 1 x 400 mg (400 mg) (TABELA 7). Somente dois (02) estudos informaram o valor calórico das cápsulas, que foi de 8,4 kcal e 30 kcal.

TABELA 7 – CARACTERÍSTICAS DA INTERVENÇÃO

Artigo	Espécie da abelha	Local de coleta da própolis	Forma de extração	Produção das capsulas	Tempo de intervenção (dias)	Número (n) e dose de capsulas ao dia (mg)	Kcal/dia
Gao et al, 2018	NR	Hangzhou (China)	NR	<i>Feng-Language Co., Ltd</i>	126	1 x 900 (900)	NR
Samadi et al, 2017	NR	NR	NR	<i>Soren Tech Toos, (Mashhad, Irã)</i>	84	3 x 300 (900)	NR
El-Sharkawy et al., 2016	NR	NR	NR	BioPropolis, Sigma Indústrias Farmacêuticas para Estabelecimento de Negócios Internacionais, IBE Pharma (Cairo, Egito)	180	1 x 400 (400)	NR
Zakerkish et al., 2019	NR	Própolis tipo choupo por diferentes partes da província oriental de Azarbayejan (Irã)	NR	<i>Shahdine Golha Co. (Isfahan, Irã)</i>	90	2 x 500 (1000)	30
Fukuda et al., 2015	NR	Própolis verde (Brasil)	NR	<i>Yamada Bee Company, Inc. (Okayama, Japão)</i>	56	1 x 226,8 (226,8)	8,4
Afsharpour et al., 2019	NR	NR	NR	Faculdade de Farmácia de Tabriz, Universidade de Ciências Médicas (Tabriz, Irã)	56	3 x 500 (1500)	NR
Zhao et al., 2016	NR	Própolis verde (Brasil)	Extração em etanol (misturada com óleo de soja e glicerina)	<i>By-Health Co., Ltd. (Guangzhou, China)</i>	126	1 x 900 (900)	NR

Ochoa-Morales et al., 2023	NR	NR	NR	(NOW® é composto por bioflavonóides com pureza superior a 95%; Chicago, Illinois, EUA; a formulação é protegida por propriedade intelectual e segredo industrial e não está autorizado para divulgação pública)	84	2 x 300 (600)	NR
Moayedi et al., 2022	NR	NR	NR	NR	56	3 x 500 (1500)	NR
Yousefi et al., 2023	NR	Pó de própolis (Alamut, Qazvin)	NR	Por um pesquisador de medicina tradicional da Universidade Azad de Tabriz (Tabriz, Irã)	56	3 x 500 (1500)	NR

FONTE: A autora, 2024.

LEGENDA: NR: Não Relatado.

4.3.5 Características do comparador

Em relação às características do grupo comparador, dos 10 artigos analisados, dois (02) não utilizaram placebo e três (03) não forneceram essa informação (TABELA 8). Entre os estudos que fizeram uso de placebo, dois empregaram farinha de trigo (AFSHARPOUR et al., 2019; YOUSEFI et al., 2023), o que pode ter influenciado a glicemia dos participantes e, conseqüentemente, impactado os resultados do estudo (HERNÁNDEZ et al., 2013). Além disso, apenas três artigos informaram o local onde as cápsulas de placebo foram produzidas.

TABELA 8 – CARACTERÍSTICAS DO COMPARADOR

Artigo	Tipo de placebo	Produção das capsulas	Calorias (Kcal/dia)
Gao et al, 2018	Sem placebo	-	-
Samadi et al, 2017	Mesmos ingredientes, com exceção do ingrediente ativo da própolis	<i>Soren Tech Toos</i> , Mashhad, Irã	NR
El-Sharkawy et al., 2016	NR	NR	NR
Zakerkish et al., 2019	Mesmos ingredientes, com exceção do ingrediente ativo da própolis	<i>Shahdine Golha Co.</i> (Isfahan, Irã)	30
Fukuda et al., 2015	Óleo de cártamo, óleo de gérmen de trigo e óleo de perilla	NR	8,4
Afsharpour et al., 2019	Farinha de trigo	Farmácia da Faculdade de Tabriz, Universidade de ciências médicas, Tabriz, Irã	NR
Zhao et al., 2016	Sem placebo	-	-
Ochoa-Morales et al., 2023	NR	NR	NR
Moayedi et al., 2022	NR	NR	NR
Yousefi et al., 2023	Farinha de trigo	NR	NR

FONTE: A autora, 2024.

LEGENDA: NR: Não Relatado.

4.3.6 Desfechos primários

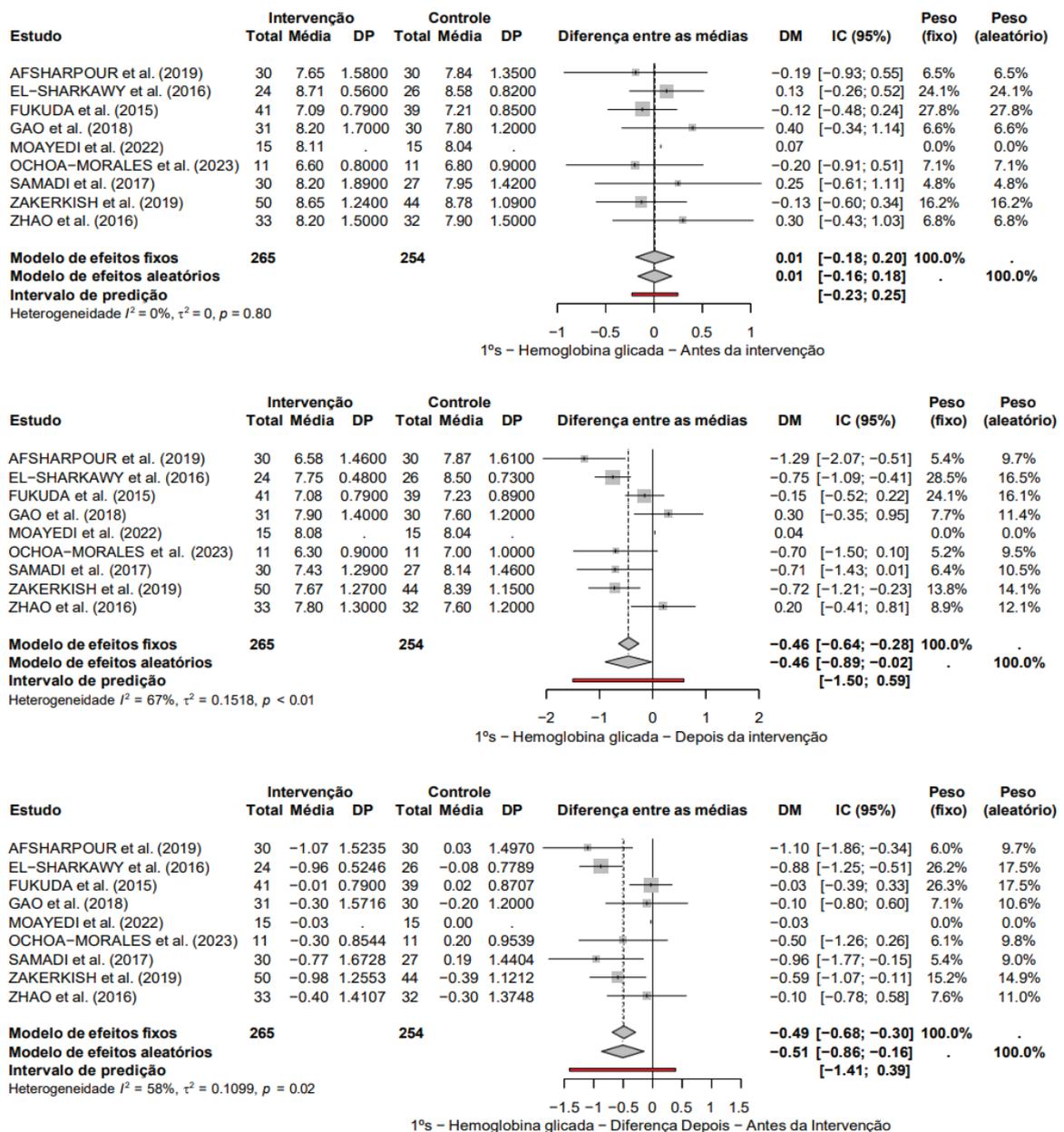
4.3.6.1 Hemoglobina glicada (HbA1C)

Apenas um estudo não apresentou resultados para hemoglobina glicada (YOUSEFI et al., 2023). Dentre os trabalhos analisados, um (01) deles apresentou os resultados em formato de gráfico, tendo por escrito o resultado, mas sem a indicação do desvio padrão (DP) (MOAYEDI et al., 2022). Nesse caso, após tentativa sem retorno de contato com o autor, o trabalho não foi incluído na metanálise, já que

também não foi possível calcular o DP utilizando a fórmula $DP = EPM \times [n \text{ de indivíduos}]^2$, pois o erro padrão da média (EPM) não estava disponível.

A metanálise dos resultados de HbA1C foi realizada com os dados de antes, depois da intervenção e a diferença entre esses resultados (depois – antes), conforme pode ser visualizado na FIGURA 17.

FIGURA 17 – METANÁLISE DA VARIÁVEL HEMOGLOBINA GLICADA



FONTE: A autora (2024).

LEGENDA: DP: Desvio Padrão; DM: Diferença Média; IC: Intervalo de Confiança.

Os resultados indicaram homogeneidade ($p > 0,05$) nos níveis de HbA1C antes da intervenção, o que sugere que as populações estudadas apresentavam características semelhantes antes do início do tratamento, conferindo maior precisão na interpretação dos efeitos da intervenção com extratos de própolis. Por outro lado, após a administração dos extratos de própolis, foi possível observar heterogeneidade ($p < 0,05$) nos resultados (tanto nos dados pós-intervenção quanto na diferença antes-depois). Essa variação pode ser atribuída às diferenças nas composições químicas dos extratos de própolis que podem induzir efeitos distintos no corpo humano. Apesar dessa heterogeneidade, recorrendo à análise de efeitos aleatórios, foi observado efeito significativamente favorável na redução dos níveis de HbA1C após a administração de extratos de própolis. Como a HbA1C é influenciada pelos níveis glicêmicos dos três meses que antecedem o exame, a ação hipoglicemiante dos extratos de própolis pode ter contribuído para a melhoria deste biomarcador (SHERWANI et al., 2016).

Fukuda et al. (2015) utilizaram própolis verde brasileira e foi possível verificar que a administração do extrato foi significativamente menos efetiva na redução dos níveis de HbA1C em comparação com os outros estudos (AFSHARPOUR et al., 2019; EL-SHARKAWY; ANEES; DYKE, VAN, 2016; GAO et al., 2018; OCHOA-MORALES et al., 2023; SAMADI et al., 2017; ZAKERKISH et al., 2019; ZHAO et al., 2016). Por outro lado, foi verificado que a própolis verde brasileira demonstrou potencial para reverter alterações associadas à DM2 induzida em ratos, possivelmente por meio de mecanismos como a redução do estresse oxidativo, ativação do receptor proliferador ativado por peroxissoma (PPAR γ), aumento dos níveis de adiponectina e diminuição da resistência à insulina (ELISSA; ELSHERBINY; MAGMOMAH, 2015).

O estudo conduzido no Egito (EL-SHARKAWY; ANEES; DYKE, VAN, 2016) obteve resultado significativamente superior aos outros trabalhos no contexto de hemoglobina glicada (AFSHARPOUR et al., 2019; FUKUDA et al., 2015; GAO et al., 2018; OCHOA-MORALES et al., 2023; SAMADI et al., 2017; ZAKERKISH et al., 2019; ZHAO et al., 2016).

Os resultados do modelo de meta-regressão, utilizado para avaliar o impacto de covariáveis na diferença entre as médias dos grupos (TABELA 9), indicaram que, independentemente da dosagem e da duração da intervenção, os extratos de própolis foram eficazes na redução dos níveis de HbA1C.

TABELA 9 – MODELO DE META-REGRESSÃO PARA VARIÁVEL HEMOGLOBINA GLICADA

Parâmetro	Estimativa	ep	t	gl	p	LI	LS
Intercepto	0.145	0.543	0.268	5	0.800	-1.250	1.540
Dose	-0.000	0.000	-1.193	5	0.286	-0.002	0.001
Tempo de intervenção	-0.003	0.004	-0.807	5	0.457	-0.012	0.006
tau ²	0.093						
tau	0.305						
I ²	45.985						
H ²	1.851						
R ²	15.495						
Teste de Heterogeneidade Residual	0.099						
Teste de Moderadores	0.473						

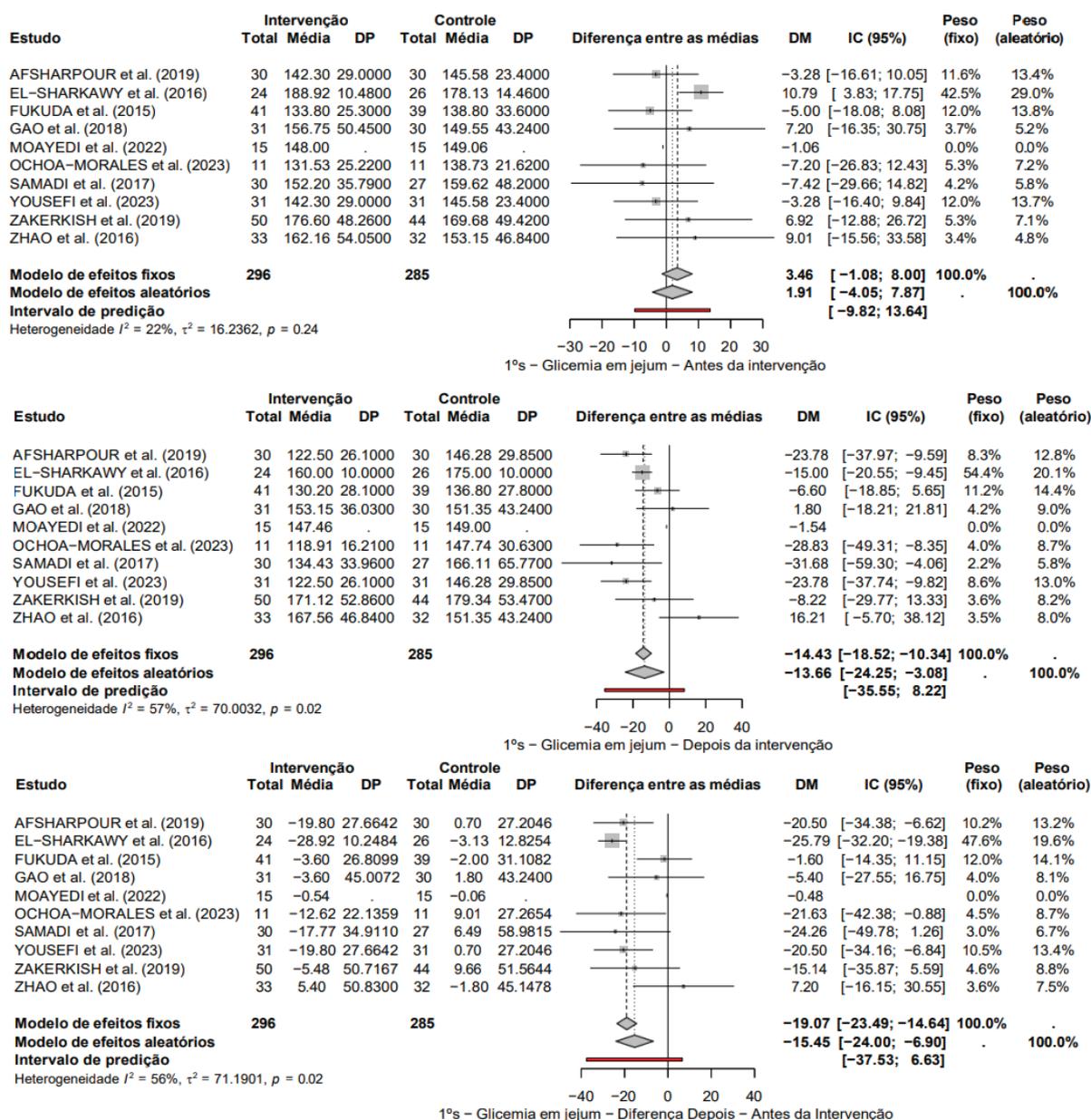
FONTE: A autora (2024).

