

UNIVERSIDADE TIRADENTES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE

PRODUTOS E PROCESSOS UTILIZANDO PRÓPOLIS VERMELHA:
Prospecção Tecnológica e Estudo de Valoração de Ativos

AMANDA DE JESUS SANTOS

Aracaju
Maio - 2022

UNIVERSIDADE TIRADENTES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE

PRODUTOS E PROCESSOS UTILIZANDO PRÓPOLIS VERMELHA:
Prospecção Tecnológica e Estudo de Valoração de Ativos

Dissertação submetida à banca
examinadora para a obtenção do título de
Mestre em Saúde e Ambiente, na área de
concentração Saúde e Ambiente.

AMANDA DE JESUS SANTOS

Orientador

Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque Junior, Ph.D

Aracaju

Maio - 2022

S237p Santos, Amanda de Jesus
Produtos e processos utilizando própolis vermelha: prospecção tecnológica e estudo de valoração de ativos/ Amanda de Jesus Santos; orientação [de] Prof. Dr. Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque Junior– Aracaju: UNIT, 2022.

113 f. ; 30 cm

Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente) - Universidade Tiradentes, 2022

1. Própolis vermelha 2. Prospecção tecnológica. 3. Patentes. 4. Cientometria I. Santos, Amanda de Jesus. II. Albuquerque Junior, Ricardo Luiz Cavalcanti de (orient.). III. Universidade Tiradentes. IV. Título.

CDU: 614:504

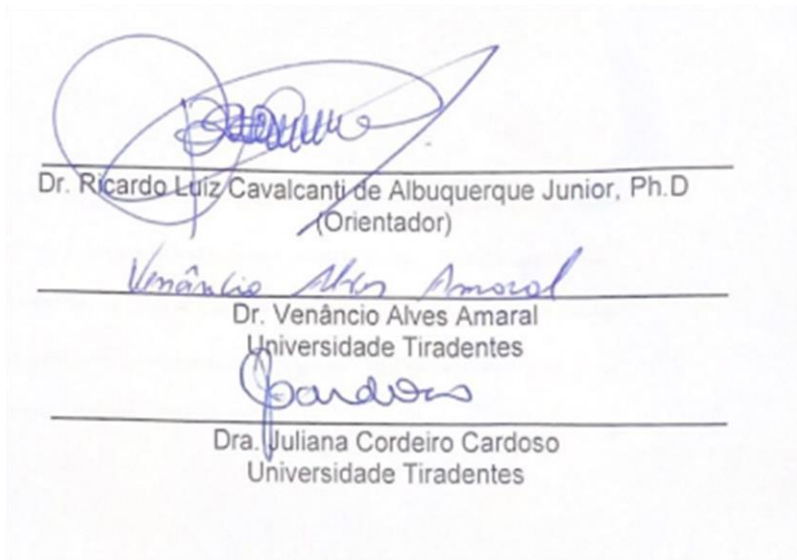
PRODUTOS E PROCESSOS UTILIZANDO PRÓPOLIS VERMELHA:

Prospecção Tecnológica e Estudo de Valoração de Ativos

Amanda de Jesus Santos

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA À BANCA EXAMINADORA PARA A OBTENÇÃO DO
TÍTULO DE MESTRE EM SAÚDE E AMBIENTE, NA ÁREA DE CONCENTRAÇÃO
SAÚDE E AMBIENTE.

Aprovada por:



Dr. Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque Junior, Ph.D
(Orientador)

Dr. Venâncio Alves Amaral
Universidade Tiradentes

Dra. Juliana Cordeiro Cardoso
Universidade Tiradentes

Aracaju
Maio-2022

AGRADECIMENTOS

À Deus, por estar sempre presente em todos os meus dias e por me permitir viver minhas falhas e aprender com elas. Por me amar tanto. Aos meus pais, Paulo e Josefa, por todo apoio e o incentivo. Por me ensinarem que eu sou capaz e acreditarem em mim. Por todo amor me dado na vida. Em especial a minhas irmãs, Jaqueline e Irna, por todos os momentos compartilhados, pelas brigas e alegrias. Por partilhar a vida comigo. Por serem tão incríveis em minha vida. São esses momentos que nos fazem ser quem somos, retirem o melhor deles pra vida. A minha madrinha e as minhas primas Samara e Clarinha, por torcerem por mim. À toda minha família. Vocês são o meu alicerce e minha inspiração. Eu amo muito vocês! À turma de mestrado, em especial aos meus colegas de mestrado Isabela, Liliane e Thigna, por tornarem meus dias mais alegres e partilharam das mesmas dificuldades. As minhas amigas Izabella, Tassila, Mayane, Valéria e Ruthinha, que mesmo de longe sempre estiveram presentes. Vocês também são minha família. Ao meu orientador Ricardo Albuquerque. Obrigada por toda paciência e orientação. Tenho muito orgulho de ser sua orientanda. O senhor é exemplo de humildade, apesar de ter uma mente brilhante. À nossa equipe de laboratório em especial a Nely, por toda ajuda, conversas e momentos partilhados. Ao meu amigo Allef, por todas as risadas, momentos de descontração e por inúmeras vezes me socorrer. Vocês tornaram essa jornada mais leves. A todos os professores do PSA com quem tive a honra de conviver e aprender durante esse período. Vocês são inspirações. Aos integrantes da banca examinadora pelas contribuições e disponibilidade. À Universidade Tiradentes e ao ITP. À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de estudos. A todos que não foram citados, mas que de alguma forma estiveram presentes ou torceram por mim nesses dois anos. Obrigada!

RESUMO

A própolis é uma mistura resinosa complexa, produzida por abelhas *Apis mellífera*. Devido a suas inúmeras propriedades biológicas, a ciência tem se apropriado dos seus constituintes químicos e seus efeitos biológicos e tem isolado substâncias químicas de interesse terapêutica a fim de melhorar a resposta biológica e agregar valor ao produto. O objetivo desse estudo foi realizar um estudo prospectivo e de valoração de ativos relacionados a própolis vermelha. Foi realizada uma análise dos registros patentes efetuados em âmbito nacional (INPI) e internacional (USPTO, ESPACENET e WIPO) no período de 2005 a 2020. Para análise cientométrica foi realizada a estatística descritiva dos depositantes, ano, países, códigos de classificação, setores biotecnológicos e parceria com setores produtivos. Para analisar as tendências dos depósitos foi realizada determinação dos valores de R^2 . A valoração de patentes foi realizada com base nos seguintes parâmetros: margem de contribuição, volume do produto, vulto dos investimentos necessários a produção e nível de prontidão tecnológica. Foram identificados 24 registros patentários nas seguintes bases de dados: Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), 19 (79,16%) e ESPACENET 5 depósitos (20,83%). Foi observada tendência moderada ($R^2=0,6127$) sugerindo que o número de depósitos de patentes tende a ser estável para os próximos anos. O maior número de registros foi realizado no setor saúde (66,66%) enquanto a área de maior aplicação foi farmacológica (66,66%). De acordo com a concentração de depósitos de patentes a subclasse A61K que especifica a categoria “Preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas” foi a que mais prevaleceu. O percentual de concessões foi considerado baixo para as patentes depositadas no banco INPI (8,33%) 29,16% dos documentos foram classificados como NPT 4 (conceito comprovado e fase de bancada concluída. Em relação a precificação mínima das patentes foi R\$ 9.360,00 depositadas no INPI, já a máxima foi R\$1.330.391,40 depositada no ESPACENET. No presente estudo foi observado que número de depósitos utilizando produtos e processos utilizando a própolis vermelha tende a ser estável durante os próximos anos. Além disso, percebeu-se que as patentes nacionais apresentaram baixo nível de prontidão tecnológica, poucas parcerias com o setor produtivo e poucas concessões esses fatores contribuíram comos baixos valores das patentes.

Palavras-chaves: Própolis vermelha; Prospecção tecnológica; Patentes, Cientometria.

ABSTRACT

Propolis is a complex resinous mixture, produced by *Apis mellifera* bees. Due to its numerous biological properties, science has appropriated its chemical constituents and its biological effects and has isolated chemical substances of therapeutic interest in order to improve the biological response and add value to the product. The objective of this work was to carry out a prospective and evaluation study of products related to red propolis. An analysis of patent registrations carried out at the national (INPI) and international levels (USPTO, ESPACENET and WIPO) was carried out in the period from 2005 to 2020. For scientometric analysis, descriptive statistics of depositors were performed, year, countries, classification codes, biotechnology sectors and partnership with productive sectors. To analyze the deposit trends, R² values were determined. The valuation of patents was carried out based on the following parameters: contribution margin, product volume, amount of investments required for production and level of technological readiness. 24 patent records were identified in the following databases: National Institute of Industrial Property (INPI), 19 (79.16%) and ESPACENET 5 deposits (20.83%). A moderate trend ($R^2=0.6127$) was observed, suggesting that the number of patent filings tends to be stable for the coming years. The largest number of records was made in the health sector (66.66%) while the pharmacological application area (66.66%). According to the concentration of patent filings subclass A61K that specifies the category "Preparations for medical, dental or hygienic purposes" was the most prevalent. The percentage of concessions was considered low for patents deposited at the INPI bank (8.33%), 29.16% of the documents were classified as NPT 4 (proven concept and completed bench phase). In relation to the minimum pricing of patents, R\$ 9,360.00 deposited with the INPI was, the maximum was BRL R\$1.330.391,40 deposited in ESPACENET. In the present study, it was observed that the number of deposits using products and processes using red propolis tends to be stable for the next years. In addition, it was noticed that national patents had a low level of technological readiness, few partnerships with the productive sector and few concessions. Contributing to the low patent values.

Key Words: Red propolis; Technological prospecting; Patents; Scientometrics.

INTRODUÇÃO

A própolis é uma mistura resinosa complexa, produzida por abelhas *Apis mellifera* a partir de material bruto coletado de botões de folhas, cascas de árvores e exsudatos de várias fontes vegetais. Devido a sua natureza e propriedades mecânicas, as abelhas utilizam a própolis na montagem e reparo de suas colmeias ou como barreira de proteção contra invasores externos, isolamento térmico e umidade evento (PEREIRA *et al.*, 2002).

Com base nas propriedades físico-químicas e origem geográfica, a própolis brasileira costumava ser classificada em 12 tipos. O 13º tipo de própolis foi relatado na literatura como própolis vermelha brasileira (PVB), devido à sua intensa cor vermelha. Esta, também foi encontrada em outros países como Cuba, Venezuela e México, porém a PVB recebeu uma atenção especial devido ao potencial de descoberta de moléculas bioativas até então, desconhecidas na literatura química (FREIRES *et al.*, 2016).

Nos últimos anos, a identificação e comprovação científica das propriedades farmacológicas da PVB como: antimicrobianas, anti-inflamatórias, cicatrizantes, anestésicas, anticancerígenas e antioxidante (SFORCIN, 2016; ANDRADE *et al.*, 2017; SFORCIN *et al.*, 2017) têm sido tema de numerosos estudos científicos (BEZERRA *et al.*, 2020; DE MELO SILVA *et al.*, 2020). Considerando o sucesso destes trabalhos, muitas estratégias tecnológicas de aprimoramento do sistema de veiculação ou entrega deste produto, passaram a ser desenvolvidas, a fim de melhorar a resposta biológica, agregando valor ao produto (ALMEIDA *et al.*, 2013; SOUZA-LEAL *et al.*, 2013; NASCIMENTO *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2020).

Até onde foi pesquisado, não foram efetuados estudos em que fosse possível estimar os vultos do investimento para o desenvolvimento e possíveis ganhos a partir da aquisição das estratégias tecnológicas desenvolvidas utilizando a PVB.

Dentre os maiores desafios para pesquisadores e investidores é identificar quais estratégias tecnológicas são as mais promissoras para alcançar os objetivos estratégicos das organizações de PD&I (pesquisa, desenvolvimento e inovação) (LINARES *et al.*, 2019). Nesse sentido, a análise da produção tecnológica vem sendo usada como uma importante ferramenta de estudo que avalia e prever tendências técnico-científicas (HASHIGUCHI, 2018).

A cientometria aplica métodos quantitativos para análises estatísticas de publicações e atividades científicas. Na atualidade, pesquisadores e especialistas em informação utilizam técnicas e métodos cientométricos para avaliar as atividades científicas do país. (SINGH *et al.*, 2020).

Considerando os dados anteriormente mencionados, torna-se claro que, apesar dos avanços tecnológicos envolvendo o desenvolvimento de produtos e processos utilizando a

própolis vermelha, é importante a realização de estudos de prospecção tecnológica e de estimativas de mensuração ou valoração destes ativos, como ferramenta de análise de viabilidade econômica desses investimentos por parte de empresas de PD&I.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Realizar estudo de prospecção tecnológica e de valoração de ativos relativos ao desenvolvimento de produtos e processos de PD&I utilizando a própolis vermelha.

2.1 ESPECÍFICOS

- Identificar os registros de patentes em bases nacionais e internacionais utilizando própolis vermelha;
- Realizar análise cientométrica dos dados patentários coletados;
- Identificar o perfil atual e tendências da produção tecnológica desenvolvida utilizando à própolis vermelha;
- Realizar estudo de valoração dos registros patentários identificados por meio da estimativa da taxa de precificação mínima (TPM) das tecnologias desenvolvidas.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 PRÓPOLIS

A Própolis é uma mistura resinosa naturalmente produzida por abelhas *Apis mellífera* que mistura sua saliva com materiais vegetais e é utilizada como material de revestimento interno das colmeias, mantendo-as assépticas (MARCUCCI, 1995). Durante séculos, a própolis é um produto utilizado pela humanidade. No Egito, era utilizada para embalsamar cadáveres, logo, ficou conhecida por apresentar propriedades anti-putrefativas. Já os gregos, utilizavam a própolis como agente cicatrizante da época (CAPASSO; CASTALDO, 2002).

O termo própolis foi visto pela primeira vez no século XVI na França e a Farmacopéia de Londres no século XVII denomina a própolis como droga oficial (CAPASSO; CASTALDO, 2002; PEREIRA *et al.*, 2002; CAO *et al.*, 2004).

Sua composição foi ilustrada pela primeira vez em 1908, quando a *Chemical*

Abstracts divulgou pela primeira vez na literatura um trabalho científico com a composição química da própolis. Posteriormente, este periódico divulgou o primeiro resumo de patente com o termo própolis que foi publicado em 1968. No Brasil, a própolis começou a ser estudada em 1980 com o trabalho pioneiro de Ernesto Ulrich Breyer, que divulgou as inúmeras propriedades terapêuticas da própolis (PEREIRA, 2002). Entre 2003 e 2008 este composto ganhou maior enfoque, chegando a alcançar mais de 500 pedidos de patentes em bancos de dados com o termo própolis (LUTOSA *et al.*, 2008). Atualmente vários trabalhos envolvendo a própolis vêm sendo publicados (FERNANDES-SILVA *et al.*, 2013; TAZAWA *et al.*, 2016; FERREIRA *et al.*, 2017; FRANCISCO *et al.*, 2018) visto que, a ciência tem se apropriado dos seus constituintes químicos, seus efeitos biológicos (VEIGA *et al.*, 2017) e o isolamento de substâncias químicas de interesse terapêutico (LI *et al.*, 2010; TANI *et al.*, 2010; HATTORI *et al.*, 2011; TAZAWA *et al.*, 2016).

Os efeitos biológicos da própolis apontam alto potencial antimicrobiano, anti-inflamatório, cicatrizante, anestésico, antioxidante e até mesmo anti-cancerígeno (SFORCIN, 2016; SFORCIN *et al.*, 2017). Sendo assim, a própolis pode ser aplicada nas mais diversas formas em fármaco, alimento, cosméticos, produtos de higiene, e também como preparações com finalidades médicas e odontológicas (SILVA *et al.*, 2016; VASILAKI *et al.*, 2019).

Logo, os produtos apícolas vem ganhando destaque no mercado nacional e internacional (COSTA *et al.*, 2014). Lopes (2008) relata que a produção desse composto expandiu e adquiriu maior importância no agronegócio, com procura no mercado interno e significativa representação nas exportações do setor.

A comercialização da própolis é realizada em várias partes do mundo, principalmente por seu mercado promissor, diversificado, que instiga novas pesquisas na indústria farmacêutica e alimentícia. Além do Brasil, países como Japão, China, Rússia, França e Alemanha estão investindo cada vez mais neste composto. Em 2009, o mercado de própolis no Japão foi estimado em US\$ 3 bilhões, com uma participação substancial de produtos provenientes do Brasil (SALATINO; SALATINO, 2018).

Segundo Teixeira *et al.* (2003), a forte inserção da própolis no mercado se deve, essencialmente, ao grande número de constatações dos diversos tipos de atividades biológicas atribuídas aos seus constituintes químicos. Como consequência, observou-se incremento do valor agregado ao produto, sendo este um dos importantes indicadores que representam a cadeia produtiva da apicultura.

No Brasil, o órgão que estabelece os limites de fixação e qualidade de produtos apícolas é o Ministério da Agricultura (BRASIL, 2001). Segundo a Resolução-RDC nº 132,

de 29 de maio de 2003, D.O.U. de 02/10/2003, os produtos à base de própolis que possuem ações terapêuticas podem ser registrados como medicamentos específicos e podem ser classificados como opoterápicos (BRASIL, 2003). A maioria dos produtos comercializados no Brasil à base de própolis possuem registro (BRASIL, 2001), mas cabe a Câmara Técnica de Medicamentos Fitoterápicos comprovar a segurança e eficácia desses medicamentos (CATEF, 2005).

No que concerne as características da própolis, ela tem aspecto duro, flexível e pegajoso, quando fria e quando aquecida apresentam consistência de uma cola. Seu odor pode variar de acordo com o tipo de própolis. Em geral, é composta de 50% de resina e bálsamo, 30% de cera, 10% de óleos essenciais e aromáticos, 5% de pólen e 5% de várias outras substâncias (MARCUCCI, 1995; BURDOCK, 1998; PARK *et al.*, 2002). Logo, pode ser vista em diversas cores que variam do verde, vermelho ao marrom escuro, e esta variação está relacionada com a origem geográfica e a vegetação de onde ela é extraída (SALATINO, 2018).

3.2 PRÓPOLIS VERMELHA

A própolis vermelha produzida no nordeste brasileiro possui propriedade biológica e composição química distintas das demais própolis coletadas em diferentes regiões do país (NUNES *et al.*, 2009). Acrescenta-se que, essa variação depende de vários fatores tais como a grande biodiversidade brasileira, tipo de fontes vegetais, época de recolha e estação do ano (BANKOVA, 2005; MASSARO *et al.*, 2013).

Levando em consideração os aspectos das regiões tropicais possuírem várias fontes vegetais, seus constituintes químicos se tornam mais abundantes nessas regiões (BANKOVA, 2005). A *Dalbergia ecastophyllum* é uma espécie de planta encontrada em vegetação próximo ao mar e manguezais da região nordeste brasileiro, responsável pela coloração vermelha e composição química da própolis (DAUGSCH *et al.*, 2008). Suas diversas ações farmacológicas são atribuídas aos constituintes químicos. No seu extrato é possível observar formononetina, Biochanina, Vestiol, Neovestiol, Daidzeina, Liquiritigenina, Isoliquiritigenina, Ácido gálico, Medicarpina e Kaempferol, estes são considerados os principais compostos presentes no extrato. Ademais, é possível encontrar ácidos fenólicos, terpenos, açúcares (NUNES *et al.*, 2009), álcoois e cetonas (RUFFATO *et al.*, 2017) têm sido relatados como os principais constituintes dessa resina (NUNES *et al.*, 2009). Esses constituintes são capazes de atuar nas atividades antimicrobianas, anti-inflamatórias, cicatrizantes, anestésicas, anticancerígenas e antioxidante (SFORCIN, 2016; ANDRADE *et al.*, 2017; SFORCIN *et al.*, 2017).

Reis *et al.* (2019) relataram que as propriedades antioxidantes da própolis fornecem perspectivas promissoras para a sua introdução no mercado apícola. Os produtos desenvolvidos com a PVB têm influenciado na prevenção de doenças e na qualidade de vida da população (CONTE *et al.*, 2021). De acordo com o SEBRAE (2014), devido às propriedades medicinais reconhecidas e utilizadas, principalmente pela indústria farmacêutica, a própolis vermelha possui um valor agregado diferenciado em relação à própolis verde, tipo mais comum.

Além da composição química, sua promissora comercialização, tem chamado atenção de compradores internacionais e pesquisadores, os quais tem investido cada vez mais em pesquisa com esse tipo de própolis, agregando ainda mais o conhecimento a respeito de suas propriedades biológicas, bioquímicas e origem botânica (DE LIMA, 2020; SALATINO; SALATINO, 2018).



Figura 1 - Abelhas *Apis mellifera* coletando resinas em árvores de *Dalbergia ecastophyllum*
Fonte: Dausch, 2007.

A própolis vermelha pode ser encontrada em quase todo litoral do nordeste do Brasil como no estado da Bahia, Paraíba, Rio Grande do Norte, Sergipe e na região de Alagoas (VIDAL, 2021). O estado de Alagoas chega a produzir em torno de 100 kg por mês. O preço do quilo da própolis vermelha brasileira custa em média R\$ 500,00/kg no mercado, tornando um produto de alto valor no mercado internacional (SEBRAE, 2014). É o segundo tipo de própolis mais produzida e comercializada no Brasil (SALATINO, 2018). Segundo Vidal (2021), O principal mercado para a própolis brasileira é o asiático, 92% de toda própolis *in natura* consumida no Japão é de origem Brasileira.

Estudos apontam que a própolis nativa do Estado de Alagoas possui características farmacológicas e nutracêuticas únicas (LOPEZ *et al.*, 2011). Ademais, vários pesquisadores relatam que a planta *Dalbergia ecastophyllum* (L) Taub endêmica do estado de Alagoas é responsável pela composição peculiar da própolis vermelha (SILVA *et al.*, 2016).

O estado de Alagoas, destaca-se como sendo a única região produtora de própolis

vermelha com certificado de indicação geográfica de acordo com o Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI). Esse tipo de própolis se sobressai das demais porque independentemente do tempo e clima, esse composto não sofre interferência na sua qualidade (INPI, 2012). Esse fato permite maior desenvolvimento econômico da região nordeste e leva maiores espaços em mercados (SEBRAE, 2014).

A literatura destaca que o mercado de produtos à base de própolis vermelha é promissor, uma vez que esse composto apresenta diversas atividades biológicas, a qual pode contribuir para a elaboração de produtos para as mais diversas finalidades. Ademais, esse fato instiga maiores propostas de valorização da produção (ALMEIDA *et al.*, 2017).

Sua rica composição fenólica faz dela um produto utilizado para tratamento de diversas enfermidades e agravos à saúde. Na atualidade existem diversos produtos comerciais à base de própolis vermelha no mercado (DE CASTRO RODRIGUES *et al.*, 2021), distribuídos em: xampus, protetores, cápsulas, xaropes, pomadas (FRAGA *et al.*, 2017). Que pode ser aplicada na indústria farmacêutica e cosmética. A medicina veterinária também tem apostado cada vez mais em produtos à base de própolis vermelha (GOMES; HENRIQUES, 2016; ZAREI, *et al.*, 2017). Segundo Almeida *et al.*, (2017), o setor industrial de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos é o segundo que mais investe em inovação, daí a importância em se investir na proteção intelectual dos produtos/processos desenvolvidos, uma vez que os cosméticos possuem valor agregado maior que os produtos comercializados *in natura*.

Apesar da PVB apresentar um alto potencial biotecnológico, pesquisadores e investidores tem encarado enormes desafios relacionados aos melhores mecanismos de produção (VIDAL, 2021), como também relacionados a pouca produção para atender o mercado de grande porte (SEBRAE, 2014).

De acordo com Fraga *et al.* (2017), o aumento no número de tecnologias à base de própolis vermelha tem crescido nos últimos anos e a razão para isso está relacionada às propriedades biológicas da própolis vermelha e seu variado campo tecnológico (LUTOSA *et al.*, 2008; MATSUCHITA; MATSUCHITA, 2015; PEREIRA *et al.*, 2015; SALATINO; SALATINO, 2018).

3.3 PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA

A prospecção tecnológica é uma técnica empregada no setor acadêmico e empresarial que expõe oportunidades e ameaças ao desenvolvimento tecnológico. É um método capaz de apontar novas tendências de mercado e novas demandas por tecnologias (DE CASTRO *et al.*, 2002). O estudo de prospecção tecnológica permite prever

oportunidades futuras tentando prever possíveis estados da tecnologia ou condições que afetam sua contribuição para alcançar as metas estabelecidas em uma economia globalizada (AMPARO *et al.*, 2012). Neste sentido, o objetivo do estudo prospectivo é observar mudanças tecnológicas e apontar tecnologias que apresentam capacidade de gerar maiores benefícios sociais e econômicos (DE FALANI, 2019).

A atividade prospectiva surgiu em meados da década de 50 quando as organizações públicas e privadas passaram a utilizar esse recurso como ferramenta para orientar os esforços empreendidos para o desenvolvimento de tecnologias. Sobretudo, na década de 80 a busca por métodos prospectivos foram mais aceitos o que impulsionou ainda mais o desenvolvimento tecnológico (MAYERHOFF, 2008).

Desde seu surgimento, muitas definições, aplicações e distinções de processos foram criadas por estudiosos do assunto. Para Aguiar (1991) a informação tecnológica é definida como “todo tipo de conhecimento relacionado com o modo de fazer um produto ou prestar um serviço para colocá-lo no mercado”.

Para Coelho (2003), a prospecção tecnológica por meio da gestão de informação é útil, pois apresenta o estado-da-arte de determinada área tecnológica, com o objetivo de gerar informações sobre a sua trajetória passada e sobre as tendências de mercado e percepção de sinais fracos. Segundo Kupfer e Tigre (2004), a prospecção tecnológica é definida como um meio sistemático de mapear desenvolvimentos científicos e tecnológicos futuros, capazes de influenciar de forma significativa uma indústria, a economia ou a sociedade como um todo. Diferentemente das atividades de previsão clássica, que se dedicam a antecipar um futuro suposto como único, os exercícios de prospecção são construídos a partir da premissa de que são vários os futuros possíveis.

Mayerhoff (2008), no seu estudo fala que as pesquisas de prospecção se constituem em uma ferramenta básica para a fundamentação dos processos de tomada de decisão em diversos níveis na sociedade moderna. Segundo a estudiosa, o propósito dos estudos de prospecção não é desvendar o futuro, mas sim delinear e testar visões possíveis e desejáveis para que sejam feitas escolhas que contribuirão da forma mais positiva possível, na construção do futuro.

De acordo com Amparo *et al.* (2012), os estudos de prospecção tecnológica têm um lugar determinante na redução de incertezas e nos processos de tomada de decisão estratégica. As transformações tecnológicas, sobretudo as acontecidas nas últimas décadas, apontam a necessidade de utilizar informações que possa orientar o futuro, informações que os estudos prospectivos podem fornecer. Coelho *et al.* (2005) diz que prospecção requer a identificação das oportunidades e necessidades mais importantes para a pesquisa e desenvolvimento (P&D).

Os métodos prospectivos hoje são mecanismos fundamentais para análise de tendências, um vez que apresentam capacidade de antecipar e estimular os sistemas inovativos de empresas e de universidades (AMPARO *et al.*, 2012). Assim, o objetivo do estudo prospectivo é direcionar as melhores estratégias tecnológicas para melhor alcançar o futuro desejável. Por outro lado, as metodologias de prospecção são ferramentas que buscam entender as forças que orientam o futuro, visando à construção do conhecimento.

Os métodos de prospecção buscam entender as forças que orientam o futuro, objetivando construir o conhecimento. Em razão a isso, é necessário se apossar de métodos que auxiliem a alcançar as metas desejadas. A escolha do método dependerá da área de conhecimento, do custo a ser aplicado e da abrangência que o estudo pretende alcançar (RIBEIRO, 2018).

Neste sentido, os métodos de prospecção, podem ser classificados em três grupos: na etapa de monitoramento é feito um acompanhamento sistemático e contínuo da evolução dos fatos e na identificação de fatores de mudança; na etapa de previsão são elaboradas projeções baseadas em informações históricas e modelagem de tendências; e a etapa de visão, é feita a construção subjetiva de especialistas e sua interação não estruturada (MAYERHOFF, 2008).

As estratégias de prospecção tecnológica diferem nos tipos de abordagens e nas habilidades requisitadas. Antunes *et al.* (2018), pontua que as técnicas e métodos podem ser classificados em conformidade com os seguintes enfoques: monitoramento e sistema de inteligência; cenários; análises de tendências; opiniões de especialistas; sistemas de avaliação e decisão; métodos descritivos e matrizes, métodos estatísticos, modelagem, simulação e criatividade.

Segundo Mayerhoff (2008), existem três caminhos que podem ser utilizados na missão de prospectar o futuro: i) por meio de inferências, que traçam o futuro pela reprodução do passado, com alguns limites, suprimindo as descontinuidades ou rupturas; ii) por meio de geração sistemática de trajetórias alternativas, com elaboração de cenários possíveis; ou iii) por consenso, mediante visão subjetiva de especialistas.

Independente do procedimento escolhido, o objetivo do estudo prospectivo é se apropriar de informações confiáveis. Para isso, o sistema de propriedade intelectual disponibiliza informações clara e objetiva de registros de patentes, esses documentos fornecem informações que auxiliam a observar as tendências tecnológicas. As vantagens dos bancos dados de patentes é possibilitar que empresas e serviços de P&D traçam os caminhos dos investimentos e as linhas de pesquisas a serem usadas (JANNUZZI *et al.*, 2007), iniciar com os bancos de dados que fornecem informações sobre o estado da técnica de uma tecnologia evitando perda de recursos financeiros e de tempo. Ademais, a pesquisa

em bancos dados permite que o inventor tenha conhecimento de mercado e a não infringir o direito de propriedade de terceiros (PARANHOS; RIBEIRO, 2018).

A pesquisa em bancos de dados, permite identificar quais inventores pesquisam o mesmo tema, as origens das patentes, quais são os países que mais depositam e as principais empresas depositantes (QUITELLA *et al.*, 2011). Esse recurso fornece resultados abrangentes relacionados ao estado da técnica. E se destaca por fornecer informações gratuitas acessadas através da internet (AMPARO, 2012).

A notariade desses bancos de dados é dado através da capacidade de fazer o mapeamento da evolução tecnológica com acurácia, prevendo o estado atual e as tendências de mercado, obtendo assim informações que possam auxiliar a direcionar os investimentos (COSTA *et al.*, 2018).

O público alvo para essas pesquisas são cientistas, pesquisadores ou profissionais da área jurídica, que utilizam diferentes bancos de dados públicos nas (Base de patentes do INPI; Base de Patentes do Escritório Europeu de Patentes (Espacenet); Base de Patentes da Organização Mundial de Propriedade Industrial (PATENSCOPE); Base de Patentes do *Escritório Americano de Patentes (USPTO)*, entre outros) ; para observar rotas tecnológicas em caso de possíveis adequações em produtos e processos existentes; para prever tendências de mercado, analisar novos produtos e acompanhar os concorrentes (PARANHOS; RIBEIRO, 2018).

A pesquisa de anterioridade opera de acordo com o nível de exigência do examinador, o objetivo da busca de pesquisa de anterioridade é analisar se existe alguma publicação ou tecnologia que possa bloquear a emissão de uma patente, já que fere o requisito de novidade exigido pela lei propriedade industrial. Dito isto, a pesquisa por anterioridade podem ser realizadas através da análise de produção tecnológica ou através da literatura em geral (QUITELLA *et al.*, 2018).

O mapeamento tecnológico é outra ferramenta de grande relevância no processo prospectivo, pois é capaz de identificar tecnologias com alto potencial tecnológico, identifica nichos de mercado, fusões e aquisições, auxiliando na tomada de decisão (PARANHOS; RIBEIRO, 2018). Segundo Amparo *et al.* (2012), o mapeamento tecnológico é indispensável para a cadeia produtiva do conhecimento.

Neste sentido, para realizar um mapeamento tecnológico é importante definir quais as bases de dados a serem pesquisadas, construir um escopo para busca patentária, afim de garantir a qualidade da metodologia utilizada, ademais selecionar os documentos recuperados para download (RIBEIRO *et al.*, 2018).

Segundo Ribeiro *et al.* (2018) o monitoramento tecnológico é uma ferramenta da

inteligência competitiva tecnológica, que tem na sua essência a identificação de tendências tecnológicas, oportunidades, ameaças e seu vínculo com as estratégias de negócios dos concorrentes. A intenção do monitoramento tecnológico é conhecer as preferências e as necessidades dos clientes e de suas diretrizes estratégicas. A importância de traçar metas é para delimitar a busca, a seleção de dados, o tratamento da informação, e a visualização de tendências, trazendo contribuição para o processo decisório.

Desta maneira, um bom estudo prospectivo depende da melhor estratégia utilizada, das aplicações adequadas dos métodos e técnicas para cada situação. Esses artifícios auxiliam a fazer um mapeamento para rastreamento de tecnologias, reconhecendo as tecnologias com alto potencial e prevendo novos produtos ou serviços (PARANHOS; RIBEIRO, 2018).

3.4 PATENTE

No presente momento, o mundo tem encarado um cenário globalizado e repleto de ideias inovadoras. Isso tem gerado novas transformações na ciência, no desenvolvimento econômico e na difusão de novas tecnologias. Esse fato tem motivado pesquisadores a querer patentear suas ideias inovadoras cada vez mais (LIU *et al.*, 2020).

Neste sentido, a carta patente constitui-se em uma permissão, conferida pelo estado com todas as informações técnicas e valiosas de um ativo tais como: conteúdo tecnológico da matéria protegida (ENA, 2021) parceiros, mercado concorrente, rotas tecnológicas, inovações, investimentos, processos, produtos e PD&I (TEIXEIRA; SOUZA, 2013). Todas as informações são disponibilizadas nos bancos de patentes e então transformado em conteúdo público disponível para a consulta e a pesquisa (ENA, 2021).

A primeira lei de proteção intelectual surgiu em 1474 em Veneza (RICKETSON, 1995). O estatuto garante que todo e qualquer produto da mente humana seja protegido por lei (STIM, 1994). A lei de proteção intelectual é classificada em direitos autorais, que protege obras literárias e artísticas, e a lei de propriedade industrial que protege desenhos industriais, marcas e patentes (ARROYAVE *et al.*, 2019). O estatuto se comporta da seguinte forma, o inventor apresenta seu bem intangível a sociedade que pode vir a resultar um bem material e em troca a lei garante o poder irrestrito sobre sua criação (WIPO, 2012). Como ponto negativo, o uso do direito de patente significa preços mais elevados devido a ausência de concorrências (FERREIRA *et al.*, 2009).

