Universidade Federal da Grande Dourados - UFGD
Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais - FCBA
Programa de Pós-Graduação em Entomologia e Conservação da Biodiversidade - PPGECB

Própolis de *Tetragonisca angustula* (Hymenoptera, Apidae, Meliponini): Caracterização química e avaliação do potencial antioxidante e modulador do metabolismo lipídico em adipócitos e *Caenorhabditis elegans*

Lidiane Renata Zocal dos Santos

Dourados – MS
Setembro – 2026

Universidade Federal da Grande Dourados - UFGD
Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais - FCBA
Programa de Pós-Graduação em Entomologia e Conservação da Biodiversidade - PPGECB

Lidiane Renata Zocal dos Santos

Própolis de *Tetragonisca angustula* (Hymenoptera, Apidae, Meliponini): Caracterização química e avaliação do potencial antioxidante e modulador do metabolismo lipídico em adipócitos e *Caenorhabditis elegans*

Tese apresentada à Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de doutora em Entomologia e Conservação da Biodiversidade.

Área de Concentração: Biodiversidade e Conservação

Orientadora: Prof. Dra. Jaqueline Ferreira Campos

Dourados – MS
Setembro – 2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

S237p Santos, Lidiane Renata Zocal Dos

Própolis de Tetragonisca angustula (Hymenoptera, Apidae, Meliponini): Caracterização química e avaliação do potencial antioxidante e modulador do metabolismo lipídico em adipócitos e Caenorhabditis elegans [recurso eletrônico] / Lidiane Renata Zocal Dos Santos. -- 2026.

Arquivo em formato pdf.

Orientadora: Jaqueline Ferreira Campos.

Tese (Doutorado em Entomologia e Conservação da Biodiversidade)-Universidade Federal da Grande Dourados, 2026.

Disponível no Repositório Institucional da UFGD em: https://portal.ufgd.edu.br/setor/biblioteca/repositorio

1. Bioprospecção. 2. Produtos apícolas. 3. Metabolismo lipídico. I. Campos, Jaqueline Ferreira. II. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.

ATA DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO APRESENTADA POR LIDIANE RENATA ZOCAL DOS SANTOS, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENTOMOLOGIA E CONSERVAÇÃO DA BIODIVERSIDADE, ÁREA DE CONCENTRAÇÃO "BIODIVERSIDADE E CONSERVAÇÃO".

Aos quatorze dias do mês de setembro do ano de dois mil e vinte e seis, às treze horas e trinta minutos, em sessão pública, realizou-se na Universidade Federal da Grande Dourados, a Defesa de Tese de Doutorado intitulada **"Própolis de *Tetragonisca angustula*: Caracterização química e avaliação do potencial antioxidante e modulador do metabolismo lipídico em adipócitos e *Caenorhabditis elegans*."**, apresentada pela pessoa doutoranda Lidiane Renata Zocal dos Santos, do Programa de Pós-graduação em Entomologia e Conservação da Biodiversidade, à Banca Examinadora constituída pelos membros: Prof.ª. Dr.ª Jaqueline Ferreira Campos/UFGD (presidente/orientadora), Prof.ª. Dr.ª Emilia Zoppas de Albuquerque/UFGD (membro titular interno), Prof.ª. Dr.ª Cláudia Andréa Lima Cardoso/UEMS (membro titular externo), Prof.ª. Dr.ª Debora da Silva Baldivia/UFGD (membro titular externo), Prof. Dr. Sikiru Olaitan Balogun/UFGD (membro titular externo). Iniciados os trabalhos, a presidência deu a conhecer à pessoa candidata e aos integrantes da banca as normas a serem observadas na apresentação da Tese. Após a pessoa candidata ter apresentado a sua Tese, os membros da Banca Examinadora fizeram suas arguições. Terminada a Defesa, a Banca Examinadora, em sessão secreta, passou aos trabalhos de julgamento, tendo a pessoa candidata obtido APROVAÇÃO. Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente ata, que vai assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Dourados/MS, 14 de setembro de 2026.

gov.br Documento assinado digitalmente
JAQUELINE FERREIRA CAMPOS
Data: 18/09/2026 10:58:06-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof.ª. Dr.ª Jaqueline Ferreira Campos
Presidente/orientadora

gov.br Documento assinado digitalmente
EMILIA ZOPPAS DE ALBUQUERQUE
Data: 18/09/2026 12:44:42-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof.ª. Dr.ª Emilia Zoppas de Albuquerque
Membro Titular Interno

gov.br Documento assinado digitalmente
CLAUDIA ANDREA LIMA CARDOSO
Data: 22/09/2026 12:22:12-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof.ª. Dr.ª Cláudia Andréa Lima Cardoso
Membro Titular Externo

gov.br Documento assinado digitalmente
DEBORA DA SILVA BALDIVIA
Data: 18/09/2026 11:20:44-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof.ª. Dr.ª Debora da Silva Baldivia
Membro Titular Externo

gov.br Documento assinado digitalmente
SIKIRU OLAITAN BALOGUN
Data: 22/09/2026 09:10:50-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof. Dr. Sikiru Olaitan Balogun
Membro Titular Externo

(PARA USO EXCLUSIVO DA PROPG)

ATA HOMOLOGADA PELA PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO DA UFGD
PROPG/UFGD

BIOGRAFIA DA ACADÊMICA

Lidiane Renata Zocal dos Santos, nascida em 05 de outubro de 1985, no município de Rio Branco – MT, é filha de Nair Zocal dos Santos e irmã de Alan Henrique Zocal e Aline Luiza Zocal. Concluiu o ensino médio no ano de 2003, na Escola Estadual Senador Mário Motta, localizada no município de Cáceres – MT.

Ingressou no ensino superior em 2012, no curso de Tecnologia em Biocombustíveis pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso, ampliando sua formação acadêmica ao iniciar, em 2016, a segunda graduação em Licenciatura em Química na mesma instituição. Durante a graduação, participou ativamente de grupos de pesquisa, congressos de âmbito nacional e publicações de trabalhos científicos, experiências que contribuíram significativamente para sua formação acadêmica e para o fortalecimento do interesse pela pesquisa científica.

Em abril de 2017, foi aprovada no processo seletivo do Programa de Pós-Graduação em Genética e Melhoramento de Plantas da Universidade do Estado de Mato Grosso, concluindo o mestrado em dezembro de 2019, com a defesa e aprovação da dissertação intitulada "Identificação de fontes de resistência do feijão comum ao fitopatógeno *Sclerotinia sclerotiorum (Lib.) de Bary"*.

Dando continuidade à sua trajetória acadêmica e à consolidação de sua formação científica, ingressou, no ano de 2022, no curso de doutorado pelo Programa de Pós-Graduação em Entomologia e Conservação da Biodiversidade (PPGECB), na Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), onde desenvolve suas atividades sob a orientação da professora doutora Jaqueline Ferreira Campos. Atualmente, integra o Grupo de Pesquisa em Biotecnologia e Bioprospecção Aplicada ao Metabolismo e Câncer (GEBBAM), desenvolvendo estudos sobre própolis de abelhas sem ferrão *Tetragonisca angustula*.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por me conceder força, sabedoria e perseverança para chegar até aqui. Por iluminar meus caminhos, renovar minhas esperanças nos momentos de dificuldade e me permitir concluir mais uma etapa tão importante da minha vida.

À minha mãe, Nair Zocal dos Santos, meu maior exemplo de força, amor e dedicação, agradeço por estar sempre ao meu lado, acreditando em mim e me incentivando a seguir em frente. Sua presença, seu carinho e suas palavras de apoio foram fundamentais para que eu não desistisse diante dos desafios. Aos meus irmãos, Alan Henrique Zocal e Aline Luiza Zocal, agradeço pelo carinho, apoio e por fazerem parte da minha caminhada. Ter vocês em minha vida tornam essa trajetória mais especial.

À minha orientadora, Professora Dra. Jaqueline Ferreira Campos, expresso minha profunda gratidão por todos esses anos de orientação, confiança e aprendizado. Agradeço pela oportunidade de fazer parte de sua equipe, por permitir que eu desse continuidade à minha formação acadêmica por meio do doutorado. Sou muito grata por todos os ensinamentos, pela paciência, pela compreensão e por cada oportunidade que contribuíram para o meu crescimento profissional e pessoal. Tenho grande admiração e respeito pela profissional e pela pessoa que é, e sou imensamente grata por tê-la em minha vida e por compartilhar comigo uma parte tão importante da minha trajetória.

À Professora Dra. Kely de Picoli Souza e ao Professor Dr. Edson Lucas dos Santos, agradeço pelos ensinamentos, e por todo o conhecimento compartilhado ao longo dessa caminhada. Agradeço também pelo compromisso com a formação dos alunos e pela dedicação ao desenvolvimento das pesquisas realizadas no grupo.

Ao Grupo de Estudos em Biotecnologia e Bioprospecção Aplicados ao Metabolismo e câncer (GEBBAM), agradeço pela oportunidade de desenvolver este trabalho em um ambiente de aprendizado, colaboração e companheirismo. Aos meus companheiros de laboratório**,** Dr**.** Daniel Leite, Emília Papaya, Isabella Giunco, Alércio e aos mestrandos Igor Victor da Silva, Vitor Simon, Matheus, e Wellington Botelho, agradeço pela parceria, pelo auxílio nos experimentos, pela troca de conhecimentos e pela colaboração ao longo do desenvolvimento deste trabalho. Cada contribuição, seja científica ou pessoal, fez parte desta caminhada.

Aos alunos de iniciação científica, agradeço pela colaboração, dedicação e disposição em aprender e contribuir com as atividades do laboratório. Em especial, à mestranda Maria Victoria Benites agradeço por toda a parceria, auxílio e disponibilidade ao longo dos experimentos. Sua colaboração foi muito importante para a realização deste trabalho.

Aos membros da banca examinadora, agradeço pela disponibilidade, pelo tempo dedicado à avaliação deste trabalho e, principalmente, pelas contribuições, sugestões e apontamentos que possibilitaram seu aprimoramento.

À Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD) e ao Programa de Pós-Graduação em Entomologia e Conservação da Biodiversidade, agradeço pela oportunidade de realizar meu doutorado, pela formação proporcionada e por todo o conhecimento adquirido ao longo dessa trajetória. Aos professores do programa e a todos aqueles que contribuíram para minha formação acadêmica, agradeço pelos ensinamentos, pela dedicação e pelas experiências compartilhadas.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES**)**, agradeço pela concessão da bolsa de estudos, que contribuiu para a realização e continuidade deste doutorado.

Por fim, agradeço a todas as pessoas que, de alguma maneira, fizeram parte desta caminhada e contribuíram para que eu chegasse até aqui. Cada palavra de incentivo, cada gesto de carinho, cada ensinamento e cada ajuda foram importantes para a realização deste sonho.

A todos, minha sincera gratidão.

“Tudo tem o seu tempo determinado, e há tempo para todo propósito debaixo do céu.”
(Eclesiastes 3:1)

Própolis de *Tetragonisca angustula* (Hymenoptera, Apidae, Meliponini): Caracterização química e avaliação do potencial antioxidante e modulador do metabolismo lipídico em adipócitos e *Caenorhabditis elegans*

RESUMO

A obesidade é uma doença inflamatória crônica, multifatorial e uma epidemia global associada ao desenvolvimento de diversas doenças crônicas não transmissíveis. Diante das limitações de eficácia e dos efeitos adversos relacionados às terapias farmacológicas atualmente disponíveis, tem aumentado o interesse pela investigação de produtos naturais e compostos bioativos como fontes de novas estratégias para o controle de alterações metabólicas. Dentre essas fontes, a própolis de abelhas sem ferrão destaca-se por apresentar composição química diversificada, incluindo compostos fenólicos, flavonoides e diterpenos fenólicos, associados a diferentes atividades biológicas, entre elas a ação antioxidante e a modulação do metabolismo lipídico. Em especial, a abelha *Tetragonisca angustula* (jataí), amplamente distribuída na América Latina, produz uma própolis com características químicas particulares e relevante interesse científico. Neste contexto, este estudo teve como objetivo caracterizar a composição química do extrato etanólico de própolis de *T. angustula* (EEP-Ta) e avaliar sua atividade antioxidante, segurança biológica e potencial modulador do metabolismo lipídico *in vitro*, em células 3T3-F442A, e *in vivo*, no modelo experimental *Caenorhabditis elegans*. A caracterização química foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada ao detector de arranjo de diodos (CLAE-DAD), possibilitando a identificação de catequina, luteolina, ácido cinâmico, kaempferol e carnosol. O potencial antioxidante foi determinado pelos ensaios ABTS$^{\bullet+}$ e FRAP, enquanto o efeito protetor frente ao dano oxidativo foi avaliado utilizando albumina sérica bovina (BSA) submetida à oxidação induzida por AAPH. A viabilidade celular foi investigada pelo método de MTT em pré-adipócitos 3T3-F442A, e a segurança biológica *in vivo* foi avaliada em *C. elegans*. O efeito do EEP-Ta sobre o acúmulo lipídico foi investigado nas células 3T3-F442A submetidas à diferenciação adipocitária e em *C. elegans*, utilizando a coloração com Oil Red O. Como resultados, o EEP-Ta apresentou atividade antioxidante e efeito protetor frente à oxidação da BSA, além de não comprometer a viabilidade das células 3T3-F442A nem os parâmetros biológicos avaliados em *C. elegans* nas condições experimentais empregadas. Quanto ao metabolismo lipídico, o tratamento com EEP-Ta promoveu redução do acúmulo de lipídios nas células 3T3-F442A diferenciadas, com reduções aproximadamente 18 %, 16 % e 21 % nas concentrações de 25, 50 e 100 μg/mL, respectivamente. Nos nematoides *C. elegans*, as reduções foram de aproximadamente 8 %, 8 % e 6,5 % nas concentrações de 25, 50 e 100 μg/mL em comparação aos respectivos grupos controle. Esses resultados indicam que o EEP-Ta apresenta atividade biológica associada à proteção contra processos oxidativos e à modulação do armazenamento lipídico em diferentes modelos experimentais. Em conjunto, os resultados ampliam o conhecimento sobre a composição química e as propriedades biológicas da própolis de *T. angustula*, destacando o EEP-Ta como fonte de compostos bioativos de interesse para investigações relacionadas ao metabolismo lipídico, ao estresse oxidativo e às alterações metabólicas associadas à obesidade.

Palavras-chave: Bioprospecção, Produtos apícolas, Metabolismo lipídico

Tetragonisca angustula Propolis (Hymenoptera, Apidae, Meliponini): Chemical Characterization and Evaluation of Its Antioxidant Potential and Modulatory Effects on Lipid Metabolism in Adipocytes and *Caenorhabditis elegans*

ABSTRACT

Obesity is a chronic, multifactorial inflammatory disease and a global epidemic associated with the development of several non-communicable chronic diseases. Given the limitations in the efficacy and adverse effects associated with currently available pharmacological therapies, increasing attention has been directed toward the investigation of natural products and bioactive compounds as sources of new strategies for the management of metabolic alterations. Among these sources, propolis produced by stingless bees stands out for its diverse chemical composition, including phenolic compounds, flavonoids, and phenolic diterpenes, which are associated with different biological activities, including antioxidant activity and modulation of lipid metabolism. In particular, the stingless bee *Tetragonisca angustula* (jataí), widely distributed throughout Latin America, produces propolis with distinctive chemical characteristics and considerable scientific interest. This study aimed to characterize the chemical composition of the ethanolic extract of *T. angustula* propolis (EEP-Ta) and to evaluate its antioxidant activity, biological safety, and potential to modulate lipid metabolism *in vitro*, using 3T3-F442A cells, and *in vivo*, using the experimental model *Caenorhabditis elegans*. Chemical characterization was performed by high-performance liquid chromatography coupled to a diode-array detector (HPLC-DAD), enabling the identification of catechin, luteolin, cinnamic acid, kaempferol, and carnosol. Antioxidant activity was determined using the $ABTS^{\bullet+}$ and FRAP assays, while the protective effect against oxidative damage was evaluated using bovine serum albumin (BSA) subjected to AAPH-induced oxidation. Cell viability was investigated using the MTT assay in 3T3-F442A preadipocytes, and *in vivo* biological safety was evaluated in *C. elegans*. The effect of EEP-Ta on lipid accumulation was investigated in 3T3-F442A cells subjected to adipocyte differentiation and in *C. elegans* using Oil Red O staining. EEP-Ta exhibited antioxidant activity and a protective effect against BSA oxidation, without compromising the viability of 3T3-F442A cells or the biological parameters evaluated in *C. elegans* under the experimental conditions employed. Regarding lipid metabolism, EEP-Ta treatment significantly reduced lipid accumulation in differentiated 3T3-F442A, with reductions of approximately 18%, 16%, and 21% at concentrations of 25, 50, and 100 µg/mL, respectively, while in nematodes, the reductions were approximately 8%, 8%, and 6.5% at concentrations of 250, 500, and 1,000 µg/mL, respectively compared with their respective control groups. These results indicate that EEP-Ta exhibits biological activity associated with protection against oxidative processes and modulation of lipid storage in different experimental models. Overall, the results contribute to expanding knowledge regarding the chemical composition and biological properties of *T. angustula* propolis, highlighting EEP-Ta as a source of bioactive compounds of interest for investigations into lipid metabolism, oxidative stress, and metabolic alterations associated with obesity.

Keywords: Bioprospecting; Bee products; Lipid metabolism.

.

LISTA DE FIGURAS

Revisão bibliográfica

Figura 1. Representação da distribuição global das abelhas, no mundo.....34
Figura 2. Espécie de abelha sem ferrão *Tetragonisca angustula*..... 38
Figura 3. Entrada do ninho da espécie de abelha sem ferrão *Tetragonisca angustula*.....39
Figura 4. Produtos apícolas de abelhas sem ferrão: mel, própolis, cera de abelha 40
Figura 5. Própolis de *Tetragonisca angustula*..... 41
Figura 6. Cera pura da abelha *Tetragonisca angustula*..... 42
Figura 7. *Caenorhabditis elegans* utilizado como organismo modelo em pesquisa biológica.....48

Artigo: Própolis de abelhas sem ferrão jataí (*Tetragonisca angustula*) protege contra danos oxidativos em proteínas e reduz acúmulo de lipídios em *Caenorhabditis elegans.*

Figura 1. Perfil cromatográfico do extrato etanólico de própolis de *Tetragonisca angustula* (EEP-Ta), analisado por HPLC-DAD a 300 e 350 nn. Os compostos identificados correspondem a:1- catequina; 350nn:1- Luteolina, 2- ácido cinâmico,3 -kaempferol e 4- carnosol.....11
Figura 2. Efeito do extrato etanólico de própolis de *Tetragonisca angustula* (EEP-Ta) sobre a integridade da albumina sérica bovina (BSA) submetida ao estresse oxidativo induzido por 2,2-azobis (2-amidinopropano) di-hidrocloreto (AAPH).....11
Figura 3. Percentual de viabilidade celular de pré-adipócitos 3T3-F442A incubados com o extrato etanólico de própolis de *Tetragonisca angustula* (EEP-Ta) 13
Figura 4. Efeito do extrato etanólico de própolis de *Tetragonisca angustula* (EEP-Ta) sobre o acúmulo de lipídios em células 3T3-F442A induzidas à diferenciação adipocitária.....14
Figura 5. Viabilidade de *Tetragonisca angustula* tratados com EEP-Ta.....15
Figura 6. Efeito do extrato etanólico de própolis de *Tetragonisca angustula* (EEP-Ta) sobre o acúmulo de lipídeos em *Caenorhabditis elegans* (N2) 17

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais compostos fenólicos identificados na própolis de abelhas sem ferrão e suas respectivas atividades biológicas.....20
Tabela 2 - Componentes bioativos da própolis e seus efeitos em diferentes condições médicas.....33

Artigo: Própolis de abelhas sem ferrão jataí (*Tetragonisca angustula*) protege contra danos oxidativos em proteínas e reduz acúmulo de lipídios em *Caenorhabditis elegans.*

Tabela 1 - Composição química do extrato etanólico de própolis de *Tetragonisca angustula* (EEP-Ta).....11
Tabela 2 - Atividade *in vitro* de eliminação do radical livre ABTS•$^{+}$ do extrato etanólico de própolis de *Tetragonisca angustula* (EEP-Ta).....11
Tabela 3 - Atividade *in vitro* de FRAP do extrato etanólico de própolis de *Tetragonisca angustula* (EEP-Ta).....12

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3T3-F442A – linhagem celular e pré-adipócitos

ABTS - Ácido 2,2'-azinobis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico)

AMPK – Quinase dependente de AMK

Amax. – Concentração correspondente à atividade antioxidante máxima

AKT - Proteína quinase B

BHT - butylated hydroxytoluene

***C. elegans* -** *Caenorhabditis elegans*

CAT – Catalase

CAPE - Caffeic Acid Phenethyl Est

CO_2 - Dióxido de Carbono

DPPH – 2,2-difenil-1-picril-hidrazil

DMEM - *Dulbecco Modified Medium*

DNA - Ácido desoxirribonucleico

DCNTs – Doenças crônicas não transmissíveis

E. coli – *Escherichia coli*

EEP – Extrato etanólico de própolis

EEP-Ta - Extrato etanólico de própolis de *T. angustula*

EPM – Erro padrão da média

ERO – Espécies reativas de oxigênio

FRAP – Ferric Reducing Antioxidant Power

g- Grama

GPx – Glutationa peroxidase

GSH – Glutationa reduzida

gst-4 – Glutationa S-transferase 4

H – Hidrogênio

H_2O – Água

H_2O_2 - Peróxido de hidrogênio

HDL - Lipase sensível ao hormônio

IL-6 – Interleucina 6

IL-8 - Interleucina 8

IC_{50} - Concentração necessária para inibir 50% dos radicais livres

IGF-1 - Fator de crescimento semelhante à insulina/insulina 1

Kg – Quilograma

LDL - Lipoproteína de baixa densidade

MDA – Malondialdeído

MAPK - Proteínas quinases ativadas por mitógenos

Mg – miligrama

M – Molar

MTT- Brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difenil tetrazólio

mTOR - Alvo da rapamicina em mamíferos

NF-κB – Fator nuclear kappa B

Nrf2 – Fator nuclear relacionado ao fator eritroide 2

NGM - Meio de crescimento de nematoides

PPARγ – Receptor ativado por proliferador de peroxissoma γ

PPAR – Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama

PI3K – Fosfatidilinositol 3 - quinase

SOD – Superóxido dismutase

SREBP-1C - Proteína de ligação ao elemento em resposta ao esterol

TAU – Proteína do microtúbulo

TNF-α – Receptor ativado por proliferador de peroxissoma γ

UV- Ultravioleta

µg - Micrograma

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 13

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 15

2.1. Obesidade como uma doença metábolica 16

2.1.2. Fisiologia da obesidade..... Error! Bookmark not defined.

2.1.3. Estresse oxidativo na obesidade 37

2.2. METABOLISMO LIPÍDICO E VIAS MOLECULARES 24

2.2.1. Lipogênese 46

2.2.2. Lipólise e β-oxidação 27

2.3. Mecanismos antioxidantes. ..... Error! Bookmark not defined.

2.2.4. Obesidade, disfunção metabólica e intervenção com produtos apícolas ..... Error! Bookmark not defined.

3. POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS PRODUTOS APÍCOLAS E FONTES DE COMPOSTOS BIOATIVOS 30

4. Abelhas..... 33

4.1. *Tetragonisca angustula* 37

4.1.2. Atividade bioativa e capacidade antioxidante da própolis..... 46

5. *Caenorhabditis elegans* COMO MODELO EXPERIMENTAL AVANÇADO PARA ESTUDOS DE PRODUTOS NATURAIS 47

6. OBJETIVOS 50

6.1. GERAL 50

6.2. ESPECÍFICOS 50

7. HIPÓTESE..... 50

REFERÊNCIAS 51

Própolis de abelhas sem ferrão jataí (*Tetragonisca angustula)* protege contra danos oxidativos em proteínas e reduz acúmulo de lipídeos *Caenorhabditis elegans*

Resumo..... 2

1. Introdução..... 5

2. Material e Métodos..... 5

2.1 Preparo do extrato hidroetanolico de própolis de *Tetragonisca angustula*..... 5

2.2 Caracterização química..... 6

2.3 Atividade antioxidante *in vitro*..... 6

2.3.1 Ensaio de Eliminação de Radicais Livres ABTS•+..... 6

2.3.2 Ensaio de Poder Antioxidante Redutor Férrico (FRAP)..... 6

2.3.3 Oxidação de proteínas 7

2.4 Atividade *in vitro* em adipócitos 7

2.4.1 Cultivo da linhagem celular 3T3-F442A 7
2.4.2 Ensaio de viabilidade celular 7
2.4.3 Avaliação do acúmulo de lipídeos *in vitro*.....8
2.5 Atividade *in vivo* em *Caenorhabditis elegans*.....9
2.5.1 Cultivo de *C. elegans*.....9
2.5.2 Ensaio de toxicidade subcrônica 9
2.5.3 Acúmulo de lipídeos *in vivo*.....9
2.6 Análise estatística 10
3. Resultados.....10
3.1 Caracterização química.....10
3.2 Atividade antioxidante *in vivo*.....11
3.2.1 Eliminação de Radicais Livres ABTS $\bullet^{+}$.....11
3.2.2. Poder Antioxidante Redutor Férrico (FRAP).....12
3.2.3 Oxidação de proteína 12
3.3 Viabilidade celular em pré-adipócito 3T3-F442A.....13
3.4 Acúmulo de lipídeos *in vitro*.....14
3.4 Toxicidade subcrônica em *C. elegans* 15
3.5 Acúmulo de lipídeos em *C.elegans*.....16
4. Discussão.....16
5. Conclusão.....19
6.Referências..... 20

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é reconhecida como uma das condições de saúde mais preocupantes do século XXI, sendo caracterizada como uma doença inflamatória crônica e multifatorial, que resulta do acúmulo excessivo de tecido adiposo no organismo (WHO, 2023). Considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) uma epidemia global, a obesidade apresenta taxas crescentes em praticamente todos os países e faixas etárias, configurando-se como um dos principais desafios contemporâneos de saúde pública (Ng et al., 2014).

Estudos epidemiológicos demonstram que, desde 1975, a prevalência mundial de obesidade quase triplicou, afetando mais de 890 milhões de adultos e, em média, cerca de 390 milhões de crianças e adolescentes até 2022 (WHO, 2023). Esse cenário evidencia não apenas a magnitude do problema, mas também sua expansão contínua em países de baixa, média e alta renda, demonstrando que a obesidade não é restrita a contextos de abundância alimentar, mas também se relaciona a fatores socioeconômicos, culturais e ambientais (NCD-RisC, 2021).

No Brasil, os dados também são alarmantes. Segundo Vigitel (2023), cerca de 22,8 % da população adulta encontra-se obesa, enquanto mais de 60% apresentam excesso de peso, com prevalências ainda mais elevadas em grandes centros urbanos (Ministério da Saúde, 2023). Além disso, observa-se uma tendência crescente da obesidade infantil e adolescente, o que acarreta sérias implicações para o futuro, uma vez que o excesso de peso precoce está associado a maior risco de manutenção da qualidade de vida adulta, assim como ao desenvolvimento antecipado de doenças metabólicas (Nascimento et al., 2020). Nesse contexto, estudos mostram que a obesidade está associada à redução de 2 à 4 anos de expectativa de vida, em indivíduos com índices de massa corporal entre 30 e 35 kg/m², podendo alcançar aproximadamente 10 anos em caso de obesidade grave (IMC $\geq$ 40 kg/m²), principalmente em decorrência de complicações cardiometabólicas (Di Angelantonio et al., 2016; NCD – RisC, 2021).

