



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE BIOCIÊNCIAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS



MARIA GABRIELLA DA SILVA ALBUQUERQUE BORGES

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE, ANTIBACTERIANA,  
ANTI-BIOFILME E CITOTOXICIDADE DO EXTRATO ETANÓLICO DE  
GEOPRÓPOLIS FRENTE CEPAS DE *Staphylococcus aureus***

Recife  
2023

MARIA GABRIELLA DA SILVA ALBUQUERQUE BORGES

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE, ANTIBACTERIANA,  
ANTI-BIOFILME E CITOTOXICIDADE DO EXTRATO ETANÓLICO DE  
GEOPRÓPOLIS FRENTE CEPAS DE *Staphylococcus aureus***

Dissertação apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em  
Ciências Biológicas (PPGCB) da  
Universidade Federal de  
Pernambuco (UFPE), como requisito  
parcial para obtenção do título de  
mestre em Ciências Biológicas

Área de concentração: Sistemas  
Biológicos

Orientadora: Dra. Maria Betânia Melo de Oliveira

Coorientadora: Dra. Daniela Bomfim de Barros

Recife

2023

Catálogo na Fonte:  
Bibliotecária Natália Nascimento, CRB4/1743

Borges, Maria Gabriella da Silva Albuquerque.

Avaliação da atividade antioxidante, antibacteriana, anti-biofilme e citotoxicidade do extrato etanólico de geoprópolis frente cepas de staphylococcus aureus. / Maria Gabriella da Silva Albuquerque Borges. – 2023.

78 f. : il., fig.; tab.

Orientadora: Maria Betânia Melo de Oliveira.

Coorientadora: Daniela Bonfim de Barros.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-graduação em Ciências biológicas, 2023.

Inclui referências.

1. Abelhas sem ferrão. 2. Produtos naturais. 3. Bactéria patogênica. 4. Biofilme - radicais livres. I. Oliveira, Maria Betânia Melo de. (Orient.). II. Barros, Daniela Bonfim de (Coorient.). III. Título.

MARIA GABRIELLA DA SILVA ALBUQUERQUE  
BORGES

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE, ANTIBACTERIANA, ANTI-BIOFILME  
E CITOTOXICIDADE DO EXTRATO ETANÓLICO DE  
GEOPRÓPOLIS FRENTE CEPAS DE *Staphylococcus aureus*

Dissertação apresentada ao PPGCB  
da UFPE, como requisito parcial para  
obtenção do título de mestre/doutor em  
Ciências Biológicas.

Aprovada em: 31/05/2023

**BANCA EXAMINADORA**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Betânia Melo de Oliveira (Orientador)  
Universidade Federal de Pernambuco

Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>a</sup> Patrícia Maria Guedes Paiva (Membro Titular Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>a</sup>. Laísa Vilar Cordeiro (Membro Titular Externo)  
Universidade Federal da Paraíba

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Márcia Vanusa da Silva (Membro Suplente Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Livia Caroline Araújo (Membro Suplente Externo)  
Universidade Federal de Pernambuco

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, por me conceder as diversas oportunidades que fizeram com que eu chegasse até aqui, por me guardar e guiar ao longo da minha caminhada, pelo seu infinito amor, bondade e graça.

Aos meus pais: Paulo e Michelle e ao meu irmão Paulo Neto, por todo o suporte emocional e compreensão.

Ao meu esposo Ítalo, pelo apoio incondicional, otimismo e paciência a toda minha jornada.

As queridas; orientadora Dra. Betânia Melo e a co-orientadora Dra. Daniela Barros, pela orientação e confiança, através das palavras de encorajamento e força, vocês tornaram a caminhada mais leve.

A todos os colegas e amigos colaboradores, na pessoa dos professores Eduardo Purgato, Felipe Guerra, Isac Medeiros, Marciane Magnani e Ricardo Castro.

Ao Programa PPGCB pelos serviços prestados com excelência e aos professores por contribuírem com meu crescimento acadêmico.

A todos que de forma direta ou indireta fizeram parte dessa conquista, a minha gratidão.

Por fim, agradeço a UFPE, ao Departamento de Bioquímica e aos colegas do grupo de pesquisa Nubioma pelo espaço cedido e contribuições; além da CAPES, órgão de fomento, pelo apoio financeiro.

## RESUMO

As resinas de geoprópolis são produzidas por abelhas sem ferrão (*Meliponinae*), desenvolvidas a partir da coleta de materiais resinosos, ceras e exsudatos, da flora da região onde estas abelhas estão presentes, além da adição de argila ou terra em sua composição. Várias atividades biológicas são atribuídas aos Extratos Etanol de Geoprópolis (EEGP). As propriedades bioativas estão associadas à composição química complexa que estas possuem. Este trabalho apresenta duas abordagens: 1. Revisão bibliográfica sobre as Propriedades Antibacterianas e Antioxidantes de Extratos de Geoprópolis de Abelhas Sem Ferrão (*Meliponinae*) ocorrentes no território brasileiro e 2. Avaliação das atividades biológicas do EEGP, como uma alternativa terapêutica natural para o enfrentamento de infecções causadas por cepas resistentes de *Staphylococcus aureus*. Em relação a primeira abordagem o estudo revelou que a busca pelos produtos naturais (EEGP), sua composição química e potencial bioativo aumentou substancialmente nos últimos anos e que a geoprópolis produzidas no Brasil possuem uma elevada variabilidade de constituintes químicos em sua composição, em consequência da diversidade vegetal encontrada no território brasileiro. Já em relação à segunda abordagem, os testes demonstraram que o EEGP apresenta atividade antibacteriana e bacteriostática nos isolados de *S. aureus* testados. Adicionalmente, foi observado inibição do biofilme destes patógenos com valor médio superior a 65% na concentração mais alta e potencial antioxidante (CI50) de  $11,05 \pm 1,55 \mu\text{g/mL}$ . Os teste de citotoxicidade frente células HaCat, revelaram que o EEGP apresentou viabilidade celular nas três concentrações testadas (550  $\mu\text{g/mL}$ :  $81,68 \pm 3,79\%$ ; 1100  $\mu\text{g/mL}$ :  $67,10 \pm 3,76 \%$ ; 2200  $\mu\text{g/mL}$ :  $67,40 \pm 1,86\%$ ). Diante do exposto, o uso seguro do EEGP proveniente do Nordeste brasileiro, pôde ser comprovado pelo teste de citotoxicidade e sua utilização como agente antioxidante e antibacteriano mostrou-se eficaz, sendo este uma alternativa viável no combate ao estresse oxidativo e na disseminação e evolução contínua da resistência em *S. aureus*.

**Palavras-chave:** Abelhas sem ferrão; Produtos Naturais; Bactéria Patogênica; Biofilme; Radicais livres.

## ABSTRACT

Geopropolis resins are produced by iron-free bees (Meliponinae), developed from the collection of resinous materials, waxes and exudates, from the flora of the region where these bees are present, in addition to the addition of clay or earth in their composition. Several biological activities are attributed to Geopropolis Ethanol Extracts (EEGP). The bioactive properties are associated with a complex chemical composition they have. This work presents two approaches: 1. Bibliographical review on the Antibacterial and Antioxidant Properties of Geopropolis Extracts from Stingless Bees (Meliponinae) occurring in the Brazilian territory and 2. Evaluation of the biological activities of the EEGP, as a natural therapeutic alternative for coping with occurred caused by resistant strains of *Staphylococcus aureus*. Regarding the first approach, the study revealed that the search for natural products (EEGP), their chemical composition and bioactive potential has increased in recent years and that geopropolis produced in Brazil has a high variability of chemical constituents in its composition, as a result of the diversity plant found in Brazilian territory. Regarding the second approach, the tests demonstrated that the EEGP presents antibacterial and bacteriostatic activity in the *S. aureus* isolates tested. In addition, the biofilm of these pathogens was observed with an average value greater than 65% at the highest concentration and antioxidant potential (IC<sub>50</sub>) of  $11.05 \pm 1.55 \mu\text{g/mL}$ . Cytotoxicity tests against HaCat cells revealed that the EEGP showed cell viability in the three tested concentrations (550  $\mu\text{g/mL}$ :  $81.68 \pm 3.79\%$ ; 1100  $\mu\text{g/mL}$ :  $67.10 \pm 3.76\%$ ; 2200  $\mu\text{g/mL}$ :  $67.40 \pm 1.86\%$ ). In view of the above, the safe use of EEGP from the Brazilian Northeast could be confirmed by the cytotoxicity test, and its use as an antioxidant and antibacterial agent proved to be effective, which is a viable alternative in combating oxidative stress and in the dissemination and evolution continuously of resistance in *S. aureus*.

**Keywords:** Stingless bees; Natural products; Pathogenic Bacteria; Biofilm; Free Radicals.

## LISTA DE FIGURAS

|            |                                                                                   |    |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 – | <i>Melipona scutellaris</i> (abelha urucu)                                        | 18 |
| Figura 2 – | Incidência da <i>Melipona scutellaris</i> (abelha urucu) no território brasileiro | 18 |
| Figura 3 – | Resina de geoprópolis da <i>Melipona scutellaris</i> (abelha urucu)               | 19 |
| Figura 4 – | Estágios de formação do biofilme                                                  | 26 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 – Espécies de <i>Meliponinae</i> (abelha sem ferrão) comumente encontradas no Brasil. | 16 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|       |                                                                 |
|-------|-----------------------------------------------------------------|
| BHI   | Brain Heart Infusion                                            |
| CBM   | Concentração Bactericida Mínima                                 |
| CI50  | Concentração Inibitória de 50%                                  |
| CIM   | Concentração Inibitória Mínima                                  |
| CLAE  | Cromatografia Líquida de Alta Eficiência                        |
| CLSI  | Clinical Laboratory Standard Institute                          |
| CNM   | 4-fenil cumarina                                                |
| DMEM  | Dulbecco's Modified Eagle Medium                                |
| DMSO  | Dimetilsulfóxido                                                |
| DO    | Densidade Óptica                                                |
| DPPH  | 2,2-difenil-1-picrilhidrazil                                    |
| DTA   | Doença Transmitida por Alimentos                                |
| EEGP  | Extrato Etanólico de Geoprópolis                                |
| EGP   | Extrato de Geoprópolis                                          |
| EHGP  | Extrato Hidroalcoólico de Geoprópolis                           |
| HaCat | Queratinócitos Humanos                                          |
| LPM   | Laboratório de Processos Microbianos                            |
| MDR   | Resistente à Múltiplas Drogas                                   |
| MH    | Mueller Hinton                                                  |
| MRSA  | <i>Staphylococcus aureus</i> Resistente à Meticilina            |
| MTT   | (3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-brometo de difeniltetrazólio) |
| OMS   | Organização Mundial da Saúde                                    |
| SDS   | Dodecil Sulfato de Sódio                                        |
| UFC   | Unidade Formadora de Colônia                                    |

## SUMÁRIO

|         |                                                                                                                                                                                               |    |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1       | INTRODUÇÃO                                                                                                                                                                                    | 11 |
| 2       | OBJETIVO                                                                                                                                                                                      | 14 |
| 2.1     | OBJETIVO GERAL                                                                                                                                                                                | 14 |
| 2.1.1   | <b>Objetivos Específicos</b>                                                                                                                                                                  | 14 |
| 3       | REFERENCIAL TEÓRICO                                                                                                                                                                           | 15 |
| 3.1     | CARACTERÍSTICAS GERAIS DA SUBTRIBO <i>Meliponinae</i><br>(ABELHAS SEM FERRÃO)                                                                                                                 | 15 |
| 3.1.1   | <b><i>Melipona scutellaris</i> Latreille, 1811 (Abelha Uruçu)</b>                                                                                                                             | 17 |
| 3.2     | CARACTERÍSTICAS GERAIS DA GEOPRÓPOLIS                                                                                                                                                         | 19 |
| 3.2.1   | <b>Composição Química</b>                                                                                                                                                                     | 20 |
| 3.2.2   | <b>Atividades Biológicas</b>                                                                                                                                                                  | 21 |
| 3.2.2.1 | Antibacteriana                                                                                                                                                                                | 22 |
| 3.2.2.2 | Antioxidante                                                                                                                                                                                  | 23 |
| 3.3     | <i>Staphylococcus aureus</i>                                                                                                                                                                  | 24 |
| 3.3.1   | <b>Características Gerais do <i>Staphylococcus aureus</i></b>                                                                                                                                 | 24 |
| 3.3.2   | <b>Características de Resistência à Antibacterianos</b>                                                                                                                                       | 25 |
| 3.3.3   | <b>Características Gerais dos Biofilmes</b>                                                                                                                                                   | 25 |
| 4       | ARTIGOS                                                                                                                                                                                       | 28 |
| 4.1     | Artigo 1: Propriedades Antibacterianas e Antioxidantes de<br>Extratos de Geoprópolis de Abelhas Sem Ferrão Brasileiras<br>( <i>Meliponinae</i> )                                              | 28 |
| 4.2     | Artigo 2: Avaliação da Citotoxicidade e das Atividades:<br>antioxidante, antibacteriana e anti-formação de biofilme do extrato<br>de geoprópolis frente cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> | 46 |
| 5       | CONCLUSÕES GERAIS                                                                                                                                                                             | 63 |
| 6       | SÚMULA CURRICULAR                                                                                                                                                                             | 64 |
| 7       | REFERÊNCIAS                                                                                                                                                                                   | 67 |

## 1 INTRODUÇÃO

A manipulação dos produtos naturais tem contribuído com o desenvolvimento de diversas drogas ao longo dos anos até os dias atuais, as quais são utilizadas como alternativa aos tratamentos existentes ou de forma complementar, à medida em que as enfermidades acometem a sociedade (Lima, 2015; Morguette, Silva e Bertão, 2022).

O potencial bioativo que esses compostos apresentam tem sido objeto frequente de pesquisas, a fim de comprovar e validar sua utilização de forma segura. Os resultados dos avanços observados na medicina moderna evidenciaram que cerca de 66,7% das substâncias avaliadas como agentes terapêuticos são oriundas ou influenciadas por produtos naturais (Newman e Cragg, 2020).

Sendo assim, os produtos derivados dos meliponíneos têm sido amplamente utilizados pela sociedade, como agente terapêutico contra diversas patologias. Dentre esses, a resina de geoprópolis vem sendo ressaltada pelas propriedades farmacológicas que possuem (Sharma et al., 2023). As resinas de geoprópolis são produzidas pelas *Meliponinae* (abelhas sem ferrão), desenvolvidas a partir de plantas originárias da região geográfica em que suas colméias são encontradas. Dentre seus constituintes estão os materiais resinosos, cera e exsudatos, além da inclusão de barro ou terra. Estas resinas são produzidas com objetivo de proteger as colméias de microrganismos, de agentes físicos e químicos (Salatino et al., 2019).

A literatura relata que resinas de geoprópolis possuem diversas atividades biológicas, tais como: antioxidante (Kalia et al., 2017), antimicrobiana (Constantin et al., 2022), anti-inflamatória (Franchin et al., 2013), antitumoral (Cunha, 2017), dentre outras. Baseado nessas evidências, os extratos provenientes da geoprópolis, se tornaram grande objeto de estudo da comunidade científica. Entretanto, é necessário aprofundar os conhecimentos no que diz respeito aos componentes de interesse presentes nestes extratos para que haja uma melhor compreensão da bioatividade que a própolis apresenta (Sforcin et al., 2017).

As propriedades bioativas estão associadas à composição química complexa que estas amostras possuem, atribuídas principalmente às espécies das abelhas e à região em que os meliponíneos estão inseridos. Além disso, o clima, tipo de solo e extrato e a vegetação local, são fatores importantes para a elaboração de amostras

com características físico-químicas inéditas (Salatino et al., 2005; Rubinho et al., 2005).

O gênero *Staphylococcus* corresponde a cocos Gram-positivos, que constituem arranjos semelhantes a "cachos de uva"; são anaeróbios facultativos e suscetíveis a enzima lisostafina. A espécie *S. aureus* é classificada como simbiote comensal e patógeno oportunista. Esse microrganismo possui a capacidade de invadir os tecidos do hospedeiro, causando bacteremia, endocardite, septicemia e síndrome do choque tóxico (Taylor e Unakal, 2022).

*Staphylococcus aureus* é caracterizado como um problema de saúde pública mundial, com altas taxas de morbimortalidade associadas. Esta bactéria pode apresentar vários fatores de virulência, que contribuem para sua capacidade de produzir doenças e aumentar a resistência aos antimicrobianos de referência. Os principais fatores de virulência associados a esta espécie, são: cápsula, leucocidinas, proteína A, peptidoglicano, hemolisinas, adesinas, enzimas, ácidos teicóicos e toxinas extracelulares (Koneman et al., 2001; Guembe et al., 2018).

Um fator de virulência observado neste patógeno corresponde a sua capacidade para formar biofilmes. Os biofilmes podem ser definidos como um aglomerado microbiano cercado por uma matriz polimérica autoproduzida que é anexada a superfícies bióticas ou abióticas, permitindo ao micróbio a vantagem da resistência a diferentes produtos químicos, como detergentes e antibióticos. Assim, a matriz densa, juntamente com a camada externa de células, fornece um escudo para o ambiente interno das células. Em alguns casos, os biofilmes podem aumentar várias vezes a resistência microbiana, dificultando assim o tratamento das infecções (Parastan et al., 2020).

Os biofilmes de *S. aureus* são compostos majoritariamente de Polímero de Poli-N-acetil Glicosamina (PNAG) (Zapotoczna et al., 2016). Sua formação está associada a infecções crônicas e recorrentes devido a sua resistência à terapia com antibióticos. Seu processo de inibição pode ocorrer de duas formas: através da inibição do crescimento bacteriano, pelo uso de compostos bactericidas ou bacteriostáticos ou pela inibição da adesão bacteriana e, conseqüentemente, formação de biofilme (Trentin et al., 2013).

Assim sendo, esta pesquisa busca avaliar a composição química e as atividades biológicas do geoprópolis da *M. scutellaris* (abelha uruçú) em isolados de

*S. aureus* formadores de biofilme com o intuito de contribuir com uma alternativa terapêutica natural para o enfrentamento de infecções causadas por este patógeno.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 GERAL

Avaliar a atividade antioxidante, antimicrobiano, anti-biofilme e de citotoxicidade do Extrato Etanólico de Geoprópolis (EEGP) em isolados de *Staphylococcus aureus*.

### 2.2 ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão bibliográfica sobre as “Propriedades Antibacterianas e Antioxidantes de Extratos de Geoprópolis de Abelhas sem ferrão (*Meliponinae*) ocorrentes no território brasileiro;
- Avaliar a atividade antioxidante das amostras do EEGP;
- Determinar a Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM) do EEGP em cepas de *S. aureus* formadoras de biofilme;
- Avaliar a atividade anti-biofilme do EEGP em cepas de *S. aureus*;
- Investigar a citotoxicidade do EEGP frente células HaCat.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA SUBTRIBO *Meliponinae* (ABELHAS SEM FERRÃO)

As abelhas são caracterizadas como importantes polinizadores, responsáveis pela manutenção do fluxo gênico entre as espécies de plantas nativas e cultivadas nos ecossistemas ao redor do mundo (Oliveira e Richers, 2019). Foram identificadas mais de 20 mil espécies de abelhas e cerca de 3% ocorrem no Brasil (Michener, 2007; Gomes, 2021), sendo apenas 2% sociais, representando as abelhas que formam colônias que apresentam uma divisão de tarefas bem definidas e produtoras de mel. O gênero *Apis* é o mais conhecido e distribuído no território brasileiro. Este gênero surgiu na África após a separação do continente americano. Indivíduos deste gênero migraram para a Europa e Ásia, originando as espécies *A. mellifera*, *A. andreniformis*, *A. cerana*, *A. dorsata*, *A. florea*, *A. laboriosa*, *A. korchevniskov*, *A. nigrocincta* e *A. muluensis* (Embrapa, 2003; Bomfim, Oliveira e Freitas, 2017).

As abelhas sem ferrão ou meliponíneos são pertencentes à subtribo *Meliponinae*, apresentam tamanho variado de pequeno a médio e estão agrupadas na família *Apidae*. São denominadas de “sem ferrão”, por possuírem o ferrão atrofiado, perdendo assim a capacidade de ferroar, sendo identificadas também como “abelhas nativas” ou “abelhas indígenas”, cultivadas ao longo dos séculos pelos indígenas, os quais foram responsáveis pelas suas denominações científicas utilizando a origem linguística o tupi (Rodrigues, 2005).