LEGENDA: ep: erro-padrão; t: valor t; gl: graus de liberdade; p: p-valor; LI: limite inferior; LS: limite superior.

4.3.6.2 Glicemia em jejum

Dentre os estudos que avaliaram os efeitos na glicemia em jejum, (MOAYEDI et al., 2022) apresentaram os resultados de desvio padrão em formato gráfico, o que impossibilitou sua inclusão na metanálise. Esse tipo de análise requer dados numéricos exatos, como médias, desvios padrão e tamanhos amostrais, para calcular os efeitos combinados e avaliar a heterogeneidade entre os estudos. Assim, a metanálise foi conduzida com os dados disponíveis de glicemia em jejum antes da intervenção, após a intervenção e pela diferença entre os resultados (depois da intervenção – antes da intervenção), conforme apresentado na FIGURA 18.

FIGURA 18 – METANÁLISE DA VARIÁVEL GLICEMIA EM JEJUM



FONTE: A autora (2024).

LEGENDA: DP: Desvio Padrão; DM: Diferença Média; IC: Intervalo de Confiança.

A metanálise indicou homogeneidade ($p > 0,05$) nos valores de glicemia em jejum antes da intervenção, evidenciando maior precisão na interpretação dos efeitos da suplementação com extratos de própolis. Isso demonstra que os grupos participantes apresentavam condições iniciais similares, o que reduz a influência de vieses relacionados às diferenças basais. Entretanto, após a administração dos extratos de própolis, os resultados indicaram heterogeneidade significativa ($p < 0,05$) nos valores pós-intervenção e na diferença entre os momentos. A heterogeneidade

pode ser atribuída às diferentes composições químicas dos extratos de própolis utilizados nos estudos. A variação nas concentrações de compostos bioativos, como fenólicos e flavonoides, reflete diretamente nos efeitos metabólicos, considerando que os mecanismos de ação desses compostos incluem a modulação do estresse oxidativo, redução da inflamação e melhora na sensibilidade à insulina (ANJUM et al., 2019; SALATINO; SALATINO; NEGRI, 2021).

Apesar da heterogeneidade observada, a análise por efeitos aleatórios demonstrou um efeito geral significativamente favorável na redução dos níveis de glicemia em jejum, reforçando o potencial terapêutico de extratos de própolis no manejo da diabetes tipo 2. Além disso, os resultados sugerem que a origem geográfica e a espécie de abelha produtora influenciam os efeitos observados, conforme destacado por Salatino; Salatino; Negri (2021). Estudos que utilizaram própolis verde brasileira demonstraram menor efetividade na glicemia em jejum, corroborando também com os resultados menos favoráveis para hemoglobina glicada (FUKUDA et al., 2015; ZHAO et al., 2016).

Em contrapartida, o estudo conduzido no Egito (EL-SHARKAWY; ANEES; DYKE, VAN, 2016), foi o que obteve resultado mais significativamente expressivo na redução dos níveis de glicemia em jejum, em conformidade com os resultados de hemoglobina glicada. No entanto, os autores não forneceram informações sobre o local de coleta e a espécie de abelha produtora da própolis utilizada, o que limita a replicabilidade e a interpretação específica dos resultados. Esse estudo destaca a importância de identificar e padronizar os componentes bioativos mais relevantes da própolis para intervenções clínicas (SALATINO; SALATINO; NEGRI, 2021).

A aplicação do modelo de meta-regressão para avaliar o efeito de covariáveis na diferença entre as médias dos grupos mostrou que, independentemente da dosagem e do tempo de intervenção, os extratos de própolis foram eficazes na redução dos níveis de glicemia em jejum. Esse efeito pode ser atribuído, em parte, à ação inibitória dos flavonoides presentes nos extratos de própolis sobre a enzima α -amilase e α -glicosidase. A inibição temporária dessas enzimas reduz a degradação de carboidratos em moléculas facilmente absorvíveis, limitando o aumento da glicemia após a ingestão de alimentos (DOS ANJOS et al., 2024; ĆORKOVIĆ et al., 2022). Assim, o consumo de extratos de própolis antes das principais refeições poderia se configurar como uma estratégia prática e eficaz para o controle glicêmico. O resultado da meta-regressão pode ser visualizado na TABELA 10.

TABELA 10 – MODELO DE META-REGRESSÃO PARA VARIÁVEL GLICEMIA EM JEJUM

Parâmetro	Estimativa	ep	t	gl	p	LI	LS
Intercepto	1.497	15.334	0.098	6	0.925	-36.023	39.017
Dose	-0.009	0.009	-0.949	6	0.379	-0.032	0.014
Tempo de intervenção	-0.096	0.093	-1.037	6	0.340	-0.323	0.131
tau ²	58.065						
tau	7.620						
I ²	39.336						
H ²	1.648						
R ²	18.436						
Teste de Heterogeneidade Residual	0.129						
Teste de Moderadores	0.548						

FONTE: A autora (2024).

LEGENDA: ep: erro-padrão; t: valor t; gl: graus de liberdade; p: p-valor; LI: limite inferior; LS: limite superior.

Inibidores sintéticos, como a acarbose e a voglibose, são amplamente utilizados para reduzir picos glicêmicos, mas estão associados a reações adversas, como distensão abdominal e diarreia. No entanto, segundo Ćorkovic et al. (2022), os polifenóis presentes nos extratos de própolis demonstram menor incidência de efeitos adversos. Os polifenóis exibem propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes que auxiliam na proteção do trato gastrointestinal e na redução de inflamações locais, promovendo a saúde intestinal (PANCHE; DIWAN; CHANDRA, 2016). Esses efeitos adicionais tornam a própolis uma alternativa promissora, especialmente para pacientes que apresentam baixa tolerância a inibidores sintéticos.

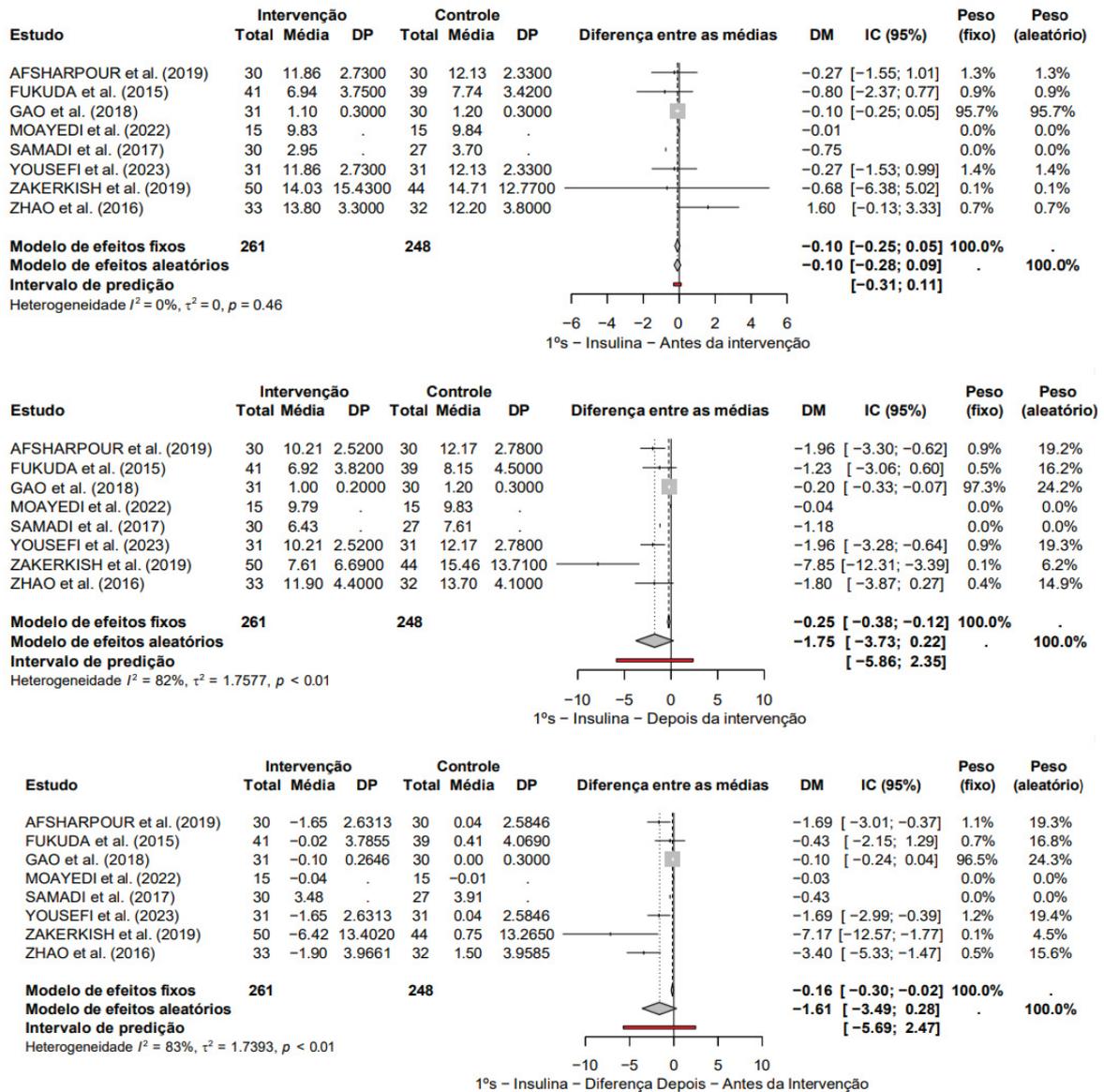
Outro aspecto relevante é o impacto positivo dos polifenóis na microbiota intestinal. Estudos indicam que esses compostos expressam propriedades prebióticas, promovendo o equilíbrio microbiano e fortalecendo a barreira intestinal (SINGH et al., 2019). Esses efeitos contribuem para a proteção da mucosa intestinal, reduzindo desconfortos gastrointestinais, contribuindo para a saúde geral do paciente, vantagem significativa em relação aos medicamentos sintéticos, que muitas vezes comprometem a microbiota.

Além da inibição de enzimas digestivas, os polifenóis presentes na própolis podem atuar na inibição de enzimas gluconeogênicas, impedindo a liberação dos estoques de glicose sob forma de glicogênio no fígado, músculos e rins (SOLAYMAN et al., 2016). Esse mecanismo adicional poderia ampliar a eficácia dos extratos de própolis no controle glicêmico, reduzindo tanto a glicemia pós-prandial quanto os níveis basais.

4.3.6.3 Insulina

Apenas dois trabalhos não apresentaram resultados para insulina em jejum (EL-SHARKAWY; ANEES; DYKE, VAN, 2016; OCHOA-MORALES et al., 2023). Além disso, dois trabalhos (MOAYEDI et al., 2022; SAMADI et al., 2017) relataram os valores de desvio padrão. Apesar de esforços para contatar os autores, não houve retorno, impossibilitando sua inclusão na metanálise, que foi conduzida utilizando os dados de insulina antes da intervenção, após a intervenção e pela diferença entre os resultados (depois da intervenção – antes da intervenção), conforme FIGURA 19.

FIGURA 19 – METANÁLISE DA VARIÁVEL INSULINA



FONTE: A autora (2024).

LEGENDA: DP: Desvio Padrão; DM: Diferença Média; IC: Intervalo de Confiança.

Os resultados indicaram homogeneidade ($p > 0,05$) nos níveis de insulina antes da intervenção, garantindo uma maior precisão na interpretação dos efeitos da intervenção com extratos de própolis. Entretanto, após a administração dos extratos, foi observada heterogeneidade significativa ($p < 0,05$) (depois e depois - antes), possivelmente em razão das diferentes composições químicas dos extratos administrados que podem conferir diferentes efeitos biológicos no corpo humano.

Apesar da heterogeneidade, foi observado um efeito geral significativamente favorável à redução dos níveis de insulina em jejum após a administração de extratos de própolis, na análise de efeitos aleatórios. A explicação para esse achado pode estar relacionada a uma possível ação dos extratos de própolis na redução da resistência à insulina. O consumo de extratos de própolis promove a translocação do transportador de glicose GLUT-4 para a membrana celular, aumentando a captação de glicose pelas células, o que contribui para a diminuição da resistência à insulina (ELISSA; ELSHERBINY; MAGMOMAH, 2015). Além disso, os flavonoides presentes nos extratos possuem propriedades antioxidantes que neutralizam os radicais livres, reduzindo a ativação de vias de sinalização que levam à degradação dos receptores de insulina. Esse efeito pode melhorar a atividade dos receptores, promovendo maior eficiência na utilização da glicose e na regulação dos níveis de insulina.

O estudo com própolis iraniana (ZAKERKISH et al., 2019) apresentou os resultados mais expressivos na redução dos níveis séricos de insulina. O desempenho superior pode estar relacionado à composição química rica em flavonoides e compostos fenólicos da própolis utilizada. Além disso, Zhao et al. (2016) mostra que a própolis verde brasileira também reduziu significativamente os níveis de insulina, corroborando com os achados de Elissa; Elsherbiny; Magmomah (2015), em estudos experimentais com camundongos.

A aplicação do modelo de meta-regressão para avaliar o impacto de covariáveis (tempo de intervenção, e dosagem) na diferença das médias (FIGURA 24), revelou que as variáveis não foram determinantes para os resultados gerais. Isso sugere que os mecanismos antiglicêmicos e redutores de insulina são principalmente dependentes das propriedades químicas intrínsecas dos extratos, como a presença de compostos bioativos específicos.

TABELA 11 – MODELO DE META-REGRESSÃO PARA VARIÁVEL GLICEMIA EM JEJUM

Parâmetro	Estimativa	ep	t	gl	p	LI	LS
Intercepto	-0.090	3.943	-0.023	3	0.983	-12.639	12.459
Dose	-0.001	0.002	-0.435	3	0.693	-0.008	0.006
Tempo de intervenção	-0.008	0.031	-0.254	3	0.816	-0.105	0.089
tau ²	3.052						
tau	1.747						
I ²	81.985						
H ²	5.551						
R ²	0.000						
Teste de Heterogeneidade Residual	0.001						
Teste de Moderadores	0.901						

FONTE: A autora (2024).

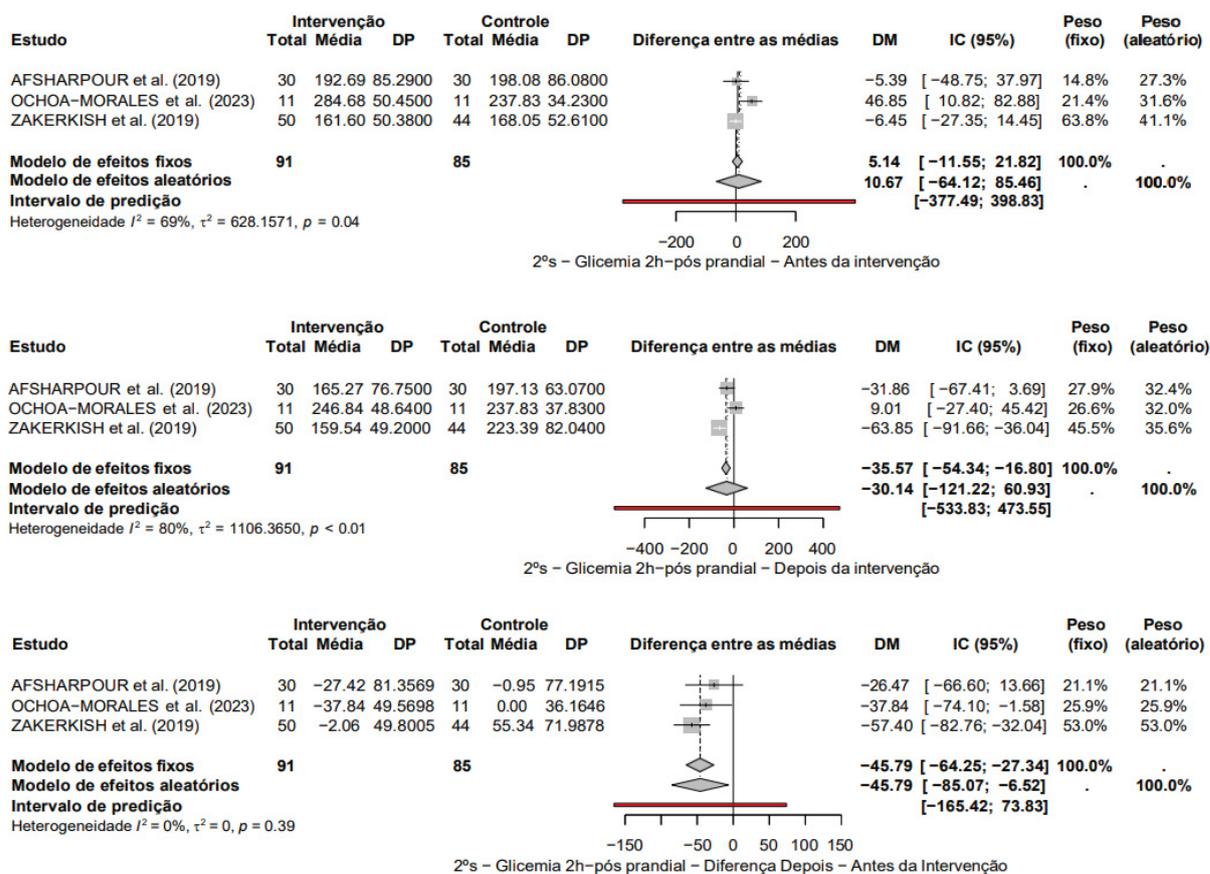
LEGENDA: ep: Erro-padrão; t: valor t; gl: graus de liberdade; p: p-valor; LI: limite inferior; LS: limite superior.