A obesidade está diretamente associada ao aumento da morbimortalidade, sendo considerada fator de risco para diversas doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), como diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemias, aterosclerose, doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer (Hall et al., 2019). Além disso, o excesso de tecido adiposo está associado à resistência à insulina, inflamação crônica de baixo grau e aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROS), que favorecem o estresse oxidativo, e que desencadeiam disfunções metabólicas (Furukawa et al., 2017).

Esse quadro reflete a complexidade multifatorial, uma vez que a obesidade é resultante da interação entre diversos fatores, incluindo alimentação inadequada, sedentarismo, predisposição genética, alteração hormonal, microbiota intestinal e estresse psicológico

(Heymsfield & Wadden, 2017). Nesse sentido, a abordagem terapêutica demanda estratégias integradas, que incluem ações de prevenção, educação alimentar, incentivos à prática de atividades físicas, intervenções farmacológicas e, em casos mais graves, procedimentos cirúrgicos (Garvey et al., 2016).

Apesar dos avanços nos conhecimentos sobre a fisiopatologia da obesidade, as opções terapêuticas atualmente disponíveis ainda apresentam limitações significativas. Os fármacos antiobesidade estão frequentemente associados a efeitos colaterais, como alterações gastrointestinais, cardiovasculares e psiquiátricas, além de apresentar eficácia limitada à longo prazo (Khera et al., 2016). Em relação às abordagens as intervenções cirúrgicas, a bariátrica é considerada uma intervenção eficaz para a obesidade grave e para o controle das comorbidades metabólicas, entretanto, sua indicação é restrita a casos específicos, porque envolve riscos pré-operatórios e demanda de acompanhamento clínico e nutricional contínuo ao longo da vida (Schauer et al., 2017).

Diante desse cenário, cresce a busca por alternativas terapêuticas mais seguras, eficazes e acessíveis, com destaque para os produtos naturais e compostos bioativos derivados de plantas e animais (Ganesan et al., 2018; Anjum et al., 2019). Esses recursos apresentam potencial como agentes moduladores de processos inflamatórios relacionados à obesidade, sendo amplamente investigados em diferentes modelos experimentais e clínicos.

No contexto específico da obesidade, diversos estudos têm demonstrado que diferentes classes de compostos naturais como flavonoides, ácidos fenólicos, terpenoides e polissacarídeos apresentam capacidade de modular processos envolvidos na adipogênese, lipogênese, inflamação e estresse oxidativo (Huang et al., 2016). Flavonoides, por exemplo, podem reduzir a diferenciação de pré-adipócitos, estimular a oxidação de ácidos graxos e melhorar a sensibilidade à insulina, contribuindo para o equilíbrio metabólico (Martins et al., 2022).

Entre os produtos naturais mais estudados, destacam-se os derivados apícolas, em especial a própolis, que possui uma elevada concentração de compostos fenólicos e flavonoides, conferindo-lhe uma diversidade química notável, determinada pela flora visitada pelas abelhas e pela espécie de abelha, resultando em variações significativas quanto à sua composição química e atividade biológica (Castro et al., 2019).

Pesquisas recentes indicam que a própolis pode exercer efeitos benéficos na prevenção e no tratamento da obesidade por meio de diferentes mecanismos, incluindo a redução do acúmulo de lipídios, modulação da microbiota intestinal, diminuição da inflamação de baixo grau e aumento da atividade antioxidante (Silva et al., 2020). Além disso, extratos de própolis

tem demonstrado capacidade de regular vias de sinalização celular envolvidas no metabolismo lipídico e energético, como AMPK (Quinase dependente de AMP), PPARγ (Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma) e Nrf2 (Fator nuclear relacionado ao fator eritroide 2), reforçando seu potencial como agente terapêutico (Borges et al., 2022).

No Brasil, a diversidade de abelhas nativas sem ferrão e a riqueza da flora tropical tornam a própolis um recurso promissor, tanto do ponto de vista científico quanto econômico. Espécies dos gêneros *Melipona*, *Scaptotrigona*, *Plebeia* e *Tetragonisca* merecem destaque porque produzem própolis com composição diferenciada, rica em flavonoides e terpenos, dentre outros compostos bioativos com atividade antioxidante e anti-inflamatória comprovada (Vit et al., 2018; Bankova et al., 2019).

Dentre as espécies de abelhas sem ferrão, *Tetragonisca angustula* (Hymenoptera, Apidae, Meliponini), conhecida popularmente como jataí, apresenta elevada relevância ecológica pela atuação na polinização e potencial bioprospectivo de seus produtos apícolas.Neste contexto, a avaliação do potencial antiobesidade da própolis da abelha *T. angustula* representa uma contribuição relevante para o avanço do conhecimento em produtos naturais com aplicações terapêuticas. Ao explorar seus efeitos em parâmetros essenciais como deposição lipídica e estresse oxidativo, este estudo busca compreender de maneira integrada os impactos metabólicos e antioxidantes do extrato da própolis da abelha jataí.

Os resultados obtidos poderão fornecer subsídios para o desenvolvimento de produtos nutracêuticos e terapias inovadoras, direcionados ao manejo da obesidade e suas comorbidades. Paralelamente, esta pesquisa valoriza a biodiversidade brasileira e reforça a importância da meliponicultura sustentável, contribuindo para a conservação ambiental, o fortalecimento da economia local e a promoção de práticas que conciliem saúde humana e preservação dos recursos naturais.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Obesidade como uma doença metabólica

A obesidade é reconhecida como uma doença crônica, complexa, multifatorial e progressiva, caracterizada pelo excesso de adiposidade corporal associado a alterações funcionais que comprometem a manutenção da homeostase metabólica e aumentam o risco de desenvolvimento de múltiplas complicações clínicas (RUBINO et al., 2025). Essa compreensão representa uma mudança significativa em relação à visão tradicional da obesidade como uma condição definida exclusivamente pelo aumento do peso corporal, uma vez que evidências recentes demonstram que o impacto da doença está relacionado principalmente à quantidade, distribuição da adiposidade, bem como às alterações funcionais e metabólicas decorrentes da expansão excessiva do tecido adiposo (RUBINO et al., 2025).

Durante décadas, o índice de massa corporal (IMC) foi utilizado como principal parâmetro para classificação da obesidade em estudos epidemiológicos e na prática clínica, entretanto, o avanço do conhecimento científico demonstrou que esse indicador apresenta limitações, pois não representa diretamente a composição corporal, a distribuição da gordura ou a presença de alterações funcionais associadas ao excesso de adiposidade (BLÜHER, 2019). Dessa forma, a definição contemporânea da obesidade considera não apenas a quantidade de gordura acumulada, mas principalmente a presença de alterações funcionais decorrentes desse acúmulo e seu impacto sobre a saúde metabólica (RUBINO et al., 2025).

A obesidade resulta da interação entre múltiplos fatores, como predisposição genética, alterações epigenética, hábitos alimentares, sedentarismo, modificações no estilo de vida, dentre outros. Essa complexa interação interfere nos mecanismos responsáveis pela regulação do balanço energético, controle da ingestão alimentar e armazenamento de nutrientes, favorecendo um estado persistente de desequilíbrio metabólico (BLÜHER,2019; RUFINO et al.,2025).

Nesse contexto, o tecido adiposo exerce um papel central na fisiopatologia da obesidade, que é reconhecido como um órgão endócrino e imunometabólico ativo, capaz de secretar adipocinas, citocinas e mediadores lipídicos envolvidos na regulação do metabolismo energético, inflamação e comunicação entre diferentes órgãos (CHAVAKIS; ALEXAKI; FERRENATE, 2023).

A expansão desregulada do tecido adiposo está associada principalmente a hipertrofia dos adipócitos, alterações na matriz extracelular, comprometimento da vascularização e mudanças no microambiente celular (HAGBERG; SPALDING, 2024). Essas alterações favorecem a instalação da disfunção adipocitária, caracterizada pela alteração da secreção de adipocinas, aumento da liberação de ácidos graxos livres e ativação de vias relacionadas à

inflamação e ao estresse metabólico (CHAVAKIS; ALEXAKI; FERRANTE, 2023; KAHN; WANG, 2023).

Além da quantidade de tecido adiposo, sua distribuição corporal influencia diretamente o risco metabólico associado à obesidade. O tecido adiposo visceral apresenta maior associação com complicações metabólicas quando comparado ao tecido adiposo subcutâneo, devido a sua maior atividade inflamatória, maior liberação de ácidos graxos livres, e influência sobre órgãos como o fígado (RUBINO e tal., 2025; KAHN; WANG,2023).

A disfunção do tecido adiposo promove também alterações na comunicação entre adipócitos e células imunológicas, favorecendo o recrutamento e ativação de células inflamatórias, especialmente macrófagos (ACKS; LUMENG, 2024). Em condições de obesidade, ocorre uma alteração do equilíbrio imunológico local, resultando em um aumento da produção de mediadores pró-inflamatórios e estabelecimento de um estado inflamatório persistente (CHAVAKIS; ALEXAKI; FERRANTE, 2023).

A inflamação metabólica, também denominada metainflamação, caracteriza-se por uma resposta inflamatória crônica de baixa intensidade associada ao excesso nutricional e à expansão disfuncional do tecido adiposo (SOTÁK et al., 2025). Diferentemente da inflamação aguda, esse processo promove ativação contínua de vias imunológicas e metabólicas, contribuindo para a manutenção das alterações características da obesidade (CHAVAKIS; ALEXAKI; FERRANTE, 2023; KAHN; WANG, 2023).

Os mediadores inflamatórios produzidos pelo tecido adiposo podem interferir na sinalização metabólica celular, prejudicando principalmente a ação da insulina nos tecidos periféricos (SAMUEL; SHULMAN, 2016). Esse processo contribui para o desenvolvimento da resistência à insulina, uma alteração metabólica fundamental na progressão da obesidade e no aumento do risco de diabetes *mellitus* tipo 2 (COSSINS et al., 2023).

A resistência à insulina provoca alterações integradas em diferentes tecidos metabólicos, no músculo esquelético, reduz a captação de glicose; no fígado, favorece alterações no metabolismo da glicose e dos lipídeos; e no tecido adiposo, promove aumento da liberação de ácidos graxos livres (SAMUEL; SHULMAN, 2021). Esse conjunto de alterações contribui para a instalação de um estado metabólico caracterizado por hiperinsulinêmica compensatória, dislipidemia e comprometimento progressivo da homeostase energética (COSSINS et al., 2023).

Outro mecanismo importante associado à obesidade é o desequilíbrio oxidativo. O excesso de nutrientes, relacionado ao aumento da atividade metabólica celular e alteração na função mitocondrial, favorece a produção de espécies reativas de oxigênios (EROs) (HAJAM

et al., 2022). Quando a geração dessas moléculas excede a capacidade antioxidante celular, ocorre o estresse oxidativo, processo relacionado à disfunção metabólica e amplificação da resposta inflamatória (MURPHY, 2016; LI et al., 2020).

A relação entre inflamação e estresse oxidativo na obesidade é considerada bidirecional, enquanto para outros mediadores inflamatórios podem estimular a produção de espécies reativas, o excesso oxidativo promove ativação de vias inflamatórias, estabelecendo um ciclo contínuo que contribui para a manutenção da disfunção metabólica (LI et al., 2020).

Como consequência dessa interação entre inflamação, estresse oxidativo e alterações metabólicas associadas à obesidade, é comum o desenvolvimento de diversas doenças crônicas como diabetes *mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, doença hepática esteatótica ligada a disfunção metabólica (MASLD) e câncer (RUBINO et al., 2025).

A MASLD representa uma das manifestações metabólicas mais frequentes associadas à obesidade, estando relacionada ao aumento do fluxo dos ácidos graxos livres para o fígado, resistência à insulina e alteração no metabolismo lipídico hepático (POWELL; WONG; RINELLA, 2021). A progressão dessa condição pode envolver inflamação hepática, fibrose e comprometimento da função do órgão (POWELL; WONG; RINELLA, 2021).

Portanto, a obesidade deve ser compreendida como uma doença metabólica sistêmica, na qual o tecido adiposo disfuncional desencadeia uma sequência de eventos celulares e moleculares envolvendo inflamação, estresse oxidativo, resistência à insulina e alterações no metabolismo energético. A compreensão desses mecanismos constitui a base para investigação de novas estratégias terapêuticas capazes de modular as alterações associadas à progressão da doença.

2.1.2 Fisiopatologia da obesidade

A fisiopatologia da obesidade envolve uma complexa interação entre alterações no armazenamento energético, remodelamento do tecido adiposo, disfunção imunometabólica e comprometimento da comunicação entre os órgãos (HAGBERG; SPALDING, 2024). O desenvolvimento da doença ocorre quando a capacidade adaptativa do organismo para armazenar o excesso energético é ultrapassada, resultando em alterações estruturais e funcionais do tecido adiposo que favorecem o estabelecimento de um estado metabólico prejudicial (CHAVAKIS; ALEXAKI; FERRANTE, 2023).

O tecido adiposo possui importante capacidade de adaptação frente ao excesso de nutrientes, permitindo o armazenamento de energia na forma de triglicerídeos. Entretanto, durante a exposição prolongada a um balanço energético positivo, ocorre expansão progressiva

desse tecido por meio do aumento do tamanho dos adipócitos (hipertrofia) e, em determinadas condições, aumento do número dessas células (hiperplasia), embora inicialmente representem mecanismo compensatórios, essas alterações podem evoluir para perda da função metabólica do tecido adiposo (CHAVAKIS; ALEXAKI; FERRANTE, 2023).

A hipertrofia adipocitária é considerada um dos principais eventos associados a transição de um tecido adiposo metabolicamente funcional para um estado disfuncional, assim os adipócitos aumentados apresentam alterações na capacidade de responder à insulina, aumento da liberação de ácidos graxos livres e modificações na produção de moléculas sinalizadoras, favorecendo um ambiente caracterizado por inflamação e resistência metabólica (JACKS; LUMENG, 2024).

A expansão excessiva do tecido adiposo também promove alterações no microambiente celular, incluindo a matriz extracelular, alterações na vascularização e desenvolvimento de hipóxia local (CHAVAKIS; ALEXAKI; FERRANTE, 2023). A redução da disponibilidade de oxigênio interfere na função celular e contribui para a ativação de respostas inflamatórias e metabólicas que intensificam a progressão da obesidade (CHAVAKIS; ALEXAKI; FERRANTE, 2023).

Durante a obesidade, o tecido adiposo deixa de atuar apenas como um compartimento de armazenamento energético e passa a funcionar como um importante centros de sinalização inflamatória. Esse desequilíbrio entre adipócitos, células imunológicas e mediadores metabólicos contribui para o estabelecimento de um estado de inflamação metabólica de baixa intensidade, que se relaciona às alterações metabólicas associadas à obesidade (SOTÁK et al., 2025).

Entre as células imunológicas envolvidas nesse processo, os macrófagos do tecido adiposo apresentam papel fundamental na integração entre o metabolismo e imunidade. Em condições fisiológicas, essas células participam da manutenção da homeostase tecidual; entretanto, durante a obesidade, alterações do fluxo de lipídeos e no ambiente metabólico modificam sua atividade funcional favorecendo respostas inflamatórias persistentes (CHAVAKIS; ALEXAKI; FERRANTE, 2023).

Além dos macrófagos, outras populações imunológicas, incluindo a célula T, células dendríticas e células linfoides inatas, participam da remodelação imunológica do tecido adiposo durante a obesidade e assim, essa rede de comunicação celular influencia diretamente a intensidade da inflamação local e contribui para alterações metabólicas sistêmicas (JACKS; LUMENG, 2024).

A ativação persistente dessas células resulta no aumento da produção de mediadores inflamatórios, incluindo citocinas e quimiocinas capazes de alterar a sinalização metabólica dos tecidos. A inflamação crônica associada a obesidade interfere principalmente na ação da insulina, favorecendo ao desenvolvimento a resistência insulínica, considerada uma das principais alterações metabólicas relacionada ao excesso de adiposidade (SOTÁK et al., 2025).

Nesse contexto, a inflamação metabólica contribui para a manutenção das alterações funcionais do tecido adiposo e para a progressão das disfunções metabólicas associadas à obesidade. A interação entre inflamação, alterações metabólicas e desequilíbrio redox estabelece uma relação estreita entre esses mecanismos, contribuindo para a perpetuação da disfunção celular e metabólica (HAGBERG; SPALDING, 2024; SOTÁK et al., 2025).

Além dos macrófagos, diferentes populações de células imunes participam da manutenção da inflamação. Linfócitos T $CD8^+$, células Th1, células B e células dendríticas contribuem para a produção de mediadores inflamatórios e para o recrutamento contínuo de novas células ao tecido adiposo. Em contrapartida, observa-se redução da atividade de populações imunorreguladoras, como linfócitos T reguladores (Treg) e eosinófilos, favorecendo o desequilíbrio imunológico que perpetua o processo inflamatório (SHAIKH et al., 2024).

A comunicação entre adipócitos e células imunológicas ocorre por meio da secreção de adipocinas, citocinas e quimiocinas e vesículas extracelulares. Durante a obesidade, há um aumento da produção de moléculas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), interleucina-6 (IL-6), interleucina 1β (IL-1β) e proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1/CCL2), acompanhada da redução de adipocinas com propriedades anti-inflamatórias como a adiponectina e esse desequilíbrio favorece alterações na comunicação entre os tecidos e contribui para a instalação da resistência à insulina (SOTÁK et al., 2025; HAGBERG; SPALDING, 2024).

Nos últimos anos, evidências demonstraram que a inflamação associada à obesidade não depende exclusivamente da produção de citocinas inflamatórias (HAGBERG; SPALDING, 2024; SOTÁK et al., 2025). Alterações na composição lipídica celular, na sinalização por metabólitos, na liberação de vesículas extracelulares e na atividade de receptores de reconhecimento de padrões também desempenham papel relevante na ativação do sistema imune (CHAVAKIS; ALEXAKI; FERRANTE, 2023; HAGBERG; SPALDING, 2024). Esses mecanismos ampliam a complexidade da metainflamação e explicam, em parte, por que a obesidade promove alterações sistêmicas que extrapolam o tecido adiposo, afetando fígado, músculo esquelético, pâncreas e sistema cardiovascular (SHAIKH et al., 2024).

Outro componente importante desse processo é a ativação do inflamassoma NLRP3, um complexo multiproteico responsável pela maturação de citocinas pró-inflamatórias, especialmente IL-1β e IL-18 (SOTÁK et al., 2025). Estudos recentes demonstram que o excesso de nutrientes, cristais lipídicos, espécies reativas de oxigênio e sinais derivados da lipotoxicidade podem ativar essas vias, contribuindo para a manutenção da inflamação crônica e para o agravamento das alterações metabólicas observadas na obesidade (SOTÁK et al., 2025).

Dessa forma, a inflamação crônica de baixo grau constitui um dos principais mecanismos responsável pela progressão da obesidade e pelo desenvolvimento de suas complicações metabólicas, a interação dinâmica entre adipócitos, células imunológicas e mediadores inflamatórios estabelece um ambiente favorável à resistência de insulina, ao estresse oxidativo e às alterações do metabolismo energético. Nesse contexto, compreender os mecanismos moleculares que regulam a inflamação metabólica torna-se fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas capazes de restaurar a homeostase e minimizar os efeitos sistêmicos da obesidade.

2.1.3 Estresse oxidativo na obesidade

O estresse oxidativo representa um dos principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da obesidade e na progressão de suas complicações metabólicas. Esse fenômeno é caracterizado pelo desiquilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e (EROs) e espécies reativas de nitrogênio (ERNs) e a capacidade dos sistemas de antioxidantes celulares de neutralizar ou reparar os danos provocados por essas moléculas (SIES, 2020; FORMAN; ZHANG, 2021). Atualmente, o conceito de estresse oxidativo ultrapassa a ideia clássica d excesso de radicais livres, sendo compreendido como uma ruptura da homeostase redox capaz de comprometer processos fisiológicos de sinalização celular, metabolismo energético, resposta inflamatória e sobrevivência celular (SIES, 2020; FORMAN; ZHANG, 2021).

Em condições fisiológicas, pequenas quantidades de EROs são continuamente produzidas durante o metabolismo aeróbio e desempenham funções essenciais na regulação da proliferação celular, diferenciação, autofagia, apoptose, defesa imunológica e sinalização intracelular (SIES, 2020; FORMAN; ZHANG, 2021). Entre as principais espécies reativas encontram-se o radical superóxido ($O_2^{\bullet -}$), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical de hidroxila (•OH), cada uma apresentando características físico-químicas e reatividades distintas (SIES, 2020). O peróxido de hidrogênio, por exemplo, possui maior estabilidade e capacidade de difusão através das membranas celulares, atuando como importante molécula sinalizadora em diversas vias

metabólicas. Entretanto, quando presente em concentrações elevadas, sua produção excessiva pode superar a capacidade dos sistemas antioxidantes celulares, favorecendo o desequilíbrio redox e a oxidação de proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos, comprometendo a função celular em contraste com o radical hidroxila apresenta elevada reatividade, reagindo rapidamente com biomoléculas e promovendo danos oxidativos significativos (SIES,2020).

Na obesidade, entretanto, esse desequilíbrio redox é progressivamente comprometido. O excesso crônico de nutrientes, especialmente lipídios e carboidratos aumentam a disponibilidade de substratos energéticos para oxidação mitocondrial, promovendo sobrecarga metabólica e intensificando a geração de espécies reativas (SIES, 2020; FORMAN; ZHANG, 2021). De forma paralela, ocorre a expansão do tecido adiposo, favorecendo a alteração estrutural e funcional incluindo a hipertrofia dos adipócitos, hipóxia local, remodelamento da matriz extracelular e infiltração de células imunológicas, fatores que contribuem para o estabelecimento de um microambiente altamente pró-oxidante (HAGBERG; SPALDING, 2024; CHAVAKIS; ALEXAKI; FERRANTE, 2023).

A produção exacerbada de espécies reativas na obesidade decorre da participação integrada de diferentes compartimentos celulares. As mitocôndrias constituem a principal fonte intracelular de EROs, uma vez que o fluxo aumentado de elétrons ao longo da cadeia transportadora favorece o escape eletrônico, principalmente nos complexos I e II, culminando na formação do radical superóxido (FORMAN; ZHANG, 2021). Embora esse processo faça parte da fisiologia celular, disponibilidade excessiva de substratos energéticos reduz a eficiência da fosforilação oxidativa e aumenta significativamente a geração de espécies reativas, comprometendo a função mitocondrial e favorecendo um estado persistente de estresse oxidativo (FORMAN; ZHANG, 2021).

Além das mitocôndrias, outras fontes enzimáticas contribuem para a amplificação da produção de EROs durante a obesidade. Entre elas, destacam-se as NADPH oxidases (NOX), uma família de enzimas especializadas cuja principal função é a geração controlada de espécies reativas, em condições fisiológicas essas enzimas participam da defesa imunológica e da sinalização celular; entretanto, na obesidade sua atividade encontra-se aumentada em adipócitos, macrófagos, hepatócitos (SOTÁK et al., 2025). A ativação persistente das NOX por citocinas pró-inflamatórias, hiperglicemia e ácidos graxos livres intensifica a formação de radicais livres, estabelecendo uma importante conexão entre inflamação e crônica e disfunção metabólica (SOTÁK et al., 2025).

O tecido adiposo expandido representa, portanto, um importante centro de gerador de espécies reativas, pois durante a progressão da obesidade, a hipertrofia dos adipócitos reduz a

difusão de oxigênio no interior do tecido, favorecendo hipóxia local e ativação do fator induzido por hipóxia-1α (HIF-1α) (CHAVAKIS; ALEXAKI; FERRANTE, 2023). Essa condição promove alterações no metabolismo celular, intensifica a produção de EROs e estimula a expressão de mediadores inflamatórios, estabelecendo um ciclo de retroalimentação entre hipóxia, inflamação e estresse oxidativo (CHAVAKIS; ALEXAKI; FERRANTE, 2023; SHAIKH et al., 2024).

Como consequência desse ambiente desse ambiente pró-oxidante, diferentes biomoléculas tornam-se suscetíveis ao dano oxidativo. Os lipídios de membrana, particularmente os ácidos graxos poli-insaturados, sofrem peroxidação lipídica, originando aldeídos reativos, como o malondialdeído (MDA) e o 4-hidroxinonenal (4-HNE), esses metabolitos secundários apresentam elevado capacidade de modificar proteínas, enzimas e fosfolipídios de membrana, comprometendo a integridade celular e amplificando processos inflamatórios (SIES, 2020). Além de constituírem importantes mediadores biológicos, MDA e 4-HNE são amplamente empregados como biomarcadores experimentais para avaliação do estresse oxidativo em modelos animais, culturas celulares e estudos clínicos (SIES,2020).

Além dos danos diretos às biomoléculas, o estresse oxidativo está associado à progressão de alterações metabólicas características da obesidade, incluindo disfunção mitocondrial, resistência à insulina e inflamação crônica de baixo grau, contribuindo para a manutenção da disfunção metabólica (GARG et al., 2023; POPKO et al., 2024). Nesse contexto, a capacidade antioxidante endógena desempenha papel fundamental na manutenção da homeostase redox. Esse sistema é composto por enzimas, como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutationa peroxidase (GPx), além de moléculas não enzimáticas, como a glutationa, que atuam de forma integrada na neutralização das espécies reativas e na proteção das estruturas celulares (SIES, 2020). Entretanto, diante da produção excessiva de espécies reativas, esses mecanismos podem se tornar insuficientes para restabelecer o equilíbrio redox.

Nesse cenário, compostos antioxidantes provenientes da dieta e de produtos naturais têm despertado interesse por sua capacidade de atuar em diferentes mecanismos relacionados ao equilíbrio redox. Esses compostos podem contribuir para a neutralização de espécies reativas, a quelação de metais de transição, a modulação de enzimas pró-oxidantes e a ativação de vias de sinalização associadas à expressão de genes antioxidantes e citoprotetores (VALKO et al., 2007; REUTER et al., 2010). Dessa forma, a utilização de fontes naturais de compostos bioativos apresenta potencial para complementar os mecanismos endógenos de defesa antioxidante, especialmente em condições caracterizadas por estresse oxidativo persistente, como a obesidade.

2.2. METABOLISMO LIPÍDICO E VIAS MOLECULARES

O metabolismo lipídico compreende um conjunto integrado de processos bioquímicos responsáveis pela digestão, absorção, transporte, armazenamento, mobilização e utilização dos lipídios, desempenhando papel essencial na manutenção da homeostase energética do organismo (GUGLIUCCI, 2023; BORÉN; TASKINEN; PACKARD, 2024. Além de constituírem a principal reserva energética corporal, os lipídios participam da formação das membranas celulares, da síntese de hormônios, esteroides, da produção de moléculas sinalizadoras e da regulação de diferentes vias metabólicas envolvidas no crescimento, na resposta inflamatória a na adaptação ao estado nutricional (GUGLIUCCI, 2023). Dessa forma, a manutenção do equilíbrio entre síntese, armazenamento e degradação de lipídios é indispensável para o funcionamento adequado dos tecidos metabolicamente ativos, como fígado, tecido adiposo e musculo esquelético (SAMUEL; SHULMAN, 2021; POWELL; WONG; RINELLA, 2021).

Em condições fisiológicas, os lipídios provenientes da dieta são emulsificados pelos sais biliares no intestino delgado e hidrolisados principalmente pela lipase pancreática, originando ácidos graxos livres, monoacilgliceróis e colesterol, que são absorvidos pelos enterócitos e reesterificados para formar os triacilgliceróis (GUGLIUCCI, 2023). Posteriormente, essas moléculas são incorporadas aos quilomícrons, lipoproteínas responsáveis pelo transporte dos lipídios da dieta através da circulação linfática e sanguínea até os tecidos periféricos (BORÉN; TASKINEN; PACKARD, 2024). Nos capilares do decido adiposo e do musculo esquelético, a ação da lipoproteína lipase promove a hidrólise dos triacilgliceróis presentes nos quilomícrons, liberando ácidos graxos livres que podem ser utilizados para a produção de energia ou armazenados no tecido adiposo (SAMUEL; SHULMAN, 2021).