A distribuição geográfica dos meliponíneos é observada em regiões tropicais e subtropicais do globo, sendo predominantes na extensão Latino-Americano, apesar de existirem algumas ocorrências em regiões temperadas (Costa, 2022). No Brasil, são encontradas cerca de 400 espécies de abelhas, distribuídas em mais de 27 gêneros (Tabela 1). Em função da criação racional, mantendo o manejo adequado, as abelhas adquirem maior destaque nas regiões Norte e Nordeste (Sousa et al., 2019).

Os meliponíneos apresentam comportamento eussocial, organizam-se em colônias permanentes e numerosas, que podem variar de poucas dúzias a 100.000

ou mais operárias (Pereira, 2022). A casta operária é geralmente estéril e é responsável pela manutenção e proteção da colônia, alimentação das crias e da rainha e da busca por alimento. O papel do zangão consiste em copular com as rainhas jovens e, em algumas espécies, produzir cera ou desidratar o néctar (Peruzzolo, 2021).

Os hábitos de nidificação são variados e a arquitetura complexa das colméias auxiliam na identificação da espécie. Estas, são constituídas de cera, barro e geoprópolis, o que contribui para impermeabilização do ninho, protegendo-o contra agentes físicos, químicos, microrganismos e predadores (Anjos e Ramos, 2019).

A criação de abelhas da tribo Meliponini, a meliponicultura, é uma atividade que, se feita com manejo adequado pode ser considerada sustentável e é um costume tradicional dos povos indígenas, que levou os Meliponini a serem conhecidos como abelhas indígenas sem-ferrão (Pinto et al., 2013).

**Tabela 1.** Espécies de abelha sem ferrão (*Meliponinae*) comumente encontradas no Brasil.

| Nome Científico                                                | Nome Popular           | Distribuição Geográfica no Brasil |
|----------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| <i>Frieseomelitta varia</i> (Lepeletier, 1836)                 | Marmelada, Moça branca | BA, MG e SP                       |
| <i>Lestrimelitta limao</i>                                     | limão, Iratim          | BA, MG e SP                       |
| <i>Melipona asilvai</i> (Moure, 1971)                          | Munduri, Rajada        | AL, BA, CE, PB, PE, PI, RN e SE   |
| <i>Melipona bicolor bicolor</i> (Lepeletier, 1836)             | Guaraipo, Guarupu      | BA, ES, MG, PR, RJ, RS, SC e SP   |
| <i>Melipona compressipes manaosensis</i>                       | Jupará                 | AC, AM, AP, PA, RO, RR e TO       |
| <i>Melipona fasciculata</i> (Smith, 1854)                      | Tiúba                  | MA e PI                           |
| <i>Melipona mandacaia</i> (Smith 1863)                         | Mandaçaia              | AL, BA, CE, PB, PE e SE           |
| <i>Melipona marginata</i> (Lepeletier, 1836)                   | Manduri, Guaraipo      | BA, ES, MG, RJ, SP, PR, SC e RS   |
| <i>Melipona quadrifasciata anthidioides</i> (Lepeletier, 1836) | Mandaçaia              | PE, BA, ES, GO, MS, MG, RJ, SP    |
| <i>Melipona quadrifasciata quadrifasciata</i> (Lepeletier,     | Mandaçaia              | PR, RS, SC e SP                   |

|                                                          |                                     |                                                                          |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 1836)                                                    |                                     |                                                                          |
| <i>Melipona quinquefasciata</i><br>(Lepeletier, 1836)    | Mandaçaia-do-chão,<br>Uruçu-do chão | CE, GO, MG, MS, MT,<br>PR, RO, RS e SP                                   |
| <i>Melipona rufiventris</i><br>(Lepeletier, 1836)        | Uruçu amarela, Tujuba               | BA, ES, GO, MG, PR,<br>RJ, SC e SP                                       |
| <i>Melipona scutellaris</i> (Latreille<br>1811)          | Uruçu verdadeira                    | AL, BA, CE, PB, PE,<br>RN e SE                                           |
| <i>Melipona seminigra merrillae</i><br>(Cockerell, 1919) | Jandaíra alaranjada                 | AM e PA                                                                  |
| <i>Melipona subnitida</i> (Ducke,<br>1910)               | Jandaíra                            | AL, BA, CE, MA, PB,<br>PE, PI, RN e SE                                   |
| <i>Nannotrigona testaceicornis</i><br>(Lepeletier, 1836) | Iraí, Mombuca, Mosquito             | BA, ES, GO, MG, RJ e<br>SP                                               |
| <i>Oxytrigona tataira tataíra</i><br>(Smith, 1863)       | Caga-fogo                           | BA, ES, MG, PR, SC e<br>SP                                               |
| <i>Plebeia remota</i> (Holmberg,<br>1903)                | Mirim guaçu                         | MG, PR e SP                                                              |
| <i>Tetragonisca angustula</i><br>(Latreille, 1811)       | Jataí, Jati                         | AM, AP, BA, CE, ES,<br>GO, MA, MG, MT, PA,<br>PB, RJ, RO, RS, SC e<br>SP |
| <i>Trigona spinipes</i> (Fabricius,<br>1793)             | Irapuá, Arapuá                      | BA, CE, GO, MG, MS,<br>PB, PE, RJ, RS, SC e<br>SP                        |

---

Fonte: : Adaptado de Camargo et al., 2012; Silva et al., 2012; Jaffé et al., 2015.

### 3.1.1 *Melipona scutellaris* Latreille, 1811 (Abelha Uruçu)

A *M. scutellaris* é amplamente conhecida como “abelha uruçu” ou “uruçu verdadeira”, palavra que vem do tupi “*eiru’su*”, que na língua indígena significa “abelha grande” (Figura 1). As colônias dessa espécie são constituídas de 300 a 600 indivíduos aproximadamente, pesando em média, 0,07600g e medindo 10,4mm (Lindauer et al., 1960; Nogueira-Neto, 1970; Kerr et al., 1996; Aquino et al., 2006).

**Figura 1.** Ilustração da Abelha Uruçu (*M. scutellaris*).



Fonte: Adaptado ICMBio, 2021.

É caracterizada como uma das espécies mais remanejadas por sua alta capacidade de se adaptar aos diversos ambientes, expostas inclusive a regiões que não fazem parte de sua área de ocorrência natural, mantendo, ainda nesse caso, o bom desenvolvimento das colméias (Villas-Bôas, 2012).

Essas abelhas são comumente encontradas em todas as regiões tropicais do planeta, apresentando cerca de 300 espécies. Aproximadamente 50 espécies da tribo *Meliponinae* habitam exclusivamente as Américas e sua ocorrência é comum em toda a região nordeste do Brasil, inclusive no bioma Caatinga, onde possuem hábitos de nidificação distintos, polinizando espécies vegetais como imburana, umbuzeiro e faveleira (Braghini, 2021).

A abelha urucu, apresenta interações sociais complexas e um sistema cooperativo em que a divisão de trabalho e as castas são bem definidas. Além disso, os ninhos estão localizados em cavidades e constituem um agrupamento de favos horizontais e potes elipsoidais para armazenamento de mel e pólen (Destro e Silva, 2019).

**Figura 2.** Incidência da abelha urucu (*M. scutellaris*) no território brasileiro.



Fonte: Adaptado ICMBio, 2021.

### 3.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DO GEOPRÓPOLIS

O termo geoprópolis é amplamente utilizado para diferenciar as própolis produzidas por abelhas sem ferrão, daquelas que são oriundas de outras espécies. A geoprópolis tem como principal característica a inclusão de terra ou barro na sua composição (Souza, et al. 2015). Embora não seja o principal constituinte, a presença de terra é característica diferencial desse produto (Sforcin et al., 2017).

As resinas de própolis são elaboradas pelas abelhas sem ferrão e são caracterizadas como produto oriundo de substâncias resinosas, gomosas e balsâmicas, colhidas de brotos, de flores e de exsudatos de plantas nativas ou cultivadas, nas quais as abelhas acrescentam secreções salivares, cera e pólen para a elaboração final do produto (Cunha et al., 2019). A Figura 3 corresponde a uma ilustração da resina de geoprópolis da abelha uruçú.

**Figura 3.** Resina de geoprópolis da abelha uruçú (*M. scutellaris*)



Fonte: Autor, 2023.

A própolis é utilizada pelas abelhas para proteção, reparo de frestas, danos nas colônias, na construção de locais assépticos para postura da abelha rainha e na mumificação dos insetos invasores (Freitas et al. 2021). A geoprópolis é caracterizada, por fragmentos rígidos, de tamanhos variados e com grânulos de consistência heterogênea; apresenta uma coloração marrom escura, sabor amargo e sem cheiro (Brito, 2020). A origem botânica da geoprópolis está relacionada a sua constituição química e fatores, como a sazonalidade e espécies das abelhas geram transformações em sua composição (Cardinault et al., 2012; Nunes et al., 2012).

### **3.2.1 Composição Química da Geoprópolis**

A composição química da geoprópolis é determinada principalmente pelas características fitogeográficas existentes ao redor da colméia, vegetação da região, reservas de pólen e mel. Em função da composição química diferenciada, existe também uma variação na sua atividade farmacológica (Silva et al., 2021).

As geoprópolis produzidas no Brasil possuem uma grande variabilidade de constituintes químicos em sua composição, em consequência da diversidade vegetal encontrada no território brasileiro (Castro et al., 2007). É comumente considerada uma fonte promissora de compostos bioativos, pois suas amostras apresentam na composição, substâncias do grupo dos ácidos fenólicos e terpenos, incluindo monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos e triterpenos (Popova et al., 2007; Sung et al., 2017).

Um estudo utilizando amostras de geoprópolis produzidas por diferentes espécies de meliponíneos em distintas regiões do Brasil, evidenciou composição complexa e heterogeneidade de padrões químicos. O ácido gálico foi o principal constituinte presente em algumas amostras e outras tiveram como compostos majoritários os diterpenos e triterpenos (Velikova et al., 2000).

Segundo Popova et al. (2007), benzofenonas foram isoladas de cinco tipos diferentes de própolis de abelhas sem ferrão na Venezuela. Velikova et al (2000), por outro lado, analisaram vinte e uma amostras de própolis de doze espécies diferentes de Meliponinae por Cromatografia Gasosa Associada a Espectrômetro de Massa (CG-EM) e agrupam vários tipos químicos de geoprópolis de acordo com o composto majoritário: ácido gálico, diterpenóides e triterpenóides.

Araújo et al. (2015) citam em seu trabalho que a composição da geoprópolis pode variar dependendo da flora e do local onde a amostra é coletada. Neste mesmo ano, Maranhão (2015), verificou que na composição da geoprópolis produzida por *M. fasciculata* existiam substâncias como carboidratos e seus derivados, triterpenos, ácido anacárdico, alquil resorcinóis e álcoois de açúcar.

A composição química este composto é bem variada e a literatura demonstra essa diversidade relacionado a diferentes fatores, como pode ser constatado na pesquisa realizada por Segundo Filho et al. (2017), onde a geoprópolis produzida pela abelha jandaíra apresenta uma composição complexa, constituída por resina vegetal, óleos essenciais, pólen, cera, açúcares e terra e/ou barro, a qual associa-se a numerosas atividades farmacológicas.

### **3.2.2 Atividades Biológicas**

As resinas de geoprópolis possuem um grande potencial terapêutico e são utilizadas na medicina popular desde a antiguidade como agente antiinflamatório, antimicrobiano, antitumoral e antioxidante (Preeti et al., 2016; Pereira et al., 2021). No entanto, o método utilizado para o preparo dos extratos pode interferir em suas atividades bioativas, pois estudos indicam que diferentes solventes são capazes de extrair compostos químicos distintos que conferem as propriedades biológicas da resina (Cunha et al., 2004; Marques, Sousa e Brandão, 2021). Dentre os solventes existentes, o mais utilizado é o etanol (Sanches, 2022).

Vários estudos demonstram que a amplitude das atividades farmacológicas da própolis é maior em regiões tropicais do planeta e menor nas regiões temperadas, refletindo a diversidade vegetal destas regiões e, conseqüentemente, sua composição química e atividades biológicas (Bankova, 2005).

### 3.2.2.1 Atividade Antibacteriana

A investigação de produtos naturais com atividade antibacteriana tem atraído o interesse de muitos pesquisadores, estimulados pelo aumento da resistência bacteriana às drogas antimicrobianas tradicionais (Morguette, Silva e Bertão, 2022).

O potencial que os extratos de geoprópolis possuem, ao inibir o crescimento de microrganismos, é a atividade biológica mais conhecida e investigada cientificamente (Dos Santos et al., 2017; Guedes, 2018; Surek et al., 2021). Os resultados da atividade antibacteriana, expressa uma semelhança entre o potencial da própolis de abelhas melíferas, sendo mais ativa contra microrganismos gram-negativos do que gram-positivos, atribuindo aos ácidos diterpênicos a bioatividade das amostras (Popova et al., 2007).

Estudos avaliando o potencial dos extratos produzidos pela abelha uruçu (*M. scutellaris*), apresentaram resultados positivos contra todos os microrganismos testados. Nas análises de Fernandes et al. (2001) foi detectada uma atividade contra *S. aureus*, *Enterococcus sp.* e *Escherichia coli.*, com concentrações de inibição maiores que 90%. Já em amostras com diferentes frações foi observada uma eficiência contra *S. aureus* e *E. coli* (Camilo, 2008). Lima (2015), por outro lado, identificou o efeito bactericida em cepas de *Clostridium* e *Salmonella sp.*, e bacteriostático em coliformes totais, *E. coli* e *S. aureus*.

De acordo com um estudo estatístico de Popova et al. (2004), a geoprópolis de meliponíneos brasileiros, apresentou menor atividade antibacteriana contra *S. aureus* quando comparada a própolis de abelhas melíferas brasileiras e européias. Já o trabalho de Silva, Caldas e Mendes (2017) avaliaram uma amostra de *M. fasciculata* e verificaram boa atividade bacteriana contra isolados de *S. aureus* e *E. coli*. Similarmente aos resultados de Sousa et al. (2015), os quais testaram amostras de geoprópolis da abelha jandaíra (*M. quadrifasciata*) contra as espécies de *S. aureus*, *E. coli*, *Enterobacter aerogenes* e *Salmonella typhimurium*.

### 3.2.2.2 Atividade Antioxidante

Compostos antioxidantes podem ser classificados como qualquer substância que, em baixa concentração quando comparados a substrato oxidável, retarda ou inibe a oxidação desse substrato de maneira eficaz (Rodrigues et al., 2020). Em função da produção contínua de radicais livres nos processos metabólicos, alguns mecanismos de defesa antioxidante foram desenvolvidos para impedir danos e limitar os níveis intracelulares de oxidantes (Prevedello e Comachio, 2021).

Diversos compostos e alguns metais pertencem ao grupo dos antioxidantes, que é dividido em dois principais grupos: os agentes redutores (betacaroteno e vitaminas C e E) e nucleofílicos (glutathione, selênio e ácido lipóico). Além disso, também podem ser classificados em enzimáticos e não-enzimáticos (Barbosa et al., 2010).

Estudos relatam que as resinas de geoprópolis possuem atividade antioxidante comprovada e alguns compostos foram identificados como agentes responsáveis pela ação antioxidante de amostras provenientes de diferentes origens. As estruturas isoladas, foram identificadas em análises por meio de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) e compostos como: ácido caféico, ácido p-cumárico, ácido dimetoxicinâmico, quercetina, apigenina, kaempferol foram encontrados (Kumazawa et al., 2004).

A geoprópolis possui em sua composição, uma série de polifenóis e outros compostos com a capacidade de retirar os radicais livres em excesso no organismo. Silva et al (2016) evidenciaram resultados que indicam que cinco amostras de geoprópolis apresentaram excelentes atividades antioxidantes, acima de 90% e constataram correlação positiva entre atividade antioxidante e as variáveis fenóis totais e flavonoides totais, ou seja, a medida que aumentaram os teores nas amostras, houve o aumento percentual da atividade antioxidante. Resultados similares foram relatados por Da Silva et al (2013), os quais afirmaram que a atividade antioxidante está diretamente correlacionada aos teores de fenóis e flavonoides totais. Moreno et al (2000) em seus ensaios, demonstraram que o sequestro de radicais livres gerados por neutrófilos, seria um dos mecanismos de reação antioxidante da geoprópolis, o que resultaria em uma atividade final antiinflamatória.

### 3.3 STAPHYLOCOCCUS AUREUS

#### 3.3.1 Características Gerais de *Staphylococcus aureus*

O gênero *Staphylococcus* é classificado como cocos Gram-positivos que formam arranjos semelhantes a "cachos de uva", são catalase positiva e anaeróbios facultativos. *S. aureus* é o patógeno humano mais importante do gênero, composto de 33 espécies, das quais 17 podem ser isoladas de amostras biológicas humanas (Cheunge, Bae e Otto, 2021).

Estão amplamente distribuídos na natureza e fazem parte do microbioma da pele e mucosa de grande parte dos mamíferos. É caracterizado como simbiote comensal; é um patógeno oportunista, causador de quadros de infecção quando existe comprometimento do sistema imune (Senn et al., 2016).

Esta espécie apresenta vários fatores de virulência responsáveis pela capacidade que possui de produzir doenças. No entanto, essas atribuições não são obrigatórias em todas as cepas de *S. aureus*. Os principais fatores de virulência são: cápsula, peptidoglicano, ácidos teicóicos, proteína A, adesinas, hemolisinas, enzimas, toxinas extracelulares e leucocidinas (Koneman et al., 2001).

É um dos patógenos mais resistentes não formadoras de esporos, sobrevivendo longos períodos em objetos inanimados e em dispositivos médicos (Teixeira, 2020). *S. aureus* vem adquirindo grande poder de resistência ao longo da história aos antibióticos, incluindo as penicilinas, que já tiveram expressivo impacto na terapia de infecção estafilocócicas, como a meticilina (*S. aureus* MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina) (BRASIL, 1998).

Uma vez que *S. aureus* invade tecidos do hospedeiro, pode gerar doenças agudas e crônicas: lesões superficiais como furúnculo e foliculite, sistêmicas como endocardite, pneumonia, bacteremia, abscesso pulmonar e osteomielite, além das toxinas estafilocócicas que são agentes associados à intoxicação de origem alimentar, uma das principais causas de Doenças Transmitidas por Alimentos (DTA), além de necrose epidérmica tóxica (síndrome estafilocócica da pele escaldada) e síndrome do choque tóxico (Rifai et al., 1989; Ostro et al., 2002).

### 3.3.2 Características de Resistência à Antibacterianos

A resistência bacteriana expressa um problema de saúde pública mundial gerando preocupação de órgãos governamentais nacionais e internacionais como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a Organização Mundial de Saúde (OMS) e associações de controladores de infecções hospitalares, além da indústria farmacêutica (Becker et al., 2006). Bactérias resistentes a múltiplas drogas, foram caracterizadas como uma das principais ameaças à saúde humana. No Brasil, a resistência do *S. aureus* aos antibióticos de referência, clindamicina e a oxacilina atingiu 57,4% e 48,9% (Furtado et al., 2019).

Cepas bacterianas podem adquirir resistência a um determinado antibiótico sem a necessidade de contato prévio com a droga, por meio dos mecanismos de resistência. Diversos mecanismos de resistência já foram identificados. Na resistência intrínseca algumas bactérias possuem em seu DNA genes que codificam resistência a determinado antibiótico, podendo ser inativo, ativo ou induzido por exposição a alguma droga específica. Mutações gênicas espontâneas, induzidas ou recombinações podem resultar na expressão e multiplicação de um gene resistente (Teixeira, Figueiredo e França, 2019).

A resistência aos antimicrobianos está associada a altas taxas de mortalidade e representa altos custos em saúde. *Staphylococcus aureus* é um exemplo, uma vez que é resistente à maioria dos antibióticos de referência existentes no mercado, dificultando o controle das infecções e aumentando a virulência das cepas (Loureiro et al., 2016).

Outro mecanismo que as bactérias apresentam é sua capacidade de aderir a dispositivos médicos implantados, a tecidos e superfícies. Essas bactérias são envolvidas em uma matriz de polissacarídeos e proteínas, conhecida como biofilme. A formação de biofilme é importante porque este modo de crescimento está associado com infecções crônicas e subsequentes, devido a sua resistência a quimioterapia antibiótica (Otto, 2018).