4.3.7 Desfechos secundários

4.3.7.1 Glicemia 2 horas pós-prandial (2-HPP)

A glicemia pós-prandial após duas horas foi dosada em apenas três estudos (AFSHARPOUR et al., 2019; OCHOA-MORALES et al., 2023; ZAKERKISH et al., 2019). A metanálise dos resultados de glicemia 2 horas pós-prandial incluiu os dados antes, depois e a diferença entre os resultados (depois – antes), conforme FIGURA 20.

FIGURA 20 – METANÁLISE DA VARIÁVEL GLICEMIA 2 HORAS PÓS PRANDIAL



FONTE: A autora (2024).

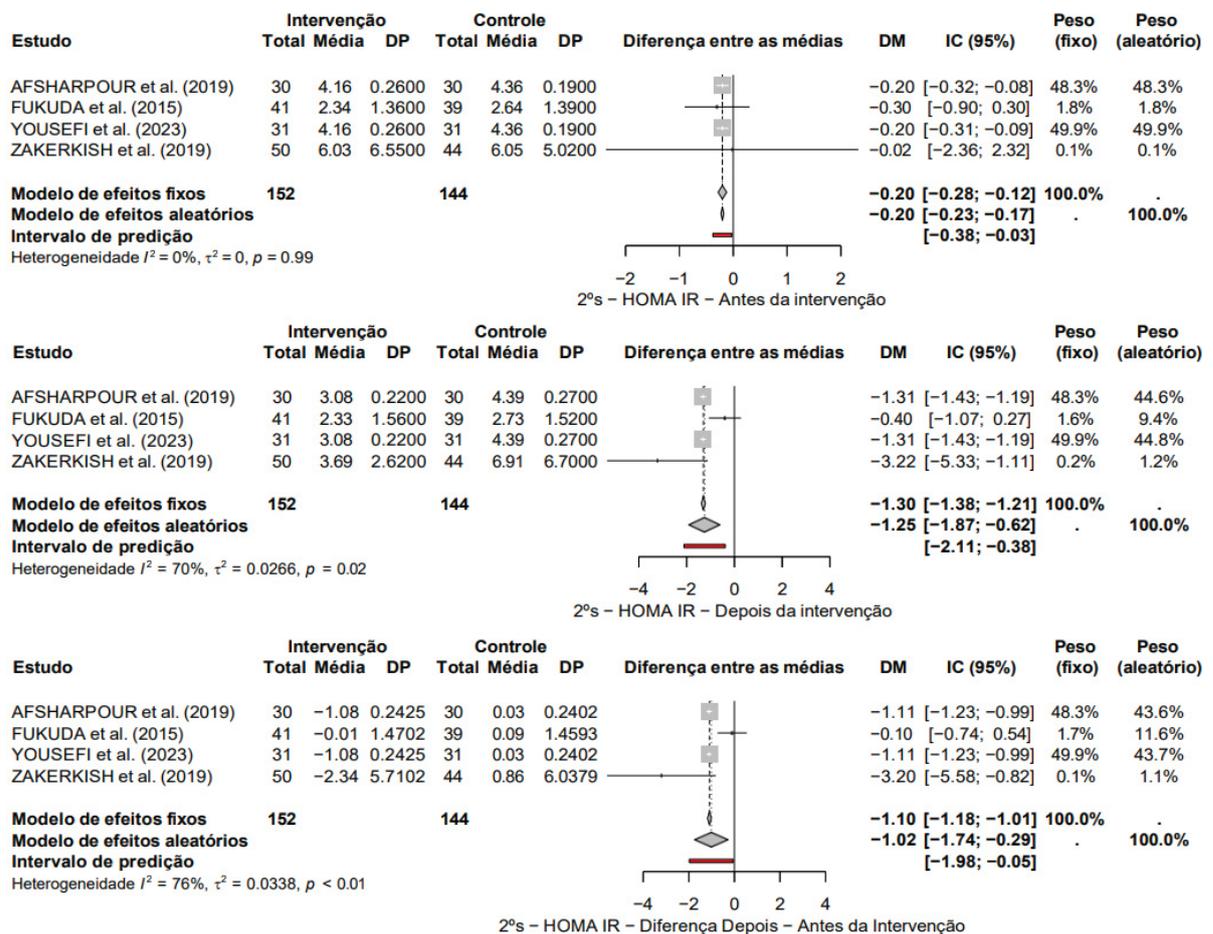
LEGENDA: DP: Desvio Padrão; DM: Diferença Média; IC: Intervalo de Confiança.

Os resultados indicaram heterogeneidade ($p < 0,05$) nos níveis de glicemia antes e depois da intervenção, possivelmente devido ao pequeno número de artigos submetidos à metanálise (três). No entanto, ao avaliar a diferença entre os níveis de glicemia depois e antes da intervenção, foi observado homogeneidade ($p > 0,05$). A análise dos efeitos fixos demonstrou um efeito geral significativamente favorável à redução dos níveis de glicemia 2-HPP após a administração dos extratos de própolis. De forma semelhante aos resultados de glicemia em jejum, a redução dos níveis de glicemia 2-HPP pode ser atribuída à inibição das enzimas gástricas α -amilase e α -glicosidase, à maior captação de glicose pelas células via translocação de GLUT-4 e à ação antioxidante dos flavonoides presentes no extrato. Esses mecanismos favorecem a atividade dos receptores de insulina e consequentemente contribuem para a redução dos níveis sanguíneos de glicose (ĆORKOVIĆ et al., 2022; ELISSA; ELSHERBINY; MAGMOMAH, 2015).

4.3.7.2 HOMA-IR

O índice HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*), que utiliza os valores de glicemia e insulina em jejum para estimar a resistência à insulina, foi verificado em quatro estudos (AFSHARPOUR et al., 2019; FUKUDA et al., 2015; YOUSEFI et al., 2023; ZAKERKISH et al., 2019). A metanálise dos resultados de HOMA-IR foi realizada com os dados de antes, depois e a diferença entre os resultados (depois – antes), conforme pode ser visualizado na FIGURA 21.

FIGURA 21 – METANÁLISE DA VARIÁVEL HOMA-IR



FONTE: A autora (2024).

LEGENDA: DP: Desvio Padrão; DM: Diferença Média; IC: Intervalo de Confiança.

Os resultados apontam para homogeneidade ($p > 0,05$) nos resultados de insulina antes da intervenção, fator que garante uma maior precisão na interpretação dos efeitos da intervenção com extratos de própolis. No entanto, após a administração dos extratos, foi possível observar heterogeneidade ($p < 0,05$) nos resultados (depois

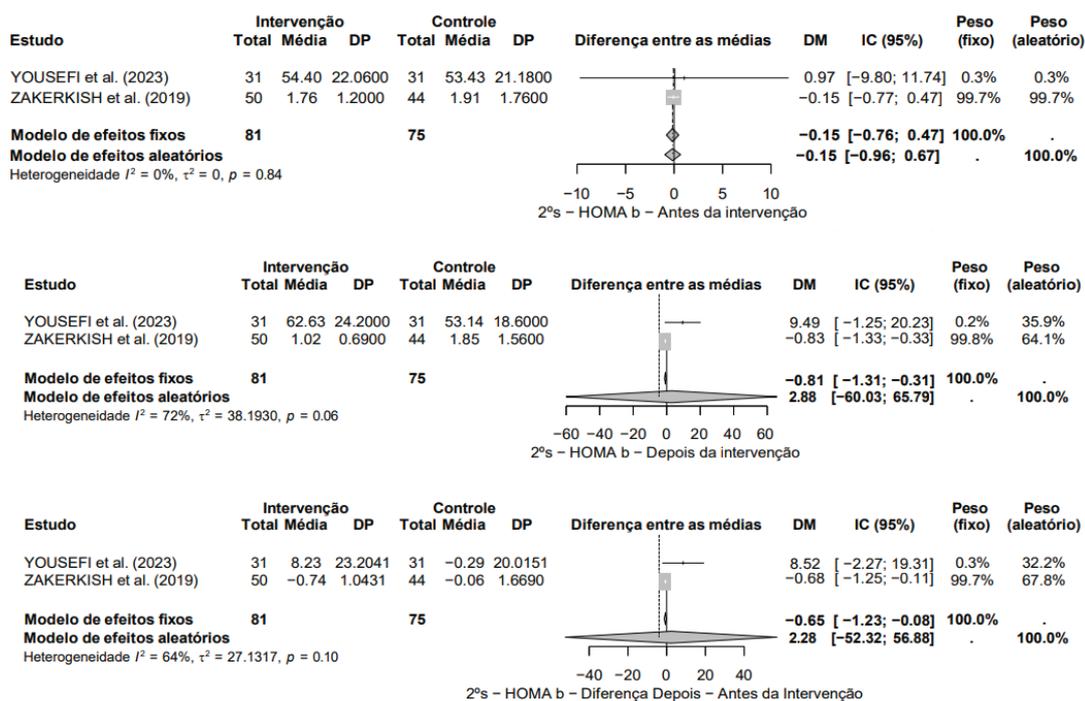
e depois - antes), possivelmente em razão das diferentes composições químicas dos extratos administrados que conferem diferentes efeitos no corpo humano. Apesar disso, recorrendo à análise de efeitos aleatórios, foi observado um efeito geral significativamente favorável à redução da resistência à insulina após a administração de extratos de própolis. A explicação para esse achado pode estar relacionada a maior captação de glicose pelas células via translocação de GLUT-4 (ELISSA; ELSHERBINY; MAGMOMAH, 2015). Além disso, a ação antioxidante dos flavonoides presentes na composição química do extrato está associada à redução de radicais livres, os quais ativam vias de sinalização que levam à degradação dos receptores de insulina (ELISSA; ELSHERBINY; MAGMOMAH, 2015). Assim, a própolis pode favorecer a atividade dos receptores de insulina, contribuindo para a redução da resistência à insulina.

Adicionalmente, as diversas vias de ação dos extratos na fisiopatologia da doença, que podem ser mais ou menos ativadas dependendo da composição química de cada produto, fazem da alternância no uso de diferentes extratos e o consumo antes das principais refeições uma estratégia mais eficaz para o tratamento, independentemente da dosagem e tempo de intervenção.

4.3.7.3 HOMA- β

O índice HOMA- β avalia a função das células beta pancreáticas produtoras de insulina. Os resultados de HOMA- β foram apresentados em dois estudos (YOUSEFI et al., 2023; ZAKERKISH et al., 2019). A metanálise dos resultados de HOMA- β foi realizada com os dados de antes, depois e a diferença entre os resultados (depois – antes), conforme FIGURA 22.

FIGURA 22 – METANÁLISE DA VARIÁVEL HOMA-β



FONTE: A autora (2024).

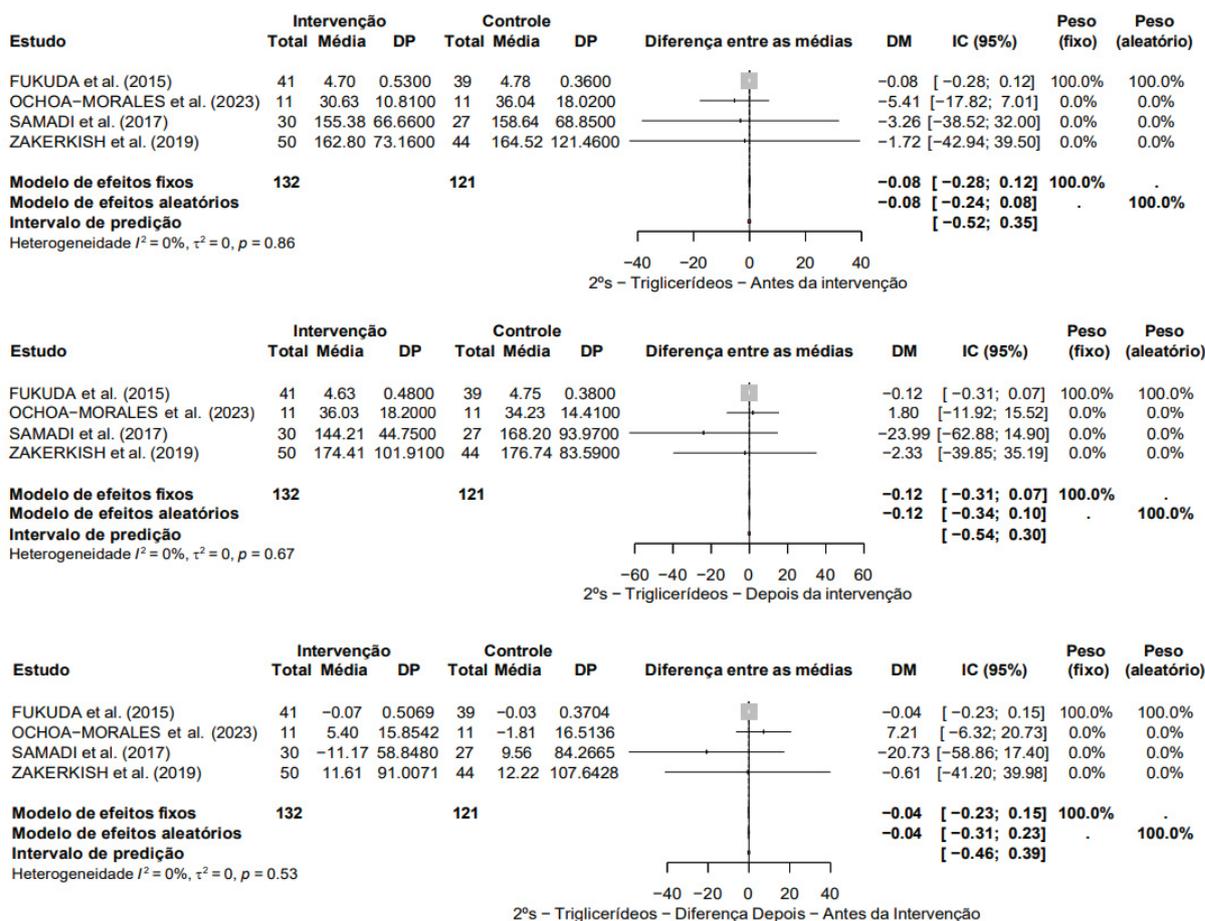
LEGENDA: DP: Desvio Padrão; DM: Diferença Média; IC: Intervalo de Confiança.

Os resultados apontam para homogeneidade ($p > 0,05$) nos resultados de HOMA-β antes da intervenção, fator que garante uma maior precisão na interpretação dos efeitos da intervenção com extratos de própolis. No entanto, após a administração dos extratos, observou-se heterogeneidade ($p < 0,05$) nos resultados (depois e depois - antes). Recorrendo à análise de efeitos aleatórios, não foi possível obter resultados significativos no aumento da produção de insulina, possivelmente em razão da baixa quantidade de artigos avaliados.

