PAULO ALEXANDRE DO COUTO SIMONETTI
SAMMY AQUINO PEREIRA



BIO MOLÉCULAS da AMAZÔNIA



MAPEANDO POTENCIAIS PARA INOVAÇÃO FARMACÊUTICA

EDUA

EDITORA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO AMAZONAS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
IN UNIVERSA SCIENTIA VERITAS

UFAM

GICA
GESTÃO DA INFORMAÇÃO
E DO CONHECIMENTO
NA AMAZÔNIA



BIO MOLÉ CULAS da AMAZÔNIA



MAPEANDO POTENCIAIS PARA INOVAÇÃO FARMACÊUTICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS

CONSELHO EDITORIAL

PRESIDENTE

Henrique dos Santos Pereira

MEMBROS

Antônio Carlos Witkoski
Domingos Sávio Nunes de Lima
Edleno Silva de Moura
Elizabeth Ferreira Cartaxo
Spartaco Astolfi Filho
Valeria Augusta Cerqueira Medeiros Weigel

COMITÊ EDITORIAL DA EDUA

Louis Marmoz Université de Versailles
Antônio Cattani UFRGS
Alfredo Bosi USP
Arminda Mourão Botelho Ufam
Spartacus Astolfi Ufam
Boaventura Sousa Santos Universidade de Coimbra
Bernard Emery Université Stendhal-Grenoble 3
Cesar Barreira UFC
Conceição Almeira UFRN
Edgard de Assis Carvalho PUC/SP
Gabriel Conh USP
Gerusa Ferreira PUC/SP
José Vicente Tavares UFRGS
José Paulo Netto UFRJ
Paulo Emílio FGV/RJ
Élide Rugai Bastos Unicamp
Renan Freitas Pinto Ufam
Renato Ortiz Unicamp
Rosa Ester Rossini USP
Renato Tribuzy Ufam

Reitor
Sylvio Mário Puga Ferreira

Vice-Reitor
Therezinha de Jesus Pinto Fraxe

Editor
Sérgio Augusto Freire de Souza

Revisão Gramatical
Zeina Paula Reis do Couto Simonetti

Capa
Elton de P. B. Filho

Projeto Gráfico e Diagramação
Elton de P. B. Filho

Dados internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Zení Bessa CRB 11/644)

B615 Biomoléculas da Amazônia: mapeando potenciais para inovação
2021 farmacêutica / Organizadores: Paulo Alexandre do Couto Simonetti
Sammy Aquino Pereira. - Manaus(AM): Edua, 2021.
241 p.: il., color.

Inclui referências bibliográficas
E-book

ISBN: 978-65-5839-037-4

1. Biomoléculas Amazônicas. 2. Inovação Farmacêutica.
I. Simonetti, Paulo, Org. II. Aquino, Sammy, Org. III Título.

CDU 577 (811)

Editora da Universidade Federal do Amazonas
Avenida Gal. Rodrigo Otávio Jordão Ramos, n. 6200 - Coroado I, Manaus/AM
Campus Universitário Senador Arthur Virgilio Filho, Centro de Convivência – Setor Norte
Fone: (92) 3305-4291
E-mail: edua@ufam.edu.br

PREFÁCIO

É com grande satisfação e entusiasmo que recebi o convite para escrever o prefácio deste livro, que nos brinda com uma série de oportunidades no campo mais essencial de nossas vidas a saúde.

O Brasil, por uma felicidade impar tem em seu solo grande parte da floresta Amazônica e por dever tem, não só cuidar, preservar, mas também gerar frutos para o bem-estar de sua população e da humanidade. Neste sentido este livro apresenta uma série de oportunidades para gerar tais frutos.

A Convenção de Diversidade Biológica da Organização das Nações Unidas (ONU): define a biotecnologia como: "Qualquer aplicação tecnológica que utilize sistemas biológicos, organismos vivos, ou seus derivados, para fabricar ou modificar produtos ou processos para utilização específica".

O Brasil destaca-se em áreas da biotecnologia, no agronegócio na produção de grãos e de biocombustíveis, mas é extremamente deficiente, dependente de insumos farmacêuticos, que deixa vulnerável a nossa soberania em termos da saúde, apesar de contar com 20% de toda biodiversidade do planeta.

O termo biotecnologia possui em si uma ideia de futuro, de algo novo sobre a utilização de processos biológicos, capazes de melhorar a nossa qualidade de vida em diversos aspectos, como na prevenção e tratamento de doenças.

A tendência da biotecnologia moderna se concentra, principalmente, na área da medicina e são objetos de interesse de empresas farmacêuticas multinacionais, agências de pesquisas governamentais, clusters pequenas empresas, startups e também por empresas que tem seu capital em bolsa de valores.

A transição global em direção à sustentabilidade do planeta e com a amplitude do desenvolvimento e aplicações da biotecnologia ao longo das duas últimas décadas do século XX e da primeira do século XXI fez com que a OCDE, a Comissão Europeia, e países como os Estados Unidos e Brasil passassem a utilizar o termo BIOECONOMIA.

A cadeia de valor da Bioeconomia, em termos de volume e valor, tem os biocombustíveis que podem ser considerados commodities, alto volume e preço baixo e as especialidades, que englobam os fármacos e medicamentos, com os maiores preços unitários e menores volumes.

Hoje o mundo vê a liderança da China e da Índia na produção dos IFAS, ingredientes farmacêuticos ativos que, formulados, são transformados nos medicamentos. Urge que o Brasil, também pertencente ao BRICS (Brasil Rússia, Índia, China e África do Sul), passe a compor com estes países na liderança da produção dos IFAS e o ponto de partida está nas matérias-primas que neste livro estão apresentadas pelas biomoléculas da Amazônia.

Este livro nos leva a pensar na urgência da necessidade da gestão biotecnológica sobre as biomoléculas da Amazônia e a indicação de seus usos no tratamento de

doenças. Apresenta ao leitor a informação estruturada para implementação de estratégias para gerar a inovação na bioeconomia e garantir a competitividade da indústria nacional, frente ao mercado global.

Esta é a chance que o Brasil tem de transformar o conhecimento científico em inovação numa área de extrema importância e ao mesmo tempo frágil que é área da saúde. Cuidar da Amazônia significa usar as riquezas advindas da sua biodiversidade a seu favor para alcance de um futuro desejável.

O profissional que atue na biotecnologia cada vez mais interage com as mais diferentes áreas do conhecimento, exigindo do profissional, além da fundamentação técnica, conhecimento holístico, de políticas e de mercado

Uma política industrial ativa perpassa pela inovação e inserção competitiva na economia global. Surge, portanto a necessidade do desenvolvimento da atividade de inteligência industrial, tecnológica e comercial.

Nos países que compõe a OCDE, os governos ampliam cada vez mais estímulos para investimentos em P&D do setor privado, através de incentivos fiscais e fomento à transferência de conhecimento das universidades para a indústria, através de alianças tecnológicas, seja via incentivo ao patenteamento de invenções das universidades em parceria, seja via cooperação entre indústria e instituições públicas de pesquisa (laboratórios e universidades). Há muitos clusters industriais que atuam em biotecnologia, compostos normalmente, por empresas interdependentes, agentes produtores do conhecimento e suas presenças são observadas em quase todas as economias, principalmente na dos países desenvolvidos. Urge que o Brasil, detentor de mega biodiversidade, tenha papel de destaque nestes clusters.