O titular da patente tem o direito de usar com exclusividade sua tecnologia por 10 anos. Após esse prazo ele pode realizar a renovação por mais dez anos e usufruir da tecnologia partir da sua concessão (INPI, 2019). A titularidade da patente pode ser atribuída

ao próprio inventor ou através de acordos de parceria para realização de atividades conjuntas, devendo atender os deveres exigido pelos órgãos regulamentadores (FISCHER, 2005).

No Brasil o título de concessão de patentes é atribuído a duas modalidades i) patente de invenção, que é atribuído as patentes que atendam aos requisitos de novidade com atividade inventiva e aplicação industrial; ii) patente de modelo de utilidade atribuído as patentes que proporcionam novas configurações e melhorias ao produto (FRANÇA, 1997).

Cada país possui um órgão regulamentador e estabelece alguns critérios para o processo de patenteamento. No Brasil o Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) vinculada ao Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior é o órgão responsável por conceder o direito de propriedade intelectual (FERREIRA *et al.*, 2009). De acordo com Ferreira *et al.* (2009), é um órgão federal representante legal do país nos foros internacionais e tratados de comércio multilaterais, que atua na concessão de patentes, registros de marcas, averbação de contratos de transferência de tecnologia e de franquia empresarial, desenho industrial.

Para uma tecnologia se tornar patenteada os examinadores devem se certificar que a solicitação atende aos requisitos previstos na lei 9.279/96: “Art. 8º (BRASIL, 1996) atender alguns requisitos tais como: atingir aos critérios de novidade, a criação não pode estar acessível ao público antes da data de depósito do pedido de patente, aplicação industrial em qualquer meio produtivo. Assim, o patenteamento deve acontecer de acordo com as demandas prevista na lei nacional (ADRIANO, ATUNES, 2017).

Os procedimentos previstos na lei 9.279/96 no artigo 19 informa que o documento de patente deverá conter: requerimento, relatório descritivo, reivindicações, desenhos, resumo, e comprovante do pagamento da retribuição relativa ao depósito (BRASIL, 1996).

O pedido de registro de patente deve conter revisão de toda a literatura sobre o assunto abordado, informar invenções que foram validadas com título digno, fornecer novas ideias para resolução de problemas (ARAÚJO, 1981). Além disso, deve apresentar informações sobre os produtos depositados, com fontes de pesquisa fidedignas (SANTOS *et al.*, 2015).

A patente deverá satisfazer exigências legais e caso a invenção tenha sido divulgada ao público antes do depósito do pedido, as patentes serão negadas. Países como os EUA e o Brasil, disponibilizam um período de gratuidade de um ano (BLEEKER *et al.*, 2004).

As patentes representam vantagens competitivas, uma vez que seus inventores possuem o direito exclusivo para usá-las durante um período de vinte anos (FERREIRA *et al.*, 2009). Assim, as patentes abrem portas para outros inventores, melhora aquilo que já existe e contribui com o avanço científico e tecnológico da nação (PITA, 2010). Como ponto

negativo, as tecnologias patenteadas possuem preços mais elevados referentea ausência de concorrência (FERREIRA *et al.*, 2009).

A Lei de Inovação em 2004 (10.973/04) foi criada com o objetivo de fortalecer através de parcerias com empresas, o processo inovativo de universidades e centros de pesquisas. A lei ainda permite a transferência do conhecimento da universidade para as empresas, através da obrigatoriedade de criação dos Núcleos de Inovação Tecnológica (NITs). Para mudar a estratégia inovativa no país, foi promulgada, em 2005, a Lei 11.196 (substituída em 2007 pela Lei 11.487) que autoriza a utilização de benefícios fiscais para as empresas que invistam em P&D, sem necessidade de pedido formal. Acrescenta-se ainda que a concessão de Subvenção Econômica é outra ação que contribui positivamente no sistema de inovação do Brasil por ser um instrumento governamental muito utilizado em países desenvolvidos (MACHADO *et al.*, 2012; FREITAS *et al.*, 2013; PARANHOS *et al.*, 2018).

A concessão de subvenção econômica foi estabelecida a partir da aprovação da Lei da Inovação (10.973/04) e da Lei do Bem (5.798/06). O Programa de Subvenção Econômica visa promover um aumento significativo das atividades de inovação e o incremento da competitividade das empresas e da economia do país, uma vez que essa modalidade de apoio financeiro consiste na aplicação de recursos públicos não reembolsáveis diretamente em empresas, para compartilhar com elas os custos e riscos inerentes a tais atividades (SANCHES *et al.*, 2017). Esse incentivo é aplicado de acordo com as normas da Organização Mundial do Comércio, e lançado no Brasil em agosto de 2006. Além disso, vale destacar que o Programa Juro Zero apoia e oferece condições únicas para o financiamento de micro e pequenas empresas inovadoras (MPE) (BRASIL, 2022), e o Programa de bolsas para pesquisadores na empresa, é uma ferramenta importante para amadurecer o sistema de inovação brasileiro, bem como, promover a articulação entre pesquisadores e empresas, que oportuniza o crescimento tecnológico na indústria (CNPq, 2021).

Segundo Izique (2007) mecanismos fiscais indiretos – como os da Lei do Bem – ainda são desconhecidos por muitas empresas. Desta maneira, o desconhecimento acerca da lei e as consequências associadas a isso, são motivos que restringem a aplicação dos incentivos fiscais em empresas. Nesse sentido, a falta de informação relacionada a como utilizar os incentivos fiscais previstos na lei, comprometem a ampliação dos investimentos em inovação nas empresas, reduzindo o avanço científico, tecnológico e econômico do país (SANCHES *et al.*, 2017).

As vantagens e os estímulos ao desenvolvimento tecnológico provocaram maior demanda de pedidos de patentes, consequentemente, o aumento das atividades patentárias resultaram em maiores demandas de análise de exames e colocou um peso maior sobre os Institutos Nacionais de Propriedade Industrial (INAPI), que são pressionados a conceder a

carta patente de forma ágil, eficiente e com qualidade. Assim, este fato colabora com o aumento da fila de exames pendentes (KING, 2003; YIGITCANLAR *et al.*, 2019).

Embora o INPI apresente um baixo número de pedidos de patente com análise pendente em comparação a outros INAPI, como o americano e europeu, ele não consegue acompanhar o ritmo de concessão dos principais centros patentários, isso porque apresenta um quadro de escassez de pessoal. Essa realidade que os escritórios enfrentam, resulta em atrasos para a análise e decisão acerca dos pedidos de patentes, principalmente o sistema patentário brasileiro. Neste sentido, o INPI tem criado obstáculos para a evolução tecnológica e gerado barreiras na concorrência de mercado, isso tem reduzido o incentivo à inovação e a oferta de novos produtos e serviços para a sociedade (GARCEZ *et al.*, 2017).

No contexto internacional, existem: *European Patent Office* (EPO - Escritório de Patentes Europeu), o *United States Patent and Trademark Office* (OSTPO - Escritório de Marcas dos Estados Unidos) e a *World Intellectual Property Organization* (WIPO - Organização Mundial da Propriedade Intelectual). base de dados da WIPO, são realizados depósitos de acordos internacionais, como o *Patent Cooperation Treaty* (PCT - Tratado de Cooperação de Patentes). O PCT é um tratado multilateral administrado pela WIPO, constituído por mais de 151 países signatários, do qual Brasil faz parte. O objetivo principal do PCT é permitir a proteção de vários países por meio de um único depósito internacional, tornando mais rápida e econômica a proteção das invenções (INPI, 2018).

3.5 CIENTOMETRIA

A cientometria é a ciência que quantifica o progresso científico e tecnológico de um país (MACIAS-CHAPULA, 1998). Tem um papel de avaliar as tendências de mercado e o desenvolvimento tecnológico (SPINAK, 1998). Quando se analisa a produção científica de um país procura-se entender o progresso das atividades científicas nas diferentes áreas do conhecimento, esse fato permite calcular a difusão do conhecimento científico e o fluxo da informação (VANTI, 2002).

Vale ressaltar que, a comunidade científica é a que mais se apropria dos métodos cientométricos, já que são instituições precursoras do conhecimento. Neste sentido, os métodos cientométricos são ferramentas que auxiliam a entender o comportamento da ciência e tecnologia (DA SILVA; BIANCHI, 2001).

Van Raan (1997) em seu estudo explica que a cientometria se dedica a realizar estudos quantitativos em ciência e tecnologia e a descobrir os laços existentes entre ambas, visando ao avanço do conhecimento e buscando relacionar as questões sociais e de políticas públicas. Portanto, é uma ciência multidisciplinar no que diz respeito aos métodos que utiliza. Tais métodos provêm tanto das ciências naturais quanto das ciências sociais e

comportamentais (estatística e outros métodos matemáticos, modelos sociológicos, pesquisas e métodos psicológicos de entrevista, informática, filosofia da ciência, lingüística etc.).

No Brasil a maior parte da produção científica é exercida pelas universidades. As instituições de fomento como a Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) e CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) incentivam a comunidade acadêmica a incrementarem sua produção científica de acordo com suas exigências (MOROSINI, 2011).

Para Wainer e Vieira (2013), o CNPq é um dos mais relevantes órgãos de fomento a pesquisa científica no Brasil, e a bolsa de produtividade em pesquisa, é uma das modalidades de financiamento adotada por este órgão, disponível para pesquisadores advindos de diversas áreas. As bolsas destinadas a pesquisador são meios que aprimoram o pesquisador e incentivam a produção e o desenvolvimento científico do país (TOFFOLI; FERREIRA, 2011).

Os indicadores em ciência e tecnologia são métodos estratégicos que direcionam o governo e agências de fomento na tomada de decisão visto que, a comunidade científica e parte do governo tem direcionado maior atenção aos indicadores, já que proporcionam uma maior visibilidade do desenvolvimento científico e tecnológico (BUBELA *et al.*, 2013). Esses indicadores cientométricos se apropriam de artigos, livros, capítulos de livros, patentes, e trabalhos publicados em anais de eventos para medir os conhecimentos científicos (VANTI, 2011).

A bibliometria e cientometria avaliam a produção científica e tecnolôgicada do país e têm habilidade de pesquisar por áreas geográficas (MARTÍNEZ *et al.*, 2014; EVANGELATOS *et al.*, 2018). Dentre essas duas áreas, a bibliometria se destaca por apresentar acurácia ao mapear um campo científico ou tecnológico (SCHUBERT, 2002; XIAOJUN, GLÄNZEL, 2010). Além disso, a bibliometria dispõe de um mecanismo que mensura o desempenho de um pesquisador, uma seleção de artigos, um periódico e uma instituição. A partir disso, captura os dados e transforma em métodos estatísticos (HAYASHI, 2013).

Para Macias-chapula (1998) os indicadores cientométricos são ferramentas que analisam os resultados da instituição de pesquisa e de toda sua produção científica, são classificados em: número trabalhos contabilizados de acordo com o tipo de documentos (livros, artigos, publicações científicas, relatórios etc.), número de citações: está relacionado ao impacto dos artigos ou assuntos citados, co-autoria: relaciona a colaboração na ciência em nível nacional e internacional. O crescimento ou o declínio da pesquisa cooperativa podem ser medidos, número de patentes: relaciona a examinar tendências das mudanças

técnicas ao longo do tempo e analisa o efeito dos recursos investidos em atividades de pesquisa e desenvolvimento. Esses indicadores indicam o grau da inovação tecnológica de um país, número de citações de patentes: mensura o impacto da tecnologia, mapas dos campos científicos e dos países: localiza as posições de países na cooperação científica global. Deste modo, a análise cienciométrica é um recurso empregado para observar a literatura científicanacional e internacional.

3.6 VALORAÇÃO

A valoração tecnológica é um recurso utilizado para calcular e apontar um valor a uma determinada tecnologia (FERREIRA *et al.*, 2020). Para muitos autores a valoração de tecnologia é uma etapa crucial no processo de transferência de tecnologia (FERREIRA; DE SOUZA, 2019). O sucesso desse processo vai depender da análise de custos, mercado e renda (RIBEIRO *et al.*, 2017).

Para Santos (2011), as principais razões para valorar uma tecnologia são: i) interesse de aquisição ou venda de uma tecnologia; ii) interesse em licenciar uma tecnologia; iii) decisão de investimento em projetos de P&D; iv) priorização de projetos em um portfólio de alternativas; v) divulgação de resultados financeiros para ativos intangíveis.

A valoração é uma etapa importante para as negociações de transferência da tecnologia, pois ela expressa um valor que capte os riscos e as incertezas inerentes a esse processo (QUINTELLA *et al.*, 2019). É válido destacar que durante o processo de valoração são observados o contexto econômico, tecnológico e regulatório da patente, bem como sua vida legal (ADRIANO; ATUNES, 2017).

Uma das principais dificuldades encaradas nesses processos estão relacionadas à falta de mercado organizado para negociar as tecnologias (KRESTEL *et al.*, 2021). Além disso, a ausência de critérios bem definidos impedem que as empresas realizem uma valoração objetiva e verificável por seus auditores (TUKOFF-GUIMARÃES *et al.*, 2014).

Para Blair *et al.* (2001), a falta de informação adequada quanto ao valor dos ativos intangíveis tem desdobramentos econômicos importantes, tais como: erros de medida nas contas nacionais (e.g., PIB); volatilidade no preço de ações e ativos financeiros; redução da confiança dos investidores quanto à eficiência do mercado de capitais; alocação ineficiente do capital entre indústrias; alocação ineficiente do capital na empresa; e dificuldade em se implantar sistemas tributários justos e eficientes.

Neste sentido, a etapa de valoração passa a ser mais precisa quando resulta na participação dos licenciadores da tecnologia com a empresa adquirente, essa parceria ajuda a alinhar expectativas e projeções, já que, as incertezas causam erros na definição das

variáveis que compõem os métodos de valoração. As principais análises utilizadas nos cálculos de valoração são altamente sensíveis. Uma valoração justa com transferência ao setor produtivo e geração de divisas para as instituições de ensino e pesquisa, são fatores essenciais para o desenvolvimento tecnológico e social do país (HERNÁNDEZ-GARCÍA *et al.*, 2017; MORAES *et al.*, 2021).

De acordo com Santos e Santiago (2008), o objetivo da valoração não é prever exatamente o valor da tecnologia no momento de sua comercialização, mas fornecer um valor esperado que, de certa forma, capte os riscos e incertezas inerentes a este processo. Se o valor do ativo for muito elevado, as empresas não se interessarão pela tecnologia, uma vez que optarão por tecnologias que apresentem características similares no mercado. Se for avaliada abaixo de seu real valor, a universidade estará renunciando receita. Assim, as previsões de futuro não são ideias precisas e concretas, mas ajudam nas tomadas de decisões (CUHLS; GEORGHIOU, 2004). Além disso, o apoio técnico auxilia nas buscas de informações mais complexas e a partir daí, tiram suas conclusões, considerando as limitações dos processos de julgamento humano (KRESTEL *et al.*, 2021).

O processo de transferência de tecnologia foi marcado na década de 1970, quando foi verificado a emergência e a consolidação de uma terceira missão da universidade em transferir os conhecimentos gerados para as indústrias, somando-se as tradicionais missões voltadas ao ensino e pesquisa (MUSCIO, 2010). Logo, a lei Bayh-Dole Act nos EUA em 1980, impulsionou ainda mais esse processo e proporcionou que as universidades americanas explorassem os direitos de patentes resultantes das pesquisas financiadas pelo governo. Consequentemente, outros países assemelharam a mesma legislação que impulsionou a criação de vários escritórios de transferência de tecnologia (ETTs) (SAMPAT *et al.*, 2003).

Deste modo, o processo de transferência de tecnologia caracteriza-se por transferir uma determinada tecnologia para o setor produtivo. Durante o processo de transferências de tecnologias são observadas as vantagens econômicas e o nível de maturidade tecnológica (ARVANITIS *et al.*, 2008).

Para muitas Instituições de Ciência e Tecnologia (ICT) o processo de transferência de tecnologia tem sido um enorme desafio. No Brasil essas transferências são realizadas pelos Núcleos de Inovação Tecnológica (NIT), uma vez que esses órgãos são responsáveis pelas negociações e a gestão dos acordos com o mercado (INPI, 2016). As maiores dificuldades no processo de transferência de tecnologia estão relacionadas a valoração e definição de royalties a serem pagos pelas empresas que utilizam os ativos intangíveis (GARNICA; TORKOMIAN, 2009).

No seu estudo, Vieira (2008) afirma que a Lei da Inovação visa aumentar a eficiência

da infraestrutura produtiva, bem como as empresas com capacidade de inovação que, em última análise, promoverão a expansão das exportações brasileiras. Um dos pressupostos subjacentes desta política pública é que a ação governamental é necessária para promover a interação entre universidades e empresas, mesmo que as interações não aconteçam unicamente no nível institucional.

Acresce-se que, antes de transferir uma determinada tecnologia é preciso definir as vantagens econômicas (ARAÚJO *et al.*, 2015), em seguida realizar a valoração da tecnologia (QUINTELLA *et al.*, 2019). A valoração é uma das etapas mais importantes do processo de transferência de tecnologia. Nesse processo é realizado um estudo detalhado sobre a tecnologia, os benefícios e os pontos fortes pelos quais a tecnologia foi protegida. A tecnologia pode ser superestimada quando apresenta viabilidade de negócios, quando possibilita novas criações, reinventa soluções, gera benefícios a sociedade, ou ainda, auxilia no dia a dia das pessoas. Considerando esses aspectos, pesquisadores, núcleos de inovação tecnológica (NIT) e universidades se juntam para definir o valor do ativo (BUENO; TORKOMIAN, 2018; QUINTELLA *et al.*, 2019).

Para o processo de licenciamento de uma patente são observadas as etapas de avaliação e valoração. A avaliação é uma etapa qualitativa onde é feito um levantamento inicial do potencial de mercado verificando se a tecnologia atende aos critérios estabelecidos, caso não atenda a esses critérios não será necessário despende esforços para lhe atribuir um valor. Caso a tecnologia atenda aos critérios será necessário proceder com uma análise mais detalhada, atribuindo um valor a tecnologia (QUINTELLA *et al.*, 2019).

Em suma, a avaliação e valoração são processos complementares que fazem parte de um processo maior: a comercialização de tecnologias. Para essa etapa necessita-se de conhecimento nas diversas áreas como economia, administração, contabilidade, marketing e engenharia (SANTOS; SANTIAGO, 2008; HONG *et al.*, 2010). Neste sentido, a transferência de tecnologia exige recursos do meio jurídico, pessoas com habilidades de negociação, a fim de garantir uma negociação satisfatória para todas as partes. Além disso, a empresa deve estar apta a executar o projeto e criar meios para internalizar o conhecimento adquirido (TIDD *et al.*, 2008; GARCIA-MORALES *et al.*, 2018).

Quintella *et al.* (2019), em seu trabalho “Valoração de ativos de propriedade intelectual”, detalham alguns dos métodos de valoração, tais como Fluxo de Caixa Descontado (FCD), precificação de ativos financeiros (CAPM), comparação com produtos no mercado, custos alternativos, regra dos 25%, teoria das opções reais, métodos binomiais e Monte Carlo e políticas únicas fixas para todos os licenciamentos.

Por sua vez, Ferreira *et al.* (2020), afirmam que as metodologias de valoração baseadas nas abordagens de custo, métodos com abordagem de mercado (royalties, modelo

de múltiplos de mercado, preço de mercado) e método baseado na abordagem de renda (tais como o método de Fluxo de Caixa Descontado) estão entre as mais utilizadas tanto por ICTs quanto por empresas em processos de valoração de tecnologias. As abordagens, pontos fortes e fracos e os principais métodos de valoração de patentes estão expostos no **Quadro 1**.

Quadro 1: Visão geral das abordagens de valoração.

Abordagem	Descrição	Pontos fortes	Pontos fracos	Principais métodos	Autores
Custo	As abordagens pelo custo podem se basear na conversão para o valor de mercado dos itens abrangidos nas demonstrações contábeis, no cálculo do valor que a empresa deverá investir para desenvolver um ativo semelhante internamente ou adquiri-lo externamente ou nos dispêndios efetuados para a concepção de novas tecnologias.	Baixa exigência de premissas e estimativas. Aplicável quando os valores e benefícios futuros da tecnologia não são evidentes.	Desconsidera o valor futuro da tecnologia; Não relaciona diretamente custo de desenvolvimento de uma tecnologia com os possíveis ganhos futuros. O método pode incentivar gastos adicionais em pesquisa e desenvolvimento - P&D.	Métodos contábeis. Valoração do custo de substituição ou reprodução da propriedade intelectual - PI. <i>Sunk cost</i> .	Pitkethly (1997). World Intellectual Property Organization (2003). Santos e Santiago (2008a; 2008b). Fernandes, Silva e Barros Junior (2011). Hungarian Intellectual Property Office (2011).
Mercado	As abordagens pelo mercado buscam valorar patentes com base nos preços de ativos comparáveis já existentes no mercado; alguns métodos podem utilizar taxas de <i>royalties</i> em virtude da aplicação industrial da tecnologia.	Valora a tecnologia de forma direta. Útil no caso de ativos comparáveis. Útil para checar a validade de outros métodos.	Dificuldade de se encontrar ativos similares para novas tecnologias. Poucos mercados estabelecidos para a aplicação de tecnologias altamente inovadoras. Quanto maior a especificidade da PI, maior a dificuldade em comparar diretamente com outras tecnologias.	Valor de mercado do patrimônio. Preço/ Lucro. Preço/ EBITDA (Earnings Before Interest, Taxes, Depreciation and Amortization). Preço/Vendas <i>Royalty rates</i> .	Pitkethly (1997). Parr (2007). Goldscheider, Jarosz e Mulhern (2007). Santos e Santiago (2008a; 2008b). Fernandes, Silva e Barros Junior (2011). Hungarian Intellectual Property Office (2011).
Renda	A definição básica de valoração de patentes por meio da abordagem pela renda consiste no potencial futuro de geração de renda a partir da exploração comercial de um direito de propriedade intelectual.	No caso do FCD, o conceito é relativamente simples; No modelo de opções reais, consideram-se incertezas e decisões gerenciais.	Por estimar os fluxos de caixa futuros, os métodos podem ser subjetivos e trazer uma grande quantidade de incertezas. Quanto maior o número de períodos do modelo, maior a incerteza na estimativa dos riscos e dos fluxos de caixa.	Fluxo de caixa projetado. Fluxo de caixa descontado (tempo, incerteza e flexibilidade). Precificação de opções (modelo binomial, modelo de Black Scholes; opções financeiras e opções reais).	Black e Scholes (1973). Dixit e Pindyck (1995). Trigeorgis (1995). Pitkethly (1997). Copeland e Antikarov (2001). Meirelles, Rebelato e Matias (2003). Santos e Santiago (2008a; 2008b). Hungarian Intellectual Property Office (2011). Erbas e Memis (2012).

Fonte: Tukoff-Guimarães *et al.* (2014).

Desta forma, para o NIT um dos pontos mais complicados durante às transferências de tecnologias ou licenciamento de patentes estão nas negociações e não valoração de tecnologias. Pois na maioria das vezes as negociações são consideradas complicadas, seja pela não concordância com os valores calculados ou pelo poder econômico da empresa parceira (TUKOFF-GUIMARÃES *et al.*, 2014).

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo onde foram analisados os registros de patentes efetuados em âmbito nacional e internacional. Foram utilizados os dados de patentes no período de 2005 a 2020. As palavras-chave pesquisadas foram “própolis vermelha” ou “*red propolis*”. Esses anos foram escolhidos por ter iniciado as primeiras pesquisas com a própolis vermelha disponível publicamente nas bases de dados. As informações tecnológicas acerca da própolis vermelha foram obtidas mediante consulta aos bancos de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), *World Intellectual Property Organization – Organização Mundial de Propriedade Intelectual (WIPO)*, *Escritório Europeu de Patentes (ESPACENET)*. Esses bancos de dados dispõem de informações públicas que são disponibilizadas na internet.

4.2 AMOSTRA

A amostra deste estudo consistiu em todo universo de patentes voltadas para o desenvolvimento de produtos e/ou processos tecnológicos a base de própolis vermelha registradas em bases de dados patentários nacionais e internacionais entre os anos de 2005 e 2020.

4.3 COLETA DE DADOS

Foram incluídos como unidades amostrais deste estudo os registros de patentes depositados entre 2005 e 2020 nas anteriormente bases de dados e que foram constituídos por produtos ou processos tecnológicos que fizeram o uso de própolis vermelha (produto *in natura* ou material obtido a partir de procedimentos extrativos do produto *in natura*). Foram excluídos da amostra os registros inativos (inválidos), e duplicados em duas ou mais bases de dados ou que não continham informações em seus registros que impossibilitassem a análise posterior dos dados. Os documentos obtidos a partir desta etapa foram utilizados para a construção do *Corpus* (banco de dados com unidades amostrais) para análise cientométrica posterior.

4.4 PROCEDIMENTOS DE CLASSIFICAÇÃO DOS DOCUMENTOS RECUPERADOS DE ACORDO COM O SETOR DE ATIVIDADE BIOTECNOLÓGICA

Após o processo de seleção inicial de unidades amostrais, foi realizada a análise das referências ou registros biotecnológicos para enquadramento em pelo menos uma das quatro dimensões seguintes, representativas dos diferentes setores de atividade tecnológica:

- a) *Dimensão i* – Patentes associadas ao desenvolvimento de produtos/processos biotecnológicos no setor de Saúde;
- b) *Dimensão ii* – Patentes associadas ao desenvolvimento de produtos/processos biotecnológicos aplicados ao setor Industrial;
- c) *Dimensão iii* – Patentes associadas ao desenvolvimento de produtos/processos tecnológicos relacionados ao setor de Agropecuária;
- d) *Dimensão iv* – Patentes associadas ao desenvolvimento de produtos/processos aplicados à conservação ou remediação do Meio-Ambiente.

4.5 PROCEDIMENTOS DE ANÁLISE CIENTOMÉTRICA DOS DADOS DO CORPUS

Posteriormente à seleção de unidades amostrais, foi realizada uma análise cientométrica (quantitativa) dos dados obtidos a partir das unidades amostrais selecionadas, considerando as seguintes variáveis:

- Ano de depósito e análise de tendência de desenvolvimento e proteção patentária ao longo do período de análise;
- Classificação de acordo com código CIP (Classificação Internacional de Patentes);
- Categorização da tecnologia produzida (produto ou processo na dimensão 1, 2, 3 ou 4);
- País e natureza do depositante (pessoa física, instituição pública ou privada);
- Parcerias com empresas do setor produtivo.

4.6 ESTIMATIVA DA TAXA DE PRECIFICAÇÃO MÍNIMA DOS REGISTROS PATENTÁRIOS

Inicialmente, as patentes foram classificadas de acordo com sua maturidade tecnológica, empregando-se o conceito de Nível de Prontidão Tecnológica (NPT). Para tanto, foram adotados os mesmos princípios aplicados por Pita (2010), que classifica os

NPTs em três níveis: *i)* etapa de bancada, caracterizada pela realização dos experimentos técnicos científicos que envolvem a validação do conceito da metodologia ainda em âmbito laboratorial; *ii)* unidade piloto, representada pela unidade industrial em pequena escala que se destina ao aperfeiçoamento da metodologia desenvolvida e identificação dos gargalos tecnológicos associados a um futuro escalonamento industrial; e *iii)* escala industrial, representada pela implementação da tecnologia desenvolvida em grande escala. Com base nestes processos de desenvolvimento tecnológico, as tecnologias desenvolvidas foram classificadas e pontuadas de acordo com os NPTs descritos no **Quadro 2**.

Quadro 2 - Descrição das escalas para classificação dos níveis de prontidão tecnológica de produtos/processos biotecnológicos.

NÍVEIS DE PRONTIDÃO TECNOLÓGICA		
Escala	Caracterização do NPT	Fase do desenvolvimento da tecnologia
1	Princípios básicos observados	Fase de bancada
2	Conceito da tecnologia formulado	
3	Conceito comprovado e fase de bancada concluída	
4	<i>In vitro</i>	Fase de unidade piloto
5	<i>In vivo</i>	
6	<i>In clínico</i>	
7	Ensaio clínico em grande escala	Fase industrial
8	Ensaio clínico em grandes populações, que não foi incorporada no mercado	
9	Tecnologia incorporada no mercado	

Fonte: Adaptado dos NPTs da indústria petroquímica (Pita, 2010).

O método de estudo de valoração de patentes consiste em uma função de valor baseada em uma série de características do produto ou processo registrado e protegido. Considerando que, para ser vendida, a patente deve estar ativa (com suas taxas de renovação de registro devidamente pagas), foi considerada como precificação mínima de venda o valor referente aos custos médios de renovação do registro da patente nos países onde esta foi depositada. Sobre o custo de manutenção da patente, foi aplicado um valor de bonificação pré-definido com base no impacto econômico da patente sobre quatro

indicadores: i) margem de contribuição (aumento da margem em relação ao substituto mais próximo); ii) volume do produto (volume ou quantitativo de produtos gerados, processos otimizados ou alvos mercadológicos atingidos pela tecnologia desenvolvida); iii) investimento (vulto dos investimentos necessários a produção da tecnologia protegida); e iv) nível de prontidão tecnológica (NPT – vide item anterior). O impacto econômico da tecnologia desenvolvida e protegida nos três primeiros indicadores foi categorizado em baixo, moderado e elevado, e a distribuição das premiações está apresentada no **Quadro 3**.

Quadro 3 - Distribuição dos valores de bonificação para valoração de patentes de acordo com o nível de prontidão tecnológica e impacto econômico do produto ou processo biotecnológico protegido.

NPT	Margem de contribuição			Volume de produto			Investimento		
	Baixo	Moderado	Elevado	Baixo	Moderado	Elevado	Baixo	Moderado	Elevado
1	1	4	7	1	4	7	1	4	7
2	2	5	8	2	5	8	2	5	8
3	3	6	9	3	6	9	3	6	9
4	6	12	18	6	12	18	6	12	18
5	8	14	20	8	14	20	8	14	20
6	10	16	22	10	16	22	10	16	22
7	40	64	88	40	64	88	40	64	88
8	43	67	91	43	67	91	43	67	91
9	46	70	94	46	70	94	46	70	94

Fonte: Pita (2010)

Posteriormente, a situação legal da patente (depositada ou concedida) e o tempo de vida (depreciação da tecnologia protegida) foram incorporadas a análise da estimativa da TPM dos registros patentários. Nesse sentido, a concessão de uma patente determina um bônus adicional de +5 pontos ao valor da premiação final. Contudo, em razão do impacto do tempo de vida da tecnologia, foi assumida uma taxa de depreciação linear de 5% sobre o valor do ativo, que foi deduzido a cada ano a partir do depósito. Desta forma, considerando todas as variáveis elencadas anteriormente, tem-se a seguinte equação para valoração de patentes:

Equação 1: $TPM = C \text{ total } (NPT + P_{\text{margem}} + P_{\text{volume}} + P_{\text{investimento}} + P_{\text{legal}})(1 - 0,05t)$ No qual:

- TPM = Taxa de precificação mínima da tecnologia depositada.
- Ctotal = custo total de manutenção da patente em todos os países de registro.
- NPT = Nível de prontidão tecnológica
- Pmargem = prêmio no critério margem de contribuição.
- Pvolume = prêmio no critério volume de produto.
- Pinvestimento = prêmio no critério investimento em ativos de produção.
- Plegal = prêmio adicional por concessão em cada país de registro.
- t = tempo de vida da patente.

4.7 PROCEDIMENTOS DE ANÁLISE ESTATÍSTICA DE DADOS CIENTOMÉTRICOS E DAS TAXAS DE PRECIFICAÇÃO MÍNIMA DOS REGISTROS PATENTÁRIOS

Foi utilizada estatística descritiva para análise da produção tecnológica, bem como suas representações gráficas e tabulares. Para estudo de medidas de tendência, foi determinada a curva de tendência polinomial do volume de depósitos efetuados ao longo do período experimental, classificada como crescente, platô (estacionária) ou decrescente. A força preditiva da curva de tendência polinomial foi analisada por meio do coeficiente de determinação das curvas (R^2), categorizado como desprezível ($R^2 < 0,1$), fraca ($0,1 \leq R^2 < 0,4$), moderada ($0,4 \leq R^2 < 0,7$) ou forte ($R^2 \geq 0,7$). Para estabelecer possíveis associações entre diferentes medidas de frequência das variáveis estudadas foi aplicado o teste exato de Fischer. Para estabelecer medidas de correlação entre variáveis ordinais independentes foi utilizado o teste de Correlação de Spearman. A força da correlação foi determinada pelo valor do R de Pearson, categorizado como fraco ($0,1 \leq R < 0,4$), moderado ($0,4 \leq R < 0,7$) ou forte ($R \geq 0,7$).

Para determinação de possíveis diferenças nos valores médios de TPMs dos registros patentários de acordo com a categorização da tecnologia produzida, país e natureza do depositante e parcerias com empresas do setor produtivo, os dados foram inicialmente submetidos a teste de normalidade. Dados assimétricos (não- gaussianos) foram analisados por meio do teste de Mann-Whitney (comparações entre duas médias). Em todos os testes aplicados neste estudo foi adotado o nível de significância de 5% e intervalo de confiança de 95%, de modo que os seus resultados foram considerados estatisticamente significativos quando os valores de “p” foram menores que 0,05 ($p < 0,05$).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme pode ser observado na **Figura 2**, o Brasil é líder mundial em desenvolvimento de produtos e processos tecnológicos utilizando a própolis vermelha como matéria-prima (19 registros de depósitos patentários, correspondentes a 79,16% do montante total). A Coreia do Sul (3 registros, representando 12,5%), Estados Unidos e Japão (1 registro cada, equivalentes a 4,17% do total) foram os demais países a realizarem depósitos patentários com a própolis vermelha.



Figura 2 - Distribuição mundial do volume absoluto dos registros patentários de produtos e processos utilizando a própolis vermelha depositados em bancos nacionais (INPI) e internacional (ESPACENET) no período de 2005 – 2020.