Após a remoção dos triacilgliceróis dos quilomícrons pela ação da lipoproteína lipase (LPL), seus remanescentes são captados principalmente pelo fígado, onde ocorre o processamento e redistribuição dos lipídios circulantes. O fígado desempenha papel central nesse processo por sintetizar lipoproteínas de muita baixa densidade (VLDL), responsáveis pelo transporte de triacilgliceróis endógenos aos tecidos periféricos, durante a circulação a perda gradual converte as VLDL em lipoproteínas de densidade intermediaria (IDL) e posteriormente em lipoproteínas de alta densidade (HDL) participam do transporte reverso do colesterol, removendo o excesso desse lipídio dos tecidos periféricos e direcionando-o ao fígado para reutilização metabólica ou eliminação. Dessa forma, o sistema lipoproteico atua como um

componente essencial da homeostase lipídica, regulando o fluxo de lipídios entre órgãos metabolicamente ativos e garantindo a disponibilidade adequada desses nutrientes conforme as necessidades fisiológicas **(**ROSENSON et al., 2022; GUGLIUCCI, 2023; BORÉN; TASKINEN; PACKARD, 2024**).**

Após a absorção intestinal e o transporte pelas lipoproteínas, os ácidos graxos passam a integrar uma rede dinâmica de processos metabólicos que determina seu destino celular, dependendo do estado nutricional e das demandas energéticas do organismo, esses lipídios podem ser direcionados para armazenamento na forma de triacilgliceróis, utilizados como substrato para a produção de ATP por meio da β-oxidação ou empregados na síntese de fosfolipídios, colesterol e moléculas sinalizadoras (SAMUEL; SHULMAN, 2021). O equilíbrio entre vias é fundamental para a manutenção da homeostase energética e depende de mecanismos moleculares que regulam continuamente a síntese, a degradação e a utilização dos lipídios (SAMUEL; SHULMAN, 2021; POWELL; WONG; RINELLA, 2021).

No fígado, os ácidos graxos podem ser direcionados para diferentes destinos metabólicos, incluindo β-oxidação mitocondrial, síntese de corpos cetônicos, produção de fosfolipídios, formação de colesterol ou ressíntese de triacilgliceróis (BORÉN; TASKINEN; PACKARD, 2024). A β-oxidação constitui uma das principais vias catabólicas do metabolismo lipídico, sendo responsável pela degradação sequencial dos ácidos graxos em unidades de Acetil-CoA, posteriormente utilizadas no ciclo do ácido cítrico para a geração do ATP (SAMUEL; SHULMAN, 2021). Em contrapartida, quanto há excesso de nutrientes e elevada disponibilidade de glicose, predomina a lipogênese, processo no qual os carboidratos são convertidos em ácidos graxos, favorecendo o acúmulo de lipídios no fígado e no tecido adiposo (POWELL; WONG; RINELLA, 2021).

A manutenção da homeostase lipídica depende da integração coordenada de diferentes mecanismos regulatórios capazes de detectar alterações no estado energético celular e ajustar, de forma dinâmica, os processos de síntese, armazenamento e degradação de lipídios (SAMUEL; SHULMAN, 2021). Essa regulação envolve uma complexa rede composta por proteínas sensores de energia, fatores de transcrição e enzimas metabólicas que atuam de maneira independente para manter o equilíbrio entre a lipogênese, lipólise e β-oxidação, permitindo que o metabolismo lipídico responda adequadamente às variações na disponibilidade de nutrientes e às demandas fisiológicas do organismo (SAMUEL; SHULMAN, 2021; HAGBERG; SPALDING, 2024).

Entre os principais sistemas reguladores desse sistema destacam-se a proteína quinase ativada por AMP (AMPK), considerada o principal sensor energético celular, o receptor ativado por proliferadores de peroxissomos gama (PPARγ), envolvidos na diferenciação adipocitária e na sensibilidade à insulina; o fator regulador d elementos de resposta de esteróis-1c (SREBP-c), importante indutor da lipogênese, enzimas acetil-CoA carboxilase (ACC) e ácido graxo sintase (FAS), responsáveis por etapas essenciais da biossíntese de ácidos graxos; e o fator nuclear de eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2), reconhecido por integrar a resposta antioxidante à regulação do metabolismo celular (SAMUEL; SHULMAN, 2021). A atuação coordenada desses reguladores assegura a adaptação metabólica frente às alterações nutricionais e constitui um importante alvo para intervenções terapêuticas nas doenças metabólicas **(**HAGBERG; SPALDING, 2024; RUBINO et al., 2025**).**

2.2.1 Lipogênese

A lipogênese corresponde ao conjunto de reações metabólicas responsáveis pela síntese de ácidos graxos a partir de precursores não lipídicos, principalmente derivados de glicose (SAMUEL; SHULMAN, 2021). Esse processo permite converter o excesso de energia ingerida em reservas lipídicas, garantindo o armazenamento eficiente de combustível para períodos de maior demanda energética (SAMUEL; SHULMAN, 2021). Em mamíferos, a lipogênese ocorre predominantemente no fígado e no tecido adiposo, desempenhando papel essencial na manutenção da homeostase energética e na adaptação ao estado nutricional (SAMUEL; SHULMAN, 2021; HAGBERG; SPALDING, 2024).

A síntese de ácidos graxos estabelece uma importante conexão entre o metabolismo de carboidratos e lipídios. Após sua captação pelas células, a glicose é metabolizada pela glicólise, originando piruvato, que é convertido em acetil-CoA na matriz mitocondrial (SAMUEL; SHULMAN, 2021). Como essa molécula não atravessa diretamente a membrana mitocondrial interna, o acetil-CoA é exportado para o citosol na forma de citrato, onde volta a ser convertido em acetil-CoA para iniciar a biossíntese lipídica (SAMUEL; SHULMAN, 2021).

A partir do Acetil-CoA citosólico, inicia-se uma sequência coordenada de reações enzimática que culmina na formação do ácido palmítico, principal produto da lipogênese (SAMUEL; SHULMAN, 2021). Posteriormente, esse ácido graxo pode sofrer elongação e desnaturação, originando diferentes espécies lipídicas utilizadas na síntese de triacilgliceróis, fosfolipídios e ésteres de colesterol (GUGLIUCCI, 2023). Esses lipídios são indispensáveis para a estrutura das membranas celulares, para o armazenamento energético e para a produção de moléculas sinalizadoras (POWELL; WONG; RINELLA, 2021).

Os triacilgliceróis sintetizados são armazenados em gotículas lipídicas presentes principalmente nos adipócitos. Atualmente, essas organelas são reconhecidas como estruturas altamente dinâmica, capazes de regular o fluxo intracelular de lipídeos e proteger a célula contra o acúmulo excessivo de ácidos graxos livres, além da função de armazenamento, as gotículas participam da comunicação com organelas como retículo endoplasmático e mitocôndrias, contribuindo para o controle do metabolismo energético celular (MATHIOWETZ; OLZMANN, 2024; KLEMM; CARVALHO, 2024).

A intensidade da lipogênese varia de acordo com a disponibilidade de nutrientes e com o estado energético dos organismos. Após a alimentação, o aumento da oferta de glicose favorece a síntese de ácidos graxos e o armazenamento de triacilgliceróis, enquanto durante o jejum ocorre redução dessa via e predomínio dos processos catabólicos responsáveis pela mobilização das reservas lipídicas. Essa alternância assegura que o suprimento energético seja continuamente ajustado às necessidades fisiológicas dos diferentes tecidos (HAGBERG; SPALDING, 2024).

A regulação da lipogênese depende da atuação integrada de enzimas metabólicas, proteínas sensoras de energia e fatores de transição que correspondem às alterações nutricionais (SAMUEL; SHULMAN, 2021). Entre os principais reguladores destacam-se a acetil-CoA carboxilase (ACC), ácido graxo sintase (FAS), o fator regulador de elementos de repostas a esteróis-1c (SREBP-1c) e a proteína quinase ativada por AMP (AMPK), que coordenam diferentes etapas da biossíntese lipídica (SAMUEL; SHULMAN, 2021). Considerando sua importância para a fisiologia do metabolismo lipídico e sua relação com a obesidade, esses mecanismos regulatórios são fundamentais para compreender as alterações na homeostase lipídica associadas ao excesso de adiposidade.

A lipogênese, entretanto, não deve ser analisada isoladamente. O metabolismo dos lipídios depende do equilíbrio entre síntese, esterificação, armazenamento, mobilização e oxidação dos ácidos graxos (SAMUEL; SHULMAN, 2021). Quando esses processos são desregulados, ocorre aumento da disponibilidade de intermediários lipídicos e alterações na composição do tecido adiposo, podendo favorecer inflamação, resistência à insulina e estresse oxidativo, sendo assim, a compreensão da lipogênese fornece a base para discutir os processos complementares de lipólise e β-oxidação, responsáveis pela mobilização e utilização dos lipídios armazenados (CHO et al., 2023; OLIVARES-VICENTE; HERRANZ-LÓPEZ, 2025).

2.2.2 Lipólise e β-oxidação

A lipólise corresponde ao processo de mobilização dos triglicerídeos armazenados nos adipócitos, resultando na liberação de ácidos graxos e glicerol. Os ácidos graxos liberados podem ser transportados para outros tecidos e utilizados como substratos energéticos. A regulação adequada da lipólise é essencial para manter o equilíbrio entre armazenamento e utilização de energia celular e pela disponibilidade de nutrientes (CHO et al., 2023).

Após sua mobilização, os ácidos graxos podem ser direcionados à β-oxidação, processo metabólico no qual são progressivamente degradados, formando acetil-CoA e equivalentes redutores de que podem contribuir para a produção de energia mitocondrial (SAMUEL; SHULMAN, 2021). A capacidade de oxidar ácidos graxos constitui, portanto, um componente importante para homeostase energética. Entretanto, o aumento da disponibilidade de ácidos graxos em condições de obesidade pode ultrapassar a capacidade de utilização e armazenamento dos tecidos, favorecendo o acúmulo de intermediários lipídicos e a deposição ectópica de gordura (CHO et al., 2023; OLIVARES-VICENTE; HERRANZ-LÓPEZ, 2025).

A disposição ectópica de lipídios apresenta consequências metabólicas importantes porque órgãos como fígados e músculo não são especializados para armazenar grandes quantidades de triglicerídeos (SAMUEL; SHULMAN, 2021). A exposição excessiva a ácidos graxos e seus derivados pode interferir na sinalização da insulina e modificar processos celulares relacionados à inflamação e ao estresse oxidativo (SAMUEL; SHULMAN, 2021). Assim, a alteração do fluxo lipídico representa um dos mecanismos que conectam a disfunção do tecido adiposo às alterações metabólicos sistêmicas observadas na obesidade (OLIVARES-VICENTE; HERRANZ-LÓPEZ, 2025).

A interação entre o metabolismo lipídico e estresse oxidativo é particularmente relevante nesse contexto. A sobrecarga metabólica associada ao excesso de lipídios pode favorecer alterações na função mitocondrial e aumentar a formação de espécies reativas (FORMAN; ZHANG, 2021). Por outro lado, o desequilíbrio oxidativo pode modificar componentes lipídicos e proteínas envolvidas na sinalização metabólica, contribuindo para a manutenção da inflamação e da resistência à insulina (SAMUEL; SHULMAN, 2021). Portanto, alterações na síntese, mobilização e oxidação dos lipídios podem participar de um ciclo metabólico no qual disfunção lipídica e estresse oxidativo se reforçam mutuamente (OLIVARES-VICENTE; HERRANZ-LÓPEZ, 2025).

Essa relação estabelece a transição para a discussão do estresse oxidativo na obesidade, uma vez que o aumento da produção de espécies reativas, associado à redução ou insuficiência das defesas antioxidantes, pode comprometer a homeostase celular. Nesse contexto, torna-se fundamental compreender as principais fontes de espécies reativas associadas à obesidade, os

danos decorrentes do desequilíbrio redox e os mecanismos antioxidantes envolvidos na manutenção da integridade celular.

2.3. Mecanismos antioxidantes

Diferentes alterações metabólicas podem favorecer o aumento da produção de espécies reativas na obesidade. A oxidação dos ácidos graxos pode desencadear processos de peroxidação lipídica, originando produtos secundários capazes de modificar proteínas e estruturas celulares. Para limitar os efeitos das espécies reativas, os organismos possuem sistemas antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos (OLIVARES-VICENTE; HERRANZ-LÓPEZ, 2025).

Entre as principais enzimas antioxidantes encontram-se a superóxido dismutase, catalase e glutationa peroxidase, que atuam de maneira coordenada na conversão ou remoção de diferentes espécies reativas (FORMAN; ZHANG, 2021). A glutationa reduzida também constitui importante componente da defesa antioxidante celular, participando da neutralização de peróxidos e da manutenção do equilíbrio redox. Alterações nesses sistemas podem refletir mudanças na capacidade antioxidante diante de condições de estresse metabólico (BAHARI et al., 2025).

Além desses mecanismos antioxidantes endógenos, a proteção contra o excesso de espécies reativas também pode ser complementada por compostos antioxidantes provenientes da dieta e de fontes naturais (FORMAN; ZHANG, 2021). Esses antioxidantes não endógenos incluem diferentes classes de compostos bioativos, como vitaminas, carotenoides e compostos fenólicos, capazes de atuar diretamente na neutralização de espécies reativas ou de modular mecanismos celulares envolvidos na manutenção da homeostase redox (SIES, 2020; FORMAN; ZHANG, 2021).

As células possuem mecanismos de resposta adaptativa capazes de aumentar a expressão de genes relacionados à proteção contra o estresse oxidativo. Entre esses mecanismos destaca-se a sinalização de Nrf2, um fator de transcrição associado à regulação de genes antioxidantes e citoprotetores, em que a ativação dessa resposta permite que as células aumentem sua capacidade de lidar com alterações no estado redox, estabelecendo uma relação entre sinalização metabólica, defesa antioxidante e adaptação celular (FORMAN; ZHANG, 2021).

A relevância desse sistema para a obesidade decorre da interação entre estresse oxidativo e metabolismo lipídico. A disfunção metabólica pode aumentar a geração de espécies reativas, enquanto alterações no estado redox podem modificar processos envolvidos na homeostase do tecido adiposo, sendo assim, esses mecanismos antioxidantes constituem um

componente importante da resposta celular às alterações metabólicas associadas ao excesso de adiposidade (OLIVARES-VICENTE; HERRANZ-LÓPEZ, 2025).

Além dos mecanismos antioxidantes endógenos, o organismo pode contar com compostos antioxidantes exógenos provenientes principalmente da alimentação e de fontes naturais, incluindo vitaminas, carotenoides e compostos fenólicos, como flavonoides e ácidos fenólicos (SIES, 2020; FORMAN; ZHANG, 2021). Esses compostos podem contribuir para a manutenção da homeostase redox por meio da neutralização de espécies reativas e da modulação de mecanismos celulares relacionados à resposta antioxidante (FORMAN; ZHANG, 2021). Entre as fontes naturais de compostos bioativos com potencial antioxidante destacam-se os produtos apícolas, que apresentam composição química diversificada e incluem substâncias fenólicas e flavonoides associados a diferentes atividades biológicas.

Nesse contexto, produtos como mel, geleia real, pólen e, particularmente, a própolis têm despertado interesse científico como fontes de compostos bioativos capazes de atuar sobre mecanismos relacionados ao estresse oxidativo (ANJUM et al., 2019; BANKOVA et al., 2018). A diversidade química desses produtos varia de acordo com sua origem botânica, espécie de abelha e condições ambientais, influenciando diretamente suas propriedades biológicas e seu potencial antioxidante.

3. POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS PRODUTOS APÍCOLAS E FONTES DE COMPOSTOS BIOATIVOS

Os produtos apícolas compreendem diferentes produtos naturais, como mel, pólen, geleia real, própolis, geoprópolis e cera, que apresentam composição química diversificada e são obtidos a partir de recursos vegetais e de processos realizados pelas próprias abelhas. (BANKOVA et al., 2019; FERNANDES et al. 2024). O mel e a geleia real são produtos elaborados pelas abelhas a partir de recursos alimentares e secreções glandulares, enquanto o pólen é coletado diretamente das flores. A própolis, por sua vez, é produzida a partir de materiais de origem vegetal, principalmente por resinas e exsudatos coletados pelas abelhas que são posteriormente incorporados a secreções e outros materiais, resultando em um produto utilizado na proteção e manutenção da colônia (BANKOVA et al., 2019; FERNANDES et al., 2024).

A composição dos produtos apícolas pode variar de acordo com a espécie de abelha, a disponibilidade e a origem dos recursos vegetais, a localização geográfica, a época de coleta e as condições de processamento, fatores que podem influenciar diretamente suas características químicas e propriedades biológicas (MARTÍNEZ et al., 2024; SILVA et al., 2025). No caso das abelhas sem ferrão, essa diversidade é particularmente evidente, uma vez que diferentes espécies podem produzir materiais com perfis químicos e atividades biológicas distintos (BANKOVA et al., 2019; ALSARAYRAH; MOHAMED; OMAR, 2025).

Entre esses produtos, a própolis apresenta particular interesse devido à diversidade de compostos bioativos provenientes principalmente das resinas e exsudatos vegetais coletados pelas abelhas. Sua composição química inclui diferentes classes de metabólitos secundários, com destaque para ácidos fenólicos, flavonoides e terpenoides, além de outros constituintes que podem contribuir para suas propriedades biológicas (BANKOVA et al., 2019; ALSARAYRAH; MOHAMED; OMAR, 2025).

A presença e a proporção desses compostos variam entre as amostras de própolis, refletindo a influência da espécie de abelha, da origem botânica e geográfica e dos recursos vegetais disponíveis no ambiente (BANKOVA et al., 2019; SILVA et al., 2025). Em *Tetragonisca angustula*, por exemplo, estudos de revisão demonstram a ocorrência de diferentes classes de compostos químicos em seus bioprodutos, reforçando a importância da caracterização química para a compreensão de suas propriedades biológicas (MACÊDO et al., 2023). Entre as atividades descritas para a própolis destacam-se os efeitos antioxidante, anti-inflamatório e antimicrobiano, associados principalmente à presença de compostos fenólicos e flavonoides (ALSARAYRAH; MOHAMED; OMAR, 2025; SILVA et al., 2025). Dessa forma, a própolis constitui uma importante fonte natural de compostos bioativos com potencial de aplicação em diferentes áreas de interesse científico e terapêutico.

A diversidade dos constituintes químicos da própolis está associada a diferentes propriedades biológicas (BELMEHDI et al., 2023). Estudos recentes descrevem atividades antioxidantes e anti-inflamatórias relacionadas principalmente à presença de compostos fenólicos e flavonoides, capazes de interferir em processos celulares envolvidos na resposta ao estresse oxidativo e na inflamação. Entretanto, a magnitude dessas atividades depende do perfil químico específico de cada amostra, tornando a caracterização dos compostos presentes uma etapa muito importante para a interpretação dos efeitos biológicos observados (ABDUH; SHAFITRI; ELFAHMI, 2024; SANTINI et al., 2024).

De forma complementar, uma revisão sistemática e meta-análise publicada em 2026 avaliou 18 ensaios clínicos, envolvendo 498 participantes, identificou efeitos da suplementação

oral com própolis sobre biomarcadores relacionados ao estresse oxidativo (BELMEHDI et al., 2023). Foram observados aumentos nos níveis de GSH, na atividade da GPx e da SOD e na TAC. Entretanto, esses resultados apresentaram heterogeneidade substancial entre os estudos e baixa certeza da evidência para diversos desfechos. A análise também indicou que os efeitos observados podem variar de acordo com o fenótipo clínico dos participantes e com as características do produto, incluindo sua origem e composição, além das características da intervenção (CHOI; KIM, 2026).

Nesse contexto, a atividade antioxidante e anti-inflamatória da própolis também tem sido investigada em estudos clínicos (BELMEHDI et al., 2023). Em uma meta-análise recente, a suplementação oral com própolis esteve associada à redução de marcadores inflamatórios, incluindo proteína C-reativa ultrassensível (hs-CRP), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-α (TNF-α), além do aumento dos níveis de glutationa reduzida (GSH), da atividade da glutationa peroxidase (GPx), da superóxido dismutase (SOD) e da capacidade antioxidante total (TAC). Por outro lado, não foram observadas alterações significativas nos níveis de proteína C-reativa (CRP), interleucina-10 (IL-10), malondialdeído (MDA) e no balanço pró-oxidante-antioxidante (PAB). Esses achados sugerem que a suplementação com própolis pode atuar simultaneamente sobre processos inflamatórios e oxidativos, embora a heterogeneidade metodológica dos estudos limite a generalização dos resultados (BAHARI et al., 2025).

O interesse pela própolis também se estende às alterações metabólicas associadas à resistência à insulina e a síndrome metabólica. Evidências provenientes de uma síntese quantitativa de ensaios clínicos randomizados, também publicado em 2026 envolvendo 12 estudos e 736 participantes com diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica, indicaram que a suplementação com própolis promoveu redução significativa da glicemia de jejum e dos níveis de triglicerídeos. Porém, não foram observadas alterações significativas nas concentrações de colesterol total, LDL-colesterol ou HDL-colesterol, e os autores ressaltaram a necessidade de ensaios clínicos com maior tamanho amostral e maior rigor metodológico para confirmar esses efeitos (FAZELI MOGHADAM et al., 2026).

A possível ação da própolis sobre esses parâmetros relacionados ao metabolismo e ao equilíbrio redox apresenta relevância para a investigação de estratégias direcionadas às alterações metabólicas associadas à obesidade. Entretanto, os resultados clínicos ainda não permitem considerar a própolis como tratamento estabelecido à obesidade. Os achados disponíveis sustentam, principalmente, a hipótese de que determinados preparados de própolis possam exercer efeitos moduladores sobre parâmetros metabólicos, inflamatórios e antioxidantes, sendo necessária a padronização da composição química e a realização de

estudos clínicos mais amplos para determinar sua aplicabilidade terapêutica (FAZELI MOGHADAM et al., 2026).

Nesse contexto, a origem dos compostos bioativos constitui um aspecto fundamental para a investigação da própolis. Como esses compostos são predominantemente derivados das fontes vegetais utilizadas pelas abelhas, diferenças na flora disponível podem resultar em perfis químicos distintos entre colônias e regiões. Dessa forma, a caracterização química da própolis é essencial para estabelecer uma relação entre a composição e os efeitos biológicos observados, especialmente quando se pretende investigar atividades antioxidantes e metabólicas (FRANCHIN et al., 2024; ABDUH; SHAFITRI; ELFAHMI, 2024).

Essas características são praticamente relevantes para as abelhas sem ferrão, cujos produtos apresentam diversidade química relacionada às espécies produtoras e às fontes vegetais disponíveis no ambiente. Estudos recentes demonstram que a própolis de diferentes espécies de Meliponini apresenta ampla variedade de compostos bioativos e atividades antioxidantes e anti-inflamatória, reforçando a necessidade de caracterização individual das amostras antes da associação entre composição química e atividade biológica (SANTINI et al., 2024).

4. ABELHAS

As abelhas constituem um dos grupos de insetos mais relevantes do ponto de vista ecológico, econômico e social. Pertencentes à ordem Hymenoptera e à família Apidae, elas compõem uma linhagem evolutivamente antiga, com registros fósseis datando de aproximadamente 100 milhões de anos, o que evidencia sua coexistência com as primeiras plantas com flores (angiospermas) durante o período Cretáceo (Michener, 2007; Engel, 2011). A interação entre abelhas e angiospermas foi determinante para o sucesso evolutivo de ambos os grupos, resultando em um processo de coevolução que moldou a biodiversidade atual e garantiu a manutenção de diversos ecossistemas terrestres (Ollerton, 2017).

Estima-se que existam mais de 20.000 espécies de abelhas descritas em todo o mundo, distribuídas por todos os continentes, exceto na Antártica (Figura 1) (Mittermeier, 2013). Esse número, contudo, provavelmente é subestimado, visto que diversas espécies ainda permanecem pouco conhecidas, especialmente em regiões tropicais, que concentram a maior diversidade biológica do planeta (Jaffé et al., 2015). O Brasil, por exemplo, abriga uma enorme variedade de abelhas nativas, incluindo as espécies sem ferrão (Meliponini), com registros de 259 espécies válidas distribuídas em 28 gêneros (NOGUEIRA, 2023), amplamente distribuídas em

diferentes biomas e responsáveis por uma parcela significativa da polinização de plantas nativas e cultivadas (IMPERATRIZ-FONSECA et al., 2012).

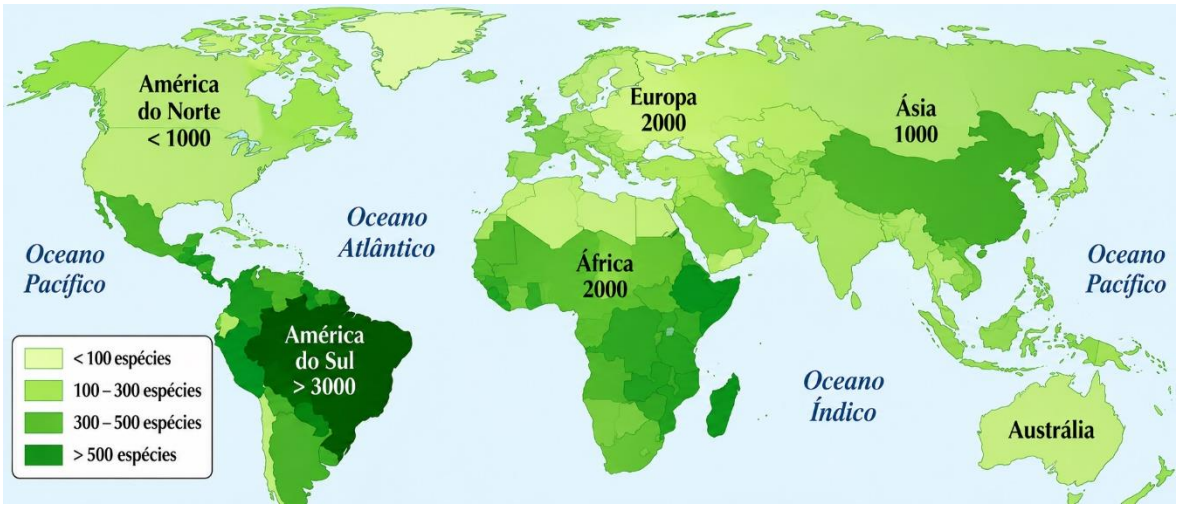

Figura 1. Representação da distribuição global das abelhas, no mundo. Adaptado de: Mittermeier et al. (2013).

Sob a perspectiva cultural, as abelhas sempre ocuparam um lugar de destaque na relação do ser humano com a natureza. Civilizações antigas, como as egípcias, já exploravam o mel e a cera de abelhas para fins alimentícios, medicinais e religiosos (Crane, 1999). Essa relação milenar perdura até os dias atuais, consolidando a meliponicultura e a apicultura como atividades de relevância econômica e sociocultural em diversas regiões do mundo. No contexto brasileiro, a meliponicultura se destaca não apenas pela produção de mel e própolis, mas também como prática de conservação das abelhas nativas e de valorização dos saberes tradicionais (Vit et al., 2018).