Os organizadores, deste livro, pertencem ao grupo de pesquisa Gestão da Informação e do Conhecimento na Amazônia (GICA) e nos incitam a mergulhar na floresta amazônica, na busca de infinitas possibilidades de gerar inovações, através do gerenciamento informacional de biomoléculas, para a indústria farmacêutica, tão necessária ao bem-estar de nosso país e do mundo.

O livro é necessário aos pesquisadores da área, aos iniciantes, às indústrias e aos formuladores de políticas, pois apresenta um conteúdo extremamente rico e holístico das possibilidades das biomoléculas na indústria farmacêutica sendo, portanto, um valioso instrumento para tomada de decisão.

Considerando a Bioeconomia, o Brasil possui uma base científica e multidisciplinar de peso (comprovada pela plataforma Lattes e grupos de pesquisa CNPq), um número de pesquisadores empreendedores atuando nas incubadoras, startups, micro, pequenas e até mesmo algumas médias e grandes empresas, que desenvolvem pesquisa de ponta, somado a movimentos de venture-capital, apesar do sistema biotecnológico de inovação no país, ainda, ser imaturo. Tem-se a necessidade de cada vez mais praticar a inovação aberta, pela interação dos diferentes atores e criando consórcios entre a parte científica-tecnológica com as empresas incluindo as interações com grupos de pesquisas e empresas internacionais para reversão do quadro de dependência externa de insumos farmacêuticos, relacionados às biomoléculas presentes na Amazônia. Necessário se faz contar com arcabouço regulatório em prol da C&T&I.

PREFÁCIO

A visão atenta do futuro pode ser obtida através de prospecção tecnológica, que levem em conta: novas tecnologias, necessidades do mercado e da sociedade. Existem vários métodos diferentes usados para prospectar as tecnologias portadoras de futuro e os desenvolvimentos científicos e tecnológicos. Um dos métodos mais utilizados internacionalmente é a Revisão da Literatura (patentes e artigos científicos).

O livro está estruturado em 2 seções: a primeira, identifica as biomoléculas da Amazônia através do sistema de informação construído SInBIOmol e a segunda seção é dirigida aos estudos das biomoléculas e seus usos terapêuticos para várias doenças.

Para identificação das biomoléculas, foi utilizado o método de prospecção em dissertações e teses, que se referem à biodiversidade da Amazônia como fonte de fármacos, servindo de base para mapeamento das substâncias que possuem atividade comprovada, e, consequentemente potencial para geração de produtos farmacêuticos.

Somou-se a esta prospecção o mapeamento tecnológico e a análise de patentes do Bioma Amazônico. O mapeamento de patentes fornece informações sobre desenvolvedores, inventores e tecnologias internacionais e portadoras de futuro. Assim, quando é realizada a análise estratégica de documento de patente, são levantadas informações que, correlacionadas, constituem a técnica mais utilizada para determinar o entorno de uma determinada tecnologia. O sistema de informação SimBiomol, pode e deve ser usado para formulação de estratégias.

E, desta forma, propõe que a bioeconomia se torne uma realidade, levando ao desenvolvimento social e econômico pela interação com os atores da hélice quíntupla: academia, empresa, governo, sociedade e meio ambiente, em prol da sustentabilidade e geração de inovação.

O desafio do Brasil frente a Biotecnologia, frente às universidades, ao setor empresarial e governamental é a adoção de modelos de gestão capazes de promover sinergia entre: ciência, tecnologia e os desenvolvimentos social e econômico. No Brasil existe um amplo arcabouço jurídico sobre o uso da biodiversidade e o que pode ou não ser patenteado e de outros assuntos de interesse para o setor. Neste sentido é importante acompanhar continuamente as mudanças que ocorrem nos âmbitos dos ministérios: da Saúde, da Ciência Tecnologia Inovação e Comunicação, do Meio ambiente e da Economia.

A prospecção realizada neste livro, sobre as biomoléculas do bioma amazonense, deve ser utilizada para a definição de prioridades de investimento em áreas estratégicas como saúde.

Espera-se que os leitores deste livro usem o conhecimento aqui contido e o transforme em melhor compreensão do ambiente, interajam com outros atores, criem redes, formulem e implementem políticas industriais para alcance da inovação da nossa Amazônia e consequentemente de nosso país.

Dra. Adelaide Maria S. Antunes

Especialista Sênior do INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial

INTRODUÇÃO

A origem da grande biodiversidade amazônica é um tema muito complexo podendo ser abordado em diversas áreas de conhecimento. Em uma perspectiva paleogeoclimática, ocorreram três eventos decisivos e de certa forma concomitantes: o fechamento do istmos do Panamá que resultou no Grande Intercâmbio Americano; a elevação dos Andes que modificou a paisagem da região amazônica e as mudanças climáticas resultantes na última glaciação (HOORN *et al*., 2010; SMITH *et al*., 2014).

A área hoje conhecida como Amazônia era durante o início do Mioceno (há 24 milhões de anos) um bioma muito maior, compreendendo a atual bacia amazônica, a de Orinoco na Venezuela e a de Magdalena na Colômbia (Hoorn *et al*., 2010). Esta grande paleobacia hidrográfica possuiu regiões com água doce de suas nascentes e águas salobras, oriundas da mistura de suas águas com a água do mar que adentrava o continente pela região da atual foz do rio Amazonas, pois naquela época a direção do escoamento era o inverso do atual, isto é, água do mar adentrava para o interior do continente trazendo consigo diversas espécies de crustáceos e moluscos cujos vestígios, encontrados atualmente, podem ser utilizados como comprovação deste fenômeno (LATRUBESSE, 2015).

Os rios também eram habitados por bagres de água doce assim como peixes da família Characidae e Cichlidae, cujos representantes atuais são diversos peixes ornamentais (entre eles, o cardinal, peixe ornamental amazônico) e o tucunaré, respectivamente (Malabarba *et al*., 2010). É relatado que a biodiversidade de plantas na região originou-se, em grande parte, muito antes desse período, durante o Terciário, antes da separação dos continentes (período do continente Gondwana) (RIDLEY, 2009).

Nessa mesma época a formação das cordilheiras dos Andes se intensificou devido ao movimento das placas tectônicas (Hoorn; Wesselingh, 2010). Essa mudança da paisagem propiciou a separação dos indivíduos de uma espécie em dois grupos: Um ao leste e outro ao oeste das montanhas, portanto o cruzamento entre os dois grupos foi limitado (restrição de fluxo gênico) em cada região, resultando com o passar de gerações, em populações com diferentes frequências gênicas. Adicionalmente, o ambiente dessas populações tornou-se diferente, resultando, também com o passar do tempo, no surgimento de novas espécies. A existência de barreiras naturais, que provocam especiação alopátrica, pode ser exemplificada tanto pelo caso do surgimento dos Andes quanto por rios (SMITH *et al*., 2014; RIDLEY, 2009).

Pode-se observar a evidência desse fato no trabalho de Pirie e colaboradores (2006), que após análise dos gêneros de árvores da região andina (Cremastoperma, Klarobelia, Malmea e Mosannona) pertencentes à família Annonaceae, descreveu que nenhuma das espécies acontecem nos dois lados dos Andes e a análise genética divide as espécies de Mosannona em dois grupos (clados), as espécies ao leste e a oeste das montanhas. Outro exemplo é a distribuição de espécies de aves em clados de acordo com os principais rios da bacia amazônica, sendo o corpo d'água uma barreira de isolamento entre clados (ALEIXO, 2004).