Sabe-se que o montante de investimentos direcionados às atividades de pesquisa e desenvolvimento tecnológico tem impacto forte nos resultados de inovação do país (FRANK *et al.*, 2016). Surpreendentemente, embora o Brasil historicamente faça investimentos ainda relativamente discretos no desenvolvimento tecnológico, existe uma grande representatividade do país no desenvolvimento de patentes utilizando a própolis vermelha. A justificativa para esse aparente paradoxo parece residir no fato de que o Brasil também figura entre os maiores produtores de própolis vermelha no mundo (LIMA, 2006). Dados disponibilizados pelo Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) indicam que a produção de própolis vermelha em território nacional está concentrada principalmente no estado de Alagoas. De fato, essa região se destaca nesse cenário, especialmente porque além de produzir esta matéria-prima apícola durante todo o ano, existe pouca variação na sua composição química em decorrência das alterações sazonais (INPI, 2012; SEBRAE, 2014).

Estudos apontam que a própolis nativa do Estado de Alagoas possui características farmacológicas e nutracêuticas únicas (LOPEZ *et al*, 2011). Ademais, vários pesquisadores, inclusive alagoanos, relatam que a planta *Dalbergia ecastophyllum* (L) Taub endêmica do estado de Alagoas é responsável pela composição peculiar da própolis vermelha. Desta maneira, pesquisadores brasileiros têm se interessado em explorar cada vez mais esse produto de origem apícola em razão dos seus constituintes químicos (DA SILVA *et al.*, 2016).

De especial interesse é o fato de que Japão, Coreia do sul e Estados Unidos apresentaram registros patentários com própolis vermelha, apesar de não produzirem este produto natural apícola em seus territórios. Este fato peculiar sugere que esses países, que têm passado por grande desenvolvimento econômico e tecnológico na última década, também têm dado grande importância ao papel dos produtos naturais como potenciais fontes de moléculas biologicamente ativas, e reconhecem o impacto da proteção da propriedade intelectual como vantagem estratégica na futura comercialização desses compostos (ARAÚJO *et al.*, 2010).

A **Figura 3** apresenta o perfil quantitativo de registros de depósitos patentários de tecnologias envolvendo o uso de própolis vermelha ao longo dos anos. A análise da distribuição da média móvel e da determinação da curva de tendência polinomial sugere que apesar de ter havido um substancial aumento de registros entre os anos de 2015 e 2017, parece haver uma tendência moderada ($R^2 = 0,6127$) à redução no desenvolvimento de produtos e processos tecnológicos envolvendo o uso de própolis vermelha nos últimos quatro anos. A linha de tendência polinomial (LTP) sugere que o número de depósitos tende a ser estável para os próximos anos. Destaca-se que LTP foi usada devido às flutuações dos dados ao longo do tempo, de modo que a ordem do polinômio foi determinada pelo número de flutuações nos dados (quantidade de Hills e vales que apareceram na curva) (ADRIÃO, 2009). Assim, a curva se torna mais confiável quando o valor de R^2 fica mais próximo de 1, e portanto, valores entre 0,4 e 0,7 são considerados forças de tendência apenas moderadas (SANTANA, 1997).

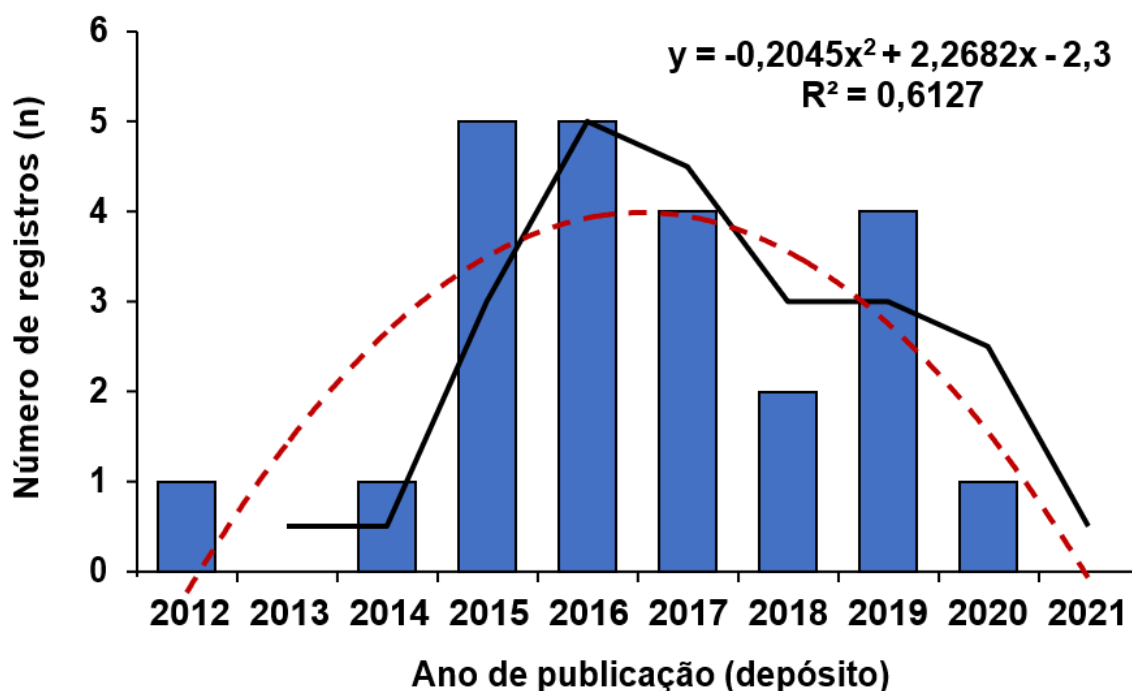


Figura 3. Distribuição do volume absoluto e média móvel anuais, e curva de tendência polinomial de registros patentários de produtos e processos tecnológicos utilizando aprópolis vermelha depositadas em bancos de dados nacionais e internacionais no período de 2005 – 2020.

Nota: **Linha preta contínua** representa a distribuição da média móvel e a **Linha vermelha pontilhada** a curva de tendência polinomial. **Y** equivale a equação de determinação da curva. **R²** coeficiente de determinação das curvas.

De acordo com Fraga *et al.* (2017), a quantidade de depósitos relacionados à própolis vermelha passou por crescimento importante a partir de 2011, assim como observado em nossos resultados. Esse fato pode ter sido motivado pelas inúmeras propriedades biológicas da própolis vermelha e seu variado campo tecnológico em diversas áreas, com destaque no setor industrial, onde são produzidos diversos produtos como xampus, loções, sabonetes protetores entre outros. Tais propriedades têm despertado maior interesse em aplicar e desenvolver produtos no campo da saúde humana e animal (LUTOSA *et al.*, 2008; LOTTI *et al.*, 2010; LIO *et al.*, 2012; PEREIRA *et al.*, 2015; SALATINO; SALATINO, 2018).

A partir de 2017 puderam ser identificadas oscilações no perfil de depósitos patentários, com tendência a declínio na média móvel anual e tendência de produção tecnológica. A explicação para este fato é bastante complexa e deve ser analisada por diferentes perspectivas. Em primeira instância, é preciso considerar o impacto das medidas sanitárias de distanciamento social impostas no país como estratégia de prevenção e controle da infecção pelo vírus Sars-Cov-2 (pandemia do COVID-19). Um estudo recente

realizado por Korbel, Stegle (2020) demonstrou que 77% de uma amostra de cientistas entrevistados em todo o mundo declararam ter havido paralisação completa e 19% paralisação parcial (< 50% da capacidade operacional) de seus institutos de pesquisas no primeiro semestre do ano de 2020. Este fenômeno determinou a perda de experimentos em andamento e de oportunidades de financiamento, o que possivelmente refletiu na redução da produção tecnológica. Outro ponto importante foi o redirecionamento de recursos para o desenvolvimento de soluções científicas e tecnológicas voltadas para o combate, controle e prevenção dessa infecção viral, inclusive no Brasil (MARTINEZ-SILVEIRA *et al.*, 2020). Este fato determinou um aumento expressivo nas publicações sobre COVID-19, mas também levou a certo distanciamento de outros temas, com menor prioridade mundial (COSTA *et al.*, 2020). Além disso, em razão da necessidade de adaptação momentânea, muitos estudantes de pós-graduação, ambiência onde se desenvolve a maior parte dos produtos de PD&I, optaram pela utilização de bancos de dados como fonte de informações primárias para suas pesquisas em detrimento do trabalho experimental ou de campo (OLIVEIRA, 2011), o que certamente viria incluir o desenvolvimento de novos produtos/processos com própolis vermelha.

Outro aspecto que deve ser considerado, e indiscutivelmente de grande relevância, é o perfil de investimentos nacionais em PD&I nos últimos cinco anos. Entre os anos de 2015 e 2017 observou-se queda no montante de recursos federais direcionados a Ciência e Tecnologia (15,03%), Pesquisa e Desenvolvimento (8,8%) e Atividades Científicas e Tecnologias Correlatas (38,92%) (BRASIL, 2019; DILASCIO *et al.*, 2021). No ano de 2019, por sua vez, foi anunciado o congelamento de 42% das despesas de investimento do MCTIC (Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações). Na educação, incluindo o nível superior, ambiência onde se desenvolve a maior parte dos produtos e processos tecnológicos, o governo congelou R\$ 5,839 bilhões, o maior corte em termos absolutos da história dos investimentos nacionais nesse setor, e equivalente a 25% do valor previsto no Orçamento (IPEN, 2019). Apesar de não estar diretamente relacionada a políticas de exploração da própolis vermelha, a queda no orçamento para pesquisa, desenvolvimento e inovação tecnológica pode ter tido reflexos na tendência a redução de depósitos patentários observada no presente estudo. Assim, o padrão observado na estimativa de tendência pode estar associado às alterações expressivas nas políticas nacionais e regionais de fomento à pesquisa. Estas mudanças, também podem explicar a diminuição da média móvel do depósito de produtos e processos utilizando a própolis vermelha. Estudos apontam que a média móvel é capaz de auxiliar na tomada de decisão de compra e venda da patente e, portanto, é uma importante ferramenta analítica para empreendedores do setor tecnológico/biotecnológico (MACHADO, 2018).

Ainda, um outro aspecto que deve ser levado em consideração é o aumento do quilo da própolis vermelha nos últimos anos, já que este tipo de própolis é o mais procurado no mercado internacional. Autores apontam que em decorrência da pandemia do COVID-19, a demanda por própolis aumentou e o preço do quilo sofreu uma forte valorização (VIDAL, 2021). Esse fato pode ter desencorajado muitos pesquisadores, levando a poucos investimentos em produtos e processos utilizando a própolis vermelha.

Levando em consideração a pouca produção de própolis vermelha no Brasil, o Ministério da Agricultura Pecuária e do Abastecimento (MAPA, 2020), relata que no nordeste existem apenas três empresas habilitadas a exportar própolis ou derivados de própolis. Em contrapartida, as empresas da região Sul e Sudeste do Brasil são as empresas que mais comercializam própolis no Brasil. Esse fato pode levar a poucos investimento com esse composto, já que existe uma falta de produção para atender o mercado consumidor de grande porte (SEBRAE, 2014). Ainda de acordo com o Sebrae (2014), uma das entraves para o desenvolvimento da produção tecnológica de produtos e processos utilizando a própolis vermelha está relacionada a qualidade do produto, já que muitas vezes não atendem às exigências do mercado consumidor, e o setor ainda não possui uma estrutura formada e fortalecida para explorá-la completamente (SEBRAE, 2014). Desta maneira, esses obstáculos podem provocar desânimo em pesquisadores.

A Figura 4 apresenta a distribuição do quantitativo de registros patentários envolvendo a própolis vermelha de acordo com o setor de atividade e área de aplicação biotecnológica. Pode ser observado um predomínio de produtos e processos tecnológicos no setor de Saúde (66,66%), especialmente na área de aplicação farmacológica (66,66%).

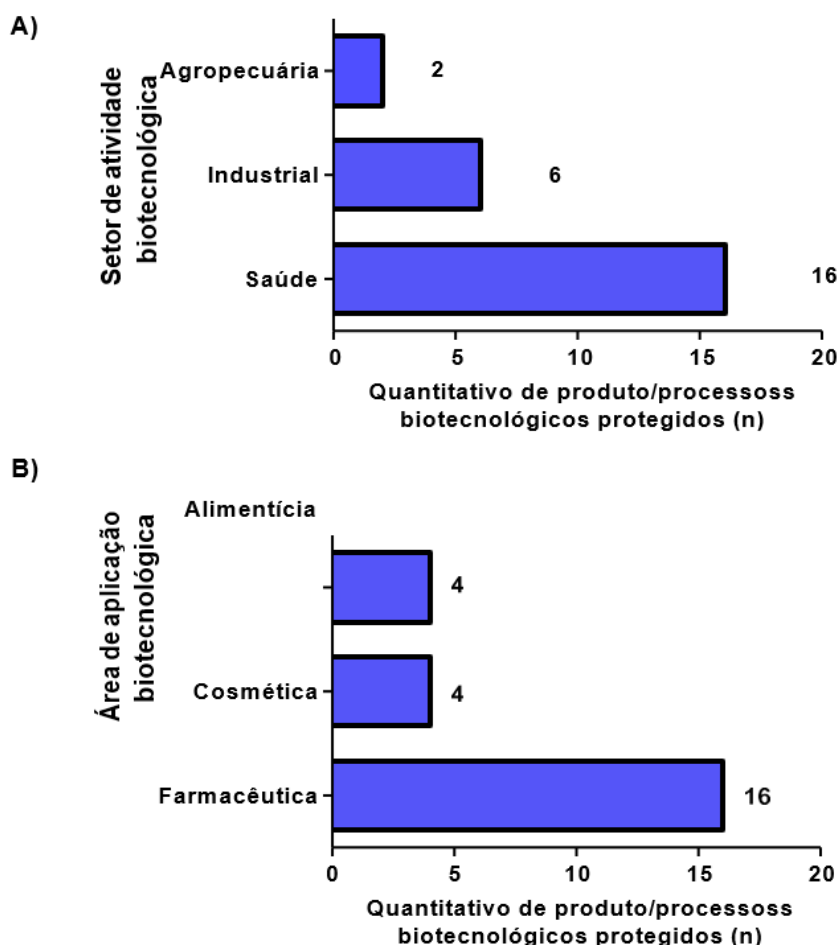


Figura 4 - Distribuição do volume absoluto de registros patentários de produtos e processos tecnológicos utilizando a própolis vermelha depositadas em bancos de dados nacionais e internacionais de acordo com o setor de atividade (A) e área de aplicação (B) da biotecnologia produzida, no período de 2005 – 2020.

Diante desses resultados é possível observar um forte interesse no campo farmacêutico. Machado *et al.* (2012) afirmam que por a própolis vermelha ser uma matriz natural com diferentes compostos biologicamente ativos ela pode ser aplicada em diferentes áreas tecnológicas, principalmente farmacêuticas e cosméticas. Seus compostos bioativos têm sido associados a vários benefícios à saúde e têm chamado a atenção de empresas quanto à aplicação e desenvolvimento de produtos no campo da saúde humana e animal (LUTOSA *et al.*, 2008; BRAAKHUIS, 2019; SALATINO; SALATINO, 2018). Ainda, as diferentes propriedades biológicas desse produto natural apícola já vêm determinando o seu amplo uso na medicina popular (RIVERA-YAÑEZ *et al.*, 2019). Assim, por se constituir uma alternativa promissora para a indústria farmacêutica (ANDRADE *et al.*, 2017), é natural que o maior número de registros de produtos e processos recuperados no presente estudo esteja voltado para essa área.

Como demonstrado na **Figura 5**, a maioria dos ativos recuperados se refere ao desenvolvimento de agentes antimicrobianos (16,6%). No setor de saúde, os antiparasitários, curativos dérmicos, antitumorais e adjuvantes vacinais vêm em seguida (8,3% cada). Destaca-se que 12,5% dos registros de produtos e processos recuperados se referiam à obtenção de compostos químicos para outros setores de atividade. Outras composições farmacêuticas (e.g. formulações fotoprotetoras, cremes dentais, soluções colutórias, iogurtes, etc.) estiveram representadas por apenas um registro e, para facilitar a análise e interpretação dos dados, foram agrupadas em uma mesma categoria (outros).

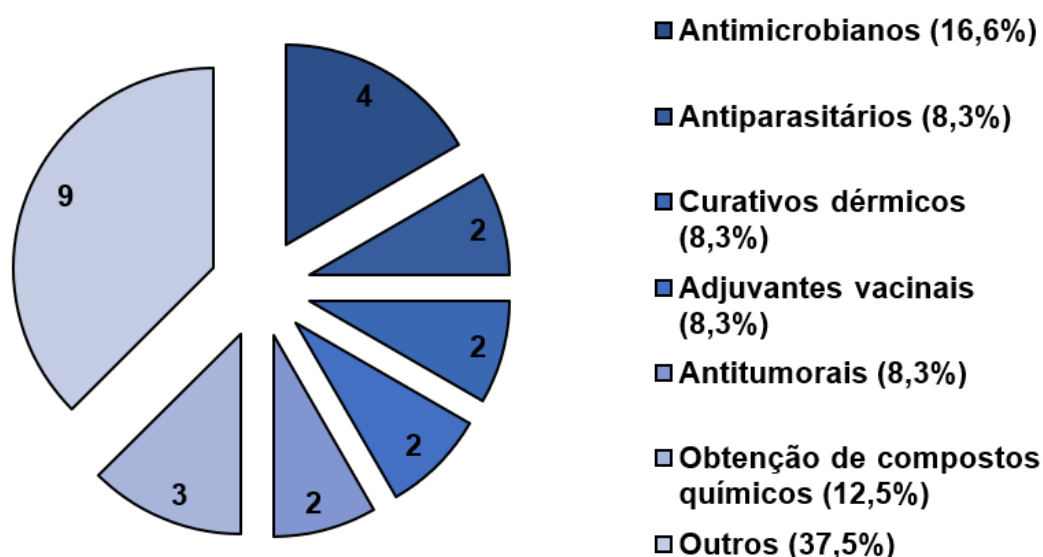


Figura 5 - Distribuição da frequência absoluta e relativa das principais aplicabilidades utilizando produtos e processos utilizando a própolis vermelha no período de 2005 e 2020.

A própolis vermelha é uma resina rica em compostos fenólicos que faz dela um produto utilizado para tratamento de diversas enfermidades e agravos à saúde. Neste contexto, a própolis é popularmente usada como “medicamento natural” e está disponível no mercado nos mais diversos tipos de formas farmacêuticas, como cápsulas, extratos (hidroalcoólico ou glicólico), como enxaguatório bucal, na forma de pó, dentre outras (LUTOSA *et al.*, 2008). Ademais, a própolis vermelha também é aplicada na indústria alimentícia na forma de alimentos funcionais (DO NASCIMENTO *et al.*, 2020). Estes dados justificam as diversas formas farmacêuticas identificadas no presente estudo. Ainda, foi observado um predomínio de registros de produtos com ação antimicrobiana. Isso se deve à composição química do extrato hidroalcoólico da própolis vermelha, o mais utilizado pelos pesquisadores, que é rico em flavonoides, compostos que sabidamente apresentam atividade antibacteriana e antifúngica (SILVA *et al.*, 2019).

A **Figura 6** apresenta a análise dos Códigos de Classificação Internacional de Patentes (CIP) predominantes nos registros patentários recuperados. Considerando os códigos analisados, a classe de maior representatividade foi A61K (preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas) com 52,6%, seguido da A61P (Atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais) com 47,4%. Dentre as subclasses, a A61K35/644 (Cera de abelha; própolis; geleia real; mel) apresentou 45,83%, seguida da A61P 31/04 (Agentes antibacterianos) com 20,83%, A61P35/00 (Agentes antineoplásicos) com 16,66%, 61P29/00 (Analgésicos não centrais, antipiréticos ou anti-inflamatórios com 12,5%.

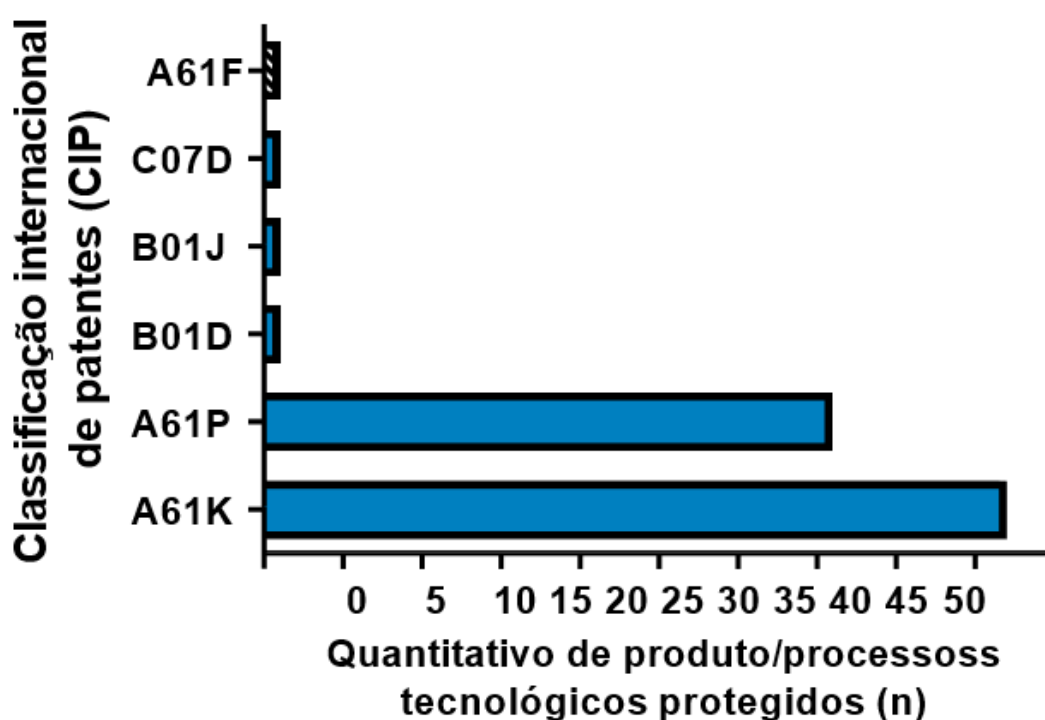


Figura 6 - Distribuição do volume absoluto de registros patentários de produtos e processos tecnológicos utilizando a própolis vermelha depositadas em bancos de dados nacionais e internacionais de acordo com os códigos de Classificação Internacional Patentes, no período de 2005 – 2020.

Conforme pode ser observado na **Figura 6**, a maioria dos depósitos de patentes de produtos e processos utilizando a própolis vermelha estão concentrados na Seção A, de Necessidades Humanas do IPC. Conforme pode ser observado, a subclasse A61K que especifica a categoria “Preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas”, representou 47 códigos. Seguido dela, a subclasse A61P sobre a categoria “Atividade terapêutica de compostos químicos ou preparações medicinais” representou 36 códigos. Os demais códigos de classificação estão distribuídos na seção B (Realizando operações;

transporte) e C (Química; metalurgia) distribuídos nas subclasses B01D, B01J e C07D. Vale destacar que, a quantidade de Códigos de classificações (CIPs) encontrados nos documentos são maiores que os números de registros patentários. Isso acontece porque algumas patentes podem ser designadas com mais de um código de classificação, necessitando de uma ou mais subclasses para melhor descrever (DE OLIVEIRA- JÚNIOR *et al.*, 2014).

O crescente interesse no depósito de produtos e processos na seção A, demonstra que as instituições têm direcionado suas atividades tecnológicas no campo da saúde a fim de suprir as demandas da sociedade (NASCIMENTO; SPEZIALI, 2020). Esse fato justifica o predomínio da Seção A. Ainda reforçando esta hipótese, um estudo realizado na Universidade Federal de Juiz de Fora apontou que 50,42% das tecnologias desenvolvidas em instituições de pesquisa estão relacionadas a seção A (NASCIMENTO; SPEZIALI, 2020). Desta maneira, percebe-se que as instituições estão mais interessadas em desenvolver tecnologias relacionadas à saúde.

Em relação as classes, foi possível perceber que a A61K e A61P foram subclasses de maior interesse tecnológico e, particularmente, a subclasse A61K referente ao campo de preparações para fins médicos, odontológicos ou higiênicos. Esse achado está em consonância com outros estudos descritos na literatura, que relatam ser a subclasse A61K uma das que mais se destaca em depósitos patentários (SERAFINI *et al.*, 2012). A maioria dos códigos estão voltados ao desenvolvimento de tecnologias em biotecnologia e farmácia (NASCIMENTO; SPEZIALI, 2020). Ainda de acordo com Machado *et al.* (2012), 34% dos depósitos utilizando a própolis vermelha estavam voltadas as áreas farmacêuticas.

É importante destacar que houve grande interesse no desenvolvimento de tecnologias baseadas em fármacos, preparações medicinais e obtenção de compostos químicos. Neste sentido, o alto potencial biológico da própolis vermelha e seus constituintes químicos como: a daidzeína, biochanina A (BUENO-SILVA *et al.*, 2017), pinocembrina e quercetina (MENDONÇA *et al.*, 2015) vestitol e neovestitol, C- glicosídeo, liquiritigenina, isoliquiritigenina, formononetina e medicarpina (FROZZA *et al.*, 2013; LÓPEZ *et al.*, 2014), são responsáveis pelas diversas atividades terapêuticas com ações antimicrobianas, anti-inflamatórias, cicatrizantes, anestésicas, anticancerígenas e antioxidante (SFORCIN, 2016; ANDRADE *et al.*, 2017; SFORCIN *et al.*, 2017). Reis *et al.* (2019) relataram que as propriedades antioxidantes da própolis fornecem perspectivas promissoras para a sua introdução no mercado apícola. Além disso, os produtos desenvolvidos com esse composto têm influenciado na prevenção de doenças e na qualidade de vida da população (CONTE *et al.*, 2021).

Por estas razões, a própolis tem sido aplicada na indústria farmacêutica e na área da

saúde (VIDAL, 2021). De fato, a literatura mostra que o atual mercado busca um produto sustentável, que apresente relevância tecnológica e segurança para a saúde humana. Neste sentido, mais pesquisas têm sido feitas para atender as demandas mercadológicas nos últimos anos (VIDAL, 2021), e dessa forma, o desenvolvimento desses tipos de tecnologias tem incentivado mais depósitos com essas subclasses.

A **Figura 7** apresenta a análise comparativa do volume absoluto e relativo de registros patentários recuperados de acordo com a parceria com empresa (setor produtivo). Foi observado que apenas 10,52% dos 19 registros nacionais tinham relação com o setor produtivo, em contraste com 100% dos registros internacionais. Além disso, a associação entre a parceria com o setor produtivo e registros patentários internacionais foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

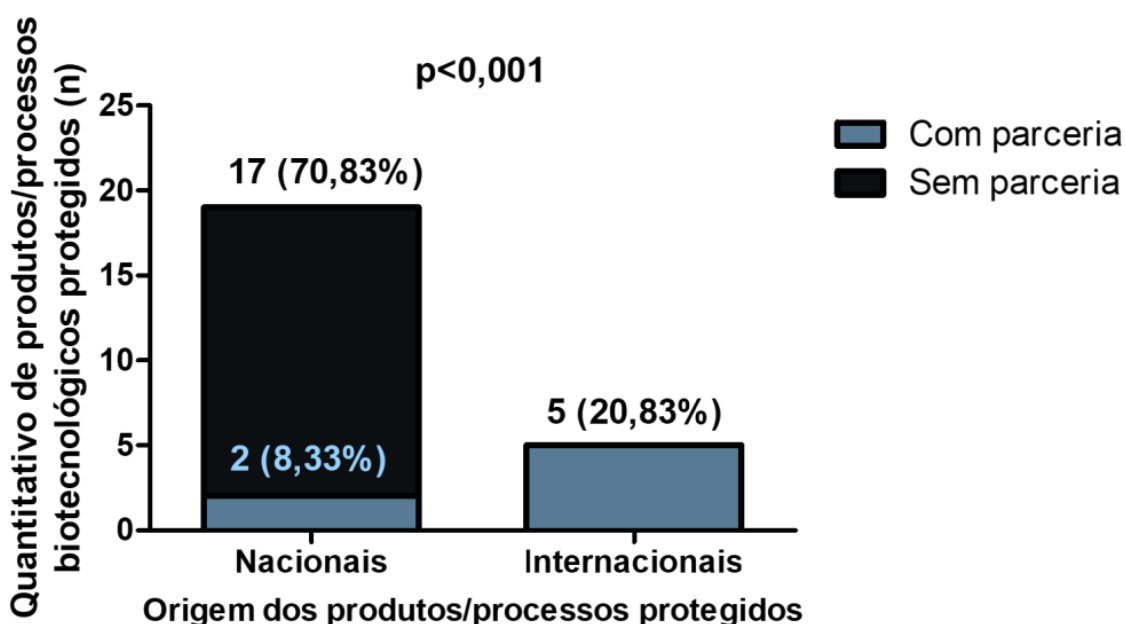


Figura 7 - Comparação do volume absoluto e relativo dos registros obtidos, segundo parceria com empresas

A predominância de produtos e processos sem parceria com o setor produtivo em âmbito nacional pode ser explicada, pelo menos em parte, pela falta de um órgão responsável pela transferência de tecnologias na maioria das instituições de ensino e pesquisa (SINGH *et al.*, 2020). Um dos pontos de destaque seria a dificuldade com os procedimentos de valoração, uma etapa importante no processo de transferência tecnologia para o mercado (setor produtivo). Desse modo, a ausência desses órgãos, como os Núcleos de Inovação Tecnológica, devidamente institucionalizados e operantes, capazes de precificar adequadamente o portfólio de produtos e processos que vêm sendo desenvolvidos, pode comprometer a interação entre universidade- empresa e suas

negociações (SINGH *et al.*, 2020).

Outro fator é o desconhecimento dos mecanismos de incentivo ao desenvolvimento científico tecnológico por parte substancial de empresas que compõem o setor produtivo nacional (CUNHA, MÁRIO, 2018). A Lei de Inovação de 2004 (10.973/04), conhecida como *Lei do Bem*, utiliza o incentivo fiscal como recurso para a inovação tecnológica (FARIA, 2019). Contudo, por essa lei ainda ser desconhecida por muitas empresas, a aplicação dos incentivos fiscais ainda é pouco difundida, restringindo a participação de novos empreendedores na área.

O Programa de bolsas para pesquisadores em empresas é outro meio de incentivo, que amadurece o sistema de inovação, promove a articulação entre pesquisador-empresa e o crescimento tecnológico na indústria (CNPq, 2021). Entretanto, o maior desafio encarado pelos pesquisadores é alcançar a alta produtividade científica. Esse fato contribui para a baixa aderência a esses programas. Desta maneira, a maioria dos programas de bolsas de incentivo exige que o pesquisador atue em atividades de gestão científica e editoriais; gerencie núcleos de excelência científica, tecnológica e de instituições; que ele apoie o processo inovativo do país e lidere um grupo de pesquisa consolidado. Além disso, é essencial que o pesquisador produza com excelência sua pesquisa e tenha visibilidade em sua área de atuação (CNPq, 2006). Assim, esses programas exigem muita produtividade, uma vez que são ofertadas poucas bolsas o que se torna pouco acessível a comunidade científica.

Analisando os programas de pós graduação e o número de artigos publicados, percebe-se que a grande produção científica produzidas pelas universidades também pode ser considerado um motivo para baixa adesão de parcerias. As instituições de nível superior, em conjunto com órgãos regulatórios, estabelecem parâmetros que implicam na necessidade de uma elevada produção científica (papers) por parte de seus pesquisadores, o que desencoraja as empresas a firmarem parcerias (NEGRI, CAVALCANTE, ALVES, 2013).

A literatura aponta que as poucas parcerias entre universidades e empresas estão relacionadas a ausência de políticas desenvolvimento tecnológico. Desta maneira, é interessante estabelecer uma nova configuração para a inovação que ligue a pesquisa básica e a aplicada de forma cada vez mais próxima para obter um crescimento econômico futuro (ETZKOWITZ, 2004). Uma das metas do plano nacional de pós-graduação foi implementado no Brasil, onde foi observado um aumento no número de doutores entre 2011 a 2020, mas segundo a Capes (2021), a pandemia do COVID 19 provocou uma queda nos investimento em pesquisa e desenvolvimento tecnológico. Assim, o governo federal objetiva retomar os investimentos em ciência e inovação no país, afim de dar continuidade ao

desenvolvimento tecnológico e gerar novas oportunidades de desenvolvimento (CAPES, 2022).

Estudos apontam que a pouca adesão entre universidades e empresas pode estar relacionada ao pouco incentivo à cultura da pesquisa e do desenvolvimento nas empresas brasileiras. Uma razão que explica esse fato, é a ausência de incentivo e de políticas de desenvolvimento tecnológico. Desta maneira, é interessante estabelecer uma nova configuração para a inovação, que ligue a pesquisa básica e a aplicada de forma cada vez mais próxima afim de obter um crescimento econômico e social futuro (ETZKOWITZ, 2004).

Outro fator que certamente pode influenciar a baixa adesão de empresas e instituições é a ausência de recursos para o desenvolvimento de novas tecnologias. A produção científica é um processo que exige altos custos para o seu desenvolvimento. Além disso, demanda de uma mão de obra especial e ambientes adequados para o desenvolvimento em larga escala, já que, as instituições deixam de ser um ambiente propício para o desenvolvimento em larga escala. Esse fato gera muitos problemas, pois as empresas não querem investir em tecnologias de fase inicial, já que são muito dispendiosas (DE OLIVEIRA; TELLES, 2011). Oliveira e Telles (2011) afirmam que o processo de inovação demanda muito investimento em testes, bem como o escalamento de processos robustos, gerando a falta de recursos financeiros para produção tecnológica, o que pode explicar as fragilidades na ligação entre academia e o setor empresarial. Outro fator que certamente pode contribuir com a baixa interação entre empresas e universidades é a inadequação das tecnologias e as demandas do mercado nacional. Isso ocorre porque muitas empresas de tecnologias e inovação não planejam suas ações e isso pode comprometer o futuro da tecnologia. Logo, algumas empresas não calculam custos e benefícios da tecnologia e muitas das vezes essas tecnologias não superam as expectativas dos consumidores. Isso pode reproduzir em problemas tecnológicos ou até mesmo em abandonos de tecnologias. Desde a década de 90 autores como Johnson e Marcovitch (1994) já relatavam que ao monitorar uma tecnologia deve-se analisar as tendências e todos os elementos que influenciam o desenvolvimento tecnológico, uma vez que fatores econômicos, sociais, políticos, institucionais e culturais não apenas permitem mapear os principais obstáculos tecnológicos em pesquisa, como também definem as melhores medidas a serem adotadas para seu desenvolvimento, concorrendo para o sucesso da tecnologia (JOHNSON; MARCOVITCH, 1994).