4.3.7.4 Triglicerídeos

A metanálise dos resultados de exame de triglicerídeos de quatro trabalhos (FUKUDA et al., 2015; OCHOA-MORALES et al., 2023; SAMADI et al., 2017; ZAKERKISH et al., 2019) foi realizada com os dados de antes, depois e a diferença entre os resultados (depois – antes), como pode ser visto na FIGURA 23.

FIGURA 23 – METANÁLISE DA VARIÁVEL TRIGLICERÍDEOS



FONTE: A autora (2024).

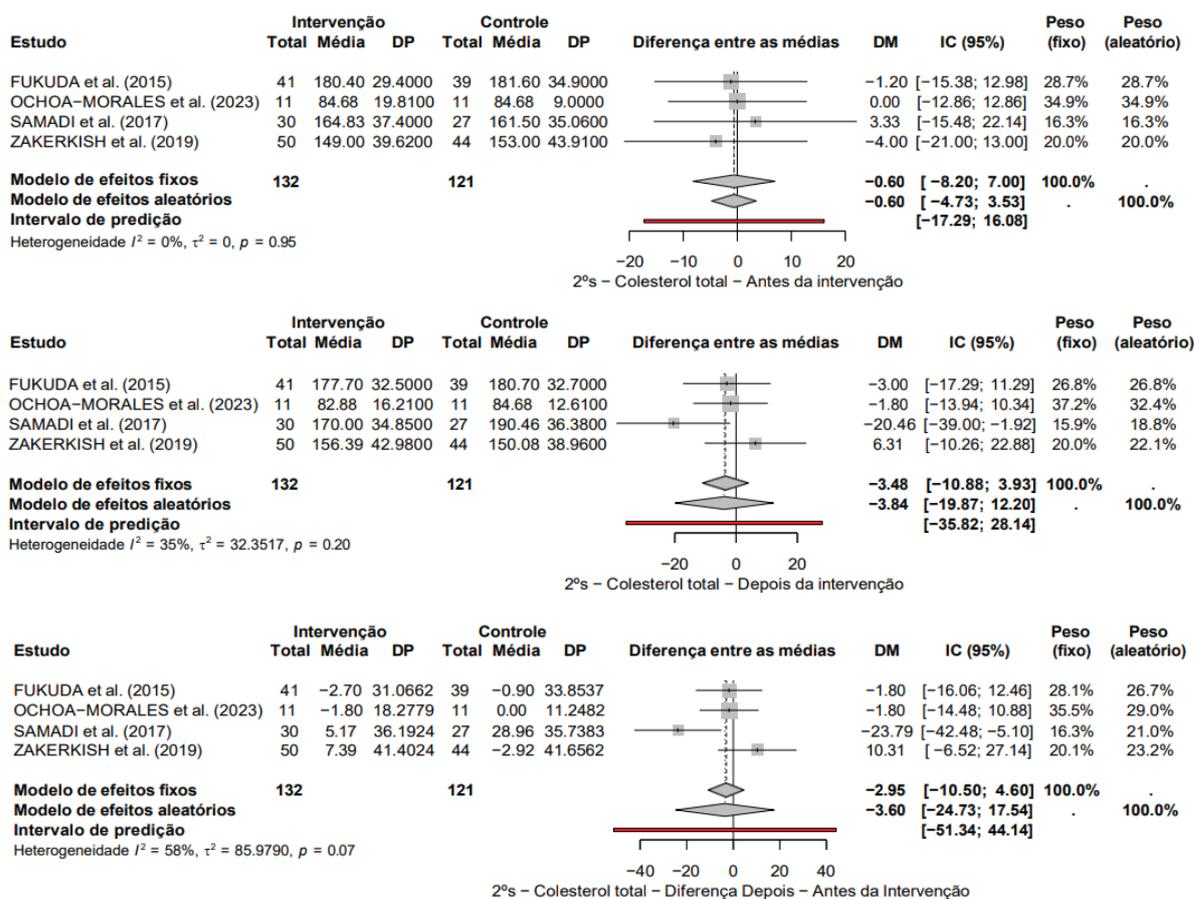
LEGENDA: DP: Desvio Padrão; DM: Diferença Média; IC: Intervalo de Confiança.

Os resultados apontam para homogeneidade ($p > 0,05$) nos resultados de triglicerídeos antes, depois e depois - antes da intervenção. No entanto, recorrendo à análise de efeitos fixos, não foi possível obter resultados significativos na redução de triglicerídeos, possivelmente em razão de a própolis não possuir um mecanismo de ação direto nesse biomarcador.

4.3.7.5 Colesterol total

A metanálise realizada com base nos resultados de colesterol total de quatro trabalhos (FUKUDA et al., 2015; OCHOA-MORALES et al., 2023; SAMADI et al., 2017; ZAKERKISH et al., 2019) foi realizada com os dados de antes, depois e a diferença entre os resultados (depois - antes), conforme demonstrado na FIGURA 24.

FIGURA 24 – METANÁLISE DA VARIÁVEL COLESTEROL TOTAL



FONTE: A autora (2024).

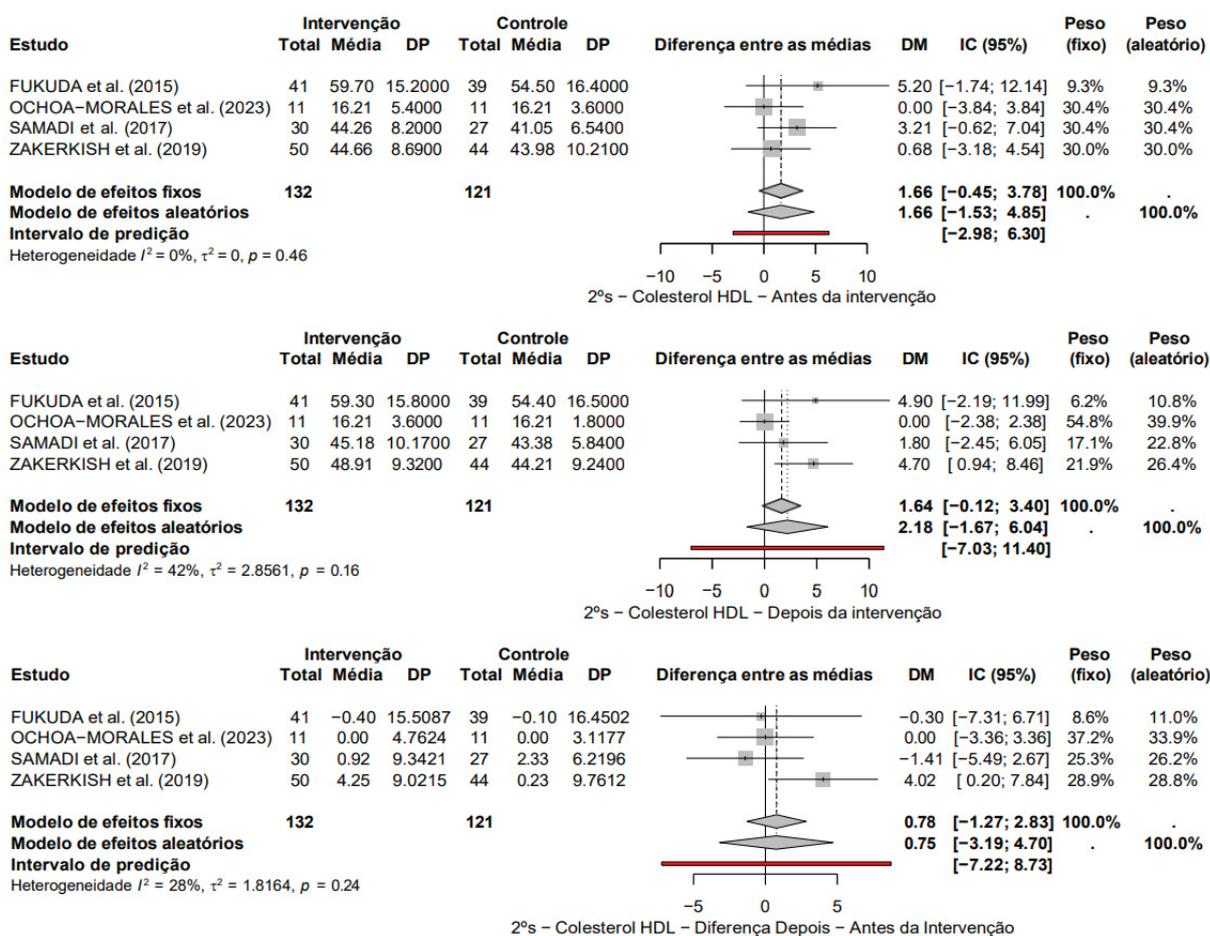
LEGENDA: DP: Desvio Padrão; DM: Diferença Média; IC: Intervalo de Confiança.

Os resultados apontam para homogeneidade ($p > 0,05$) nos resultados de colesterol total antes, depois e depois - antes da intervenção. No entanto, recorrendo à análise de efeitos fixos, não foi possível obter resultados significativos na redução do colesterol total. Possivelmente, a própolis pode não possuir um mecanismo de ação direto nesse biomarcador.

4.3.7.6 Colesterol HDL

Os resultados do exame de colesterol HDL foram identificados em quatro trabalhos (FUKUDA et al., 2015; OCHOA-MORALES et al., 2023; SAMADI et al., 2017; ZAKERKISH et al., 2019). A metanálise dos resultados foi realizada com os dados de antes, depois e a diferença entre os resultados (depois – antes), conforme demonstrado na FIGURA 25.

FIGURA 25 – METANÁLISE DA VARIÁVEL COLESTEROL HDL



FONTE: A autora (2024).

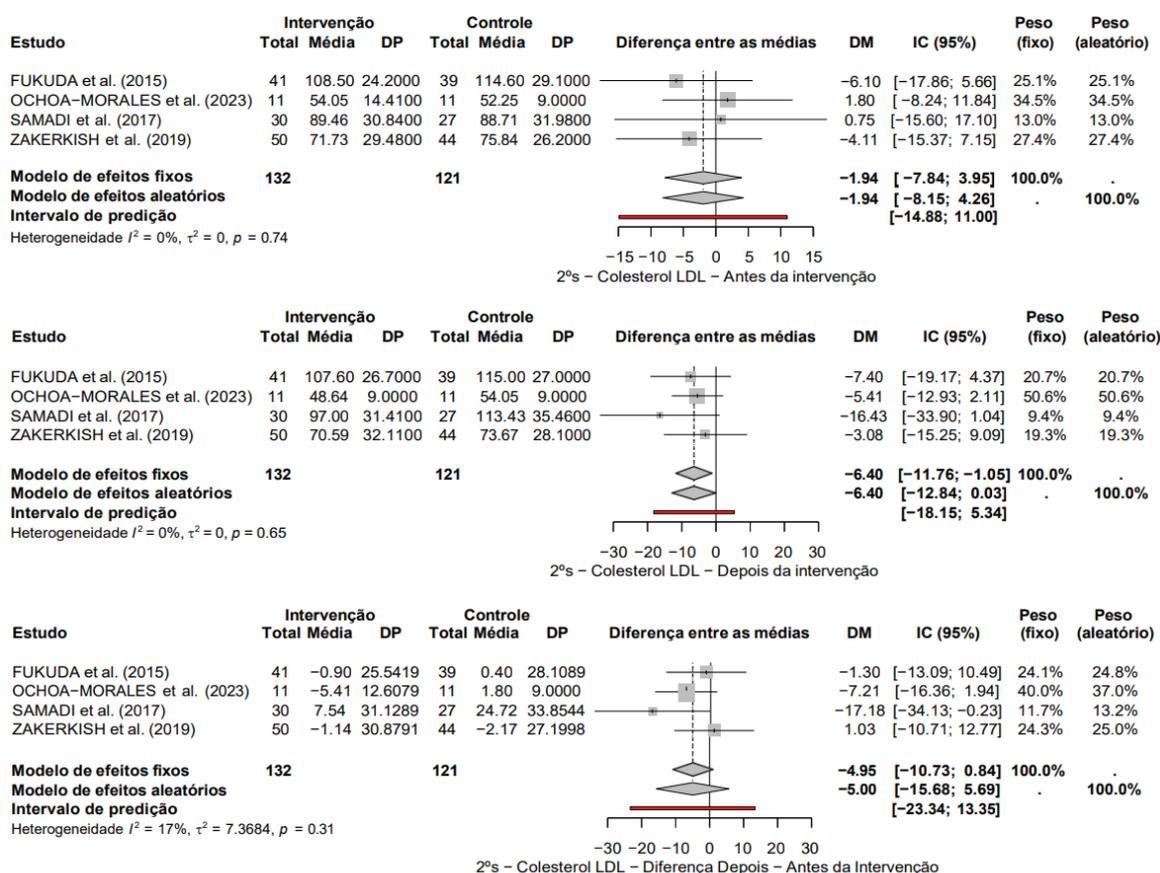
LEGENDA: DP: Desvio Padrão; DM: Diferença Média; IC: Intervalo de Confiança.

Os resultados apontam para homogeneidade ($p > 0,05$) nos resultados de colesterol HDL antes, depois e depois - antes da intervenção. No entanto, recorrendo à análise de efeitos fixos, não foi possível obter resultados significativos na redução do colesterol total. Possivelmente, a própolis pode não possuir um mecanismo de ação direto nesse biomarcador.

4.3.7.7 Colesterol LDL

Os resultados do exame de colesterol LDL foram identificados em quatro trabalhos (FUKUDA et al., 2015; OCHOA-MORALES et al., 2023; SAMADI et al., 2017; ZAKERKISH et al., 2019). A metanálise dos resultados de foi realizada com os dados de antes, depois e a diferença entre os resultados (depois - antes), conforme pode ser visto na FIGURA 26.

FIGURA 26 – METANÁLISE DA VARIÁVEL COLESTEROL LDL



FONTE: A autora (2024).

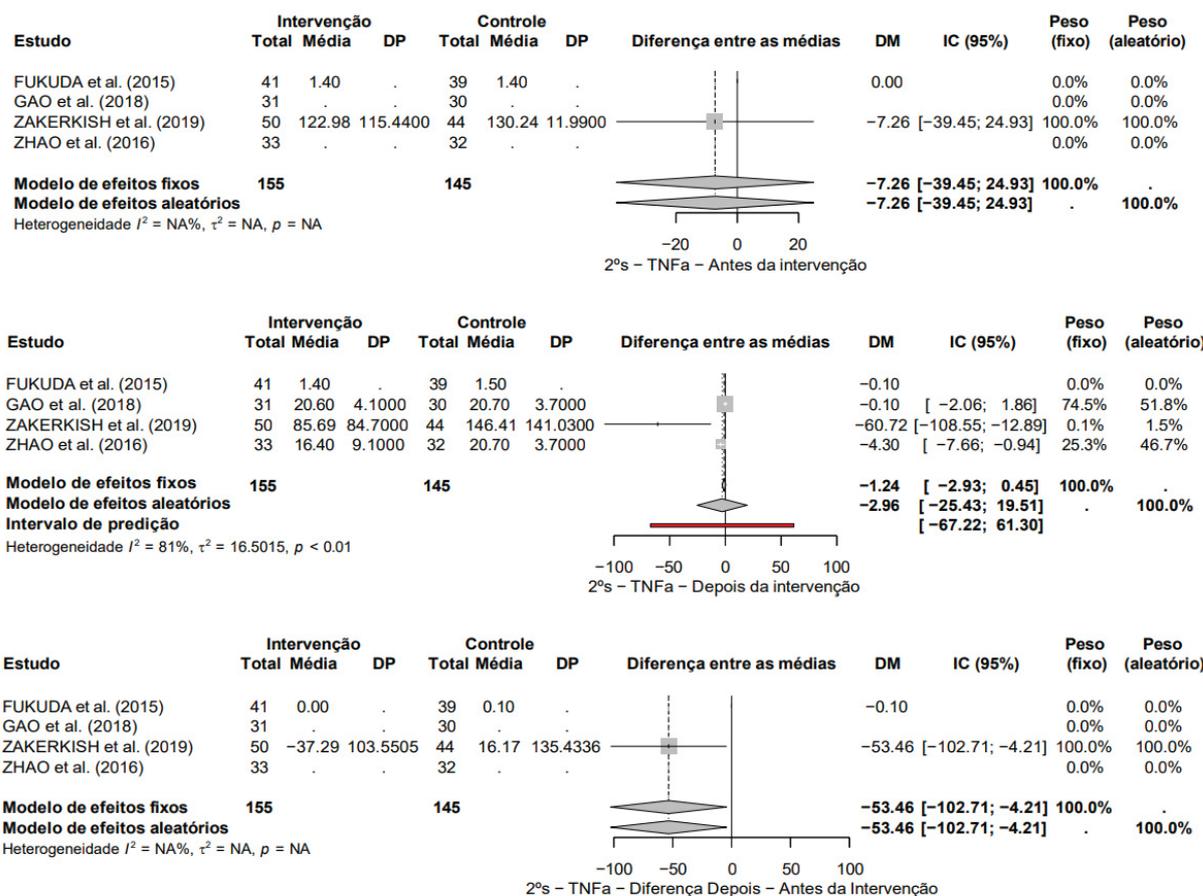
LEGENDA: DP: Desvio Padrão; DM: Diferença Média; IC: Intervalo de Confiança.