Quando a contínua ascensão dos Andes atingiu o marco de 2000m, o volume de chuvas começou a aumentar, resultando em uma maior erosão e maior escoamento de água e de sedimentos para as regiões mais baixas formando uma grande região de lagos rasos e pântanos na região oeste da Amazônia, ao lado das elevações. Esse ambiente aquático foi logo colonizado por organismos invertebrados (crustáceos) de água doce ou salgada e répteis de ordens como Testudines e Crocodylia. Vale ressaltar a presença icônica da espécie Purussaurus, uma espécie extinta do gênero Caiman, que atingia cerca de 12m de comprimento (Poulsen *et al.*, 2010; Hoorn; Wesselingh, 2010). Este ambiente tão rico em espécies gerou uma grande competição pelo ambiente (habitat) e seus recursos, como luz, alimento, abrigo, etc. resultando em uma grande pressão adaptativa, estimulando a diferenciação e especiação (RIDLEY, 2009).

Há aproximadamente 10 milhões de anos, no fim do Mioceno, coincidindo com o declínio do nível do mar, os sedimentos dos Andes atingiram o oceano atlântico através da região da bacia amazônica, consolidando o atual rio Amazonas. O fluxo da água também inverteu cessando a presença da água do mar no interior do continente o que resultou no desaparecimento de organismos marinhos invertebrados (moluscos) na região amazônica assim como o declínio e posterior desaparecimento da grande região alagada no oeste amazônico, aumentando a ocorrência de florestas de terras firmes (Figueiredo *et al.*, 2009; Hoorn; Wesselingh, 2010). Esta mudança na bacia hidrográfica mudou a disponibilidade de água e nutrientes por todo o solo amazônico resultando em mudanças na dispersão das espécies assim como propiciou a especiação (FINE, 2005; PENNINGTON; DICK, 2010).

Outro fenômeno paleogeológico que influenciou o aumento da biodiversidade amazônica foi no meio do Plioceno, há aproximadamente 3,5 milhões de anos quando o atual istmo do Panamá elevou-se ligando a América do Norte e a América do sul permitindo a migração dos animais do norte para o sul, como os mustelídeos (cangambás), canídeos (cães), felídeos (gatos) equídeos (cavalos), ursídeos (ursos) e de alguns gêneros da flora, apesar de existirem publicações demonstrando a migração da flora da América do Norte para a do Sul antes do istmo se formar. Vale ressaltar que a migração também ocorreu do Sul para o Norte (Ridley, 2009; Pennington; Dick, 2010; Hoorn *et al.*, 2010). Essa troca de fauna é conhecida como Grande intercâmbio Americano.

Um fator paleoclimático muito impactante na biodiversidade amazônica são os ciclos glaciais que iniciaram no fim do período Plioceno e se estenderam durante o Pleistoceno e o início do holoceno. Durante esse período ocorreram quatro principais períodos glaciais e seus respectivos períodos interglaciais. A distribuição geográfica de cada espécie se ajustou para cada um dos períodos, ora se expandindo, ora se retraindo, de acordo com a permissividade do ambiente (HAFFER; PRANCE, 2002).

Durante os períodos glaciais, boa parte da água do globo estava em estado sólido, diminuindo assim o nível do mar em 120 metros. Isso resultou em um lençol freático mais profundo na região amazônica e rios com menores vazões, levando ao aumento da temperatura em uma perspectiva regional e diminuição da umidade, acarretando uma

retração das florestas tropicais e aumento de coberturas vegetais mais adaptadas a este ambiente, como exemplo tem-se a vegetação de caatinga e cerrado, em especial na região Central e do Sul da Amazônia. Nos períodos interglaciais, o clima se tornava mais úmido e ocorria a expansão das florestas (HAFFER; PRANCE, 2002; FIGUEIREDO *et al*., 2009).

A retração da floresta a fragmentava em certos blocos florestais localizados nas regiões mais rebaixadas, pois mantinham-se mais próximas do lençol freático, região com solo mais úmido. Esses blocos eram rodeados por vegetações adaptadas a regiões mais secas (caatinga e cerrado) que serviram como barreira para animais que se refugiavam nas florestas, limitando assim, sua dispersão. A densidade de espécies nesses blocos florestais era alta, resultando em uma grande competição pelos recursos do ambiente incentivando a diferenciação e especiação. Durante o período interglacial, a floresta expandia suas fronteiras interagindo com outras regiões florestais favorecendo, desse modo, o fluxo gênico entre fragmentos florestais. Os diversos ciclos glaciais resultaram em um aumento exponencial da biodiversidade. Essa teoria é conhecida como teoria dos refúgios (HAFFER; PRANCE, 2002; RIDLEY, 2009).

Ao longo dos rios também existiam florestas, denominadas florestas de galeria que serviam como uma conexão entre os blocos florestais (refúgios) o que permitia o fluxo gênico entre estes blocos mesmo durante os períodos glaciais. É importante ressaltar que espécies mais flexíveis podiam transitar entre os diversos ambientes presentes na região amazônica (HAFFER; PRANCE, 2002).

A teoria dos refúgios, apesar de ser amplamente divulgada e acreditada, ainda se faz necessário mais evidências para sua comprovação. Estudos demonstram que a formação de refúgios pode ter acelerado o processo de diferenciação entre populações, o que leva posteriormente à especiação (HAFFER; PRANCE, 2002; RIDLEY, 2009).

Em uma visão holística, esses eventos, por acontecerem concomitantemente, não podem ser analisados separadamente para explicar a origem da mega biodiversidade amazônica. Também existem fatores ecológicos que incentivaram a formação de novas espécies que serão abordados mais à frente.

Vale ressaltar que existem outros fenômenos geológicos e climáticos ocorridos antes do período Neogeno que influenciaram na especiação e na riqueza de espécies da região (Haffer; Prance, 2002). Existem também outras rotas de migração da fauna e flora não descritas aqui, como a migração africana e caribenha da flora através do oceano. Assim como migrações ainda pouco esclarecidas como o surgimento dos roedores na América do Sul (RIDLEY, 2009; PENNINGTON; DICK, 2010; HOORN *et al* ., 2010; SMITH *et al*., 2014).

Quanto maior for a variabilidade de fatores físicos (temperatura, solo, umidade, intensidade de luz, pH, etc), mais recursos existirão para serem explorados e maior serão as possibilidades de interação entre os organismos vivos e seus respectivos ambientes (habitat) o que propicia o processo de especiação de espécies. Nesse contexto, a Amazônia, atualmente, é um bioma de destaque (Ridley, 2009; Astolfi Filho *et al*., 2015).

Ela possui uma grande complexidade, sendo a classificação de seus diversos habitat uma discussão ainda em aberto, mas, de forma geral, pode-se classificar a floresta em três grandes grupos: Floresta de terra firme, floresta alagada e floresta de solo arenoso.

A floresta de terra firme é o tipo de ecossistema mais presente da floresta amazônica. Ela apresenta uma relativa similaridade climática e de solo em toda sua extensão o que permite que algumas espécies estejam presentes em várias regiões, no entanto os indivíduos da mesma espécie tendem a estar agrupados formando castanhais (grupo de árvores de castanha), açaizais (grupo de palmeiras do açaí), entre outros. O agrupamento de árvores da mesma espécie também é uma característica presente em outros tipos de floresta como, por exemplo, os buritizais (agrupamento da palmeira buriti) em regiões alagadas (PITMAN *et al*., 1999).