Os meliponíneos, pertencentes à tribo Meliponini da família Apidae, constituem um grupo de polinizadores tropicais de importância ecológica, econômica e cultural notável. Esses insetos eussociais apresentam ampla distribuição na região Neotropical, sendo particularmente diversificados em biomas como Amazônia, Mata Atlântica, Cerrado e Caatinga, onde desempenham papel central na manutenção da biodiversidade vegetal e na reprodução de plantas nativas e cultivadas (Roubik, 2006; Vit et al., 2018).

Diferentemente de outros apídeos, os meliponíneos desenvolveram a atrofia funcional do ferrão, substituindo-o por estratégias defensivas que incluem mandíbulas fortes, secreções químicas e comportamentos coletivos de intimidação, características que asseguram a proteção das colônias sem comprometer sua eficiência ecológica (Hrncir et al., 2016). A diversidade taxonômica desses insetos é ampla, compreendendo mais de 500 espécies descritas, com adaptações morfológicas, fisiológicas e comportamentais específicas para cada ambiente (Pedro, 2014). Essa variação reflete o amplo processo de diversificação adaptativa dos

meliponíneos, evidenciado pela representatividade taxonômica dos diferentes gêneros, conforme apresentado na (tabela 1).

Tabela 1. Gênero de abelhas mais representativos mundialmente e número aproximado de espécies descritas (baseado em Pedro, 2014; Camargo & Pedro; Engel et al., 2023).

Distribuição	**Gênero**	**Números de espécies**
Mundial	*Apis*	7 – 11
Mundial	*Bombus*	250
Mundial	*Osmia*	>350
Mundial	*Megachile*	1.500+
Mundial	*Xylocopa*	~500
Mundial	*Andrena*	1.300 - 1.500
Mundial	*Lasioglossum*	1.700–2.000
Mundial	*Halictus*	200 - 300
Mundial	*Ceratina*	300 - 380
Mundial	*Colletes*	469 - 700
Mundial	*Sphecodes*	300 - 400
Mundial / Neotrópico	*Meliponini* (tribo)	~605
Mundial	*Melipona*	~74
Mundial	*Plebeia*	~45
Brasil / Neotrópico	*Scaptotrigona*	~18
Brasil / Neotrópico	*Frieseomelitta*	~15
Brasil / Neotrópico	*Trigona*	~30
Brasil / Neotrópico	*Nannotrigona*	2
América Latina	*Tetragonisca*	4
América Latina	*Cephalotrigona*	~6

América Latina	*Geotrigona*	~16
América Latina	*Partamona*	~33
América Latina	*Lestrimelitta*	~17
América Latina	*Paratrigona*	~32
América Latina	*Oxytrigona*	~6

Fonte: Autoria própria.

Espécies como *Melipona quadrifasciata*, *Melipona scutellaris*, *Trigona spinipes* e *Tetragonisca angustula* (Figura 3) destacam-se tanto pela complexidade de sua organização social quanto pela produção de derivados de alto valor, como mel, própolis, geoprópolis, pólen e cera, os quais apresentam propriedades bioativas únicas (Michener, 2007; Anjum et al., 2019).

O mel, armazenado em pequenas células esféricas, apresenta maior teor de água e acidez, além de elevados níveis de compostos fenólicos, conferindo propriedades antioxidantes, antimicrobianas e anti-inflamatórias (Almeida-Muradian et al., 2013; Anjum et al., 2019). A própolis, por exemplo, destaca-se pela presença de compostos bioativos, como flavonoides e ácidos fenólicos, associados a atividades antioxidantes, antimicrobianas, anti-inflamatórias e potenciais efeitos sobre doenças metabólicas (Banskota et al., 2001; Anjum et al., 2019).

A geoprópolis, formada a partir da mistura de resinas vegetais, cerume e partículas minerais provenientes do solo, contém flavonoides, ácidos fenólicos e terpenos que demonstram efeitos terapêuticos, incluindo atividades antimicrobianas, anti-inflamatórias e antioxidantes, com potencial de aplicação em doenças como obesidade e diabetes (Borges et al., 2022a; Borges et al., 2022b; Souza et al., 2020; Bankova, 2016). E o pólen constitui a principal fonte proteica da colônia,sendo essencial para o desenvolvimento das larvas e para a manutenção das atividades fisiológicas dos indivíduos, além de apresentar aplicações nas indústrias alimentícias e farmacêuticas e a cera (cerume), por sua vez, está relacionada principalmente à construção e à manutenção das estruturas no ninho, sendo amplamente utilizada na produção de cosméticos, fármacos e outros produtos naturais.

Historicamente, as abelhas sem ferrão mantêm uma relação estreita com diferentes sociedades humanas das regiões tropicais, especialmente na América Latina. Registros

históricos e estudos etnobiológicos demostram que a criação e o manejo de meliponíneos constituem práticas tradicionais entre diferentes povos, envolvendo principalmente a utilização de mel e outros produtos das colônias para alimentação, usos culturais e medicinais. Na península de Yucatán, por exemplo, a criação de abelhas sem ferrão particularmente *Melipona beecheii*, apresenta longa associação com as comunidades maias, constituindo uma prática que persiste até o período contemporâneo (MÁRQUEZ-OSUNA, 2024).

Na Amazônia, o conhecimento tradicional relacionado aos meliponíneos também permanece associado ao manejo das colônias e à utilização de seus produtos. Estudos realizados na Amazônia peruana documentou conhecimento tradicionais de comunidades indígenas e não indígenas relacionada à identificação, manejo e utilização de abelhas sem ferrão e de seu mel, evidenciando a importância desses insetos como recurso alimentar e cultural (DELGADO et al., 2023).

Além de seu valor cultural e econômico, os meliponíneos desempenham função ecológicas relevantes nos ecossistemas tropicais. Essas abelhas participam da polinização de plantas silvestres e cultivadas e assim contribuem para processos relacionados à reprodução vegetal e à manutenção da biodiversidade. Entretanto, a perda e a fragmentação de habitats, incêndios florestais, exposição a agroquímicos representam fatores de pressão sobre suas populações, reforçando a importância de estratégias de conservação associadas ao manejo sustentável (ROUBIK, 2023; BOTINA; BARBOSA; MARTINS, 2024).

4.1. *Tetragonisca angustula*

Dentre as espécie de meliponíneos, *Tetragonisca angustula* (Figura 4) (Latreille, 1811), popularmente conhecida como jataí, constitui uma das espécies de abelhas mais estudadas da América do Sul. Pertencente à família Apidae, subfamília Apinae e à tribo Meliponini, sua relevância se estende tanto ao contexto ecológico quanto econômico e cultural, principalmente no Brasil, onde ocorre em praticamente todas as regiões, adaptando-se a ambientes urbanos, rurais e florestais (SANTOS et al., 2018; ROUBIK, 2021). Esta ampla distribuição evidencia a elevada capacidade de adaptação da espécie a diferentes condições ambientais, favorecendo sua ocorrência em variados ecossistemas, desde áreas de Cerrado até fragmentos de Mata Atlântica, além de regiões antropizadas com intensa ocupação humana (NOGUEIRA-NETO, 1997; VIT et al., 2013).

.



Figura 2. Espécie de abelha sem ferrão *Tetragonisca angustula.* Fonte: GOMES, 2015.

Tetragonisca angustula, pode variar entre 4 e 5 milímetros de comprimento, possui corpo robusto, caracterizado por cabeça e tórax de coloração preta e abdômen com tonalidade dourada, (CUNHA et al., 2024). Entre essas adaptações, destaca-se a presença de castas bem definidas — rainhas, operárias e soldados — que desempenham funções específicas dentro da colônia, como a reprodução, defesa e coleta de recursos (MICHENER, 2007; GRÜTER et al., 2012; GRÜTER, 2020). A organização social complexa permite à colônia manter uma estrutura funcional eficiente, maximizando a sobrevivência e a produtividade, mesmo em condições ambientais adversas (GRÜTER, 2020).

O ninho da jataí constitui outro exemplo de adaptação ecológica da espécie. *T. angustula*, utiliza principalmente cavidades preexistentes em árvores, mas também pode ocupar diferentes substratos artificiais em ambientes urbanizados, incluindo parede, monumentos e outras estruturas que ofereçam cavidades protegidas. Registros recentemente demonstram a ocorrência de ninhos das espécies em paredes de pedra, fontes, drenos de vasos e outros elementos presentes em áreas urbanas, evidenciando sua capacidade de utilizar diferentes locais disponíveis para nidificação (TEIXEIRA, 2026). Estudos realizados ao longo de um gradiente de urbanização também confirmam a ocorrência de *T. angustula* em ambientes urbanos, reforçando sua ampla distribuição e capacidade de ocupar áreas submetidas a diferentes níveis de urbanização (ANDREAZZI; DALLACQUA; ARANDA, 2025).



Figura 3. Entrada do ninho da abelha sem ferrão *Tetragonisca angustula.* Fonte: (GOMES, 2015).

Em termos comportamentais, a jataí é reconhecida por sua docilidade e ausência de ferrão, característica que a torna segura para manejo próximo a seres humanos, animais e em práticas de meliponicultura urbana (VIT et al., 2013; SANTOS et al., 2018). Quando ameaçada, a abelha não recorre a picadas, mas pode emitir sons vibratórios ou liberar feromônios defensivos para sinalizar perigo à colônia. Essa estratégia de defesa, embora menos agressiva que a de abelhas com ferrão, é eficaz para manter predadores afastados sem comprometer a segurança da própria colônia (HRNCIR et al., 2016).

A alimentação da *T. angustula* é diversificada, englobando néctar, pólen e resinas vegetais, recursos obtidos em uma ampla variedade de plantas. Estudos demonstram que a jataí visita com frequência espécies nativas e cultivadas, destacando-se a árvore aroeira-vermelha (*Schinus terebinthifolius*, Anacardiaceae) como uma importante fonte de recursos florais para a espécie (VIEIRA et al., 2020). Além disso, famílias vegetais como Asteraceae, Meliaceae e Myrtaceae fornecem pólen essencial para o desenvolvimento das larvas e manutenção da colônia (ROUBIK, 2021; PEDRO, 2014). Essa diversidade de fontes alimentares não apenas assegura a sobrevivência da colônia, mas também posiciona a *T. angustula* como polinizadora eficiente, promovendo a reprodução de numerosas espécies vegetais, o que é crucial para a manutenção da biodiversidade local e a produção (SANTOS et al., 2018; KLEIN et al., 2007).

O mel produzido pela *T. angustula* possui características sensoriais próprias, incluindo aroma, sabor e consistência, o que o torna apreciado tanto para consumo humano quanto para uso medicinal. Pesquisas sobre a composição química dos produtos da colônia têm revelado a

presença de moléculas bioativas com potencial de aplicação nas áreas farmacêutica e cosmética (BANKOVA et al., 2018; VIT et al., 2013). Além do mel, a colônia de *T. angustula* produz própolis, cera e geoprópolis, que apresentam composição química e propriedades biológicas distintas. Esses produtos podem apresentar atividades antioxidante, anti-inflamatória e antibacteriana, despertando interesse para aplicações farmacológicas e nutricionais (BANKOVA et al., 2019; MACÊDO et al., 2023). Dessa forma, os produtos da colônia representam não apenas recursos de interesse econômico, mas também fontes de compostos bioativos para investigação científica, evidenciando a importância da espécie para a meliponicultura e para diferentes áreas de pesquisa.



Figura 4. Produtos apícolas de; abelhas sem ferrão: mel, própolis, cera de abelha e geoprópolis. Fonte: Menezes, 2018.

Sua integração à meliponicultura urbana também representa uma estratégia inovadora de educação ambiental. Projetos educativos e de ciência cidadã que envolvem a criação da espécie em escolas e comunidades permitem o desenvolvimento de consciência ecológica, conhecimento sobre polinizadores e incentivo à preservação da biodiversidade local. Esse enfoque educacional fortalece o vínculo entre ciência, sociedade e meio ambiente, demonstrando como a presença de *T. angustula* vai além da produção econômica e do papel ecológico, tornando-se um instrumento de transformação social (SANTOS et al., 2018; PEDRO, 2014).

A meliponicultura da abelha jataí tem se mostrado economicamente relevante em diferentes regiões do Brasil e América Latina. A produção de mel, própolis, cera e geoprópolis representa uma fonte de renda complementar para pequenos agricultores, associações de produtores e comunidades tradicionais (SANTOS et al., 2018; VIT et al., 2013). O mel da jataí,

valorizado por seu sabor adocicado e aroma característico, possui preço superior ao de mel de abelhas com ferrão, enquanto a própolis tem atraído atenção na indústria de cosméticos e farmacêutica devido às suas propriedades bioativas (BANKOVA et al., 2018; ROUBIK, 2021).

Programas de apoio à meliponicultura urbana e rural, promovidos por governos e ONGs, têm incentivado a criação de colônias em quintais, escolas e áreas de preservação, contribuindo simultaneamente para geração de renda, educação ambiental e conservação da biodiversidade (JAFFÉ et al., 2015). Diversos estudos têm investigado a composição química e as propriedades biológicas dos produtos derivados de *Tetragonisca angustula*. Na própolis, análises cromatográficas identificaram diferentes constituintes fenólicos, enquanto ensaios experimentais demonstraram atividade antioxidante e antibacteriana, incluindo efeito sobre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (TORRES et al.,2018). Os componentes voláteis da própolis de *T. angustula* também apresentam atividade antimicrobiana, com efeito observado principalmente contra *Mycoplasma pneumoniae* e atividade moderada frente a espécies de *Candida* (VALCANAIA et al., 2022).



Figura 5. Própolis de *Tetragonisca angustula*. Fonte: Menezes, 2018

Em relação ao mel, foram identificados compostos fenólicos e outros metabólitos bioativos em amostras provenientes de *T. angustula*, incluindo derivados de ácidos hidroxicinâmicos, além de frações do mel contendo essas substâncias apresentarem atividade contra *Neospora caninum* em modelo experimental, sem evidências de citotoxicidade nas condições avaliadas (SILVA et al.,2021). Pesquisas recentes também demonstraram a presença de diferentes metabólitos secundários no mel e no pólen armazenados por abelhas jataí, associados à atividades antibacteriana (MACÊDO et al.,2025).

O pólen da *T. angustula* também apresenta potencial bioativo, tendo sido identificada atividade antioxidante em extratos desse produto, além de efeitos relacionados à proteção contra processos oxidativos em modelos experimentais *in vitro* e *in vivo* (SANTOS et al.,2024). Em conjunto, essa correlação demonstra que os bioprodutos da *T. angustula* constituem fontes de compostos bioativos com diferentes propriedades farmacológicas, reforçando o interesse científico pela caracterização química e pela investigação de seus potenciais efeitos biológicos.

A cera de abelha (Figura 7), embora menos estudada em comparação aos outros produtos apícolas, também possui propriedades farmacológicas interessantes, incluindo ação antimicrobiana, cicatrizante e anti-inflamatória, sendo utilizada em formulações cosméticas e farmacêuticas para proteção e regeneração da pele. Nos meliponídeos, destaca-se o cerume, material resultante da mistura de cera com resinas vegetais e que desempenham funções estruturais na construção do ninho e apresenta composição química rica em compostos bioativos. Estudos recentes conduzidos com cerume de *Tetragonisca fiebrigi* demonstraram elevada atividade antioxidante e capacidade de reduzir o estresse oxidativo em *Caenorhabditis elegans*, evidenciando seu potencial biotecnológico e terapêutico (FERREIRA et al., 2023). A combinação de cera com mel ou própolis pode potencializar seus efeitos biológicos, reforçando a importância de abordagens integradas no uso de produtos apícolas (BANKOVA et al., 2020



Figura 6. Cera pura da abelha *Tetragonisca angustula*. Adaptado de Bankova, 2020.

Um estudo de revisão sobre a espécie *T. angustula* reuniu 21 publicações sobre a composição química e a atividade biológica do mel, própolis, geoprópolis e pólen (Saburá) produzidos por esta espécie, destacando a ocorrência de flavonoides, ácido fenólicos, terpenoides e alcaloides correlacionados principalmente à sua atividade antioxidante (MACÊDO et al.,2023).

A geleia real, alimento produzido pelas glândulas hipofaríngeas das abelhas operárias, apresenta uma composição rica em proteínas, açúcares, lipídios, vitaminas e minerais, além de diversos compostos bioativos, como os peptídeos royalisina e 10-hidroxidecenoico, responsáveis por sua ação farmacológica (VIUDA-MARTOS et al., 2020). Estudos indicam que a geleia real possui efeitos imunomoduladores, antioxidantes e anti-inflamatórios, além de contribuir para a regeneração de tecidos e proteção de órgãos vitais, como fígado e coração, contra estresse oxidativo. Além disso, pesquisas demonstram que a geleia real pode melhorar parâmetros metabólicos, favorecer a cicatrização e promover a saúde humana, reforçando seu

papel como nutracêutico natural de alto valor. (PASUPULETI et al., 2017; AHMAD et al., 2020; GUO et al., 2021).

Diversos estudos apontam ainda que a associação de produtos apícolas, como mel e própolis, pode gerar efeitos sinérgicos, potencializando a ação antimicrobiana e antioxidante quando comparados aos produtos isolados (Al-Waili et al., 2019). Essa combinação permite a elaboração de formulações mais eficazes para prevenção e tratamento de doenças infecciosas, inflamatórias e degenerativas.

Tabela 2. Componentes bioativos da própolis e seus efeitos em diferentes condições médicas. Baseado em Al-Hatamleh et al. (2020), Zabaiou et al. (2017), Santos et al. (2023), Lima et al. (2019).

Doenças	**Composto bioativos da própolis**	**Exemplos de doenças**	**Mecanismos de ação**
Distúrbios gastrointestinais	Artepillin C, CAPE, ácido cumárico, galangina, kaempferide, éster 4-metílico, aromadendrina	Úlcera gástrica; úlcera péptica; câncer gastrointestinal; mucosite oral; colite; gastrite; úlceras de mucosite	Proteção contra úlceras gástricas; melhora da barreira intestinal; prevenção de patógenos e toxinas; redução do deslocamento bacteriano; diminuição de inflamação do cólon
Problemas neurológicos	Apigenina, CAPE, crisina, kaempferol, pinocembrina, quercetina	Doença de Alzheimer; Doença de Parkinson; epilepsia; isquemia cerebral	Inibição da produção de NO na micróglia; neuroproteção contra isquemia/reperfusão; prevenção de estresse oxidativo; bloqueio de NF-κB; melhora da memória; inibição da formação de ROS

Doenças respiratórias	Artepillin C, bacarina, CAPE, crisina, galangina, kaempferide, kaempferol, naringenina, pinocembrina, cafeato de benzila, cafeato de geranila	Asma; inflamações alérgicas do trato respiratório	Inibição da degranulação dos mastócitos; redução de inflamação induzida por alérgenos; bloqueio da produção de ROS; regulação de NF-κB; efeito anti-inflamatório e antialérgico
Distúrbios metabólicos	CAPE, quercetina, crisina, artepillina C, terpenos e fenóis diversos	Diabetes tipo 2; resistência à insulina; síndrome metabólica	Redução da glicemia e HbA1c; melhora do perfil lipídico; aumento da sensibilidade à insulina; efeito antioxidante e anti-inflamatório; prevenção de complicações diabéticas
Doenças cardiovasculares	CAPE, quercetina, crisina, flavonoides diversos	Aterosclerose; hipertensão; dislipidemia	Inibição da oxidação de LDL; redução de colesterol total e triglicerídeos; aumento de HDL; regulação da pressão arterial; efeitos anti-aterogênicos e protetores do endotélio
Doenças de pele	CAPE, quercetina, galangina, crisina, flavonoides diversos	Dermatite atópica; alergias cutâneas; lesões induzidas por UV	Redução de citocinas inflamatórias (IL-6, IL-8, TNF-α); restauração de proteínas de barreira cutânea; proteção contra danos oxidativo; melhora da função de barreira da pele
Câncer	CAPE, quercetina, crisina, artepillin	Tumores sólidos (mama, próstata, cólon, fígado, pulmão)	Indução de apoptose em células tumorais; parada do ciclo celular; bloqueio de angiogênese

	C, terpenos e fenóis diversos	e metástase; inibição de NF-κB, PI3K/Akt e MAPK; efeito antiproliferativo

Fonte: Autoria própria.

A crescente valorização dos produtos apícolas também destaca a necessidade de regulamentação e padronização, garantindo qualidade, segurança e rastreabilidade, elementos essenciais para sua aplicação segura na saúde humana (VIUDA-MARTOS et al., 2020). Ensaios laboratoriais e estudos clínicos têm buscado determinar doses seguras, identificar os mecanismos de ação e avaliar efeitos adversos potenciais, consolidando o conhecimento científico sobre seus benefícios farmacológicos (PAHLAVANI et al., 2020). Além disso, a conservação das abelhas e a produção sustentável desses produtos são essenciais para garantir a disponibilidade contínua de recursos naturais com valor terapêutico.

Diante disso, os produtos apícolas representam uma importante fonte de compostos bioativos com potencial preventivo e terapêutico significativo, atuando em diferentes sistemas do corpo humano e colaborando para a manutenção da saúde e bem-estar. O desenvolvimento de pesquisas científicas, aliada ao uso tradicional e à valorização econômica desses produtos, reforça sua relevância na medicina integrativa e na indústria farmacêutica natural, evidenciando a necessidade de políticas públicas voltadas à preservação das abelhas e ao incentivo à meliponicultura sustentável (BANKOTA et al., 2021; CAMPOS et al., 2018).

Em síntese, o potencial farmacológico dos produtos apícolas abrange um amplo espectro de ações biológicas, desde a atividade antioxidante até a imunomodulação e o efeito antimicrobiano. A combinação de evidências científicas, conhecimento tradicional e práticas de produção sustentável posiciona o mel, a própolis, a geleia real, o pólen e a cera de abelha como recursos estratégicos para a saúde humana, contribuindo para a prevenção de doenças, a melhoria da qualidade de vida e a valorização de práticas apícolas sustentáveis. A preservação das abelhas, portanto, não é apenas um imperativo ambiental, mas também um requisito para assegurar a continuidade do uso terapêutico e econômico dos produtos apícolas, consolidando seu papel como aliados essenciais da saúde e da biodiversidade (BANKOVA et al., 2020; VIUDA-MARTOS et al., 2020).

Portanto, do ponto de vista terapêutico, a utilização de produtos apícolas oferece uma abordagem natural, segura e multifuncional para a prevenção e tratamento da obesidade. A ação antioxidante da própolis, associada à modulação de vias lipogênicas, redução da inflamação e

proteção contra estresse oxidativo, contribui para melhorar a função metabólica, reduzir risco de doenças associadas, destacando-se como recurso promissor para terapias integrativas e preventivas (NG et al., 2014; VIUDA-MARTOS et al., 2020).

4.1.2. Atividade bioativa e capacidade antioxidante da própolis

A própolis, constitui um dos produtos apícolas de maior relevância para a saúde humana, devido à sua elevada concentração de compostos bioativos. Entre esses compostos, destacam-se flavonoides, ácidos fenólicos, ésteres aromáticos e terpenos, responsáveis por uma ampla gama de atividades biológicas, incluindo potente ação antioxidante. Estudos científicos indicam que a própolis exerce efeito protetor sobre células e tecidos, neutralizando espécies reativas de oxigênio (ROS) e prevenindo danos oxidativos em relação aos processos inflamatórios e degenerativos (BANKOVA et al., 2020). Essa capacidade antioxidante torna a própolis um recurso terapêutico de grande interesse para prevenção de doenças relacionadas ao estresse oxidativo, como enfermidades cardiovasculares, diabetes e distúrbios neurodegenerativos.

Os flavonoides presentes na própolis, como quercetina, galangina e pinocembrina, possuem ação direta sobre radicais livres, promovendo a neutralização dessas moléculas e prevenindo a peroxidação lipídica, a oxidação de proteínas e danos ao DNA (VIUDA-MARTOS et al., 2020). Ensaios *in vitro* demonstram que extratos de própolis de abelhas sem ferrão reduzem significativamente marcadores de estresse oxidativo, como o malondialdeído (MDA), e aumentam a viabilidade celular em condições adversas, evidenciando sua capacidade de proteger as células contra danos cumulativos (BANSKOTA et al., 2021). Além disso, a própolis estimula a atividade de enzimas antioxidantes endógenas, como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutationa peroxidase (GPx), reforçando a defesa natural do organismo contra os efeitos nocivos dos radicais livres (KUMAZAWA et al., 2004).

A ação antioxidante da própolis não se limita à neutralização direta de radicais livres. Estudos demonstram que a própolis modula vias de sinalização celular ligadas à resposta antioxidante, especialmente a via Nrf2/ARE (HOTTA et al.,2020). Essa regulação genética tem implicações importantes para a prevenção de doenças degenerativas e para a manutenção da homeostase celular, reforçando a relevância da própolis como agente bioativo multifuncional.

Em modelo experimental *Caenorhabditis elegans*, extratos de própolis demonstraram reduzir o estresse oxidativo e aumentar a resistência dos nematoides à exposição a agentes oxidantes, como o juglone, evidenciando efeito de protetor frente a agentes pró-oxidantes (ARTEMAN et al., 2025). Estudos também relatam aumento da longevidade, melhora da motilidade e redução de marcadores de dano celular, efeitos associados à modulação de genes

antioxidantes conservados, como *sod-3*, *daf-16*, *skn-1*, e *gst-4*, envolvidos nas vias de respostas ao estresse (ZHAO et al., 2013; WANG et al., 2024;).

A diminuição do estresse oxidativo contribui diretamente para a menor ativação de vias inflamatórias, conferindo à própolis um efeito anti-inflamatório indireto e relevante na prevenção de doenças crônicas (CAMPOS et al., 2015). Além disso, a associação da própolis com outros produtos apícolas, como mel e pólen podem promover efeito sinérgico antioxidante e imunomodulador, ampliando seu potencial terapêutico (AL-WAILI et al., 2019).

A crescente valorização científica da própolis também evidencia a necessidade de regulamentação, padronização e controle de qualidade, garantindo segurança, eficácia e rastreabilidade para uso humano. Estudos clínicos e pré-clínicos têm buscado estabelecer doses seguras e eficazes, identificar os mecanismos moleculares de ação e avaliar possíveis efeitos adversos, consolidando a base científica sobre os benefícios farmacológicos desse produto apícola. Além disso, a conservação das abelhas e a produção sustentável de própolis são fundamentais para garantir a disponibilidade contínua desse recurso natural, com implicações ecológicas, econômicas e terapêuticas (BANKOVA et al., 2020; VIUDA-MARTOS et al., 2020).

Em resumo, a própolis representa um produto apícola com elevado valor terapêutico, cuja atividade antioxidante é central para sua eficácia biológica. A neutralização de radicais livres, a modulação de vias celulares antioxidantes e a ação anti-inflamatória conferem à própolis propriedades multifuncionais que podem ser exploradas em prevenção e tratamento de diversas condições de saúde (BANSKOTA et al.,202; ZHANG et al., 2021). Dessa forma, a valorização da própolis e de outros bioprodutos de abelhas sem ferrão está relacionada à preservação das abelhas, ao manejo sustentável e à promoção de saúde e bem-estar humano (SILVA-RIVERA et al., 2025).

5. *Caenorhabditis elegans* COMO MODELO EXPERIMENTAL AVANÇADO PARA ESTUDOS DE PRODUTOS NATURAIS

Caenorhabditis elegans (Brenner,1974) (Figura 8) (Nematoda e à família Rhabditidae) é um nematoide de vida livre, medindo aproximadamente 1mm que se tornou um modelo experimental amplamente utilizado em pesquisas biológicas, farmacológicas e biomédicas, devido à seu curto ciclo de vida, transparência celular e elevada conservação de vias metabólicas, genéticas e moleculares com vertebrados (Brenner, 1974; KALETA & HENGARTNER, 2006). Aproximadamente 65% dos genes associados a doenças humanas apresentam homólogos em *C. elegans*, reforçando sua utilidade para estudos de processos

fisiológicos e metabólicos (KIM et al., 2021). Essa conservação permite que dados obtidos em *C. elegans* sejam extrapolados para organismos superiores, como os seres humanos, tornando-o uma ferramenta biotecnológica poderosa para investigar efeitos de compostos bioativos, incluindo produtos apícolas, sobre processos fisiológicos, metabólicos, antioxidantes e anti-inflamatórios relacionados a doenças humanas (KALETA; HENGARTNER, 2006; KIM et al., 2021).