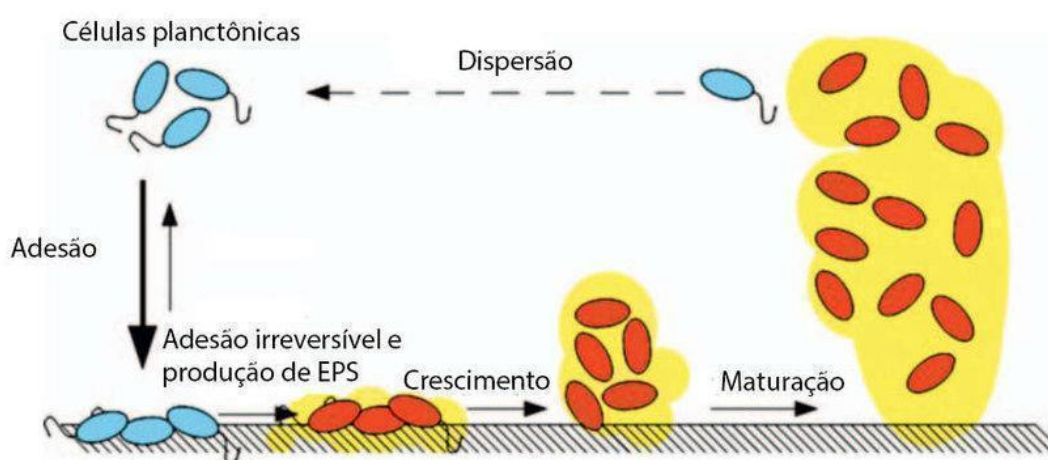
### 3.3.3 Características Gerais dos Biofilmes

Os biofilmes são definidos como células microbianas sésseis que se organizam em comunidades embebidas por matrizes de substâncias poliméricas extracelulares capazes de se desenvolverem em superfícies bióticas e abióticas,

onde utilizam todos os nutrientes disponíveis no meio. São encontrados agregados, em camadas únicas ou em disposição tridimensional (Raval et al., 2019).

A formação dessa comunidade microbiana se inicia pela adesão celular a uma superfície. Posteriormente, ocorre proliferação e multiplicação, até formar uma comunidade em um estágio irreversível (Trentin et al., 2013). A figura 4 demonstra os diferentes estágios para formação do biofilme.

Figura 4. Diferentes estágios para formação do biofilme bacteriano.



Fonte: Noronha, 2017.

As características estruturais, capacidade de coesão, morfologia e fisiologia do biofilme são determinadas pela matriz de substâncias extracelulares poliméricas. Os exopolissacarídeos atuam na aderência e defesa das células, proporcionando resistência às condições adversas, como a diminuição de água e nutrientes e presença de antimicrobianos (Flemming et al., 2016). A estrutura das células sésseis apresenta viscoelasticidade e hidratação e o grau de elasticidade está relacionado à interação entre matriz e/ou proteínas e a superfície onde o biofilme será formado (Maillard et al., 2019).

As bactérias sésseis formadoras do biofilme maduro passam a expressar sequências gênicas extremamente diferentes daquelas encontradas nas bactérias planctônicas, ocasionando mudanças fenotípicas que podem explicar alguns mecanismos de resistência a defesas do hospedeiro, antimicrobianos e agentes físico-químicos (Otto, 2018). Dessa forma, as células organizadas em biofilme passam a apresentar vantagens em relação às células em seu estado planctônico

por terem maiores condições de sobrevivência e menores chances de erradicação (Macedo et al., 2009; Vidal, 2020).

O sistema imune do hospedeiro é capaz de neutralizar células persistentes na forma planctônica, mas devido a proteção conferida pela arquitetura do biofilme, após a pausa do tratamento com antimicrobianos, as células persistentes retomam seu crescimento no biofilme, causando recaídas de infecção (Madigan et al., 2016).

Visando expandir ainda mais as informações relacionadas a esta temática, a presente dissertação realizou um estudo de revisão bibliográfica sobre a composição química e as atividades antioxidante e antibacteriana de extratos de geoprópolis oriundos de espécies de abelhas sem ferrão ocorrentes no território brasileiro e um estudo experimental que avaliou a atividade antioxidante, antibacteriana, anti-formação de biofilme e de citotoxicidade do extrato etanólico de geoprópolis de *M. scutellaris*. Estes estudos podem ser vistos no tópico de resultados e discussão em formato de artigos científicos.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados estão apresentados na forma de dois artigos científicos: 1. Artigo de revisão (submetido) e 2. Artigo experimental (a ser submetido).

### 4.1 ARTIGO 1

#### **Propriedades Antibacterianas e Antioxidantes de Extratos de Geopropolis de Abelhas sem Ferrão (*Meliponinae*) Ocorrentes em Território Brasileiro**

Maria Gabriella da Silva Albuquerque Borges<sup>\*1</sup>, Gabriel da Silva Ferreira<sup>1</sup>, Elaine Costa Almeida Barbosa<sup>3</sup>, Aleson Pereira da Silva<sup>2,3</sup>, Anna Catharina Lisboa de Almeida<sup>3</sup>, Luanna de Oliveira e Lima<sup>4</sup>, Danielle da Nóbrega Alves<sup>5</sup>, Felipe Queiroga Sarmiento Guerra<sup>4</sup>, Daniela Bomfim de Barros<sup>3</sup>, Maria Betânia Melo de Oliveira<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>*Departamento de Bioquímica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil;*

<sup>2</sup>*Departamento de Patologia e Fisiologia, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil;*

<sup>3</sup>*Centro Universitário Maurício de Nassau, João Pessoa, Brazil;*

<sup>4</sup>*Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil.*

<sup>5</sup>*Departamento de Odontologia Clínica e Social, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil;*

#### **Abstract**

Geopropolis resins are produced by stingless bees (*Meliponinae*) from a variety of compounds found in plants. The resins present unique physicochemical characteristics, and study of their therapeutic properties and potential pharmacological applications is ongoing. This study focuses on exploring the biological properties, antioxidant and antibacterial associated with geopropolis resin extracts produced in Brazil. Searches were performed in the electronic databases: *Lilacs, Medline, PubMed, Scielo and Science Direct*. Fifteen (15) experimental studies were selected as compatible with the objective of this systematic review. Data were extracted from qualified studies that included year of publication, locale where the geopropolis sample was collected and type of extract. The articles were separated according to the biological properties tested. In the selected studies, phenolic compounds were reported as the constituent with the greatest predominance. Using the DPPH methodology, antioxidant activity when expressed as

IC<sub>50</sub> yielded a mean value of 6.94 µg/mL. Antibacterial properties against various microorganisms such as: *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Salmonella sp.*, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* were evaluated. The Minimum Inhibitory Concentration (MIC) values of the geopropolis extracts varied between 15,6 µg/mL and 25000 µg/mL. The mechanism of action of biological activities is associated with phenolic and flavonoid compounds, present in the chemical composition of geopropolis samples from the Brazilian territory, which constitute unique characteristics of its composition, due to the diversity of plant species present in the region.

**Keywords:** Stingless bees; Biological Activity; Geopropolis; Antibacterial; Antioxidant.

## Introdução

As abelhas sem ferrão (*Meliponinae*) desempenham um papel fundamental na polinização e na agricultura e possuem mais de 600 espécies em regiões tropicais e subtropicais do globo, polinizando 40-90% das espécies nativas e cultivadas (Sousa et al., 2019). A literatura científica mostra que o Brasil concentra o maior número de meliponíneos do planeta, principalmente nas regiões Norte e Nordeste do país (Silva et al., 2021). Dentre seus produtos derivados, destaca-se a resina de geoprópolis, comumente utilizada pelas abelhas para revestir o interior das colmeias e protegê-las de microrganismos invasores e inimigos naturais (Salatino; Pereira; Salatino, 2019; Sharma et al., 2023). Essa resina é produzida a partir de uma variedade de compostos encontrados nas plantas, como exsudatos resinosos e cera com adição de lama, o que lhes confere características físico-químicas únicas (Thamnopoulos; Michilidis, 2018; Lavinias et al., 2019).

Recentemente, devido às suas propriedades terapêuticas e potenciais aplicações farmacológicas, houve um aumento acentuado na pesquisa da resina de geoprópolis (Sousa et al., 2019). Várias propriedades biológicas são mencionadas na literatura, tais como: antioxidante (Kasote et al., 2019), antibacteriana (Guedes et al., 2018), antifúngica (Constantin et al., 2022), antiviral (Silva, 2019), imunomoduladora (Honório, 2022) e atividade antitumoral (Pereira, 2022). Essas atividades biológicas estão relacionadas às espécies de abelhas e à flora das

regiões geográficas em que estão inseridas, que conferem composições químicas diferenciadas. Testes realizados com amostras de diferentes países revelam que fatores como vegetação, clima e tipo de extrato podem modular a constituição química, tornando importante analisar amostras de diferentes regiões (Rubinho et al., 2019; Torres et al., 2018) . Ao avaliar amostras de espécies de abelhas brasileiras, observa-se que a constituição química desses extratos de geoprópolis apresenta: triterpenos, flavonóides, flavonas, ácido gálico, ácido p-cumárico, compostos fenólicos, benzofenonas, quercetinas, entre outros (Santos et al., 2017; Ferreira et al., 2019; Turco et al., 2020; Salatino et al., 2021).

A resina de geoprópolis produzida por abelhas sem ferrão tem sido pouco estudada e os escassos dados sobre o assunto desconhecem seus efeitos e aplicações biológicas (Sanches; Pereira; Ferrão, 2017). Portanto, este estudo busca destacar as propriedades biológicas da resina de geoprópolis produzida no Brasil, incluindo sua atividade antioxidante e antibacteriana, para combater a resistência bacteriana e disseminar o conhecimento científico sobre este importante produto natural.

## **Materiais e Métodos**

### **Pesquisa Bibliográfica**

As buscas dos artigos foram realizadas em cinco bases de dados eletrônicas: *Lilacs*, *Medline*, *PubMed*, *Scielo* e *Science Direct*. A seleção do material por critérios de inclusão e exclusão foi realizada em artigos publicados entre os anos de 2018-2022, escritos em inglês, espanhol e português, utilizando “and” e “or” como operadores booleanos e as seguintes palavras-chave: “*geoprópolis*”, “*abelhas sem ferrão*”, “*abelhas sem ferrão brasileiras*”, “*atividade biológica*”, “*antibacteriana*” e “*antioxidante*”.

### **CrITÉRIOS de Seleção do Estudo**

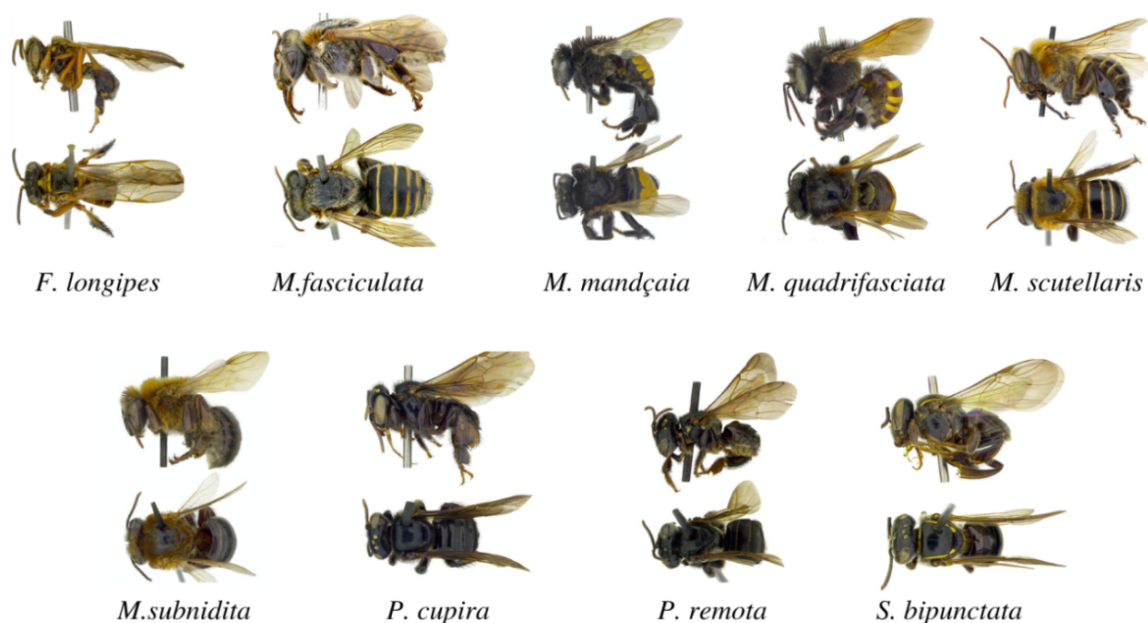
Selecionados inicialmente pelo título e leitura do resumo, foram encontrados 72 artigos. Destes, foram descartados os que se repetiam e os que não se adequavam ao trabalho a ser desenvolvido, conforme as palavras-chave descritas. 15 estudos experimentais foram selecionados; considerado compatível com o objetivo desta revisão.

## Extração de dados

Os dados foram extraídos de estudos que apresentaram análises de atividades antioxidantes e/ou antibacterianas; incluindo ano de publicação, local onde foi coletada a amostra de geoprópolis, espécie de abelha e tipo de extrato. Os artigos foram separados de acordo com as propriedades biológicas avaliadas. Os resultados foram extraídos independentemente de cada estudo e a inconsistência nos dados foi corrigida pela verificação dupla dos artigos.

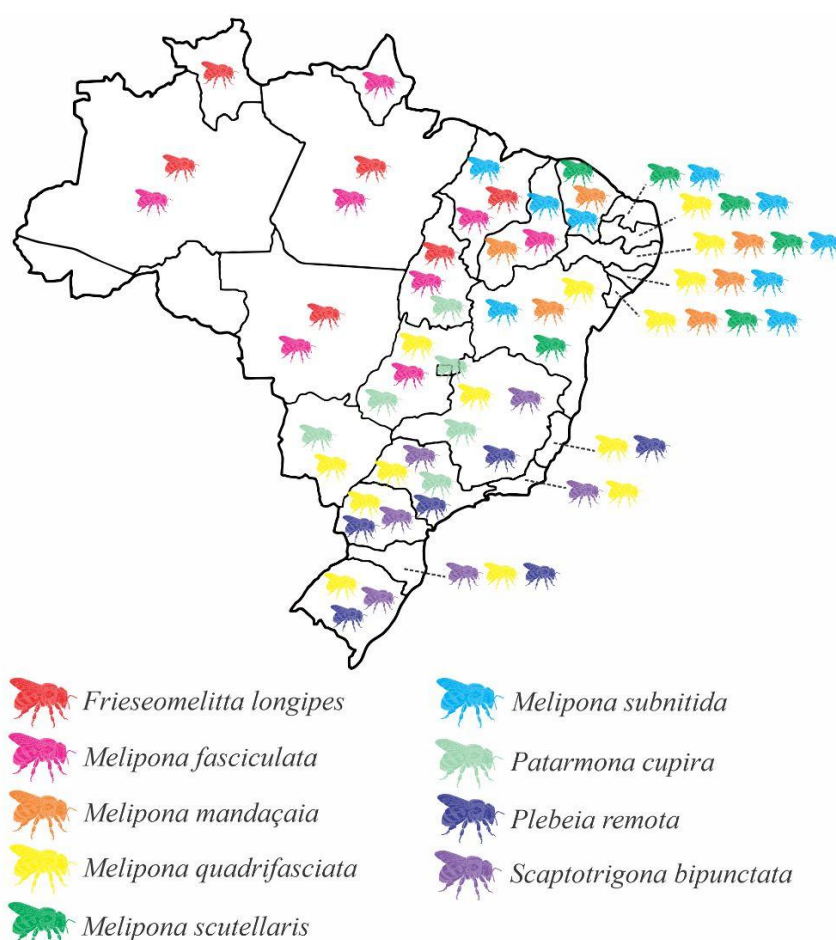
## Resultados

Este trabalho corresponde a um estudo de revisão que avalia as atividades biológicas (antioxidante e antibacteriana) de resinas de geoprópolis produzidas por abelhas da subfamília Meliponinae (*Apidae*) no Brasil. Na literatura são descritas cerca de 400 espécies de abelhas e 27 gêneros encontrados neste território (Sousa et al., 2019). No entanto, esta revisão refere-se às espécies de abelhas sem ferrão comumente manejadas e mais comuns no país, a saber: *Frieseomelitta longipes* (Souza et al., 2018), *M. fasciculata* (Barboza et al., 2020), *M. mandacaia* (Silva et al., 2020), *M. quadrifasciata* (Torres et al., 2018; Cunha et al., 2019; Rubinho et al., 2019; Sousa et al., 2019; Surek et al., 2021 ; Gabriel et al., 2022; Sanches, 2022), *M. scutellaris*, *M. subnidita* (Fontoura et al., 2019), *Partamona cupira* (Batista et al., 2020), *Pebleia remota* e *Scaptotrigona bipunctata* (Surek et al., 2021), veja a figura 1.



**Figura 1.** Ilustração da espécie de abelha sem ferrão (*Meliponinae*) mais comum no Brasil. Observe diferenças morfológicas principalmente no tamanho das abelhas, coloração do dorso e anatomia do tórax e abdômen. Fonte: Adaptado ICMBio, 2021.

Essas abelhas são classificadas como nativas sem ferrão, pois possuem o ferrão atrofiado; elas são fáceis de manusear e exigem pouco investimento para serem criadas. Sua distribuição no território brasileiro pode ser vista na Figura 2. De modo geral, é possível observar que a região Nordeste apresenta a maior diversidade, com seis espécies encontradas (*F. longipes*, *M. fasciculata*, *M. mançaia*, *M. quadrifasciata*, *M. scutellaris* e *M. subnitida*) ao contrário das outras regiões do país que apresentam a menor diversidade (três espécies). Há relatos de espécies de abelhas sem ferrão em todos os estados da federação, exceto Acre e Rondônia. As espécies *M. quadrifasciata* e *M. fasciculata* são as espécies que predominam no território brasileiro, enquanto *M. scutellaris* e *M. subnitida* apresentam distribuição mais restrita (Figura 2).



**Figura 2.** Mapa do Brasil mostrando a distribuição das espécies de abelhas sem ferrão

(*Meliponinae*) mais comuns no território brasileiro. Legenda: Espécies de abelhas sem ferrão relatadas no Brasil. Fonte: Autor.

As resinas são feitas de uma mistura de cera e terra, além de outros materiais como flores, folhas e sementes de plantas provenientes da localização geográfica em que as colmeias estão localizadas (Sousa et al., 2019). São poucos os estudos que apresentam dados atualizados sobre a composição química dos extratos de geoprópolis no Brasil. A Tabela 1 apresenta as principais informações relacionadas a esses extratos. A composição fitoquímica inclui frequentemente: flavonoides (Barboza et al., 2020), chalconas (Fontoura et al., 2019; Batista et al., 2020), triterpenos (Sanches, 2022; Hochheim et al., 2020), cumarinas (Cunha et al., 2019; Rubinho et al., 2019) e compostos fenólicos, sendo este último o constituinte predominante (Sousa et al., 2019; Ferreira et al., 2020; Silva et al., 2020; Sanches, 2022). No entanto, sua composição varia dependendo do local e das espécies investigadas. Barboza et al., (2020), por exemplo, demonstraram alto teor de flavonoides em amostras de resina de geoprópolis da abelha urucu (*M. fasciculata*). Em extratos etanólicos de jandaíra (*M. subnida*) e cupira (*P. cupira*), por exemplo, estudos apontam predominância de chalconas (Fontoura, et al., 2019; Batista et al., 2020) e quercetinas em mandaçaia (*M. quadrifasciata*), como se pode verificar nos estudos de Sousa et al., (2019) e Torres et al., (2018). Outros estudos como os desenvolvidos por Cunha et al. (2019) e Rubinho et al. (2019) identificaram a cumarina como o principal constituinte das amostras testadas de *M. quadrifasciata*. Em amostras de Extrato Etanólico de Geoprópolis (EEGP) de abelhas mandaçaia (*M. mandaçaia* e *M. quadrifasciata*), os compostos fenólicos foram os constituintes químicos majoritários (Silva et al., 2020; Ferreira et al., 2020; Gabriel et al., 2022). O mesmo foi detectado em resinas de geoprópolis de marmelada (*F. longipes*) (Souza et al., 2018) e mosquito abelha (*P. remote*) (Surek et al., 2022). Esses dados confirmam a diversidade da constituição química encontrada nessas resinas e reforçam a necessidade de caracterização e correlação dos dados encontrados com os fatores fitogeográficos.