Outro ecossistema amazônico são as campinas e campinaranas que representam aproximadamente 7% da Amazônia Legal, ocorrendo de forma fragmentada na região central e norte deste bioma. Esses ambientes estão associados a solos ácidos e arenosos (areia branca) que associados aos períodos de cheia e seca, resultam em um grande estresse aos organismos ali existentes. Durante a estação chuvosa o solo torna-se encharcado e o lençol freático aproxima-se da superfície o que resulta em uma baixa oxigenação do solo assim como a lixiviação dos nutrientes levando ao empobrecimento do terreno. Durante o período de pouca chuva (seca) é comum que a alta porosidade do solo não permita a ascensão do lençol freático criando um ambiente seco. Portanto, os organismos ali viventes necessitam de adaptações tanto para a saturação quando para a escassez de água (SILVEIRA, 2003; PAROLIN *et al*., 2009).

Devido ao regime de chuvas da região, o nível de água pode variar mais do que 10 metros entre o período de seca (pouca chuva) e de cheia (muita chuva), resultando em uma mudança na paisagem amazônica, em especial, à beira dos rios, por serem, em sua grande maioria, regiões alagadas temporariamente. Existem estimativas de que esses ambientes juntos com florestas constantemente alagadas somam cerca de 30% do território amazônico. Essas regiões são muito complexas e suas possíveis classificações ainda estão em discussão, mas é unânime a opinião no meio acadêmico de que sua classificação varia de acordo com o tipo de água, sendo elas águas brancas, pretas e claras (JUNK *et al*., 2011).

Como já descrito, a erosão dos Andes e o aumento de chuvas originaram rios na Amazônia que possuem alta carga de sedimentos suspensos (minerais) que servem de nutrientes para diversos organismos produtores (plantas). Entre esses rios, o Amazonas, Japurá, Purus e Madeira estão em destaque, denominados de rios de água branca. Esses sedimentos tendem a decantar na beira dos rios formando uma região rica em nutrientes chamada várzea. Nesta região existe um grande ecossistema que se torna temporariamente alagado durante a cheia dos rios (JUNK *et al,* 2011).

As águas pretas originam-se do escudo das Guianas que é caracterizado por solo arenoso (areia branca) coberto por folhas em decomposição das florestas ali localizadas (campinas e campinaranas). Esses ambientes arenosos sofrem lixiviação, isto é, seus nutrientes são arrastados pela água da chuva e dos lençóis freáticos, enriquecendo os

corpos d'água com ácido húmico (substância originada da decomposição de folhas) resultando no escurecimento dos rios (O rio Negro é o de maior renome). Apresentam águas pobres em nutrientes e poucos materiais suspensos e um pH levemente ácido (4-5) diferente dos rios de água branca que possuem pH neutro. As regiões alagadas por estes rios (igapós) possuem baixa fertilidade sendo colonizadas por plantas com baixa taxa de crescimento quando comparadas com os organismos das várzeas. Esta região alagada também apresenta grandes praias de areia branca (JUNK *et al*., 2011; SILVA GUIMARÃES; TAITSON BUENO, 2016).

As águas claras originam-se da região central amazônica (cerrado), suas águas são transparentes e possuem baixo sedimento e um pH ácido entre 5-6. Seus principais rios são o Tapajós, Xingu e Tocantins. As regiões alagadas por essas águas também são chamadas de igapó e possuem fertilidade intermediária entre as várzeas e os igapós da água preta. As espécies presentes nesse ambiente são uma mistura das espécies da várzea e do igapó de águas pretas (JUNK *et al*., 2011).

Os organismos habitantes de regiões alagadas variam de acordo com os aspectos químicos e hidrológicos dos corpos d'água, com as estações de cheia e de seca e com o tipo de solo, a exemplo disso, ocorre durante o período da seca em que o solo da várzea e da terra firme apresentam certa semelhança ocorrendo a inserção de espécies de terra firme em várzea. O mesmo ocorre entre as espécies de campinas e igapós. Essa interação entre espécies de diferentes habitat resulta na exposição de indivíduos a diversas condições ambientais gerando pressões adaptativas que resultam na variabilidade do fenótipo (RIDLEY, 2009; JUNK *et al*., 2011).

Os habitat ainda estão para ser explorados, existindo, por exemplo, poucos estudos de prospecção em campinas e campinaranas, assim como ainda existem habitat recém descobertos (Silva Guimarães; Taitson Bueno, 2016). Em 2016, foi descoberto um longo recife de coral na foz do rio Amazonas com cerca de 9500 km2 quadrados entre a Guiana Francesa e o estado no Maranhão, no Brasil. Ainda é pouco conhecido esse ecossistema, mas já foi observada a presença de corais quimiotróficos, isto é, organismos que se alimentam de substâncias químicas, diferente da maioria dos outros recifes de corais que realizam fotossíntese (Moura *et al*., 2016). Ambientes tão únicos como esses presentes na região amazônica favorecem a especiação. Portanto, é esperado que muitas espécies ainda sejam descobertas na Amazônia.

Os indivíduos de uma mesma espécie ocupam o mesmo habitat e exploram o mesmo conjunto de recursos desse lugar, em outras palavras, ocupam o mesmo nicho ecológico. Espécies diferentes que exploram alguns dos mesmos recursos (território, alimento, luz, etc.) de determinado habitat caracterizam uma relação interespecífica (entre espécies) de competição que com o passar do tempo o competidor superior pode levar o outro à extinção. Portanto a coexistência de duas ou mais espécies que possuem nichos ecológicos parcialmente iguais só é algo viável pela diferença entre elas. Em uma perspectiva evolutiva, em uma competição, ou uma das espécies entra em extinção, ou elas se diferenciam mais, levando a adaptações e possíveis surgimentos de novas espécies (RIDLEY, 2009).

Pode-se exemplificar com alguns estudos de caso, como as duas espécies simpátricas (ocorrem na mesma área) de aranhas que são as mais abundantes no solo da região da Amazônia central: Ctenus amphora e C. crulsi. Estas se alimentam dos mesmos insetos inclusive uma da outra, possuem morfologia semelhante, e coexistem tanto em ambientes com solos arenosos como em solos argilosos, mas a C. amphora é mais abundante em solos mais arenosos (campinas e campinaranas) e a C. crulsi em solos argilosos como o das florestas de terra firme. Essa diferença comportamental garantiu a coexistência e possivelmente contribuiu para a especiação dessas duas espécies competidoras (PORTELA *et al*., 2013).

Outro exemplo de coexistência e especiação na Amazônia é a abundância e ocorrência de anuros no fragmento florestal Adolpho Ducke. O estudo encontrou 30 espécies de anuros em ambientes terrestres, sendo que os que apresentaram maior ocorrência foram os que possuem o processo de reprodução mais especializado como desenvolvimento direto (não passam pela fase de girino), ciclo de vida totalmente terrestre, desenvolvimento em bromélias e com cuidado parental. Em outras palavras, os anuros mais abundantes são os que possuem maior diferenciação de nicho, evitando assim, a competição com outras espécies pelos mesmos recursos, o que corrobora com a afirmativa de que uma riqueza de habitat e recursos contribui para o aumento da biodiversidade (MENIN *et a*l., 2008).