Os resultados apontam para homogeneidade ($p > 0,05$) nos resultados de colesterol LDL antes, depois e depois - antes da intervenção. No entanto, recorrendo à análise de efeitos fixos, não foi possível obter resultados significativos na redução do colesterol LDL. Possivelmente, a própolis pode não possuir um mecanismo de ação direto nesse biomarcador.

4.3.7.8 Fator de necrose tumoral

Os resultados de fator de necrose tumoral (TNF- α) foram identificados em quatro trabalhos (FUKUDA et al., 2015; GAO et al., 2018; ZAKERKISH et al., 2019; ZHAO et al., 2016). A metanálise dos resultados foi realizada com os dados de antes, depois e a diferença entre os resultados (depois - antes), conforme pode ser visto na FIGURA 27.

FIGURA 27 – METANÁLISE DA VARIÁVEL TNF- α



FONTE: A autora (2024).

LEGENDA: DP: Desvio Padrão; DM: Diferença Média; IC: Intervalo de Confiança.

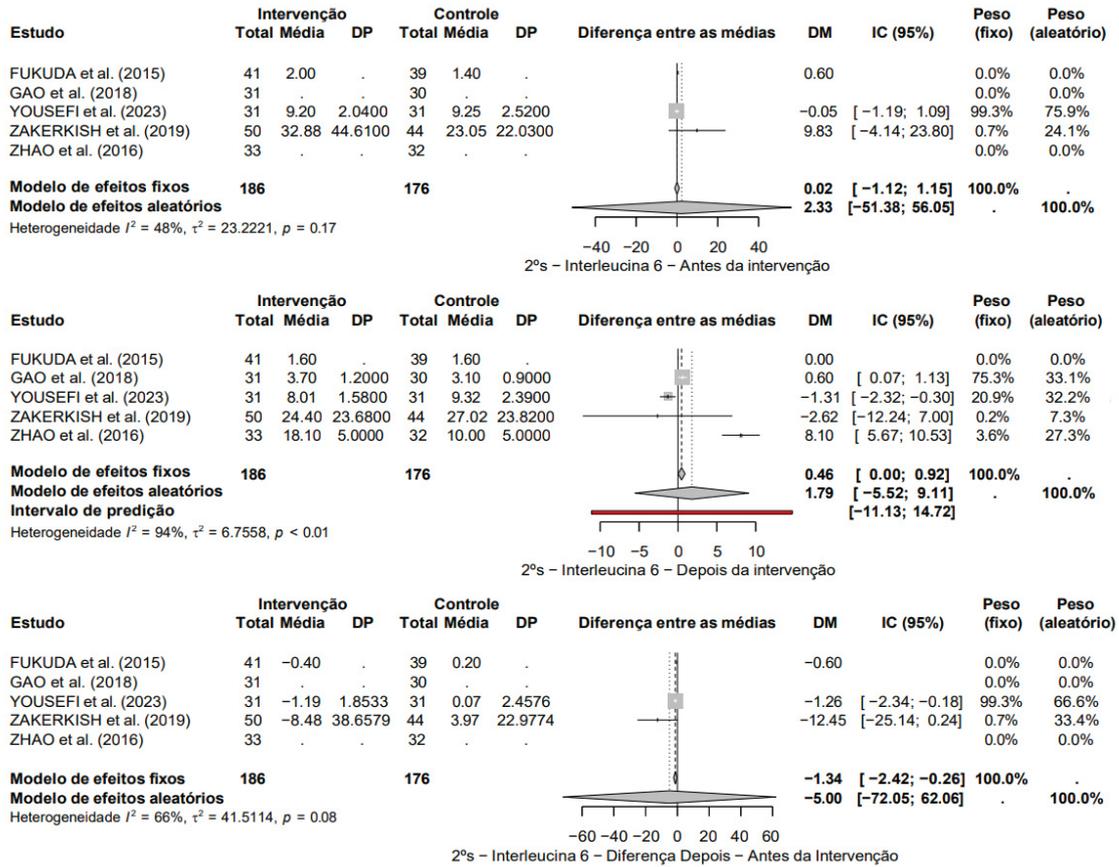
O artigo de Fukuda et al., (2015) não apresentou os resultados em forma de média \pm desvio padrão. O autor correspondente foi contatado para esclarecimentos dos resultados, mas nenhum retorno foi verificado. Desta forma, não foi possível incluir os resultados desse trabalho na metanálise. Observou-se também que Gao et al. (2018) e Zhao et al. (2016) não dosaram antes da intervenção, então foi realizada metanálise apenas dos resultados após intervenção desses artigos. Em razão da falta desses resultados, não foi possível obter resultados consistentemente significativos para esse biomarcador.

4.3.7.9 Interleucina 6

Os resultados de fator de interleucina 6 (IL-6) foram identificados em cinco trabalhos (FUKUDA et al., 2015; GAO et al., 2018; YOUSEFI et al., 2023; ZAKERKISH et al., 2019; ZHAO et al., 2016). A metanálise dos resultados de interleucina 6 (IL-6)

foi realizada com os dados de antes, depois e a diferença entre os resultados (depois – antes), conforme FIGURA 28.

FIGURA 28 – METANÁLISE DA VARIÁVEL IL-6



FONTE: A autora (2024).

LEGENDA: DP: Desvio Padrão; DM: Diferença Média; IC: Intervalo de Confiança.

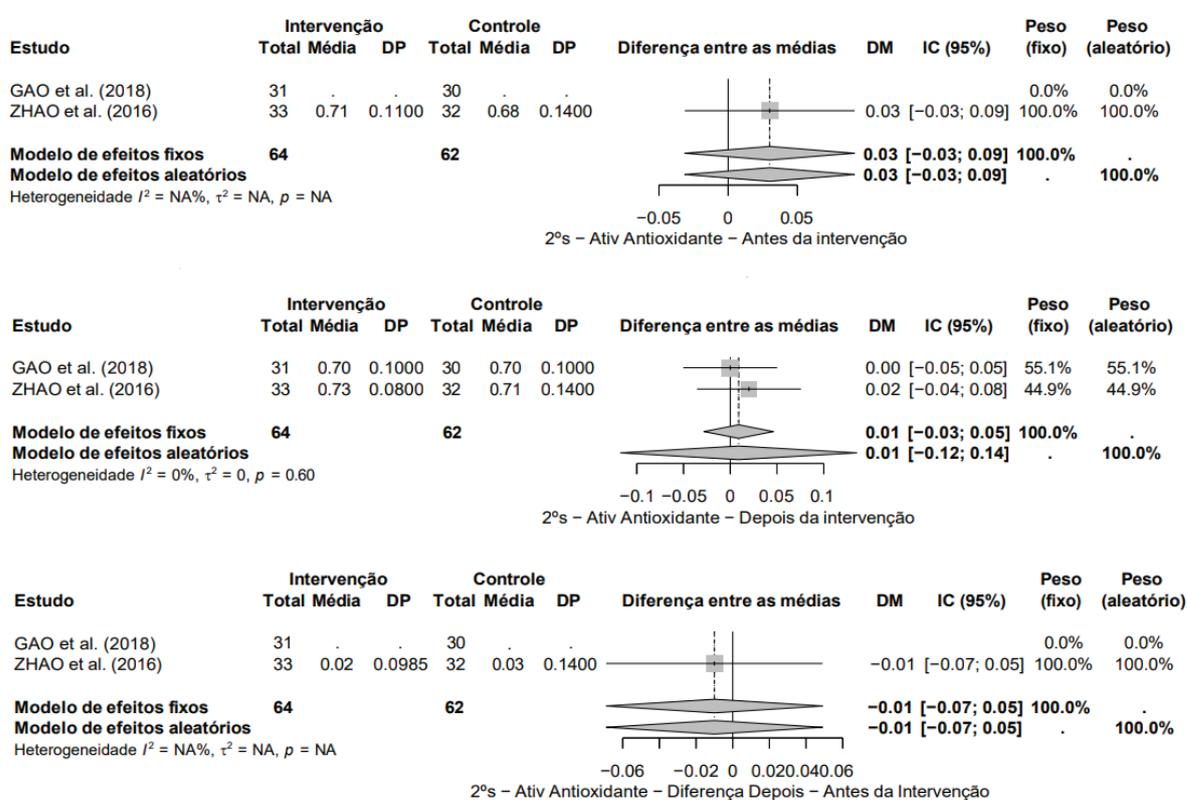
Entretanto, Fukuda et al. (2015) não apresentaram os resultados em forma de média ± desvio padrão para esse desfecho. O autor correspondente foi contatado para esclarecimentos dos resultados em, mas nenhum retorno foi verificado. Desta forma, não foi possível incluir os resultados desse trabalho na metanálise. Observou-se também que Gao et al. (2018) e Zhao et al. (2016) não dosaram antes da intervenção, então também não foi possível realizar metanálise desses artigos.

Em razão da falta desses resultados, não foi possível obter resultados consistentemente significativos para esse biomarcador.

4.3.7.10 Capacidade antioxidante total (FRAP)

Os resultados de atividade antioxidante (FRAP) foram identificados em apenas dois trabalhos (GAO et al., 2018; ZHAO et al., 2016). A metanálise de atividade antioxidante (FRAP) foi realizada com os dados de antes, depois e a diferença entre os resultados (depois – antes), conforme FIGURA 29. Entretanto, observou-se que Gao et al. (2018) não dosaram antes da intervenção, de forma que não foi possível obter resultados consistentes para esse desfecho.

FIGURA 29 – METANÁLISE DA VARIÁVEL ATIVIDADE ANTIOXIDANTE



FONTE: A autora (2024).

LEGENDA: DP: Desvio Padrão; DM: Diferença Média; IC: Intervalo de Confiança.

4.3.8 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

4.3.8.1 Avaliação do risco de viés

Apenas três trabalhos apresentaram risco de viés decorrente do processo de randomização, desvio das intervenções pretendidas e mensuração do desfecho (GAO et al., 2018; MOAYEDI et al., 2022; ZHAO et al., 2016), pela falta de sequência de

alocação aleatória e cegamento (FIGURA 30). El-Sharkawy et al. (2016) apresentaram alguns problemas devido à falta de cegamento das pessoas que realizaram a intervenção. Além disso, apenas um estudo demonstrou viés por dados de resultados ausentes (MOAYEDI et al., 2022).

FIGURA 30 – RISCO DE VIÉS

Domínios de risco de viés

Estudos	Domínios de risco de viés					Geral
	D1	D2	D3	D4	D5	
GAO et al. (2018)	⊗	⊗	⊕	⊗	⊗	⊗
SAMADI et al. (2017)	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
EL-SHARKAWY et al. (2016)	⊕	⊖	⊕	⊖	⊕	⊖
ZAKERKISH et al. (2019)	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
FUKUDA et al. (2015)	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
AFSHARPOUR et al. (2019)	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
ZHAO et al. (2016)	⊗	⊗	⊕	⊗	⊕	⊗
OCHOA-MORALES et al. (2023)	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
MOAYEDI et al. (2022)	⊗	⊗	⊗	⊗	⊕	⊗
YOUSEFI et al. (2023)	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕

Domínios:

D1: Viés decorrente do processo de randomização.

D2: Viés devido a desvios da intervenção pretendida.

D3: Viés devido a dados de resultados ausentes.

D4: Viés na medição do resultado.

D5: Viés na seleção do resultado relatado.

Julgamento:

⊗ Alto

⊕ Baixo

⊖ Alguns problemas

FONTE: Adaptado de Sterne et al. (2019).

A partir do julgamento do risco de viés geral, foi possível concluir que a revisão sistemática possui alto risco de viés, uma vez que mais de um estudo apresentou risco alto de viés.

4.4 CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática e metanálise indica que o consumo de extratos de própolis apresenta benefícios primários no controle glicêmico e na resistência à

insulina em adultos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Extratos de própolis são seguros para consumo, amplamente acessíveis e podem ser utilizados tanto na prevenção quanto como adjuvantes no tratamento de indivíduos pré-diabéticos e diabéticos. Os resultados mostram ação favorável da própolis na redução dos níveis de hemoglobina glicada, glicemia em jejum, insulina sérica, glicemia 2 horas pós-prandial e resistência à insulina (HOMA-IR), com possível destaque para a ação dos polifenóis na inibição das enzimas digestivas α -amilase e α -glicosidase, sem efeitos colaterais gastrointestinais e atividades antioxidante e anti-inflamatória.

O trabalho conduzido no Egito obteve resultado significativamente superior em dois dos três desfechos primários, hemoglobina glicada e glicemia em jejum. No entanto, identificar o extrato mais efetivo no tratamento da DM2 ainda é um desafio, devido à falta de informações a respeito dos meios de produção (espécie da abelha, local de coleta e forma de extração) dos extratos e análise da composição química, que dificulta a identificação do produto e dos compostos com propriedades ativas.

Estudos futuros devem priorizar a padronização metodológica e a caracterização química dos extratos de própolis para determinar se a variabilidade nos resultados decorre da ausência de um mecanismo de ação direto ou das diferenças entre os extratos. Investigações sobre a sinergia com outras intervenções antidiabéticas e estudos com maior número de participantes e delineamentos robustos são necessários para confirmar seus benefícios clínicos. Além disso, é essencial avaliar a segurança do uso contínuo em doses clínicas e desenvolver protocolos padronizados para consolidar a própolis como uma opção terapêutica no manejo de condições metabólicas, como o diabetes tipo 2.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados laboratoriais confirmam que extratos comerciais de própolis de abelhas sem ferrão atendem aos critérios de qualidade estabelecidos para extratos de *Apis mellifera*, exceto quanto a análise de acetato de chumbo. Além disso, os extratos se destacaram pelas atividades antioxidantes e antiglicêmicas, exibindo níveis de inibição contra a enzima α -amilase variando de 60% a 100%.

Na revisão sistemática e metanálise, foi confirmada a eficácia dos extratos de própolis no tratamento de diabetes tipo 2 (DM2), evidenciada pela redução de hemoglobina glicada, glicemia em jejum, insulina sérica, glicemia 2 horas pós-prandial e resistência à insulina (HOMA-IR). Entre os estudos avaliados, o trabalho conduzido no Egito foi o que obteve resultado significativamente superior em dois dos três desfechos primários, hemoglobina glicada e glicemia em jejum. E o extrato de própolis iraniana obteve resultado significativamente superior no terceiro desfecho, insulina sérica. No entanto, identificar o extrato mais efetivo no tratamento da DM2 ainda é um desafio, devido à falta de informações sobre os métodos de produção, como a espécie da abelha, o local de coleta e o processo de extração, além das diversas vias de ação dos extratos na fisiopatologia da doença.

A ausência de dados sobre a composição química, segurança do consumo contínuo e os mecanismos de ação específicos da própolis indica a necessidade de novos estudos, especialmente com maior número de amostras, participantes e delineamentos mais robustos. Esses resultados abrem caminhos para a ampliação do uso clínico da própolis, desde que associada a protocolos padronizados de produção e maior caracterização científica, consolidando sua relevância como recurso complementar no manejo do DM2 e em outras condições metabólicas.