**Tabela 1.** Principais compostos químicos detectados em extratos de geoprópolis brasileira.

| <b>Espécies das Abelhas</b>       | <b>Local de Coleta</b>            | <b>Compostos Majoritários</b>          | <b>Referências</b>                                               |
|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <i>Frieseomelitta longipes</i>    | Pará                              | Compostos Fenólicos (Benzofenonas)     | Souza et al., 2018.                                              |
| <i>Melipona fasciculata</i> Smith | Maranhão                          | Flavonóides                            | Barboza et al., 2020                                             |
| <i>Melipona mandacaia</i>         | Pernambuco                        | Compostos Fenólicos                    | Silva et al., 2020                                               |
| <i>Melipona quadrifasciata</i>    | São Paulo; Santa Catarina; Paraná | Compostos Fenólicos                    | Gabriel et al., 2022; Surek et al., 2021 e Ferreira et al., 2020 |
|                                   | Minas Gerais                      | Cumarinas                              | Rubinho et al., 2019                                             |
|                                   | São Paulo; Santa Catarina         | Triterpenos                            | Sanches, 2022; Hochheim et al., 2020                             |
|                                   | Paraíba                           | Flavonóides (Quercetina)               | Sousa et al., 2019 e Torres et al., 2018                         |
| <i>Melipona subnidita</i>         | Rio Grande do Norte               | Flavonóides (Chalconas)                | Fontoura et al., 2019                                            |
| <i>Melipona scutellaris</i>       | Bahia                             | Cumarinas                              | Cunha et al., 2019.                                              |
| <i>Partamona cupira</i>           | Rio Grande do Norte               | Flavonóides (Chalconas)                | Batista et al., 2020                                             |
| <i>Plebeia remota</i>             | Paraná                            | Compostos Fenólicos (ácido p-cumárico) | Surek et al., 2021                                               |

A composição química de um composto é determinante para sua utilização em atividades biológicas (Silva et al., 2020). Com relação à atividade antioxidante, observam-se os valores da Concentração Inibitória (CI<sub>50</sub>), ou seja, a concentração necessária para sequestrar 50% dos radicais livres. Estudos recentes demonstram que os extratos etanólicos têm uma capacidade protetora ligeiramente maior do que as frações fenólicas, devido à presença de quercetina e flavonóides (Torres et al., 2018; Barboza et al., 2020). Na pesquisa de Fontoura et al. (2020), por exemplo, os autores identificaram a presença de chalconas entre os constituintes da amostra de EEGP, corroborando outros estudos (Batista et al., 2020) que indicam que a atividade antioxidante está diretamente correlacionada com os altos níveis desses compostos.

Nos estudos de Souza et al. (2018) e Silva et al. (2020), os autores

identificaram a atividade antioxidante de amostras de geoprópolis de diferentes localidades do Brasil. Em seus trabalhos, o bloqueio do  $\beta$ -caroteno foi observado em taxas de 82% e 78,6%. Utilizando a metodologia DHPP, Gabriel et al. (2022) avaliaram amostras da região sudeste do Brasil e encontraram atividade antioxidante nas concentrações de 4,94 e 8,62  $\mu\text{g/mL}$ . Rubinho et al. (2019), Sousa et al. (2019) e Batista et al. (2020), demonstraram eliminação direta de radicais livres, em diferentes concentrações, apresentando valores de CI50 de 1650  $\mu\text{M}$  Trolox/g, 129,58  $\mu\text{M}$  Trolox/g e 1538,2  $\mu\text{g/mL}$ , revelando assim o potencial antioxidante da geoprópolis.

Em relação à atividade antimicrobiana da geoprópolis, a tabela 2 demonstra essa ação sobre diferentes microrganismos, tanto gram-positivos quanto gram-negativos. Os valores de CIM variaram entre 15,6  $\mu\text{g/mL}$  e 25000  $\mu\text{g/mL}$ , revelando o potencial dos extratos de geoprópolis no combate à resistência bacteriana. Alguns trabalhos demonstram a atividade antibacteriana desses extratos. Sanches (2022), por exemplo, identifica essa atividade em amostras de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. Em outro trabalho realizado por Cunha et al., (2019), o EEGP testado em cepas de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) apresentou atividade antibacteriana com CIM de 11.000  $\mu\text{g/mL}$  e CBM de 45.000  $\mu\text{g/mL}$ . Além disso, inibiu significativamente a adesão do biofilme (em 95%), possivelmente por desestabilizar esta estrutura. Torres et al (2018) e Surek et al (2021) avaliando o Extrato de Geoprópolis (EGP), demonstraram essa atividade em todos os microrganismos testados, incluindo cepas resistentes aos medicamentos de referência. Na maioria das vezes, as bactérias gram-negativas eram mais resistentes. Na pesquisa de Sousa et al (2019) e Schellin et al (2022), os autores demonstraram que a geoprópolis de *M. quadrifasciata* apresentou atividade antibacteriana com 70% de inibição de halos contra *S. aureus*, respectivamente 27,5  $\pm$  3,91 mm e 7mm - 10mm. Valores de CIM de 15,6  $\mu\text{g/mL}$ , 31,25  $\mu\text{g/mL}$  e 250  $\mu\text{g/mL}$  foram relatados, respectivamente, para geoprópolis de *M. quadrifasciata* em amostras de *B. cereus* ATCC 11778 (Souza et al., 2018), *Salmonella sp.* ATCC 6017 (Rubinho et al., 2019) e *Mycoplasma pneumoniae* (Hochheim et al., 2020). Os extratos etanólico e metanólico de geoprópolis, testados por Ferreira et al. (2020), foram eficazes contra cepas de *S. aureus*, com CIM de 200  $\mu\text{g/mL}$ . Por fim, o estudo de Batista et al. (2020), avaliando o Extrato Hidroalcoólico de Geoprópolis (EHGP) contra *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615, os autores encontraram uma CIM de

25000 µg/mL, com halos de inibição  $\geq 9$  mm, confirmando mais uma vez a atividade antimicrobiana da geoprópolis, independente da espécie de abelha, o que demonstra um arsenal promissor a ser explorado como alternativa terapêutica no combate à resistência bacteriana (Tabela 2).

**Tabela 2.** Atividade antibacteriana detectada em extratos de geoprópolis de diferentes espécies de abelhas sem ferrão encontradas no Brasil.

| Espécies das Abelhas           | Microrganismo              | Tipo do Extrato | CIM/Disco Difusão | Referências           |
|--------------------------------|----------------------------|-----------------|-------------------|-----------------------|
| <i>Frieseomelitta longipes</i> | <i>B. cereus</i> (G+)      | Etanólico       | 15.6 µg/mL        | Souza et al., 2018    |
|                                | <i>M. pneumoniae</i>       | Hidroalcoólico  | 250 µg/mL         | Hochheim et al., 2020 |
|                                | <i>S. aureus</i> (G+)      | Metanólico      | 200 µg/mL         | Ferreira et al., 2020 |
|                                | <i>Salmonella sp.</i> (G-) | Etanólico       | 31.25 µg/mL       | Rubinho et al., 2019  |
| <i>Melipona quadrifasciata</i> | <i>S. aureus</i> (G+)      | Etanólico       | 6 to 9 mm         | Sanches, 2022         |
|                                | <i>E. coli</i> (G-)        |                 | 4 to 7 mm         |                       |
|                                | <i>E. faecalis</i> (G+)    | Etanólico       | 250 µg/mL         | Surek et al., 2021    |
|                                | <i>S. aureus</i> (G+)      |                 | 500 µg/mL         |                       |
|                                | <i>S. aureus</i> (G+)      | Etanólico       | 27.5 ± 3.91 mm    | Sousa et al., 2019    |
|                                | <i>E. faecalis</i> (G+)    | Etanólico       | 8000 µg/mL        | Torres et al., 2018   |
|                                | <i>S. aureus</i> (G+)      |                 | 6000 µg/mL        |                       |
| <i>Melipona scutellaris</i>    | <i>K. pneumoniae</i> (G-)  |                 | 6500 µg/mL        |                       |
|                                | <i>E. coli</i> (G-)        |                 | 10000 µg/mL       |                       |
| <i>Melipona scutellaris</i>    | <i>S. aureus</i> (G+)      | Etanólico       | 11000 µg/mL       | Cunha et al., 2019    |
| <i>Melipona scutellaris</i>    | <i>S. aureus</i> (G+)      | Etanólico       | 11000 µg/mL       | Cunha et al., 2019.   |
| <i>Partamona cupira</i>        | <i>S. pyogenes</i> (G+)    | Hidroalcoólico  | 25000 µg/mL       | Batista et al, 2020   |

|                       |                         |           |             |                        |
|-----------------------|-------------------------|-----------|-------------|------------------------|
| <i>Plebeia remota</i> | <i>E. faecalis</i> (G+) | Etanólico | 500 µg/mL   | Surek et al., 2021     |
|                       | <i>S. aureus</i> (G+)   |           | 500 µg/mL   |                        |
| <i>Scaptotrigona</i>  | <i>E. faecalis</i> (G+) |           | 1000 µg/mL  |                        |
| <i>bipunctata</i>     | <i>S. aureus</i> (G+)   |           | 1000 µg/mL  |                        |
| —                     | <i>S. aureus</i> (G+)   | Etanólico | 7mm to 10mm | Schellin, et al., 2022 |

Legenda: “(G+)” = Gram-positivo; “(G-)” = Gram-negativo.

## Discussão

A distribuição geográfica dos meliponíneos pode ser observada nas regiões tropicais e subtropicais do mundo, com maior ocorrência no território latino-americano. No Brasil, existem aproximadamente 400 espécies de abelhas sem ferrão, classificadas em 27 gêneros. No entanto, a manutenção das colmeias, associada ao manejo adequado, determina maior destaque dos meliponíneos na região Nordeste do Brasil (Sousa et al., 2019; Costa, 2022). Este estudo de revisão possibilitou identificar as principais espécies encontradas no Brasil e sua distribuição nas diferentes regiões.

As resinas de geoprópolis são amplamente utilizadas na medicina popular e ao longo dos anos as pesquisas científicas sobre esse tema se intensificaram com relatos demonstrando atividades bioativas (antioxidantes e antibacterianas). Os dados revelam que estes efeitos farmacológicos relacionados com os EGPs e suas frações estão associados à presença de compostos fenólicos, flavonóides e derivados, revelando assim uma variação na sua constituição química (Sousa et al., 201; Gabriel et al., 2022) . A diversidade encontrada nesta constituição química deve-se geralmente à origem botânica e geográfica, tipo de solo da região e espécies de abelhas (Sousa et al., 2019; Silva et al., 2020). Rocha (2017) demonstrou que o espectro polínico é um excelente indicador fitogeográfico, observando que 5% do peso das resinas de geoprópolis são constituídos por grãos de pólen, demonstrando a relevância de se conhecer a origem botânica e geográfica das amostras testadas.

O Brasil se destaca por sua biodiversidade com múltiplas variedades de espécies de fauna e flora constituindo cinco biomas, sendo que a Caatinga ocorre exclusivamente no território brasileiro (Silva e Coutinho, 2018). Este bioma corresponde a 70% da região Nordeste, caracterizado por uma vasta flora apícola, o

que explica a predominância de espécies de abelhas sem ferrão nesta localidade, quando comparada com as espécies predominantes em outras regiões do país (Coelho, 2022). No Brasil, as abelhas são atraídas principalmente pelo clima, com a presença de chuvas e sua regularidade nos períodos de inverno e pela diversidade botânica com mais de 3150 espécies (Fernandes e Queiroz, 2018), das quais mais de 300 são endêmicas (Castanho et al .al., 2020).

O presente estudo revela que embora alguns compostos químicos sejam predominantes no GPE e seus extratos, sua composição é bastante variada (Sousa et al., 2019; Silva et al., 2020). Essa diversidade demonstra a necessidade de caracterização química contínua da geoprópolis, uma vez que esses dados são essenciais para o entendimento de sua atividade biológica.

Dentre os artigos utilizados nesta revisão, os ensaios de Gabriel et al (2022), revelaram uma acentuada atividade antioxidante do GPE em amostras da região sudeste do Brasil. Os valores de atividade antioxidante foram de 4,94 µg/mL nos ensaios de DPPH do extrato produzido pela espécie *M. quadrifasciata*, que se destacou como a concentração mais promissora detectada, dentre as seis espécies de abelhas sem ferrão avaliadas. Um composto antioxidante é capaz de desenvolver mecanismos que podem prevenir danos e limitar os níveis intracelulares de oxidantes, retardando ou inibindo efetivamente a oxidação desse substrato (Prevedello e Comachio, 2021).

Em relação à resistência bacteriana, é claro que este é um problema crescente em todo o mundo e que medidas preventivas e de controle devem ser implementadas rapidamente (Djuikoue et al., 2023). Em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou uma lista de 12 famílias de patógenos classificados como resistentes a antibióticos. Além disso, este órgão reafirmou que as bactérias multirresistentes (MDR) são uma ameaça particular nos hospitais, principalmente para pacientes imunossuprimidos, instigando assim a pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos, principalmente produtos naturais, dada a sua importância.

A presente revisão demonstra que vários estudos validam a atividade antibacteriana do GPE e seus extratos de abelhas sem ferrão que ocorrem no território brasileiro. Sanches (2022), por exemplo, indica que os GPEs possibilitam alterações na membrana plasmática de microrganismos, aumentando a permeabilidade e diminuindo a motilidade. Um dado interessante corresponde às

divergências CIM encontradas em bactérias gram-positivas e gram-negativas. Vários trabalhos (Campos, Assis e Bernardes, 2017; Vasconcelos, Rodrigues e Busato, 2019) demonstram esses valores e associam essas divergências com a composição da parede celular que são diferentes nessas classes de bactérias.

Os produtos derivados das abelhas sem ferrão, em especial o GPE, são amplamente utilizados no Brasil. Os dados apresentados neste trabalho demonstram o potencial da geoprópolis devido às suas propriedades biológicas comprovadas. No entanto, o desenvolvimento de novas pesquisas é necessário para indicar o uso seguro e elucidar os mecanismos de ação em torno de atividades bioativas comumente associadas.

## Conclusão

A busca por produtos naturais, sua composição química e potencial bioativo tem aumentado substancialmente nos últimos anos. Muitos estudos demonstraram tais propriedades biológicas de tais compostos. Estes trazem novas perspectivas para a terapia nas áreas farmacêuticas, como novas fontes de constituintes cosméticos e também em aplicações na indústria alimentícia. As análises revisadas expressam a atividade antioxidante e antibacteriana dos extratos de geoprópolis do território brasileiro, que estão associados a compostos fenólicos, flavonóides e seus derivados. Este estudo procurou estabelecer o desempenho da geoprópolis em relação à atividade farmacológica, revelando seu potencial de uso no desenvolvimento de futuras soluções farmacêuticas inovadoras e revelando o potencial farmacológico que este país (Brasil) possui.

## Referências

Barboza, JR, Pereira, FAN, Fernandes, RA, Vasconcelos, CC, Cartágenes, MSS, Lopes, AJO, Melo, AC, Guimarães, IS, Rocha, CQR & Ribeiro, MNS (2020). Cytotoxicity and Pro-Apoptotic, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Geopropolis Produced by the Stingless Bee *Melipona fasciculata* Smith. *Biology*, 9, 292. doi:[10.3390/biology9090292](https://doi.org/10.3390/biology9090292)

Batista, SJ, Silva, JB, Costa, KMFMC, Teófilo, TS, Félix, NS & Silva, FHA (2020). Biological activity of geoprópolis produced by *Partamona cupira* (Meliponinae

Apidae) no semiárido do nordeste brasileiro. *Society and Development*. doi:[10.33448/rsd-v9i11.9644](https://doi.org/10.33448/rsd-v9i11.9644)

Campos, JV, Assis, OBG & Bernardes-Filho, R (2017). Análise por AFM da ação do extratos de própolis verde sobre as morfologias de bacterias *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. Embrapa Instrumentação, São Carlos/SP.

Castanho, ADA, COE, MT, BRANDO, P, MACEDO, M, BACCINI, A, WALKER, W, ANDRADE, EM. (2020). Potential shifts in the aboveground biomass and physiognomy of a seasonally dry tropical forest in a changing climate. *Environmental Research Letter*, v.15, n.3.

Coelho, MC (2022). Levantamento e Mapeamento da flora apícola de uma de uma área de caatinga na Fazenda Bela Vista no município de Jacuípe-BA. *Trabalho de Conclusão de Curso*, Centro de Ciências e Tecnologia Agroalimentar, Universidade Federal de Campina Grande, Brasil.

Constantin, CR, Oliveira, HG, Roese, LSM, Pancera, MR, Silvestre, WP, Siqueira, GR, Ferreira, NR, Sartir, VC, (2022). Evaluation of the antifungal activity of propolis extracts from stingless bees on phytopathogenic fungi. *Research, Society and Development*, v.11, n.6. doi:[10.33448/rsd-v11i16.38445](https://doi.org/10.33448/rsd-v11i16.38445)

Costa, JR (2022) Análise do sistema de criação da abelha *Melipona scutellaris* em Bonito - Pernambuco. *Trabalho de Conclusão de Curso*, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Bacharelado em Zootecnia, Recife.

Cunha, MG, Sardi, JCO, Freires, IA, Franchin, M & Rosalen, PL (2019). Antimicrobial, anti-adherence and antibiofilm activity against *Staphylococcus aureus* of a 4-phenyl coumarin derivative isolated from Brazilian geoprópolis. *Microbial Pathogenesis*. doi:[10.1016/j.micpath.2019.103855](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103855)

Djuikoue CI, Yamdeu Djonkhou W, Epie Bekolo C, Kamga Wouambo R, Carrel Founou R, Djouela Djoulako PD, Tonfak Temgoua G, Pokam BDT, Antoine-Moussiaux N, Apalata TR. (2023). Prevalence and Antibiotic Resistance

Pattern of *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Neisseria meningitidis* and *Enterobacteriaceae* in Two Reference Hospitals of Yaoundé: An Overview before and during COVID-19 Pandemic Era. *Antibiotics*, v.12, n. 5. doi: [10.3390/antibiotics12050929](https://doi.org/10.3390/antibiotics12050929)

Fernandes, MF & Queiroz, LP (2018). Vegetação e flora da Caatinga. *Ciência e Cultura*, v.70, n.4. doi: 51-56. [10.21800/2317-66602018000400014](https://doi.org/10.21800/2317-66602018000400014)

Ferreira, JM, Fernandes-Silva, CC, Salatino, A, Negri, G, Message, D (2017) New type of propolis from northeastern Brazil: chemical composition, antioxidant activity and botanical origin. *J Sci Food Agr*.

Ferreira, BL, Gonzaga, LV, Vitali, L, Micke, GA, Maltez, H.F, Ressurreição, C; Costa, ACO., Fett, R (2019). Southern-Brazilian geopropolis: A potential source of polyphenolic compounds and assessment of mineral composition. *Food Research International*, 126. doi:[10.1016/j.foodres.2019.108683](https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108683)

Ferreira, BL, Gonzaga, LV, Vitali, L, Amadeu, G, Costa, CO & Fett, R (2020) Dataset about Southern-Brazilian geopropolis: Physical and chemical perspectives. *Data in Brief*, 29. doi:[10.1016/j.dib.2020.105109](https://doi.org/10.1016/j.dib.2020.105109)

Fontoura, DMNS, Olinda, RG, Viana, GA, Costa, KMFM, Batista, JS, Serrano, RMOT, Silva, OMD, Camara, CA & Silva, TMS (2020). Wound healing activity and chemical composition of geopropolis from *Melipona subnitida*. *Rev. Brasileira de Farmacognosia*. doi:[10.1007/s43450-020-00030-8](https://doi.org/10.1007/s43450-020-00030-8)

Gabriel, MD, Carneiro, MJ, Camargo, RCR & Sawaya, ACHF (2022). The chemical composition and antioxidant activity of mandaçaia (*melipona quadrifasciata*) geopropolis varies more due to region than month of collection, *Natural Product Research*. doi:[10.1080/14786419.2021.1892101](https://doi.org/10.1080/14786419.2021.1892101)

Guedes, HKA (2018). Antimicrobial Evaluation of Honey and Geopropolis from *Plebeia aff. flavocincta* to the agents *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* (Master's Dissertation). Federal University of Campina Grande, Brazil.