Figura 7. *Caenorhabditis elegans*, organismo modelo em pesquisas biológicas. Fonte: Altun; Hall (2009).

Uma das principais vantagens do uso de *C. elegans* é a possibilidade de estudar, de maneira ética e eficiente, mecanismos relacionados ao metabolismo lipídico, estresse oxidativo, longevidade e toxicidade. O modelo também é amplamente utilizado na avaliação dos efeitos biológicos e toxicológicos de compostos, permitindo investigar alterações em parâmetros fisiológicos e respostas ao estresse (KALETA; HENGARTNER, 2006; LEUNG et al., 2013). Além disso, parâmetros como motilidade, reprodução, bombeamento faríngeo e longevidade podem ser utilizados para avaliar os efeitos sistêmicos e a segurança biológica de compostos em *C. elegans* (LEUNG et al., 2013).

A relevância de *C. elegans* se estende à investigação de alterações metabólicas relacionadas a doenças humanas. Modelos de fenótipos semelhantes à obesidade, estresse oxidativo, resistência à insulina e neurodegeneração permitem investigar respostas celulares e moleculares conservadas, contribuindo para a identificação de vias moduladas por compostos bioativos, incluindo produtos apícolas. Nesse contexto, a análise integrada do metabolismo lipídico e das respostas ao estresse permite avaliar como alterações no armazenamento e na mobilização de lipídios se relacionam com a homeostase energética e a proteção celular (LEE et al., 2023).

Uma característica particularmente relevante para estudos de metabolismo é que *C. elegans* não possui tecido adiposo organizado em adipócitos, como ocorre em mamíferos. Nesse nematoide, os lipídios são armazenados principalmente na forma de gotículas lipídicas

presentes nas células do intestinais e hipodérmicas, que armazenam predominantemente triacilgliceróis e ésteres de colesterol, constituindo importante compartimento para armazenamento e a mobilização de energia (VAN GILST et al., 2005; LEE et al., 2023). A transparecia corporal do nematoide permite ainda visualizar e quantificar esse armazenamento por diferentes abordagens, incluindo corantes lipofílicos como Oil Red, Nile Red e BODIPY, tornando o modelo particularmente útil para investigar mecanismos de homeostase lipídica e identificar compostos com potencial de redução do acúmulo de gordura (ARANAZ et al., 2025).

A transparência do organismo permite observação direta de órgãos e células por microscopia de fluorescência, enquanto genes conservados e vias de sinalização, como Insulin/IGF-1, Nrf2/ARE, PPAR e mTOR, podem ser modulados ou monitorados, fornecendo insights detalhados sobre os efeitos de compostos bioativos em níveis moleculares e celulares (LEE et al., 2023).

Nesse contexto, as vias de sinalização DAF-16 e SKN-1 desempenham papel central na resposta de *C. elegans* ao estresse oxidativo. DAF-16 é o principal fator de transcrição da família FOXO no nematoide e atua a jusante da via de sinalização Insulin/IGF-1, regulando processos relacionados à resistência ao estresse, ao metabolismo e à longevidade (ZEČIĆ; BRAECKMAN, 2020). Por sua vez, SKN-1 exerce função análoga à do fator de transcrição Nrf2 em mamíferos, participando da ativação de mecanismos de defesa antioxidante e de detoxificação celular (BLACKWELL et al., 2015). Dessa forma, a conservação funcional dessas vias entre *C. elegans* e mamíferos contribui para a utilização do nematoide na investigação de mecanismos relacionados à resposta antioxidante (BLACKWELL et al., 2015; ZEČIĆ; BRAECKMAN, 2020). Estudos recentes demonstraram que a própolis pode modular essas respostas em *C. elegans*, promovendo alterações na expressão de genes associados à defesa contra o estresse oxidativo, como *sod-3* e *gst-4* (WANG et al., 2024).

Além da regulação do metabolismo lipídico e da proteção antioxidante, *C. elegans* constitui um modelo experimental integrativo para a investigação de compostos bioativos com potencial antiobesidade, permitindo avaliar o acúmulo de lipídios, alterações no metabolismo energético e mecanismos moleculares relacionados à homeostase lipídica. No contexto dos produtos apícolas, evidências experimentais indicam que a própolis apresenta potencial antiobesogênico, com possíveis efeitos sobre o metabolismo energético, a termogênese e a regulação do metabolismo lipídico (ACAR TEK et al., 2024)**.**

Em suma, *C. elegans* oferece uma plataforma versátil para a integração de técnicas de microscopia, quantificação de lipídios, análise de marcadores moleculares, ensaios de

viabilidade, avaliação de expressão gênica e estudos de longevidade. A utilização de corantes lipofílicos, permite avaliar alterações no conteúdo lipídico corporal, enquanto abordagens moleculares podem complementar a caracterização dos mecanismos envolvidos na regulação do metabolismo energético. Essa combinação possibilita investigar os efeitos de extratos de própolis em diferentes níveis biológicos, desde alterações no armazenamento de lipídios até respostas fisiológicas e moleculares, fornecendo informações relevantes para a compreensão dos mecanismos potencial na atividade antiobesidade desses compostos (ARANAZ et al., 2025; LEE et al., 2023).

6. OBJETIVOS

6.1. GERAL

Caracterizar a composição química e avaliar a atividade antioxidante *in vitro*, toxicidade e o perfil de redução lipídica da própolis da abelha sem ferrão *Tetragonisca angustula* em adipócitos e em *C. elegans*.

6.2. ESPECÍFICOS

- Realizar a caracterização química do extrato etanólico de própolis de *Tetragonisca angustula* (EEP-Ta);
- Avaliar o efeito do EEP-Ta contra oxidação proteica induzida por AAPH utilizando a albumina sérica bovina (BSA);
- Investigar a atividade antioxidante do EEP-Ta pelos ensaios de ABTS e FRAP *in vitro*;
- Avaliar a toxicidade do EEP-Ta em adipócitos em 3T3-F442A e em *C. elegans*;
- Determinar o efeito do EEP-Ta sobre a adipogênese e acúmulo de lipídeos pelo método de coloração com Oil Red em adipócitos 3T3-F442A *C. elegans*.

7. HIPÓTESE

O extrato etanólico de própolis de *Tetragonisca angustula* (EEP-Ta), caracterizado pela presença de compostos fenólicos e flavonoides, apresenta atividade antioxidante *in vitro* e a capacidade de reduzir o acúmulo de lipídeos em adipócitos e em *Caenorhabditis elegans*, sem promover toxicidade.

8. REFERÊNCIAS

ABDULH, M. Y.; SHAFITRI, T. R.; ELFAHMI, E. Chemical profiling, bioactive compounds, antioxidant, and anti-inflammatory activities of Indonesian propolis extract produced by *Tetragonula laeviceps*. *Heliyon*, v. 10, n. 19, e38736, 2024. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e38736.

ACAR TEK, N.; AKPINAR ŞENTÜRE; ERSOY. Is propolis a potential anti-obesogenic agent for obesity? *Current Nutrition Reports*, 2024.

ACKS, R. D.; LUMENG, C. N. Macrophage and T cell networks in adipose tissue. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 20, p. 50–61, 2024. DOI: 10.1038/s41574-023-00908-2.

AHMAD, S. et al. Royal jelly and its components promote wound healing and tissue regeneration. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 127, p. 110207, 2020.

ALMEIDA-MURADIAN, L. B.; STRAMM, K. M.; ESTEVINHO, L. M. Efficiency of stingless bee honey gainst pathogenic bacteria. *Journal of Food Science*, v. 78, n. 9, p. M1328–M1332, 2013.ATANASOV, A. G. et al. Natural products in drug discovery: Advances and opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 20, p. 200–216, 2021.

AL-WAILI, N.; SALOM, K.; AL-CHIMDI, A.; ANSARI, M. J. Synergistic effect of propolis and honey on metabolic parameters: implications for obesity and diabetes management. *Journal of Medicinal Food*, v. 22, n. 9, p. 904–913, 2019. DOI: 10.1089/jmf.2018.0123.

ANDREAZZI, A. P. V.; DALLACQUA, R. P.; ARANDA, R. Variation in wings shape of the common Neotropical stingless bee *Tetragonisca angustula* (Hymenoptera: Meliponini) across an urbanization gradient. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 97, n. 4, e20241101, 2025. DOI: 10.1590/0001-3765202520241101.

ANJUM, S. I.; ULLAH, A.; KHAN, K. A.; ATTAULLAH, M.; KHAN, H.; ALI, H.; ANSARI, M. J. et al. Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review. *Saudi Journal of Biological Sciences*, v. 26, n. 7, p. 1695–1703, 2019.

ARANAZ, P. et al. Preclinical research in obesity-associated metabolic diseases using *in vitro*, multicellular, and non-mammalian models. *Journal of Physiology and Biochemistry*, v. 81, n. 4, p. 1225–1255, 2025. DOI: 10.1007/s13105-025-01130-6.

ARTEMAN, K. S. et al. *Plebeia catamarcensis* and *Tetragonisca fiebrigi* (Hymenoptera, Apidae) propolis promotes longevity and anti-Alzheimer effects in *Caenorhabditis elegans*. PLOS ONE, v. 20, n. 6, e0321487, 2025. DOI: 10.1371/journal.pone.0321487.

ATANASOV, A. G. et al. Natural products in drug discovery: Advances and opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 20, p. 200–216, 2021.

AYALA, A.; MUÑOZ, M. F.; ARGÜELLES, S. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2014, p. 1–31, 2014.

BAHARI, M. et al. Propolis supplementation on inflammatory and oxidative stress biomarkers in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. 2025.

BANKOVA, V. (2016). Recent trends and important developments in propolis research. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 1–6.

BANSKOTA, A. H., TEZUKA, Y., & KADOTA, S. (2001). Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytotherapy Research*, 15(7), 561–571.

BANKOVA, V.; KUJUMGIEV, A.; POPOV, S. Própolis: Recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie*, v. 50, n. 2, p. 215–227, 2019.

BASTARD, J. P.; MAACHI, M.; LAGATHU, C.; KIM, M. J.; CARON, M.; VIDAL, H.; CAPEAU, J. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *European Cytokine Network*, v. 17, n. 1, p. 4–12, 2006.

BLACKWELL, T. K.; STEINBAUGH, M. J.; HOURIHAN, J. M.; EWALD, C. Y.; ISIK, M. SKN-1/Nrf, stress responses, and aging in *Caenorhabditis elegans*. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 88, Part B, p. 290–301, 2015. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.008.

BLÜHER, M. Obesity: Global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 15, p. 288–298, 2019.

BORÉN, J.; TASKINEN, M. R.; PACKARD, C. J. Biosynthesis and metabolism of ApoB-containing lipoproteins. *Annual Review of Nutrition*, v. 44, p. 179–204, 2024.

BORGES, K. C. et al. Propolis from stingless bees: A potential therapeutic agent against metabolic disorders. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 295, p. 115–242, 2022.

BORGES, F. M., FERREIRA, A. S., & OLIVEIRA, C. A. (2022). Stingless bee products as natural modulators of metabolic disorders. *Frontiers in Nutrition*, 9, 876543.

BOTINA, L. L.; BARBOSA, W. F.; MARTINS, G. F. Toxicological assessments of agrochemicals in stingless bees in Brazil: a systematic review. *Neotropical Entomology*, v. 53, n. 3, p. 480-489, 2024. DOI: 10.1007/s13744-024-01132-x.

BRENNER, S. The genetics of *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*, v. 77, n. 1, p. 71–94, 1974.

BUTTERFIELD, D. A.; HALLIWELL, B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 20, n. 3, p. 148–160, 2019. DOI: 10.1038/s41583-019-0132-6.

CAMARGO, J. M. F.; PEDRO, S. R. M. Meliponini Lepeletier, 1836. In: MOURE, J. S.; URBAN, D.; MELO, G. A. R. (Orgs.). *Catalogue of Bees (Hymenoptera, Apoidea) in the Neotropical Region*. Curitiba: Sociedade Brasileira de Entomologia, 2007.

CAMERON, S. A.; HINES, H. M.; WILLIAMS, P. H. A comprehensive phylogeny of the corbiculate bees, with implications for the evolution of social behavior. *BMC Evolutionary Biology*, v. 11, p. 1–15, 2011.

CAMPOS, J. F.; SANTOS, U. P.; ROCHA, P. S. da; DAMIÃO, M. J.; BALESTIERI, J. B. P.; CARDOSO, C. A. L.; PAREDES-GAMERO, E. J.; ESTEVINHO, L. M.; SOUZA, K. P. de; SANTOS, E. L. dos. Antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory, and cytotoxic activities of propolis from the stingless bee *Tetragonisca fiebrigi* (Jataí). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2015, p. 1–11, 2015. DOI: 10.1155/2015/296186.

CARVALHO, A. L.; MENDES, D. R.; SANTOS, F. R. Conhecimento tradicional e conservação de abelhas nativas: experiências com comunidades quilombolas e indígenas. *Revista de Etnoecologia e Sustentabilidade*, v. 5, n. 1, p. 55–70, 2018.

CASTRO, R. A.; SILVA, C. A.; COSTA, H. G. Produtos das abelhas: potencial terapêutico e aplicações. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 29, n. 2, p. 123–134, 2019.

CORSI, A. K.; WIGHTMAN, B.; CHOU, E. *Caenorhabditis elegans* as a model organism for biomedical research. *Genetics*, v. 200, n. 2, p. 387–407, 2015.

COSSINS, B. C.; VAN DEN MUNCKHOF, I.; RUTTEN, J. H. W.; VAN DER GRAAF, M.; STIENSRA, R.; JOOSTEN, L. A. B.; NETEA, M. G.; LI, Y.; RIKSEN, N. P. Sex-specific association between adipose tissue inflammation and vascular and metabolic complications of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 108, n. 10, p. 2537–2549, 2023. DOI: 10.1210/clinem/dgad193.

CHAVAKIS, T.; ALEXAKI, V. I.; FERRANTE JUNIOR, A. W. Macrophage function in adipose tissue homeostasis and metabolic inflammation. *Nature Immunology*, v. 24, n. 5, p. 757–766, 2023. DOI: 10.1038/s41590-023-01479-0.

CHOI, K.; KIM, J. Y. Anti-inflammatory and antioxidant effects of propolis: a systematic review and meta-analysis of the influences of the geographical origin and phenotype. *Complementary Therapies in Medicine*, v. 101, p. 103410, 2026. DOI: 10.1016/j.ctim.2026.103410.

CRANE, E. *The world history of beekeeping and honey hunting*. London: Routledge, 1999.

DE FELICE, F. G.; FERREIRA, S. T. Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer's disease. *Diabetes*, v. 63, n. 7, p. 2262–2272, 2014. DOI: 10.2337/db13-1954.

DELGADO VASQUEZ, C.; MEJÍA, K.; RASMUSSEN, C.; ROMERO, R. Traditional knowledge of stingless bees (Hymenoptera: Apidae: Meliponini) in the Peruvian Amazon. *Ethnobiology Letters*, v. 14, n. 1, p. 1-9, 2023. DOI: 10.14237/ebl.14.1.2023.1772.

DHAPOLA, R.; BANERJEE, A.; BANSAL, S. Oxidative stress and protein aggregation in Alzheimer's disease: Emerging perspectives. *Journal of Neurochemistry*, v. 171, n. 1, p. 23–45, 2024. DOI: 10.1111/jnc.15899.

DI ANGELANTONIO, E. et al. Body-mass index and all-cause mortality: Individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet*, v. 388, n. 10046, p. 776–786, 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1.

ENGEL, M. S. (2011). Systematic melittology: where to from here? *Systematic Entomology*, 36(1), 2–15.

FAZELI MOGHADAM, E. et al. Effects of propolis supplementation on blood glucose and lipid profiles in individuals with metabolic syndrome and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition Research*, v. 15, n. 1, p. 45-54, 2026. DOI: 10.7762/cnr.2025.0004.

FERREIRA, I. C. et al. Chemical components and antioxidant activity of *Geotrigona* sp. and *Tetragonisca fiebrigi* stingless bee cerumen reduce juglone-induced oxidative stress in *Caenorhabditis elegans*. *Antioxidants*, v. 12, n. 6, p. 1276, 2023. DOI: 10.3390/antiox12061276.

FERREIRA, L. H.; PACHECO, D. A.; GOMES, V. R. Integração entre educação, engajamento social e meliponicultura: impactos na conservação das abelhas sem ferrão. *Revista de Ciências Ambientais*, v. 18, n. 2, p. 100–118, 2022.

FRANCISCO, F. O. et al. Genetic structure and gene flow in stingless bees: implications for conservation. *Apidologie*, v. 45, p. 575–589, 2014.

FRANCHIN, M. et al. Food-grade delivery systems of Brazilian propolis from *Apis mellifera*: from chemical composition to bioactivities *in vivo*. *Food Chemistry*, v. 432, 137175, 2024. DOI: 10.1016/j.foodchem.2023.137175.

FREITAS, B. M.; IMPERATRIZ-FONSECA, V. L.; MEDINA, L. M.; KLEINERT, A. M. P.; GALETTO, L.; NATES-PARRA, G.; QUEZADA-EUÁN, J. J. G. Diversity, threats and conservation of native bees in the Neotropics. *Apidologie*, v. 51, p. 163–183, 2020.

FORMAN, H. J.; ZHANG, H. Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations of antioxidant therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 20, n. 9, p. 689–709, 2021. DOI: 10.1038/s41573-021-00233-1.

FURUKAWA, S.; FUJITA, T.; SHIMABUKURO, M.; IWAKI, M.; YAMADA, Y.; NAKAJIMA, Y.; NAKAYAMA, O.; MAKISHIMA, M.; MATSUDA, M.; SHIMOMURA, I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 114, n. 12, p. 1752–1761, 2004. DOI: 10.1172/JCI21625.

GARIBALDI, L. A.; STEFFAN-DEWENTER, I.; WINFREE, R. et al. Wild pollinators enhance fruit set of crops regardless of honey bee abundance. *Science*, v. 339, n. 6127, p. 1608–1611, 2013.

GARVEY, W. T. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinólogo comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocrine Practice*, v. 22, p. 1–203, 2016.

GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual Review of Immunology*, v. 29, p. 415–445, 2011.

GIURFA, M. (2013). Cognition with few neurons: higher-order learning in insects. *Trends in Neurosciences*, 36(5), 285–294.

GUO, H. et al. Royal jelly supplementation improves lipid profiles and antioxidant status: A systematic review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021.

GUGLIUCCI, A. Triglyceride-rich lipoprotein metabolism: Key regulators of their flux. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 13, p. 4399, 2023.

HAGBERG, C. E.; SPALDING, K. L. White adipocyte dysfunction and obesity-associated pathologies in humans. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, v. 25, n. 4, p. 270–289, 2024. DOI: 10.1038/s41580-023-00680-1.

HALL, K. D. et al. Energy balance and its components: Implications for body weight regulation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 104, p. 1453–1463, 2016.

HEARD, T. A. The role of stingless bees in crop pollination. *Annual Review of Entomology*, v. 44, p. 183–206, 1999.

HEINDEL, J. J. et al. Obesogens: A unifying theory for the global rise in obesity. *International Journal of Obesity*, v. 48, p. 449–460, 2024. DOI: 10.1038/s41366-024-01460-3.

HEYMSFIELD, S. B.; WADDEN, T. A. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *New England Journal of Medicine*, v. 376, p. 254–266, 2017.

HRNCIR, M. et al. Defensive strategies of stingless bees: An overview. *Apidologie*, v. 47, p. 389–403, 2016.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, v. 542, p. 177–185, 2017.

HOTTA et al. Brazilian red propolis extract enhances expression of antioxidant enzyme genes *in vitro* and *in vivo*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, v. 84, n. 9, p. 1820-1829, 2020. DOI: 10.1080/09168451.2020.1773756.

HUANG, J. et al. Natural products as regulators of adipogenesis and obesity. *Phytochemistry Reviews*, v. 15, p. 459–472, 2016.

IMPERATRIZ-FONSECA, V. L. et al. The contribution of bee pollination to biodiversity and food security. *Apidologie*, v. 43, p. 377–395, 2012.

JAFFÉ, R.; POPE, N.; CARVALHO, A. T.; MAIA, U. M.; BLOCHTEIN, B.; CARVALHO, C. A.; et al. Bees for development: Brazilian survey reveals how to optimize stingless beekeeping. *PLoS ONE*, v. 10, n. 3, e0121157, 2015.

JUSRIL, N. A.; MOHD, K. S.; MUTALIB, N. A.; BADIAZAMAN, A. A. M. Chemical composition and pharmacological aspects of Malaysian stingless bee propolis: an up-to-date systematic review. *Biomedical Reports*, v. 22, n. 1, p. 9, 2025. DOI: 10.3892/br.2024.1887.

KALETTA, T.; HENGARTNER, M. O. The *Caenorhabditis elegans* model in toxicology and pharmacology. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 5, p. 387–398, 2006.

KAHN, C. R.; WANG, G. New insights into the pathophysiology of obesity and metabolic dysfunction. *Nature Reviews Endocrinology*, 2023.

KARGAR, B. et al. Understanding the role of oxidative stress in the incidence of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *BMC Endocrine Disorders*, v. 21, art. 77, 2021. DOI: 10.1186/s12902-021-00735-4.

KENYON, C. J. The genetics of ageing. *Nature*, v. 464, p. 504–512, 2010.

KHERA, R. et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, v. 315, n. 22, p. 2424–2434, 2016.

KLEIN, A. M.; VAISSIÈRE, B. E.; CANE, J. H.; STEFFAN-DEWENTER, I.; CUNNINGHAM, S. A.; KREMEN, C.; TSCHARNTKE, T. Importance of pollinators in changing landscapes for world crops. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, v. 274, n. 1608, p. 303–313, 2007.Kleinert, A. M. P., & Imperatriz-Fonseca, V. L. (2011).

KIVIPELTO, M.; MANGIALASCHE, F.; NGANDU, T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, v. 14, n. 11, p. 653–666, 2018. DOI: 10.1038/s41582-018-0070-3.

KOC, A. et al. Nutrient-rich bee pollen: a treasure trove of active natural metabolites. *Journal of Functional Foods*, v. 49, p. 472-484, 2018. DOI: 10.1016/j.jff.2018.09.008.

LEE et al. Application of *Caenorhabditis elegans* in lipid metabolism research. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 2, 1173, 2023.

LEUNG, M. C. K.; WILLIAMS, P. L.; BENEDETTO, A.; AU, C.; HELMCKE, K. J.; ASCHNER, M.; MEYER, J. N. *Caenorhabditis elegans*: an emerging model in biomedical and environmental toxicology. *Toxicological Sciences*, v. 131, n. 1, p. 5–17, 2013. DOI: 10.1093/toxsci/kfs298.

LIM, J. R.; CHUA, L. S.; DAWOOD, D. A. S. Evaluating biological properties of stingless bee propolis. *Molecules*, v. 28, 2023. DOI: 10.3390/molecules28134884.

LI, X.; LIU, Z.; WANG, L. et al. Oxidative stress and metabolic dysfunction in obesity: mechanisms and therapeutic perspectives. *Free Radical Biology and Medicine*, 2020.

MACÊDO, N. S.; SILVEIRA, Z. S.; SOUSA, A. E. S. et al. Floral visitation, phytochemical and biological activities of bioproducts from *Tetragonisca angustula* (Hymenoptera, Apidae, Meliponini): a review. *Chemistry & Biodiversity*, v. 20, n. 12, e202301451, 2023. DOI: 10.1002/cbdv.202301451.

MACÊDO, N. S.; SILVEIRA, Z. S.; DANTAS, D. M.; BARBOSA, C. R. S.; SANTOS, A. T. L.; BRITO, T. A. M.; TAVARES, J. F.; LEITE, D. O. D.; ALEXANDRE, P. R. F.; COSTA, J. G. M.; OLIVEIRA-TINTINO, C. D. M.; COUTINHO, H. D. M.; MORAIS-BRAGA, M. F. B.; CUNHA, F. A. B. Chemical characterization, antibacterial and antifungal activity of honey pots and pollen pots obtained from the stingless bee *Tetragonisca angustula* (Latreille, 1811). *Food and Chemical Toxicology*, v. 197, 115305, 2025. DOI: 10.1016/j.fct.2025.115305.

MÁRQUEZ-OSUNA, A. Beekeeping from the South: the Yucatán Peninsula's “Industrious Bee” and the rise of modern apiculture. *Agricultural History*, v. 98, n. 1, p. 23-49, 2024. DOI: 10.1215/00021482-10910295.

MARTINS, C. P.; ALMEIDA, R. J.; FREITAS, B. M. Meliponicultura e conservação ambiental: estratégias integradas para o desenvolvimento sustentável. *Revista Brasileira de Apicultura*, v. 12, n. 4, p. 80–95, 2020.

MICHENER, C. D. (2007). *The Bees of the World*. Johns Hopkins University Press.

MURPHY, M. P. Understanding and preventing mitochondrial oxidative damage. *Biochemical Journal*, v. 417, n. 1, p. 1–13, 2016.

NASCIMENTO, V. S. et al. Childhood obesity: Epidemiology, determinants, and prevention. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 38, e2018199, 2020.

NCD-RISC. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis. *The Lancet*, v. 390, p. 2627–2642, 2017.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the last 40 years. *Journal of Natural Products*, v. 83, p. 770–803, 2020.

NG, M.; FLEMING, T.; ROBINSON, M.; THOMSON, B.; GRAETZ, N.; MARGONO, C. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis. *The Lancet*, v. 384, n. 9945, p. 766–781, 2014. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.

NOGUEIRA-NETO, P. *Vida e criação de abelhas indígenas sem ferrão*. 3. ed. São Paulo: Nogueirapis, 1997.

OLIVARES-VICENTE, M.; HERRANZ-LÓPEZ, M. The interplay between oxidative stress and lipid composition in obesity-induced inflammation: antioxidants as therapeutic agents in metabolic diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 17, art. 8544, 2025. DOI: 10.3390/ijms26178544.

OLIVEIRA, R. S.; PEREIRA, L. F. Campanhas de conscientização social sobre abelhas sem ferrão: desafios e resultados. *Cadernos de Conservação Ambiental*, v. 10, n. 3, p. 12–28, 2021.

OLLERTON, J. Pollinator diversity: distribution, ecological function, and conservation. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, v. 48, p. 353–376, 2017.

OECD. *The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention*. Paris: OECD Publishing, 2019.

PAHLAVANI, N.; MALEKAHMADI, M.; FIROUZI, S. et al. Molecular and cellular mechanisms of the effects of propolis in inflammation, oxidative stress and glycemic control in chronic diseases. *Nutrition & Metabolism*, v. 17, art. 65, 2020. DOI: 10.1186/s12986-020-00485-5.

PASUPULETI, V. R.; SAMMUGAM, L.; RAMESH, N.; GAN, S. H. Honey, propolis, and royal jelly: a comprehensive review of their biological actions and health benefits. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2017, art. 1259510, 2017. DOI: 10.1155/2017/1259510.

PEDRO, S. R. M. The stingless bee fauna in Brazil (Hymenoptera: Apidae). *Sociobiology*, v. 61, n. 1, p. 348–354, 2014.

PÉREZ, M. et al. Polyphenols and *Caenorhabditis elegans* longevity: a systematic review. *Nutrients*, v. 9, n. 5, p. 1–19, 2017.