Outro tipo de interação que contribui para a formação de novas espécies é a coevolução. Isso significa que a adaptação evolutiva de uma espécie estimula as adaptações evolutivas de outra. Esse fenômeno pode ser encontrado em relações de predação, mutualismo, parasitismo, etc. (Ridley, 2009). Um possível exemplo é a herbívoria de lagartas: Cada espécie desse inseto só pode se alimentar de determinadas plantas. Esse padrão de dieta está associado à bioquímica desses vegetais em questão que produzem inseticidas naturais - por exemplo, alcaloides - e essas lagartas criaram resistência a esses produtos químicos. Portanto, quando esse inseto se torna resistente a uma nova substância, novas plantas passam a fazer parte de sua dieta. Por outro lado, as plantas mais aptas a sobreviverem à herbivoria são aquelas que desenvolveram novas substâncias que funcionam como inseticidas. Por conseguinte, com o passar do tempo, plantas podem ser adicionadas ou retiradas da dieta de lagartas de acordo com a adaptação bioquímica desses organismos. A corrida armamentista entre plantas e insetos favorece a diversificação das espécies (RIDLEY, 2009).

A associação de dois organismos que trazem benefício para ambos (mutualismo) e constantemente levam à dependência mútua também podem contribuir para a diversificação de espécies. Um exemplo é a dependência de besouros xilófagos com a microbiota existente em seu trato digestivo. Muitos dos micro-organismos que ali vivem são responsáveis pela degradação inicial do material lignocelulósico (madeira) e liberação de oligosacarídeos e/ou monossacarídeos que são absorvidos pelo besouro servindo como fonte de energia. Portanto, o besouro depende dos micro-organismos existentes em seu aparelho digestivo, assim como esses micro-organismos dependem do besouro para ter um acesso facilitado à madeira (SUH *et al*., 2005).

O mesmo pode ser relacionado para fungos endofíticos, isto é, fungos que vivem dentro do organismo de plantas em uma relação não patológica. Muitos desses fungos produzem substâncias de interesse para o vegetal contribuindo para sua defesa (inseticida), por exemplo. Por outro lado, os fungos se alimentam da seiva das plantas. É importante destacar que ambientes com recursos incomuns como o trato intestinal de besouros ou o tecido vegetal fornecem uma interação ecológica única para o organismo favorecendo, a longo prazo, diferenciação e uma possível especiação (GONÇALVES *et al*., 2017).

Dentro de uma espécie podem ocorrer pequenas variações genéticas que levam a uma diversidade de características entre indivíduos, o que é chamado de plasticidade do fenótipo, a qual é muito importante para o processo adaptativo, pois representa uma reposta do organismo a aspectos bióticos e abióticos do ambiente (Miner *et al*., 2005). A mudança de fenótipo pode representar uma alteração no comportamento, na morfologia e até mesmo na fisiologia (metabolismo) do organismo em questão (RIDLEY, 2009).

Algumas moléculas oriundas do metabolismo (secundário) são muito especializadas (Inseticidas, feromônios, entre outros) sendo a via metabólica para sua produção restrita de acordo com a diferenciação de organismos (especiação). Portanto, é comum que algumas substâncias estejam presentes apenas em determinadas famílias ou até mesmo gêneros ou espécies de organismos (WENG, 2012, 2014).

Diversos autores afirmam que o surgimento de novas rotas está relacionado a um desvio da via metabólica primária através de uma reação paralela à via usual. Por exemplo, a classe de fenilpropanóides, pertencentes ao metabolismo secundário, surgiu a partir da perda do grupo amina do aminoácido fenilalanina, substância pertencente ao metabolismo primário (Weng, 2014). Essa nova substância oriunda desse desvio da via usual propicia uma vantagem competitiva desse indivíduo, auxiliando na sobrevivência e perpetuação do mesmo. Com o passar das gerações, essa vantagem leva a propagação dessa nova via na população dessa espécie (RIDLEY, 2009; WENG, 2014; RAMAN *et al*., 2016).

As reações químicas que constituem o metabolismo são mediadas (catalisadas) por enzimas. Em uma perspectiva evolutiva, para ocorrer a síntese de novas substâncias, é necessário o desenvolvimento do maquinário enzimático que irá compor a nova rota metabólica que resultará na nova molécula, o que ocorre de forma lenta (Weng, 2014). Portanto, o surgimento de novas rotas pode ser mais facilmente explicado através do entendimento da enzima e seu mecanismo de reação.

As enzimas são conhecidas por catalisarem reações específicas e algumas enzimas, chamadas de promíscuas, podem catalisar mais de um tipo de reação. Portanto, enzimas com atividades promíscuas podem levar ao surgimento de novas rotas que irão se estabelecer na população da espécie em questão apenas se esta inovação evolutiva trouxer alguma vantagem competitiva (WENG, 2014; RAMAN *et al*., 2016).

Outro fator importante para o estabelecimento de novas rotas metabólicas é a mutação das enzimas. Com o passar das gerações, ocorre naturalmente mutações na

estrutura da enzima, o que pode resultar em indivíduos com uma enzima mais eficiente do que a mesma enzima de outro indivíduo da mesma espécie. Se essas mutações propiciarem uma vantagem competitiva, como por exemplo, um veneno mais forte ou uma molécula inseticida mais eficaz produzida por plantas, esse organismo tenderá a apresentar maior sucesso evolutivo e assim tem a maior chance de passar mutação aos seus descendentes, se tornando mais frequente na população desta espécie. Em todo o caso, as pressões ambientais levam ao aumento da diversidade molecular nos organismos (RIDLEY, 2009; Weng *et al.*, 2014; RAMAN *et al.*, 2016).

Outro mecanismo que leva ao surgimento de novas rotas metabólicas é a associação de enzimas anteriormente não relacionadas que passam a catalisar reações consecutivas. É o caso da produção de leite em mamíferos. O leite é composto majoritariamente por um açúcar, a lactose, e os mamíferos desenvolveram a enzima lactose sintetase para produzi-lo. Essa enzima é composta por duas enzimas pré-existentes, a galactosil transferase e a α-lactoalbumina. A galactosil transferase está presente no aparelho de Golgi das células eucarióticas e a α-lactoalbumina é produzida e excretada em secreções dos vertebrados devido a sua função antibactericida. Portanto, neste exemplo, a evolução foi resultado da combinação de duas partes preexistentes e não relacionadas (RIDLEY, 2009).

Vale ressaltar que algumas substâncias só passam a ser produzidas quando o organismo está sobre certa pressão ambiental, como por exemplo, o óleo de copaíba da espécia Copaifera multijuga cuja composição varia de acordo com o tipo de solo que a árvore se encontra (Barbosa, 2012). Outro exemplo é a produção de antibióticos por algumas bactérias (actinomicetos) que só é desencadeada na presença de outros micro-organismos. Portanto, culturas puras dessas bactérias não produzem antibióticos (Zhu, 2014). De acordo com esses dados, pode-se considerar que os organismos possuem a capacidade de sintetizar muito mais substâncias do que produzem em estado natural. Portanto a diversidade molecular de um organismo é muito maior do que se pode constatar em uma simples análise.

As rotas metabólicas são associadas a um grupo de organismos, seja apenas uma espécie, a gêneros ou famílias taxonômicas, afinal, espécies próximas entre si na evolução, compartilham muitas características, dentre elas, seu metabolismo. Estudos de quimiossistemática agrupam espécies de famílias de acordo com a produção de substâncias oriundas do metabolismo secundário. Pode-se exemplificar com a tese do André Rüdiger que analisou as oleorresinas de espécies da família Burseraceae definindo que todas as espécies apresentaram as substâncias α- e β-amirina o que indica uma rota metabólica em comum. O autor ainda afirma que se pode separar essas espécies em 5 grupos de acordo com a ocorrência de determinadas substâncias demonstrando rotas metabólicas associadas com a evolução de grupos de espécies (RÜDIGER, 2012).