Hochheim, S, Borges, PP, Boeder, AM, Scharf, DR, Simionatto, EL, Yamanaka, CN, Alberton, MD , Guedes, A, Cordova, CMM (2020) A bioguided approach for the screening of antibacterial compounds isolated from the hydroalcoholic extract of the native brazilian bee's propolis using mollicutes as a model. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1–7. doi:[10.3389/fmicb.2020.00558](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00558)

Honório, MS (2022). Immunomodulatory effect of geopropolis associated with dexamethasone on human peripheral blood mononuclear cells. (*Masters dissertation*), State University of Sao Paulo, Brazil.

ICMBIO (2021). National Catalog of Native-Stingless Bees. *Ordinance n°665 de 3 de November de 2021*, Brazil.

Kasote, D.M., Pawar, M.V., Gundu, S.S., Bhatia, R., Nandre, V.S., Jagtap, S.D., Mahajan, S.G. & Kulkarni, M.V. (2019): Chemical profiling, antioxidant, and antimicrobial activities of Indian stingless bees propolis samples, *Journal of Apicultural Research*. doi:[10.1080/00218839.2019.1584960](https://doi.org/10.1080/00218839.2019.1584960)

Lavinas, FC, Macedo, EHBC, Sá, GBL, Amaral, ACF, Silva, JRA, Azevedo, MMB, Vieira, BA, Domingos, TFS, Vermelho, AB, Carneiro, CS & Rodrigues, IA (2019). Brazilian stingless bee propolis and geopropolis: promising sources of biologically active compounds. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. doi:[10.1016/j.bjp.2018.11.007](https://doi.org/10.1016/j.bjp.2018.11.007)

Pereira, FAN (2022). Bioprospecting of geopropolis from *Melipona fasciculata* Smith: chemical study and evaluation of antitumor activity in lung cancer cell lines. (Master's Dissertation), Federal University of Maranhão, Brazil.

Pobiega, K, Krasniewska, K & Gniewosz, M (2018). Application of propolis in antimicrobial and antioxidative protection of food quality – A review. *Trends in Food Science & Technology* 83, 53–62. doi:[10.1016/j.tifs.2018.11.007](https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.11.007)

Prevedello, MT, & Comachio, G. (2021). Antioxidantes e sua relação com os radicais livres, e Doenças Crônicas Não Transmissíveis: uma revisão de literatura / Antioxidantes e sua relação com os radicais livres, e Doenças Crônicas Não Transmissíveis: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 6, p. 55244–55285. doi: [10.34117/bjdv7n6-096](https://doi.org/10.34117/bjdv7n6-096)

Rocha, AO. (2017). Caracterization de Extratos de Georpópolis. Caracterização de extratos de georpópolis. *Dissertação de Mestrado*, Programa de Pós Graduação em Saúde e Meio Ambiente, Universidade Federal do Maranhão, Brasil.

Rubinho, MP, Carvalho, PLN, Reis, ALLE, Alencar, SM, Ruiz, ALTG & Ikegaki, M (2019). A comprehensive characterization of polyphenols by LC-ESI-QTOF-MS from *Melipona quadrifasciata anthidioides* geopropolis and their antibacterial, antioxidant and antiproliferative effects. *Natural Product Research*. doi:[10.1080/14786419.2019.1607851](https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1607851)

Salatino, A, Pereira, LRL, Salatino, MLF (2019). The emerging market of propolis of stingless bees in tropical countries. *Moj Food Processing and Technology*, 7, 2, 27–29. doi:[10.15406/mojfpt.2019.07.00215](https://doi.org/10.15406/mojfpt.2019.07.00215)

Salatino, A et al. (2021). How diverse is the chemistry and plant origin of Brazilian propolis?. *Apidologie*, 52, 1075-1097. doi:[10.1007/s13592-021-00889-z](https://doi.org/10.1007/s13592-021-00889-z)

Sanches, MA, Pereira, AMS, Serrão, JE (2017): Pharmacological actions of extracts of propolis of stingless bees (*Meliponini*). *Journal of Apicultural Research*. doi:[10.1080/00218839.2016.1260856](https://doi.org/10.1080/00218839.2016.1260856)

Sanches, WS (2022). Regional variation of composition and antibacterial activity of propolis from *Melipona quadrifasciata* (Hymenoptera, Apidae, Meliponini) (Master's Dissertation), University of Sao Paulo, Brazil.

Schellin, L, Halnch, SM & Froehner, SJ (2022). Bactericid and antimicrobial effects of ethanolic extracts of própolis and geopropolis of stingless bees natives from the

state of Parana in multi-resistant microorganisms. *Brazilian Journal of Development*, 8, 2894-2917. doi:[10.34117/bjdv8n1-191](https://doi.org/10.34117/bjdv8n1-191)

Sharma, A et al. (2023). A review on Api-Products: current scenario of potential contaminants and their food safety concerns. *Food Control*, 145. doi:[10.1016/j.foodcont.2022.109499](https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2022.109499)

Silva, PR, Silva, TMG, Camara, CA, Silva, EMS, Santos, FAR & Silva, TMS (2020). Palynological origin, phenolic content and antioxidant properties of geopropolis collected by mandaçaia (*melipona mandacaia*) stingless. *Rev. Caatinga*, 33, 246-252. doi:[10.1590/1983-21252020v33n126rc](https://doi.org/10.1590/1983-21252020v33n126rc)

Silva, AC, Brito, MGA, Rocha, GMM, Silva, MA & Oliveira, GAL (2021). Antimicrobial property and toxicity profile of bee honey bees of the gender *Melipona* Illiger, 1806. *Na integrative review*. doi:[10.33448/rsd-v10ia.13903](https://doi.org/10.33448/rsd-v10ia.13903)

Souza, ECA, da Silva, EJG, Cordeiro, HKC, Lage-Filho, NM, Silva, FMA Reis, DLS, Porto, C, Pilau, EJ, Costa, LAMA, Souza, ADL, Menezes, C, Flach, A (2018). Chemical compositions and antioxidant and antimicrobial activities of propolis produced by *Frieseomelitta longipes* and *Apis mellifera* bees. *Química Nova*, 41, 5, 485- 491. doi:[10.21577/0100-4042.20170208](https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170208)

Silva, CR, Coutinho, SFS (2018). Biomas nordestinos: um estudo no âmbito da mata atlântica e da caatinga. *Anais V CONEDU*, Campina Grande: Realize Editora.

Sousa, JPLM, Pires, LO, Prudêncio, ER, Santos, R F, Sant'Ana, L D, Ferreira, D AS, Castro, RN (2019). Chemical study and antimicrobial potential of Brazilian propolis produced by different bee species. *Rev. Virtual Chem.*, 11, 5, 1480-1497. doi:[10.21577/1984-6835.20190103](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20190103)

Surek, M et al. (2021). Chemical composition, cytotoxicity, and antibacterial activity of propolis from Africanized honey bees and three different Meliponini species. *Journal of Ethnopharmacology*, 269 113662. doi:[10.1016/j.jep.2020.113662](https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113662)

Thamnopoulos, IA, Michailids, GF, Fletouris, DJ, Badeka, A, Kontominas, MG, Angelidis, AS (2018) Innibitory activity of propolis against *Listeria monocytogenes* in milk stored under refrigeration. *Food Microbiology*, 73, 168-176. doi:[10.1016/j.fm.2018.01.021](https://doi.org/10.1016/j.fm.2018.01.021)

Torres, AR, Sandjo, LP, Friedmann, MT, Tomazzoli, MM, Maraschin, M, Mello, CF, Santos, ARS (2018). Chemical characterization, antioxidant and antimicrobial activity of propolis obtained from *Melipona quadrifasciata quadrifasciata* and *Tetragonisca angustula* stingless bees. *Brazilian journal of medical and biological research*, 51. doi:[10.1590/1414-431X20187118](https://doi.org/10.1590/1414-431X20187118)

Turco, JF, Nascimento, CL, Lima, VA & Torres,YR (2020). Could antioxidant capacity and flavonoid content fof ethanolic extracts of geopropolis from Brazilian native bees be estimated from digital photos and NIR Spectra?. *Microchemical Journal*, 157. doi:[10.1016/j.microc.2020.105031](https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105031)

WHO. *Publication of the List of Bacteria Against Which New Antibiotics Are Urgently Needed*; WHO: Geneva, Switzerland, 2017.

Vasconcelos, HG, Rodrigues, FOS, Busatti, HGNO (2019). Evaluation of the antibacterial efficacy of green propolis extract in bacteria causing airway infection. *Electronic Journal Scientific Collection*, v. 3, e. 1840. doi:[10.25248/reac.eXX.2019](https://doi.org/10.25248/reac.eXX.2019)

## 4.2 ARTIGO 2

### **Avaliação da Citotoxicidade e das Atividades: antioxidante, antibacteriana e anti-biofilme do extrato de geoprópolis frente cepas de *Staphylococcus aureus***

Maria Gabriella da Silva Albuquerque Borges<sup>1\*</sup>, Luanna de Oliveira e Lima<sup>2</sup>, Ana Caroline Meneses Ferreira Veras<sup>2</sup>, Rafael Carlos Ferreira<sup>3</sup>, Danielle da Nóbrega Alves<sup>4</sup>, Isac Almeida de Medeiros<sup>2</sup>, Marciane Magnani<sup>5</sup>, Marianna Vieira Sobral<sup>3</sup>, Ricardo Dias de Castro<sup>4</sup>, Felipe Queiroga Sarmiento Guerra<sup>2</sup>, Daniela Bomfim de Barros<sup>1</sup>, Maria Betânia Melo de Oliveira<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>*Departamento de Bioquímica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil;*

<sup>2</sup>*Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil;*

<sup>3</sup>*Programa de Pós Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil;*

<sup>4</sup>*Departamento de Odontologia Clínica e Social, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil;*

<sup>5</sup>*Departamento de Engenharia de Alimentos, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil;*

### **Abstract**

Geopropolis resins are produced by stingless bees (*Meliponinae*), developed from the collection of resinous materials, waxes and exudates, from the flora of the region where stingless bees are present, in addition to the addition of clay or earth in its composition. Several biological activities are attributed to Geopropolis Ethanol Extracts (EEGP). The bioactive properties are associated with the complex chemical composition that the samples have. This work aims to evaluate the biological activities of the EEGP, in order to contribute with a natural therapeutic alternative, to face infections, mainly those caused by resistant strains of *Staphylococcus aureus*. The EEGP MIC tests showed antibacterial activity against two strains of *S. aureus* (LPM 63 and LPM 86), both at concentrations of 550 µg/mL. The MBC performed with the inhibition values showed that the EEGP has bacteriostatic activity in both strains. Biofilm inhibition rates exhibited an average value greater than 65% at the highest concentration. The EEGP

antioxidant potential test showed good antioxidant activity (IC<sub>50</sub>) of  $11.05 \pm 1.55$  µg/mL. In the cytotoxicity test against HaCat cells, after 24 hours, EEGP induced cell viability at the three tested concentrations (550 µg/mL:  $81.68 \pm 3.79\%$ ; 1100 µg/mL:  $67.10 \pm 3.76\%$ ; 2200 µg/mL:  $67.40 \pm 1.86\%$ ). In view of the above, the safe use of EEGP from the Brazilian northeast could be proven by the cytotoxicity test, and its use as an antioxidant and antibacterial agent has proven to be effective, as an alternative in combating oxidative stress and microorganisms such as *S. aureus*, which, through the spread and ongoing evolution of drug resistance, generates an active search for effective solutions.

**Keywords:** Stingless bees; Natural products; Pathogenic Bacteria; Biofilm; Free Radicals.

## Introdução

As resinas de geoprópolis são produzidas pelas abelhas sem ferrão (*Meliponinae*), com objetivo de proteger as colméias de microrganismos, agentes físicos e químicos. Estas, são desenvolvidas a partir da coleta de materiais resinosos, cera e exsudatos, provenientes de plantas da região onde são encontradas essas abelhas, além da inclusão de barro ou terra na sua composição (Salatino, Pereira e Salatino, 2019).

As resinas de geoprópolis possuem diversas atividades biológicas, como: antioxidante (Ferreira et al., 2017), antileishmania (Dutra et al., 2019), antimicrobiana (Kalia et al., 2017), cicatrizante (de Sousa-Fontoura, et al., 2020), antitumoral (Pereira et al., 2021), dentre outras. Suas propriedades bioativas, estão associadas a sua complexa composição química, atribuída principalmente às espécies das abelhas envolvidas e a região em que os meliponíneos estão inseridos. Além disso, o clima, o tipo de solo e extrato e a vegetação local, são fatores importantes para a elaboração de amostras com características físico-químicas específicas (de Sousa et al., 2018).

Neste sentido, a utilização dos extratos de geoprópolis como agentes antibacterianos têm se mostrado como uma provável alternativa no combate de microrganismos resistentes como o *Staphylococcus aureus*, que por meio da sua disseminação e evolução contínua da resistência aos medicamentos, representa um alvo na busca ativa por soluções eficazes (Sforcin et al., 2017; Ferreira et al., 2021).

O *S. aureus* é classificado como microrganismo simbiote comensal e patógeno oportunista, onde cerca de 30% das pessoas saudáveis são colonizadas de forma assintomática (Ryu et al., 2014). É caracterizado como um problema de saúde pública mundial, sendo associado a altas taxas de morbimortalidade, responsável por diversas doenças, que vão desde pequenas lesões cutâneas superficiais até endocardite, abscesso e sepse (OMS, 2015; Kwok et al., 2018).

Os principais fatores de virulência atribuídos a esta espécie, são: cápsula, leucocidinas, proteína A, peptidoglicano, hemolisinas, adesinas, enzimas, ácidos teicóicos, toxinas extracelulares e formação de biofilmes (Guembe et al., 2018; Singh et al., 2021). Além disso, o *S. aureus* Resistente à Meticilina (MRSA) apresenta uma disseminação global, associado a aproximadamente 90% dos casos de infecções adquiridas em ambiente hospitalar e comunitário (Andrade et al., 2023).

Assim sendo, esta pesquisa busca avaliar atividades biológicas (antioxidante, antibacteriana e anti-formação de biofilme) do geoprópolis da *Melipona scutellaris* (abelha uruçú) em isolados de *S. aureus* com o intuito de contribuir com uma alternativa terapêutica natural para o enfrentamento de infecções causadas por este patógeno.

## **Metodologia**

### **Coleta do Material e Preparo do Extrato Etanólico de Geoprópolis**

A amostra da resina bruta de geoprópolis proveniente da abelha uruçú (*M. scutellaris*), foi coletada no município de Ferreiros, Zona da Mata Norte de Pernambuco, Brasil (-7,4521668, -35,2909948), inserido no bioma Caatinga. O extrato etanólico foi obtido por meio da metodologia de Braga et al (2007) com adaptação, por meio do processo de maceração em álcool etílico 95% GL, (quinze dias), intercalando com a troca do solvente a cada 5 cinco dias, desprezando a solução e adicionando o solvente puro (álcool etílico 95% GL). Posteriormente, foi efetuada a filtração e a concentração do macerado em rota evaporador, a uma temperatura de aproximadamente 45 °C.

### **Atividade Antioxidante**

### Determinação da Atividade Sequestradora de Radicais DPPH•

Para realização deste ensaio foi empregado o método de microdiluição de Garcez e colaboradores (2009) com adaptações. A solução de DPPH• foi preparada a 0,3 mM (diluída em 100 mL de metanol (MeOH)). Como padrão, utilizou-se o ácido ascórbico nas concentrações: 1,5; 3,0; 4,5; 6,0; 7,5; 9,0; 10,5; 12,0 µg/mL. Já o Extrato Etanólico de Geoprópolis (EEGP) foi utilizado nas concentrações de 2 a 20 µg/mL; todos diluídos em MeOH e transferidos para microplaca de poliestireno. Após essa etapa, foi adicionado o DPPH• (0,3mM). O metanol foi utilizado como controle negativo e o branco a amostra diluída em metanol. Após a incubação do DPPH•, a reação ficou em repouso por 30 min em temperatura ambiente e ausência de luz, seguindo com a leitura da absorbância a 517 nm, em espectrofotômetro (Leitor de microplacas multidetector Synergy™ HTX - BioTek). Estes procedimentos possibilitaram a avaliação do decréscimo da concentração do radical DPPH. Todo procedimento foi realizado em triplicata.

Para o cálculo da % de atividade antioxidante, ou seja, a capacidade de sequestro do radical DPPH, utilizou-se a seguinte equação:

$$\%AA = \frac{\{[ABS_{controle\ negativo} - (ABS_{amostra} - ABS_{branco}) \times 100\}}{ABS_{controle\ negativo}}$$

### Atividade Antibacteriana

Foram utilizadas como cepas teste, um painel de dois isolados de *S. aureus* (LPM63 e LPM86) classificadas como fortes produtoras de biofilme. Estes, foram cedidos pelo Laboratório de Processos Microbianos da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) oriundos de superfícies de contato com alimentos do Hospital Universitário Lauro Wanderley, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

Os isolados foram selecionados em experimentos moleculares prévios, os quais identificaram a presença de genes relacionados à formação de biofilmes (Rodrigues et al., 2017). Para a padronização do inóculo, cada cepa foi cultivada. A leitura da Densidade Óptica (OD) em 600 nm de cada suspensão de células foi de 0,14 e forneceu contagens viáveis de aproximadamente  $1 \times 10^8$  log UFC/ mL, conforme recomendado por Rodrigues et al., (2017).

Concentração Inibitória Mínima (CIM)

As CIMs das substâncias foram determinadas através da técnica de microdiluição em meio líquido em placa de microdiluição contendo 96 poços. Inicialmente, foram distribuídos 100 µL de caldo BHI nos poços. Em seguida, 100 µL das substâncias foram dispensados nas cavidades da primeira linha da placa e, por meio de uma diluição seriada a uma razão de dois, foram obtidas concentrações de 1100 µg/mL a 17,18 µg/mL. Por fim, foi adicionado 10 µL das suspensões das cepas bacterianas ( $1 \times 10^7$  UFC/mL).

Também foram realizados os controles de viabilidade das cepas, esterilidade do meio de cultura e diluentes, em paralelo. Todas as placas foram incubadas a  $35 \pm 2$  °C por 24 horas (CLSI, 2015). Posteriormente, foi adicionado 20 µL de solução de resazurina a 0,01 % (INLAB®), um indicador colorimétrico de óxido-redução. Após incubação durante 1-2 h, foi realizada a leitura. Bactérias viáveis reduziram o corante, mudando a coloração do azul para rosa. A CIM para cada produto foi definida como a menor concentração capaz de inibir visualmente o crescimento microbiano e/ou verificado pela permanência da coloração do corante indicador (Elshikh et al., 2016). Todos os experimentos foram realizados em triplicata.

#### Concentração Bactericida Mínima (CBM)

Após a leitura da CIM, alíquotas de 10 µL dos sobrenadantes foram retiradas dos poços de microdiluição nas concentrações correspondentes a CIM, CIM/2 e CIM/4 para cada cepa e inoculadas em novas placas de microdiluição contendo apenas meio BHI. As placas foram incubadas a  $35 \pm 2$  °C por 24 horas e em seguida foi observado o crescimento bacteriano. A CBM foi definida como a menor concentração capaz de causar completa inibição do crescimento bacteriano (CLSI, 2015).