REFERÊNCIAS

ADAŠKEVIČIŪTĖ, V.; KAŠKONIENĖ, V.; KAŠKONAS, P.; BARČAUSKAITĖ, K.; MARUŠKA, A. **Comparison of Physicochemical Properties of Bee Pollen with Other Bee Products**. *Biomolecules*, [s.l.], v. 9, n° 12, p. 819, 2019. ISSN: 2218-273X, DOI: 10.3390/biom9120819.

AFSHARPOUR, F.; JAVADI, M.; HASHEMIPOUR, S.; KOUSHAN, Y.; HAGHIGHIAN, H.K. **Propolis supplementation improves glycemic and antioxidant status in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study**. *Complementary therapies in medicine*, [s.l.], v. 43, p. 283–288, 2019. ISSN: 0965-2299.

ALARIBE, C. S.; ESPOSITO, T.; SANSONE, F.; SUNDAY, A.; PAGANO, I.; PICCINELLI, A.L.; PICCINELLI, A.L.; CELANO, R.; CUESTA RUBIO, O.; COKER, H.A.; NABAVI, S.M.; RASTRELLI, L.; PICERNO, P. **Nigerian propolis: chemical composition, antioxidant activity and α -amylase and α -glucosidase inhibition**. *Natural Product Research*, [s.l.], v. 35, n° 18, p. 3095–3099, 2021. ISSN: 14786419 (ISSN), DOI: 10.1080/14786419.2019.1682576.

ANA. **Propostas da Articulação Nacional de Agroecologia (ANA) para o PLANAPO 2024-2027**. Articulação Nacional de Agroecologia, Rio de Janeiro, 2024.

ANJUM, S. I.; ULLAH, A.; KHAN, K.A.; ATTAULLAH, M.; KHAN, H.; ALI, H.; BASHIR, M.A.; TAHIR, M.; ANSARI, M.J.; GHRAMH, H.A.; ADGABA, N.; DASH, C.K. **Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review**. *Saudi Journal of Biological Sciences*, [s.l.], v. 26, n° 7, p. 1695–1703, 2019. ISSN: 1319-562X, DOI: 10.1016/J.SJBS.2018.08.013.

ASSOCIATION, A. D. **Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus**. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 33, n° Supplement_1, p. S62–S69, 2010. ISSN: 0149-5992, DOI: 10.2337/dc10-S062.

ÁVILA, S.; HORNUNG, P.S.; TEIXEIRA, G.L.; MALUNGA, L.N.; APEA-BAH, F.B.; BEUX, M.R.; BETA, T.; RIBANI, R.H. **Bioactive compounds and biological properties of Brazilian stingless bee honey have a strong relationship with the pollen floral origin**. *Food Research International*, [s.l.], v. 123, p. 1–10, 2019. ISSN: 0963-9969, DOI: 10.1016/J.FOODRES.2019.01.068.

ÁVILA, S.; ZALAMANSKI, S.; TANIKAWA, L.M.; KRUGER, C.C.H.; FERREIRA, S.M.R. **Influence of Cooking Methods on In Vitro Bioaccessibility of Phenolics, Flavonoids, and Antioxidant Activity of Red Cabbage**. *Plant Foods for Human Nutrition*, [s.l.], v. 78, n° 1, p. 124–131, 2023. ISSN: 1573-9104, DOI: 10.1007/s11130-022-01027-5.

BANKOVA, V. **Chemical diversity of propolis and the problem of standardization**. *Journal of Ethnopharmacology*, [s.l.], v. 100, n° 1–2, p. 114–117, 2005. ISSN: 0378-8741, DOI: 10.1016/J.JEP.2005.05.004.

BANKOVA, V.; BERTELLI, D.; BORBA, R.; CONTI, B. J.; DA SILVA CUNHA; I. B., DANERT, C.; ZAMPINI, C. **Standard methods for Apis mellifera propolis research**. *Journal of Apicultural Research*, [s.l.], v. 58, nº 2, p. 1–49, 2019. ISSN: 0021-8839, DOI: 10.1080/00218839.2016.1222661.

BARBIÉRI, C.; FRANCOY, T. M. **Theoretical model for interdisciplinary analysis of human activities: Meliponiculture as an activity that promotes sustainability**. *Ambiente & Sociedade*, [s.l.], v. 23, 2020. ISSN: 1809-4422, DOI: 10.1590/1809-4422asoc20190020r2vu2020l4ao.

BARTELLI, B. F.; NOGUEIRA-FERREIRA, F. H. **Pollination Services Provided by Melipona quadrifasciata Lepeletier (Hymenoptera: Meliponini) in Greenhouses with Solanum lycopersicum L. (Solanaceae)**. *Sociobiology*, [s.l.], v. 61, nº 4, 2014. ISSN: 0361-6525, DOI: 10.13102/sociobiology.v61i4.510-516.

BELLÉS, X. **Los insectos y el hombre prehistórico**. *Boletín de la S.E.A*, [s.l.], v. 20, p. 319–325, 1997.

BENTO XVI. **Carta Encíclica Caritas in Veritate**. São Paulo: Paulinas, 2009.

BLAIR, M. **Diabetes Mellitus Review**. *Urologic nursing*, [s.l.], v. 36, nº 1, p. 27–36, 2016. ISSN: 1053-816X.

BORENSTEIN, M.; HIGGINS, J. P. T. **Meta-Analysis and Subgroups**. *Prevention Science*, [s.l.], v. 14, nº 2, p. 134–143, 2013. ISSN: 1389-4986, DOI: 10.1007/s11121-013-0377-7.

BOTH, J. P. C. L.; KATO, O. R.; OLIVEIRA, T. F. **Perfil socioeconômico e tecnológico da apicultura no município de Capitão Poço, Estado do Pará, Brasil**. *Amazônia: Ciência & Desenvolvimento*, [s.l.], v. 5, nº 9, p. 199–213, 2009.

BOUCHELACHEM, S.; DAS, S.; NAOREM, R.S.; CZUNI, L.; PAPP, G.; KOCSIS, M. **Evaluation of Total Phenolic and Flavonoid Contents, Antibacterial and Antibiofilm Activities of Hungarian Propolis Ethanolic Extract against Staphylococcus aureus**. *Molecules*, [s.l.], v. 27, nº 2, p. 574, 2022. ISSN: 1420-3049, DOI: 10.3390/molecules27020574.

BRASIL. **Instrução Normativa SDA nº 03: Anexo VI - Regulamento técnico para fixação de identidade e qualidade de própolis**. Ministério da Agricultura e do Abastecimento, 2001.

BRASIL. **RESOLUÇÃO Nº 496, DE 19 DE AGOSTO DE 2020**. Ministério do Meio Ambiente, 2020.

BRASIL. **Características Físico-Químicas dos Principais Produtos Meliponícolas e Legislações e Regulamentos Técnicos de Identidade e Qualidade (RTIQs) na Meliponicultura**. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, 2023.

BRIDI, R.; MONTENEGRO, G.; NUÑEZ-QUIJADA, G.; GIORDANO, A.; MORÁN-ROMERO, F.M.; JARA-PEZOA, I.; SPEISKY, H.; ATALA, E.; LÓPEZ-ALARCÓN, C. **International Regulations of Propolis Quality: Required Assays do not Necessarily Reflect their Polyphenolic-Related *In Vitro* Activities.** *Journal of Food Science*, [s.l.], v. 80, n° 6, p. C1188–C1195, 2015. ISSN: 00221147, DOI: 10.1111/1750-3841.12881.

CAMPOS, J. F.; DOS SANTOS, U.P.; MACORINI, L.F.; DE MELO, A.M.; BALESTIERI, J.B.; PAREDES-GAMERO, E.J.; CARDOSO, C.A.; SOUZA, K.P.; DOS SANTOS, E.L. **Antimicrobial, antioxidant and cytotoxic activities of propolis from *Melipona orbignyi* (Hymenoptera, Apidae).** *Food and Chemical Toxicology*, [s.l.], v. 65, p. 374–380, 2014. ISSN: 0278-6915, DOI: 10.1016/J.FCT.2014.01.008.

CAO, H.; WANG, Y.; XIAO, J. **Dietary polyphenols and type 2 diabetes: Human study and clinical trial.** *Free Radical Biology and Medicine*, [s.l.], v. 112, p. 158, 2017. ISSN: 1873-4596, DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.243.

CARVALHEIRO, L. G.; SEYMOUR, C.L.; VELDTMAN, R.; NICOLSON, S.W. **Pollination services decline with distance from natural habitat even in biodiversity-rich areas.** *Journal of Applied Ecology*, [s.l.], v. 47, n° 4, p. 810–820, 2010. ISSN: 00218901, DOI: 10.1111/j.1365-2664.2010.01829.x.

CHAIN-GUADARRAMA, A. MARTÍNEZ-SALINAS, A.; ARISTIZÁBAL, N.; RICKETTS, T.H. **Ecosystem services by birds and bees to coffee in a changing climate: A review of coffee berry borer control and pollination.** *Agriculture, Ecosystems & Environment*, [s.l.], v. 280, p. 53–67, 2019. ISSN: 0167-8809, DOI: 10.1016/J.AGEE.2019.04.011.

CHUN, J. H.; HENCKEL, M.M.; KNAUB, L.A.; HULL, S.E.; POTT, G.B.; RAMIREZ, D.G.; REUSCH, J.E.; KELLER, A.C. **(–)-Epicatechin Reverses Glucose Intolerance in Rats Housed at Thermoneutrality.** *Planta Medica*, [s.l.], v. 88, n° 09/10, p. 735–744, 2022. ISSN: 0032-0943, DOI: 10.1055/a-1843-9855.

CONTIERI, L. S.; MESQUITA, L.M.S.; SANCHES, V.L.; VIGANÓ, J.; MARTINEZ, J.; DA CUNHA, D.T.; ROSTAGNO, M.A. **Standardization proposal to quality control of propolis extracts commercialized in Brazil : A fingerprinting methodology using a UHPLC-PDA-MS/MS approach.** *Food Research International*, [s.l.], v. 161, p. 111846, 2022. ISSN: 0963-9969, DOI: 10.1016/J.FOODRES.2022.111846.

ĆORKOVIĆ, I.; GAŠO-SOKAČ, D.; PICHLER, A.; ŠIMUNOVIĆ, J.; KOPJAR, M. **Dietary Polyphenols as Natural Inhibitors of α -Amylase and α -Glucosidase.** *Life*, [s.l.], v. 12, n° 11, p. 1692, 2022. ISSN: 2075-1729, DOI: 10.3390/life12111692.

CRANE, E. **The world history of beekeeping and honey hunting.** [s.l.]: [s.n.], 2000. v. 1, 170–172 p.

CUNNIFF, P. **Official methods of analysis of AOAC international.** Em: CUNNIFF, P. (Org.). 16 ed. [s.l.]: [s.n.], 1995.

DAMODARAN, T. **Propolis. Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity.** [s.l.]: Elsevier, 2021. p. 795–812. ISBN: 978-012821038-3 (ISBN), DOI: 10.1016/B978-0-12-821038-3.00046-X.

DAVIES, M. J.; D'ALESSIO, D.A.; FRADKIN, J.; KERNAN, W.N.; MATHIEU, C.; MINGRONE, G.; ROSSING, P.; TSAPAS, A.; WEXLER, D.J.; BUSE, J.B. **Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).** *Diabetes Care*, [s.l.], v. 41, n° 12, p. 2669–2701, 2018. ISSN: 0149-5992, DOI: 10.2337/dci18-0033.

DERSIMONIAN, R.; LAIRD, N. **Meta-analysis in clinical trials.** *Controlled Clinical Trials*, [s.l.], v. 7, n° 3, p. 177–188, 1986. ISSN: 0197-2456, DOI: 10.1016/0197-2456(86)90046-2.

DOS ANJOS, R. T. K. B.; ENGRACIA, M.J.G.; ETGETON, S.A.P.; RODRIGUES, A.D.P.S.; SILVA, A.C.R.; KRÜGER, C.C.H.; DEOLINDO, C.T.P.; HOFF, R.B.; BARRETO, F.; MORESCO, K.F.; ÁVILA, S.B.; FERREIRA, S.M.R. **Commercial propolis extracts from *Apis mellifera*, *Scaptotrigona bipunctata* and *Melipona quadrifasciata*: quality control, antioxidant and antiglycemic potential.** *Natural Product Research*, [s.l.], p. 1–9, 2024. ISSN: 1478-6419, DOI: 10.1080/14786419.2024.2385033.

DOS SANTOS, T. L. A.; QUEIROZ, R. F., SAWAYA, A. C. H. F., LOPEZ, B. G.-C., SOARES, M. B. P., BEZERRA, D. P., RODRIGUES, A. C. B. C., PAULA, V. F. D., & WALDSCHMIDT, A. M. **Melipona mondury produces a geopropolis with antioxidant, antibacterial and antiproliferative activities.** *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, [s.l.], v. 89, n° 3 Suppl, p. 2247–2259, 2017. ISSN: 1678-2690, DOI: 10.1590/0001-3765201720160725.

DRAGAN, S.; ANDRICA, F.; SERBAN, M.C.; TIMAR, R. **Polyphenols-Rich Natural Products for Treatment of Diabetes.** *Current Medicinal Chemistry*, [s.l.], v. 22, n° 1, p. 14–22, 2014. ISSN: 09298673, DOI: 10.2174/0929867321666140826115422.

EGBUNA, C.; AWUCHI, C.G.; KUSHWAHA, G.; RUDRAPAL, M.; PATRICK-IWUANYANWU, K.C.; SINGH, O.; ODOH, U.E.; KHAN, J.; JEEVANANDAM, J.; KUMARASAMY, S.; CHUKWUBE, V.O.; NARAYANAN, M.; PALAI, S.; GĀMAN, M.A.; UCHE, C.Z.; OGAJI, D.S.; EZEFOR, N.J.; MTEWA, A.G.; PATRICK-IWUANYANWU, C.C.; KESH, S.S.; SHIVAMALLU, C.; SARAVANAN, K.; TIJJANI, H.; AKRAM, M.; IFEMEJE, J.C.; OLISAH, M.C.; CHIKWENDU, C.J. **Bioactive Compounds Effective Against Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review.** *Current Topics in Medicinal Chemistry*, [s.l.], v. 21, n° 12, p. 1067–1095, 2021. ISSN: 15680266, DOI: 10.2174/1568026621666210509161059.

ELISSA, L. A.; ELSHERBINY, N. M.; MAGMOMAH, A. O. **Propolis restored adiponectin level in type 2 diabetes through PPAR γ activation.** *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*, [s.l.], v. 2, n° 4, p. 318–326, 2015. ISSN: 2314-808X, DOI: 10.1016/j.ejbas.2015.06.003.

EL-SHARKAWY, H. M.; ANEES, M. M.; DYKE, T. E. VAN. **Propolis Improves Periodontal Status and Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Periodontitis: A Randomized Clinical Trial.** *Journal of periodontology*, [s.l.], v. 87, nº 12, p. 1418–1426, 2016. ISSN: 1943-3670.

ESCRICHE, I.; JUAN-BORRÁS, M. **Standardizing the analysis of phenolic profile in propolis.** *Food Research International*, [s.l.], v. 106, p. 834–841, 2018. ISSN: 09639969, DOI: 10.1016/j.foodres.2018.01.055.

FERREIRA, B. L.; GONZAGA, L.V.; VITALI, L.; MICKE, G.A.; MALTEZ, H.F. RESSUREIÇÃO, C.; COSTA, A.C.O.; FETT, R. **Southern-Brazilian geopropolis: A potential source of polyphenolic compounds and assessment of mineral composition.** *Food Research International*, [s.l.], v. 126, p. 108683, 2019. ISSN: 09639969, DOI: 10.1016/j.foodres.2019.108683.

FERREIRA, J. M.; NEGRI, G. **Composição química e atividade biológica das própolis brasileiras: verde e vermelha.** *ACTA Apicola Brasílica*, [s.l.], v. 6, nº 1, p. 6–15, 2018. ISSN: 2358-2375, DOI: 10.18378/aab.v6i1.4962.

FORMA, E.; BRYŚ, M. **Anticancer Activity of Propolis and Its Compounds.** *Nutrients*, [s.l.], v. 13, nº 8, p. 2594, 2021. ISSN: 2072-6643, DOI: 10.3390/nu13082594.

FRANCISCO. **Carta Encíclica Laudato Si. Sobre o cuidado da casa comum.** São Paulo: Paulinas, 2015.