POLYZOS, S. A.; KOUNTOURAS, J.; MANTZOROS, C. S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*, v. 92, p. 82–97, 2019. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.014.

POTTS, S. G.; BIESMEIJER, J. C.; KREMEN, C.; NEUMANN, P.; SCHWEIGER, O.; KUNIN, W. E. Global pollinator declines: Trends, impacts and drivers. *Trends in Ecology & Evolution*, v. 25, n. 6, p. 345–353, 2010.

POWELL, E. E.; WONG, V. W. S.; RINELLA, M. Non-alcoholic fatty liver disease. *The Lancet*, v. 397, n. 10290, p. 2212–2224, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3.

PRZYBYŁEK, I.; KARPIŃSKI, T. M. Antibacterial properties of propolis. *Molecules*, v. 24, n. 11, p. 2047, 2019. DOI: 10.3390/molecules24112047.

REUTER, S.; GUPTA, S. C.; CHATURVEDI, M. M.; AGGARWAL, B. B. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radical Biology and Medicine*, v. 49, n. 11, p. 1603–1616, 2010. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006.

ROCHA, V. M. et al. Stingless bee propolis: composition, biological activities and its applications in the food industry. *Food Production, Processing and Nutrition*, v. 5, art. 29, 2023. DOI: 10.1186/s43014-023-00146-z.

ROUBIK, D. W. *Ecology and Natural History of Tropical Bees*. New York: Cambridge University Press, 2021.

RUBINO, F.; CUMMINGS, D. E.; ECKEL, R. H. et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2025. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00316-4.

SAMUEL, V. T.; SHULMAN, G. I. The pathogenesis of insulin resistance: Integrating signaling pathways and substrate flux. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 126, n. 1, p. 12–22, 2016. DOI: 10.1172/JCI77812.

SANTINI, A. T. et al. Bioactives of *Melipona rufiventris* propolis: exploring its antimicrobial, anti-inflammatory, and antioxidant activities. *Chemistry & Biodiversity*, v. 21, n. 6, e202302084, 2024. DOI: 10.1002/cbdv.202302084.

SANTOS, A. C. C.; BORGES, L. D. F.; ROCHA, N. D. C. et al. Bacteria, yeasts, and fungi associated with larval food of Brazilian native stingless bees. *Scientific Reports*, v. 13, 5147, 2023. DOI: 10.1038/s41598-023-32298-w.

SANTOS, L. R. et al. Meliponiculture and stingless bees: an overview of ecological and economic relevance. *Journal of Apicultural Research*, v. 57, n. 5, p. 563–576, 2018.

SEELEY, T. D. *Honeybee Democracy*. Princeton: Princeton University Press, 2010.

SHAIKH, S. R.; BECK, M. A.; ALWARAWRAH, Y.; MACIVER, N. J. Emerging mechanisms of obesity-associated immune dysfunction. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 20, n. 3, p. 136–148, 2024. DOI: 10.1038/s41574-023-00932-2.

SIES, H.; MAILLOUX, R. J.; JAKOB, U. Fundamentals of redox regulation in biology. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, v. 25, p. 701–719, 2024. DOI: 10.1038/s41580-024-00730-2.

SILVA, R. A.; LIMA, F. J.; PEREIRA, M. C. Educação ambiental e a conservação das abelhas sem ferrão: práticas pedagógicas em escolas brasileiras. *Revista Brasileira de Educação Ambiental*, v. 15, n. 2, p. 45–60, 2020.

SOTÁK, M.; CLARK, M.; SUUR, B. E.; BÖRGESON, E. Inflammation and resolution in obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 21, n. 1, p. 45–61, 2025. DOI: 10.1038/s41574-024-01047-y.

SCHULZE, M. B.; STEFAN, N. Metabolically healthy obesity: from epidemiology and mechanisms to clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 20, n. 11, p. 633-646, 2024. DOI: 10.1038/s41574-024-01008-5.

SOUZA, R. O., SILVA, M. C., & ALMEIDA, J. C. (2020). Biological properties of geopropolis: a review. *Journal of Ethnopharmacology*, 257, 112876.

SOUZA, T. R.; OLIVEIRA, P. L.; COSTA, J. F. Meliponários didáticos como ferramenta de extensão universitária para conservação de polinizadores nativos. *Revista de Extensão e Educação Científica*, v. 8, n. 1, p. 30–47, 2019.

TORRES, A. R.; SANDJO, L. P.; FRIEDEMANN, M. T.; TOMAZZOLI, M. M.; MARASCHIN, M.; MELLO, C. F.; SANTOS, A. R. S. 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*, v. 51, n. 6, e7118, 2018. DOI: 10.1590/1414-431X20187118.

VAN GILST, M. R. et al. Lipid storage and utilization in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*, v. 170, p. 1001–1013, 2005.

VALKO, M.; LEIBFRITZ, D.; MONCOL, J.; CRONIN, M. T.; MAZUR, M.; TELSER, J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, v. 39, n. 1, p. 44–84, 2007. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.07.001.

VIT, P., PEDRO, S. R. M., & ROUBIK, D. (2018). *Pot-Honey: A legacy of stingless bees*. Springer.

VIEIRA, K. I. C.; DA LUZ, C. F. P.; FIDALGO, A. O.; MOREIRA, N. C.; RESENDE, H. C. Floral resources used by *Tetragonisca angustula* (Latreille 1811) in areas under the influence of the breach of the Fundão Dam in Mariana (Minas Gerais, Brazil). *Grana*, v. 59, n. 4, p. 273-303, 2020. DOI: 10.1080/00173134.2020.1721557.

VILLANUEVA-GUTIÉRREZ, R., ROUBIK, D. W., & COLLI-UCÁN, W. (2013). Extinction of melipona beecheii and traditional beekeeping in the Yucatán Peninsula. *Bee World*, 90(2), 50–54.

VIUDA-MARTOS, M.; RUIZ-NAVAJAS, Y.; FERNÁNDEZ-LÓPEZ, J.; PÉREZ-ÁLVAREZ, J. A. Functional properties of propolis: antioxidant, anti-inflammatory, and antimicrobial activities. *Journal of Food Science*, v. 85, n. 5, p. 1101–1112, 2020. DOI: 10.1111/1750-3841.15047.

WANG, S.; YANG, C.; LUO, Y.; CHEN, Q.; XU, M.; JI, Y.; JIANG, X.; QU, C. Poplar Bud (*Populus*) Extraction and Chinese Propolis Counteract Oxidative Stress in *Caenorhabditis elegans* via Insulin/IGF-1 Signaling Pathway. *Antioxidants*, v. 13, n. 7, p. 860, 2024. DOI: 10.3390/antiox13070860

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Obesity and overweight*. Geneva: WHO, 2023.

WORLD OBESITY FEDERATION. *World Obesity Atlas 2025*. London: World Obesity Federation, 2025.

WENSELEERS, T.; RATNIEKS, F. L. W. Enforced altruism in insect societies. *Nature*, v. 444, p. 50–52, 2006.

ZAYED, A. Bee genetics and conservation. *Apidologie*, v. 40, n. 3, p. 237–262, 2009.

ZEČIĆ, A.; BRAECKMAN, B. P**.** DAF-16/FoxO in *Caenorhabditis elegans* and its role in metabolic remodeling. *Cells*, v. 9, n. 1, p. 109, 2020. DOI: 10.3390/cells9010109.

8. Manuscrito

Proposta de revista: *3 Biotech*
Qualis: A2

Própolis de jataí (*Tetragonisca angustula*) protege contra danos oxidativos em proteínas e reduz acúmulo de lipídios *em Caenorhabditis elegans*

Resumo

A obesidade é uma doença crônica, caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo, desregulação do metabolismo lipídico e aumento do estresse oxidativo, constituindo um importante desafio à saúde pública. Compostos bioativos naturais com propriedades antioxidantes e moduladoras do metabolismo lipídico tem despertado interesse como estratégia complementar para o controle da obesidade. Entre as fontes ainda pouco exploradas, destaca-se a própolis da abelha sem ferrão *Tetragonisca angustula* (Jataí). Neste contexto, este estudo teve como objetivo caracterizar quimicamente o extrato etanólico de própolis de *T. angustula* (EEP-Ta), avaliar sua atividade antioxidante *in vitro* e investigar o efeito modulador do acúmulo lipídico *in vitro* e *in vivo*. Para isto, a caracterização química foi realizada por HPLC-DAD, e a atividade antioxidante pelos ensaios ABTS$^{\bullet+}$, FRAP e proteção contra a oxidação proteica induzida por AAPH. A segurança toxicológica e o acúmulo lipídico foram avaliadas em células 3T3-F442A e nos nematoides *Caenorhabditis elegans*. Como resultados, foram identificados no EEP-Ta a presença de catequina, ácido cinâmico, luteolina, kaempferol e carnosol. O EEP-Ta apresentou atividade antioxidante, com IC_{50} de 168,7 ± 13,43 μg/mL e 177,75 ± 48,47 μg/mL nos ensaios ABTS$^{\bullet+}$ e FRAP, respectivamente, além de apresentar 51% de proteção proteica, contra danos oxidativos. Não foram observados efeitos citotóxicos em pré-adipócitos ou toxicidade no modelo animal *C. elegans*. O EEP-Ta reduziu o acúmulo lipídico em adipócitos diferenciados 3T3-F442A em 21% na concentração de 25, 100 μg/mL, e em *C. elegans* em 8% na concentração de 250 μg/mL.

Esses resultados evidenciam o potencial antioxidante e redutor do acúmulo lipídico do extrato de própolis de *T. angustula*, reforçando sua relevância como estratégia no controle de doenças associadas ao estresse oxidativo, incluindo a obesidade.

Palavras-chave: Abelhas sem ferrão, Bioprospecção, Metabolismo lipídico

1. Introdução

A obesidade é uma doença metabólica crônica, complexa e multifatorial, caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo decorrente de um desequilíbrio persistente entre a ingestão energética e o gasto calórico, sendo influenciada por fatores genéticos, ambientais, comportamentais e metabólicos (World Health Organization, 2024). Nas últimas décadas, sua prevalência apresentou crescimento expressivo, tornando-se um dos principais desafios de saúde pública mundial. Segundo a Organização Mundial de Saúde, em 2022, aproximadamente 2,5 bilhões de adultos apresentavam sobrepeso, dos quais 890 milhões eram classificados como obesos, além do aumento significativo dos casos entre crianças e adolescentes, evidenciando a dimensão global dessa doença (World Health Organization, 2024).

Mais do que uma condição associada ao excesso de gordura corporal, a obesidade é atualmente reconhecida como uma desordem sistêmica marcada por alterações metabólicas que comprometem a função de diferentes tecidos e órgãos (Hagberg; Spalding, 2024). A expansão do tecido adiposo promove um remodelamento celular, disfunção mitocondrial e alterações na sinalização hormonal, favorecendo o desenvolvimento de resistência à insulina, diabetes tipo 2, doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica, doenças cardiovasculares e outras doenças crônicas não transmissíveis (Ejigu; Tiruneh, 2023; World Health Organization, 2024). Dessa forma, a obesidade representa importante impacto clínico, social e econômico devido à redução da qualidade de vida e aumento dos custos relacionados ao tratamento de suas complicações.

A progressão da obesidade está diretamente associada ao estabelecimento de inflamação crônica de baixo grau e ao desequilíbrio redox celular. O aumento do volume dos adipócitos favorece a infiltração de células imunológicas, principalmente os macrófagos, promovendo a liberação de mediadores inflamatórios, como fator de necrose tumoral (TNF-α) e interleucina-6 (IL-6), além da produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs) (Hagberg; Spalding, 2024; Gutiérrez-Solís et al., 2023). Quando a

geração de EROs supera a capacidade dos sistemas antioxidantes endógenos, é desencadeado o estresse oxidativo, levando à oxidação de lipídios, proteínas e DNA, intensificando a inflamação e contribuindo para a manutenção da disfunção metabólica associada à obesidade (Hajam et al., 2022).

Esse ciclo entre inflamação, estresse oxidativo e alterações no metabolismo energético desempenha papel crucial na progressão das complicações relacionadas à obesidade, tornando essas vias importantes alvos para intervenções terapêuticas (Hagberg; Spalding, 2024; Gutiérrez-Solís et al., 2023). Embora os tratamentos farmacológicos em relação à obesidade tenham apresentado avanços relevantes, como medicamentos semaglutida, tirzepatida e liraglutida, ainda existem limitações relacionadas à eficácia prolongada, efeitos adversos e recuperação de peso após a interrupção da terapia (van Baak; Mariman, 2023). Nesse contexto, estratégias complementares baseadas em compostos bioativos naturais têm despertado interesse devido ao potencial de atuar simultaneamente sobre diferentes mecanismos envolvidos na fisiopatologia da obesidade (Schleh et al., 2023; van Baak; Mariman, 2023).

Entre esses compostos, destacam-se os compostos fenólicos, reconhecidos por suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e moduladoras do metabolismo energético (Ramírez-Moreno et al.,2022; Muscolo et al., 2024). Estudos recentes indicam que essas moléculas podem influenciar vias relacionadas à adipogênese, podendo interferir na atividade de fatores de transcrição, como PPARγ e C/EBPα que regulam a diferenciação de pré-adipócitos em células adiposas diferenciadas, na lipogênese podem modular a expressão de reguladores como SREBP-1c e enzimas envolvidas na síntese e do acúmulo de intracelular de lipídios (He et al., 2024).

Enquanto a modulação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) favorece na oxidação de ácidos graxos livres e defesa antioxidante celular, representando uma abordagem promissora para a prevenção e o controle das alterações metabólicas associada à obesidade (He et al., 2024; Kim et al.,2024).

A própolis destaca-se entre os produtos naturais ricos em compostos fenólicos, que proporciona grande interesse biotecnológico devido à sua composição complexa, formada principalmente por resinas vegetais, ceras, óleos essenciais, pólen e secreções mandibulares produzidas pelas abelhas (Bankova et al., 2021). A composição química da própolis varia de acordo com a espécie de abelha, origem botânica e características ambientais da região de coleta, o que contribui para a diversidade de atividades biológicas descritas para esse produto natural (Kasote; Bankova; Viljoen, 2022). Estudos recentes

demonstraram que diferentes tipos de própolis apresentam propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, anticâncer, antimicrobianas e imunomoduladoras, relacionados principalmente à capacidade dos seus metabólitos modularem vias celulares associadas ao desequilíbrio redox (Zulhendri et al., 2021; Campos et al., 2021; Rocha et al., 2023).

Dentre as própolis produzida por abelhas sem ferrão, destaca-se a obtida de *Tetragonisca angustula* (Latreille, 1811). Macêdo et al. (2023) reuniram estudos sobre a composição química e propriedades biológicas da própolis desta espécie, em especial a atividade antioxidante. Essas características justificam seu potencial de proteção contra danos oxidativos, e abre perspectivas para a investigação da capacidade protetora em biomoléculas e em processos metabólicos associados à obesidade.

Como modelo animal pré-clinico, para investigação de toxicidade e atividades terapêuticas de produtos naturais, os nematoides *Caenorhabditis elegans* (Brenner,1974) destacam-se por possuir uma homologia genética, aproximadamente entre 60-80% com genes humanos, em que possibilita investigar vias relacionadas às respostas metabólicas integradas, sinalização da insulina/IGF-1, homeostase lipídica e estresse oxidativo (Escorcia et al., 2018; Aranaz et al., 2020).

Nesse contexto, hipotetizamos que a própolis produzida por *T. angustula,* apresenta propriedades antioxidantes e potencial para modular o acúmulo lipídico, considerando a presença de compostos bioativos cuja atuação sobre processos relacionados ao desiquilíbrio redox e ao metabolismo lipidico descrito na literatura.

Portanto, o presente trabalho teve como objetivo caracterizar a composição química do extrato etanólico da própolis da abelha sem ferrão *T. angustula* e avaliar seu potencial antioxidante em proteínas e sua capacidade de modular o acúmulo lipídico *in vitro* e *in vivo*.

2. Materiais e Métodos

2.1. Preparo do extrato etanólico de própolis de *Tetragonisca angustula*

As amostras de própolis de abelhas sem ferrão *T. angustula* foram coletadas na região de Dourados, Mato Grosso do Sul, Brasil (S 22° 13’ 12” W 54° 49’ 2”). O acesso ao patrimônio genético foi devidamente cadastrado no Sistema Nacional de Gestão de Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen), sob o número de cadastro A4F6C37. O preparo do extrato foi realizado conforme metodologia descrita por Arteman et al. (2025). As amostras foram submetidas à extração na proporção de 1 g

de própolis para 4,5 mL de etanol a 80% (v/v). A solução foi mantida em banho-maria a 70 °C até a completa dissolução do material resinoso, com homogeneização periódica. Ao final, a solução foi filtrada em papel filtro para a obtenção do extrato etanólico de própolis de *Tetragonisca angustula* (EEP-Ta), e armazenado a −20 °C até a realização dos experimentos subsequentes.

2.2. Caracterização química

A análise química do EEP-Ta foi realizada em cromatógrafo líquido com detector de arranjo de diodos (DAD) (Shimadzu, Japão) utilizando a faixa espectral de 200 a 800 nm. O sistema possuía um bump binário LC-20AD, um amostrador automático SIL-20A HT, um forno de coluna CTO-20A, um DAD SPD-M20A e uma coluna C18 (2 mm x 75 mm) com partículas de 0.22 μm. Um sistema gradiente de eluição foi usado, sendo a fase móvel (A) ácido fórmico 0,1% e o solvente (B) foi o metanol. A fase B foi iniciada em 0%, indo de 0 a 30% em 14 minutos, de 30 -100% em 10 minutos, 100 a 0% de B em 4 minutos e permanecendo nesta proporção por 2 minutos. O forno de coluna permaneceu a 30 °C durante a análise e o fluxo foi de 0,45 mL/min. Foi injetado 5 μL de EEP-Ta na concentração 1 mg/mL, previamente filtrada em filtro analítico de 0,22 μm. O perfil cromatográfico foi realizado nos comprimentos de onda de 300 e 350 nm. Foram usados como padrão ácido gálico, catequina, ácido vanilico, ácido siringico, ácido ferúlico e quantificados em 300 nm e luteolina e kampferol em 350 nm. O comprimento de onda de detecção UV foi ajustado para o máximo de absorbância para os analitos, e a identificação foi baseada na comparação dos tempos de retenção e espectros DAD de seus picos nas amostras com aqueles previamente obtidos pela injeção de padrões puros. A linearidade foi determinada a partir de padrões adquiridos em Sigma e preparados na faixa de 0,10-10 μg/mL.

2.3. Atividade antioxidante *in vitro*

2.3.1. Ensaio de Eliminação de Radicais Livres $ABTS^{\bullet+}$

A atividade antioxidante *in vitro* do EEP-Ta foi avaliada por meio do ensaio de eliminação do radical cátion $ABTS^{\bullet+}$, conforme metodologia descrita por Ferreira et al. (2023). O radical $ABTS^{\bullet+}$ foi obtido pela oxidação do ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico) (ABTS, 7 mM), por meio da adição de persulfato de potássio ($K_2S_2O_8$, 140 mM). A mistura foi mantida à temperatura ambiente, ao abrigo da

luz, por 12 a 16 horas. Após esse período, a solução foi diluída em etanol absoluto até atingir absorbância de 0,70 ± 0,05 a 734 nm. Em seguida, 20 µL do EEP-Ta nas concentrações (1-1000 µg/mL) foram adicionados a 1980 µL da solução de $ABTS^{\bullet+}$, sendo incubados por 6 minutos, à temperatura ambiente e protegida da luz. A absorbância foi medida a 734 nm. Como controle, foi utilizado apenas 1980 µL da solução de $ABTS^{\bullet+}$ e 20 µL de etanol 80 %. Como controles de referência foram utilizados o ácido ascórbico (AA) e o butil-hidroxitolueno (BHT). Foram realizados dois experimentos independentes em triplicata. A atividade antioxidante foi expressa como porcentagem de inibição do radical $ABTS^{\bullet+}$, conforme equação apresentada a seguir:

$$\text{Inibição de } ABTS^{\bullet+} (\%) = [(Abs_{\text{Controle}} - Abs_{\text{Amostra}}) / Abs_{\text{Controle}}] \times 100$$

2.3.2. Ensaio de Poder Antioxidante Redutor Férrico (FRAP)

O poder antioxidante redutor férrico do EEP-Ta foi avaliado seguindo metodologia descrita por Rocha et al. (2024). O reagente FRAP foi preparado pela mistura de tampão acetato (300 mM, pH 3,6), 2,4,6-tri(2-piridil)-s-triazina (TPTZ, 10 mM) e cloreto férrico ($FeCl_3 \cdot 6H_2O$, 20 mM). Em seguida, 20 µL do EEP-Ta (1-500 µg/mL) foram adicionados a 280 µL do reagente FRAP, sendo incubado a 37 ºC, por 30 minutos. A absorbância foi medida a 492 nm. Como controles de referência foram utilizados o ácido ascórbico (AA), o butil-hidroxitolueno (BHT) e o sulfato ferroso. Foram realizados dois experimentos independentes em triplicata. O valor da metade da concentração efetiva máxima (IC_{50}), foi determinado usando a equação de regressão não linear.

2.3.3. Oxidação em proteínas

A capacidade do EEP-Ta em proteger proteínas contra danos oxidativos foi avaliada utilizando a albumina sérica bovina (BSA), conforme a metodologia descrita por Monteiro-Alfredo et al. (2020), com modificações. Inicialmente, 15 µL de BSA (1,5 mg/mL) foram pré-incubados com 15 µL de EEP-Ta (25-2000 µg/mL) por 30 min a 37 °C. Posteriormente, foram adicionados 15 µL do agente oxidante 2,2′-azobis (2-amidinopropano) dicloridrato (AAPH) (75 mM), previamente preparado em água e pré-incubado a 37 º C por 1 h. Após a adição do AAPH, as misturas contendo BSA e EEP-Ta foram incubadas a 37 °C por 2 h. Após esse período, as amostras foram misturadas com tampão de amostra para SDS-PAGE, contendo Tris-HCl, SDS, glicerol e azul de bromofenol, aquecidas a 95 °C por 3 min e aplicadas em gel SDS-PAGE a 10 %. Os géis foram submetidos a eletroforese em um sistema Mini-PROTEAN Tetra Cell (Bio-Rad

Laboratories, CA, USA) a 200 V por 60 min e digitalizados no fotodocumentador Gel Doc EZ Imager (Bio-Rad Laboratories). A quantificação do volume das bandas foi realizada por meio do software Image Lab™, para a determinação da integridade proteica (%). Foram realizados dois experimentos independentes em duplicata.

2.4. Atividade *in vitro* em adipócitos

2.4.1. Cultivo da linhagem celular 3T3-F442A

Nos ensaios *in vitro*, foi utilizada a linhagem celular murina de pré-adipócitos 3T3-F442A. As células foram cultivadas em meio Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) alta glicose, suplementado com soro fetal bovino (SFB) a 10 %, e penicilina/estreptomicina a 1 %, e mantidas em incubadora umidificada a 37 °C, sob atmosfera controlada contendo 5% de CO_2.

2.4.2. Ensaio de viabilidade celular

A viabilidade dos pré-adipócitos 3T3-F442A foi avaliada pelo método colorimétrico de redução do sal de tetrazólio MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difeniltetrazólio, conforme metodologia descrita por Rocha et al. (2024). Inicialmente, 100 µL de suspensão celular, na densidade de 6×10^3 células por poço, foram semeadas em microplacas de 96 poços, e incubadas a 37 ºC por 24 h. Em seguida, as células foram tratadas com 100 µL de EEP-Ta (12,5-100 µg/mL), sendo incubadas por 24 e 48 h. O grupo controle solvente (Cs) recebeu o solvente utilizado na preparação do EEP-Ta, na concentração final de 0,03% de etanol (v/v), enquanto o grupo controle (Ct) recebeu apenas o meio de cultura. Ao final de cada período, as células foram incubadas com 100 µL de solução de MTT (1 mg/mL), por 4 h. Em seguida, a solução de MTT foi removida, e os cristais de formazan formados foram solubilizados com 100 µL de dimetilsulfóxido (DMSO). A leitura da absorbância foi realizada a 630 nm. Foram realizados três ensaios independentesem triplicata. A viabilidade celular foi expressa em porcentagem, conforme a equação apresentada a seguir:

$$\text{Viabilidade (\%)} = (\text{Abs}_{\text{Amostra}} / \text{Abs}_{\text{Controle}}) \times 100$$

2.4.3 Avaliação do acúmulo de lipídios *in vitro*

O acúmulo de lipídeos foi avaliado em pré-adipócitos 3T3-F442A diferenciados em adipócitos, conforme protocolo adaptado de Elfakhani et al. (2014). Para isso, foi

utilizado meio de diferenciação (MIR), contendo DMEM de alta glicose, 1,2 g/L de bicarbonato de sódio e 5,77 g de HEPES, suplementado com 10 % de soro fetal bovino (SFB), 1 % de penicilina/estreptomicina, 3 µM de rosiglitazona e 5 µg/mL de insulina. Para realização do ensaio, 1 mL de suspensão de pré-adipócitos 3T3-F442A foi plaqueado em placas de 6 poços, na densidade de 1×10^5 células/poço. Após 48 h, as células foram tratadas com 1 mL das diferentes concentrações de EEP-Ta (12,5-100 µg/mL), solubilizadas em MIR. As células do controle negativo foram tratadas somente com meio DMEM de alta glicose, enquanto as células do controle positivo foram tratadas com MIR. Após o tratamento, as células foram incubadas a 37 °C em atmosfera contendo 5 % de CO_2. A troca do meio de cultivo foi realizada a cada 48 h até o 10º dia. Ao final do período experimental, o acúmulo de triglicerídeos nos adipócitos foi avaliado pelo método de coloração com Oil Red O. Para isso, o meio foi removido, e os adipócitos diferenciados foram lavados com 1 mL de PBS 1× e fixados com 1 mL de formalina a 10 % durante 1 h. Após a fixação, as células foram lavadas com PBS 1× e coradas durante 30 min com 500 µL de solução de Oil Red O a 0,5 % solubilizada em isopropanol a 60 %. Em seguida, as células foram lavadas três vezes com 1 mL de PBS 1×. O corante retido nos adipócitos foi eluído com 500 µL de isopropanol 100 %. A suspensão obtida foi transferida para uma microplaca de 96 poços, sendo adicionados 200 µL do conteúdo em cada poço. A quantificação do acúmulo lipídico foi realizada pela mensuração da absorbância a 492 nm utilizando um leitor de microplacas. Foram realizados dois experimentos independentes, em duplicata. Para a análise dos resultados, foi utilizada a seguinte fórmula:

$$\% \text{ Oil Red} = (\text{Abs}_{\text{amostra}} - \text{Abs}_{\text{média controle positivo}}) \times 100$$

2.5. Atividade *in vivo* em *Caenorhabditis elegans*

2.5.1. Cultivo de *C. elegans*

Nos ensaios *in vivo*, foi utilizada a linhagem selvagem N2 do nematoide *Caenorhabditis elegans*, obtida do *Caenorhabditis Genetics Center* (University of Minnesota, Minneapolis, MN, EUA). A manutenção dos animais ocorreu em placas de Petri contendo meio Nematode Growth Medium (NGM), semeadas com bactéria *Escherichia coli* OP50 como fonte alimentar. Os nematoides foram sincronizados quanto ao seu estágio de desenvolvimento utilizando hipoclorito de sódio a 2 % e hidróxido de sódio (NaOH, 5 M). Os ovos resistentes à lise foram cultivados em meio NGM contendo *E. coli* OP5O e

incubados a 20 °C, por 48 h, até que atingissem o estágio L4, sendo então utilizados nos experimentos.