#### Atividade Anti Formação de Biofilme

A avaliação do potencial de inibição da formação de biofilme bacteriano foi realizada utilizando placas de microdiluição incubadas estaticamente com caldo Mueller-Hinton (MHI), contendo diferentes concentrações da substância-teste: CIM, CIMx2 e CIMx4, diluídas em DMSO a 5%, na presença dos inóculos bacterianos (concentração final  $10^7$  UFC/ mL). O controle negativo foi feito com células não tratadas. Após 24 horas de incubação a  $35 \pm 2$  °C, o conteúdo dos poços foi descartado e as placas lavadas com água destilada estéril, a fim de remover as

células planctônicas, seguido de secagem em temperatura ambiente. Após a secagem foi adicionada solução de cristal violeta a 1% e as placas foram deixadas em repouso por 30 min. Em seguida, o corante foi descartado e os excessos nas paredes dos poços foram removidos por lavagem com água destilada estéril. Por fim, as placas foram expostas à secagem em temperatura ambiente e foi adicionado etanol absoluto aos poços, o qual permaneceu durante 30 min até que estas fossem lidas em um espectrofotômetro de microplaca (Multiskan GO/Thermo Fisher Scientific Corporation®/ Vantaa/ Finlândia) a 570 nm (Stepanovic, et al., 2007). Todas as análises foram realizadas em triplicata. A porcentagem de inibição do biofilme foi calculada através da seguinte equação:

$$\% \text{ Anti - Formação de Biofilmes} = \frac{\{[AB\text{Scontrolenegativo} - AB\text{STeste}] \times 100\}}{AB\text{Scontrole negativo}}$$

### **Ensaio de citotoxicidade frente células HaCat**

O ensaio brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT) foi realizado para avaliar a citotoxicidade do EEGP. A linhagem de células sadias HaCaT (queratinócitos humanos) foram cultivadas em meio DMEM suplementado com 10% de soro fetal bovino, 100 U/mL de penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina a 37 °C em atmosfera umidificada com 5% de CO<sub>2</sub>. As células foram semeadas em placas de 96 poços a uma densidade de 3 × 10<sup>5</sup> células/mL. Após um período de 24 h, estas foram incubadas com EEGP (550, 1100 e 2200 µg/mL) dissolvido em dimetilsulfóxido DMSO (0,5%). Cada experimento foi realizado em triplicata. O controle positivo foi tratado com DMSO (20%). Após cultivo por 24 h, o sobrenadante foi descartado e a solução de MTT (5 mg/mL) foi adicionada e incubada por mais 4 h. O formazan depositado foi dissolvido com Dodecil Sulfato de Sódio (SDS) (100 µL) (Mosmann, 1983; Bomfim de Barros et al., 2023). As DOs foram medidas usando um leitor de microplacas (Synergy HT, BioTek®) em λ= 570 nm.

### **Resultados**

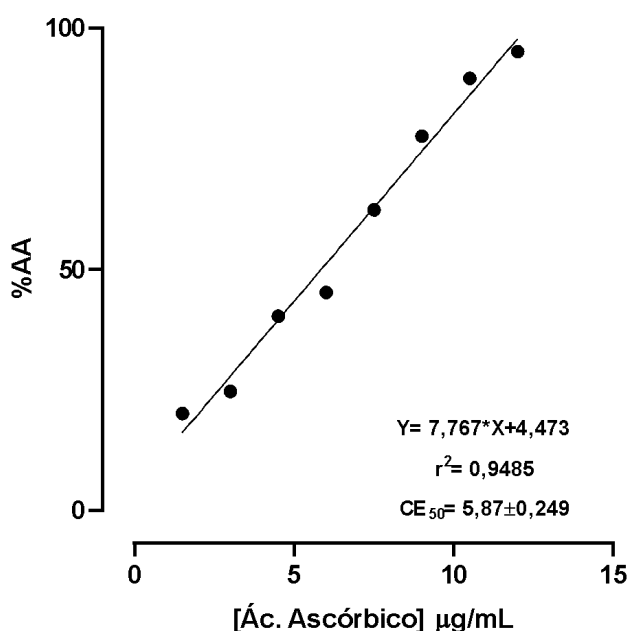
Este estudo identificou diferenças entre os valores de concentrações das atividades biológicas investigadas, revelando que a amostra inédita de EEGP proveniente do nordeste Brasileiro, corresponde a um composto promissor para uso

terapêutico e comprova a teoria de que a eficácia do EGP está relacionada a sua origem geográfica, associando esta bioatividade a flora presente na região. Esta característica é importante, visto que os EGP são essencialmente compostos por materiais resinosos de diversas plantas, a exemplo das que estão inseridas no Bioma Caatinga, espaço geográfico em que meliponíneos da abelha uruçú (*M. scutellaris*) produziram as amostras testadas.

### Atividade Antioxidante

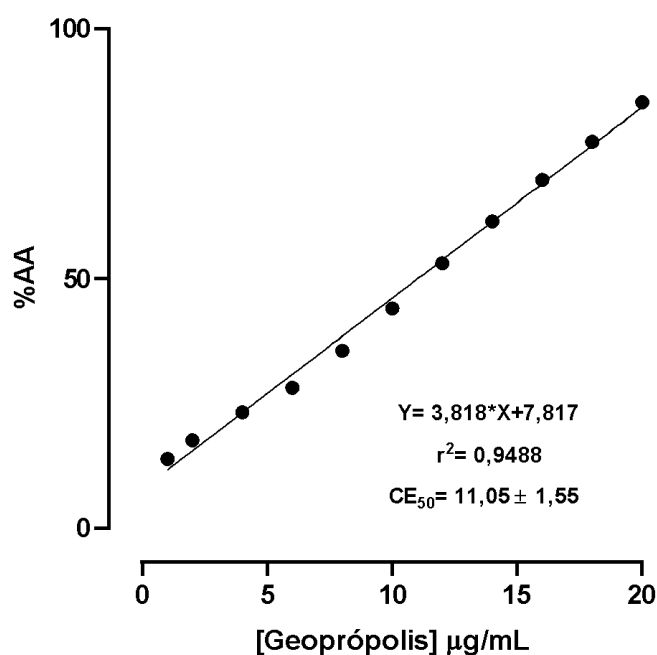
O ensaio da atividade antioxidante do EEGP, inibiu 50% dos radicais livres em uma concentração ( $CI_{50}$ ) de  $11,05 \pm 1,55 \mu\text{g/mL}$ . O controle de ácido ascórbico, apresentou valores de ( $CI_{50}$ ) de  $5,87 \pm 0,2 \mu\text{g/mL}$ , atribuindo ao EEGP concentrações duas vezes maiores (Fig. 1 e Fig. 2). Os resultados obtidos foram expressos pelo método de regressão linear, de acordo com a concentração efetiva para sequestrar 50% dos radicais livres ( $CI_{50}$ ).

**Figura 1.** Curva representativa dos valores de % de atividade antioxidante para diferentes concentrações de ácido ascórbico (1,5; 3,0; 4,5; 6,0; 7,5; 9,0; 10,5; 12,0).



**Legenda:** A atividade antioxidante foi expressa por meio do valor de  $IC_{50}$  (calculado a partir da equação da reta). Os dados foram expressos como média  $\pm$  e.p.m analisados utilizando teste de regressão linear. Autores (2023).

**Figura 2.** Curva representativa dos valores de % de atividade antioxidante para diferentes concentrações de EEGP (2; 4; 8; 12; 16; 20).



**Legenda:** A atividade antioxidante foi expressa por meio do valor de IC<sub>50</sub> (calculado a partir da equação da reta). Os dados foram expressos como média  $\pm$  e.p.m analisados utilizando teste de regressão linear. Autores (2023).

### Atividade Antibacteriana

Os testes de CIM do EEGP apresentaram atividade antibacteriana frente os dois isolados de *S. aureus* investigados (LPM63 e LPM86), ambos com concentrações de 550 µg/mL. A vancomicina utilizada como fármaco padrão contra este microrganismo, exibiu uma CIM de 0,5 µg/mL. Os resultados da CBM, evidenciaram que o EEGP possui atividade bacteriostática sobre as duas cepas (Tabela 1).

**Tabela 1.** Resultado da avaliação da Concentração Inibitória Mínima e Concentração Bactericida Mínima do EEGP em cepas de *Staphylococcus aureus*.

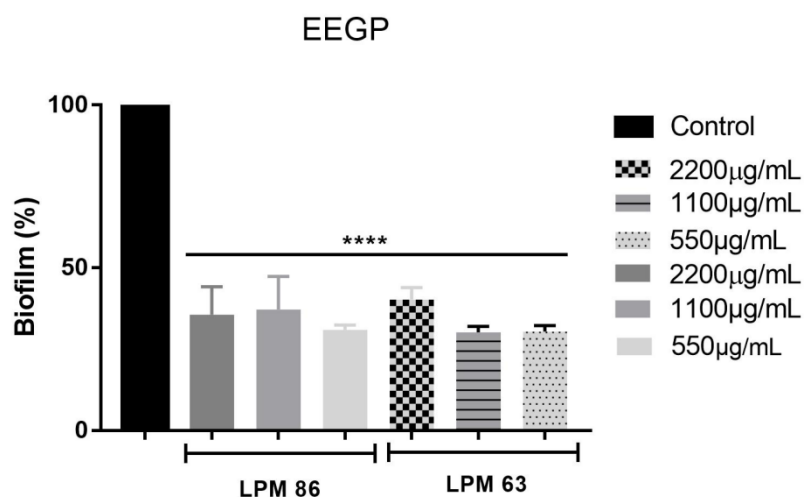
| Cepas         | EEGP |       |                       | Vancomicina | Controle |       |
|---------------|------|-------|-----------------------|-------------|----------|-------|
|               | CIM  | CBM   | Natureza da atividade | CIM         | *MO      | *EST. |
| <b>LPM 63</b> | 550  | >1100 | Bacteriostática       | 0,5         | +        | -     |
| <b>LPM 86</b> | 550  | >1100 | Bacteriostática       | 0,5         | +        | -     |

**Legenda:** \*MO = microrganismo; \*Est. = esterilidade; (+) = Presença de crescimento em todas as concentrações testadas; (-) = Ausência de crescimento em todas as concentrações testadas. Fonte: Autores (2023).

### Atividade Anti-Formação de Biofilme

De acordo com os dados obtidos, observa-se que o EEGP apresentou valores significativos de inibição da formação de biofilme em todas as concentrações (CIM, CIM×2 e CIM×4) e cepas testadas. Os índices de inibição da formação variaram entre 66,44% para o isolado LPM 63 e 65,46% para o LPM 86. Os índices médios mais elevados foram atribuídos às maiores concentrações do extrato e não houve diferenças significativas entre os índices de anti-formação do biofilme entre as espécies quando testadas no mesmas concentrações. As porcentagens resultantes da ação de anti-formação do biofilme estão expressas na Figura 3.

**Figura 3.** Estudo do efeito do EEGP sobre a inibição da formação do biofilme das cepas de *S. aureus* LPM86 e LPM63

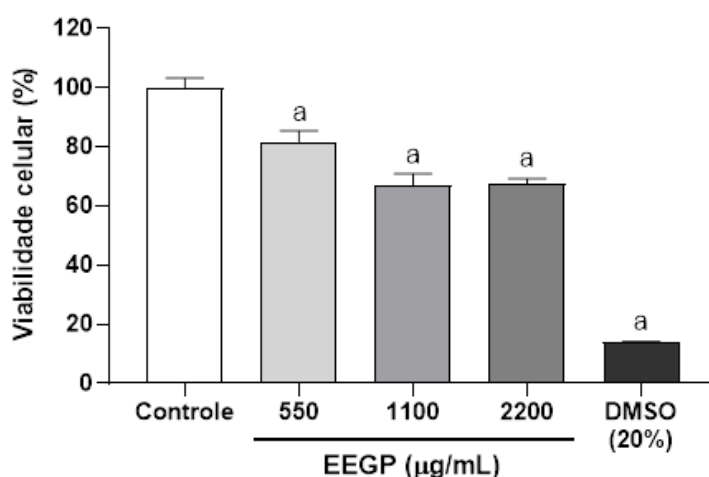


**Legenda:** Efeito redutor do EEGP frente a biofilme das cepas de *S. aureus* LPM86 e LPM63. Os resultados apresentados como média  $\pm$  DP de três experimentos independentes realizados em triplicata (ANOVA de uma via com pós-teste de Tukey, \*\*\*\* P < 0,0001 em comparação com o controle de crescimento). Fonte: Autores, 2023.

### Ensaio de citotoxicidade frente células HaCat

Após 24h de tratamento, o EEGP induziu viabilidade celular acima de 50% nas três concentrações testadas (550  $\mu\text{g/mL}$ :  $81,68 \pm 3,79\%$ ; 1100  $\mu\text{g/mL}$ :  $67,10 \pm 3,76\%$ ; 2200  $\mu\text{g/mL}$ :  $67,40 \pm 1,86\%$ ), em comparação ao grupo controle ( $100,00 \pm 3,23\%$ ). O tratamento com DMSO a 20% reduziu significativamente a viabilidade celular ( $14,07 \pm 0,14\%$ ;  $p < 0,05$ ) em comparação ao controle (Figura 4).

**Figura 4.** Citotoxicidade do EEGP frente células sadias da linhagem HaCaT (queratinócitos humanos) após 24 horas



**Legenda:** Viabilidade celular após 24 h de tratamento com extrato etanólico de geoprópolis. Os dados foram analisados com o *software* GraphPad Prism 8.0 e apresentados como a média  $\pm$  EPM de três experimentos independentes realizados em triplicata; <sup>a</sup> $p < 0,05$  em comparação ao controle Autores (2023).

## Discussão

As abelhas sem ferrão, correspondem a um grande constituinte da tribo *Meliponini* (família *Apidae*), (Gruter, 2022). Diversas espécies já foram descritas, distribuídas em regiões tropicais e subtropicais do globo (Rattanawanee e Duangphakdee, 2020). Essas abelhas são polinizadores chave em muitos ecossistemas confeccionando produtos de alto valor, como mel e geoprópolis. A geoprópolis é um material produzido em colméias com características de composição complexa, elaborado especificamente por espécies de abelhas sem ferrão e popularmente conhecida por suas propriedades terapêuticas, como: antioxidante e antibacteriana (Santos et al., 2017).

A busca por compostos antioxidantes é necessária e imprescindível, pois a quantidade excessiva de radicais livres no organismo, gera um processo de estresse oxidativo, causando danos aos ácidos nucleicos, DNA e proteínas (Prevedello e Comachio, 2021). Neste trabalho, foi evidenciado uma potente atividade antioxidante do EEGP proveniente do Nordeste brasileiro, produzido pela abelha urucu (*M. scutellaris*). Resultados semelhantes foram descritos por Gabriel et al (2021) e Santos et al (2017), onde o EGP de outras duas espécies: *M. quadrisfaciata* e *M. orbigny* exibiram atividades antioxidantes em amostras originárias do Mato Grosso do Sul, Brasil. No estudo realizado por Popova et al. (2022), os autores indicaram que os ácidos fenólicos e xantonas são os principais grupos de compostos que contribuem para a atividade de eliminação de radicais dos extratos de geoprópolis, enquanto os lipídios fenólicos não contribuem para a capacidade antioxidante deste composto. No entanto, Cardona, Torres e Hoffmann, (2019) e Hochheim et al. (2019) afirmam em seus trabalhos que o conteúdo total de fenóis e flavonóides têm influência decisiva na capacidade antioxidante demonstrados em estudos realizados com geoprópolis coletadas na Turquia e no Brasil. A caracterização química do EEGP do presente estudo está em análise e os resultados futuros possibilitam identificar e discutir o arsenal químico presente no extrato investigado.

Quanto a avaliação antibacteriana do EEGP em isoados de *S. aureus* (LPM63 e LPM86), foi observado uma boa atividade de inibição, além da função bacteriostática desta substância, inibindo a proliferação dos microrganismos após 24h de tratamento. Nos ensaios de Isidorov et al. (2022), em amostras de EEGP oriundas da Argentina, a ação antibacteriana foi igualmente observada e associada à presença de éter na composição química dos extratos. Przybylek e Karpinski (2019), por sua vez, demonstram que os mecanismos de ação da geoprópolis estão correlacionados com o perfil químico, demonstrando em seu trabalho que a bioatividade encontrada pode corresponder às diferentes proporções de terpenos e compostos fenólicos.

Em função dos resultados da CIM e CBM, a avaliação da anti-formação de biofilme foi realizada e verificada que a porcentagem de inibição da CIMx4 para o isolado LPM63 foi de 66,44%, já para o LPM86 foi de 65,46%. Similarmente, os experimentos realizados por Cunha et al. (2019), utilizando 4-fenil cumarina (CNM), isolada do EGP de *M. scutellaris*, evidenciou uma redução de cerca de 70% das

células viáveis na CIMx10 nos estágios iniciais da formação de biofilme, em cepas de *S. aureus* MRSA.

Classificado como um patógeno oportunista, *S. aureus* é a causa mais comum de infecções de pele e tecidos moles (Spernovasiles, Psicogiou e Poulakou, 2021), sendo responsável por uma variedade de infecções potencialmente letais, por meio de mecanismos de virulência e resistência desenvolvidos ao longo dos anos, a exemplo dos biofilmes (Costa et al., 2021). Os biofilmes são comunidades microbianas envolvidas em uma matriz polimérica autoproduzida, o que confere uma maior resistência aos antibióticos convencionais e necessitam de concentrações efetivamente mais altas para seu tratamento (Kaplan et al., 2018).

Estudos sugerem que o mecanismo de ação antibacteriano EGP pode ser associado ao processo de bacteriólise, desencadeando um desequilíbrio osmótico nas células, através de intervenções nos mecanismos de divisão celular, alteração das paredes celulares, da membrana plasmática e na diminuição da motilidade bacteriana (Przybylek e Karpinski, 2019). Nesse aspecto, Campos, Assis e Bernardes (2017) indicam que bactérias gram-positivas apresentam uma maior susceptibilidade ao composto, pois apresentam apenas uma parede celular, quando comparadas às bactérias gram-negativas que possuem maior barreira morfológica.

As células HaCaT, uma linhagem de queratinócitos, têm sido amplamente utilizadas em ensaios *in vitro*, representam 80% das células epidérmicas, cuja principal função é a síntese de queratina, exercendo a função de barreira de proteção da pele (Sivieri et al., 2021), sendo um importante ferramenta para estudos do equilíbrio da epiderme. Neste ensaio, o potencial citotóxico do EEGP contra células HaCaT em 24h foi avaliado, apresentando redução na viabilidade celular nas três concentrações testadas, com índices de 67,4% na CIMx4. Correlacionando aos ensaios realizados por Batista et al. (2021), o percentual de viabilidade dos queratinócitos HaCaT na maior concentração testada, foi superior a 60%. Já nos ensaios de Bomfim de Barros et al (2023), experimentos utilizando o  $\alpha$ -Pineno contra células HaCat, após 48h de tratamento, demonstraram viabilidade acima de 50% na CIM, sendo citotóxico apenas na CIMx4.

## **Conclusão**

As atividades biológicas analisadas do EEGP proveniente do Nordeste brasileiro demonstram a eficácia do composto testado e revela seu potencial para uso futuro em soluções farmacêuticas inovadoras.

## Referências

Amorim, RG (2019). Estresse oxidativo e inflamação na nefropatia diabética. 2019. 99 f. *Dissertação de Mestrado*, Faculdade de Nutrição, Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Maceió.

Andrade S, Ramalho MJ, Santos SB, Melo LDR, Santos RS, Guimarães N, Azevedo NF, Loureiro JA, Pereira MC (2023). *Combate Staphylococcus aureus* resistente à metilicina com nanopartículas direcionadas. *Jornal Internacional de Ciências Moleculares*, v. 24, n. 10. doi:10.3390/ijms24109030

Batista, JS, Salatino, A, Negri, G, Jara, CEP, Paiva, KAR de, Santos, WLA dos, Teófilo, TS, et al. (2021). Photoprotective activity of geopropolis produced by *Melipona subnitida* (Apidae, Meliponinae) in the semiarid of the Brazilian Northeast. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 2. doi:10.33448/rsd-v10i2.12305.

Braga, LT, et al. (2007). Efeito do Levamisol e do extrato etanólico de folhas de *Momordica Charantia* sobre a dermatofitose experimental em coelhos. *Brazilian Animal Science*, v. 8, n. 2, p. 285–296.

Bomfim de Barros, D., de Oliveira e Lima, L., Alves da Silva, L., Cavalcante Fonseca, M., Ferreira, RC, Diniz Neto, H., da Nóbrega Alves, D., et al. (2023).  $\alpha$ -Pineno: Estudo de Docking, Citotoxicidade, Mecanismo de Ação e Efeito Anti-Biofilme contra *Candida albicans*. *Antibiotics*, v. 12, n. 3, p. 480. doi:10.3390/antibiotics12030480

Cardona, Y, Torres, A, Hoffmann, W (2019). Méis de abelhas sem ferrão da Colômbia caracterizados por análise multivariada de propriedades físico-químicas. *Apidologie*, v. 50, p. 881–889.

Clinical and Laboratory Standards Insitute (CLSI) (2015). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M07-A10. Pennsylvania, United States of America: *National Committee for Clinical Laboratory Standards*.