De acordo com o descrito até aqui, observa-se que as questões paleogeoclimáticas, a associação de uma riqueza de habitat com características abióticas diferentes e as relações ecológicas entre e intra espécies contribuíram para a diferenciação e surgimento de novas espécies resultando, a nível molecular, no surgimento de novas rotas metabólicas e suas respectivas substâncias.

INTRODUÇÃO

Em uma realidade amazônica, esses dados corroboram e contribuem para o melhor entendimento da origem da mega biodiversidade da Amazônia e seu respectivo incontável número de substâncias que possuem potencialidades para usos humano. Fato este, notado, desde o período da invasão europeia. Cada povo originário utiliza recursos naturais diferentes para auxiliar sua sobrevivência. Alguns desses recursos ainda são explorados em tempos atuais, como é o caso do óleo de copaíba, amplamente utilizado devido suas propriedades anti-inflamatórias e cicatrizantes, o óleo exsudado das árvores do gênero Copaifera (copaíba), é um dos produtos de maior valor agregado desta região atualmente (VEIGA JUNIOR; PINTO, 2002; HERCULANO, 2013).

De acordo com Loureiro (1995) a Amazônia, desde a sua descoberta, é vista sob uma perspectiva edênica (paradisíaca) representando até à atualidade uma sobreposição da realidade e do simbólico no imaginário regional, em especial, associado à riqueza e mistério de suas florestas, sendo o anseio pelo desenvolvimento econômico baseado na exploração de sua respectiva biodiversidade presente nos gestores dessa terra desde o séc. XVI até a atualidade, tendo a ciência e tecnologia como ferramentas para tal exploração.

Um dos grandes anseios associados à biodiversidade (molecular) da Amazônia é a possibilidade da cura de diversas doenças através do desenvolvimento de medicamentos originados da flora e fauna desta região. Neste sentido, existe um enorme esforço da comunidade científica em descobrir e identificar as substâncias, assim como avaliá-las em ensaios contra diversas doenças, o que está refletido no grande volume de teses, dissertações, artigos, livros, dentre outros.

Entende-se que a elaboração de produtos farmacêuticos (fármacos, fitoterápicos e cosméticos) de origem amazônica poderá vir a contribuir para um efetivo desenvolvimento econômico, garantindo, dessa forma, uma maior vantagem competitiva da indústria nacional frente ao mercado internacional, assim como poderá auxiliar na manutenção da soberania brasileira sobre a sua respectiva biodiversidade. Vale ressaltar que não somente o setor produtivo poderá ser beneficiado, mas também a sociedade, pois o desenvolvimento desses produtos e seus respectivos arranjos produtivos contribuiriam para o empoderamento da própria sociedade amazônica para enfrentar as profundas desigualdades socioeconômicas vigentes, além de possibilitar a melhoria da qualidade de vida e acesso a bens de serviços sociais como saúde e educação (CHAVES; RODRIGUES, 2016).

Todavia, vale ressaltar que mediante à extensão da biodiversidade do Bioma Amazônico, o montante de produção de estudos ainda está muito aquém de cobrir a partir de pesquisas e estudos o potencial existente. Uma vez que, a grande biodiversidade amazônica resulta em estudos altamente difusos e muito deles propedêuticos, limitando, assim, o acúmulo do conhecimento técnico-científico associado aos produtos e processos (Inovação). Nessa conjuntura a gestão da informação já existente da biodiversidade molecular amazônica possui um papel central, podendo direcionar, difundir, multiplicar e produzir novos conhecimentos fomentando a geração de novos produtos farmacêuticos.

INTRODUÇÃO

Nesse contexto, percebe-se a importância de serem elaborados instrumentais e ferramentas capazes de contribuir para mapear tais substâncias, assim como catalogá-las nas pesquisas científicas e tecnológicas já realizadas e relacionar as necessidades e/ou dificuldades da indústria farmacêutica para a geração de tais medicamentos oriundos da biodiversidade amazônica. O mapeamento pode, juntamente com uma análise crítica de diversos fatores relacionados com o tema, propiciar uma identificação das substâncias com maior potencialidade para se tornarem medicamentos. Tal informação pode servir como ferramenta para a tomada de decisão em relação à continuidade, criação e/ou retomada de projetos de pesquisas, elaboração de políticas públicas, assim como uma melhor catalogação de tal conhecimento técnico-científico já existente sobre a biodiversidade amazônica.

Diante o exposto, este é o resultado de um conjunto de esforços em mapear as substâncias isoladas da biodiversidade amazônica e classifica-las de acordo com o potencial para se tornarem fármacos. Portanto, o Capítulo 1 introduz o tema da gestão da informação dentro de um contexto de um ecossistema de inovação, assunto que forneceu base teórica. O Capítulo 2 nos orienta sobre a realidade amazônica, entraves e desafios para aplicações farmacêuticos da biodiversidade. O Capítulo 3 descreve a metodologia usada para mapear e ranquear as biomoléculas. O Capítulo 4 é o resultado da aplicação dessa metodologia nas teses e dissertações da Rede Norte de repositórios Institucionais que reúne a produção acadêmica de 11 Instituições de Ensino da região Norte do Brasil. A segunda parte desse livro é composta por capítulos cujos autores são pesquisadores convidados a descrever as substâncias amazônicas que são mais promissoras a partir da metodologia que descrevemos e a partir da expertise respectiva de cada convidado. Cada capítulo versa sobre uma atividade biológica diferente.

Para essa obra ficar pronta, contamos com a contribuição de diversas pessoas, e por isso agradecemos a Oxalá, a todos os encantados que me cuidam, a minha família de sangue e de santo. A todos os amigos e amigas. A UFAM, ao GICA e ao PPGBIOTEC que contribuíram enormemente para esse trabalho.

Paulo Alexandre do Couto Simonetti
M. Sc. em Biotecnologia

SUMÁRIO

PREFÁCIO — Pag. 05

INTRODUÇÃO — Pag. 08

SEÇÃO 1
IDENTIFICAÇÃO DE BIOMOLÉCULAS DA AMAZÔNIA

CAPÍTULO-01 — INFORMAÇÃO, CONHECIMENTO & BIOTECNOLOGIA — Pag. 21

CAPÍTULO-02 — USO DA BIODIVERSIDADE AMAZÔNICA PARA SAÚDE HUMANA — Pag. 40

CAPÍTULO-03 — AVALIANDO O POTENCIAL DE INOVAÇÃO DE BIOMOLÉCULAS — Pag. 58

CAPÍTULO-04 — BIOMOLÉCULAS COM POTENCIAL INOVADOR NA SAÚDE HUMANA — Pag. 77

SEÇÃO 2
USOS DAS BIOMOLÉCULAS DA AMAZÔNIA

CAPÍTULO-05 — O POTENCIAL DAS PLANTAS NA DESCOBERTA DE MOLÉCULAS ATIVAS CONTRA O CÂNCER — Pag. 103

SUMÁRIO

CAPÍTULO-06 — SUBSTÂNCIAS DE PLANTAS DA AMAZÔNIA COM EFEITO ANTIMALÁRICO — Pag. 120

CAPÍTULO-07 — SUBSTÂNCIAS ANTI-INFLAMATÓRIAS DE PLANTAS DA AMAZÔNIA — Pag. 143

CAPÍTULO-08 — SUBSTÂNCIAS DE PLANTAS DA AMAZÔNIA COM AÇÃO LEISHMANICIDA — Pag. 165

CAPÍTULO-09 — BIOMOLÉCULAS NATURAIS E OBESIDADE — Pag. 187

CAPÍTULO-10 — UMA ABORDAGEM SOBRE A CAPACIDADE ANTIOXIDANTE IN VITRO DE ESPÉCIES VEGETAIS NATIVAS DA FLORESTA AMAZÔNICA BRASILEIRA — Pag. 206