FUKUDA, T.; FUKUI, M.; TANAKA, M.; SENMARU, T.; IWASE, H.; YAMAZAKI, M.; AOI, W.; INUI, T.; NAKAMURA, N.; MARUNAKA, Y. **Effect of Brazilian green propolis in patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized placebo-controlled study.** *Biomedical reports*, [s.l.], v. 3, nº 3, p. 355–360, 2015. ISSN: 2049-9434, DOI: 10.3892/br.2015.436.

FUNARI, C. S.; FERRO, V. O. **Análise de própolis.** *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, [s.l.], v. 26, nº 1, p. 171–178, 2006. ISSN: 0101-2061, DOI: 10.1590/S0101-20612006000100028.

GABRIEL, M. B.; CARNEIRO, M.J.; DE CAMARGO, R.C.R.; SAWAYA, A.C.H.F. **The chemical composition and antioxidant activity of mandaçaia (*melipona quadrifasciata*) geopropolis varies more due to region than month of collection.** *Natural Product Research*, [s.l.], v. 36, nº 6, p. 1626–1630, 2022. ISSN: 1478-6419, DOI: 10.1080/14786419.2021.1892101.

GALICIA-GARCIA, U.; BENITO-VICENTE, A.; JEBARI, S.; LARREA-SEBAL, A.; SIDDIQI, H.; URIBE, K.B.; OSTOLAZA, H.; MARTÍN, C. **Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus.** *International Journal of Molecular Sciences*, [s.l.], v. 21, nº 17, p. 6275, 2020. ISSN: 1422-0067, DOI: 10.3390/ijms21176275.

GAO, W.; PU, L.; WEI, J.; YAO, Z.; WANG, Y.; SHI, T.; ZHAO, L.; JIAO, C.; GUO, C. **Serum Antioxidant Parameters are Significantly Increased in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus after Consumption of Chinese Propolis: A Randomized**

Controlled Trial Based on Fasting Serum Glucose Level. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*, [s.l.], v. 9, n° 1, p. 101–111, 2018. ISSN: 1869-6953, DOI: 10.1007/s13300-017-0341-9.

GARIBALDI, L. A.; AIZEN, M.A.; KLEIN, A.M.; CUNNINGHAM, S.A.; HARDER, L.D. **Global growth and stability of agricultural yield decrease with pollinator dependence.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, [s.l.], v. 108, n° 14, p. 5909–5914, 2011. ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1012431108.

GARIBALDI, L.A.; CARVALHEIRO, L.G.; LEONHARDT, S.D.; AIZEN, M.A.; BLAAUW, B.R.; ISAACS, R.; KUHLMANN, M.; KLEIJN, D.; KLEIN, A.M.; KREMEN, C.; MORANDIN, L.; SCHEPER, J.; WINFREE, R. **From research to action: enhancing crop yield through wild pollinators.** *Frontiers in Ecology and the Environment*, [s.l.], v. 12, n° 8, p. 439–447, 2014. ISSN: 1540-9295, DOI: 10.1890/130330.

GARIBALDI, L.A.; GEMMILL-HERREN, B.; D'ANNOLFO, R.; GRAEUB, B.E.; CUNNINGHAM, S.A.; BREEZE, T.D. **Farming Approaches for Greater Biodiversity, Livelihoods, and Food Security.** *Trends in Ecology & Evolution*, [s.l.], v. 32, n° 1, p. 68–80, 2017. ISSN: 01695347, DOI: 10.1016/j.tree.2016.10.001.

GHISALBERTI, E. L. **Propolis: A Review.** *Bee World*, [s.l.], v. 60, n° 2, p. 59–84, 1979. ISSN: 0005-772X, DOI: 10.1080/0005772X.1979.11097738.

GIANNINI, T. C.; COSTA, W.F.; CORDEIRO, G.D.; IMPERATRIZ-FONSECA, V.L.; SARAIVA, A.M.; BIESMEIJER, J.; GARIBALDI, L.A. **Projected climate change threatens pollinators and crop production in Brazil.** *PLOS ONE*, [s.l.], v. 12, n° 8, p. e0182274, 2017. ISSN: 1932-6203, DOI: 10.1371/journal.pone.0182274.

GIANNINI, T.C.; ALVES, D.A.; ALVES, R.; CORDEIRO, G.D.; CAMPBELL, A.J.; AWADE, M.; BENTO, J.M.S.; SARAIVA, A.M.; IMPERATRIZ-FONSECA, V.M. **Unveiling the contribution of bee pollinators to Brazilian crops with implications for bee management.** *Apidologie*, [s.l.], v. 51, n° 3, p. 406–421, 2020. ISSN: 0044-8435, DOI: 10.1007/s13592-019-00727-3.

HALLAJZADEH, J.; MILAJERDI, A.; AMIRANI, E.; ATTARI, V.E.; MAGHSOUDI, H.; MIRHASHEMI, S.M. **Effects of propolis supplementation on glycemic status, lipid profiles, inflammation and oxidative stress, liver enzymes, and body weight: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials.** *JOURNAL OF DIABETES AND METABOLIC DISORDERS*, [s.l.], v. 20, n° 1, p. 831–843, 2021. ISSN: 2251-6581, DOI: 10.1007/s40200-020-00696-w.

HERDER, C.; RODEN, M. **Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance.** *European Journal of Clinical Investigation*, [s.l.], v. 41, n° 6, p. 679–692, 2011. ISSN: 0014-2972, DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02454.x.

HERNÁNDEZ, P.; MATA, C.; LARES, M.; VELAZCO, Y.; BRITO, S. **Índice glicémico y carga glucémica de las dietas de adultos diabéticos y no diabéticos.** *Anales Venezolanos de Nutrición*, [s.l.], v. 26, n° 1, p. 5–13, 2013. ISSN: 0798-0752.

HIRATA, Y.; MOTOYAMA, M.; KIMURA, S.; TAKASHIMA, M.; IKAWA, T.; OH-HASHI, K.; KAMATARI, Y.O. **Artepillin C, a major component of Brazilian green propolis, inhibits endoplasmic reticulum stress and protein aggregation.** *European Journal of Pharmacology*, [s.l.], v. 912, p. 174572, 2021. ISSN: 0014-2999, DOI: 10.1016/J.EJPHAR.2021.174572.

HOFF, R.; DAGUER, H.; DEOLINDO, C.T.P.; DE MELO, A.P.Z.; DURIGON, J. **Phenolic compounds profile and main nutrients parameters of two underestimated non-conventional edible plants: *Pereskia aculeata* Mill. (ora-pro-nóbis) and *Vitex megapotamica* (Spreng.) Moldenke (tarumã) fruits.** *Food Research International*, [s.l.], v. 162, p. 112042, 2022. ISSN: 09639969, DOI: 10.1016/j.foodres.2022.112042.

KARIMIAN, J.; HADI, A.; POURMASOUMI, M.; NAJAFGHOLIZADEH, A.; GHAVAMI, A. **The efficacy of propolis on markers of glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis.** *Phytotherapy Research*, [s.l.], v. 33, n° 6, p. 1616–1626, 2019. ISSN: 10991573, DOI: 10.1002/ptr.6356.

KIM, J.-J.; KIM, Y.-S.; KUMAR, V. **Heavy metal toxicity: An update of chelating therapeutic strategies.** *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, [s.l.], v. 54, p. 226–231, 2019. ISSN: 0946672X, DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.05.003.

KITAMURA, H. **Effects of propolis extract and propolis-derived compounds on obesity and diabetes: Knowledge from cellular and animal models.** *Molecules*, [s.l.], v. 24, n° 23, 2019. ISSN: 14203049, DOI: 10.3390/molecules24234394.

KLEIN, A.M.; VAISSIÈRE, B.E.; CANE, J.H.; STEFFAN-DEWENTER, I.; CUNNINGHAM, S.A.; KREMEN, C.; TSCHARNTKE, T. **Importance of pollinators in changing landscapes for world crops.** *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, [s.l.], v. 274, n° 1608, p. 303–313, 2007. ISSN: 0962-8452, DOI: 10.1098/rspb.2006.3721.

KRITSKY, G. **THE QUEST FOR THE PERFECT HIVE: ANCIENT MEDITERRANEAN ORIGINS.** Em: *INTERNATIONAL SYMPOSIUM of BEEKEEPING IN THE MEDITERRANEAN SYROS*. [s.l.]: [s.n.], 2017.

LANDAVERDE, R.; RODRIGUEZ, M. T.; PARRELLA, J. A. **Honey Production and Climate Change: Beekeepers' Perceptions, Farm Adaptation Strategies, and Information Needs.** *Insects*, [s.l.], v. 14, n° 6, p. 493, 2023. ISSN: 2075-4450, DOI: 10.3390/insects14060493.

LAVINAS, F. C.; MACEDO, E. H. B. C., SÁ, G. B. L., AMARAL, A. C. F., SILVA, J. R. A., AZEVEDO, M. M. B., VIEIRA, B. A., DOMINGOS, T. F. S., VERMELHO, A. B., CARNEIRO, C. S., & RODRIGUES, I. A. **Brazilian stingless bee propolis and geopropolis: promising sources of biologically active compounds.** *Revista Brasileira de Farmacognosia*, [s.l.], v. 29, n° 3, p. 389–399, 2019. ISSN: 0102695X, DOI: 10.1016/j.bjp.2018.11.007.

LIBERATI, A.; ALTMAN, D.G.; TETZLAFF, J.; MULROW, C.; GØTZSCHE, P.C.; IOANNIDIS, J.P.; CLARKE, M.; DEVEREAUX, P.J.; KLEIJNEN, J.; MOHER, D. **The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration.** *Journal of Clinical Epidemiology*, [s.l.], v. 62, nº 10, p. e1–e34, 2009. ISSN: 08954356, DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006.

DE LIMA, D. R. F.; DE SOUSA, L.B.; MARCIANO, P.M.S.C.; JOFRE, J.B.S.; SIMIONE, R.S. **Avaliação das propriedades e potencialidades da própolis verde e sua fonte botânica baccharis dracunculifolia.** *Revista Tecnologia e Tendências*, [s.l.], v. 10, nº 2, p. 93, 2019. ISSN: 2357-8610, DOI: 10.25112/rtt.v10i2.2078.

LOPES, G. A.; FIDELIS, P. C., DE ALMEIDA, B. M., ALMEIDA, J. J., IENTZ, G. A. S., BINDA, N. S., TEIXEIRA, A. F., VIEIRA-FILHO, S. A., CALIGIORNE, R. B., SAÚDE-GUIMARÃES, D. A., BRUMANO, M. H. N., DE FIGUEIREDO, S. M. **Antioxidant activity, sensory analysis and acceptability of red fruit juice supplemented with Brazilian green propolis.** *Food Science and Technology*, [s.l.], v. 42, 2022. ISSN: 1678-457X, DOI: 10.1590/fst.13521.

LUTZ, I. A. **Métodos físico-químicos para análise de alimentos /coordenadores Odair Zenebon, Neus Sadocco Pascuet e Paulo Tiglea.** 4ª ed ed. [s.l.]: Instituto Adolfo Lutz, 2008. 1020 p.

MAHMUD, A. R.; EMA, T.I.; SIDDIQUEE, M.F.; SHAHRIAR, A.; AHMED, H.; MOSFEQ-UL-HASAN, M.; RAHMAN, N.; ISLAM, R.; UDDIN, M.R.; MIZAN, M.F.R. **Natural flavonols: actions, mechanisms, and potential therapeutic utility for various diseases.** *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, [s.l.], v. 12, nº 1, p. 47, 2023. ISSN: 2314-8543, DOI: 10.1186/s43088-023-00387-4.

MALERBO-SOUZA, D. T.; NOGUEIRA-COUTO, R.H.; COUTO, L.A.; DE SOUZA, J.C. **Atrativo para as abelhas *Apis mellifera* e polinização em café (*Coffea arabica* L.).** *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, [s.l.], v. 40, nº 4, 2003. ISSN: 1413-9596, DOI: 10.1590/S1413-95962003000400006.

MEIER, J. J.; NAUCK, M. A. **Is the Diminished Incretin Effect in Type 2 Diabetes Just an Epi-Phenomenon of Impaired β -Cell Function?** *Diabetes*, [s.l.], v. 59, nº 5, p. 1117–1125, 2010. ISSN: 0012-1797, DOI: 10.2337/db09-1899.

MOAYEDI, F.; TAGHIAN, F.; DEHKORDI, K.J.; HOSSEINI, S.A. **The Effect of Combined Exercise and Propolis Supplementation on Glycemic Index in Women with Type 2 Diabetes.** *Journal of Nutrition, Fasting & Health*, [s.l.], v. 10, nº 2, 2022. ISSN: 2821-2746.

MOAYEDI, F.; TAGHIAN, F.; DEHKORDI, K.J.; HOSSEINI, S.A. **Cumulative effects of exercise training and consumption of propolis on managing diabetic dyslipidemia in adult women: a single-blind, randomized, controlled trial with pre-post-intervention assessments.** *The journal of physiological sciences: JPS*, [s.l.], v. 73, nº 1, p. 17, 2023. ISSN: 18806562, DOI: 10.1186/s12576-023-00872-6.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D.G.; PRISMA GROUP. **Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement.** *PLoS Medicine*, [s.l.], v. 6, nº 7, p. e1000097, 2009. ISSN: 1549-1676, DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097.

NOGUEIRA, L. J.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L. **The history, evolution and importance of lipophilicity in medicinal chemistry: from Hippocrates and Galeno to Paracelsus and the contributions of Overton and Hansch.** *Revista Virtual de Química*, [s.l.], v. 1, nº 3, 2009. ISSN: 1984-6835, DOI: 10.5935/1984-6835.20090023.

NUNES-SILVA, P.; HRNCIR, M.; DA SILVA, C.I.; ROLDÃO, Y.S.; IMPERATRIZ-FONSECA, V.L. **Stingless bees, *Melipona fasciculata*, as efficient pollinators of eggplant (*Solanum melongena*) in greenhouses.** *Apidologie*, [s.l.], v. 44, nº 5, p. 537–546, 2013. ISSN: 0044-8435, DOI: 10.1007/s13592-013-0204-y.

OCHOA-MORALES, P. D.; GONZÁLEZ-ORTIZ, M.; MARTÍNEZ-ABUNDIS, E.; PÉREZ-RUBIO, K.G.; PATIÑO-LAGUNA, A.D.J. **Anti-hyperglycemic effects of propolis or metformin in type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial.** *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, [s.l.], v. 93, nº 6, p. 498–506, 2023. ISSN: 16642821, DOI: 10.1024/0300-9831/a000760.

OLIVEIRA, R. C.; CONTRERA, F.A.L.; ARRUDA, H.; JAFFÉ, R.; COSTA, L.; PESSIN, G.; VENTURIERI, G.C.; DE SOUZA, P.; IMPERATRIZ-FONSECA, V.L. **Foraging and Drifting Patterns of the Highly Eusocial Neotropical Stingless Bee *Melipona fasciculata* Assessed by Radio-Frequency Identification Tags.** *Frontiers in Ecology and Evolution*, [s.l.], v. 9, 2021. ISSN: 2296-701X, DOI: 10.3389/fevo.2021.708178.

ONU BRASIL. **No Dia Mundial da Abelha, FAO lembra que dois terços das safras alimentares dependem do inseto** [internet]. ONU BRASIL, 2021.

ONU BRASIL. **Transformando o nosso mundo: a agenda 2030 para o desenvolvimento sustentável, Resolução A/RES/70/1** [internet]. ONU BRASIL, 2015.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J.E.; BOSSUYT, P.M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T.C.; MULROW, C.D.; SHAMSEER, L.; TETZLAFF, J.M.; AKL, E.A.; BRENNAN, S.E.; CHOU, R.; GLANVILLE, J.; GRIMSHAW, J.M.; HRÓBJARTSSON, A.; LALU, M.M.; LI, T.; LODER, E.W.; MAYO-WILSON, E.; MCDONALD, S.; MCGUINNESS, L.A.; STEWART, L.A.; THOMAS, J.; TRICCO, A.C.; WELCH, V.A.; WHITING, P.; MOHER, D. **The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews.** *BMJ*, [s.l.], p. n71, 2021. ISSN: 1756-1833, DOI: 10.1136/bmj.n71.