Costa, EPMV, Tavares, LS, Santos, CM, Rios, RL (2021). Efeitos da própolis sobre as bactérias encontradas em lesões cutâneas crônicas. *Perspectivas Online: Biológicas & Saúde*, v.11, n.36, p.41-54.

de Souza, SA, da Silva, TMG, da Silva, EMS, Câmara, CA, Silva, TMS (2018). Caracterização de compostos fenólicos por UPLC-QTOF-MS/MS de geoprópolis da abelha sem ferrão *Melipona subnitida* (jandaíra). *Fitoquímica. Anal.*, v.29, p.549–558.

de Sousa-Fontoura, DMN; Olinda, RG; Viana, GA; de FM Costa, KM; Batista, JS; Serrano, RMOT; Silva, OMD; Câmara, CA; Silva, TMS (2020). Atividade cicatrizante e composição química da geoprópolis de *Melipona subnitida*. *Rev. Bras. Farmacogn.*, v. 30, p. 367–373.

Elshikh, M. et al. (2016). Resazurin-based 96-well plate microdilution method for the determination of minimum inhibitory concentration of biosurfactants. *Biotechnology Letters*, v. 38, p. 1015-1019.

Ferreira, JM, Fernandes-Silva, CC, Salatino, A., Message, D., Negri, G (2017). Atividade Antioxidante de uma Geoprópolis do Nordeste do Brasil: Caracterização Química e Provável Origem Botânica. *Complemento Baseado em Evidências. Altern. Med.*

Ferreira, BL, Gonzaga, LV, Vitali, L, Amadeu, G, Costa, CO, Fett, R (2020). Dataset about Southern-Brazilian geopropolis: Physical and chemical perspectives, *Data in Brief*, v. 29. doi:10.1016/j.dib.2020.105109

Gabriel, MB, Carneiro, MJ, Camargo, RCR, Sawaya, ACHF. Chemical Profile and Antioxidant, Anti-Inflammatory, Antimutagenic and Antimicrobial Activities of Geopropolis from the Stingless Bee *Melipona orbignyi*. *Natural Product Research*. doi: 10.1080/14786419.2021.1892101.

Garcez, FR, et al. (2009). Fenilpropanóides e outros constituintes bioativos da *Nectandra megapotamica*. *Química Nova*, v. 32, n. 2, p. 407-411.

Grüter, C (2020). Stingless Bees: An Overview. In *Stingless Bees. Fascinating Life Sciences*; Springer: Cham, Switzerland, pp. 1–42.

Guembe, M, Alonso, B, Lucio, J, et al. (2018). Biofilm production is not associated with poor clinical outcomes in 485 patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 24, n. 6, p. 565-676.

Hochheim, S, Guedes, A, Faccin-Galhardi, L, Rechenchoski, DZ, Nozawa, C, Linhares, RL, Da Silva Filho, HH; Rau, M, Siebert, DA, Micke, G, et al. (2019). Determinação do perfil fenólico por HPLC–ESI-MS/MS, atividade antioxidante, citotoxicidade in vitro e atividade anti-herpética da própolis da abelha nativa brasileira *Melipona quadrifasciata*. *Rev. Bras. De Farmacogn.*, 29 , 339–350.

Isidorov VA, Maslowiecka J, Szoka L, Pellizzer N, Miranda D, Olchowik-Grabarek E, Zambrzycka M, Swiecicka I (2022). Chemical Composition and Biological Activity of Argentinian Propolis of Four Species of Stingless Bees. *Molecules*, v. 27, n. 22. doi:10.3390/molecules27227686

Kalia, P, et al. (2017). Efficacy of different extracts of propolis against *Salmonella enterica* serovar Typhimurium: In vitro and in vivo study. *Journal of Applied and Natural Science*, v.9, p.144 -149.

Kwok, KO, Read, JM, Tang, A, Chen, H, Riley, S, Kam, KM (2018). A systematic review of transmission dynamic studies of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in non-hospital residential facilities., *BMC Infect. Dis.*

Mendes, RA, (2019). Cimentos endodônticos biocerâmicos : avaliação da citotoxicidade, bioatividade e migração celular em cultura de células-tronco. *Trabalho de Conclusão de Curso*, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.

Mosmann, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunological Methods*, v. 65, n. 1-2, p. 55–63.

OMS. (2015). *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*; OMS Report; OMS: Geneva, Switzerland.

Pereira FAN, Barboza JR, Vasconcelos CC, Lopes AJO, Ribeiro MNdS (2021). Use of Stingless Bee Propolis and Geopropolis against Cancer—A Literature Review of Preclinical Studies. *Pharmaceuticals*, v. 14, n. 11. doi:10.3390/ph14111161

Popova M, Trusheva B, Chimshirova R, Antonova D, Gechovska K, Thanh LN, Lien NTP, Phuong DTL, Bankova V. (2022). Perfil químico e capacidade antioxidante da própolis de espécies de abelhas sem ferrão *Tetragonula* , *Lepidotrigona* , *Lisotrigona* e *Homotrigona* no Vietnã. *Moléculas*, v. 27, n. 22. doi:10.3390/molecules27227834

Prevedello, MT, & Comachio, G. (2021). Antioxidantes e sua relação com os radicais livres, e Doenças Crônicas Não Transmissíveis: uma revisão de literatura / Antioxidantes e sua relação com os radicais livres, e Doenças Crônicas Não Transmissíveis: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 6, p. 55244–55285. doi: 10.34117/bjdv7n6-096

Rattanawanee, A, Duangphakdee, O (2020). Southeast Asian meliponiculture for sustainable livelihood. In *Modern Beekeeping: Bases for Sustainable Production*; Ranz, R.E.R., Ed.; IntechOpen: London, UK, v. 10; p. 173–190.

Rodrigues et al., (2017). Effects of oregano essential oil and carvacrol on biofilms of *Staphylococcus aureus* from food-contact surfaces. *Food Control*, v. 7, p. 1237-1246. doi: 10.1016/j.foodcont.2016.10.043

Ryu, S, Song, PI, Seo, CH, Cheong, H, Park, Y (2014). Colonization and infection of the skin by *S. aureus*: immune system evasion and the response to cationic antimicrobial peptides., *Int. J. Mol. Sci.*, v. 15. doi:10.3390/ijms15058753.

Salatino, A, Pereira, LRL, Salatino, MLF (2019). The emerging market of propolis of stingless bees in tropical countries. *Moj Food Processing and Technology*, v.7, n.2, p.27–29. doi:10.15406/mojfpt.2019.07.00215, 2019.

Santos, HFd, Campos, JF, Santos, CMd, Balestieri, JBP, Silva, DB, Carollo, CA, De Picoli Souza, K., Estevinho, LM, Dos Santos, EL (2017). Perfil Químico e Atividades Antioxidante, Antiinflamatória, Antimutagênica e Antimicrobiana da Geoprópolis da Abelha Sem Ferrão *Melipona orbignyi* . *Int. J. Mol. ciência*, v. 18. doi: 10.3390/ijms18050953

Singh, S, Numan, A, Sornali, HH, Gorain, B, Ranjan, S, Rilla, K, Siddique, HR, Kesharwani, P (2021). Nano-enabled strategies to combat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Mater. Sci. Eng. C*, v. 129.

Sforcin, JM, Conti, BJ, Samtiago, KB, Cardoso, EO, et al. (2017). Própolis e geoprópolis. In: Própolis e geoprópolis: uma herança das abelhas . São Paulo: Editora Unesp, p. 23-32. ISBN: 978-85-95461-81-9

Spernovasilis, N, Psicogiou, M, Poulakou, G (2021). Manifestações cutâneas de infecções por *Pseudomonas aeruginosa*. *atual Opin. Infectar. Dis.*, v. 34, p.72–79.

Stepanovic, S, et al. (2007). Quantification of biofilm in microtiter plates: Overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci. *Apmis*, v. 115, n.8, p. 891–899.

## 5 CONCLUSÕES GERAIS

A busca pelos produtos naturais, sua composição química e potencial bioativo aumentou substancialmente nos últimos anos. Muitos estudos demonstraram as propriedades biológicas de tais compostos. Estes representam novas perspectivas para a terapia nas áreas farmacêuticas, como novas fontes de constituintes cosméticos e também em aplicações na indústria alimentícia. Nas análises de potencial antioxidante, o EEGP proveniente do Nordeste brasileiro, apresentou baixas concentrações de CI50, representando, portanto, um composto antioxidante. Nos testes de CIM e CBM contra cepas de *S. aureus*, pode-se constatar a atividade antibacteriana, atribuindo ao extrato a condição de bacteriostático. A anti-formação dos biofilmes, expressou valores médio superior a 65% de inibição na concentração máxima testada e o potencial citotóxico evidenciou que o EEGP não foi tóxico para as linhagens HaCat (queratinócitos humanos). Esses resultados comprovam a eficácia do EEGP, quanto às atividades biológicas testadas, evidenciando o potencial de utilização segura, no desenvolvimento de futuras soluções farmacêuticas inovadoras.

## 6 SÚMULA CURRICULAR

Nome: Maria Gabriella da Silva Albuquerque Borges

### 1. Formação Acadêmica

Biomedicina, Centro Universitário Maurício de Nassau, 2020.

Mestranda em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, 2021.

Pós Graduanda em Microbiologia Clínica, Faveni, 2023.

### 2. Histórico Profissional

Preceptoría de Estágios em Biomedicina e Farmácia, Centro Universitário Maurício de Nassau, 2021.

### 3. Lista de publicações

1. BARBOSA, L. M. M.; BARROS, D. B.; AMORIM, L. C.; BORGES, M. G. S. A.; OLIVEIRA, M. B. M.

A Utilização dos Óleos Essenciais na Odontologia: Uma Revisão In: A Utilização dos Óleos Essenciais na Odontologia: Uma Revisão.1 ed.João Pessoa: Creative, 2022, v.1, p. 33-41.

2. SILVA, L. A.; LIMA, L. O. E.; FONSECA, M. C.; BARROS, D. B.; AMORIM, L. C.; BARBOSA, L. M. M.; COSTA, B. F. B.; BORGES, M. G. S. A.; SILVA, M. V.; OLIVEIRA, M. B. M. Atividade Antifúngica do Óleo Essencial de Alecrim-Pimenta (*Lippia sidoides* cham) Frente a Cepas de *Candida* spp.: Uma Abordagem Literária In: Atividade Antifúngica do Óleo Essencial de Alecrim-Pimenta (*Lippia sidoides* cham) Frente a Cepas de *Candida* spp.: Uma Abordagem Literária.1 ed.João Pessoa: Creative, 2022, v.1, p. 63-69.

3. ULICIO, L. M.; LEITE, Y. M.; BARROS, D. B.; AMORIM, L. C.; BORGES, M. G. S. A. O Uso Terapêutico do Óleo de Copaíba: Uma Revisão In: O Uso Terapêutico do Óleo de Copaíba: Uma Revisão.1 ed.João Pessoa: Creative, 2022, p. 24-32.

4. ARAUJO, R. S.; ALEXANDRE, H. M. S.; SILVA, L. A.; BARROS, D. B.; AMORIM, L. C.; BARBOSA, L. M. M.; COSTA, B. F. B.; LIMA, L. O. E.; FONSECA, M. C.; BORGES, M. G. S. A.; SILVA, M. V.; OLIVEIRA, M. B. M. Óleos Essenciais com Atividade in vitro Contra as Formas Parasitárias de *Leishmania amazonensis*: Uma Revisão da Literatura In: Óleos Essenciais com Atividade in vitro Contra as Formas Parasitárias de *Leishmania amazonensis*: Uma Revisão da Literatura.1 ed.João Pessoa: Creative, 2022, v.1, p. 56-62.

5. ALEXANDRE, H. M. S.; ARAUJO, R. S.; SILVA, L. A.; BARROS, D. B.; AMORIM, L. C.; BARBOSA, L. M. M.; COSTA, B. F. B.; LIMA, L. O. E.; FONSECA, M. C.; BORGES, M. G. S. A.; SILVA, M. V.; OLIVEIRA, M. B. M. Potencial Antimicrobiano Da *Schinus terebinthifolius* Raddi (Aroeira-Vermelha): Uma Revisão Da Literatura In: Potencial Antimicrobiano Da *Schinus terebinthifolius* Raddi (Aroeira-Vermelha): Uma Revisão Da Literatura. 1 ed. João Pessoa: Creative, 2022, v.1, p. 103-109.
6. BORGES, M. G. S. A.; BARROS, D. B.; AMORIM, L. C.; ANJOS, A. S.; LIMA, M.; ULICIO, L. M.; GUERRA, F. Q. S.; SILVA, M. V.; OLIVEIRA, M. B. M. Potencial Antimicrobiano Dos Extratos Hidroalcóolicos E Alcóolicos Da *Eugenia uniflora* e Do Óleo Essencial Da *Lippia organoides*: Uma Revisão In: Potencial Antimicrobiano Dos Extratos Hidroalcóolicos E Alcóolicos Da *Eugenia uniflora* e Do Óleo Essencial Da *Lippia organoides*: Uma Revisão. 1 ed. João Pessoa: Creative, 2022, v.1, p. 110-118.
7. ANJOS, A. S.; BARROS, D. B.; AMORIM, L. C.; BORGES, M. G. S. A.; SILVA, M. V.; GUERRA, F. Q. S.; OLIVEIRA, M. B. M. Uso Do Óleo Essencial Da *Myracrodruon urundeuva* Allemão (Aroeira Do Sertão) Frente a *Staphylococcus aureus* In: Uso Do Óleo Essencial Da *Myracrodruon urundeuva* Allemão (Aroeira Do Sertão) Frente a *Staphylococcus aureus*. 1 ed. João Pessoa: Creative, 2022, v.1, p. 119-125.
8. BORGES, M. G. S. A.; DIAS, J. V. B., et al. Avaliação Antimicrobiana de Plantas do Bioma Caatinga. 1º ed. João Pessoa: IMEA - INSTITUTO MEDEIROS DE EDUCAÇÃO AVANÇADA, 2020, v.1, p. 90-.
9. ALBUQUERQUE, L. G.; BORGES, M. G. S. A.; DIAS, J. V. B. Compartilhando Ciência: Relato de Experiência com Escolas Públicas e Privadas de João Pessoa. 1º ed. João Pessoa: IMEA - INSTITUTO MEDEIROS DE EDUCAÇÃO AVANÇADA, 2020, v.1, p. 145-.
10. BORGES, M. G. S. A.; DIAS, J. V. B., et al. Utilização de Testes de Sensibilidade e sua Importância no Tratamento de *Listeria Monocytogenes* e *Staphylococcus aureus*. 1º ed. João Pessoa: IMEA - INSTITUTO MEDEIROS DE EDUCAÇÃO AVANÇADA, 2020, v.1, p. 383-.

#### Trabalhos publicados em anais de eventos (resumo)

1. BORGES, M. G. S. A.; DIAS, J. V. B.; SOUZA, A. P. B. A Disseminação de *Klebsiella pneumoniae* Resistentes a Carbapenemase Fora do Ambiente Hospitalar. In: Congresso Acervo+, Acervo +, 2021. v.14. p.560 - 561
2. BORGES, M. G. S. A.; DIAS, J. V. B.; DINIZ - SILVA, H. T. ; RODRIGUES, J. B. S. Atividade Antimicrobiana da Própolis Vermelha e Resina Vegetal de *Dalbergia Ecastophyllum* (L) Taub. (Leguminosae). In: Congresso Acervo+, Revista Acervo +, 2021. v.14. p.722 - 723
3. DIAS, J. V. B.; BORGES, M. G. S. A.; DINIZ - SILVA, H. T. ; RODRIGUES, J. B. S. Propriedades Biológicas da Taioba (*Xanthosoma sagittifolium* (L.) Schott): Uma Revisão. In: Congresso Acervo +, 2021, Revista Acervo +, 2021. p.720 - 721

#### 4. Apresentação de trabalho e palestra

1. BORGES, M. G. S. A. Caracterização Química, Avaliação Antioxidante e Potencial Antimicrobiano do Extrato Etanólico de Geoprópolis frente cepas de *Staphylococcus aureus* produtoras de biofilme, 2022. (Seminário,Apresentação de Trabalho)
2. BELTRÃO, G. V. M.; BORGES, M. G. S. A.; ANJOS, A. S.; LIMA, M.; SILVA, L. A.; DINIZ NETO, H.; BARROS, D. B. Atividade antimicrobiana do *Allium Sativum* frente à *Candida albicans*, 2021. (Simpósio,Apresentação de Trabalho)
3. BORGES, M. G. S. A.; ANJOS, A. S.; LIMA, M. *Candida auris*: Desafio Diagnóstico e Terapêutico, 2021. (Simpósio,Apresentação de Trabalho)
4. BORGES, M. G. S. A. Potencial Antifúngico da Resina de Geoprópolis Contra Cepas do Gênero *Candida spp.*, 2021. (Simpósio,Apresentação de Trabalho)
5. LIMA, M.; BORGES, M. G. S. A.; ANJOS, A. S.; BELTRAO, G. V. M.; SILVA, L. A.; DINIZ NETO, H.; BARROS, D. B. Potencial Antimicrobiano da *Cynara scolymus* Aplicada ao Combate de *Fusobacterim nucleatum*, 2021. (Simpósio,Apresentação de Trabalho)

#### 6. Participação em Eventos

1. II Congresso Brasileiro de Doenças Infectocontagiosas, 2023. (Congresso)
2. 'I Encontro do PPGCB: A ciência como uma ferramenta da AGENDA 2030 para o desenvolvimento sustentável, 2022. (Seminário)
3. Congresso Acervo+, 2021. (Congresso)
4. Apresentação de Poster / Painel no(a) I Simpósio de Micologia, 2021. (Simpósio). *Candida auris*: Desafio Diagnóstico e Terapêutico.
5. III Simpósio de Proteínas Bioativas, 2021. (Simpósio). Atividade antimicrobiana do *Allium sativum* frente à *Candida albicans*.
6. III Simpósio de Proteínas Bioativas, 2021. (Simpósio). Potencial Antifúngico da *Lippia organoides* frente a cepas do gênero *Candida spp.*
7. III Simpósio de Proteínas Bioativas, 2021. (Simpósio). Potencial antimicrobiano da *Cynara scolymus* aplicada ao combate de *Fusobacterim nucleatum*.

## 7 REFERÊNCIAS

ANJOS, J.L.L.; RAMOS, A.B.B. ABELHAS NATIVAS: ANÁLISE SOBRE A PERCEPÇÃO DE ALUNOS DO ENSINO MÉDIO. **VI Congresso Internacional das Licenciaturas**, 2019.

AQUINO, I. S. Abelhas Nativas da Paraíba. **Editora Universitária - UFPB**. 91 p., 2006.

ARAÚJO, M. J. A. M.; BÚFALO, M. C.; CONTI, B.J.; FERNANDES JR, A.; TRUSHEVA, B.; BANKOVA, V.; SFORCIN, J.M. The chemical composition and pharmacological activities of geopropolis produced by *Melipona fasciculata* Smith in Northeast Brazil. **Journal of Molecular Pathophysiology**, v.4, p.12-20, 2015.

BANKOVA, V. (2005). Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. **Journal of Ethnopharmacology**. Bulgaria, v.100, p.114-117.

BARBOSA, K.B.F. et al. Estresse Oxidativo: conceitos, implicações e fatores modulatórios. **Rev. Nutr.**, Campinas, 23(4):629-643, 2010.

BATISTA, S.J.; SILVA, J.B.; COSTA, K.M.F.M.C.; TEÓFILO, T.S.; FÉLIX, N.S.; SILVA, F.H.A. Biological activity of geoprópolis produced by *Partamona cupira* (Meliponinae Apidae) no semiárido do nordeste brasileiro. **Society and Development**, 2020.

BECKER, K.; HU, Y.; BILLER-ANDORNO, N. Infectious diseases: a global challenge. **Int J Med Microbiol**, v.296(4/5):179-85, 2006.

BOMFIM, I.; OLIVEIRA, M.; FREITAS, B. **Biologia das abelhas**, 2017.

BONAMIGO, T. et al. Antioxidant, cytotoxic, and toxic activities of propolis from two native bees in Brazil: *Scaptotrigona depilis* and *Melipona quadrifasciata anthidioides*. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v.4, p. 1-12, 2017.

BRAGHINI, F. Efeitos do tratamento térmico e temperatura de armazenamento na qualidade e perfil de compostos fenólicos de méis de abelhas sem ferrão (Meliponini). **Tese de Doutorado**, Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Alimentos, Florianópolis, 2021.

BRASIL. PORTARIA M. S. 2616/98. Dispõe sobre: Programa de Controle de Infecção Hospitalar. Brasília (BR): **Ministério da Saúde**; 1998.