Conforme está demonstrado na **Figura 8**, cerca de 70,83% das patentes encontram-se ainda sob análise de mérito inventivo, e apenas 29,17% delas já detêm o *status* de concedida, todas elas com representação no banco de dados do INPI.

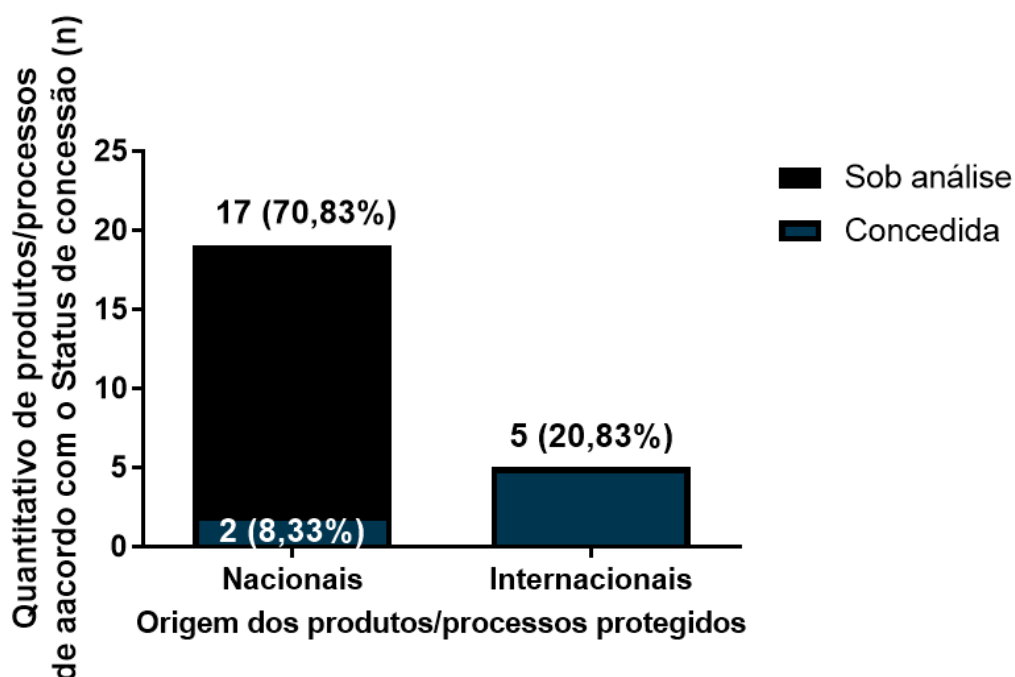


Figura 8 – Distribuição dos valores absolutos e relativos do quantitativo de registros patentários envolvendo a produtos e processos utilizando a própolis vermelha de acordo com o *status* de concessão da solicitação de patente.

A predominância de patentes em processo de análise pode estar associada ao reduzido quadro de examinadores do INPI, o que impacta negativa na celeridade da análise de mérito inventivo (GARCEZ *et al.*, 2017). Por outra ótica, o desenvolvimento tecnológico e a globalização têm gerado maior demanda pela proteção dos direitos da propriedade industrial e isso tem gerado maior carga de trabalho sobre os Institutos Nacionais de Propriedade Industrial (INAPI). A política de inovação tecnológica e a difusão dos núcleos de inovação tecnológica (NIT) tem elevado o número de instituições com pedidos de proteção de PI (QUERIDO, 2011). Estudos mostram que o número de instituições de ciência tecnologia e inovação (CT&I) aumentou nos ultimos anos em razão das leis impostas no país (PARANHOS *et al.*, 2018). Desta forma, esses fatores contribuem para o aumento das filas de exames, o que leva tempo de concessão da patente, fenômeno conhecido como *Backlog* de patentes (KING, 2003).

A literatura aponta que o *backlog* de patentes é um problema devido a uma série de fatores: i) o aumento da atividade patentária e o crescente número de depósitos, com invenções cada vez mais complexas, que aumentam o número de documentos que compõem o estado da técnica e dificultam a pesquisa por parte do examinador; ii) a falta de recursos suficientes, dentre os quais o mais importante, o recurso humano; iii) atrasos causados de forma deliberada pelo próprio depositante; entre outros motivos. A melhor

medida para o enfrentamento desse do backlog de patentes é capacitação constante dos profissionais, no desenvolvimento de novas ferramentas eletrônicas, na contratação de novos examinadores e na terceirização e a cooperação técnica internacional (GARCEZ *et al.*, 2017).

Nesse sentido, o governo tem criado novas estratégias que possibilita a concessão de patentes em prazos reduzidos. O tramite objetiva priorizar idosos, microempresas e empresas de pequeno porte, instituições de ciência e tecnologia, criadores de tecnologias verdes e participantes do *Patent Prosecution Highway* (PPH) (INPI, 2020).

Para viabilizar a transferência do ambiente de pesquisa para o mercado e gerar valor econômico, a tecnologia protegida deve ser devidamente valorada (PAIVA, SHIKI, 2017). Por esta razão, muitos trabalhos de procedimentos de valoração têm sido publicados (RIBEIRO *et al.*, 2018). De acordo com Dosso e Vezzani (2020), o procedimento de valoração de patentes é complexo, e envolve um amplo espectro de variáveis como a demanda existente para a tecnologia desenvolvida, possibilidade de escalonamento industrial e custos de desenvolvimento.

Para se adequar a sua natureza interdisciplinar envolvendo simultaneamente as áreas de ciências da saúde e biológicas, engenharias e ciências ambientais, o sistema de valoração a ser utilizado no presente trabalho precisava ser de aplicação relativamente simples e permitir a avaliação segura e efetiva das potencialidades financeiras das patentes, independentemente de sua área. Estas características determinaram a escolha pelo método de Valoração Baseada no Custo de Desenvolvimento (VBCD), baseado na determinação dos gastos com a proteção e renovações de patentes, os custos decorrentes do uso de materiais de consumo e equipamentos para o desenvolvimento da tecnologia, entre outros fatores (PITA, 2010). A principal vantagem desse método é a simplicidade e objetividade do processo, enquanto sua maior desvantagem é o fato de não considerar as possíveis receitas advindas da utilização da patente (SANTOS *et al.*, 2020).

Considerando a valoração total do portfólio de patentes de acordo com o setor de atividade tecnológica (**Figura 9**), foi observado que o maior valor foi na área de saúde, representando R\$3.091.602,36 e mediana de precificação de R\$44.831,3 (9360,00 – 1.330.391,40). No setor industrial, a mediana foi de R\$ 2.353.389,00 (10595,2 – 1.207.586,04), o portfólio total correspondendo a R\$ 1.688.859,04, cerca de duas vezes menor que o valor do setor de Saúde. Apenas duas patentes foram enquadradas no setor de agropecuária, correspondendo a R\$ 73.314,00.

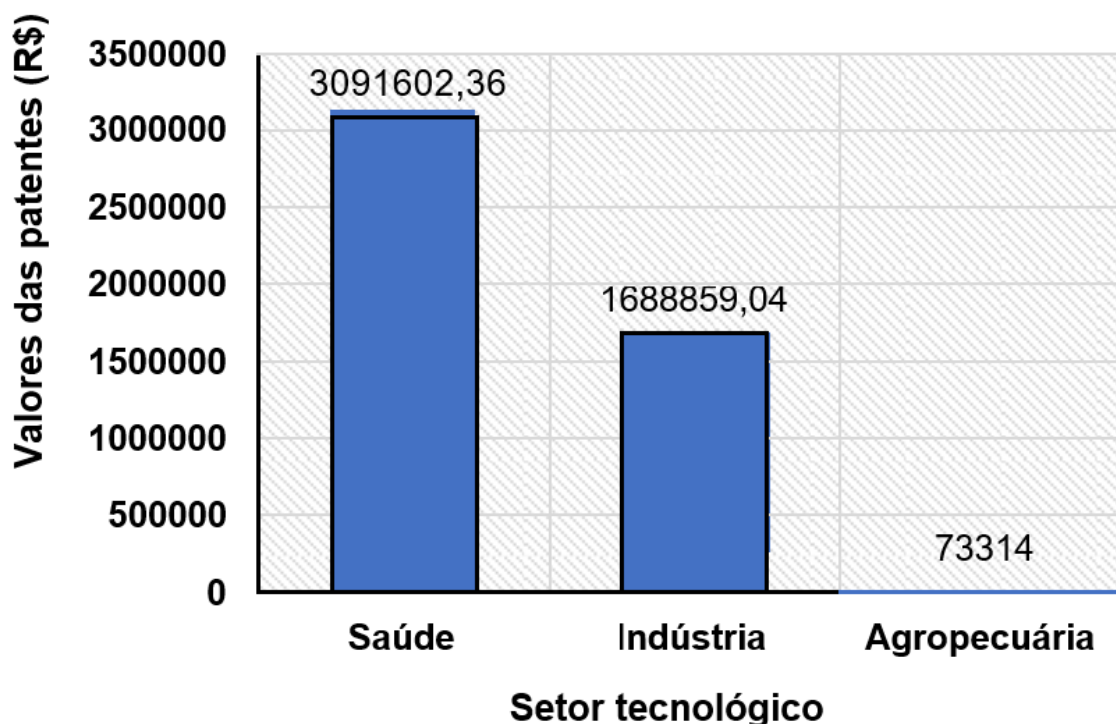


Figura 9. Determinação do vulto total da precificação mínima (em reais) do portfólio de registros patentários de produtos e processos utilizando própolis vermelha depositados em bancos de dados nacionais e internacionais de acordo com os diferentes setores tecnológicos.

Em relação ao valor de precificação de cada registro patentário individualmente (Tabela 1), foi verificado que o valor mínimo encontrado no portfólio de patentes foi em R\$ 9.360,00, essa patente se refere ao setor industrial e intitulado em “Processo de extração otimizado” depositada no INPI com prontidão tecnológica 4. Em contrapartida o ativo mais valorado foi de R\$ 1.330.391,40 referente ao setor farmacêutico e intitulado como “Anti-inflammatory composition using fermented emulsifier forming reverse micell” depositada no ESPACENET com prontidão tecnológica 6.

Tabela 1. Determinação da precificação mínima (em reais) dos registros patentários de produtos e processos utilizando própolis vermelha nos diferentes setores tecnológicos (2005 a 2020).

Título do registro patentário	R\$
Curativo contendo própolis vermelha, processo de obtenção, composição farmacêutica, aplicação na prevenção e tratamento de feridas	44948,00
Solução colutória contendo própolis vermelha para combate de infecções da cavidade bucal	34795,60
Desenvolvimento de dentifrícios incorporados com própolis vermelha brasileira associados a arginina, flúor e hidroxiapatita	11633,60
Uso do microencapsulado de própolis vermelha como bioproduto com ação anti-hipertensiva, hipotensora, anti-hipertrofico, e antioxidante	47232,00
Processo de obtenção de membranas biopoliméricas mucoadesivas com incorporação de extrato de própolis vermelha e produto obtido	39660,00
Quitossinatos de própolis vermelha, processo de obtenção de quitossinatos, composições farmacêuticas contendo os mesmos e usos	43200,00
Formulação antiparasitária a partir de óleo essencial de própolis vermelha brasileira	43200,00
Formulação adjuvante contendo óleo essencial de própolis vermelha brasileira e uso na composição de vacinas	62640,00
Processo para obtenção de 7-hidroxi-4'-metoxiisoflavona a partir do fracionamento de própolis vermelha com líquidos pressurizados	55620,60
Processo de obtenção e composição de nanoencapsulados de extrato de própolis vermelha	37080,40
Composição farmacêutica semissólida de extrato de própolis vermelha de alagoas (pva) combinada ao antimoniato de meglumina injetável (...)	44714,60
Método de utilização e composição à base de extrato hidroalcolico de própolis vermelha, a base de isoflavonas, ácidos orgânicos (...)	55140,40
Formulação contendo extrato de própolis vermelha para tratamento de discinesias tardias induzidas por levodopa	9594,00
Iogurtes enriquecidos com extrato de própolis vermelha, processo de obtenção de iogurtes e uso dos mesmos	65436,00
Processo de extração otimizado dos compostos de baixa polaridade da própolis vermelha por líquidos pressurizados e produto obtido	9360,00
Anti-inflammaging composition using fermented emulsifier forming reverse micell	1330391,00
Use of propolis for combating pathological conditions associated with obesity	364107,10
A method of using propolis mixed with other origins and a composition for health functional foods containing propolis available in patent Translate	792848,60
Formulação fotoprotetora a base de própolis vermelha	50167,60
Desenvolvimento de gel incorporados com própolis vermelha brasileira para controle de microrganismos dérmicos faciais	10595,20
Indústria	

Anti-saccharification agente	420510,20
A cosmetic composition comprising red propolis extract having formononetin as a marker compound with excellent anti aging effect	1207586,00
Adjuvante de própolis vermelha brasileira e seu uso em uma vacina recombinante de subunidade Agropecuária	63720,00
Biofilme comestível enriquecido com própolis vermelha, processo de obtenção, composição e aplicação na preservação de frutas e hortaliças	9594,00

De acordo os resultados foi possível observar que dos 24 registros encontrados, 41,66% (N=10) apresentaram nível de prontidão tecnológica (NPT) em fase 4 (conceito comprovado e fase de bancada concluída), 29,16% (N=7) em fase NPT 5 (validação do produto/processo na unidade piloto), 12,5% (N=3) foram classificados como NPT 6 (Unidade piloto operando em condições industriais), 12,5% (N=3) como NPT 2 (Conceito comprovado e fase de bancada concluída), 4,16% (N=1) com NPT 3 (Conceito comprovado e fase de bancada concluída). Estes achados indicam que a maioria dos registros patentários possuem nível de comprovação baixo, o que vai de encontro com os valores mínimos encontrados dos ativos. Desta forma, o nível de prontidão tecnológica pode interferir no valor do ativo e nas suas chances de transferência para empresas do setor produtivo (QUITELLA, 2017), uma vez que esse instrumento permite classificar o nível de maturidade de um determinado invento (LIMA *et al.*, 2019).

Quintella (2017) destaca que esta fase é cautelosa, pois, são poucos conceitos e provas experimentais para a tecnologia desenvolvida, além da pouca presença ou ausência do setor produtivo. Ademais, a literatura pontua que conforme as tecnologias se desenvolvem, aumenta-se a maturidade tecnológica, o que gera parcerias com empresas do setor produtivo (DE OLIVEIRA; TELLES, 2011).

Em relação a situação legal da patente percebeu-se que dos 24 registros, sete, receberam o prêmio adicional, no qual 8,33% (N=2) no (INPI) e 20,83% (N=5) no ESPACENET. Os resultados mostram que as patentes nacionais expressaram valores mais baixos quando comparada as patentes internacionais. A causa para isto pode estar relacionada ao prêmio adicional por concessão em cada país, que é ofertado em consequência de invenções mais robustas e de maior valor de mercado. Neste sentido, patentes que dispõe de várias concessões, além dos depósitos no país de origem, tendem a serem mais valoradas. Para Pita (2010), a situação legal da patente é um indicador expressivo que contribui com o aumento do valor patentário, além disso, o número de extensões de um depósito de patente está fortemente relacionado a este valor.

A justificativa para os baixos valores das patentes nacionais pode estar relacionada também com o *backlog*. O INPI apresenta um quadro de pessoal deficiente e um número elevado de patentes em processo de análise o que desmotiva as empresas que querem apostar no processo inovativo do país. De acordo com o INPI (2005) o instituto contava com um quadro hábil de funcionários, mas em 2005 houve redução, em contrapartida o número de pedidos aumentou em 150% (INPI, 2005). Nos últimos anos, o instituto busca ampliar o treinamento de seus examinadores, visando expandir o quadro de funcionários e consequentemente reduzir o tempo de concessão, já que o tempo de concessão da patente ainda é uma problemática no Brasil, (INPI, 2021). Segundo Arnold e Santos (2016), para uma empresa inserida em um cenário mais dinâmico e competitivo, muitas vezes esperar

até oito anos por uma patente pode não ser vantajoso. No entanto, além da demora no INPI, pode haver outras entraves, decorrentes de deficiências em várias instâncias, que afetam esse processo. Vale salientar que o estudo apontou dois registros com status de concessão, mas que não alcançou parceria com o setor produtivo. A justificativa para essa oposição pode residir nas fragilidades que existem na cultura inovativas empresas brasileiras, provocando desvalorização das suas tecnologias.

Os resultados revelaram que a proteção intelectual de produtos e processos utilizando a própolis vermelha no Brasil é maior na área farmacêutica. Estes dados demonstram o maior interesse na proteção de tecnologias neste campo. Entretanto, as patentes depositadas em bancos internacionais estão mais preocupadas em desenvolver produtos nas áreas de cosmética e alimentar. Isso pode ser mais um obstáculo no processo inovativo do país, já que, as patentes mais valoradas estão depositando em outras áreas tecnológicas. Assim, os baixos valores podem estar relacionados ao fato de que as patentes brasileiras não estão adequadas as demandas de mercado.

A **Tabela 2** apresenta uma análise da valoração dos portfólios totais de patentes de produtos e processos utilizando a própolis vermelha de acordo com as origens dos depósitos, se foram efetuados por instituições/pesquisadores nacionais ou internacionais. Foi observado que mesmo tendo um volume cinco vezes maior de ativos registrados, o valor total do portfólio nacional foi aproximadamente três vezes menor que o valor do portfólio internacional. Além disso, o valor médio individual de cada patente internacional foi cerca de 16 vezes mais alto que o nacional. De especial interesse foi que o valor máximo de precificação obtido para patentes nacionais foi apenas 13,5% maior que a precificação mínima das patentes internacionais.

Tabela 2. Distribuição dos valores em reais (R\$) da precificação mínima dos ativos referentes aos depósitos patentários de produtos e processos utilizando a própolis vermelha entre 2005 e 2020, publicados em bancos de dados nacionais e internacionais de acordo com a origem das instituições ou pesquisadores depositários, dicotomizados em “nacionais” e “internacionais”

	Precificação mínima do ativo patentário (R\$)	
	Patentes Nacionais	Patentes Internacionais
Valor total	1.158.842,20	3.694.933,20
Valor médio	57.942,11 ± 87.437,43	923.733,30 ± 438.275,19
Mediana	43.957,30	1.000.217,34
Valor mínimo	9.360,00	364.107,12
Valor máximo	420.510,20	1.330.391,40

Fonte: Dados da pesquisa, 2022

Uma das possíveis razões para esta diferença já foi discutida nesse trabalho e se refere aos baixos níveis de prontidão tecnológica dos produtos e processos desenvolvidos em âmbito nacional em contraste com os internacionais. Considerando que o NPT representa um dos principais agentes de impulsionamento do vulto final de precificação mínima do ativo (QUITELLA *et al.*, 2017), esse fato ajuda a explicar os dados obtidos no presente estudo. Além disso, os custos de depósito e manutenção dos ativos, outra variável que impacta no valor da patente, é consideravelmente em bases internacionais quando comparado as nacionais, o que também concorre para aumentar o valor de precificação dos registros efetuados fora do Brasil.

Dentre os diversos parâmetros, vale destacar que o processo de valoração e de transferências de tecnologias também pode levar a desvalorização, isso porque muitas instituições não possuem núcleos de inovação tecnológica, uma vez que esses órgãos são responsáveis pelas negociações de transferência de tecnologias para o setor produtivo (GARNICA; TORKOMIAN, 2009). Esse fato tem desmotivado muitas empresas do setor produtivo a não investirem em tecnologias brasileiras, levando a falta de mercado. Assim, a valoração é uma etapa crucial nas transferências de tecnologias.

Outra fragilidade observada é a presença de registros em modelo de utilidade com aperfeiçoamento de técnicas, característica muito presente em países em desenvolvimento, como o Brasil, que possuem a propensão de patentear tecnologias incrementais (GAMA *et al.*, 2016). A explicação para essa fragilidade está no fato de que as patentes de modelo de utilidade não requerem de novas plantas, muito menos do uso de novos equipamentos, o que faz desse modelo atrativo aos depositantes, pois, produz novas tecnologias e poucas mudanças nos equipamentos básicos (PITA, 2010). As vantagens das inovações incrementais é que elas permitem que a etapa industrial seja alcançada rapidamente (PITA, 2010). A literatura ainda descreve que o uso de equipamentos já testados pode gerar grandes economias em ativos (PITA, 2010). Para Gama *et al.* (2016) a patente, seja ela de invenção ou modelo de utilidade, configura um instrumento de significativa importância para auxiliar o desenvolvimento econômico e tecnológico do país e é capaz de garantir a exclusividade de comercialização da inovação aos seus titulares, o que certamente resulta em vantagem competitiva para a empresa inovadora e para o desenvolvimento tecnológico. Assim, é possível inferir que no Brasil é interessante investir em tecnologias de modelo de utilidade por incrementar e provocar redução em investimentos.

Conforme pode ser observado na **Figura 10** não houve correlação estatisticamente significativa entre o tempo de vida da patente (anos) e a precificação mínima do ativo ($p=0,0963$), além disso, o tamanho de efeito foi baixo ($R^2=0,1206$).

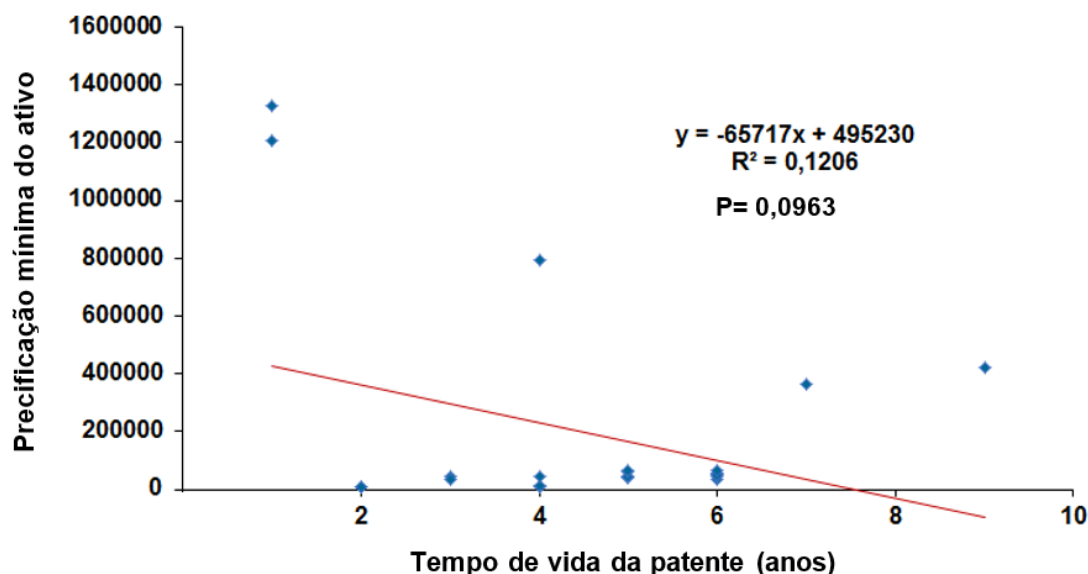


Figura 10 - Diagrama de dispersão do tempo de vida da tecnologia protegida em função da precificação mínima dos registros patentários de produtos e processos utilizando a própolis vermelha entre 2005 e 2020.

Apesar destes resultados, a literatura pontua que o custo de manutenção de uma tecnologia é gradativo e varia de acordo com a idade do ativo. Quanto maior for a idade, maiores suas taxas de manutenção (PITA, 2010). Esse fato pode contribuir para o aumento dos custos destas tecnologias durante a compra e venda.

Outro fator que pode justificar é o nível de prontidão tecnológica (NPT). Algumas das tecnologias verificadas apresentam um nível de prontidão tecnológica alta e em fase industrial, assim essas tecnologias apresentarão preços de compra e venda mais elevados (PITA, 2010). Entretanto, é importante destacar que estas tecnologias podem se tornar obsoletas no decorrer do tempo, devido a dinâmica mercadológica onde inúmeras tecnologias são desenvolvidas diariamente (LAMANA; KOVALESKI, 2010). De forma complementar, Schumpeter (1961), aponta que a tecnologia por si não garante poder de monopólio, mesmo que seja o único produto disponível, por isso, o surgimento de novas tecnologias é crucial para a concorrência, de modo a viabilizar o processo de transferências de tecnologias que movimentam e enriquecem o mercado.

No presente estudo foi observado que o nível de prontidão tecnológica, a vida legal da patente e os setores de depósitos podem influenciar no valor agregado da tecnologia. Além disso, alguns parâmetros podem contribuir com as não parcerias entre universidades e o setor produtivo e esse fator pode estar relacionado a ausência de políticas de incentivo a pesquisa. Apesar de já existir uma lei que estabeleça medidas de incentivo à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo não é o suficiente. Assim, é preciso criar uma cultura inovativa nas empresas brasileiras para superar essas barreiras.

6 CONCLUSÕES

Após análise dos dados obtidos e considerando a metodologia proposta no presente trabalho, foi possível concluir que:

- Foram identificados 24 registros patentários de produtos e processos utilizando a própolis vermelha em bancos de dados nacionais e internacionais entre 2005 e 2020.
- O Brasil é o país que detém o maior número de registros patentários, a maioria dos registros sendo identificados no setor de saúde, particularmente na área de produtos farmacêuticos para necessidades humanas, higiênicas e veterinárias, registrados sob a classificação A61K.
- A parceria com o setor produtivo é incipiente em registros nacionais, mas ocorre em 100% dos registros internacionais. Apesar do aumento de registros entre os anos de 2015 e 2017, identificou-se tendência de força moderada à redução.
- Menos de 1/3 das patentes de produtos e processos utilizando a própolis vermelha depositadas entre 2005 e 2020 foram concedidas.
- O valor total de precificação mínima do portfólio (montante total) de patentes de produtos e processos utilizando a própolis vermelha está pouco acima dos quatro milhões e oitocentos mil reais.
- Dicotomizando-se as patentes depositadas em âmbito nacional ou internacional, o valor do montante gira em torno de dois milhões e trezentos mil reais. Porém, em termos médios, a precificação mínima individual das patentes internacionais (em torno de oitocentos e trinta mil reais) foi cerca de oito vezes maior que as nacionais (em torno de cento e dez mil reais).
- O setor de saúde apresenta o portfólio mais robusto em valores quantitativos totais.
- O fator de maior impacto (positivo) no valor de precificação mínima de registros patentários foi o nível de prontidão tecnológica de produtos e processos desenvolvidos utilizando a própolis vermelha.
- O tempo de depósito (idade do registro ou ativo) não teve impacto significativo sobre a precificação mínima das tecnologias desenvolvidas.

1. REFERÊNCIAS

2. ADRIANO, E.; ANTUNES, M. T. P. Proposta para mensuração de patentes. *Revista de Administração Contemporânea* 2017; 21(1): 125-141.
3. ANTUNES, A. M. D. S.; PARREIRAS, V. M. A.; QUINTELLA, C. M.; RIBEIRO, N. M. Métodos de prospecção tecnológica, inteligência competitiva e foresight: principais conceitos e técnicas. In: *Série: Prospecção tecnológica*. Salvador, BA: IFBA 2018.
4. ADRIÃO M. C. Um estudo de caso de previsão de tendência em uma série temporal financeira utilizando análise técnica [Dissertação]. Rio de Janeiro: Programade Pós-Graduação em Engenharia Civil: Universidade Federal do Rio de Janeiro/COPPE; 2009.
5. AGUIAR, A. C. Informação e atividades de desenvolvimento científico, tecnológico e industrial: tipologia proposta com base em análise funcional. *Ciência da Informação* 1991; 20(1): 7-15.
6. ALMEIDA, E. B.; CARDOSO, J. C.; LIMA, A. K.; OLIVEIRA, N. L.; PONTES-FILHO, N. T.; LIMA, S. O *et al.* The incorporation of Brazilian propolis into collagen-based dressing films improves dermal burn healing. *Journal of ethnopharmacology* 2013; 147(2): 419-425.
7. AMPARO, K. K. D. S.; RIBEIRO, M. D. C. O.; GUARIEIRO, L. L. N. Estudo de caso utilizando mapeamento de prospecção tecnológica como principal ferramenta de busca científica. *Perspectivas em Ciência da Informação* 2012; 17(4): 195-209.
8. ANDERSON, J. C.; CARPENTER, G. S. Dominando o marketing – manual completo para o MBA em marketing. 1.ed. São Paulo: MAKRON Books; 2001.
9. ANDRADE, J. K. S.; DENADAI, M.; OLIVEIRA, C. S.; NUNES, M. L.; NARAIN, N. Evaluation of bioactive compounds potential and antioxidant activity of brown green and red propolis from Brazilian northeast region. *Food Research International* 2017; 101: 129–138.
10. ARAÚJO, E.; BARBOSA, C. M.; VILELA, M.; NEVES, H. P. Interação ICT-Empresa e o papel das agências de fomento nessa interação considerando a importância do modelo da "Hélice Tríplice". *Cadernos de Prospecção* 2015; 8(4): 748-756.
11. ARAÚJO, V. M. R. H. de. A patente como ferramenta da informação. *Ciência da Informação* 1981; 10 (2): 27-32.
12. ARIA, M.; CUCCURULLO, C. Bibliometrix: An R-tool for comprehensive science mapping analysis. *Journal of informetrics* 2017; 11(4): 959-975.
13. ARNOLD, F. R.; DOS SANTOS, C. B. A concessão de patentes no Brasil: um estudo exploratório. *Caderno PAIC* 2016; 17(1): 101-115.
14. ARROYAVE, S. G.; ENCISO, E. M. V.; HERNÁNDEZ, C. N. J. Variáveis qualitativas mínimas para avaliar patentes por empresas de base tecnológica. *Jornal de gestão de tecnologia e inovação* 2019; 14 (2): 21-32.

15. ARVANITIS, S.; SYDOW, N.; WOERTER, M. Do specific forms of university- industry knowledge transfer have different impacts on the performance of private enterprises? An empirical analysis based on Swiss firm data. *The Journal of Technology Transfer* 2008; 33(5):504-533.
16. BAHRUTH, R. E. Teaching Language as a Political Act; 2006.
17. BANKOVA, V. Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *Journal Of Ethnopharmacology* 2005; 100(1-2): 114-117.
18. BATISTA, C.M.; ALVES, A.V.F.; QUEIROZ, L.A.; LIMA, B.S.; ARAÚJO, A.A.S.; ALBUQUERQUE JÚNIOR, R.L.C.; CARDOSO, J.C. The photoprotective and anti-inflammatory activity of red propolis extract in rats. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 2018; 180: 198-207.
19. BLAIR, M.; HOFFMAN, G.; TAMBURRO, S. Clarifying Intellectual Property Rights for the New Economy. *Available at SSRN 274038* 2001; 1-27.
20. BRAAKHUIS, A. Evidence on the health benefits of supplemental propolis. *Nutrients* 2019; 11(11): 2705.
21. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 132, de 29 de Maio de 2003. Diário Oficial da União, 2003 .Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2003/rdc0132_29_05_2003.html.
22. BRASIL. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares 2019. [acessado em 10 fevereiro 2022]. Disponível em: https://www.ipen.br/portal_por/portal/default.php.
23. BRASIL. Lei do Bem 5.798/06. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2006/decreto/d5798.htm
24. BRASIL. Lei nº 9279/96 - Lei da Propriedade Industrial. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9279.htm
25. BRASIL. Lei nº 10.973/04- Lei de Inovação. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2004/lei/l10.973.htm.
26. BRASIL. Lei nº 11.487/07. Lei que incentiva à inovação tecnológica Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2007/lei/l11487.htm.
27. BRASIL. Ministério da Agricultura. Instrução Normativa nº3 – Anexo VI – Regulamento técnico para fixação de identidade e qualidade de própolis. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF 19 Jan. 2001. Disponível em: <https://www.cnabrazil.org.br/artesanaisetradicionais/assets/files/documento%201%20%20instrucao%20normativa%20sda%20n%2003%20de%2019012001.pdf>.

28. BRASIL. MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÕES (MCTI) E A FINANCIADORA DE ESTUDOS E PROJETOS - FINEP SUBVENÇÃO ECONÔMICA À INOVAÇÃO (2022).Disponível em: <http://www.finep.gov.br/chamadas-publicas/chamadaspublicas> Acessado em Março 2022.
29. BEZERRA, F. S. B.; REZENDE, A. D. F. S.; SILVA, M. T.O; SENA-LOPES, Â.; ROESCH-ELY, M.; HENRIQUES, J. A. P.; COLLARES, T. V. The combination of Brazilian red propolis and recombinant protein rCP01850 in the immunoprophylaxis of *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in mice. *Microbial pathogenesis* 2020; 149: 104354.
30. BLEEKER, R. A.; TROILO, L. M.; CIMINELLO, D. P. Patenting nanotechnology. *Materials today* 2004;7(2): 44-48.
31. BUBELA, T.;GOLD, E. R.;GRAFF, G. D.;CAHOY, D. R.;NICOL, D.;CASTLE, D. Patent landscaping for life sciences innovation: toward consistent and transparent practices. *Nature Biotechnology* 2013; 31(3): 202-206.
32. BUENO, A.; TORKOMIAN, A. L. V. Índices de licenciamento e de comercialização de tecnologias para núcleos de inovação tecnológica baseados em boas práticas internacionais. Encontros Bibli: Revista Eletrônica de Biblioteconomia e Ciência da Informação 2018; 23(51):95-107.
33. BUENO-SILVA, B.;KAWAMOTO, D.;ANDO-SUGUIMOTO, E.S.;CASARIN, R.C.; ALENCAR, S.M.;ROSALEN, P.L *et al.* Efeitos da própolis vermelha brasileira na atividade de macrófagos peritoneais: óxido nítrico, viabilidade celular, citocinas pró-inflamatórias e expressão gênica. *Journal of ethnopharmacology* 2017; 207 :100-110.
34. BURDOCK, G.A. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food and Chemical Toxicology* 1998;36 (4):347-363.
35. CNPq.CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO. Bolsas no País: produtividade em pesquisa -(2006c).[acessado em fevereiro 2022].Disponível em: <https://www.gov.br/cnpq/pt-br/assuntos/noticias/cnpq-em-acao/abertas-as-chamadas-de-bolsas-de-produtividade-em-pesquisa-pq-e-de-desenvolvimento-tecnologico-e-extensao-inovadora-dt>.
36. CNPq.CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO. BOLSAS NO PAÍS: PRODUTIVIDADE EM PESQUISA - (2021).[acessado março 2022].Disponível em:<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-mcti-n-5.109-de-16-de-agosto-de-2021-338589059>.
37. CAPASSO, F.; CASTALDO, S. Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia* 2002; 73: S1-S6.
38. CAPES. Coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível Superior. Plano Nacional de Pós-Graduação 2011-2020. Brasília: Capes. 2010.
39. CAPES. Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. PLANO NACIONAL DE PÓS-GRADUAÇÃO PNPG 2011-2020-(2022) [acessado em março

2022].Disponível em:https://www.gov.br/capes/pt-br/centrais-de-conteudo/07032022_EvolucaoDoSNPGnodecenioDoPNPG20112020_ISBNWeb.pdf.