PAGER, H. **Rock Paintings in Southern Africa Showing Bees and Honey Hunting.** *Bee World*, [s.l.], v. 54, nº 2, p. 61–68, 1973. ISSN: 0005-772X, DOI: 10.1080/0005772X.1973.11097456.

PANCHE, A. N.; DIWAN, A. D.; CHANDRA, S. R. **Flavonoids: an overview**. *Journal of Nutritional Science*, [s.l.], v. 5, p. e47, 2016. ISSN: 2048-6790, DOI: 10.1017/jns.2016.41.

PEKAL, A.; PYRZYNSKA, K. **Evaluation of Aluminium Complexation Reaction for Flavonoid Content Assay**. *Food Analytical Methods*, [s.l.], v. 7, n° 9, p. 1776–1782, 2014. ISSN: 1936-9751, DOI: 10.1007/s12161-014-9814-x.

PNUD BRASIL. **Estudo de viabilidade da cadeia de valor de mel de abelha nas regiões do pará, bahia e piauí**. Instituto Humanize, Rio de Janeiro, 2020.

POPOVA, M.; TRUSHEVA, B.; BANKOVA, V. **Propolis of stingless bees: A phytochemist's guide through the jungle of tropical biodiversity**. *Phytomedicine*, [s.l.], v. 86, p. 153098, 2021. ISSN: 09447113, DOI: 10.1016/j.phymed.2019.153098.

QUAN, N.; TRAN, H.D.; XUAN, T.D.; AHMAD, A.; DAT, T.D.; KHANH, T.D.; TESCHKE, R. **Momilactones A and B Are α -Amylase and α -Glucosidase Inhibitors**. *Molecules*, [s.l.], v. 24, n° 3, p. 482, 2019. ISSN: 1420-3049, DOI: 10.3390/molecules24030482.

REGNIER, L.; SALATINO, M.-L. F.; SALATINO, A. **Parameters of the gross composition of propolis from Brazilian Meliponini**. *Journal of Apicultural Research*, [s.l.], p. 1–9, 2023. ISSN: 0021-8839, DOI: 10.1080/00218839.2023.2216328.

SALATINO, A.; SALATINO, M. L. F.; NEGRI, G. **How diverse is the chemistry and plant origin of Brazilian propolis?** *Apidologie*, [s.l.], v. 52, n° 6, p. 1075–1097, 2021. ISSN: 0044-8435, DOI: 10.1007/s13592-021-00889-z.

SAMADI, N.; MOZAFFARI-KHOSRAVI, H.; RAHMANIAN, M.; ASKARISHAHI, M. **Effects of bee propolis supplementation on glycemic control, lipid profile and insulin resistance indices in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind clinical trial**. *Journal of Integrative Medicine*, [s.l.], v. 15, n° 2, p. 124–134, 2017. ISSN: 20954964, DOI: 10.1016/S2095-4964(17)60315-7.

DOS SANTOS, C. M.; CAMPOS, J.F.; DOS SANTOS, H.F.; BALESTIERI, J.B.P.; SILVA, D.B.; SOUZA, K.P.; CAROLLO, C.A.; ESTEVINHO, L.M.; DOS SANTOS, E.L. **Chemical Composition and Pharmacological Effects of Geopropolis Produced by *Melipona quadrifasciata anthidioides***. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, [s.l.], v. 2017, 2017. ISSN: 19420994, DOI: 10.1155/2017/8320804.

SANTOS PEREIRA, A. DOS; SEIXAS, F. R. M. S.; AQUINO NETO, F. R. DE. **Própolis: 100 anos de pesquisa e suas perspectivas futuras**. *Química Nova*, [s.l.], v. 25, n° 2, p. 321–326, 2002. ISSN: 0100-4042, DOI: 10.1590/S0100-40422002000200021.

SARMIENTO-ANDRADE, Y.; SUÁREZ, R.; QUINTERO, B.; GARROCHAMBA, K.; CHAPELA, S.P. **Gut microbiota and obesity: New insights**. *Frontiers in nutrition*, [s.l.], v. 9, 2022. ISSN: 2296-861X, DOI: 10.3389/FNUT.2022.1018212.

SCHOCH, C. L.; CIUFO, S.; DOMRACHEV, M.; HOTTON, C.L.; KANNAN, S.; KHOVANSKAYA, R.; LEIPE, D.; MCVEIGH, R.; O'NEILL, K.; ROBBERTSE, B.; SHARMA, S.; SOUSSOV, V.; SULLIVAN, J.P.; SUN, L.; TURNER, S.; KARSCH-MIZRACHI, I. **NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools**. *Database*, [s.l.], v. 2020, 2020. ISSN: 1758-0463, DOI: 10.1093/database/baaa062.

SCHWINGSHACKL, L.; MISSBACH, B.; KÖNIG, J.; HOFFMANN, G. **Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis**. *Public Health Nutrition*, [s.l.], v. 18, n° 7, p. 1292–1299, 2015. ISSN: 1368-9800, DOI: 10.1017/S1368980014001542.

SEGUENI, N.; BOUTAGHANE, N.; ASMA, S.T.; TAS, N.; ACARUZ, U.; ARSLAN-ACARUZ, D.; SHAH, S.R.A.; ABDELLATIEFF, H.A.; AKKAL, S.; PEÑALVER, R.; NIETO, G. **Review on Propolis Applications in Food Preservation and Active Packaging**. *Plants*, [s.l.], v. 12, n° 8, p. 1654, 2023. ISSN: 2223-7747, DOI: 10.3390/plants12081654.

SERAGLIO, S. K. T.; VALESE, A.C.; DAGUER, H.; BERGAMO, G.; AZEVEDO, M.S.; GONZAGA, L.V.; FETT, R.; COSTA, A.C.O. **Development and validation of a LC-ESI-MS/MS method for the determination of phenolic compounds in honeydew honeys with the diluted-and-shoot approach**. *Food Research International*, [s.l.], v. 87, p. 60–67, 2016. ISSN: 09639969, DOI: 10.1016/j.foodres.2016.06.019.

SFORCIN, J. M. **Biological Properties and Therapeutic Applications of Propolis**. *Phytotherapy Research*, [s.l.], v. 30, n° 6, p. 894–905, 2016. ISSN: 0951418X, DOI: 10.1002/ptr.5605.

SHAN, L.; TYAGI, A.; SHABBIR, U.; CHEN, X.; VIJAYALAKSHMI, S.; YAN, P.; OH, D-H. **The Role of Gut Microbiota Modulation Strategies in Obesity: The Applications and Mechanisms**. *Fermentation*, [s.l.], v. 8, n° 8, p. 376, 2022. ISSN: 2311-5637, DOI: 10.3390/fermentation8080376.

SHERWANI, S. I.; KHAN, H.A.; EKHZAIMY, A.; MASOOD, A.; SAKHARKAR, M.K. **Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients**. *Biomarker Insights*, [s.l.], v. 11, p. BMI.S38440, 2016. ISSN: 1177-2719, DOI: 10.4137/BMI.S38440.

SILVA, J. B.; COSTA, K. M. F. M.; COELHO, W. A. C.; PAIVA, K. A. R.; COSTA, G. A. V.; SALATINO, A.; FREITAS, C. I. A.; BATISTA, J. S. **Quantificação de fenóis, flavonoides totais e atividades farmacológicas de geoprópolis de Plebeia aff. Flavocincta do Rio Grande do Norte**. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, [s.l.], v. 36, n° 9, p. 874–880, 2016. ISSN: 0100-736X, DOI: 10.1590/s0100-736x2016000900014.

SINGH, A. K.; CABRAL, C.; KUMAR, R.; GANGULY, R.; RANA, H.K.; GUPTA, A.; LAURO, M.R.; CARBONE, C.; REIS, F.; PANDEY, A.K. **Beneficial Effects of Dietary Polyphenols on Gut Microbiota and Strategies to Improve Delivery**

Efficiency. *Nutrients*, [s.l.], v. 11, nº 9, p. 2216, 2019. ISSN: 2072-6643, DOI: 10.3390/nu11092216.

SOLAYMAN, M.; ALI, Y.; ALAM, F.; ISLAM, M.A.; ALAM, N.; KHALIL, M; GAN, S.H. **Polyphenols: Potential Future Arsenals in the Treatment of Diabetes.** *Current Pharmaceutical Design*, [s.l.], v. 22, nº 5, p. 549–565, 2016. ISSN: 13816128, DOI: 10.2174/1381612822666151125001111.

STERNE, J.A.C.; SAVOVIĆ, J.; PAGE, M.J.; ELBERS, R.G.; BLENCOWE, N.S.; BOUTRON, I.; CATES, C.J.; CHENG, H.Y.; CORBETT, M.S.; ELDRIDGE, S.M.; HERNÁN, M.A.; HOPEWELL, S.; HRÓBJARTSSON, A.; JUNQUEIRA, D.R.; JÜNI, P.; KIRKHAM, J.J.; LASSERSON, T.; LI, T.; MCALEENAN, A.; REEVES, B.C.; SHEPPERD, S.; SHRIER, I.; STEWART, L.A.; TILLING, K.; WHITE, I.R.; WHITING, P.F.; HIGGINS, J.P.T. **RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials.** *BMJ*, 2019; **366**: l4898.

ŠURAN, J.; CEPANEC, I.; MAŠEK, T.; RADIĆ, B.; RADIĆ, S.; GAJGER, I.T.; VLAINIĆ, J. **Propolis Extract and Its Bioactive Compounds—From Traditional to Modern Extraction Technologies.** *Molecules*, [s.l.], v. 26, nº 10, p. 2930, 2021. ISSN: 1420-3049, DOI: 10.3390/molecules26102930.

SURVAY, N. **New Genera of Flavonols and Flavonol Derivatives As Therapeutic Molecules.** *Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry*, [s.l.], v. 54, nº 1, 2011. ISSN: 17382203, DOI: 10.3839/jksabc.2011.001.

TEIXEIRA, I. R. do V.; DA SILVA, G.V.; LEITE, I.C.S.; OLIVEIRA, L.; MARQUES, L.C.; BARCHUK, A.R. Mulheres, Abelhas e Sustentabilidade: O caso de um curso de meliponicultura. **Research, Society and Development**, [s.l.], v. 11, no 9, p. e55511931807, 2022. ISSN: 2525-3409, DOI: 10.33448/rsd-v11i9.31807.

TOBALDINI-VALERIO, F. K.; BONFIM-MENDONÇA, P.S.; ROSSETO, H.C.; BRUSCHI, M.L.; HENRIQUES, M.; NEGRI, M.; SILVA, S.; SVIDZINSKI, T.I. **Propolis: a potential natural product to fight *Candida* species infections.** *Future Microbiology*, [s.l.], v. 11, nº 8, p. 1035–1046, 2016. ISSN: 1746-0913, DOI: 10.2217/fmb-2015-0016.

TRUSHEVA, B.; TRUNKOVA, D.; BANKOVA, V. **Different extraction methods of biologically active components from propolis: a preliminary study.** [s.l.], 2007. DOI: 10.1186/1752-153X-1-13.

UNGER, R. H.; SCHERER, P. E. **Gluttony, sloth and the metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity.** *Trends in Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 21, nº 6, p. 345–352, 2010. ISSN: 10432760, DOI: 10.1016/j.tem.2010.01.009.

VENTURIERI, G. C.; ALVES, D.A.; VILLAS-BÔAS, J.K.; DE CARVALHO, C.A.L.; MENEZES, C.; VOLLET-NETO, A.; CONTRERA, F.A.L.; CORTOPASSI-LAURINO, M.; NOGUEIRA NETO, P.; IMPERATRIZ-FONSECA, V.L. **Meliponicultura no Brasil: situação atual e perspectivas futuras para o uso na polinização agrícola.** *Polinizadores no Brasil: contribuição e perspectivas para biodiversidade*,

uso sustentável, conservação e serviços ambientais. [s.l.]: EDUSP, 2012. p. 213–236.

VILLACRÉS-GRANDA, I. COELLO, D. PROAÑO, A.; BALLESTEROS, I.; ROUBIK, D.W.; JIJÓN, G.; GRANDA-ALBUJA, G.; GRANDA-ALBUJA, S.; ABREU-NARANJO, R.; MAZA, F.; TEJERA, E.; GONZÁLEZ-PARAMÁS, A.M.; BULLÓN, P.; ALVAREZ-SUAREZ, J.M. **Honey quality parameters, chemical composition and antimicrobial activity in twelve Ecuadorian stingless bees (Apidae: Apinae: Meliponini) tested against multiresistant human pathogens**. *LWT*, [s.l.], v. 140, p. 110737, 2021. ISSN: 0023-6438, DOI: 10.1016/J.LWT.2020.110737.

VIT, P.; PEDRO, S. R. M.; ROUBIK, D. **Pot-honey: A Legacy of Stingless Bees**. Em: VIT, P.; PEDRO, S. R. M.; ROUBIK, D. (Orgs.). 1 ed. [s.l.]: Springer, 2013. 654 p.

WANG, X.; HAN, M.; ZHANG, M.; WANG, Y.; REN, Y.; YUE, T.; GAO, Z. **In vitro evaluation of the hypoglycemic properties of lactic acid bacteria and its fermentation adaptability in apple juice**. *LWT*, [s.l.], v. 136, p. 110363, 2021. ISSN: 00236438, DOI: 10.1016/j.lwt.2020.110363.

WENSELEERS, T.; PRINCEN, S.; OLIVEIRA, R.C.; OI, C.A. **Conflicts of Interest Within Colonies**. *Encyclopedia of Social Insects*. [s.l.]: Springer International Publishing, 2020. p. 1–15. DOI: 10.1007/978-3-319-90306-4_28-1.

YOUL, E.; BARDY, G.; MAGOUS, R.; CROS, G.; SEJALON, F.; VIRSOLVY, A.; RICHARD, S.; QUIGNARD, J.F.; GROSS, R.; PETIT, P.; BATAILLE, D.; OIRY, C. **Quercetin potentiates insulin secretion and protects INS-1 pancreatic β -cells against oxidative damage via the ERK1/2 pathway**. *British Journal of Pharmacology*, [s.l.], v. 161, n° 4, p. 799–814, 2010. ISSN: 0007-1188, DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.00910.x.

YOUSEFI, M.; HASHEMIPOUR, S.; SHIRI-SHAHSAVAR, M.R.; KOUSHAN, Y.; HAGHIGHIAN, H.K. **Reducing the Inflammatory Interleukins with Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects of Propolis in Patients with Type 2 Diabetes: Double-Blind, Randomized Controlled, Clinical Trial**. *Clinical Diabetology*, [s.l.], v. 12, n° 6, 2023. ISSN: 2450-7458.

ZAKERKISH, M.; JENABI, M.; ZAEEMZADEH, N.; HEMMATI, A.A.; NEISI, N. **The Effect of Iranian Propolis on Glucose Metabolism, Lipid Profile, Insulin Resistance, Renal Function and Inflammatory Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Double-Blind Clinical Trial**. *Scientific Reports*, [s.l.], v. 9, n° 1, 2019. ISSN: 20452322, DOI: 10.1038/s41598-019-43838-8.

ZHAO, L.; PU, L.; WEI, J.; LI, J.; WU, J.; XIN, Z.; GAO, W.; GUO, C. **Brazilian green propolis improves antioxidant function in patients with type 2 diabetes mellitus**. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, [s.l.], v. 13, n° 5, 2016. ISSN: 16604601, DOI: 10.3390/ijerph13050498.

ZULHENDRI, F.; PERERA, C.O.; CHANDRASEKARAN, K.; GHOSH, A.; TANDEAN, S.; ABDULAH, R.; HERMAN, H.; LESMANA, R. **Propolis of stingless bees for the**

development of novel functional food and nutraceutical ingredients: A systematic scoping review of the experimental evidence. *Journal of Functional Foods*, [s.l.], v. 88, p. 104902, 2022. ISSN: 1756-4646, DOI: 10.1016/J.JFF.2021.104902.

ZULLKIFLEE, N.; TAHA, H.; USMAN, A. **Propolis: Its Role and Efficacy in Human Health and Diseases.** *Molecules*, [s.l.], v. 27, n° 18, p. 6120, 2022. ISSN: 1420-3049, DOI: 10.3390/molecules27186120.