BRITO, P.D. Efeito de extratos de própolis verde e geoprópolis de abelha Canudo (*Scaptotrigona* sp.) e Jandaíra (*Melipona subnitida*) na resposta inflamatória e viabilidade de transplantes cutâneos alogênicos e autólogos. **Tese de Doutorado**, Programa de Pós Graduação em Ciências Animais, Universidade Federal Rural do Semi-Árido, 2020.

CAMARGO, J.M.F.; PEDRO, S.E.M. Meliponini Lepeletier, 1836. In, Moure JS, Urban D, Melo GAR (org) **Catálogo das Abelhas** (Hymenoptera, Apoidea) na Região Neotropical. Curitiba, UFPR, 2012.

CAMILO, M.B.O. Análise da atividade biológica de própolis de Uruçu (*Melipona scutellaris*) proveniente do estado da Bahia. **Dissertação de Mestrado**, Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Alfenas, 2008.

CARDINAULT N.; CAYEUX, M.O.; SERT, P.P. La propolis: origine, composition et propriétés. **Phytothérapie**, v.10, n.5, p. 298-304, 2012.

CASTRO, M.L.; CURY, J.; ROSALEN, P.L. Própolis do sudeste e nordeste do Brasil: influência da sazonalidade na atividade antibacteriana e composição fenólica. **Química Nova**, v.30, n.7, p.1512-1516, 2007.

CONSTATIN, C.R.; OLIVEIRA, H.G., ROESE, L.S.M.; PANCERA, M.R., SILVESTRE, W.P.; SIQUEIRA, G.R.; FERREIRA, N.R.; SARTIR, V.C. Evaluation of the antifungal activity of propolis extracts from stingless bees on phytopathogenic fungi. **Research, Society and Development**, v.11, n.6, 2022.

COSTA, J.R. Análise do sistema de criação da abelha *Melipona scutellaris* em Bonito - Pernambuco. **Trabalho de Conclusão de Curso**, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Bacharelado em Zootecnia, Recife, 2022.

CUNHA, I.B.S.; SAWAYA, A.C.H.F.; CAETANO, F.M.; et al. Factors that influence the yield and composition of Brazilian propolis extracts. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.15, p.964–970, 2004.

CUNHA, M. S. Composição química e atividade antitumoral da geoprópolis de *Melipona fasciculata* Smith. **Tese de Doutorado**, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/CCBS, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2017.

CUNHA, M.G.; SARDI, J.C.O.; FREIRES, I.A.; FRANCHIN, M.; ROSALEN, P.L. Antimicrobial, anti-adherence and antibiofilm activity against *Staphylococcus aureus* of a 4-phenyl coumarin derivative isolated from Brazilian geoprópolis. **Microbial Pathogenesis**, 2019.

Da Silva, E.C.C. et al. Constituintes fenólicos e atividade antioxidante de geoprópolis de duas espécies de abelha sem ferrão amazônicas. **Química Nova**, v. 36. n. 5, p. 628-633, 2013.

DESTRO, M.A.D.; SILVA, D.B.S. Estudo preliminar da presença de espécies de abelhas do grupo das meliponas em duas áreas do distrito federal: área em recuperação de paisagem e área urbana. **Monografia**, Universidade de Brasília, 2019.

**EMBRAPA**. Meio-Norte. Sistema de Produção, v.3, 2003.

FERNANDES JR, A.; LEOMIL, L.; FERNANDES, A. A. H.; SFORCIN, J. M. The antibacterial activity of propolis produced by *Apis mellifera* and Brazilian stingless bees. **J. Venom. Anim. Tox.**, v.7, n.2, 2001.

FRANCHIN, M.; CUNHA, M.G.; DENNY, C.; NAPIMOGA, M.H.; CUNHA, T.M.; KOO, H.; ALENCAR, S.M.; IKEGAKI, M.; ROSALEN, P.L. Bioactive fraction of georpopolis

from *Melipona scutellaris* decreases neutrophils migration in the antiinflammatory process: Involvement of nitric oxid pathway. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v.2013, p1-9, 2013.

FREITAS, C.P.; BILIBIO, D.; SANTOS, L.F.; BOTTON, N.Y; dos SANTOS, L.R. Atividade antioxidante da Própolis de Abelhas Jataí / Antioxidant activity Of Propolis of Jataí Bees. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v.4(1), p. 989–996, 2020.

FURTADO, D.M.F.; et al. Consumo de antimicrobianos e seu impacto na resistência bacteriana em um hospital público do estado do Pará, Brasil, de 2012 a 2016. **Rev Pan-Amaz Saúde**, vol.10, 2019.

FLEMMING, H. C. et al. Biofilms: An emergent form of bacterial life. **Nature Reviews Microbiology**, v.14, n.9, p.563–575, 2016.

FRANCO, S.L; BRUSCH, M.L; MOURA, L.P.P; BUENO, J.H.P. Avaliação Farmacognóstica da própolis da região de Maringá. **Rev Bras Farmacog**, n.9, p.1-10, 2000.

FILHO. F. A. S; CALDAS, F, R, L; MENDES, R. C. Atividades Antimicrobiana E Antioxidante De Extratos De Geoprópolis De Abelhas Melipona Subnitida (Jandaíra) Departamento de Pesquisa, Pós Graduação e Inovação, **Seminário de Iniciação Científica 2017 IFC-** Campos Juazeiro do Norte, 2017.

GOMES, B.B. O perfil dos meliponicultores e aspectos da criação de abelhas-sem-ferrão em Santa Catarina. **Trabalho de Conclusão de Curso**, Universidade Federal de Santa Catarina, 2021.

CHEUNG, G.Y.C.; BAE, J.S.; OTTO, M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus* , **Virulence**, 12:1, 547-569, 2021.

GUEMBE, M.; ALONSO, B.; LUCIO, J.; et al. Biofilm production is not associated with poor clinical outcomes in 485 patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. **Clinical Microbiology and Infection**, v.24, issue 6, p. 565-676, 2018.

**ICMBIO**. Catálogo Nacional de Abelhas-Nativas-Sem-Ferrão. Portaria nº665 de 3 de Novembro de 2021.

JAFFÉ, R.; POPE, N.; CARVALHO, A. T.; MAIA, U. M. et al. Bees for development: Brazilian survey reveals Fantihow to optimize stingless beekeeping. **PLoS One**, v.10, 2015.

KALIA, P.; et al. Efficacy of different extracts of propolis against *Salmonella enterica* serovar Typhimurium: In vitro and in vivo study. **Journal of Applied and Natural Science**, v.9, p.144 -149, 2017.

KERR, W. E.; CaARVALHO, G.A.; et al. Abelha uruçu – biologia, manejo e conservação. Belo Horizonte: **Fundação Acangaú**, 144 p., 1996.

KONEMAN, E.W.; ALLEN, S.D.; JANDA, W.M.; et al. Diagnóstico Microbiológico – Texto e Atlas Colorido. 5ed. Rio de Janeiro: **Medsa**, 2001.

KUMAZAWA, S.; HAMASAKA, T.; NAKAYAMA, T. Antioxidant activity of propolis of various geographic origins. **Food chemistry**, v.84, n.3, 329-339, 2004.

LIMA. M.V.D. Geopropolis produced by several species of bees: antimicrobial and antioxidant activities and determination of phenolic compounds. **Dissertation Master** Pos-Graduate Program in Pharmaceutical Sciences, Federal University of Pará, Belem, 2015.

LIMA, R. Características biológicas da geoprópolis de abelha social sem ferrão uruçu (*Melipona scutellaris* Latreille, 1811) proveniente da Baía do Iguapé-BA. **Dissertação de Mestrado**, Programa de Pós-Graduação em Ciências Agrárias, Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, 2013.

LINDAUER, M.; KERR, W.E. Communication between the workers of stingless bees. **Bee World**, v.41, n.2, p.29-41, 1960.

LOUREIRO, R.J.; et al. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Revista Portal Saúde Pública**, v. 34, p. 77-84, 2016.

MACEDO, A.; ABRAHAM, W.R. Can Infectious Biofilm be Controlled by Blocking Bacterial Communication? **Medicinal Chemistry**, v.5, n.6, p.517-528, 2009.

MAGIGAN, M. T.; MARTINKO, J.; BENDER, K.; BUCKLEY, D. **Microbiologia de Brock**. 14 ed. Porto Alegre: ARTMED, 2016.

MAILLARD, J.Y.; MCBAIN, A. Biofilm in healthcare settings and their control. **Lett Appl Microbiol**. v.68, n.4, p.268, 2019.

MARQUES, P.S.; SOUSA, J.L.; BRANDÃO, H.M. Influência de diferentes métodos de extração na avaliação de metabólitos secundários e atividade antioxidante na geoprópolis de abelhas sem ferrão coletada em Cruz das Almas- BA. **XXV Semana de Iniciação Científica da UFES**, 2021.

MENEZES, H. Propolis: Uma revisão dos recentes estudos de suas propriedades farmacológicas. **Arquivos do Instituto Biológico**, v.72, p.405-411, 2005.

MICHENER, C.D. The Bees of the World. Baltimore, The Johns Hopkins. Moore D. Honey bee circadian clocks: behavioral control from individual workers to whole-colony rhythms. **Journal of Insects Physiology**, v.47, p.843-857, 2007.

MORGUETTE, A.E.B.; SILVA, C.M.C.; BERTÃO, A.M.S. Potencial antimicrobiano de produtos naturais contra staphylococcus aureus de infecções de feridas. **Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa**, v. 38, n. especial, p. 218-236, 2022.

MORENO, M.I.N. et al. Comparison of the free radical-scavenging activity of propolis from several regions of Argentina. **Journal Ethnopharmacology**, v.71, p.109-114, 2000.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 3, p. 770–803, 2020.

NOGUEIRA NETO, P. A criação de abelhas indígenas sem ferrão. **Chácaras e quintais**, p.365, 1970.

NORONHA, V.T. Revestimentos de prata sobre superfícies silanizadas: avaliação de resistência química e adesão bacteriana. **Dissertação de Mestrado**, Programa de Pós Graduação em Biotecnologia de Recursos Naturais, Universidade Federal do Ceará, 2017.

NUNES, L.; et al. Size and shape in *Melipona quadrifasciata anthidioides* Lepeletier, 1836 (Hymenoptera; Meliponini), 2013.

OLIVEIRA, F.F.; RICHES, B.T.T. As abelhas nativas “sem ferrão” (Hymenoptera, Anthophila, Meliponini) e sua importância para a conservação ambiental. **Sociobiodiversidade da Reserva de Desenvolvimento Sustentável Amanã (1998-2018): 20 anos de pesquisas**, p.52-71, 2019.

OSTRÓ, A.; GONDOL, J.; HOLECKOVÁ, B.; HOLODA, E.; KALINÁCOVÁ, V.; BERGDOLL, M.S. Occurrence and characteristics of staphylococcal enterotoxin antibodies in gynecologic patients. **Ceska Gynekol.**, v.67, n.4, p. 210-5, 2002.

OTTO, M. Staphylococcal biofilms. **Microbiol Spectr**, v. 4, 2018.

PEREIRA, A.S.; et al. Própolis:100 anos de pesquisa e suas perspectivas futuras. **Química Nova**. Rio de Janeiro, v.25, n.2, p.321-326, 2002.

PEREIRA, F.A.N. Bioprospecção da geoprópolis de *Melipona fascicularis* Smith: estudo químico e avaliação da atividade antitumoral em linhagens de câncer de pulmão. **Dissertação de Mestrado**, Universidade Federal do Maranhão, 2022.

PERUZZOLO, M.C. Análises Transcricionais de genes candidatos a determinação de castas de abelhas melíferas (*Apis mellifera* L.). **Dissertação de Mestrado**, Universidade de São Paulo, 2021.

PINTO, H.A.S. Caracterização morfométrica de abelhas uruçú (*Melipona scutellaris*, Latreille, 1811) em meliponários da região nordeste. **Dissertação de Mestrado** apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ecologia e Conservação da Universidade Federal de Sergipe, 2013.

PIRANI, J. R.; CORTOPASSI-LAURINO, M. Flores e Abelhas em São Paulo. **EDUSP/FAPESP**, p.192, 1993.

POPOVA, M. et al. Comparative study of the biological activity of propolis from different geographic origin: a statistical approach. **Macedonian Pharmaceutical Bulletin**, v.50, p 9-14, 2004.

POPOVA, M.P.; BANKOVA, V.S.; et al. Chemical characteristics of poplar type propolis of different geographic origin\*. **Apidologie**, v.38, p.306– 311, 2007.

POPOVA, M.; TRUSHEVA, B.; BANKOVA, V. Propolis of stingless bees: a phytochemist's guide through the jungle of tropical biodiversity. **Phytomedicine**. DOI: 10.1016/J.PHYMED.2021.153098, 2021.

RAMOS, M.A. Estudo da flora microbiana em colméias de *Melipona Scutellaris*, Latreille, 1811. **Dissertação de Mestrado**, Programa de Pós Graduação em Genética e Bioquímica da Universidade Federal de Uberlândia, 1997.

RAVAL, Y.S.; Mohamed, A.; Zmuda, H.M.; Patel, R.; Beyenal, H. Hydrogen-Peroxide-Generating Electrochemical Scaffold Eradicates

Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Biofilms. **Global Challenges**, v. 3, n. 6, 2019.

RIFAI, S.; BARBANCON, V.; PREVOST, G.; WEBB, C.D. Synthetic exfoliative toxin A and B DNA probes for detection of toxigenic *Staphylococcus aureus* strains. **J Clin Microbiol.**, v.27: p.504, 1989.

RIZZI, C.C. Estudo in vitro da atividade antimicrobiana da própolis, clorexidina, hipoclorito de sódio e hidróxido de cálcio frente a *Enterococcus faecalis*. **Dissertação de Mestrado**, Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, 2005.

RODRIGUES, L.L.; SOUSA, M.M.D. de; SILVA, J.N.; VIANA, L.T.M.; GOMES, F. O.; SOUSA, C.R.N.; ANDRADE, F.S.; LIMA, A. Vinagreira (*HIBISCUS SABIDARIFFA*, L.): experiência do teor dos polifenóis totais e atividade antioxidante / Vinagreira (*HIBISCUS SABIDARIFFA*, L.): determinação do teor de polifenóis totais e atividade antioxidante. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n.11, p. 89305–89312, 2020.

RODRIGUES, A.S. Etnoconhecimento sobre abelhas sem ferrão: saberes e práticas dos índios Guarani M'Byá na Mata-Atlântica. **Dissertação de Mestrado**, Pós-Graduação em Ecologia de Agroecossistemas. Piracicaba, Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz (ESLQ), 2005.

RUBINHO, M.P.; CARVALHO, P.L.N.; REIS, A.L.L.E.; ALENCAR, S.M.; RUIZ, A.L.T.G.; IGEKAKI, M. A comprehensive characterization of polyphenols by LC-ESI-QTOF-MS from *Melipona quadrifasciata anthidioides* geopropolis and their antibacterial, antioxidant and antiproliferative effects. **Natural Product Research**, 2019.

SALATINO, A.; et al. Origin and chemical variation of Brazilian propolis. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v.2, p.33–38, 2005.

SLATINO, A.; PEREIRA, L.R.L.; SALATINO, M.L.F The emerging market of propolis of stingless bees in tropical countries. **Moj Food Processing and Technology**, v.7, n.2, p.27–29. doi:[10.15406/mojfpt.2019.07.00215](https://doi.org/10.15406/mojfpt.2019.07.00215), 2019.

SANCHES, W.S. Regional variation of composition and antibacterial activity of propolis from *Melipona quadrifasciata* (Hymenoptera, Apidae, Meliponini). **Dissertação de Mestrado**, Universidade de São Paulo, Brazil, 2022.

SEIFRIED, H. E. Oxidative stress and antioxidants: a link to disease and prevention? **Journal of Nutritional Biochemistry**, v.18, p.168-171, 2007.

SENN, L.; CLERC, O.; ZANETTI G.; et al. A superbactéria furtiva: o papel do transporte entérico assintomático na manutenção de um surto hospitalar de longo prazo de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina ST228 . **mBio**, v.7, 2016.

SFORCIN, J.M.; CONTI, B.J.; SANTIAGO, K.B.; CARDOSO, E.O.; et al. Própolis e geoprópolis. In: Própolis e geoprópolis: uma herança das abelhas . São Paulo: **Editora Unesp**, 2017, p 23-32. ISBN: 978-85-95461-81-9

SHARMA, A. et al. A review on Api-Products: current scenario of potential contaminants and their food safety concerns. **Food Control**, 145. doi:[10.1016/j.foodcont.2022.109499](https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2022.109499), 2023.

SILVA, W.P.; PAZ, J.R.L. . Abelhas sem ferrão: muito mais do que uma importância econômica. **Natureza on line**, v.10, n.3, p.146-152, 2012.

SILVA, J.B. Quantificação de fenóis, flavonóides totais e atividades farmacológicas de geoprópolis produzida pela abelha *Pebleia aff. flavocincta* no semiárido do Rio Grande do Norte. **Dissertação de Mestrado**, Programa de Pós Graduação em Ciência Animal, Universidade Federal Rural do Semiárido, 2016.

SILVA-FILHO, F.A.; CALDAS, F.R.L.; MENDES, R.C. Atividade antimicrobiana e antioxidante de extratos de geoprópolis de abelhas *Melipona subnidita* (jandaíra). **Seminário de Iniciação Científica**, Instituto Federal do Ceará, 2017.

SILVA, S.S.; Carvalho, J.W.P.; et al. Disruption of *Staphylococcus aureus* biofilms using rhamnolipid biosurfactants. **Journal of Dairy Science**, v. 100, n. 10, p.7864-7873, 2017.

SILVA, F.J.A.; AQUINO, I.S.; BARBOSA, A.S. et al. Comportamento de nidificação de *Melipona scutellaris* (Latreille, 1811). **Research, Society and Development**, v. 10, n. 7., 2021.

SOUZA, D.M.N.; OLINDA, R.G.; MARTINS, C.G.; ABRANTES, M.R.; et al. Prospecção Fitoquímica, Toxicidade In Vitro e Avaliação Das Atividades Anti-Radicalar E Antibacteriana Da Geopropolis Da Abelha Jandaíra. **Acta Veterinaria Brasilica**, v.9, n.2, p.134-140, 2015.

SOUSA, J.P.L.M.; PIRES, L.O.; PRUDÊNCIO, E.R.; SANTOS, R.F.; SANT'ANA, L.D.; FERREIRA, D.A.S.; CASTRO, R.N. Chemical study and antimicrobial potential of Brazilian propolis produced by different bee species. **Rev. Virtual Chem.**, v.11, n.5, p.1480-1497, 2019.

SUNG, S; CHOI, G; SHIN, B. External use of propolis for oral, skin, and genital diseases: a systematic review and meta-analysis. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 2017.

TAYLOR, T.A.; UNAKAL, C.G. *Staphylococcus aureus*. **StatPearls Publishing**, 2023.

TEIXEIRA, A.R.; FIGUEIREDO, A.F.C.; FRANÇA, R.F. Resistência bacteriana relacionada ao uso indiscriminado de antibióticos. **Revista Saúde em Foco**, 2019.

TEIXEIRA, R.S.T. Revisão da literatura sobre contaminação microbiológica em superfícies de contexto hospitalar. **Dissertação de Mestrado**, Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto, Portugal, 2020.

TRENTIN, D.S.; GIORDANI, R.B.; MACEDO, A.J. Biofilmes bacterianos patogênicos: aspectos gerais, importância clínica e estratégias de combate. **Revista Liberato**, v.14, n.22, p.113- 238, 2013.

VANNUCCHI, H.; MARCHINI, J.S. Nutrição Clínica. **Guanabara Koogan**, Rio de Janeiro, 2014.

VELIKOVA, M.; BANKOVA, V.; MARCUCCI, M.C.; TRAVETKOVA, I.; KUJUGIEV, A. Chemical composition and biological activity of propolis from Brazilian meliponinae. **Zeitschrift für Naturforschung**, v.55, p.785–789, 2000.

VIDAL, F.R. Impacto da formação de biofilme por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina na área da saúde humana. **Trabalho de conclusão de curso**, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil, 2020.

VILLAS-BÔAS, J. Manual Técnico: Mel de abelhas sem ferrão. **Instituto Sociedade, População e Natureza (ISPAN)**. Brasília, p.96, 2012.

ZAPOTOCZNA, M.; O'NEILL, E.; O'GARA, J.P. Untangling the Diverse and Redundant Mechanisms of *Staphylococcus aureus* Biofilm Formation. **PLoS Pathogens**, v.12, p.1–6, 2016.