40. CAO, Y. H.; WANG, Y.; YUAN, Q. ANALYSIS of flavonoids and phenolic acid in propolis by capillary electrophoresis. *Chromatographia* 2004; 59: 135-140.
41. CARVALHO, B.C.C.B.;SANTOS, M.R.M.C. A classificação internacional de patentes: descrição e importância. *Rev GEINTEC* jan/fev/mar 2019; 9(1): 4798- 4808.
42. CARVALHO, F.M.D.A.;SCHNEIDER, J.K. ;JESUS, C.V.F.;ANDRADE, L.N.;AMARAL, R.G.; DAVID, J.M *et al.* Brazilian Red Propolis: Extracts Production, Physicochemical Characterization, and Cytotoxicity Profile for Antitumor Activity. *Biomolecules* 2020; 10(5): 726.
43. CATEF. Câmara Técnica de Medicamentos Fitoterápicos. Nota Técnica sobre o Registro de Produtos Contendo Própolis 2005.
44. COELHO, G. M.;COELHO, D. M.S. Prospecção tecnológica: metodologias e experiências nacionais e internacionais. Rio de Janeiro: INT; 2003.
45. COELHO, G. M.; SANTOS, D. M. D.; SANTOS, M. D. M.; FELLOWS FILHO, L. Caminhos para o desenvolvimento em prospecção tecnológica: Technology Roadmapping—um olhar sobre formatos e processos. *Parcerias Estratégicas* 2005; 10(21):199-234.
46. CONTE, F. L.; TASCA, K. I.; SANTIAGO, K. B.; DE OLIVEIRA CARDOSO, E.; ROMAGNOLI, G. G.; DE ASSIS GOLIM, M *et al.* Propolis increases Foxp3 expression and lymphocyte proliferation in HIV-infected people: A randomized, double blind, parallel-group and placebo-controlled study. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2021; 142: 111984.
47. COSTA, A. S.;MACHADO, B. A. S.; UMSZA-GUEZ, M. A.;CIRQUEIRA, M. G.;NUNES, S. B.; PADILHA, F. F. Levantamento dos estudos com a própolis produzida no estado da Bahia. *Sitientibus série Ciências Biológicas* 2014; 13: 1–7.
48. COSTA, B. M. G.;DA SILVA FLORENCIO, M. N.;DE OLIVEIRA JUNIOR, A.M.Analysis of technological production in biotechnology in northeast Brazil. *World Patent Information* 2018; 52:42–9.
49. COSTA, I. C. P.; SAMPAIO, R. S.; SOUZA, F. A. C. D.; DIAS, T. K. C.; COSTA,B. H. S.; CHAVES, E. D. C. L. Produção científica em periódicos online sobre o novo coronavírus (COVID-19): pesquisa bibliométrica. *Texto & Contexto- Enfermagem* 2020; 29.
50. CUHLS, K.; GEORGHIOU, L. Avaliando um processo prospectivo participativo: 'Futur-the German research dialog'. *Avaliação de Pesquisa* 2004;13 (3): 143- 153.
51. CUNHA, J.A.R.; MÁRIO, P.C. Avaliação Governamental dos Resultados da Lei do Bem. In: *EGEN – Encontro de Gestão e Negócios.*, 2018, Uberlândia, Minas Gerais. **Anais.** 2018.
52. DA SILVA, E. B.; DE SOUZA, P. A. R.; NADER, R. Tendências em Internet das Coisas: um estudo patentário. *Innovar* 2021; 31(81): 49-59.

53. DA SILVA, J. A.; BIANCHI, M. L. P. Cientometria: a métrica da ciência. *Paidéia* 2001; 11(21): 5-10.
54. DA SILVA, M. R.; HAYASHI, C. R. M.; HAYASHI, M. C. P. I. Análise bibliométrica e cientométrica: desafios para especialistas que atuam no campo. *InCID: revista de ciência da informação e documentação* 2011; 2(1): 110-129.
55. DA SILVA, P. B. B.; UCHÔA, S. B. B.; TONHOLO, J. Mapeamento tecnológico da própolis vermelha do estado de alagoas-pva 2016.
56. DAUGSCH, A. A própolis vermelha do nordeste do Brasil e suas características químicas e biológicas 2007.
57. DAUGSCH, A.; MORAES, C. S.; FORT, P.; PARK, Y. K. Brazilian Red Propolis-Chemical Composition and Botanical Origin. *Evidence-based Complementary And Alternative Medicine* 2008; 5(4): 435- 441.
58. DE CASTRO, A. M. G.; LIMA, S.M. V.; CRISTO, C. M. P. N. Cadeia produtiva: marco conceitual para apoiar a prospecção tecnológica. In: *XXII Simpósio de Gestão e Inovação Tecnológica*. Salvador; 2002.
59. DE CASTRO RODRIGUES, V.; BUENO-SILVA, B.; DE MORAES, J. Prospecção tecnológica da própolis e suas aplicações no cenário internacional nos últimos 20 anos. *RECIMA21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218* 2021; 2(7):e27547-e27547.
60. DE FALANI, S. Y. A.; TORKOMIAN, A. L. V.; GODINHO FILHO, M.; TINOCO, D. J. B. A utilização da prospecção tecnológica no processo de desenvolvimento de produtos: uma revisão sistemática da literatura. *Realização*, 142.. A utilização da prospecção tecnológica no processo de desenvolvimento de produtos: uma revisão sistemática da literatura. IN: *VIII CONBREPRO: Congresso Brasileiro de Engenharia de Produção: as Engenharias e a Indústria 4.0*. Ponta Grossa: APREPRO 2019.
61. DE LIMA, A. B. S. Prospecção de constituintes bioativos em própolis vermelha do estado da bahia: utilização de espectroscopia nir e mir para calibração multivariada. [Dissertação]. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB); 2020.
62. DE MÉLO SILVA, I.S.; GASPAR, L.M.A.C.; ROCHA, A.M.O.; DA COSTA, L.P.; TADA, D.B.; FRANCESCHI, E. Encapsulação de própolis vermelha em nanopartículas poliméricas para destruição de biofilmes patogênicos. *Aaps Pharmscitech* 2020; 21 (2): 1-9.
63. DE OLIVEIRA JUNIOR, R. G.; FERRAZ, C. A. A.; NUNES, X. P.; DA SILVA ALMEIDA, J. R. G. Utilização de flavonoides no setor industrial farmacêutico: um estudo de prospecção tecnológica use of flavonoids in pharmaceutical industry sector: a technological forecasting study. *REVISTA GEINTEC-GESTAO INOVACAO E TECNOLOGIAS* 2014; 4 (2): 859-866.
64. DHIR, S.; DHIR, S.; SAMANTA, P. Defining and developing a scale to measure strategic thinking. *Foresight* 2018;20(3):271–88.

65. DI BLASI JUNIOR, C.G.; GARCIA, M. A. S.; MENDES, P. P. M. A propriedade industrial: os sistemas de marcas, patentes e desenhos industriais analisados apartir da Lei No. 9.279, de 14 de maio de 1996. Rio de Janeiro: Forense, 2000.
66. DIAS, A. A.; PORTO, G. S. Como a USP transfere tecnologia?. *Organizações & Sociedade* 2014;21: 489-507.
67. DO NASCIMENTO, T. G.; REDONDO, G. D.; DE ARAUJO ABREU, C. T.; SILVA, V. C.; LIRA, G. M.; MEIRELES GRILLO, L. A *et al.* Modified release microcapsules loaded with red propolis extract obtained by spray-dryer technique. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 2019; 138(5): 3559-3569.
68. DOSSO, M.; VEZZANI, A. Firm market valuation and intellectual property assets. *Ind Innov.* 2020;27(7):705–729.
69. ENA, O. Domain-specific patent analytics: Focus on company's technology priorities. *World Patent Information* 2021; 65(102037): 1-11.
70. ETZKOWITZ, H. A evolução da universidade empreendedora. *Revista Internacional de Tecnologia e Globalização* 2004; 1 (1):64-77.
71. EVANGELATOS, N.; SATYAMOORTHY, K.; LEVIDOU, G.; BAUER, P.; BRAND, H.; KOUSKOUTI, C.; BRAND, A. Multi-Omics Research Trends in Sepsis: CC da União Europeia e a China. *OMICS A Journal of Integrative Biology* 2018; 22(3):190-197.
72. FARIA K.A. Inovação aberta para os pequenos negócios. Como a lei do bem pode potencializar essa agenda? [Dissertação]. Brasília: Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação (PROFNIT). Universidade de Brasília; 2019.
73. FRAGA, É. E. A.; DE OLIVEIRA, C. R.; DA CRUZ, C. A. B.; DE VASCONCELOS, C. R.; PAIXÃO, A. E. A. Prospecção tecnológica: um mapeamento de patentes da própolis vermelha. *Cadernos de Prospecção* 2017;10(3): 524-524.
74. FRANÇA, R. O. Patente como fonte de informação tecnológica. *Perspectivas em ciência da informação* 1997; 2(2): 235 – 264.
75. FERNANDES-SILVA, C. C.; SALATINO, A.; SALATINO, M. L. F.; BREYER, E.D. H.; NEGRI, G. Chemical profiling of six samples of Brazilian própolis. *Química Nova* 2013; 36(2):237-240.
76. FERREIRA, A. A.; GUIMARÃES, E. R.; CONTADOR, J. C. Patente como instrumento competitivo e como fonte de informação tecnológica. *Gestão & Produção* 2009; 16(2):209-221.
77. FERREIRA, A. R. F.; DE SOUZA, A. L. R.; SILVÃO, C. F.; MARQUES, E. F.; DE FARIA, J. A.; RIBEIRO, N. M. Valoração de Propriedade Intelectual para a Negociação e Transferência da Tecnologia: O caso NIT/IFBA. *Navus: Revista de Gestão e Tecnologia* 2020;10(1): 11-23.
78. FERREIRA, A. R.; SOUZA, A. L. Análise dos Procedimentos e Critérios Necessários à Valoração de Propriedade Intelectual para a Transferência de Tecnologia no Âmbito dos Núcleos de Inovação Tecnológica (NITs). *Cadernos de Prospecção* 2019; 12(5):1013-1013.

79. FERREIRA, J. M.; FERNANDES-SILVA, C. C.; SALATINO, A.; NEGRI, G.; MESSAGE, D. New propolis type from north-east Brazil: chemical composition, antioxidant activity and botanical origin. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 2017; 97(11) 3552-3558.
80. FISCHER, F. O Regime de co-propriedade em patentes. *Rev. Assoc. Bras. Propr. Intel* 2005; 1-18.
81. FRANCHIN, M.; COLÓN, D. F.; DA CUNHA, M. G.; CASTANHEIRA, F. V.; SARAIVA, A. L.; BUENO-SILVA, B *et al.* Neovestitol, an isoflavonoid isolated from Brazilian red propolis, reduces acute and chronic inflammation: involvement of nitric oxide and IL-6. *Scientific Reports* 2016; 6: 36401.
82. FRANCISCO, L.; PINTO, D.; ROSSETO, H.; TOLEDO, L.; SANTOS, R.; TOBALDINI-VALÉRIO, F *et al.* Evaluation of radical scavenging activity, intestinal cell viability and antifungal activity of Brazilian propolis by-product. *Food Research International* 2018; 105:537-547.
83. FRANK, A. G.; CORTIMIGLIA, M. N.; RIBEIRO, J. L. D.; DE OLIVEIRA, L. S. The effect of innovation activities on innovation outputs in the Brazilian industry: Market-orientation vs. technology-acquisition strategies. *Research Policy* 2016; 45(3):577-592.
84. FREIRES, I. A.; ROSALEN, P. L. How natural product research has contributed to oral care product development? A critical view. *Pharmaceutical Research* 2016; 33(6):1311-1317.
85. FREIRES, I.A.; ALENCAR, S.M.; ROSALEN, P.L. A pharmacological perspective on the use of Brazilian Red Propolis and its isolated compounds against human diseases. *European journal of medicinal chemistry* 2016; 110: 267-279.
86. FREITAS, I. M. B.; MARQUES, R. A.; SILVA, E. M. D. P. University–industry collaboration and innovation in emergent and mature industries in new industrialized countries. *Research Policy* 2013; 42(2): 443-453.
87. FROZZA, C.O.S.; GARCIA, C.S.C.; GAMBATO, G.; DE SOUZA, M.D.O.; SALVADOR, M.; MOURA, S *et al.* Caracterização química atividade antioxidante e citotóxica da própolis vermelha brasileira. *Food and Chemical Toxicology* 2013; 52 : 137-142.
88. GAMA, S. C. S.; BRAGA, E. J.; RODRIGUES, R. C. A patente de modelo de utilidade como ferramenta de estímulo ao desenvolvimento tecnológico nacional. *Cadernos de Prospecção* 2016; 9(4): 417-417.
89. GARCEZ, S. S.; MOREIRA, J. D. J. D. S. O backlog de patentes no Brasil: o direito à razoável duração do procedimento administrativo. *Revista Direito GV* 2017; 13(1) 171-203.
90. GARCIA-MORALES, V. J.; MARTÍN-ROJAS, R.; LARDÓN-LÓPEZ, M. E. Influence of social media technologies on organizational performance through knowledge and innovation. *Baltic Journal of Management* 2018; 13(3):345-367.
91. GARNICA, L. A.; TORKOMIAN, A. L. V. Gestão de tecnologia em universidades: uma análise do patenteamento e dos fatores de dificuldade e de apoio à transferência de tecnologia no Estado de São Paulo. *Gestão & Produção, São Carlos* 2009; 16(4):

- 624-638.
92. GLÄNZEL, W. On reliability and robustness of scientometrics indicators based on stochastic models. An evidence-based opinion paper. *Journal of Informetrics* 2010; 4(3): 313-319.
 93. GOMES, F.; HENRIQUES, M. Control of Bovine Mastitis: Old and Recent Therapeutic Approaches. *Current microbiology* 2016; 72: 377–382.
 94. GUIMARÃES, Y. B. T.; KNISS, C. T. Valoração de Patentes: o Caso de uma Universidade Pública do Estado de São Paulo. In: *Encontro da ANPAD*. 2014, Rio de Janeiro, **Anais...** Rio de Janeiro 2014.
 95. HASHIGUCHI, M. The global artificial intelligence revolution challenges patent eligibility laws. *J. Bus. & Tech. L* 2018; 13: 1.
 96. HATTORI, H.; OKUDA, K.; MURASE, T.; SHIGETSURA, Y.; NARISE, K.; SEMENZA, G. L *et al.* Isolation, identification, and biological evaluation of HIF-1- modulating compounds from Brazilian green propolis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2011;19(18):5392- 5401.
 97. HAYASHI, C. R. M. Apontamentos sobre a coleta de dados em estudos bibliométricos e cientométricos. *Filosofia e Educação* 2013;5(2): 89-102.
 98. HERNANDEZ-GARCIA, D.; GUEMES-CASTORENA, D.; JARAMILLO, I. P. A real option based model for the valuation of patent protected technological innovation projects. In *2017 Portland International Conference on Management of Engineering and Technology (PICMET)* 2017; 1-16.
 99. HOERNER, W. S. América latina e os recursos biológicos amazônicos: pesquisas e patentes sobre plantas medicinais da Amazônia- Brasil [Dissertação]. São Paulo: Programa de Pós Graduação em Integração da América Latina da Universidade de São Paulo; 2007.
 100. HONG, S. J.; SEO, J. W.; KIM, Y. S.; KANG, S. H. Construction technology valuation for patent transaction. *KSCE Journal of Civil Engineering* 2010; 14(2):111-122.
 101. INPI. FICHA TÉCNICA DE REGISTRO DE INDICAÇÃO GEOGRÁFICA 2012 Disponível em : <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/indicacoes-geograficas/arquivos/fichas-tecnicas-de-indicacoes-geograficas/ManquezaisdeAlagoas.pdf> Acesso em Março 2022.
 102. INPI. [Manual marca inpi completo.pdf](#) INPI. Guia Básico –Patentes.9 abr. 2014. [acesso em fevereiro 2022].Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/search?SearchableText=reduzir%20%204%20anos%20%20concess%C3%A3o>
 103. INPI Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/2004/lei-10973-2-dezembro-2004-534975-publicacaooriginal-21531-pl.html>.
 104. INPI.Últimas notícias. 07.Junh. 2016.Disponível em:

- <https://www.gov.br/inpi/pt-br/assuntos/noticias/ministro-marcos-pereira-participa-da-posse-de-servidores-do-inpi-nesta-quinta-feira> Acessado em: 24 fevereiro 2022.
105. INPI. Últimas notícias.30 ago.2005. [acesso em: 24 fevereiro 2022].Disponível em:<<http://www6.inpi.gov.br/ultimas_noticias/noticias/not - Pesquisa Google.
106. INPI. MINISTÉRIO DA ECONOMIA INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL DIRETORIA DE PATENTES, PROGRAMAS DE COMPUTADOR E TOPOGRAFIAS DE CIRCUITOS INTEGRADOS- (2020) [acessado em: Março 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tramite-prioritario/Documentos/PrioritriosIIGuiadousurio20200805.pdf>
107. INPI. INPI JA RESOLVEU 100 MIL PEDIDOS DE PATENTES DO BACKLOG (2021) [acesso em 20 de março 2022].Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/central-de-conteudo/noticias/inpi-ja-resolveu-100-mil-pedidos-de-patentes-do-backlog>.
108. IPEN. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares [acesso em 20 de março 2022]. Disponível em:https://www.ipen.br/portal_por/portal/default.php
109. IZIQUE, C. Pedras no caminho: Falta de informação compromete investimentos de empresas em inovação. *Pesquisa FAPESP*, 2007. [acesso em 20 de março 2022].Disponível em:<https://revistapesquisa.fapesp.br/pedras-no-caminho/>.
110. JACOBS, M. Desmistificação da bibliometria, cienciometria, informetria e webometria. In: *11ª Conferência Anual DIS* 2010. p. 1-19.
111. JANNUZZI, A. H. L.; AMORIM, R. D. C. R.; SOUZA, C. G. D. Implicações da categorização e indexação na recuperação da informação tecnológica contida em documentos de patentes. *Ciência da Informação* 2007; 36: 27-34.
112. JOHNSON, B.B.; MARCOVITCH, J. Usos e aplicações de futuros tecnológicos no desenvolvimento nacional: a experiência brasileira. *Previsão Tecnológica e Mudança Social* 1994;45 (1): 1-30.
113. KING, J. L. Patent examination procedures and patent quality. In: COHEN,W. M.,MERRILL, S. A. (Eds). *Patents in Knowledge-Based Economy*.Washington: National Academies Press; 2003.
114. KORBEL, J. O.; STEGLE, O. Effects of the COVID-19 pandemic on life scientists. *Genome biology* 2020; 21(1): 1-5.
115. KRESTEL, R.; CHIKKAMATH, R. ;HEWEL, C.;RISCH, J. A survey on deep learning for patent analysis. *World Patent Information* 2021; 65: 102035.
116. KUPFER, D.; TIGRE, P. B. Modelo SENAI de prospecção: documento metodológico. Capítulo 2: prospecção tecnológica. In: ORGANIZACION INTERNACIONAL DEL TRABAJO CINTERFOR. *Papeles de La Oficina Técnica*. Montevideo: OIT/CINTERFOR 2004; 14.
117. LAMANA, S.; KOVALESKI, J. L. Patentes e o desenvolvimento econômico. In:

118. LI, F.; AWALE, S.; TEZUKA, Y.; ESUMI, H.; KADOTA, S. Study on the constituents of Mexican propolis and their cytotoxic activity against PANC-1 human pancreatic cancer cells. *Journal of Natural Products* 2010; 73 (4): 623-627.
119. LIMA, L. A.; OLIVEIRA, L. P.; DA SILVA TENÓRIO, L. X.; PY-DANIEL, S. S.; FERNANDES, T. L.; GHESTI, G. F.; DA SILVA, M. L. Desenvolvimento Tecnológico e a Maturidade das Pesquisas no Âmbito das Instituições de Pesquisa Científica e Tecnológica (ICT) no Brasil. *Cadernos de Prospecção* 2019; 12(1): 31-31.
120. LIMA, M. A. C.; ALVES, R. E.; TERAÔ, D. Colheita e manuseio na pós-colheita. In: OLIVEIRA, S.M.A.; TERAÔ, D.; DANTAS, S. A. F.; TAVARES, S. C. C. H. Patologia pós-colheita: frutas, olerícolas e ornamentais tropicais. Brasília: Embrapa Informação Tecnológica 2006; 16: 411-439.
121. LINARES, I.M.P.; PAULO, A.F.; PORTO, G.S. Patent-based network analysis to understand technological innovation pathways and trends. *Technology in Society* 2019; 59: 101134.
122. IIO, A.; OHGUCHI, K.; MARUYAMA, H.; TAZAWA, S.; ARAKI, Y.; ICHIHARA, K.; ITO, M. Ethanolic extracts of Brazilian red propolis increase ABCA1 expression and promote cholesterol efflux from THP-1 macrophages. *Phytomedicine* 2012;19(5): 383-388.
123. LIU, L.; LI, Y.; XIONG, Y.; CAVALLUCCI, D. A new function-based patent knowledge retrieval tool for conceptual design of innovative products. *Computers in Industry* 2020;115: 103154.
124. LIU, W.; LIU, X.; QIAO, W. Probabilistic graph-based valuation model for measuring the relative patent value in a valuation scenario. *Pattern Recognition Letters* 2020;138: 204-210.
125. LOPEZ, A. *Normas de produção da Própolis Vermelha de Alagoas*. Mimeo, Documento enviado ao INPI para solicitação da Indicação Geográfica, modalidade Denominação de Origem-Mista, Maceió 2011.
126. LOPEZ, B. G. C. *Análise da composição de amostras de própolis vermelha do Brasil por espectrometria de massas com ionização por eletrospray e cromatografia líquida de ultra-eficiência (UPLC-ESI-MS) e avaliação da atividade antioxidante e antimicrobiana*. Dissertação de Mestrado em Ciências, Universidade Estadual de Campinas, 2014.
127. LOPES, M. D. R. Própolis: uma alternativa para diversificar a produção apícola. *Embrapa Meio-Norte-Artigo de divulgação na mídia (INFOTECA-E)* 2008.
128. LOTTI, C.; CAMPO FERNANDEZ, M.; PICCINELLI, A. L.; CUESTA-RUBIO, O.; MARQUEZ HERNANDEZ, I.; RASTRELLI, L. Chemical constituents of red Mexican propolis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2010; 58(4): 2209-2213.
129. LUSTOSA, S. R.; GALINDO, A. B.; NUNES, L. C.C.; RANDAU, K. P.; NETO, P.J. R. Própolis: atualizações sobre a química e a farmacologia. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 2008; 18(3) 447-454.

130. MACHADO, B. A. S.; CRUZ, L. S.; NUNES, S. B.; GUEZ, M. A. U.; PADILHA, F. F. Estudo prospectivo da própolis e tecnologias correlatas sob o enfoque em documentos de patentes depositados no Brasil. *REVISTA GEINTEC-GESTAO INOVACAO E TECNOLOGIAS* 2012; 2(3): 221-235.
131. MACHADO, B.A.S.; SILVA, R.P.D.; BARRETO, G.D.A.; COSTA, S.S.; SILVA, D.F.D.; BRANDAO, H.N.; PADILHA, F.F. Chemical composition and biological activity of extracts obtained by supercritical extraction and ethanolic extraction of brown, green and red propolis derived from different geographic regions in Brazil. *Plos one* 2016; 11(1): e0145954.
132. MACHADO, M. V. Análise da utilização da técnica de médias móveis no processo de tomada de decisão de investimentos no mercado acionário - curso de pós-graduação lato sensu em finanças e mercado de capitais 2018.
133. MACIAS-CHAPULA, C. A. O papel da informetria e da cienciometria e sua perspectiva nacional e internacional. *Ciência da informação* 1998; 27(2):134-140.
134. MARCUCCI, M. C. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie* 1995; 26(2): 83-99, 1995.
135. MARTINS, J. C. V.; OLIVEIRA, A. M.; MARACAJÁ, P. B. Apicultura e Inclusão Social em Assentamentos de Reforma agrária no município de APODI-RN. In: *Sociedade Brasileira de Economia e Sociologia Rural*. 2006, Fortaleza. Anais XLV Congresso da SOBER, Fortaleza: SOBER, 2006.
136. MARTÍNEZ, H.; JAIME, A.; CAMACHO, J. Análise do perfil da biotecnologia na Colômbia. *Cientometria* 2014;101(3):1789-1804.
137. MARTINEZ-SILVEIRA, M. S.; PINTO JUNIOR, E. P.; DE ARAÚJO, R. F. ; MENDES, A. A. F.; DIELE-VIEGAS, L. M.; PESCARINI, J. M. Impacto da pandemia de COVID-19 no ciclo da informação e comunicação científica. In: Barreto, M. I.; Pinto Junior, E. P.; Aragão, E.; Barral-Netto, M. (org.). *Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais*. Salvador: EdUFBA 2020; 2: 2-36.
138. MASSARO, F.C.; BROOKS, P.R.; WALLACE, H.M.; NSENGIYUMVA, V.; NAROK AI, L.; RUSSELL, F. D. Effect of Australian propolis from stingless bees (*Tetragonula carbonaria*) on pre-contracted human and porcine isolated arteries. *Plos one* 2013; 8(11): e81297.
139. MAUKSCH, S.; HEIKO, A.; GORDON, T. J. Who is an expert for foresight? A review of identification methods. *Technological Forecasting and Social Change* 2020; 154: 119982.
140. MAYERHOFF, Z. D. V. L. Uma análise sobre os estudos de prospecção tecnológica. *Cadernos de prospecção* 2008; 1(1): 7-9.
141. MENDONÇA, L.S.D.; MENDONÇA, F.M.R.D.; ARAÚJO, Y.L.F.M.D.; ARAÚJO, E.D. D.; RAMALHO, S.A.; NARAIN, N.; CARDOSO, J.C. Chemical markers and antifungal activity of red propolis from Sergipe, Brazil. *Food Science and Technology* 2015; 35(2):291-298.
142. MONTENEGRO, K.B.M. *Transferência de tecnologia: análise e proposição de estratégia para aperfeiçoar a interação IPPS/universidades-empresas com vistas à*

- inovação em saúde* [Dissertação]. Rio de Janeiro:Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP); 2011.
143. MORAES, E. A. P.; RODRIGUES, F. C. R.; DE OLIVEIRA, J. G.; COSTA, K. C. B.; DUQUE, L. P.; FARIA, P. B. C. D.; DE MELLO, R. F. A. Valoração de ativos intelectuais. *Revista Vianna Sapiens* 2021; 12(1): 69-95.
 144. MOROSINI, M. C. Internacionalização na produção de conhecimento em IES brasileiras: cooperação internacional tradicional e cooperação internacional horizontal. *Educação em revista* 2011; 27:93-112.
 145. MOTIWALA, M.; KUMAR, R.; AJMERA, S.; LILLARD, J.; SAAD, H.; SCHULTZ, A.; FRASER, B.; WALLACE, D.; NORRDAHL, S.; AKINDURO, O.; ORAVEC, C.; XU, R.; JIMENEZ, B.; JUSTO, M.; HARDEE, J.; YUNIS, Y.; GUNGOR, B.; WHITAKER, J.; JR, P. K. Inovação, royalties e introdução do Índice de Hirsch de Patentes na Neurocirurgia Acadêmica dos EUA. *Neurocirurgia Mundial* 2020; 137: 395-405.
 146. MUSCIO, A. O que impulsiona o uso de escritórios de transferência de tecnologia pela universidade? Provas da Itália. *The Journal of Technology Transfer* 2010; 35 (2): 181-202.
 147. NASCIMENTO, R.; SPEZIALI, M. PATENTOMETRIA. *Encontro Internacional de Gestão, Desenvolvimento e Inovação (EIGEDIN)* 2020; 4(1).
 148. NASCIMENTO, T. S.; SILVA, I. S.; ALVES, M. C. M.; GOUVEIA, B. B.; BARBOSA, L. M. R.; MACEDO, T. J.; LIMA-VERDE, I. B. Effect of red propolis extract isolated or encapsulated in nanoparticles on the in vitro culture of sheep preantral follicle: Impacts on antrum formation, mitochondrial activity and glutathione levels. *Reproduction in Domestic Animals* 2018; 54(1): 31-38.
 149. NEGRI, F.; CAVALCANTE, L. R.; ALVES, P. F. Relações universidade-empresa no Brasil: o papel da infraestrutura pública de pesquisa. Texto para discussão / Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Brasília : Rio de Janeiro : Ipea. 2013. 41p.
 150. NOGUEIRA, M. A.; DIAZ, M. G.; TAGAMI, P. M.; LORSCHIDE, J. Atividade microbiana de óleos essenciais e extratos de própolis sobre bactérias cariogênicas. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada* 2007; 28(1): 93-97.
 151. NUNES, L. C. C.; GALINDO, A. B.; DE DEUS, A. S. O.; RUFINO, D. A.; RANDAU, K. P.; XAVIER, H. S.; CITÓ, A. M. G. L.; NETO, P. J. R. Variabilidade sazonal dos constituintes da própolis vermelha em bioatividade em *Artemia salina*. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 2009; 19(2B): 524-529.
 152. OLIVEIRA, J. F. G. D.; TELLES, L. O. O papel dos institutos públicos de pesquisa na aceleração do processo de inovação empresarial no Brasil. *Revista Usp* 2011; (89): 204-217.
 153. ORGANIZACIÓN MUNDIAL PROPIEDAD INTELECTUAL (OMPI). Titularidad de la propiedad intelectual: como evitar controversias. *Revista de la OMPI*, Dic. 2002.
 154. PAIVA, P. H. A.; SHIKI, S. F. N. Método de valoração de patentes para o NIT – UFSJ. *Conexão Ci & Tecnol.* Nov 2017; 11(3): 84-92.

155. PARANHOS, J.; CATALDO, B.; PINTO, A. C. D. A. Criação, institucionalização e funcionamento dos núcleos de inovação tecnológica no Brasil: Características e desafios. *REAd. Revista Eletrônica de Administração (Porto Alegre)* 2018; 24:253-280.
156. PARANHOS, R. D. C. S.; RIBEIRO, N. M. Importância da prospecção tecnológica em base em patentes e seus objetivos da busca. *Cadernos de prospecção* 2018; 11(5): 1274.
157. PARK, Y. K.; ALENCAR, S. M.; SCAMPARINI, A. R. P.; AGUIAR, C. L. Própolis produzida no sul do Brasil, Argentina e Uruguai: Evidências fitoquímicas de sua origem vegetal. *Ciência Rural* 2002; 32(6):997–1003.
158. PARR, R.; SMITH, G. V. Quantitative methods of valuing intellectual property. In: SIMENSKY, M.; BRYER, L. G. The new role of intellectual property in commercial transactions. New York: John Wiley 1994; 39-68.
159. PEREIRA, A.D.S.; SEIXAS, F.R.M.S.; AQUINO NETO, F.R.D. Própolis: 100 anos de pesquisa e suas perspectivas futuras. *Química nova* 2002; 25(2): 321-326.
160. PEREIRA D.V.F. Análise da valoração de tecnologias nas universidades federais do centro-oeste [Dissertação]. Campo Grande (MS): Universidade Federal do Mato Grosso do Sul; 2013.
161. PEREIRA, D.S.; FREITAS, C.I.A.; FREITAS, M.O.; MARACAJPA, P.; DA SILVA, J.B.A.; DA SILVA, R.A.; DA SILVEIRA, D.C. Histórico e principais usos da própolis apícola. *Agropecuária Científica no Semiárido*, v. 11, n. 2, p. 1-21, abr./jun. 2015.
162. PITA, A.C. Análise do valor e valoração de patentes: método e aplicação no setor petroquímico brasileiro. São Paulo: Escola Politécnica, Universidade de São Paulo; 2010.
163. PITKETHLY, R. A avaliação de patentes: uma revisão dos métodos de avaliação de patentes com consideração de métodos baseados em opções e o potencial para pesquisas adicionais. *Trabalhos de Pesquisa em Estudos de Gestão-Universidade de Cambridge Judge Institute of Management Studies* 1997.
164. POJO, S.D.R.; VIDAL, V.S.; ZEN, A.C.; BARROS, H.M. of Intellectual Property in Brazilian Universities: a Multiple Case Study. *International Association for Management of Technology-IAMOT*, 2013;1-28.
165. QUINTELLA, C. M. A revista cadernos de prospecção e os níveis de maturidade de tecnologias (TRL). *Cadernos de Prospecção* 2017; 10(1): 1-1
166. QUINTELLA, C. M.; MEIRA, M.; KAMEI, A. G.; TANAJURA, A. S.; DA SILVA, H. R. G. Prospecção tecnológica como uma ferramenta aplicada em ciência e tecnologia para se chegar à inovação. *Revista Virtual de Química* 2011; 3(5):406-415.
167. QUINTELLA, C. M.; TEODORO, A. F. D. O.; FREY, I. A.; GHESTI, G. F.; BRAGA, M.; DOS ANJOS, S. S. N. Valoração de ativos de propriedade intelectual.

Josealdo Tonholo (Org.), Cristina M. Quintella (Org.) *CONCEITOS E APLICAÇÕES DE TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA*. 1ed. Salvador, BA, Brasil: Editora do Instituto Federal da Bahia (EDIFBA) 2019; 1: 139-178.