MINI-CURRÍCULOS DOS AUTORES — Pag. 224

SEÇÃO 1

IDENTIFICAÇÃO de BIOMOLÉCULAS da AMAZÔNIA

CAPÍTULO 1

INFORMAÇÃO, CONHECIMENTO & BIOTECNOLOGIA

- Célia Regina Simonetti Barbalho
- Maria Fernanda de Oliveira
- Mateus Rebouças Nascimento
- Paulo Alexandre do Couto Simonetti
- Sammy Aquino Pereira

RESUMO

Discute a gestão da informação e do conhecimento no contexto da Biotecnologia. Parte do princípio de que é necessário que a área dimensione a relevância de transformar, economicamente, os dados em informações e conhecimento para obter vantagem competitiva tendo em vista que sua atividade está envolta em um contexto de inovação que deve estar constantemente associado ao estabelecimento de conexões articuladas para agregar valor a inovação. Traz uma discussão acerca da inteligência competitiva e suas implicações para a implantação em empresas de base biotecnológica. Apresenta um modelo preliminar para a implantação de uma gestão inteligente da informação, de forma a contribuir para a melhoria efetiva dos processos que envolvem a Biotecnologia e seus processos inovativos. Conclui que a sistematização dos processos de gestão da informação e do conhecimento são fundamentais para culminação de mudanças nas práticas na área da Biotecnologia, com o intuito de contribuir para que resultados positivos na qualidade dos serviços e produtos informacionais, visando atuar para ampliação da competitividade das empresas que constituem este segmento no mercado, contribuindo para geração de novas tecnologias.

PALAVRAS-CHAVE

Biotecnologia; Gestão do conhecimento; Gestão da Informação.

INTRODUÇÃO

Pontuada como um "[...] conjunto de tecnologias associadas à manipulação de seres vivos com o objetivo de obtenção de novos produtos, novos processos e também de novos serviços" (Silveira; Futino; Olalde, 2002, p. 130), a Biotecnologia se consolida no uso de células para fabricação e manipulação de produtos, utilizando a tecnologia como fator norteador dos processos construídos.

Fruto do desenvolvimento contínuo da produção de conhecimento na ciência em diversas temáticas emergentes mediante aos esforços em ambientes de pesquisa, a Biotecnologia surge como uma nova área de estudo permeada pela aplicação da tecnologia na manipulação em seres vivos com foco na melhoria de questões do cotidiano, utilizando a inovação como estratégia em aplicações.

Para transformar tecnologia (invenção) em inovação (produto comercializado), é necessário haver uma interação intensiva com a informação e o conhecimento especialmente em um contexto em que a economia tem sido pautada no sentido de utilizar a informação como fator de competitividade. Contudo, o uso sistemático de conhecimento não atinge esse objetivo se não for associado ao estabelecimento de conexões articuladas, apoiadas não pela simples posse de recursos informacionais, mas, sobretudo, pela maneira como eles são integrados envolvendo métodos para gerenciar informações rapidamente sobre tecnologias relacionadas à Biotecnologia.

Neste sentido, enquanto um setor intensivo de conhecimento, a Biotecnologia efetiva suas práticas em torno da exploração e apropriação da informação para criação, e utilização de conhecimento em prol de seus processos, sendo ela diretamente afetada pela capacidade de gerenciar e explorar o conhecimento e a informação como forma de compor uma simetria entre os saberes existentes em torno da inovação que está sendo produzida.

Nadaes (2007), ao investigar o comportamento de busca e uso de informação por parte dos gestores das empresas do segmento de Biotecnologia de Belo Horizonte, Minas Gerais, destaca que informação poderá ser utilizada para responder a uma pergunta, resolver um problema, tomar uma decisão, negociar uma posição ou compreender uma situação, mas que não há um padrão previamente estabelecido para tal pelos sujeitos investigados. Oliveira (2012, p. 149) pontua sobre o uso da gestão informacional por empresas brasileiras de Biotecnologia, destaca que elas se "[...] utilizam efetivamente de análises informacionais para guiar seus planos e decisões, mas que não há processo formal identificado na maior parte das empresas [...]". Ambas as pesquisas demonstram a necessidade de o segmento criar uma efetiva cultura de uso da informação para apoiar seus processos inovativos.

Senyard *et al.* (2008), em seus estudos sobre a Teoria do Empreendedorismo pelo Transbordamento de Conhecimento (*Knowledge Spillover Theory of Entrepreneurship*) aplicados ao setor de Biotecnologia australiano, afirmam que o desempenho deste segmento está diretamente relacionado com a capacidade de gerenciamento eficaz da informação e do conhecimento, minimizando as assimetrias que possam corroborar para a não evolução dos processos inovadores, o que pode comprometer a capacidade de criar, utilizar e desenvolver ativos baseados no conhecimento.

Os autores defendem ainda, que a inovação bem-sucedida exige a combinação da experiência técnica com habilidades em gestão da informação para promover a utilização e criação de conhecimento capaz de impulsionar a criatividade. Para eles, especialmente no empreendimento em Biotecnologia, o conhecimento evolui frequentemente como resultado da síntese dos saberes científicos, tecnológicos e empresariais produzidos, tendo em vista que este segmento é criticamente limitado pelas assimetrias de informação associadas a estes saberes.

De fato, o cenário contemporâneo, especialmente o consolidado a partir da

década de 2000, aponta que se vive um momento histórico no qual quem detém ou sabe como obter a informação necessária para gerar conhecimento aplicável à sua atuação consegue sobressair no mundo competitivo (CARDOSO JÚNIOR, 2005). Corroborando para esta visão, Cavalcante e Valentim (2010) afirmam que informação e conhecimento estão presentes em todos os processos e atividades organizacionais, logo uma absorção e utilização eficiente desses recursos tende a direcionar a organização para um melhor desenvolvimento e competitividade no mercado.

Diante desta conjuntura, este capítulo tem o objetivo de discutir os aspectos inerentes à gestão da informação e do conhecimento e suas implicações para a Biotecnologia. Para tanto, a discussão teórica abordará os três temas que estão imbricados, a saber: gestão da informação e do conhecimento e sua integração com a Biotecnologia, como forma de contribuir para a percepção da interlocução necessária entre eles em prol da inovação biotecnológica que esteja amparada nos preceitos da inteligência competitiva.

GESTÃO DA INFORMAÇÃO E DO CONHECIMENTO: VERTENTES PARA BIOTECNOLOGIA

No contexto do conhecimento, a observação de sistemas de inovação é constituída a partir da percepção do fluxo de informação que flui entre diversos agentes, sendo crucial para os processos inovativos, sejam eles intra ou interinstitucionais. Portanto, pode-se considerar que a gestão desses fluxos e suas respectivas informações são relevantes para fomentar inovação (Santos; Valentim, 2014), independente da temática ou área a que se destina, incluindo-se a Biotecnologia.

As informações, independente se a origem é interna ou externa à organização, nem sempre estão disponíveis em formatos e no tempo adequado para sua utilização, visto que muitas das vezes elas se encontram dispersas, fragmentadas ou mal estruturadas. Com isso surge a gestão da informação (GI), com o objetivo de planejar, coordenar, selecionar, processar, comunicar, disseminar informação, visando seu uso de acordo com a necessidade da organização, aplicando os princípios de governança e promovendo o entendimento das mudanças que ocorrem no ambiente externo, gerando assim novos conhecimentos por meio do aprendizado e tomada de decisão.