2.5.2. Ensaio de toxicidade aguda

A toxicidade do EEP-Ta em *C. elegans* foi avaliada conforme metodologia descrita por Araújo et al. (2023). Inicialmente, 10 nematoides foram transferidos para placa de 96 poços contendo meio líquido M9. Em seguida, foram adicionados 100 µL de EEP-Ta (10-1500 µg/mL). Os animais foram incubados a 20 °C, por 24 e 48 h. Após os períodos, a viabilidade foi observada em microscópio estereoscópico (modelo SMZ-140 & W10X/23), sendo classificados como vivos ou mortos, de acordo com a presença ou ausência de resposta ao estímulo por microespátula de platina. Foram realizados dois experimentos independentes, em triplicata. A viabilidade foi expressa em porcentagem, conforme a equação apresentada a seguir:

Viabilidade (%) = (Nº inicial de nematoides x 100) / Nº final de nematoides vivos

2.5.3. Acúmulo de lipídeos *in vivo*

O efeito do EEP-Ta sobre o acúmulo de lipídios em *C. elegans* foi avaliado conforme metodologia descrita por Rocha et al. (2024), com adaptações. Nematoides sincronizados foram tratados desde os ovos com EEP-Ta (50-1000 µg/mL), diluído em *E. coli* OP50. Os animais foram incubados a 20 °C até que atingissem o estágio larval L4. Após esse período, foram coletados e submetidos a lavagens sucessivas com PBS-T. Em seguida, os nematoides foram corados com solução de Oil Red O a 0,5 %, preparada em isopropanol a 60 %, e mantidos sob agitação constante a 70 rpm durante 2 h. Ao término da coloração, os animais foram novamente lavados com PBS-T (tampão fosfato salina 1X + 0,1% de Triton X-100), mantidos sob agitação a 70 rpm por 30 min. Ao final, 25 nematoides foram fotografados em lâminas em microscópio óptico (Nikon Eclipse 80i). As imagens obtidas foram submetidas à análise quantitativa utilizando o software ImageJ. Foram realizados dois experimentos independentes.

2.6. Análise estatística

Os resultados foram apresentados como média ± erro padrão da média (EPM). As concentrações inibitórias de 50 % (IC_{50}) ou concentrações efetivas de 50 % (EC_{50}) foram realizadas por meio de análise de regressão não linear. Para a comparação entre dois ou mais grupos experimentais, foi empregada a análise de variância univariada (ANOVA),

seguida do teste de *Dunnett*. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism, versão 9.0. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando o valor de $p < 0,05$.

3. Resultados

3.1. Caracterização química

A **Figura 1** apresenta os cromatogramas representativos do EEP-Ta obtido por HPLC-DAD a 300 e 350 nn, evidenciando o perfil cromatográfico da amostra e os principais picos correspondentes aos compostos identificados. A **Tabela 1** apresenta os compostos químicos identificados no EEP-Ta. A análise por HPLC-DAD permitiu a identificação de cinco compostos, pertencentes às classes químicas entre ácidos fenólicos, flavonoides e diperteno fenólico. Entre os fenólicos, foi identificado o ácido cinâmico, enquanto o carnosol um diperteno fenólico e, entre os flavonoides, foram identificadas a luteolina, catequina e o kaempferol. O carnosol foi o composto majoritário, pois apresentou a maior abundância relativa (41,36 %).

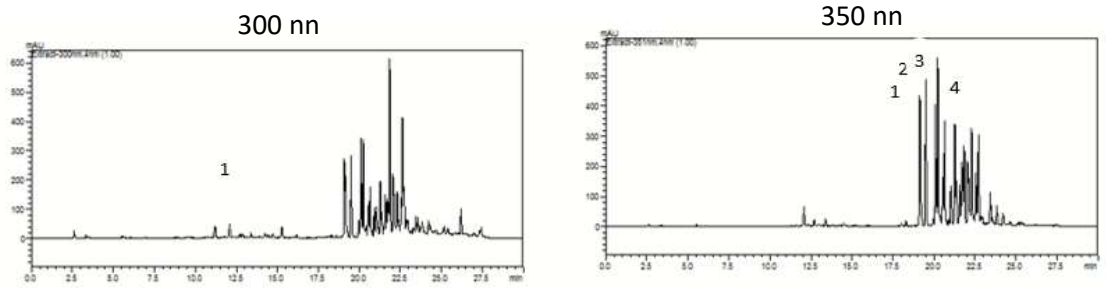

Figura 1. Perfil cromatográfico do extrato etanólico de própolis de *Tetragonisca angustula* (EEP-Ta), analisado por HPLC-DAD a 300 e 350 nn. Os compostos identificados correspondem a 300:1- catequina; 350nn:1- Luteolina, 2- ácido cinâmico,3 -kaempferol e 4- carnosol.

Tabela 1. Composição química do extrato etanólico de própolis de *Tetragonisca angustula* (EEP-Ta).

Composto molecular	Fórmula molecular	Massa molar (g/mol)	Classe química	λ(nn)	TR (min)	Própolis (mg/g)
Catequina	$C_{15}H_{14}O_6$	290,27	Flavan-3-ol	300	11,26	18,02
Ácido cinâmico	$C_9H_8O_2$	148,16	Ácido fenólico	350	19,75	29,05
Luteolina	$C_{15}H_{10}O_6$	286,24	Flavona	350	19,23	36,78

Kaempferol	$C_{15}H_{10}O_6$	286,24	Flavonol	350	20,78	20,11
Carnosol	$C_{20}H_{26}O_4$	330,42	Diterpeno fenólico	350	23,57	41,36

λ: comprimento de onda; **TR**: tempo de retenção.

3.2. Atividade antioxidante *in vitro*

3.2.1. Eliminação de Radicais Livres $ABTS^{\bullet+}$

O EEP-Ta apresentou atividade antioxidante, sendo capaz de capturar radicais livres $ABTS^{\bullet+}$ (**Tabela 2)**. No entanto, apresentou IC_{50} superior ao comparado ao antioxidante ácido ascórbico e ao antioxidante sintético BHT.

Tabela 2. Atividade *in vitro* de eliminação do radical livre $ABTS^{\bullet+}$ do extrato etanólico de própolis de *T. angustula* (EEP-Ta).

Amostra	**$ABTS^{\bullet+}$** **IC_{50} (µg/mL)**
AA	2,53 ± 0,20
BHT	4,21 ± 0,87
EEP-Ta	168,7 ± 13,43

$ABTS^{\bullet+}$: ácido 2,2′-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico)**; AA:** ácido ascórbico; **BHT:** butil-hidroxitolueno; **IC_{50}:** concentração capaz de inibir 50% do radical livre**.** Os valores são expressos como média ± EPM.

3.2.2. Poder Antioxidante Redutor Férrico (FRAP)

O EEP-Ta apresentou capacidade antioxidante, ao reduzir íons férricos (Fe^{3+}) a íons ferrosos (Fe^{2+}), avaliada pelo método FRAP **(Tabela 3)**. O valor de EC_{50} do EEP-Ta foi cerca de dez, sete e três vezes maior quando comparado aos controles ácido ascórbico, BHT e sulfato ferroso, respectivamente.

Tabela 3. Atividade *in vitro* de FRAP do extrato etanólico de própolis de *T. angustula* (EEP-Ta).

Amostra	**FRAP**	
	IC_{50} (µg/mL)	**A_{max} (µg/mL)**
AA	18,25 ± 8,82	8
BHT	23,67 ± 3,70	5

Sulfato ferroso	59,63 ± 7,95	38
EEP-Ta	177,75 ± 48,47	125

FRAP: poder antioxidante redutor férrico**; AA:** ácido ascórbico; **BHT:** butil-hidroxitolueno; **EC_{50}:** concentração efetiva média**. Amax:** concentração correspondente à atividade antioxidante máxima; os valores são expressos como média ± EPM.

3.2.3. Oxidação de proteínas

O efeito do EEP-Ta sobre a proteção da albumina sérica bovina (BSA) contra a oxidação induzida por AAPH está representado na **Figura 3**. A exposição da BSA ao AAPH promoveu intensa oxidação proteica, evidenciada pela redução de aproximadamente 66,3 % da intensidade da banda, devido diminuição de sua integridade, em comparação ao grupo controle. O tratamento com EEP-Ta promoveu efeito protetor, reduzindo os danos oxidativos à proteína a partir de 25 µg/mL, atingindo aproximadamente 51 % na concentração de 2000 µg/mL, valor significativamente superior ao observado no grupo tratado apenas com AAPH **(Figura 2)**.

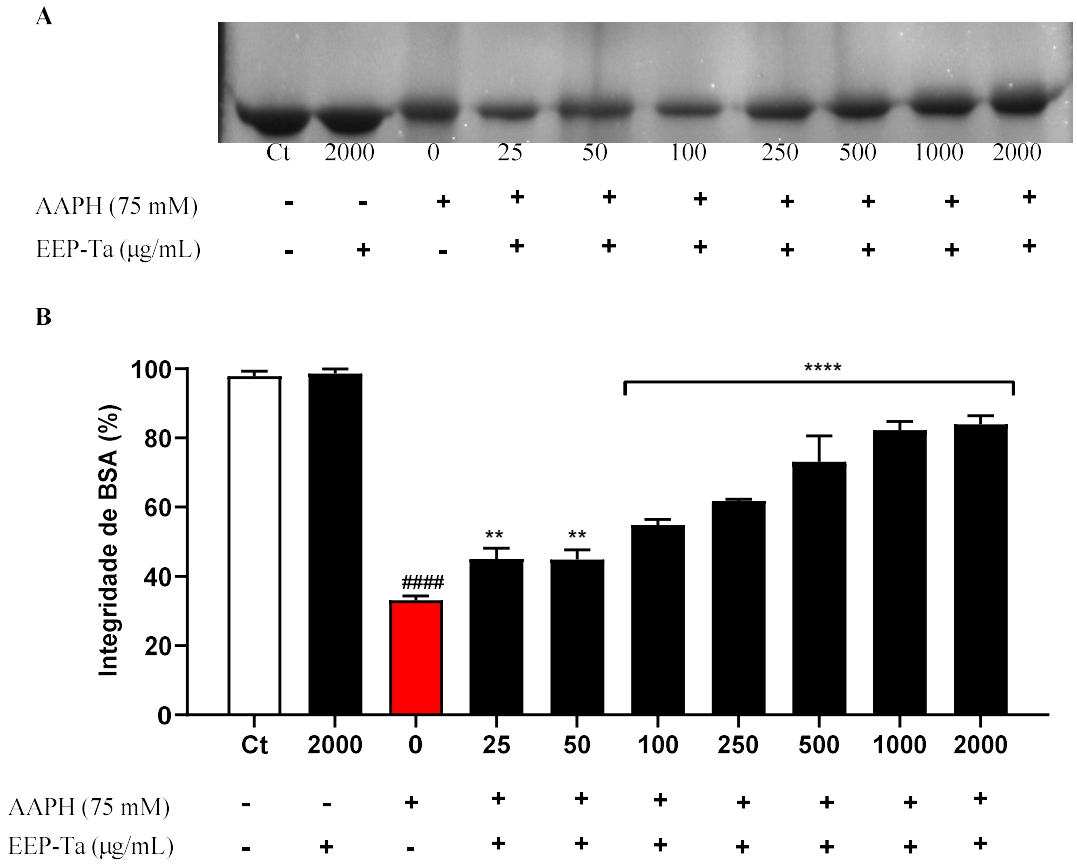

Figura 2. Efeito do extrato etanólico de própolis de *T. angustula* (EEP-Ta) sobre a integridade da albumina sérica bovina (BSA) submetida ao estresse oxidativo induzido por 2,2-azobis (2-amidinopropano) di-hidrocloreto (AAPH) (A) Imagem representativa da oxidação da BSA após tratamento com diferentes

concentrações de EEP-Ta. (B) Percentual da integridade da BSA após o tratamento com diferentes concentrações de EEP-Ta. **Ct**: BSA não exposta ao agente oxidante; **2000**: BSA tratada apenas com EEP-Ta na concentração de 2000 µg/mL, na ausência de AAPH; **0**: BSA exposta apenas ao AAPH; (+) presença, (-) ausência. #### $p < 0,01$ e **** $p < 0,0001$ em relação ao grupo tratado apenas com AAPH (0). Os resultados são apresentados como média ± EPM.

3.3. Viabilidade celular em pré-adipócitos 3T3-F442A

O efeito do EEP-Ta sobre a viabilidade celular em pré-adipócitos pelo método de MTT é apresentado na **Figura 3**. Os resultados demonstraram que o EEP-Ta não promoveu redução da viabilidade das células 3T3-F442A nas concentrações avaliadas, após 24 e 48 h de exposição, mantendo valores próximos ao controle.

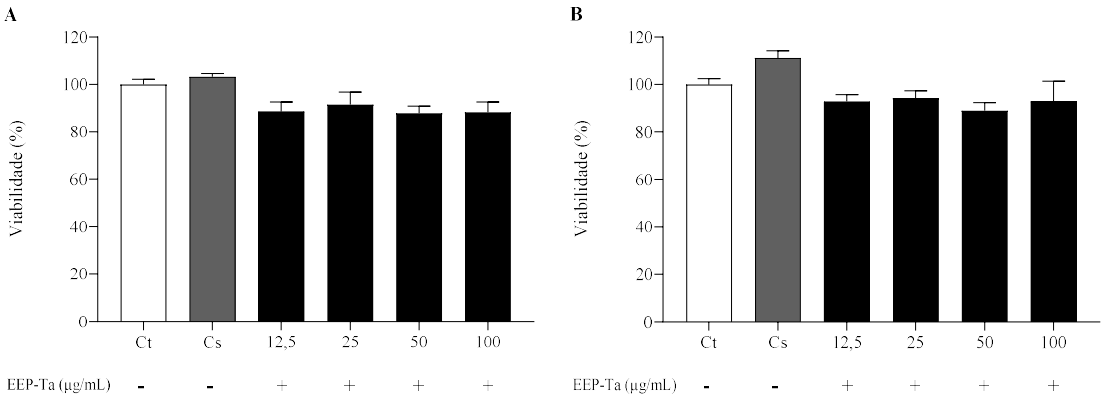

Figura 3. Efeito do extrato etanólico de própolis de *T. angustula* (EEP-Ta) sobre a viabilidade de pré-adipócitos 3T3-F442A após tratamento de 24 h (**A**) e 48 h (**B**). **Ct**: controle; **Cs**: controle solvente de etanol 0,03%, (v/v); presença (+); ausência (-). Os valores são expressos como média ± EPM.

3.4. Acúmulo de lipídios *in vitro*

Pré-adipócitos 3T3-F442A foram induzidos à diferenciação adipocitária e tratados com diferentes concentrações do EEP-Ta (12,5−100 µg/mL) para avaliar seu efeito sobre o acúmulo de lipídios *in vitro.* O tratamento com o extrato promoveu redução do acúmulo de lipídios de aproximadamente 18, 16 e 21 % nas concentrações de 25, 50 e 100 µg/mL, respectivamente, quando comparados ao controle (**Figura 4**).

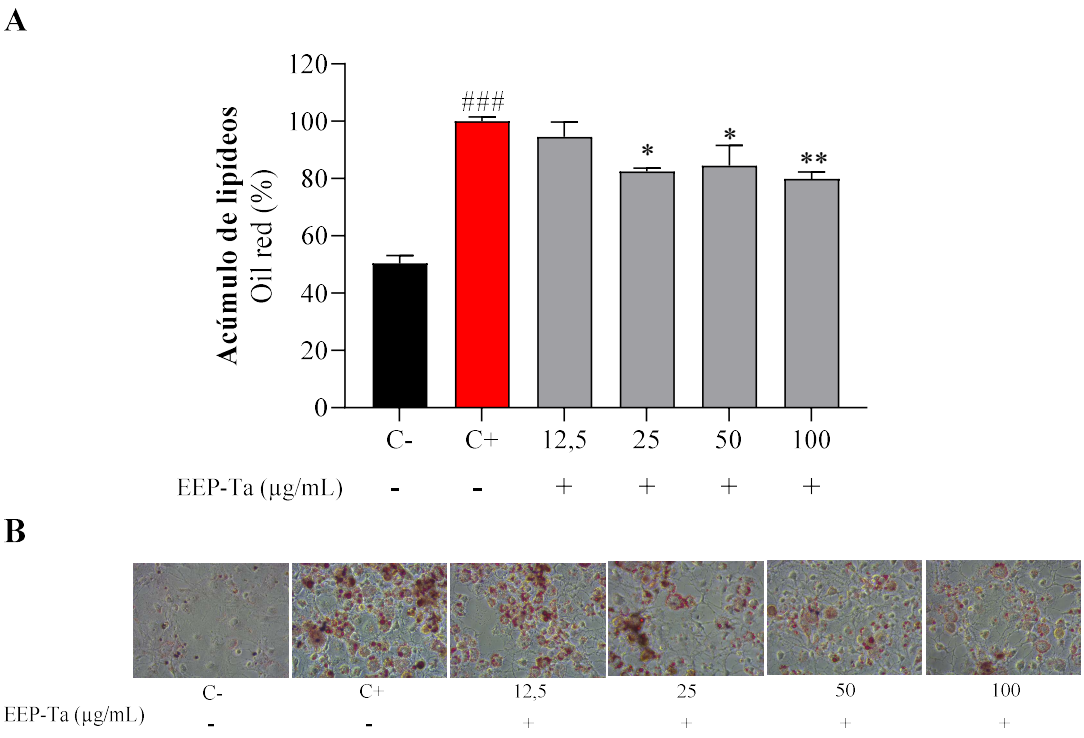

Figura 4. Efeito do extrato etanólico própolis de *T. angustula* (EEP-Ta) sobre o acúmulo de lipídios em células 3T3-F442A induzidas à diferenciação adipocitária. (A) Percentual do conteúdo lipídico por coloração Oil Red O. (B) Imagens representativas das células após o tratamento. **C−**: células cultivadas em DMEM de alta glicose; **C +**: células induzidas à diferenciação adipocitária; #### p< 0,001 em relação ao Ct; *p< 0,05 e **p <0,01 em relação ao C+. Os valores são expressos como a média ± EPM.

3.4. Toxicidade subcrônica em *C. elegans*

A **Figura 5** apresenta a viabilidade de *C. elegans* tratados com EEP-Ta. Foi observado que o extrato não exerceu toxicidade sobre os nematoides em nenhuma das concentrações avaliadas após 24 e 48 h de tratamento, sem diferenças significativas em relação ao grupo controle.

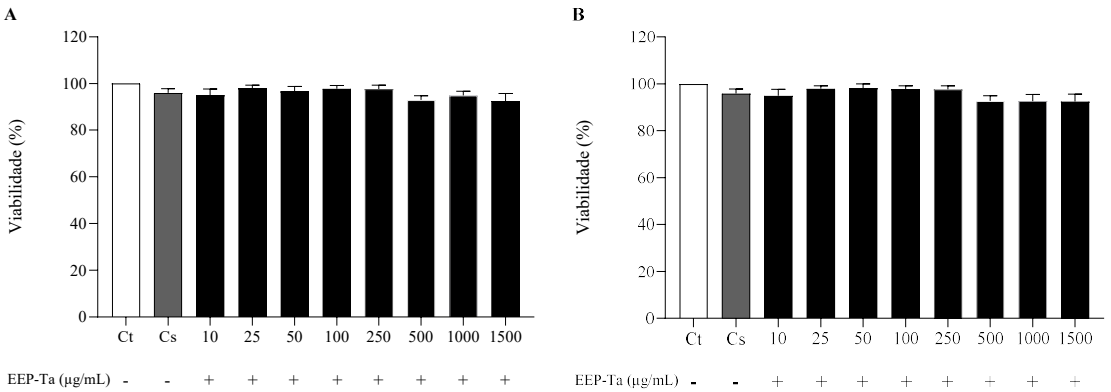

Figura 5. Efeito do extrato etanólico de própolis de *T. angustula* (EEP-Ta) sobre a viabilidade de *C. elegans* (N2) após tratamento de 24 h (**A**) e 48 h (**B**). **Ct**: controle; **Cs**: controle solvente; presença (+); ausência (-). Os valores são expressos como média ± EPM.

3.5. Acúmulo de lipídeos em *C. elegans*

O efeito do EEP-Ta sobre o acúmulo de lipídeos em *C. elegans* é mostrado na **Figura 6**. O extrato promoveu redução do conteúdo lipídico nos nematoides em cerca de 8, 8 e 6,5 % nas concentrações de 250, 500 e 1000 µg/mL, respectivamente, quando comparados aos animais controle.

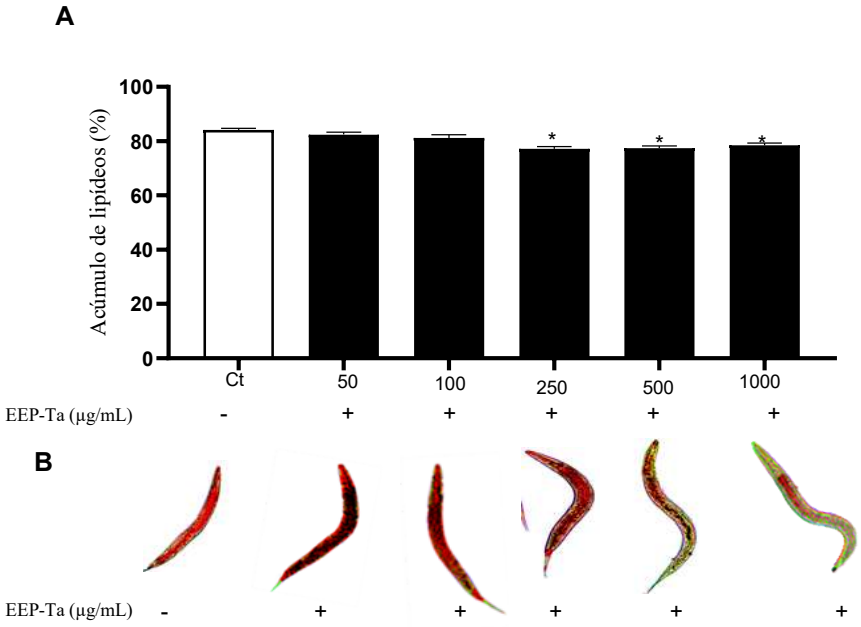

Figura 6. Efeito do extrato etanólico de própolis de *T. angustula* (EEP-Ta) sobre o acúmulo de lipídeos em *C. elegans* (N2). (**A**) Percentual (%) de acúmulo lipídico por coloração Oil Red O; (**B**) Imagens representativas de *C. elegans* após os respectivos tratamentos. **Ct**: controle; presença (+); ausência (-); *p<0.05 em relação ao Ct. Os valores são expressos como média ± EPM.

4. Discussão

O presente estudo fornece evidências de que o extrato etanólico de própolis de *T. angustula* apresenta proteção sobre proteínas em condição de estresse oxidativo e capacidade de reduzir o acúmulo de lipídeos em modelos experimentais *in vitro* e *in vivo*.

Embora estudos anteriores tenham descrito a composição química e diferentes propriedades biológicas da própolis de *T. angustula* (Torres et al.,2018; Macêdo et al.,

2023), ainda são inexistentes estudos sobre seus efeitos relacionados ao estresse oxidativo em biomoléculas e à modulação do metabolismo lipídico. Nesse contexto, ao integrar a caracterização da composição química do EEP-Ta com a avaliação de suas atividades antioxidantes, capacidade de proteção contra danos oxidativos em proteínas, segurança biológica e efeitos sobre o acúmulo de lipídeos em adipócitos e em *C. elegans*, este estudo amplia o conhecimento sobre o potencial bioativo da própolis da abelha jataí e sua possível aplicação na investigação de alterações metabólicas associadas à obesidade.

A caracterização química do EEP-Ta por HPLC-DAD revelou a presença de catequina, luteolina, ácido cinâmico, kaempferol e carnosol, compostos pertencentes a classes dos flavonoides, ácidos fenólicos, e diterpenos fenólicos, cujas propriedades antioxidantes têm sido escritas na literatura (Di Meo et al.,2020; Rudrapal et al., 2022).

Entre os metabólitos identificados, destacam-se o carnosol, um diterpeno fenólico encontrado principalmente em espécies vegetais como *Rosmarinus officinalis*, conhecido por suas propriedades antioxidantes e por seus efeitos sobre diferentes processos fisiológicos (Lossouarn et al., 2017; Habtemariam, 2023). A relevância desse composto para os resultados do presente estudo é sustentada por Lin et al. (2019), que investigaram seus efeitos em *C. elegans* e demonstraram que o tratamento com carnosol reduziu acúmulo de EROs, aumentou atividade de enzimas antioxidantes, incluindo superóxido dismutase, catalase e glutationa peroxidase e diminuiu os níveis de malondialdeído, que trata de um indicador de peroxidação lipídica . Além disso, os autores observaram aumento da longevidade e melhora de parâmetros relacionados à saúde durante o envelhecimento, embora não tenham identificado alterações significativas no acúmulo de lipídeos dos nematoides (Lin et al., 2019).

Em relação à diferenciação adipogênica, Abdalhh (2021) demonstrou que o carnosol inibiu a diferenciação de célula-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea de camundongos em adipócitos, reduzindo o acúmulo de lipídeos e a expressão de marcadores associados à adipogênese, incluindo PPARγ, C/EBPα, aP2 e Lpl. Esses resultados evidenciam que o carnosol pode interferir em processos relacionados à formação de adipócitos e ao armazenamento lipídico. No presente estudo, a identificação desse diterpeno fenólico no EEP-Ta é relevante devido efeitos observados sobre o acúmulo de lipídeos nas células 3T3-F442A, uma vez que a literatura descreve atividade antiadipogênica para esse composto. Porém, essa relação deve ser analisada com cautela, pois Abdallah (2021) investigou carnosol isoladamente em células – tronco mesenquimais da medula óssea de camundongos, enquanto o EEP-Ta corresponde a uma

mistura complexa de metabólitos, mesmo assim, o carnosol pode representar um dos compostos de interesse para explicar as atividades biológicas do extrato, embora não seja possível determinar sua contribuição individual sem experimentos específicos com o composto isolado e sem a avaliação dos mecanismos envolvidos na resposta adipocitária.

A identificação desses metabólitos está de acordo com o perfil químico descrito para diferentes própolis produzidas por abelhas sem ferrão, nas quais compostos fenólicos e terpenos constituem importantes grupos de substâncias relacionadas às propriedades antioxidantes e metabólicas (Popova; Trusheva; Bankova, 2021; Salatino et al.,2011). Os terpenos e terpenoides presentes na própolis apresentam elevada diversidade estrutural e podem contribuir para suas propriedades biológicas, incluindo atividades antioxidante, antimicrobiana e anti-inflamatória, além de refletirem, em parte, a origem vegetal das resinas utilizadas pelas abelhas na produção da própolis (Popova et al. 2021; El-Guendouz et al. 2019). Entretanto, diferenças na composição química são frequentemente observadas entre espécies de Meliponini, refletindo principalmente a origem botânica das resinas, sazonalidade, condições ambientais e características geográficas da região de coleta (Popova; Trusheva; Bankova, 2021). Dessa forma, a caracterização química do EEP-Ta é particularmente importante para compreensão dos efeitos biológicos observados, uma vez que a atividade de um extrato complexo resulta da interação entre múltiplos constituintes e não necessariamente da ação isolada de um único composto.

Os compostos identificados no EEP-Ta têm sido associados, individualmente, a atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e a modulação do metabolismo energético. Luteolina e kaempferol, por exemplo, têm sido investigados quanto à sua capacidade de modular o estresse oxidativo e reduzir o acúmulo de gordura e inflamação associada à obesidade (Xu et al., 2024; Sojan; Xu, 2025). Além de interagir diretamente com EROs, esses metabólitos podem modular vias celulares relacionadas à resposta antioxidante e ao metabolismo lipídico, incluindo Nrf2, AMPK e PPARy (Xu et al., 2024; Sojan; Xu, 2025).