168. RAUTENBERG, S.; MOTYL, S. K.; BURDA, A. C.; SILVÉRIO, A.; MOURA, F. M. D. Dados abertos conectados e gestão do conhecimento: estudos de caso cientométricos em uma universidade brasileira. *Perspectivas em Ciência da Informação* 2017;22(3):116-142.
169. REIS, J.H.D.O.; BARRETO, G.D.A.; CERQUEIRA, J.C.; ANJOS, J.P.D.; ANDRADE, L.N.; PADILHA, F.F *et al.* Avaliação do perfil antioxidante e atividade citotóxica de extratos de própolis vermelha de diferentes regiões do nordeste do Brasil obtidos por extração convencional e assistida por ultrassom. *PloS um* 2019; 14 (7): e0219063.
170. RIBEIRO, D. L.; LINS, S. J. O.; ALMEIDA, S.; SOUZA, A.; TELES, E. O. Avaliação de Empresas pelo Método do Fluxo de Caixa Descontado (FCD): Um estudo em uma Startup na área de Biofármacos. *Cadernos de Prospecção*. Salvador 2018; 11(3): 705-722
171. RIBEIRO, D. R.; ALVES, Â. V. F.; SANTOS, E. P.; PADILHA, F. F.; GOMES, M.Z.; RABELO, A. S *et al.* Inhibition of DMBA- induced oral squamous cells carcinoma growth by brazilian red propolis in rodent model. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2015; 117(2):85-95.
172. RIBEIRO, J. S. D. A. N.; CALIJORNE, M. A. S.; JURZA, P. H.; ZIVIANI, F.; DE RAMOS NEVES, J. T. Gestão do conhecimento e desempenho organizacional: integração dinâmica entre competências e recursos. *Perspectivas em Gestão & Conhecimento* 2017; 7: 4-17.
173. RIBEIRO, N. M. Prospecção Tecnológica. vol. 1. Salvador: IFBA, FORTEC (Coleção PROFNIT) 2018. Disponível em:
<https://profnit.org.br/wp-content/uploads/2018/08/PROFNIT-Serie-Prospeccao-Tecnologica-Volume-1-1.pdf>.
174. RICKETSON, S. The Future of the Traditional Intellectual Property Conventions in the Brave New World of Trade-Related Intellectual Property Rights. *International Review of Industrial Property and Copyright Law* 1995; 26(6):872-899.
175. RUAS, T. L.; PEREIRA, L. Como construir indicadores de ciência, tecnologia e inovação usando Web of Science, Derwent World Patent Index, Bibexcel e Pajek?. *Perspectivas em Ciência da Informação* 2014;19(3): 52-81.
176. RUFATTO, L. C.; DOS SANTOS, D. A.; MARINHO, F.; HENRIQUES, J. A. P.; ELY, M. R.; MOURA, S. Red propolis: Chemical composition and pharmacological activity. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2017;7(7):591-598.
177. SALATINO, A.; SALATINO, M. L. F. Brazilian red propolis: Legitimate name of the plant resin source. *MedCrave* 2018; 6(1): 21–22.
178. SAMPAT, B. N.; MOWERY, D. C.; ZIEDONIS, A. A. Changes in university patent quality after the Bayh–Dole act: a re-examination. *International Journal of Industrial Organization* 2003; 21(9), 1371-1390.

179. SANCHES, E. A.; BARBALHO, S. C. M.; MARTIN, A. R. Incentivos fiscais à inovação no Brasil: evolução da Lei do Bem 2017. XXXVII ENCONTRONACIONAL DE ENGENHARIA DE PRODUÇÃO. 2017,Joinville. **Anais...** Joinville: 2017.p.1-16.
180. SANTANA G.F. O poder da previsão da análise técnica. São Paulo -Brasil [Dissertação].Programa de Pós-Graduação em Economia: Fundação Getúlio Vargas, São Paulo; 1997.
181. SANTOS, D.T.E. 5 aprendizados sobre Valoração de Tecnologias. E-book Pris, 2016.[acessado em 19 maio 2022] disponível em: <https://pris.com.br/blog/5-aprendizados-sobre-valoracao-de-tecnologias/>
182. SANTOS, D.T.E.; SANTIAGO, L. P. Avaliar x valorar novas tecnologias: desmistificando conceitos. Minas Gerais: UFMG, 2008a.Arvanitis, S., Sydow, N.,& Woerter, M. Do specific forms of university-industry knowledge transfer have different impacts on the performance of private enterprises? An empirical analysisbased on Swiss firm data. The Journal of Technology Transfer 2008.
183. SANTOS, D. T. E.; SANTIAGO, L. P. Métodos de valoração de tecnologias. BeloHorizonte: Laboratório de Apoio à Decisão e Confiabilidade, Departamento de Engenharia de Produção, Universidade Federal de Minas Gerais, 2008.
184. SANTOS, G. A.; MACHADO, G. J.; DE ALMEIDA JUNIOR, R. A.; SOUSA, M. S. Internet of Things (IOT): um cenário guiado por patentes industriais. *Gestão. Org* 2015; 13(3): 271-281.
185. SANTOS, J. S.;DE VASCONCELOS, L. C.; DE OLIVEIRA NATALE, T.; DE FIGUEIREDO, R. D. A. G."Questão social" no brasil: O nordeste e a atualidade da questão regional. *Temporalis* 2012;12(24): 239-261.
186. SANTOS, L. M.;FONSECA, M.S.;SOKOLONSKI, A.R.;DEEGAN, K.R.; ARAÚJO, R. P.; UMSZA-GUEZ *et al.* Propolis: types, composition, biological activities, and veterinary product patent prospecting. *Journal of the Science of Food and Agriculture*2019; 100(4): 1369- 1382.
187. SANTOS,R.N. M.;KOBASHI, N. Y. Bibliometria, cientometria, infometria: conceitos e aplicações. *Tendências da Pesquisa Brasileira em Ciência da Informação* 2009; 2(1):155-172.
188. SCHUBERT A. The Web of Scientometrics-A visão estatística dos primeiros 50volumes da revista. *Cientometria* 2002;53: 3-20.
189. SCHUBERT A. The Web of Scientometrics-A visão estatística dos primeiros 50volumes da revista. *Cientometria* 2002;53: 3-20.
190. SCHUMPETER, J. Capitalismo, socialismo e democracia. Fundo de Cultura, Rio de Janeiro, 1961.
191. SEBRAE. Serviço Brasileiro de Apoio às Micro e Pequenas Empresas. O mercado da Própolis. 2014. Disponível em: < Agronegócio: O Mercado da própolis [acessado em 28 Março 2022.].Disponível em: [http://www.bibliotecas.sebrae.com.br/chronus/ARQUIVOS_CHRONUS/bds/bds.nsf/cdb856e1dedd81e245438b6ba5ea2c4f/\\$File/4612.pdf](http://www.bibliotecas.sebrae.com.br/chronus/ARQUIVOS_CHRONUS/bds/bds.nsf/cdb856e1dedd81e245438b6ba5ea2c4f/$File/4612.pdf).

192. SEBRAE. Serviço Brasileiro de Apoio às Micro e Pequenas Empresas. Agronegócios: Produção de Própolis. Estudo de Mercado. Salvador:2017. [acessado em 19 maio 2022]. Disponível em: <https://www.sebrae.com.br/Sebrae/Portal%20Sebrae/UFs/BA/Anexos/Produ%C3%A7%C3%A3o%20de%20pr%C3%B3polis%20na%20Bahia.pdf>.
193. SENA-LOPES, Â.; BEZERRA, F.S.B.; NEVES, R.N.; PINHO, R.B.; SILVA, M.T.D.O.; SAVEGNAGO, L.; ELY, M.R. *et al.* Chemical composition, immunostimulatory, cytotoxic and antiparasitic activities of the essential oil from Brazilian red propolis. *PLoS One* 2018; 13(2): e0191797.
194. SERAFINI, M. R.; QUINTANS, J. D. S. S.; ANTONIOLLI, Â. R.; DOS SANTOS, M. R.V.; QUINTANS-JUNIOR, L. J. Mapeamento de tecnologias patenteáveis com o uso da hecogenina. *Revista geintec-gestão inovação e tecnologias* 2012; 2(5): 427-435.
195. SFORCIN, J. M. Biological Properties and Therapeutic Applications of Propolis. *Phytotherapy research* 2016; 30(6):894-905.
196. SFORCIN, J. M.; BANKOVA, V.; KUROPATNICKI, A. K. Medical benefits of honeybee products 2017; 2017:1-3.
197. SILVA, B. B.; ROSALEN, P. L.; CURY, J. A.; IKEGAKI, M.; SOUZA, V. C.; ESTEVES, A.; ALENCAR, S. M. Chemical composition and botanical origin of red propolis, a new type of Brazilian propolis. *Evidence-based complementary and alternative medicine* 2008; 5(3), 313-316.
198. SILVA, F.R.G.; MATIAS, T.M.S.; SOUZA, L.I.O.; MATOS-ROCHA, T.J.; FONSECA, S.A.; MOUSINHO, K.C. *et al.* Phytochemical screening and in vitro antibacterial, antifungal, antioxidant and antitumor activities of the red propolis Alagoas. *Revista Brasileira de Biologia* 2019; 79: 452-459.
199. SILVA, I.S.M.; GASPAR, L. M.D.A.C.; ROCHA, A.M.O.; DA COSTA, L.P.; TADA, D.B.; FRANCESCHI, E. *et al.* Encapsulation of red propolis in polymer nanoparticles for the destruction of pathogenic biofilms. *Aaps Pharmscitech* 2020; 21(2): 1-9.
200. SILVA, R. P.; MACHADO, B. A. S.; COSTA, S. S.; BARRETO, G. A.; PADILHA, F. F.; UMSZA-GUEZ, M. A. Aplicação de extrato de própolis em produtos alimentícios: uma prospecção baseada em documentos de patentes. *Revista Virtual de Química* 2016; 8(5).
201. SILVA, R.O. ; ANDRADE, V.M.; RÉGO, E.S.B.; DÓRIA, G.A.A.; LIMA, B.S.; SILVA, F. A. *et al.* Acute and sub-acute oral toxicity of Brazilian red propolis in rats. *Journal of ethnopharmacology* 2015; 170: 66-71.
202. SILVEIRA, N. A propriedade Intelectual e as novas leis autorais. São Paulo; 1998.
203. SINGH, S.; DHIR, S.; DAS, V.M.; SHARMA, A. Bibliometric overview of the Technological Forecasting and Social Change journal: Analysis from 1970 to 2020.

- Technological Forecasting and Social Change* 2020; 154: 119963.
204. SOUZA, D. C. Importância Socioeconômica, In: SOUZA, D.C. (Org.) *Apicultura: Manual do Agente de Desenvolvimento Rural*, Brasília: SEBRAE, 2007. CD-ROM.
205. SOUZA, I.C.L.; NASCIMENTO, M.F.; NETA, R.G.S; SANTOS, J.E.C.; COSTA, L.P.; CARDOSO, J.C *et al.* Effect of the maltodextrin-induced chemical reticulation on the physical properties and healing potential of collagen-based membranes containing Brazilian red propolis extract. *International Journal of Medicine and Medical Sciences* 2013; 5(12): 514-524.
206. SPINAK, E. Indicadores cientométricos. *Ciência da Informação*, Brasília 1998; 27(2):141-148.
207. STIM, R. Intellectual property: patents, trademarks and copyrights. Albany; New York: Delmar Publishers;1994.
208. TANI, H.; HASUMI, K.; TATEFUJI, T.; HASHIMOTO, K.; KOSHINO, H.; TAKAHASHI, S. Inhibitory activity of Brazilian green propolis components and their derivatives on the release of cys-leukotrienes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2010;18(1):151-157.
209. TAZAWA, S.; ARAI, Y.; HOTTA, S.; MITSUI, T.; NOZAKI, T.; ICHIHANA, K. Discovery of a Novel Diterpene in Brown Propolis from the State of Parana, Brazil. *Natural Product Communications* 2016; 11(2):201-205.
210. TEIXEIRA, É. W.; MESSAGE, D.; MEIRA, R. M. S. A.; SALATINO, A. Indicadores da origem botânica da própolis: importância e perspectivas. *Nova Odessa* 2003; 60(1):83–106.
211. TEIXEIRA, R. C.; SOUZA, R. R. O uso das informações contidas em documentos de patentes nas práticas de Inteligência Competitiva: apresentação de um estudo das patentes da UFMG. *Perspectivas em Ciência da Informação* 2013; 18(1): 106-125.
212. TIDD, J.; BESSANT, J.; PAVITT, K. *Gestão da inovação*. 3. ed. Porto Alegre: Bookman; 2008.
213. TOFFOLI, G. A.; FERREIRA, S. M. S. P. Mapeamento da produção científica de pesquisadores brasileiros de ciências da comunicação: período de 2000 a 2009. *Psicologia USP* 2011; 22(2): 399-422.
214. TUKOFF-GUIMARÃES, Y. B.; KNISS, C. T.; MACCARI, E. A.; QUONIAN, L. Valoração de patentes: o caso do núcleo de inovação tecnológica de uma instituição de pesquisa brasileira. *Exacta* 2014; 12(2):161-172.
215. VAN RAAN, A. F. J. Scientometrics: state-of-the-art. *Scientometrics*, 1997;38(1):205-218.
216. VANTI, N. A cientometria revisitada à luz da expansão da ciência, da tecnologia e da inovação. *Ponto de Acesso* 2011;5(3): 5-31.
217. VANTI, N. A. P. Da bibliometria à webometria: uma exploração conceitual dos

- mecanismos utilizados para medir o registro da informação e a difusão do conhecimento. *Ciência da informação* 2002;31:369-379.
218. VASILAKI, A.; HATZIKAMARI, M.; STAGKOS-GEORGIADIS, A.; GOULA, A.M. E.; MOURTZINOS, I. Uma abordagem natural na preservação de alimentos: extrato de própolis como alternativa de sorbato em bebida não carbonatada. *Química de alimentos* 2019; 298: 125080.
 219. VEIGA, R. S.; DE MENDONÇA, S.; MENDES, P.B.; PAULINO, N.; MIMICA, M. J.; LAGAREIRO NETTO, A. A.; LIRA, I. S *et al.* Compostos artepilina C e fenólicos responsáveis pela atividade antimicrobiana e antioxidante da própolis verde e *Baccharis dracunculifolia* DC. *Revista de microbiologia aplicada* 2017; 122(4), 911-920.
 220. VIDAL, M. D. F. Potencial da produção de própolis no Nordeste 2021.
 221. VIEIRA, C.P. Technological innovation and regional development: the territorial dimensions of law of technological innovation. Master's thesis 2008.
 222. WAINER, J.; VIEIRA, P. Avaliação de bolsas de produtividade em pesquisa do CNPq e medidas bibliométricas: correlações para todas as grandes áreas. *Perspectivas em ciência da informação* 2013;18 (2): 60-78.
 223. WATERS, L. Inimigos da esperança: publicar, parecer e o eclipse da erudição. São Paulo: Unesp;2006.
 224. WORLD INTELLECTUAL PROPERTY INDICATORS – 2012 [acessado em 25 fevereiro 2022.].Disponível em: https://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/wipo_pub_econstat_wp_5.pdf. Ac2022.
 225. XIAOJUN HUA RR, JIN CHENA. No definição de gerações de citações anteriores e posteriores. *J Informetr* 2011;5: 27-36.
 226. YAMAMOTO, O.; TOURINHO, E.; BASTOS, A. V. B.; MENANDRO, P. Produção científica e “produtivismo”: há alguma luz no final do túnel? *Revista Brasileira de Pós-Graduação* 2012; 9(18): 727-750.
 227. YIGITCANLAR, T.; SABATINI-MARQUES, J.; DA-COSTA, E. M.; KAMRUZZAMAN, M.; IOPPOLO, G. Stimulating technological innovation through incentives: Perceptions of Australian and Brazilian firms. *Technological Forecasting and Social Change* 2019;146: 403-412.
 228. ZAREI, M.; JAFARIAN, A. H.; HARANDI, A.; JAVIDI, M.; GHARECHAHI, M. Evaluation of the expression of VIII factor and VEGF in the regeneration of non- vital teeth in dogs using propolis. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 2017; 20(2):172–177.

ANEXO A. EVOLUÇÃO ANUAL DE PATENTES DEPOSITADAS NAS BASES INPI E ESPACENET

Ano	Número de Pedido	Título
2018	BR 10 2018 009198 0 A2	CURATIVO CONTENDO PRÓPOLIS VERMELHA, PROCESSO DE OBTENÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, APLICAÇÃO NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE FERIDAS
2018	BR 10 2018 003663 7 A2	SOLUÇÃO COLUTÓRIA CONTENDO PRÓPOLIS VERMELHA PARA COMBATE DE INFECÇÕES DA CAVIDADE BUCAL
2017	BR 10201702122 9-7 A2	DESENVOLVIMENTO DE GEL INCORPORADOS COM PRÓPOLIS VERMELHA BRASILEIRA PARA CONTROLE DE MICRORGANISMOS DÉRMICOS FACIAIS
2017	BR 10201701109 7-4	DESENVOLVIMENTO DE DENTIFRÍCIOS INCORPORADOS COM PRÓPOLIS VERMELHA BRASILEIRA ASSOCIADOS A ARGININA, FLÚOR E HIDROXIAPATITA PARA CONTROLE DE MICROORGANISMOS ORAIS
2017	BR 10201700213 3-5A2	USO DO MICROENCAPSULADO DE PRÓPOLIS VERMELHA COMO BIOPRODUTO COM AÇÃO ANTI-HIPERTENSIVA, HIPOTENSORA, ANTI-HIPERTRÓFICO, VASORRELAXANTE E ANTIOXIDANTE
2016	BR 10 2016 030857 7 A2	PROCESSO DE OBTENÇÃO DE MEMBRANAS BIOPOLIMÉRICAS MUCOADESIVAS COM INCORPORAÇÃO DE EXTRATO DE PRÓPOLIS VERMELHA E PRODUTO OBTIDO
2016	BR 10201602294 0-5 A2	QUITOSINATOS DE PRÓPOLIS VERMELHA, PROCESSO DE OBTENÇÃO DE QUITOSINATOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS E USOS
2016	BR 10 2016 016995 0 A2	FORMULAÇÃO ANTIPARASITÁRIA A PARTIR DE ÓLEO ESSENCIAL DE PRÓPOLIS VERMELHA BRASILEIRA
2016	BR 10 2016 016971 2 A2	FORMULAÇÃO ADJUVANTE CONTENDO ÓLEO ESSENCIAL DE PRÓPOLIS VERMELHA BRASILEIRA E USO NA COMPOSIÇÃO DE VACINAS
2016	BR 10 2016 016742 6 A2	ADJUVANTE DE PRÓPOLIS VERMELHA BRASILEIRA E SEU USO EM UMA VACINA RECOMBINANTE DE SUBUNIDADE
2015	BR 10201503301 8-9 A2	PROCESSO PARA OBTENÇÃO DE 7-HIDROXI-4'-METOXIISOFLAVONA (FORMONONETINA) A PARTIR DO FRACIONAMENTO DE PRÓPOLIS VERMELHA PELA EXTRAÇÃO COM LÍQUIDOS PRESSURIZADOS
2015	BR 10201503303	PROCESSO DE OBTENÇÃO E COMPOSIÇÃO DE NANOENCAPSULADOS DE EXTRATO DE

	1-6 A2	PRÓPOLIS VERMELHA
2015	BR 10201503175 3-0A2	COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SEMISSÓLIDA DE EXTRATO DE PRÓPOLIS VERMELHA DE ALAGOAS (PVA) COMBINADA AO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA INJETÁVEL E SEU USO NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR
2015	BR 10201501752 8-0 A2	MÉTODO DE UTILIZAÇÃO E COMPOSIÇÃO À BASE DE EXTRATO HIDROALCÓOLICO DE PRÓPOLIS VERMELHA, A BASE DE ISOFLAVONAS, ÁCIDOS ORGÂNICOS COM EFEITO QUIMIOPREVENTIVO E QUIMIOTERÁPICO EM NEOPLASIAS MALIGNAS
2015	BR 10201501324 1-7 A2	FORMULAÇÃO FOTOPROTETORA A BASE DE PRÓPOLIS VERMELHA
2019	BR 10201901878 9-1 A2	FORMULAÇÃO CONTENDO EXTRATO DE PRÓPOLIS VERMELHA PARA TRATAMENTO DE DISCINESIAS TARDIAS INDUZIDAS POR LEVODOPA
2015	BR 10201502116 5-1 A2	IOGURTES ENRIQUECIDOS COM EXTRATO DE PRÓPOLIS VERMELHA, PROCESSO DE OBTENÇÃO DE IOGURTES E USO DOS MESMOS
2019	BR 10 2019 016726 2 A2	BIOFILME COMESTÍVEL ENRIQUECIDO COM PRÓPOLIS VERMELHA, PROCESSO DE OBTENÇÃO, COMPOSIÇÃO E APLICAÇÃO NA PRESERVAÇÃO DE FRUTAS E HORTALIÇAS
2019	BR 10201902647 0-5 A2	PROCESSO DE EXTRAÇÃO OTIMIZADO DOS COMPOSTOS DE BAIXA POLARIDADE DA PRÓPOLIS VERMELHA POR LÍQUIDOS PRESSURIZADOS E PRODUTO OBTIDO
2012	JP20120770 42A	ANTI-SACCHARIFICATION AGENT
2014	US10596204 B2	USO DE PRÓPOLIS NO COMBATE A CONDIÇÕES PATOLÓGICAS ASSOCIADAS À OBESIDADE
2017	KR10204161 5B1	UM MÉTODO DE USAR PRÓPOLIS MISTURADO COM OUTRAS ORIGENS E UMA COMPOSIÇÃO PARA ALIMENTOS FUNCIONAIS SAUDÁVEIS CONTENDO PRÓPOLIS
2020	KR10213555 1B1	UMA COMPOSIÇÃO COSMÉTICA COMPREENDENDO O EXTRATO DE PRÓPOLIS VERMELHA TENDO FORMONONETINA COMO UM COMPOSTO FABRICANTE COM EXCELENTE EFEITO ANTIENVELHECIMENTO

APÊNDICE A. ARTIGO CIENTÍFICO

Biological activities of Brazilian red propolis: a systematic review

Amanda de Jesus Santos¹, Agenor Gomes dos Santos-Neto², Carlisson Ramos Melo³, Maria Luíza Jacinto Gonçalves⁴, Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque-Júnior^{5,6}

¹ Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes, Aracaju/SE, Brasil, amandasantos1819@hotmail.com

² Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes, Aracaju/SE, Brasil, agenor.biomedico@gmail.com

³Doutor em Ciências. Estagiário de Pós-Doutoramento. Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes, Aracaju/SE, Brasil, carlisson_melo@hotmail.com

⁴Universidade Tiradentes, Aracaju/SE, Brasil, malujacinto@gmail.com

⁵ Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes, Aracaju/SE, Brasil,ricardo.patologia.aju@gmail.com

⁶Instituto de Tecnologia e Pesquisa, Aracaju/SE, Brasil,ricardo.patologia.aju@gmail.com

ABSTRACT

The extracts obtained from Brazilian red propolis (BRP) have shown a variety of biological properties, making them suitable candidates to develop natural product-derived drugs or functional food in health promotion. Due to the diversity in results reported, the objective of this work was to carry out a systematic review of the scientific production of the biological activities of BRP. Electronic databases (PubMed and Science Direct) were consulted using combinations of the keywords red propolis, herbal medicine, pharmacological activity, pharmacological properties, and biological activity. The variables observed were the geographic region of origin, extraction method, chemical composition, and biological activity. A total of 70 articles met the inclusion/exclusion criteria, most of them using red propolis from the state of Alagoas (67,14%). The hydroalcoholic (50%) and ethanolic (38,57%) extracts were the most used. *In vitro* trials constituted the majority of the studies (61,42%), followed by *in vivo* experiments (30%), while 8.57% of the studies carried out both phases. None of the studies addressed the clinical phase. Formononetin, Biochanina, Vestiol, Neovestiol, Daidzein, Liquiritigenin, Is liquiritigenin, Gallic acid, Medicarpine, and Kaempferol were the most commonly identified compounds. Most of the studies demonstrated the antibacterial and antitumor activities of BRP (28.5% each), followed by anti-inflammatory (11.4%), antioxidant (8.5%), antifungal (7.14%), antiparasitic (2.8%) and healing properties (2.8%). In conclusion, BRP has a wide spectrum of biological activities related to its chemical composition, which can vary depending on seasonality,

geographic origin, and the extraction technique used. There is still a lack of studies focusing on clinical trials.

Keywords: propolis, flavonoids, bioactivity, natural product, extract.

1. Introduction

Propolis is a complex natural compound consisting of resinous, gummy, and balsamic substances of varying consistency, texture, and color [59]. It is produced by bees of the species *Apis mellifera* from the collection of compounds from various parts of plants, such as flower buds, flowers, shoots, and resinous exudates. The bee makes the mixture of these substances with its salivary secretions, wax, and pollen and uses it to protect the hives against the entry of external invaders, mainly microorganisms [104]. In popular medicine, propolis has been used for centuries due to its numerous pharmacological properties [105]. The use for therapeutic purposes has been accentuated in recent years from studies of their chemical compositions and applicability to health promotion [96,70]. Propolis can be classified into subtypes that vary concerning their coloration, botanical origin, and chemical composition [36]. Red propolis is considered the 13th type of Brazilian propolis and is mainly derived from *Dalbergia ecastophyllum* [59].

The extracts obtained from Brazilian red propolis (BRP) have shown a diversity of biological properties, such as antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory, antifungal, antitumor, healing, antiparasitic, and cytotoxic activity [26,28,37,57,73,87,92]. However, the bioactivity of BRP extracts is modulated according to their chemical composition [24].

The main compounds found in propolis extracts are resins (50%-70%), oils and waxes (30%-50%), pollen (5%-10%), and other chemical compounds such as amino acids, minerals, sugars, vitamins, flavonoids, phenolic compounds, and terpenes [2,7]. Although propolis is mostly composed of resins, the flavonoids, phenols, and aromatic compounds are the most reported and associated with the bioactivity of this product [84]. The chemical composition of propolis can vary with climate and extraction techniques applied [31,48].

The seasonality of the climate has a strong influence on the chemical profile of BRP since it directly influences the presence and chemical composition of different plant species used by bees [11,72]. Studies by [56] showed that higher concentrations of flavonoids and total phenolic compounds were identified in the rainy seasons of Northeast Brazil (June to August). The use of solvents also influences the chemical composition of the extracts. Apolar solvents, such as hexane, lead to obtaining extracts with a chemical composition consisting of saturated and unsaturated aromatic hydrocarbons, ketones, alcohols, ethers, and terpenes [26]. On the other hand, the use of polar solvents, such as alcoholic and hydroalcoholic extracts, has shown a chemical composition rich in phenolic compounds, being the flavonoids formononetin, daidzein, biochanin A, and liquiritigenin its main biological markers [35]. In addition, the use of

special conditions has been used to optimize the extraction of active compounds. For the extraction of polar chemical compounds, the processes described are sequential extraction [31] and supercritical fluid [36,51,81], while for apolar compounds extraction with hexane under high pressure [26].

Thus, this work aims to perform a systematic review to analyze the scientific production on the biological activities of BRP, observing the influence of its geographical region of origin, chemical composition and most used solvents.

Abbreviations
BRPBrazilianredprópolis

2. Methodology

2.1 Search Strategy

This is a prospective systematic review of the literature conducted following the items required by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. The papers were identified in electronic databases (PubMed and Science Direct), using different combinations of the keywords: red propolis, herbal medicine, pharmacological activity, pharmacological properties, and biological activity, using the Boolean operator "AND".

2.2 Study selection and inclusion/exclusion criteria.

All articles in English that contained the term "red propolis" in their titles published until 2021 were included. Articles that were duplicated in the databases or did not contain information that would allow the precise identification of the following variables were excluded: geographical region of the botanical origin of propolis, major chemical components, biological activity, type of solvents, concentrations/doses used, and route of administration.

2.3 Data Extraction

The data were extracted from the selected articles and transcribed to a standardized form specially designed for this purpose. The quality and accuracy of the extracted data were reviewed by two independent researchers, and disagreements were resolved through discussion between the review authors.

Table 1. Summary of the data extracted from the studies conducted with Brazilian red propolis that were used in the systematic review after applying the inclusion and exclusion criteria

Autores (ano)	Atividade biológica	Componentes	Tipo de formulação	Estado	Conclusões
Aldana-Mejía et al., 2021	Antitumor	phenolic compounds, flavones	Hydroalcoholicextract	Bahia	Concentrations of 0.8-6.3 mg/L were safe for the animals, with an LC ₅₀ of 9.37 mg/L. Of the 11 isolated compounds, medicarpin showed a selective cytotoxic effect against the HeLa cell line
Alencar et al., 2007	Antibacterial Antitumor	total polyphenol	Ethanolicextract	Alagoas	Red propolis presents several biological compounds with antioxidant, antimicrobial, and anticancer activities
Almeida et al., 2017	Antibacterial	catechin, epicatechin, caffeic acid, p-coumaric acid, ferulic acid, rutin, lithochirritigenin, quercetin, luteolin, isoliquiritigenin, formonetin, pinocembrin, biochanin a, chrysin	Ethanolicextract	Alagoas	Antibacterial activity against gram-positive and gram-negative bacteria. Gram-positive bacteria were more sensitive than gram-negative bacteria
Almeida et al., 2019	Antioxidant	quercetin; gallic acid	Ethanolicextract	Alagoas	The formulation developed with Permulem TR-1 UVA-UVB Filter 5% Gel was shown to be safe for application on the skin according to the HET-CAM test.

Awale et al., 2008	Antitumor	dihydroxy, dimethoxy, dimethoxy pterocarpan	Methanolicextract	Paraíba	The red propolis extract showed 100% cytotoxicity at a concentration of 12.5 µM. Cell death induced against PANC-1 cells indicated that the death process was not accompanied by fragmentation of DNA, but by a non-apoptotic pathway accompanied by morphological changes of the necrotic type
Barbosa et al., 2016	Repairingeffect	pinocembrine, formononetin, biochanin a	Hydroalcoholicextract	Sergipe	It promoted regenerative responses and accelerated functional recovery after sciatic nerve crush. It can be a complementary therapy for the treatment of nerve injuries.
Batista et al., 2018	Photoprotection	daidzein, formononetin, biochanin a	Hydroalcoholicextract	Alagoas	The management of EHPP has photoprotective activity in a murine model and the protective mechanisms can be related to the antioxidant and anti-inflammatory activity of the compounds present in the extract
Begnini et al., 2014	Antitumor	liquiritigenin, formononetin, medicarpine, biochanin a, retusapurpurin b	Ethanolicextract	Sergipe	The extract has a strong therapeutic agent for bladder cancer

Bezerra et al., 2016	Protective effect	Daidzein a, formononetin, liquiritigenin and biochanin a,	Hydroalcoholic extract	Alagoas	Treatment at 10 mg/kg, reduces gross and histological damage in acetic acid-induced colitis in a rodent model
Bezerra et al., 2020	Immunoprophylaxis	formononetin, isoliquiritigenin, liquiritigenin, medicarpine, biochanin a	Hydroalcoholic extract	Sergipe	It has immunostimulant properties, especially on the cellular immune response, and when used in combination with recombinant rCP01850 protein induces cellular and humoral immune responses.
Boeing et al., 2021	Gastroprotector	vestitol, neovestitol, methylvestitol, medicarpine, oblongifolin ab	Hydroalcoholic extract	Bahia	The present study observed that hydroalcoholic extract of Red Propolis exhibited gastroprotective properties by reducing ethanol/HCl
Botteon et al., 2021	Antibacterial, Antitumor	liquiritigenin, formononetin, vestitol, neovestitol, medicarpine, o-methylvestitol, gutiferone	Hydroalcoholic extract	Bahia	Gold nanoparticles containing the extract showed antimicrobial activities. They showed dose-dependent cytotoxic activity in both T24 and PC-3 cells. In addition, the cytotoxicity was induced by mechanisms associated with apoptosis.
Bueno-Silva et al., 2013 ^a	Anti-inflammatory, Antibacterial	neovestitol, vestitol	Ethanol extract	Alagoas	Neovestitol, vestitol, and extract inhibited neutrophil migration at a dose of 10 mg/kg. It showed antimicrobial activity against <i>Streptococcus mutans</i> ,

					<i>Streptococcus sobrinus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Actinomyces naeslundii</i> .
Bueno-Silva et al., 2015	Anti-inflammatory	neovestitol, vestitol	Ethanolicextract	Alagoas	Significantly reduced LPS-promoted up-regulation of gene transcription in inflammatory signaling demonstrating control of pathological inflammation.
Bueno-Silva et al., 2016b	Anti-inflammatory	formononetin	Ethanolicextract	Alagoas	It is presented as a promising natural anti-inflammatory product whose mechanism seems to be the reduction of leukocyte rolling and adhesion; Release of TNF- α , IL-1 β , CXCL1 / KC, and CXCL2 / MIP-2; CXCL2 / MIP-2-induced chemotaxis and calcium influx
Bueno-Silva et al., 2016a	Antibacterial	formononetin	Ethanolicextract	Alagoas	Seasonality and botanical sources influence the number of chemical compounds in red propolis, changing its antibacterial activity
Bueno-Silva et al., 2017	Anti-inflammatory	formononetin, vestitol, neovestitol, biochanin a, quercetin, liquiritigenin, isoliquiritigenin and daidzein	Ethanolicextract	Alagoas	The study revealed that red propolis extract reduced nitric oxide levels and decreased the release and expression of cytokines and pro-inflammatory genes. Consequently, it reduces the inflammatory process.

Bueno-Silva et al., 2013b	Antibacterial	neovestitol, vestitol	Ethanolicextract	Alagoas	Red propolis is a promising anti-biofilm agent that may be useful to prevent and fight caries.
Carvalho et al., 2020	Antitumor	lupeol terpenes, lupeol acetate, lupenone	Hexanicextract	Alagoas	Hexane-based extracts show cytotoxic activity and antitumor effect against HCT116 and PC3 tumor cell lines.
Cavendish et al., 2015	Antitumor	formononetin	Hydroalcoholicextract	Sergipe	Presented antinociceptive action on inflammatory and neurogenic pain without motor side effects
Corrêa et al., 2017	Healing	catechins, flavonols, chalcones, isoflavones, isoflavans, pterocarpane, bioflavonoids	Hydroalcoholicextract	Alagoas	Oral administration of the extract accelerated the wound healing process. The extract is an effective means, as it reduced inflammatory cytokines. It acceleratedtheclosureofthelesions.
Correa et al., 2020	Photoprotection	gutiferone and xanthochimol, oblongifoline a	Hexanicextract	Minas Gerais	The results demonstrate that topical nanoemulsion containing red propolis extract presentsa feature suitable for topical application, and can be an alternative for the prevention of oxidative skin damage caused by UVA/UVB radiation

Costa et al., 2015	Kidneyinjury	formononetin, biochanin a	Hydroalcoholicextract	Alagoas	Red propolis protects the kidney against acute ischemic renal failure and this protection is associated with reduction of oxidative stress
Costa et al., 2021	Antibacterial	luteolin, quercetin	Hydroalcoholicextract	Pernambuco	The study was the first to test red propolis extract and observe its high antibacterial against bacteria of the <i>Clostridioidesdifficile</i>
Daleprane et al., 2012a	Anti-atherosclerotic	polyphenols	Ethanolicextract	Alagoas	Red propolis extract has therapeutic components against the progression of atherosclerosis. Theymaypresent beneficial actionsontheatheroscleroticlesion.
Daleprane et al., 2012b	Anti-angiogenic	polyphenols	Hydroalcoholicextract	Minas Gerais	The effect of polyphenolic extract reduced migration and sprouting of endothelial cells and attenuated the formation of new blood vessels.It is a potent natural chemopreventive agent by attenuates angiogenic processes.
Dudoit et al., 2020	Antifungal	medicarpine, vestitol, neovestitol, formonetin, liquiritigenin	Hydroalcoholicextract	Alagoas	The extract of red propolis showed antifungal action against <i>Colletotrichum musae</i> .

Fasolo et al., 2020	Antifungal	benzophenones	Hexanicextract	Minas Gerais	The optimized formulation has potential for topical use in the treatment of mucocutaneous fungal infections.
Franchin et al., 2016b	Anti-inflammatory	Neovestitol	Hydroalcoholicextract	Alagoas	The neovestitolhas promising activity in regulating acute and chronic inflammation. The findings demonstrate that neovestitol is an excellent therapy for the treatmentof the inflammatory process.
Franchin et al., 2016a	Anti-inflammatory	Vestitol	Hydroalcoholicextract	Alagoas	The activity of vestitol on neutrophil migration is related to the reduction of calcium influx induced by chemoattractants. The findings show the potential of vestitol as a new substance with anti-inflammatory properties
Frozza et al., 2013	Antitumor Antioxidant	formononetin, isoliquiritigenin, liquiritigenin, medicarpine, biochanin a hesperetin 7- rhamnoglycoside, retusapurpurin b, 6- acetyl-2,2-dimethyl-3- hydroxychroman, 2- hydroxy-4-	Hydroalcoholicextract	Sergipe	The red propolis extract was able to inhibit tumor cell proliferation. Presenting antioxidant and cytotoxic activity, accomplish to inhibits the presence of cancer cells.

		methoxycalcon			
Frozza et al., 2014	Antitumor	formononetin, isoliquiritigenin, liquiritigenin, medicarpine, biochanin a hesperetin 7- rhamnoglycoside, retusapurpurin b, 6- acetyl-2,2-dimethyl-3- hydroxychroman, 2- hydroxy-4- methoxycalcon	Hydroalcoholicextract	Sergipe	Red propolis extract has a high potential to inhibit the growth of cancer cells. Presents the ability to inhibit cell growth, influencing the stages related to the carcinogenesis process
Frozza et al., 2016	Antitumor	formononetin	Hydroalcoholicextract	Sergipe	The chemical compounds present in red propolis extract exert inhibitory effects on carcinogenesis and progression of cancer by inducing apoptosis and inhibiting cell proliferation. Especially the activity of formononetin, which was in higher concentration.
Frozza et al., 2017	Antitumor	vestitol or neovestitol isovestitol, formonetin	Hydroalcoholicextract	Alagoas	The study showed that Brazilian red propolis extract was effective against Hep-2

					cancer cells in vitro
Lio et al., 2010	Antiobesity	daidzein, quercetin, naringenin, biochanin	Ethanolicextract	Alagoas	Can be consumed as a dietary supplement for the prevention and treatment of obesity and obesity-related disorders.
Lio et al., 2012	Anticolesterolemica	formononetin	Ethanolicextract	Alagoas	The extract promotes ApoA-I-mediated cholesterol efflux from macrophages, increasing ABCA1 expression via induction of PPAR γ /LXR
Martins et al., 2018	Antibacterial	quercetin, gallic acid	Hydroalcoholicextract	Paraíba	Effective in reducing Streptococcus mutans colonization by reducing dental enamel demineralization. Based on this, the extract has an effective anti-caries effect
Mendonça et al., 2015	Antitumor	tannins phlobaphenes, catechins, chalcones, aurones, flavonones, flavonols, xanthonenes, pentacyclic triterpenoids, guttiferones	Ethanolicextract	Alagoas	Red propolis has the potential to serve as an anticancer drug
Mendonça et al., 2020	Gastroprotection, Antioxidant	Formononetin	Hydroalcoholicextract	Sergipe	The results obtained indicate the extract and formononetin are

					gastroprotective in acute ulcer models
Miranda et al., 2019	Antibacterial	formononetin, neovestitol, vestitol	Ethanolicextract	Alagoas	The results showed promising antimicrobial properties that may be useful in the control of periodontal disease
Morsy et al., 2013	Antiparasitic, Immunomodulator	vestitol, medicarpine, isoliquiritigenin, formononetin	Ethanolicextract	Alagoas	The results express that red propolis acts on the immune system, raising the levels of leukocytes. The red propolis presents anti-parasitic action and modulates the protein metabolism.
Morsy et al., 2021	Anti-methanogenic	medicarpine, vestitol, formononetin, isoliquiritigenin	Ethanolicextract	Alagoas	Represents a promising natural supplement
Morsy et al., 2016	Metabolicstimulator	vestitol, medicarpine, isoliquiritigenin, formononetin	Ethanolicextract	Alagoas	Can be used as a natural prepartum supplement to support the transition from pregnancy to lactation
Nani et al., 2018	Antitumor	vestitol, neovestitol, isoliquiritigenin	Ethanolicextract	Alagoas	The study evaluated that vestitol has high antioxidant activity. Furthermore, it was observed that isoliquiritigenin was the compound with the highest antimicrobial activity among the compounds tested.

Nascimento et al., 2018 ^a	Antibacterial, Antioxidant	liquiritigenin, pinobanksine, galangin, isoliquiritigenin, formononetin, daidzein, medicarpine, gutiferone and gutiferone b	Hydroalcoholicextract	Alagoas	Presentedantibacterialactivity
Nascimento et al., 2019b	Mitochondrialactivity	formononetin	Ethanolicextract	Alagoas	The use of extract with additive in the <i>in vitro</i> culture of isolated ovine preantral follicles can increase antrum formation, mitochondrial activity, and GSH levels. Among the flavonoids found in the red propolis, the formononetin has antioxidant and antitumor activities.
Neves et al., 2016	Antifungal	formononetin	Ethanolicextract	Pernambuco	Formononetin isolated at the minimum inhibitory concentration of 200 µg/mL and 25 µg/mL, inhibited the growth of <i>Candida ssp</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermides</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , respectively. With high antimicrobial and antifungal activity.

Picolotto et al., 2019	Anti-inflammatory, Antibacterial	formononetin	Hydroalcoholicextract	Alagoas	Cellulose membrane-containing extract accelerates the wound healing process. It exerts a positive effect on the expression of TGF- β , influencing the reduction of inflammation, angiogenesis, and complete re-epithelialization of the lesions at 14 days of treatment.
Pinheiro et al., 2014	Antitumor	propyl gallate; catechin; epicatechin; formononetin;	Hydroalcoholicextract	Sergipe	Oral administration of the extract at a dose of 100 mg/kg had a significant modulating effect on squamous cell carcinoma formation, differentiation, and progression.
Porto et al., 2018	Antibacterial, dental nanocomposite	liquiritigenin, pinobanksin, pinocembrin, isoliquiritigenin, daidzein, formononetin, biochanin a	Hydroalcoholicextract	Alagoas	The red propolis presents a great antimicrobial activity for the main agents causing dental caries <i>Streptococcusmutans</i> , <i>Lactobacillusacidophilus</i> , and <i>Candidaalbicans</i> .
Porto et al., 2021	Light Cured Dental Adhesive	daidzein, liquiritigenin, pinobanksin, isoliquiritigenin, formononetin, pinocembrine, biochanin	Ethanoliceextract	Alagoas	The study observed that the adhesive systems containing quercetin, RES, and BRP can act to preserve dentin collagen due to their potential to neutralize the effect of metalloproteinases without decreasing

		a			μTBS, and as a functional dental material, it may extend the clinical life of adhesive restorations.
Regueira-Neto et al., 2017	Antibacterial	luteolin, quercetin	Hydroalcoholicextract	Pernambuco	The extract combined with Imipenem shows a synergistic effect against <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. It can be used as an adjunct against multidrug-resistant bacterial infections.
Regueira-Neto et al., 2018	Antitumor	apigenin, caffeic acid, chlorogenic acid, ellagic acid, luteolin, p-coumaric acid, quercetin, rutin and vitexin	Hydroalcoholicextract	Alagoas, Pernambuco	The extracts have high cytotoxic activity against leishmaniasis. This activity is related to its bioactive compounds such as quercetin, luteolin, and rutin.
Regueira-Neto et al., 2019	Antibacterial	chlorogenic acid, caffeic acid, ellagic acid, quercetin, luteolin	Hydroalcoholicextract	Alagoas, Pernambuco, Paraíba, Sergipe	The study investigated the antibacterial activity of red propolis associated with commercial drugs. Showing that the association of gentamicin, imipenem and <i>Dalbergia ecastaphyllum</i> resin is more effective against antibacterial action

Reis et al., 2019	Antioxidant, Antitumor	formononetin, kaempferol	Hydroalcoholicextract	Alagoas, Sergipe, Rio Grande do norte, Bahia	The study evaluated the antitumor and antibacterial activity of red propolis. It was possible to observe that the extract was able to act as an antitumor and antibacterial agent. In addition, the author noted major weaknesses <i>onin vivo</i> studies, suggesting that more <i>in vivo</i> studies be used.
Ribeiro et al., 2015	Antitumor	Formononetin	Hydroalcoholicextract	Sergipe	Formononetin was the most relevant compound in the study. With chemopreventive activity in the progression of DMBA-induced epithelial dysplasia
Righi et al., 2011	Antioxidant, Antibacterial	caffeic acid o-4-o-hexoside, volkensiflavone, naringenin-c-hexoside	Methanolicextract	Alagoas	The extract exhibited high antioxidant activity by 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl and β -carotene/linolenic acid assay methods and antimicrobial activity for Gram-positive and Gram-negative bacterias
Rufatto et al., 2018	Antibacterial	liquiritigenin, formononetin, biochanin a	Hydroalcoholicextract	Alagoas	The results obtained indicated an antibacterial potential of the propolis subfractions, due to their ability to inhibit the proliferation of microorganisms.

Santos et al., 2019	Antitumor	gutiferone and/or xanthokimol, (3s)-violanonone, liquiritigenin; biochanin; medicarpine; dressing room	Hexanicextract	Alagoas	The extraction methods enhance the biological activity of red propolis. The study indicated that Brazilian red propolis, especially after fractionation, can produce several cytotoxic activities against cancer cells including colorectal cancer
Santos et al., 2021 ^a	Antibacterial	formononetin, biochanin a isoliquiritigenin, daidzein	Extract Ionic Liquids and Solvents Eutectic	Alagoas	The alcohol-free method has an advantage over other processes in the production of bioactive compounds. This method obtains highly antimicrobials and antioxidant phytochemicals. This is an optimized process in replacement for the conventional extracts produced so far.
Santos et al., 2021 ^b	Antifungal Immunomodulator	formononetin, vestitol, neovestitol, biochanin a, quercetin, liquiritigenin, soliquiritigenin, daidzein	Ethanoliceextract	Alagoas	Propolis can prevent the fungal spread and it can control the excessive inflammatory process.
Scatolini et al., 2018	Antibacterial, Antitumor	Quercetin	Ethanoliceextract	Minas gerais	Propolis extract can be used as a possible antimicrobial agent.
Sena-Lopes et al., 2018	ImmunomodulatorAnti-inflammatory	methyl eugenol	EssentialOil (EO)	Sergipe	EO exhibits a promising level of antiparasitic activity. In addition, it has demonstrated use as a vaccine

					adjuvant, since the administration of the extract together with rCP40 increased IgG production.
Silva et al., 2015	Toxicity	formononetin, daidzein, biochanin	Hydroalcoholicextract	Alagoas	The data suggest more caution in administering high levels of the hydroethanolic extract of red propolis. Withindicationsatdosagesbelow 100mg/kg
Silva et al., 2019	Antibacterial, Antifungal, Antioxidante, Antitumor	flavonones, xanthones, flavonols, aurones chalcones, catechins	Ethanolicextract	Alagoas	Propolis can be considered a potential source of substances with antioxidant, antimicrobial, and antitumor activity.
Silva et al., 2020a	Antibacterial	daidzein, biochanin a, formononetin	Hydroalcoholicextract	Alagoas	Propolis extract can be considered a promising antimicrobial agent against biofilm-forming microorganisms.
Silva et al., 2020b	Antibacterial	phenolic acids, flavan-3-ols (catechins), flavonols, chalcones, isoflavones, isoflavans, pterocarpanes, biflavonoids	Hydroalcoholicextract	Alagoas	The membrane with incorporated extract is very promising for antibacterial activity against Gram-positive bacteria and showed a high antioxidant activity. These membranes had a wide variety of flavonoids integrated into their structure.
Silva et al., 2021	Antiparasitic	liquiritigenin, quercetin, vestitol, isoliquiritigenin, neovestitol,	Ethanolicextract	Alagoas	Brazilian red propolis has anti-helminthic properties against infection

		formononetin, biochanin a			by <i>Schistosoma mansoni</i> the study revealed that propolis applied <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> shows potential anthelmintic properties.
Teles et al., 2015	Renoprotectors	medicarpine and 3- hydroxy-8,9- dimethoxypterocarpane	Ethanolicextract	Alagoas	Red propolis at least partially reduced hypertension, proteinuria, and serum creatinine retention in human beings, as well as glomerular damage and interstitial expansion, reducing renal inflammation and oxidative stress.
Zancanela et al., 2018	Antibacterial	flavonoids	Hydroalcoholicextract	Sergipe, Alagoas	Red propolis extract can be incorporated into membranes NRL for the preparation of wound-healing dressings and antibacterial action.

3. Results and discussion

3.1 Characterization of studies on Brazilian red propolis

Four hundred and five records were found in the online databases, of which 277 were excluded as duplicates. Of the 128 remaining articles, 49 were excluded for not accurately identifying the study variables, and then another nine for not dealing with Brazilian red propolis, leaving 70 articles in the present review (Fig.1).

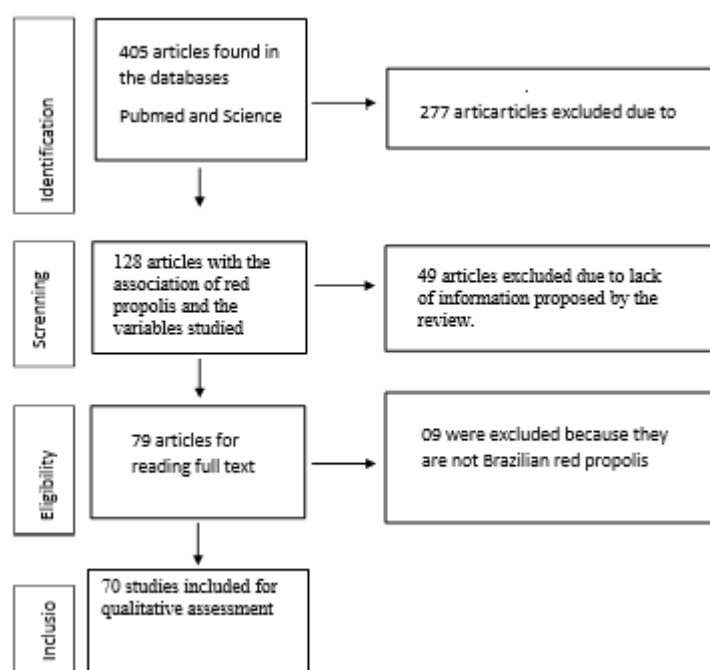


Fig. 1. Flow chart for selection of Red Propolis biological activity studies.

As can be seen in Table 1, most of the selected studies were conducted with red propolis from the Northeastern states of Brazil (94,28%), and most of them used samples from Alagoas state alone or combined with samples from other northeastern Brazilian states (67.14%). The most commonly used BRP extracts were hydroalcoholic (50%) and ethanolic extract (38.57%). Studies using other extracting solvents were rare (11.42%). *In vitro* studies made up the majority of the papers reviewed (61.42%), followed by *in vivo* experiments (30%). Only 8.57% of the selected papers conducted both phases of studies and none of them conducted clinical phase studies.

Table 1. Distribution of the absolute and relative values of studies using BRP according to the place of material collection, solvents of extraction, and type of study performed.

StudyVariables	Absolutevalue (n)	Relative value (%)
Brazilian states of propolis collection		
Alagoas	43	61.42
Sergipe	11	15.71

Pernambuco	3	4.28
Paraíba	2	2.85
Bahia	3	4.28
Minas Gerais	4	5.71
Samples from different states*	4	5.71
Method of asset extraction		
Hydroalcoholic	35	50
Ethanollic	27	38.57
Hexanic	4	5.71
Methanolic	2	2.85
Hydrodistillation (essential oil)	1	1.42
Ionic Liquids (eutectic solvents)	1	1.42
Type of study		
<i>In vitro</i> Experimental Tests	43	61.42
<i>In vivo</i> Experimental Tests	21	30
Both experimental trials	6	8.57

3.2 Chemical characterization of the active constituents extracted from Brazilian red propolis

The literature points out that propolis from the Northeast of Brazil contains phenolic compounds and flavonoids, which are responsible for its high biological potential [68]. Thus, red propolis is the resin of greatest scientific interest for its pharmacological diversity actions. It is worth noting that its consumption has increased substantially in the last few years and its greatest production occurs on the coast of the state of Alagoas, in Brazil [35,83].

It is added that its various biological activities are correlated with its majority compounds. Therefore, our analysis observed that formononetin, biochanin, vestiol, neovestiol, daidzein, liquiritigenin, isoliquiritigenin, gallic acid, medicarpine, and kaempferol are the most cited compounds in the studies surveyed (fig. 2). Several substances identified in BRP samples among which phenolic compounds, terpenes, and sugars have been reported as the main bioactive constituents of this resin [67]. Also, according to the analysis of our study, formononetin is one of the main components present in Brazilian red propolis extract. [82] found that formononetin appears in high concentrations and it is an important chemical marker of red propolis.

Flavonoid compounds are polyphenols that generally have a C6-C3-C6 flavone skeleton in common and the three-carbon bridge between the phenyl groups is usually surrounded by oxygen. Depending on the degree of unsaturation and oxidation of the three-carbon segment (on the C ring), flavonoids are divided into different subclasses (fig.3). Most flavonoids are glycosides of a relatively small number of aglycone and generally water-soluble flavonoids that are present in the vacuoles of plant cells [18,97]. The structural

characteristics and hydroxylation and glycosylation patterns of the flavone skeleton make flavonoids one of the largest and most diverse phytochemical groups, and so the exact number of compounds is difficult to report.

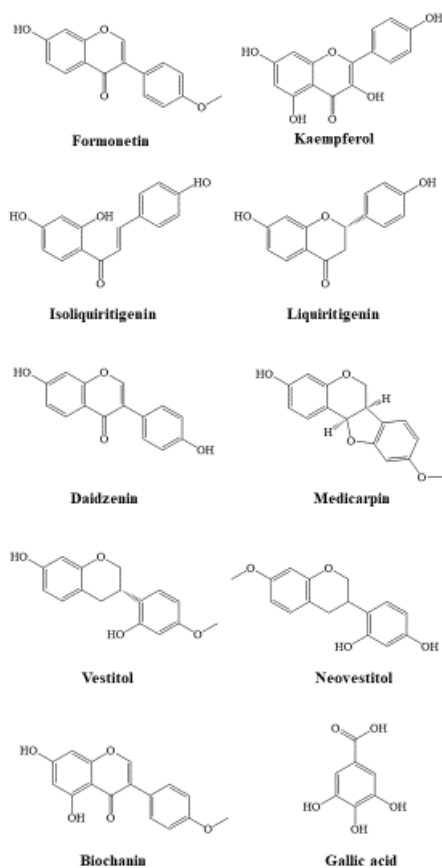


Fig. 2: Chemical structures of compounds isolated from Brazilian Red Propolis extract. Own authorship

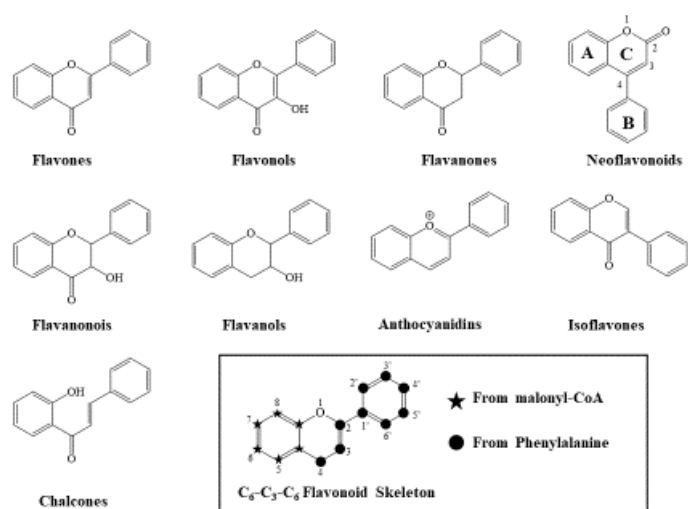


Fig 3: Basic flavonoid structure C₆-C₃-C₆ (left) and flavonoid subgroups (right). Own authorship

3.3 Biological activities attributed to Brazilian red propolis

Several biological activities have been described for Brazilian red propolis. The studies reported here present different extraction solvents, a fact that can influence the chemical composition and bioactivity of the extracts. Some of the studies found make an association between the biological activity and the extraction solvents used.

3.3.1 Anti-inflammatory

In this review, eight studies were found reporting the anti-inflammatory activity of red propolis. In most of them, red propolis from the state of Alagoas was used, with seven of the experiments performed *in vitro*, and one *in vivo*. The major components reported were Formononetin, Vestiol, and Neovestiol.

The therapeutic activities of isoflavonoids for the regulation of the inflammatory process are extensively discussed.[39] found that neovestiol is a compound present in red

propolis extract capable of reducing serum levels of inflammatory cytokines, concluding that this activity can regulate acute and chronic phases of the anti-inflammatory process. The potential anti-inflammatory action of propolis is also recorded in the study by [22] which shows the extract reduces levels of IL1 α , IL1 β , IL4, MCP-1, IL10, IL12p40, IL12p70, IL6, IL13, GM-CSF, G-CSF, RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , and KC.

3.3.2 Antitumor

It was observed that among 20 articles that evaluate the antineoplastic activity of propolis, 17 are experimental laboratory researches *in vitro*, and 3 *in vivo*. Brazilian red propolis extract showed an antiproliferative effect against human laryngeal squamous cell carcinoma (Hep-2), human cervical adenocarcinoma cells (HeLa), and normal human embryonic kidney cells (Hek-293) *in vitro* [46]. For [14] the extract of this resin was able to inhibit seven tumor cell lines include: PC3 (prostate), OVCAR-3 (ovary), K-562 (leukemia), and U251 (glioma) inducing cell death or restricting cell development.[63] point out that the extract of this resin exerts intrinsic mitochondrial apoptotic activity in Hep-2 cells in murine strain models.

Propolis from different geographical origins were reported in the papers, but Sergipe and Alagoas still being the most cited places.[44] highlight the benefits of red propolis extract from the state of Alagoas in the antitumor activity. For [80] the samples obtained in the state of Sergipe and Alagoas hold the best results for antiproliferative activity. These extracts were the only ones capable of inhibiting more than 80% of cell growth for all cancer cell lines. Furthermore, according to the authors, the geographical origin of the propolis significantly influences the distribution of active compounds.

In addition, it was possible to observe that there was more interest in the ethanolic and hydroalcoholic extract. This is reported because this type of method can extract a diversity of compounds making it possible to find new molecules. Also in our study, formononetin was one of the main Brazilian red propolis compounds reported. This isoflavone and its derivatives exhibit potent antiproliferative activities against human tumor cells [47].

3.3.3 Antifungal

In addition, it was possible to observe that there was greater interest in the ethanolic and hydroalcoholic extracts. This is reported because these extracts can extract a diversity of compounds making it possible to find new molecules. Also in our study, formononetin was one of the main Brazilian red propolis compounds reported. This isoflavone and its derivatives exhibit potent antiproliferative activities against human tumor cells [47].

3.3.3 Antifungal.

In this survey, five studies evaluated the antifungal activity of red propolis.[88] observed that the flavonoids present in the propolis extract were able to inhibit the

development of five of the six yeasts tested. Furthermore, the study concluded the antifungal effect is attributed to the different constituents: formononetin, vestiol, neovestiol, biochanin a, quercetin, liquiritinin, isoliquitigenin, and daidzein.

[37] in their *in vivo* and *in vitro* study identified compounds such as medicarpine, formononetin, biochanin A, and methoxylated isoflavones using red propolis from Alagoas and found that these compounds are active against fungal strains. [73] in their research, report antifungal activity of BRP against *Candida albicans* species. Added to this, the extract can be used as an alternative treatment to chemical fungicides in the control of banana crown rot [37].

3.4.3 Antioxidant

Of the 70 scientific articles selected, six evaluated the antioxidant activity of red propolis. All analyses were done *in vitro* experiments and the geographical origin of the propolis was Alagoas and Sergipe. In addition, more interest was observed in hydroalcoholic and ethanolic extractions.

For [100] hydroalcoholic extraction helps to capture a greater number of flavonoids that play a role in antioxidant activity.[101] reaffirm that solvents such as ethanol/water help in the extraction of these compounds, and that these solvents are the most suitable for obtaining biologically active phenolic components. The work of [97] confirms this, as it was observed that the ethanolic extract of red propolis showed 92.4% of antioxidant activity. The antioxidant effect of phenolic compounds on DPPH is due to the hydrogen donating capacity of these substances.

Added to this, the compounds present in propolis extract can intervene in epithelial damage caused by UVA and UVB radiation [29]. In one of their studies, [29] proved that nanoemulsions containing polyprenylated benzophenones (BZP) from red propolis are a promising alternative for inhibiting oxidative stress caused by UVA/UVB Radiation.

3.4.5 Antiparasitic

For antiparasitic activity, two studies analyzed the antiparasitic activity of the ethanolic extract of Brazilian red propolis. One of the studies evaluated the activity of red propolis extract on *Schistosoma mansoni*. [99] proved that a concentration of 25 µg/mL of red propolis extract caused 100% parasite mortality, inferring potential anthelmintic properties against *S. mansoni* infection *in vivo* and *in vitro*. Given the results, the scarcity of studies on the antiparasitic activity is evident, suggesting the need for further research to explore this bioactivity.

3.4.6 Healing

Only two articles used the extract of red propolis as a therapeutic alternative for the healing process, which proved to be effective and can be used in clinical practice for the

treatment of wounds of different etiologies. According to [73], this property is due to the large presence of flavonoids in red propolis extract, which ends up reducing inflammation, thus contributing to the closure of lesions. Furthermore, according to the study, this process is demarcated by the presence of the compound Formononetin present in its extract, which can raise TNF- α levels and accelerate healing.

These results corroborate with [28] who observed wound healing within three days of injury. It was found that the group receiving a daily dose of 100 mg/kg of the propolis extract showed better closure of the lesions with lower levels of IL-6 and TNF- α than the control group. Also, it was observed that the group treated with the extract had fewer neutrophils than the control group after 10 days of treatment. The prolonged presence of neutrophils at the injury site causes delayed wound repair [53]. Therefore, the oral administration of red propolis extract acted to reduce circulating interleukins. For [1] treatment with 100 mg/kg daily of propolis extract reduced oxidative stress, inflammation, proliferation, and impaired lymphocyte migration to chemokines, achieving an immune system benefit in diabetic mice.

One of the papers presented a prototype made by a bacterial cellulose membrane associated with red propolis extracts [73]. This was applied topically and acted to accelerate wound healing in diabetic mice. An increase in the rate of contraction of the lesions, reduction of the clinical signs of inflammation, as well as complete epithelialization of the wounds without the presence of crusts was observed at 14 days.

3.4.8 Antibacterial activity

Most of the papers found evaluated the antibacterial potential of red propolis, highlighting 20 articles indicating a growing interest in this theme. Among the studies found, it was identified a significant number of works carried out with the propolis from the state of Alagoas, followed by those from Pernambuco. Furthermore, the type of *in vitro* experimental study was predominant, and little has been produced with clinical studies.

The literature highlights the antibacterial action of propolis against *Escherichia coli* species, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, and *Salmonella enteritidis*. [4] reported that red propolis from Alagoas stands out for its high therapeutic potential against bacterial infections. [23] found that the extract of propolis from Alagoas inhibited the growth of *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *Staphylococcus aureus*, and *Actinomyces naeslundii* concluding that the extract has properties that modulate the antibacterial activity. In addition, the preventive action against the main agents causing dental caries was also reported for this bioproduct [66, 75].

The time of collection and botanical region of propolis influence its chemical composition and biological activity [73]. However, the different forms of extraction of bioactive compounds from red propolis from the northeastern region of Brazil make it possible to

capture products with greater microorganism inhibitory action [4,87].

4. Conclusion

The study allowed us to identify the areas of greatest scientific interest and which chemical components are of greatest clinical interest. Thus, it was seen that formononetin was one of the most frequently cited chemical constituents in the studies. In addition, it was observed that antibacterial, antitumor, and antioxidant activity were the most evaluated in the studies surveyed. The geographical origin of Brazilian red propolis is mostly from the state of Alagoas in northeastern Brazil. And that the overwhelming majority of scientific articles used the hydroalcoholic and ethanolic extracts in the research. Despite the large number of researches evaluating the biological properties of Brazilian red propolis, there is an absence of clinical studies involving this product. The development of clinical studies is a methodology that provides more safety to the consumer since the market demands more products with guarantees and safety certificates.

Acknowledgements

The present work was carried out with the support of the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel - Brazil (CAPES) - Financing Code 001.

5. References

1. AL GHAMDI, A.A.; BADR, G.; HOZZEIN, W.N.; ALLAM, A.; AL-WAILI, N.S.; AL-WADAAN, M.A et al. Oral supplementation of diabetic mice with propolis restores the proliferation and chemotaxis capacity of B and T lymphocytes for CCL21 and CXCL12, modulating the lipid profile, levels of pro-inflammatory cytokines and oxidative stress. *BMC immunology* 16 (1) (2015)1-14. [https://doi.org/ 10.1186/s12865-015-0117-9](https://doi.org/10.1186/s12865-015-0117-9)
2. ALDANA-MEJÍA, J.A.; CCANA-CCAPATINTA, G.V.; SQUARISI, I.S.; NASCIMENTO, S.; TANIMOTO, M.H.; RIBEIRO, V.P et al. Nonclinical Toxicological Studies of Brazilian Red Propolis and Its Primary Botanical Source. *Chemical Research in Toxicology* 34 (4) (2021) 1024-1033. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00356>
3. ALENCAR, S.M.; OLDONI, T.C.; CASTRO, M.L.; CABRAL, I.S.R.; COSTA-NETO, C.M.; CURY, J.A et al. Chemical composition and biological activity of a new type of Brazilian propolis: red propolis. *Journal of ethnopharmacology* 113 (2) (2007) 278-283. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.06.005>
4. ALMEIDA, E.T.C.; DA SILVA, M.C.D.; OLIVEIRA, J.M.S.; KAMIYA, R.U.; ARRUDA, R.E.; S.; VIEIRA, D.A et al. Chemical and microbiological characterization of tinctures and microcapsules loaded with Brazilian red propolis extract. *Journal of Pharmaceutical Analysis* 7 (5) (2017) 280-287. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2017.03.004>
5. ALMEIDA, W.A.D.S.; ANTUNES, A.D.S.; PENIDO, R.G.; CORREA, H.S.D.G.; DO NASCIMENTO, A.M.; ANDRADE, Â. L et al. Photoprotective activity and increase of SPF in sunscreen formulation using lyophilized red propolis extracts from Alagoas. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 29 (2019) 373-380. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2019.02.003>.
6. ANDRADE, J.K.S.; DENADAI, M.; DE OLIVEIRA, C.S.; NUNES, M.L.; NARAIN, N. Evaluation of bioactive compounds potential and antioxidant activity of brown, green and red propolis from Brazilian northeast region. *Food Res Int.* 101 (2017) 129–138. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.08.066>
7. AHANGARI, Z.; NASERI, M.; VATANDOOST, F. Propolis: chemical composition and its applications in endodontics. *Iranian endodontic journal*, 13 (3) (2018) 285. <https://doi.org/10.22037/iej.v13i3.20994>
8. AYRES, D.C.; MARCUCCI, M.C.; GIORGIO, S. Effects of Brazilian propolis on *Leishmania amazonensis*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 102 (2007) 215-220. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762007005000020>
9. AWALE, S.; LI, F.; ONOZUKA, H.; ESUMI, H.; TEZUKA, Y.; KADOTA, S. Constituents of Brazilian red propolis and their preferential cytotoxic activity against human

- pancreatic PANC-1 cancer cell line in nutrient-deprived condition. *Bioorganic & medicinal chemistry* 16 (1) (2008) 181-189. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.10.004>
10. BANKOVA, V.S.; DE CASTRO, S.L.; MARCUCCI, M.C. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie* 31 (1) (2000) 3-15. <https://doi.org/10.1051/apido:2000102>
 11. BANKOVA, V. Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *Journal Of Ethnopharmacology* 100(1-2) (2005) 114-117. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.05.004>
 12. BARBOSA, R.A.; NUNES, T.L.G.M.; NUNES, T.L.G.M.; PAIXÃO, A.O.D.; NETO, R.B.; MOURA, S et al. Hydroalcoholic extract of red propolis promotes functional recovery and axon repair after sciatic nerve injury in rats. *Pharmaceutical Biology* 54 (6) (2016) 993-1004. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1091844>
 13. BATISTA, C.M.; ALVES, A.V.F.; QUEIROZ, L.A.; LIMA, B.S.; FILHO, R.N. P.; ARAÚJO, A.A.S et al. The photoprotective and anti-inflammatory activity of red propolis extract in rats. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 180 (2018) 198-207. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.01.028>
 14. BEGNINI, K.R.; MOURA DE LEÓN, P.M.; THUROW, H.; SCHULTZE, E.; CAMPOS, V.F.; MARTINS RODRIGUES, F et al. Brazilian red propolis induces apoptosis-like cell death and decreases migration potential in bladder cancer cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2014 (2014) 1-14. <https://doi.org/10.1155/2014/639856>
 15. BEZERRA, G.B.; DE SOUZA, L.M.; DOS SANTOS, A.S.; DE ALMEIDA, G.K.M.; SOUZA, M.T.S.; SANTOS, S.L et al. Hydroalcoholic extract of Brazilian red propolis exerts protective effects on acetic acid-induced ulcerative colitis in a rodent model. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 85 (2016) 687-696. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.080>
 16. BEZERRA, F.S.B.; REZENDE, A.F.S.; SILVA, M.T.O.; SENA-LOPES, Â.; ROESCH-ELY, M.; HENRIQUES, J.A.P et al. The combination of Brazilian red propolis and recombinant protein rCP01850 in the immunoprophylaxis of *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in mice. *Microbial Pathogenesis* 149 (2020) 104354. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104354>
 17. BOEING, T.; MEJIA, J.A.A.; CCANA-CCAPATINTA, G.V.; MARIOTT, M.; DA SILVA, R.C. M.V.A.F.; DE SOUZA, P et al. The gastroprotective effect of red propolis extract from Northeastern Brazil and the role of its isolated compounds. *Journal of Ethnopharmacology* 267 (2021) 113623. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113623>
 18. BÖHM, H.; BOEING, H.; HEMPEL, J.; RAAB, B.; KROKE, A. [Flavonols, flavone and anthocyanins as natural antioxidants of food and their possible role in the prevention of chronic diseases]. *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft* 37 (2) (1998) 147-163. <https://doi.org/10.1007/pl00007376>

19. BOTTEON, C.E.A.; SILVA, L.B.; CCANA-CCAPATINTA, G.V.; SILVA, T.S.; AMBROSIO, S.R.; VENEZIANI, R.C. S et al. Biosynthesis and characterization of gold nanoparticles using Brazilian red propolis and evaluation of its antimicrobial and anticancer activities. *Scientific Reports* 11 (1) (2021) 1-16. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81281-w>

20. BUENO-SILVA, B.; ALENCAR, S.M.; KOO, H.; IKEGAKI, M.; SILVA, G.V.J.; NAPIMOGA, M.H et al. Anti-inflammatory and antimicrobial evaluation of neovestitol and vestitol isolated from Brazilian red propolis. *Journal of agricultural and food chemistry* 61 (19) (2013) 4546-4550. <https://doi.org/10.1021/jf305468f>

21. BUENO-SILVA, B.; KOO, H.; FALSETTA, M.L.; ALENCAR, S.M.; IKEGAKI, M.; ROSALEN, P.L. Effect of neovestitol-vestitol containing Brazilian red propolis on accumulation of biofilm in vitro and development of dental caries in vivo. *Biofouling* 29 (10) (2013) 1233-1242. <https://doi.org/10.1080/08927014.2013.834050>

22. BUENO-SILVA, B.; KAWAMOTO, D.; ANDO-SUGUIMOTO, E.S.; ALENCAR, S.M.; ROSALEN, P.L.; MAYER, M.P. A. Brazilian red propolis attenuates inflammatory signaling cascade in LPS-activated macrophages. *PLoS One* 10 (12) (2015) e0144954.