Neste estudo, a atividade antioxidante do EEP-Ta foi demonstrada por diferentes abordagens experimentais, fornecendo evidências de sua capacidade de interferir em processos oxidativos. No ensaio ABTS, o EEP-Ta apresentou capacidade de neutralização de espécies radicalares, possivelmente resultante da presença de compostos fenólicos quantificados no extrato. Resultados semelhantes foram descritos anteriormente para própolis de outras espécies de Meliponini, incluindo *Scaptotrigona depilis* e *Melipona quadrifasciata anthidioides* as quais demonstraram atividade antioxidante

(Bonamigo et al., 2017). Esses dados indicam que a riqueza encontrada nesses compostos químicos constitui um dos principais fatores responsáveis pela atividade antioxidante observada no EEP-Ta. No ensaio FRAP, o EEP-Ta apresentou expressivo poder redutor férrico, evidenciando que seus compostos bioativos atuam por mecanismos antioxidantes complementares. O FRAP determina o potencial dos antioxidantes em reduzir íons férricos (Fe^{3+}) a ferrosos (Fe^{2+}), refletindo a capacidade do extrato em doar elétrons e interromper reações oxidativas (Pisoschi et al., 2021).

A avaliação da capacidade antioxidante do EEP-Ta também foi demonstrada no ensaio de oxidação proteica induzida por AAPH. A manutenção da integridade da BSA com o aumento da concentração do extrato esteve associada à maior preservação da integridade desta proteína, indicando sua capacidade de atenuar as alterações oxidativas induzidas pelo AAPH. Esse efeito pode estar associado à ação dos compostos fenólicos e flavonoides presentes na própolis, que podem atuar como sequestradores de EROs, interromper reações de oxidação e, consequentemente, contribuir para a preservação da estrutura e função de biomoléculas (Anjum et al., 2019; Pisoschi et al., 202; Muscolo et al., 2024). Essa proteção observada frente ao estresse oxidativo representa um importante indicador da atividade antioxidante de compostos naturais, uma vez que a oxidação proteica compromete a estrutura, estabilidade e a função de proteínas e está associada à perda da homeostase celular e à progressão de doenças metabólicas (Pisoschi et al., 2021; Kozlov, Javadov e Sommer, 2024).

A atividade antioxidante da própolis de *T. angustula*, associada ao seu perfil químico rico em compostos fenólicos e terpeno, justificou a investigação de seus efeitos sobre a modulação lipídica *in vitro* e *in vivo*, uma vez que o estresse oxidativo desempenha papel fundamental na disfunção do tecido adiposo e no desenvolvimento da obesidade, ocasionando danos oxidativos às células do tecido adiposo, podendo comprometer sua função de interferir na regulação da adipogênese e da homeostase lipídica (Gutiérrez-Solís et al., 2023; Hagberg & Spalding, 2024). Entretanto, antes da avaliação dos efeitos metabólicos, a caracterização preliminar da segurança do extrato constitui uma etapa fundamental para o estudo biológico de produtos naturais. A determinação do perfil toxicológico é necessária para estabelecer concentrações seguras de exposição e assegurar que os efeitos metabólicos ou farmacológicos observados não sejam decorrentes de citotoxicidade ou de danos celulares indesejados (Gavanji et al. 2023). Nesse contexto, a avaliação do perfil de segurança do EEP-Ta, demonstrou que o este não induziu citotoxicidade em pré-adipócitos 3T3-F442A e não apresentou

toxicidade subcrônica no modelo *in vivo C. elegans,* nas concentrações avaliadas. Esses resultados demonstram que as concentrações empregadas nos ensaios de acúmulo de lipídeos foram realizadas em faixas biologicamente toleráveis, permitindo a investigação dos efeitos do EEP-Ta sobre o metabolismo dos adipócitos e *C. elegans.*

A partir da caracterização de segurança, foi realizada a avaliação do efeito do EEP-Ta sobre o acúmulo de lipídeos nos adipócitos diferenciados 3T3-F442A e no modelo in vivo *C. elegans*, sendo observada redução do acúmulo lipídico, em ambos os modelos. Estes resultados sugerem que o EEP-Ta pode interferir em processos relacionados à homeostase lipídica em diferentes sistemas biológicos. Entretanto, a interpretação dessas análises deve considerar as características e limitações dos modelos experimentais empregados, especialmente a ausência de indução de uma condição de acúmulo lipídico excessivo nos nematoides.

Os animais da linhagem N2, foram mantidos em condições convencionais de cultivo, utilizando *Escherichia coli* OP50 como fonte alimentar, sem indução experimental de hiperacúmulo lipídico. Dessa forma, a redução observada após o tratamento com EEP-Ta indica uma possível modulação do conteúdo lipídico nas condições avaliadas, mas não permite concluir que o extrato seja capaz de reverter alterações metabólicas características de condições de obesidade ou de excesso de gordura. Essa distinção é importante porque o armazenamento de lipídios em *C. elegans* é influenciado pelas condições nutricionais, pelo estágio de desenvolvimento e pela regulação integrada das vias metabólicas do organismo (Markaki & Tavernarakis, 2020; Rubio – Tomas & Tavernarakis, 2022). Além disso, embora a coloração do Oil Red O permita estimar o conteúdo lipídico, ela não identifica isoladamente os processos responsáveis pela alteração observada, como mudanças na síntese, no armazenamento ou na mobilização de lipídeos.

Estudos futuros utilizando modelos de acúmulo lipídico induzido e parâmetros metabólicos complementares poderão esclarecer melhor o alcance desse efeito.

A literatura descreve que alguns dos compostos presentes no EEP-Ta, especialmente luteolina e kaempferol, podem influenciar nas vias envolvidas na regulação do metabolismo energético e lipídico. Entre essas vias, destaca-se a proteína quinase ativada por AMP (AMPK), cuja ativação promove a inibição de fatores transcricionais e enzimas lipogênicas fundamentais, como SREBP-1c, ACC, FAS e PPARγ, favorecendo a redução da adipogênese e do acúmulo de lipídeos intracelulares em adipócitos (Zhu et al., 2023; Xu et al., 2024; Sojan & Xu, 2025). Embora o presente

estudo não tenha valiado diretamente as vias moleculares, ativação da AMPK, ou a expressão dos fatores e das enzimas envolvidos nessas vias, a redução do acúmulo lipídico observada pode ser compatível com os mecanismos descritos na literatura para esses compostos. Sendo assim, essa relação pode ser considerada uma hipótese interpretativa, uma vez que os mecanismos moleculares não foram avaliados experimentalmente.

No modelo *C. elegans*, a redução do conteúdo lipídico observada após o tratamento com EEP-Ta também pode estar relacionada à modulação de vias metabólicas conservadas entre nematoides e mamíferos. *C. elegans* constitui um modelo experimental amplamente utilizado na investigação do metabolismo energético, da homeostase energética, ao metabolismo lipídico e à resposta ao estresse oxidativo, devido à conservação de componentes moleculares dessas vias (Markaki & Tavernarakis, 2020; Rubio-Tomás & Tavernarakis, 2022).

Entre os principais reguladores envolvidos nesses processos estão AAK-2 (homólogo de AMPK), SKN-1 (correspondente ao fator de transcrição Nrf2), SBP-1 (homólogo de SREBP-1c) e NHR-49 (funcionalmente relacionado aos receptores de PPAR de mamíferos) (Markaki & Tavernarakis, 2020; Rubio-Tomás & Tavernarakis, 2022; Xu et al., 2024; Sojan & Xu, 2025). A modulação coordenada dessas vias promove a inibição da lipogênese, o aumento da β-oxidação de ácidos graxos e o fortalecimento das defesas antioxidantes celulares, constituindo um mecanismo biologicamente importante para explicar a redução do acúmulo lipídico. Estudos com compostos fenólicos, incluindo a luteolina e o kaempferol, indicam que essas moléculas podem modular mecanismos associados ao metabolismo lipídico e ao estresse oxidativo (Zhao et al., 2024; Liu et al. 2022; Lee et al. 2015).

Em conclusão, os resultados demonstram que o extrato de própolis de *T. angustula* apresenta um perfil químico caracterizado pela presença de compostos fenólicos e terpenos, expressiva atividade antioxidante, em especial pela capacidade de proteção contra os danos oxidativos em proteínas, ausência de efeitos tóxicos e é capaz de reduzir o acúmulo de lipídeos *in vitro* e *in vivo*, evidenciando o efeito modulador do metabolismo lipídico. Embora os mecanismos moleculares responsáveis por esses efeitos ainda necessitem serem investigados, os resultados sustentam a hipótese que compostos presentes no EEP-Ta possam atuar sobre vias associadas à resposta antioxidante e ao metabolismo lipídico. Por fim, o presente estudo fornece evidências que fundamentam a

investigação da própolis da abelha jataí como candidata ao desenvolvimento de estratégias complementares para o controle do estresse oxidativo e da obesidade.

Referências

ABDALLAH BM (2021) Carnosol induces the osteogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells via activating BMP-signaling pathway. *Korean Journal of Physiology & Pharmacology* 25:197–204. https://doi.org/10.4196/kjpp.2021.25.3.197.

ALMORAIE NM, SHATWAN IM (2024) The potential effects of dietary antioxidants in obesity: a comprehensive review of the literature. Healthcare 12:416. https://doi.org/10.3390/healthcare12040416.

ANAYA-MORUA W, VILLAFAN-BERNAL JR, RAMÍREZ-MORENO E, GARCÍA-ORTIZ H, MARTÍNEZ-PORTILLA RJ, CONTRERAS-CUBAS C, MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ A, CENTENO-CRUZ F, PEDROZA-MONTOYA FE, BARAJAS-OLMOS F (2023) Total antioxidant capacity in obese and non-obese subjects and its association with anthropo-metabolic markers: systematic review and meta-analysis. Antioxidants 12:1512. https://doi.org/10.3390/antiox12081512.

ANJUM SI, ULLAH A, KHAN KA, ATTAULLAH M, KHAN H, ALI H, BASHIR MA, TAHIR M, ANSARI MJ, GHRAMH HA, ADGABA N, DASH CK (2019) Composition and functional properties of propolis (bee glue): a review. Saudi Journal of Biological Sciences 26:1695–1703. https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.08.013.

ARANAZ P, NAVARRO-HERRERA D, ZABALA M, ROMO-HUALDE A, LÓPEZ-YOLDI M, VIZMANOS JL, MILAGRO FI, GONZÁLEZ-NAVARRO CJ (2020) Phenolic compounds reduce the fat content in *Caenorhabditis elegans* by affecting lipogenesis, lipolysis, and different stress responses. Pharmaceuticals 13:355. https://doi.org/10.3390/ph13110355.

ARAÚJO LCA, LEITE NR, ROCHA PDS, BALDIVIA DS, AGARRAYUA DA, ÁVILA DS, SILVA DÁ, BRENTAN DA SILVA D, CAROLLO CA, CAMPOS JF, SOUZA KP (2023) *Campomanesia adamantium* O. Berg fruit, native to Brazil, can protect against oxidative stress and promote longevity. PLoS ONE 18. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294316.

ARTEMAN KDS, SANTOS KA, OLIVEIRA JP, SILVA RF (2025) *Plebeia catamarcensis* and *Tetragonisca fiebrigi* (Hymenoptera, Apidae) propolis promotes longevity and anti-Alzheimer effects in *Caenorhabditis elegans*. PLoS ONE 20. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0321487.

BANKOVA V, TRUSHEVA B, POPOVA M (2021) Propolis extraction methods: a review. Journal of Apicultural Research 60:734–743. https://doi.org/10.1080/00218839.2021.1901426.

BEHERA PK, DEVI S, MITTAL N (2023) Therapeutic potential of gallic acid in obesity: considerable shift! Obesity Medicine 37:100473.

BRENNER S (1974) The genetics of *Caenorhabditis elegans*. Genetics 77:71–94.

BONAMIGO T, CAMPOS JF, ALFREDO TM, BALESTIERI JBP, CARDOSO CAL, PAREDES-GAMERO EJ, SOUZA KP, SANTOS EL, SFORCIN JM (2017) Antioxidant, cytotoxic, and toxic activities of propolis from two native bees in Brazil: *Scaptotrigona depilis* and *Melipona quadrifasciata anthidioides*. Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2017:1038153. https://doi.org/10.1155/2017/1038153.

BORÉN J, TASKINEN M-R, PACKARD CJ (2024) Biosynthesis and metabolism of ApoB-containing lipoproteins. Annual Review of Nutrition 44:179–204. https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-062222-020716.

CAMPOS JF, DOS SANTOS HF, BONAMIGO T, DOMINGUES NLC, DE PICOLI SOUZA K, DOS SANTOS EL (2021) Stingless bee propolis: new insights for anticancer drugs. Oxid Med Cell Longev 2021:2169017. https://doi.org/10.1155/2021/2169017.

DI MEO F, VALENTINO A, PETILLO O, PELUSO G, FILOSA S, CRISPI S (2020) Bioactive polyphenols and neuromodulation: molecular mechanisms in neurodegeneration. *Int J Mol Sci* 21(7):2564. https://doi.org/10.3390/ijms21072564.

EJIGU BA, TIRUNEH FN (2023) The link between overweight/obesity and noncommunicable diseases in Ethiopia: evidences from nationwide WHO STEPS survey 2015. International Journal of Hypertension 2023:2199853. https://doi.org/10.1155/2023/2199853.

ESCORCIA W, RUTER DL, NHAN J, CURRAN SP (2018) Quantification of lipid abundance and evaluation of lipid distribution in *Caenorhabditis elegans* by Nile Red and Oil Red O staining. Journal of Visualized Experiments 133:57352. https://doi.org/10.3791/57352.

EL-GUENDOUZ S, et al. (2019) Insight on propolis from Mediterranean countries: chemical composition, biological activities and application fields. *Chemistry & Biodiversity*. https://doi.org/10.1002/cbdv.201900094.

FERREIRA IC, CÔRREA RCD, ORUÉ SL, LEITE DF, ROCHA PDS, CARDOSO CAL, MUSSURY RM, VIT P, DE PICOLI SOUZA K, DOS SANTOS EL, CAMPOS JF (2023) Chemical components and antioxidant activity of *Geotrigona* sp. and *Tetragonisca fiebrigi* stingless bee cerumen reduce juglone-induced oxidative stress in *Caenorhabditis elegans*. Antioxidants 12:1276. https://doi.org/10.3390/antiox12061276.

GAVANJI S, BAKHTARI A, FAMUREWA AC, OTHMAN EM (2023) Cytotoxic activity of herbal medicines as assessed in vitro: a review. *Chemistry & Biodiversity* 20:e202201098. https://doi.org/10.1002/cbdv.202201098.

GUGLIUCCI A (2023) Triglyceride-rich lipoprotein metabolism: key regulators of their flux. Journal of Clinical Medicine 12:4399. https://doi.org/10.3390/jcm12134399.

GUTIÉRREZ-SOLÍS AL, GARRIDO-DZIB AG, ROCHEL-PÉREZ A, MAGALLÓN-ZERTUCHE V, CHÁVEZ-LORÍA G, MEDINA-VERA I, AVILA-NAVA A (2023) Oxidative stress biomarkers in Mexican subjects with overweight and obesity: a systematic review. Metabolic Syndrome and Related Disorders 21:188–196. https://doi.org/10.1089/met.2023.0001.

HABTEMARIAM S (2023) Anti-inflammatory therapeutic mechanisms of natural products: insight from rosemary diterpenes, carnosic acid and carnosol. *Biomedicines* 11(2):545. https://doi.org/10.3390/biomedicines11020545.

HAJAM YA, RANI R, GANIE SY, SHEIKH TA, JAVAID D, QADRI SS, PRAMOD S, ALSULIMANI A, ALKHANANI MF, HARAKEH S, HUSSAIN A, HAQUE S, RESHI MS (2022) Oxidative stress in human pathology and aging: molecular mechanisms and perspectives. Cells 11:552. https://doi.org/10.3390/cells11030552.

HAGBERG CE, SPALDING KL (2024) White adipocyte dysfunction and obesity-associated pathologies in humans. Nature Reviews Molecular Cell Biology 25:270–289. https://doi.org/10.1038/s41580-023-00680-1.

HE L, SU Z, WANG S (2024) The anti-obesity effects of polyphenols: a comprehensive review of molecular mechanisms and signal pathways in regulating adipocytes. Front Nutr 11:1393575. https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1393575.

ISLAM MT, ALI ES, MUBARAK MS (2020) Anti-obesity effect of plant diterpenes and their derivatives: a review. *Phytotherapy Research* 34:1216–1225. https://doi.org/10.1002/ptr.6602

KASOTE D, BANKOVA V, VILJOEN AM (2022) Propolis: chemical diversity and challenges in quality control. Phytochemistry Reviews 21:1887.

KOZLOV AV, JAVADOV S, SOMMER N (2024) Cellular ROS and antioxidants: physiological and pathological role. Antioxidants 13:602.

LI H, YU X, MENG F, ZHAO Z, GUAN S, WANG L (2021) Ferulic acid supplementation increases lifespan and stress resistance via insulin/IGF-1 signaling pathway in Caenorhabditis elegans. International Journal of Molecular Sciences 22:4279. https://doi.org/10.3390/ijms22084279.

LIN C, ZHANG X, SU Z, XIAO J, LV M, CAO Y (2019) Carnosol improved lifespan and healthspan by promoting antioxidant capacity in *Caenorhabditis elegans*. Oxid Med Cell Longev 2019:5958043. https://doi.org/10.1155/2019/5958043.

MACÊDO NS, SILVEIRA ZS, SOUSA AES, DANTAS DM, MONTEIRO ALB, SANTOS HS, CUNHA FAB (2023) Floral visitation, phytochemical and biological activities of bioproducts from *Tetragonisca angustula*. Chemistry & Biodiversity 20. https://doi.org/10.1002/cbdv.202301451.

LOUSSOUARN M, KRIEGER-LISZKAY A, SVILAR L, BILY A, BIRTIĆ S, HAVAUX M (2017) Carnosic acid and carnosol, two major antioxidants of rosemary, act through different mechanisms. *Plant Physiol* 175(3):1381–1394. https://doi.org/10.1104/pp.17.01183.

MARKAKI M, TAVERNARAKIS N (2020) *Caenorhabditis elegans* as a model system for human diseases. Current Opinion in Biotechnology 63:118–125. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2019.12.011.

MONTEIRO-ALFREDO T, MATAFOME P, IACIA BP, ANTUNES KA, DOS SANTOS JM, DA CUNHA JSM, OLIVEIRA S, OLIVEIRA AS, CAMPOS JF,

MAGALHÃES M, CABRAL C, SEIÇA R, CARDOSO CAL, DE OLIVEIRA CFR, DOS SANTOS EL, DE PICOLI SOUZA K (2020) *Acrocomia aculeata* (Jacq.) Lodd. ex Mart. leaves increase SIRT1 levels and improve stress resistance. Oxidative medicine and Cellular Longevity 2020:5238650. https://doi.org/10.1155/2020/5238650.

MUSCOLO A, OLIVA M, TORELLO G, RUSSO M (2024) Oxidative stress: the role of antioxidant phytochemicals in the prevention and treatment of diseases. International Journal of Molecular Sciences 25:3264. https://doi.org/10.3390/ijms25063264.

PISOSCHI AM, POP A, IORDACHE F, STANCA L, PREDOI G, SERBAN AI (2021) Oxidative stress mitigation by antioxidants—an overview on their chemistry and influences on health status. European Journal of Medicinal Chemistry 209:112891. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112891.

POPOVA M, TRUSHEVA B, BANKOVA V (2021) Propolis of stingless bees: a phytochemist's guide through the jungle of tropical biodiversity. Phytomedicine 86:153098.

POWELL EE, WONG VWS, RINELLA M (2021) Non-alcoholic fatty liver disease. The Lancet 397:2212–2224. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3.

RAMÍREZ-MORENO E, ARIAS-RICO J, JIMÉNEZ-SÁNCHEZ RC, ESTRADA-LUNA D, JIMÉNEZ-OSORIO AS, ZAFRA-ROJAS QY, ARIZA-ORTEGA JA, FLORES-CHÁVEZ OR, MORALES-CASTILLEJOS L, SANDOVAL-GALLEGO EM (2022) Role of bioactive compounds in obesity: metabolic mechanism focused on inflammation. Foods 11:1232. https://doi.org/10.3390/foods11091232.

ROCHA PDS, ORUÉ SL, FERREIRA IC, ESPINDOLA PPT, RODRIGUES MVB, CARVALHO JTG, BALDIVIA DS, LEITE DF, SANTOS HF, OLIVEIRA AS, CAMPOS JF, SANTOS EL, SOUZA KP (2024) Lipid-lowering and anti-inflammatory effects of *Campomanesia adamantium* leaves in adipocytes and *Caenorhabditis elegans*. Pharmaceuticals 17:1062. https://doi.org/10.3390/ph17081062.

ROCHA VM, PORTELA RD, DOS ANJOS JP, DE SOUZA CO, UMSZA-GUEZ MA (2023) Stingless bee propolis: composition, biological activities and its applications in the food industry. Food Prod Process Nutr 5:29. https://doi.org/10.1186/s43014-023-00146-z.

ROSENSON, R. S. et al**.** Lipoprotein metabolism. In: FEINGOLD, K. R. et al. (ed.). *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000-. Atualizado em 2022. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326741/. Acesso em: 4 ago. 2026.

RUBINO F, CUMMINGS DE, ECKEL RH, COHEN RV, WILDING JPH, BROWN WA, STANFORD FC, BATTERHAM RL, FAROOQI IS, FARPOUR-LAMBERT NJ, LE ROUX CW, SATTAR N, BAUR LA, MORRISON KM, MISRA A, KADOWAKI T, THAM KW, SUMITHRAN P, GARVEY WT, KIRWAN JP, FERNÁNDEZ-REAL JM, CORKEY BE, TOPLAK H, KOKKINOS A, KUSHNER RF, BRANCA F, VALABHJI J, BLÜHER M, BORNSTEIN SR, GRILL HJ, RAVUSSIN E, GREGG E, AL BUSAIDI NB, ALFARIS N, AL OZAIRI E, CARLSSON LMS, CLÉMENT K, DESPRÉS JP, DIXON JB, GALEA G, KAPLAN LM, LAFERRÈRE B, LAVILLE M, LIM S, LUNA FUENTES JR, MOONEY VM, NADGLOWSKI J, URUDINACHI A, OLSZANECKA-GLINIANOWICZ M, PAN A, PATTOU F, SCHAUER PR, TSCHÖP MH, VAN DER MERWE MT, VETTOR R, MINGRONE G (2025) Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. The Lancet Diabetes & Endocrinology 13:221–262. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00316-4

RUBIO-TOMÁS T, TAVERNARAKIS N (2022) Lipid metabolism and ageing in *Caenorhabditis elegans*: a complex interplay. Biogerontology 23:541–557. https://doi.org/10.1007/s10522-022-09989-4.

RUDRAPAL M, KHAIRNAR SJ, KHAN J, BIN DUKHYIL A, ANSARI MA, ALOMARY MN, ALSHABRMI FM, PALAI S, DEB PK, DEVI R (2022) Dietary polyphenols and their role in oxidative stress-induced human diseases: insights into protective effects, antioxidant potentials and mechanism(s) of action. *Front Pharmacol* 13:806470. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.806470.

SALATINO A, TEIXEIRA ÉW, NEGRI G, MESSAGE D (2011) Propolis research and the chemistry of plant products. Natural Product Reports 28:925–936.

SAMUEL VT, SHULMAN GI (2021) The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. Cell 184:381–401. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.027.

SCHLEH MW, RYAN BJ, AHN C, LUDZKI AC, VARSHNEY P, GILLEN JB, VAN PELT DW, PITCHFORD LM, HOWTON SM, RODE T, CHENEVERT TL, HUMMEL SL, BURANT CF, HOROWITZ JF (2023) Metabolic dysfunction in obesity is related to impaired suppression of fatty acid release from adipose tissue by insulin. Obesity 31:1347–1361. https://doi.org/10.1002/oby.23734.

SFORCIN JM, BANKOVA V (2011) Propolis: is there a potential for the development of new drugs? Journal of Ethnopharmacology 133:253–260.

KROZA D, ŠIMAT V, VRDOLJAK L, JOLIĆ N, SKELIN A, ČAGALJ M, FRLETA R, GENERALIĆ MEKINIĆ I (2022) Investigation of antioxidant synergisms and antagonisms among phenolic acids in the model matrices using FRAP and ORAC methods. Antioxidants 11:1784. https://doi.org/10.3390/antiox11091784.

SOJAN A, XU B (2025) A critical review of luteolin's effects on glycolipid metabolism and the underlying molecular mechanisms. Journal of Functional Foods 132:106972. https://doi.org/10.1016/j.jff.2025.106972.

SOUSA JM, SOUZA EL, MARQUES G, MEIRELES B, CORDEIRO ATM, GULLÓN B, PINTADO MM, MAGNANI M (2016) Polyphenolic profile and antioxidant and antibacterial activities of monofloral honeys produced by Meliponini in the Brazilian semiarid region. Food Research International 84:61–68. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2016.03.012.

TORRES AR, SANDJO LP, FRIEDEMANN MT, TOMAZZOLI MM, MARASCHIN M, MELLO CF, SANTOS ARS (2018) Chemical characterization, antioxidant and antimicrobial activity of propolis obtained from *Melipona quadrifasciata* and *Tetragonisca angustula* stingless bees. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 51. https://doi.org/10.1590/1414-431X20187118.

VAN BAAK MA, MARIMAN ECM (2023) Obesity-induced and weight-loss-induced physiological factors affecting weight regain. Nature Reviews Endocrinology 19:655–670. https://doi.org/10.1038/s41574-023-00887-4.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2024) Obesity and overweight. World Health Organization, Geneva. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.

XU C, ZHANG X, WANG Y, WANG Y, ZHOU Y, LI F, HOU X, XIA D (2024) Dietary kaempferol exerts anti-obesity effects by inducing the browning of white adipocytes via the AMPK/SIRT1/PGC-1α signaling pathway. Current Research in Food Science 8:100728. https://doi.org/10.1016/j.crfs.2024.100728.

XU W, LU H, YUAN Y, DENG Z, ZHENG L, LI H (2022) The antioxidant and anti-inflammatory effects of flavonoids from propolis via Nrf2 and NF-κB pathways. Foods 11:2439. https://doi.org/10.3390/foods11162439.

YE L, HU P, FENG L-P, HUANG L-L, WANG Y, YAN X, XIONG J, XIA H-L (2023) Protective effects of ferulic acid on metabolic syndrome: a comprehensive review. Molecules 28:281. https://doi.org/10.3390/molecules28010281.

ZHAO L, ZHENG M, CAI H, CHEN J, LIN Y, WANG F, WANG L, ZHANG X, LIU J (2023) The activity comparison of six dietary flavonoids identifies that luteolin inhibits 3T3-L1 adipocyte differentiation through reducing ROS generation. *Journal of Nutritional Biochemistry* 112:109208. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2022.109208.

ZHU L, ZHANG J, YANG H, LI G, LI H, DENG Z, ZHANG B (2023) Propolis polyphenols: a review on the composition and anti-obesity mechanism of different types of propolis polyphenols. Frontiers in Nutrition 10:1066789. https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1066789.

ZULHENDRI F, RAVALIA M, KRIPAL K, CHANDRASEKARAN K, FEARNLEY J, PERERA CO (2021) Propolis in metabolic syndrome and its associated chronic diseases: a narrative review. Antioxidants 10:348. https://doi.org/10.3390/antiox10030348.