23. BUENO-SILVA, B.; KAWAMOTO, D.; ANDO-SUGUIMOTO, E.S.; CASARIN, R.C.V.; ALENCAR, S.M.; ROSALEN, P.L et al. Effects of Brazilian red propolis on peritoneal macrophage activity: nitric oxide, cell viability, pro-inflammatory cytokines and gene expression. *Journal of ethnopharmacology* 207 (2016) 100-107. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2017.06.015>

24. BUENO-SILVA, B.; MARSOLA, A.; IKEGAKI, M.; ALENCAR, S.M.; ROSALEN, P.L. The effect of the seasons on Brazilian red propolis and its botanical source: chemical composition and antibacterial activity. *Pesquisa de produtos naturais* 31 (11) (2017) 1318-1324. <https://doi.org/10.1080/14786419.2016.1239088>

25. BUENO-SILVA, B.; ROSALEN, P.L.; ALENCAR, S.M.; MAYER, M.P.A. Vestitol drives LPS activated macrophages into M2 phenotype through modulation of NF-κB pathway. *Int. Immunopharm.* 82 (2020) 106329. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106329>

26. CAO, X.P.; CHEN, Y.F.; ZHANG, J.L.; VOCÊ, M.M.; WANG, K.; HU, F.L. Mechanisms underlying the wound healing potential of propolis based on its in vitro antioxidant activity. *Phytomedicine* 34 (2017) 76-84. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.06.001>

27. CARVALHO, F.M.D.A.; SCHNEIDER, J. K.; JESUS, C.V.F.; ANDRADE, L.N.; AMARAL, R.G.; DAVID, J.M et al. Brazilian Red Propolis: Extracts Production,

Physicochemical Characterization, and Cytotoxicity Profile for Antitumor Activity. *Biomolecules* 10(5) (2020) 726. <https://doi.org/10.3390/biom10050726>

28. CAVENDISH, R.L.; SANTOS, J.S.; NETO, R.B.; PAIXÃO, A.O.; OLIVEIRA, J.V.; DE ARAUJO, F.D et al. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of Brazilian red propolis extract and formononetin in rodents. *Journal of Ethnopharmacology* 173 (2015) 127-133. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.07.022>
29. CORRÊA, F.R.S.; SCHANUEL, F.S.; MOURA-NUNES, N.; MONTE-ALTO-COSTA, A.; DALEPRANE, J.B. Brazilian red propolis improves skin wound healing by suppressing the inflammation-associated transcription factor NFκB. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 86 (2017) 162-171. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.018>
30. CORREA, L.; DE CARVALHO MEIRELLES, G.; BALESTRIN, L.; DE SOUZA, P.O.; MOREIRA, J.C.F.; SCHUH, R.S et al. In vitro protective effect of topical nanoemulsions containing Brazilian red propolis benzophenones against UV-induced skin damage. *Photochemical & Photobiological Sciences* 19 (10) (2020) 1460-1469. <https://doi.org/10.1039/D0PP00243G>
31. COSTA, C.L.; DE AZEVEDO, C.P.; QUESADA-GÓMEZ, C.; BRITO, GA, DA SILVEIRA REGUEIRA-NETO, M.S.; GUEDES, G.M. et al. Inhibitory effect of Brazilian red propolis on planktonic and biofilm forms of *Clostridioides difficile*. *Anaerobe* 69 (2021) 102322. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2021.102322>
32. COTTICA, S. M.; SABIK, H.; ANTOINE, C.; FORTIN, J.; GRAVELINE, N.; VISENTAINER, J. V.; BRITTEN, M. Characterization of Canadian propolis fractions obtained from two-step sequential extraction. *LWT-Food Science and Technology* 60(1) (2015) 609-614. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2014.08.045>
33. CVEK, J.; MEDIĆ-ŠARIĆ, M.; VITALI, D.; VEDRINA-DRAGOJEVIĆ, I.; ŠMIT, Z et al. Content of essential and toxic elements in samples of Croatian propolis and its tinctures. *Journal of Apiculture Research* 47 (1) (2008) 35-45. <https://doi.org/10.1080/00218839.2008.11101421>
34. DA COSTA, M.F.B.; LIBÓRIO, A.B.; TELES, F.; MARTINS, C.S; SOARES, P.M.G.; MENESES, G.C et al. Red propolis ameliorates ischemic-reperfusion acute kidney injury. *Phytomedicine* 22 (9) (2015) 787-795. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.03.017>
35. DALEPRANE, J.B.; DA SILVA FREITAS, V.; PACHECO, A.; RUDNICKI, M.; FAINE, L. A.; DÖRR, F. A et al. Antiatherogenic and antiangiogenic activities of propolis polyphenols. *The Journal of nutritional biochemistry* 23 (6) (2012) 557-566. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2011.02.012>
36. DALEPRANE, J.B.; SCHMID, T.; DEHNE, N.; RUDNICKI, M.; MENRAD, H.; GEIS, T. et al. Suppression of hypoxia-inducible factor 1α contributes to the antiangiogenic activity of red propolis polyphenols on human endothelial cells. *The Journal of Nutrition* 142 (3) (2012) 441-447. <https://doi.org/10.3945/jn.111.150706>

37. DAUGSCH, A.; MORAES, C.S.; FORT, P.; PARK, Y.K. Brazilian red propolis—chemical composition and botanical origin. *Evidence-based complementary and alternative medicine* 5 (4) (2008) 435-441. <https://doi.org/10.1093/ecam/nem057>
38. DEVEQUI-NUNES, D.; MACHADO, B.A.S.; BARRETO, G. D. A.; SILVA, J.B.; DA SILVA, D.F.; DA ROCHA, J.L.C et al. Chemical characterization and biological activity of six different extracts of propolis through conventional methods and supercritical extraction. *PLoS One* 13 (12) (2018) e0207676. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207676>
39. DUDOIT, A.; MERTZ, C.; CHILLET, M.; CARDINAULT, N.; BRAT, P. Antifungal activity of Brazilian red propolis extract and isolation of bioactive fractions by thin-layer chromatography-bioautography. *Food Chemistry* 327 (2020) 127060. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127060>
40. FASOLO, D.; PIPPI, B.; MEIRELLES, G.; ZORZI, G.; FUENTEFRÍA, A.M.; VON POSER, G. V et al. Topical delivery of antifungal Brazilian red propolis benzophenone-rich extract via optimized cationic lipid nanoemulsions via Box-Behnken Design. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 56 (2020) 101573. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101573>
41. FRANCHIN, M.; COLÓN, D.F.; DA CUNHA, M.G.; CASTANHEIRA, F.V.; SARAIVA, A.L.; BUENO-SILVA, B et al. Neovestitol, an isoflavonoid isolated from Brazilian red propolis, reduces acute and chronic inflammation: involvement of nitric oxide and IL-6. *Scientific Reports* 6 (1) (2016) 1-12. <https://doi.org/10.1038/srep36401>
42. FRANCHIN, M.; COLON, D.F.; CASTANHEIRA, F.V.; DA CUNHA, M.G.; BUENO-SILVA, B.; ALENCAR, S.M et al. Vestitol isolated from Brazilian red propolis inhibits neutrophil migration in the inflammatory process: elucidation of the mechanism of action. *Journal of natural products* 79 (4) (2016) 954-960. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00938>
43. FROZZA, C.O.S.; GARCIA, C.S.C.; GAMBATO, G.; DE SOUZA, M.D.O.; SALVADOR, M et al. Chemical characterization, antioxidant and cytotoxic activities of Brazilian red propolis. *Food and Chemical Toxicology* 52: (2013) 137-142. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2012.11.013>
44. FROZZA, C.O.S.; DA SILVA RIBEIRO, T.; GAMBATO, G.; MENTI, C.; MOURA, S.; PINTO, P.M et al. Proteomic analysis identifies differentially expressed proteins after red propolis treatment in Hep-2 cells. *Food and Chemical Toxicology*. 63 (2014) 195–204. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.11.003>
45. FROZZA, C.O.S.; BRUM, E.S.; ALVING, A.; MOURA, S.; HENRIQUES, J.A.; ROESCH-ELY, M. LC-MS analysis of Hep-2 and Hek-293 cell lines treated with Brazilian red propolis reveals differences in protein expression. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 68 (8) (2016) 1073-1084. <https://doi.org/10.1111/jphp.12577>
46. FROZZA, C.O.S.; SANTOS, D.A.; RUFATTO, L.C.; MINETTO, L.; SCARIOT, F.J.; ECHEVERRIGARAY, S et al. Antitumor activity of Brazilian red propolis fractions against Hep-2 cancer cell line. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 91 (2017) 951-963. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.027>

47. KUBILIENE, L.; JEKABSONE, A.; ZILIUS, M.; TRUMBECKAITE, S.; SIMANAVICIUTE, D.; GERBUTAVICIENE, R. et al. Comparison of aqueous, polyethylene glycol-aqueous and ethanolic propolis extracts: antioxidant and mitochondria modulating properties. *BMC complementary and alternative medicine* 18(1) (2018) 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2234-5>
48. KUMAR, N.; KK, M.A.; DANG, R.; HUSAIN, A. Antioxidant and antimicrobial activity of Propolis from Tamil Nadu zone. *Journal of Medicinal Plants Research* 2 (12) (2008) 361-364. <https://doi.org/10.5897/JMPR.9000208>.
49. LI, H.; KAPUR, A.; YANG, J.X.; SRIVASTAVA, S.; MCLEOD, D. G.; PAREDES-GUZMAN, J. F. et al. Antiproliferation of human prostate cancer cells by ethanolic extracts of Brazilian propolis and its botanical origin. *International journal of oncology* 31 (3) (2007) 601-606. <https://doi.org/10.3892/ijo.31.3.601>
50. LI, F.; AWALE, S.; TEZUKA, Y.; ESUMI, H.; KADOTA, S. Study on the constituents of Mexican propolis and their cytotoxic activity against PANC-1 human pancreatic cancer cells. *Journal of natural products* 73 (4) (2010) 623-627. <https://doi.org/10.1021/np900772m>
51. IIO, A.; OHGUCHI, K.; INOUE, H.; MARUYAMA, H.; ARAKI, Y.; NOZAWA, Y. et al. Ethanolic extracts of Brazilian red propolis promote adipocyte differentiation through PPAR γ activation. *Phytomedicine* 17 (12) (2010) 974-979. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.03.001>
52. IIO A, OHGUCHI K, MARUYAMA H, TAZAWA S, ARAKI Y, ICHIHARA K, et al. Ethanolic extracts of Brazilian red propolis increase ABCA1 expression and promote cholesterol efflux from THP-1 macrophages. *Phytomedicine* 19(5) (2012) 383–388. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.10.007>
53. MACHADO, B.A.S.; SILVA, R.P.D.; BARRETO, G.D.A.; COSTA, S.S.; SILVA, D.F.D.; BRANDAO, H.N. et al. Chemical composition and biological activity of extracts obtained by supercritical extraction and ethanolic extraction of brown, green and red propolis derived from different geographic regions in Brazil. *Plos one* 11(1) (2016) e0145954. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145954>
54. MARCUCCI, M. C. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie* 26(2) (1995) 83-99. <https://doi.org/10.1051/apido:19950202>
55. MARTIN, P. Wound Healing--Aiming for Perfect Skin Regeneration. *Science* 276 (5309) (1997) 75-81. <https://doi.org/10.1126/science.276.5309.75>
56. MARTINS, M.L.; DE FRANÇA LEITE, K.L.; PACHECO-FILHO, E.F.; DE MIRANDA PEREIRA, A.F.; ROMANOS, M.T.V.; MAIA, L.C. et al. Efficacy of red propolis hydroalcoholic extract in controlling *Streptococcus mutans* biofilm build-up and dental enamel demineralization. *Archives of oral biology* 93 (2018) 56-65. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.05.017>

57. MENDONÇA, I.C.G.; DE MORAES PORTO, I.C.C.; DO NASCIMENTO, T.G, DE SOUZA, N.S.; OLIVEIRA, J.M. S.; ARRUDA, R.E. S et al. Brazilian red propolis: phytochemical screening, antioxidant activity and effect against cancer cells. *BMC ComplementaryandAlternative Medicine*. 2015;15(1):1-12. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0888-9>
58. MENDONÇA, I.C.G.; PORTO, I.C.C.D.M.; DO NASCIMENTO, T.G.; DE SOUZA, N.S.; OLIVEIRA, J.M.D.S.; ARRUDA, R.E.D. S et al. Brazilianredpropolis: phytochemicalscreening, antioxidantactivityandeffectagainstcancer cells. *BMC ComplementaryandAlternative Medicine*15 (1) (2015) 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0888-9>
59. MENDONÇA, M.A.; RIBEIRO, A.R.; LIMA, A.K.D.; BEZERRA, G.B.; PINHEIRO, M.S.; DE ALBUQUERQUE-JÚNIOR, R. L et al.Redpropolisand its dyslipidemicregulatorformononetin: evaluationofantioxidantactivityandgastroprotectiveeffects in ratmodelofgastriculcer. *Nutrients*12 (10) (2020) 2951. <https://doi.org/10.3390/nu12102951>
60. MIRANDA, S.L.F.; DAMASCENO, J.T.; FAVERI, M.; FIGUEIREDO, L.; DA SILVA, H.D.; ALENCAR, S.M.D.A et al. Brazilian red propolis reduces orange complex periodontopathogens that grow in multispecies biofilms. *Biofouling* 35 (3) (2019) 308-319. <https://doi.org/10.1080/08927014.2019.1598976>
61. MOISE, A.R.; BOBIS, O. Baccharis dracunculifolia and Dalbergia ecastophyllum, main plant sources for bioactive properties in green and red Brazilian propolis. *Plants* 9 (11) (2020) 1619. <https://doi.org/10.3390/plants9111619>
62. MORSY, A. S., ABDALLA, A. L., SOLTAN, Y. A., SALLAM, S., EL-AZRAK, K. E. D. M., LOUVANDINI, H et al. Effect of Brazilian red propolis administration on hematological, biochemical variables and parasitic response of Santa Inês ewes during and after flushing period. *Tropical Animal Health and Production*45(7) (2013) 1609-1618. <https://doi.org/10.1007/s11250-013-0406-3>
63. MORSY, A.S.; SOLTAN, Y.A.; SALLAM, S.M.A.; ALENCAR, S.M.; ABDALLA, A.L. ImpactofBrazilianredpropolisextractonbloodmetabolites, milkproduction, andlamb performance of Santa Inês ewes. *Tropical animal healthandproduction*48 (5) (2016) 1043-1050. <https://doi.org/10.1007/s11250-016-1054-1>
64. MORSY, A.S.; SOLTAN, Y.A.; EL-ZAIAT, H.M.; ALENCAR, S.M.; ABDALLA, A.L. Bee propolis extract as a phytogenic feed additive to enhance diet digestibility, rumen microbial biosynthesis, mitigating methane formation and health status of late pregnant ewes. *Animal Feed Science and Technology*273 (2021) 114834. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2021.114834>
65. NANI, B.D.; FRANCHIN, M.; LAZARINI, J.G.; FREIRES, I.A.; DA CUNHA, M.G.; BUENO-SILVA, B. IsoflavonoidsfromBrazilianredpropolisdown-regulatetheexpressionofcancer-related target proteins: A pharmacogenomicanalysis. *Phytotherapyresearch*32 (4) (2018) 750-754. <https://doi.org/10.1002/ptr.6016>

66. NASCIMENTO, T.G.; ARRUDA, R.E.S.; ALMEIDA, E.T.C.; OLIVEIRA, J.M.S.; BASÍLIO-JÚNIOR, I.D.; PORTO, I.C.C.M. Comprehensive multivariate correlations between climatic effect, metabolite-profile, antioxidant capacity and antibacterial activity of Brazilian red propolis metabolites during seasonal study. *Scientific reports* 9 (1) (2019) 1-16. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54591-3>
67. NASCIMENTO, T.S.; SILVA, I.S.; ALVES, M.C.M.; GOUVEIA, B.B.; BARBOSA, L.M.R.; MACEDO, T.J. Effect of red propolis extract isolated and encapsulated in nanoparticles on the in vitro culture of sheep preantral follicle: Impact on antrum formation, mitochondrial ac. *Reproduction in Domestic Animals* 54 (1) (2019) 31-38. <https://doi.org/10.1111/rda.13347>
68. NEVES, M.V.M.D.; SILVA, T.M.S.D.; LIMA, E.D.O.; CUNHA, E.V.L.D.; OLIVEIRA, E.D.J. Isoflavone formononetin from red propolis acts as a fungicide against *Candida* sp. *Brazilian journal of microbiology* 47 (1) (2016) 159-166. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2015.11.009>
69. NUNES, L. C. C.; GALINDO, A. B.; DEUS, A. D. S. O. D.; RUFINO, D. A.; RANDAU, K. P.; XAVIER, H. S. et al. Seasonal variability of red propolis constituents and bioactivity in *Artemiasalina*. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 19 (2009) 524-529. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2009000400003>
70. OLDONI, T.L.C.; CABRAL, I.S.; D'ARCE, M.A.R.; ROSALEN, P.L.; IKEGAKI, M.; NASCIMENTO, A.M et al. Seasonal variability of red propolis constituents and bioactivity in *Artemiasalina*. *Separation and Purification Technology* 77 (2) (2011) 208-213. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2010.12.007>
71. OMAR, R.M.; IGOLI, J.; GRAY, A.I.; EBILOMA, G.U.; CLEMENTS, C.; FEARNLEY, J et al. Chemical characterisation of Nigerian red propolis and its biological activity against *Trypanosoma Brucei*. *Phytochemical Analysis* 27 (2) (2016) 107-115. <https://doi.org/10.1002/pca.2605>
72. 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* (2017) 1-22. <https://doi.org/10.1155/2017/1259510>
73. PARK, Y. K.; IKEGAKI, M. Preparation of water and ethanolic extracts of propolis and evaluation of the preparations. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry* 62(11) (1998) 2230-2232. <https://doi.org/10.1271/bbb.62.2230>
74. PARK, Y. K., ALENCAR, S. M., SCAMPARINI, A. R. P., & AGUIAR, C. L. Propolis produced in southern Brazil, Argentina and Uruguay: phytochemical evidence of its vegetable origin. *Rural Science* 32(6) (2002) 997-1003. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782002000600013>
75. PICOLOTTO, A.; PERGHER, D.; PEREIRA, G. P.; MACHADO, K. G.; DA SILVA BARUD, H.; ROESCH-ELY et al. Bacterial cellulose membrane associated with red propolis as phytomodulator: Improved healing effects in experimental models of diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 112 (2019) 108640. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108640>
76. PINHEIRO, K.S.; RIBEIRO, D.R.; ALVES, A.V.F.; PEREIRA-FILHO, R.N.; OLIVEIRA, C.R.D.; LIMA, S.O et

al. Modulatory activity of Brazilian red propolis on chemically induced dermal carcinogenesis. *Brazilian Surgical Record* 29 (2014) 111-117. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502014000200007>

77. PORTO, I.C.C.M.; DE ALMEIDA, D.C.C.; COSTA, G.V. C. O.; DONATO, T.S.S.; NUNES, L.M.; DO NASCIMENTO. T.G et al. Mechanical and aesthetics compatibility of Brazilian red propolis micellar nanocomposite a. *BMC complementary and alternative medicine* 18 (1) (2018) 1-17. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2281-y>
78. PORTO, I.C.C.M.; ROCHA, A.B.B.; FERREIRA, I.I.S.; DE BARROS, B.M.; ÁVILA, E.C.; DA SILVA, M.C et al. Polyphenols and Brazilian red propolis incorporated into a total conditioning adhesive system help maintain fixation of the fixation. *Heliyon* 7 (2) (2021) e06237. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06237>
79. REGUEIRA-NETO, M.R.; TINTINO, S.R.; DA SILVA, A.R.P.; COSTA, M.S.; BOLIGON, A.A.; MATIAS, E.F et al. Seasonal variation of Brazilian red propolis: Antibacterial activity, synergistic effect and phytochemical screening fitoquímica. *Food and Chemical Toxicology* 107 (2017) 572-580. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.03.052>
80. REGUEIRA-NETO, M.S.; TINTINO, S.R.; ROLÓN, M.C.; CORONAL, M.C.; VEGA, M.C.; DE QUEIROZ BALBINO, V et al. Antitrypanosomal, antileishmanial and cytotoxic activities of Brazilian red propolis and plant resin of *Dalbergia ecastaphyllum* (L) Taub. *Food and Chemical Tox. Food and Chemical Toxicology* 119 (2018) 215-221. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.04.029>
81. REGUEIRA-NETO, M.S.; RELISON TINTINO, S., DA SILVA, A.R.P.; COSTA, M.S.; OLIVEIRA-TINTINO, C.D.M.; BOLIGON, A.A et al. Comparative analysis of the antibacterial activity and HPLC phytochemical screening of the Brazilian red Propolis and the resin of *Dalbergia ecastaphyllum*. *Chemistry & Biodiversity* 16 (9) (2019) e1900344. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201900344>
82. REIS, J.H.D.O.; BARRETO, G.D.A.; CERQUEIRA, J.C.; ANJOS, J.P.D.; ANDRADE, L.N.; PADILHA, F.F et al. Evaluation of the antioxidant profile and cytotoxic activity of red propolis extracts from different regions of northeastern Brazil obtained by conventional and ultrasound assisted extraction. *PloS um* 14 (7) (2019) e0219063. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219063>
83. REIS, J.H.D.O.; MACHADO, B.A.S.; BARRETO, G.D.A.; ANJOS, J.P.D.; FONSECA, L.M.D.S.; SANTOS, A.A.B et al. Supercritical Extraction of Red Propolis: Operational Conditions and Chemical Characterization. *Molecules* 25 (20) (2020) 4816. <https://doi.org/10.3390/molecules25204816>
84. RIBEIRO, D.R.; ALVES, A.V.F.; DOS SANTOS, E.P.; PADILHA, F.F.; GOMES, M.Z.; RABELO, A.S et al. Inhibition of DMBA-induced Oral Squamous Cells Carcinoma Growth by Brazilian Red Propolis in Rodent Model. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 117 (2) (2015) 85-95. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12374>
85. RIGHI, A.A.; ALVES, T.R.; NEGRI, G.; MARQUES, L.M.; BREYER, H.; SALATINO, A. Brazilian red propolis: unreported substances,

antioxidant and antimicrobial activities. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 91 (13) (2011) 2363-2370. <https://doi.org/10.1002/jsfa.4468>

86. RUFATTO, L. C.; DOS SANTOS, D. A.; MARINHO, F.; HENRIQUES, J. A. P.; ELY, M. R.; MOURA, S. Redpropolis: Chemical composition and pharmacological activity. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 7(7) (2017) 591-598. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apjtb.2017.06.009>
87. RUFATTO, L.C.; LUCHTENBERG, P.; GARCIA, C.; THOMASSIGNY, C.; BOUTTIER, S.; HENRIQUES, J.A.P et al. Brazilian red propolis: Chemical composition and antibacterial activity determined using bioguided fractionation. *Microbiological Research* 214 (2018) 74-82. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2018.05.003>
88. SANTOS, D.A.; MUNARI, F.M.; FROZZA, C.O.S.; MOURA, S.; BARCELLOS, T., HENRIQUES, J.A.P et al. Brazilian red propolis extracts: study of chemical composition by ESI-MS/MS (ESI+) and cytotoxic profiles against colon cancer cell lines. *Biotechnology Research and Innovation* 3 (1) (2019) 120-130. <https://doi.org/10.1016/j.biori.2019.02.001>
89. SANTOS, C.M.; DE SOUZA MESQUITA, L.M.; BRAGA, A.R.C.; DE ROSSO, V.V. Red Propolis as a Source of Antimicrobial Phytochemicals: Extraction Using High-Performance Alternative Solvents. *Frontiers in Microbiology* 12 (2021) 659911. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.659911>
90. SANTOS, L.A.; ROSALEN, P.L.; DIAS, N.A.; GRISOLIA, J.C.; GOMES, B.J.N.; BLOSFELD-LOPES, L et al. Brazilian red propolis has antifungal and immunomodulatory activity against *Paracoccidiodiodes brasiliensis*. *Journal of Ethnopharmacology* 277 (2021) 114181. <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2017.06.009>
91. SILVA, F.R.G.; MATIAS, T.M.S.; SOUZA, L.I.O.; MATOS-ROCHA, T.J.; FONSECA, S.A.; MOUSINHO, K.C et al. Phytochemical screening and in vitro antibacterial, antifungal, antioxidant and antitumor activities of the red propolis Alagoas. *Brazilian Journal of Biology* 79 (2018) 452-459. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.182959>
92. SILVA, I.S.M.; GASPAR, L.M.A.C.; ROCHA, A.M.O.; COSTA, L.P.; TADA, D.B.; FRANCESCHI, E et al. Encapsulation of Red Propolis in Polymer Nanoparticles for the Destruction of Pathogenic Biofilms. *Aaps Pharm Sci Tech* 21 (2) (2020) 1-9. <https://doi.org/10.3390/molecules25245811>
93. SILVA, V.C.; SILVA, A.M.; BASÍLIO, J.A.; XAVIER, J.A.; DO NASCIMENTO, T.G.; NAAL, R.M. et al. New Insights for Red Propolis of Alagoas—Chemical Constituents, Topical Membrane Formulations and Their Physicochemical and Biological Properties. *Molecules* 25 (24) (2020) 5811. <https://doi.org/10.3390/molecules25245811>
94. SILVA, M. P.; SILVA, T. M.; MENGARDA, A. C.; SALVADORI, M. C.; TEIXEIRA, F. S.; ALENCAR, S. M et al. Brazilian red propolis exhibits antiparasitic properties in vitro and reduces worm burden and egg production in an mouse model harboring either

early or chronic *Schistosoma mansoni* infection. *Journal of Ethnopharmacology* 264 (2021) 113387. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113387>

95. SCATOLINI, A.M.; PUGINE, S.M.P.; VERCIK, L.C.O.; DE MELO, M. P.; RIGO, E.C.S. Evaluation of the antimicrobial activity and cytotoxic effect of hydroxyapatite containing Brazilian propolis. *Biomedical Materials* 13 (2) (2018) 025010. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113387>
96. SENA-LOPES, A.; BEZERRA, F.S.B.; DAS NEVES, R.N.; DE PINHO, R.B.; SILVA, M.T.O.; SAVEGNAGO, L et al. Chemical composition, immunostimulatory, cytotoxic and antiparasitic activities of the essential oil from Brazilian red propolis. *PLoS One* 13 (2) (2018) e0191797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191797>
97. SEIGLER, D.S. *Plant Secondary Metabolism*. Dordrecht: Kuwar Academic Press 1998.
98. SFORCIN, J.M.; BANKOVA, V. Propolis: is there potential for the development of new drugs? *Journal of ethnopharmacology* 133 (2) (2011) 253-260. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.10.032>
99. SFORCIN, J. M. Biological Properties and Therapeutic Applications of Propolis. *Phytotherapy research* 30(6) (2016) 894-905. <https://doi.org/10.1002/ptr.5605>
100. SILVA, B.B.; ROSALEN, P.L.; CURY, J.A.; IKEGAKI, M.; SOUZA, V.C.; ESTEVES, A.; ALENCAR, S.M. Chemical composition and botanical origin of red propolis, a new type of Brazilian propolis. *Evidence-based complementary and alternative medicine* 5 (3) (2008) 313-316. <https://doi.org/10.1093/ecam/nem059>
101. SILVA, F.R.G.; MATIAS, T.M.S.; SOUZA, L.I.O.; MATOS-ROCHA, T.J.; FONSECA, S.A.; MOUSINHO, K.C et al. Phytochemical screening and in vitro antibacterial, antifungal, antioxidant and antitumor activities of the red propolis Alagoas. *Brazilian Journal of Biology* 79 (2019) 452-459. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.182959>
102. SILVA, V.C.; SILVA, A.M.; BASÍLIO, J.A.; XAVIER, J.A.; DO NASCIMENTO, T.G.; NAAL, R.M et al. New Insights for Red Propolis of Alagoas—Chemical Constituents, Topical Membrane Formulations and Their Physicochemical and Biological Properties. *Molecules* 25 (24) (2020) 5811. <https://doi.org/10.3390/molecules25245811>
103. SILVA, M.P.; SILVA, T.M.; MENGARDA, A.C.; SALVADORI, M.C.; TEIXEIRA, F.S.; ALENCAR, S.M et al. Brazilian red propolis exhibits antiparasitic properties in vitro and reduces worm burden and egg production in a mouse model with early or chronic *Schistosoma mansoni* infection. *Journal of Ethnopharmacology* 264 (2021) 113387. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113387>
104. SIQUEIRA, A. L.; DANTAS, C. G.; GOMES, M. Z.; PADILHA, F. F.; ALBUQUERQUE, R. L. C. D.; CARDOSO, J. C. Study of the antibacterial action of the hydroalcoholic extract of red propolis on *Enterococcus faecalis*. *UNESP Dental Journal* 43 (2014) 359-366. <https://doi.org/10.1590/1807-2577.1005>

105. SUN, C.; WU, Z.; WANG, Z.; ZHANG, H. Effect of ethanol/water solvents on phenolic profiles and antioxidant properties of Beijing propolis extracts. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2015 (2015) 1-10. <https://doi.org/10.1155/2015/595393>
106. TELES, F.; DA SILVA, T.M.; DA CRUZ JÚNIOR, F.P.; HONORATO, V.H.; COSTA, H.O.; BARBOSA, A.P.F et al. Brazilian Red Propolis Attenuates Hypertension and Renal Damage in 5/6 Renal Ablation Model. *PLoS One* 10 (1) (2015) e0116535. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116535>
107. TORETI, V.C.; SATO, H.H.; SATO, H.H.; PASTORE, G.M.; PARK, Y. K. Recent progress of propolis for its biological and chemical compositions and its botanical origin. *Evidence-based complementary and alternative medicine* 2013 (2013) 697390. <https://doi.org/10.1155/2013/697390>
108. VARGAS, A. C. D.; LOGUERCIO, A. P.; WITT, N. M.; COSTA, M. M. D.; SILVA, M. S.; VIANA, L. R. Alcoholic propolis extract: antimicrobial activity. *Rural Science, Santa Maria* 34(1) (2004) 159-163. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782004000100024>.
109. VASILAKI, A.; HATZIKAMARI, M.; STAGKOS-GEORGIADIS, A.; GOULA, A.M.E.; MOURTZINOS, I. A natural approach to food preservation: propolis extract as a sorbate alternative in a non-carbonated beverage. *Food chemistry* 298(2019) 125080. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125080>
110. WAGH, V. D. Propolis: a wonder bees product and its pharmacological potentials. *Advances in pharmacological sciences* 2013 (2013) 1-12. <https://doi.org/10.1155/2013/308249>
111. ZANCANELA, D.C.; FUNARI, C.S.; HERCULANO, R.D.; MELLO, V.M.; RODRIGUES, C.M.; BORGES, F.A et al. Natural rubber latex membranes incorporated with three different types of propolis: Physical-chemistry and antimicrobial behaviours

112. . *Materials Science and Engineering: C* 97 (2019) 576-582. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.12.042>