Portanto, a GI possui papel estratégico para aumentar a performance da organização com foco em gerir a informação de forma efetiva prospectando cenários no ambiente no qual está inserida, inclusive por meio da aplicação de inovações em seus processos. Seja a organização em questão uma empresa ou uma universidade (Braun; Mueller, 2014; Reategui *et al*., 2015; Santos; Valentim, 2014), e independente de seu campo de atuação, as práticas da GI se consubstanciam para compor de forma estratégica os planos de todas as organizações.

Neste cenário, especialmente para a Biotecnologia, é importante apreciar a

necessidade de articular os conhecimentos existentes com a proposta de valor estratégico de cada inovação prospectada, com o intuito de promover a geração de produtos e serviços a partir do nível de conhecimento existente, inclusive nas pessoas que integram as equipes de pesquisa, suas conexões e redes, bem como nas ferramentas e tarefas empregadas (Boudreau, 2002), ou seja, é importante atentar também para "[...] capital humano e intelectual [...] favorecendo e amplificando contatos e possibilidades de inserção em alianças, *clusters* e sistemas de inovação." (VALLE, 2005, p. 76).

Especialmente sobre as questões que envolvem o capital humano e intelectual e suas redes colaborativas, a Biotecnologia deve lançar mão não só da GI, mas também da gestão do conhecimento (GC), constituída no:

> *[...] processo sistemático de apreensão, criação, reestruturação e utilização dos ativos de conhecimento, é implícito afirmar que isto envolve um conjunto de métodos, técnicas e tecnologias que visam criar condições para identificar, integrar, capturar, recuperar, compartilhar e promover o uso do conhecimento existente nas organizações, consolidando assim seu caráter pragmático. (BARBALHO, 2020, p. 86).*

Enquanto a informação pode ser definida como o dado[1] dotado de significado, o conhecimento é a informação com experiência, *insights* e ou *expertise* (Broadbent, 1998). Esses dois conceitos podem, muito frequentemente, se confundir nos preceitos da GI e GC, sendo difícil saber onde uma começa e a outra termina. Entretanto, ambas devem ser utilizadas de maneira integrada, atuando de forma dinâmica para favorecer o fluxo de informação e conhecimento dentro e entre os processos que envolvem a Biotecnologia.

No que pese a necessidade da Biotecnologia se apoiar na integralidade destes dois elementos, é fundamental compreender que existem algumas distinções que devem ser observadas no sentido de promover uma melhor apropriação: a gestão da informação objetiva gerir informações e conhecimento explicitados, disponível em diferentes formatos como artigos, relatórios, teses e dissertações e outros documentos, enquanto a gestão do conhecimento gera competências individuais, aprendizagens a partir de conhecimento tácitos[2] (Braun; Mueller, 2014; Santos; Valentim, 2014), relevantes para aplicação estratégica na identificação e mapeamento de conhecimentos para Biotecnologia, sendo necessário gerenciar o ambiente, o contexto em que o conhecimento é produzido.

Para Cianconi (2003), a GI e a GC se complementam e integram um conjunto de ações conforme disposto na Figura 1.

Na Figura 1 é possível compreender a complementação existente entre as duas abordagens, corroborando para a percepção de que a integração dos processos associados de GC e CI irão propiciar à Biotecnologia a identificação e difusão, de forma adequada, dos conhecimentos (informações) que a mesma (res)guarda, o que leva à identificação e aproveitamento de seus potenciais, resultando em inovação (Inomata, 2017). Com a informação e o conhecimento prospectando as aplicações na Biotecnologia, entende-se ser possível "[...] melhorar ou revolucionar algo já existente

---

1 - *Dado: representa a forma elementar e bruta da existência da informação*

2 -*Refere-se a saberes e experiências que, de certa maneira, são relevantes, mas não possuem comprovações formais.*

para um melhor aproveitamento ou necessidade". (Bacelar, 2016, p. 54), havendo a necessidade de integrar a GI e GC com foco na adoção de novas práticas que construam estratégias que possam apoiar o desenvolvimento de tecnologias nas esferas alimentícias, ambientais, industriais, medicinais e sociais.

Figura 1 – Gestão da informação e do conhecimento: interlocuções.



Fonte: Cianconi (2003, p. 234)

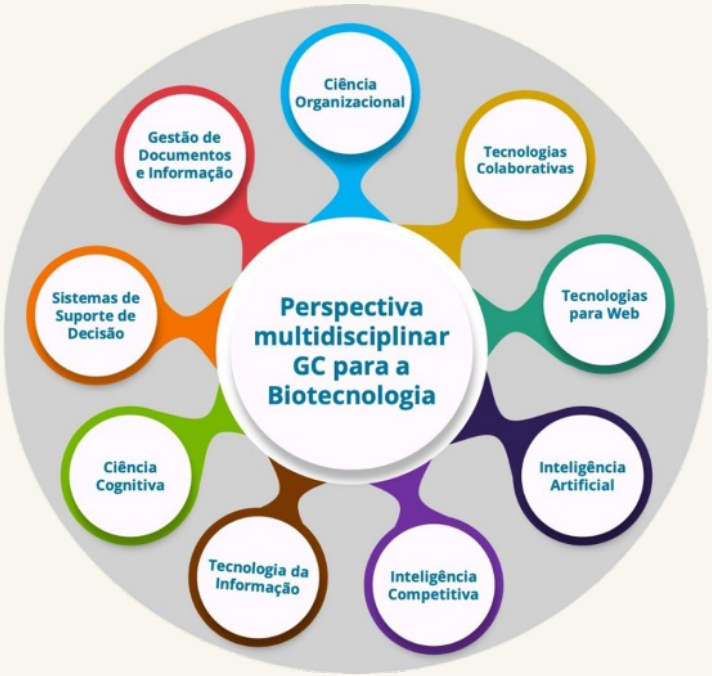
As aplicações das práticas de GC são multidisciplinares, sendo inseridas em áreas do conhecimento distintas, com respectivas particularidades, de modo a propiciar a prática no uso do conhecimento como recurso estratégico para tomada de decisão nos preceitos das tecnologias, ciência, sistemas e outras disciplinas explicitadas por Dalkir (2011). Neste sentido, para a Biotecnologia, compreende-se que as interseções podem ser prospectadas para que o uso da GC favoreça a inter-relação com as vertentes expostas pelo autor, conforme aponta a Figura 2.

Utilizando os fundamentos de Dalkir (2011) em uma abordagem direta com a Biotecnologia, é possível identificar disciplinas envolvidas na GC que podem contribuir para o campo, como a informação, a colaboração e a *web*. A informação pode ser mapeada por meio das tecnologias empregadas na GI, utilizando-a no sentido de gerir processos que a envolvem de forma colaborativa, tendo apoio a *web,* como elemento norteador na identificação de possíveis criações e modificações de biomoléculas, por exemplo.

Neste sentido, o uso de disciplinas aplicadas na multidisciplinaridade da GC para

Biotecnologia corroborará no desenvolvimento de novas tecnologias em organismos vivos, perpassando os fundamentos da ciência enquanto informação, inovação, cognição e aspectos organizacionais, destinando o conhecimento como elemento norteador para produção de fármacos e vacinas, melhoramento genético, microorganismos com foco na agricultura, aspectos medicinais, além do meio ambiente.

Figura 2 – Perspectiva multidisciplinar da GC para Biotecnologia.

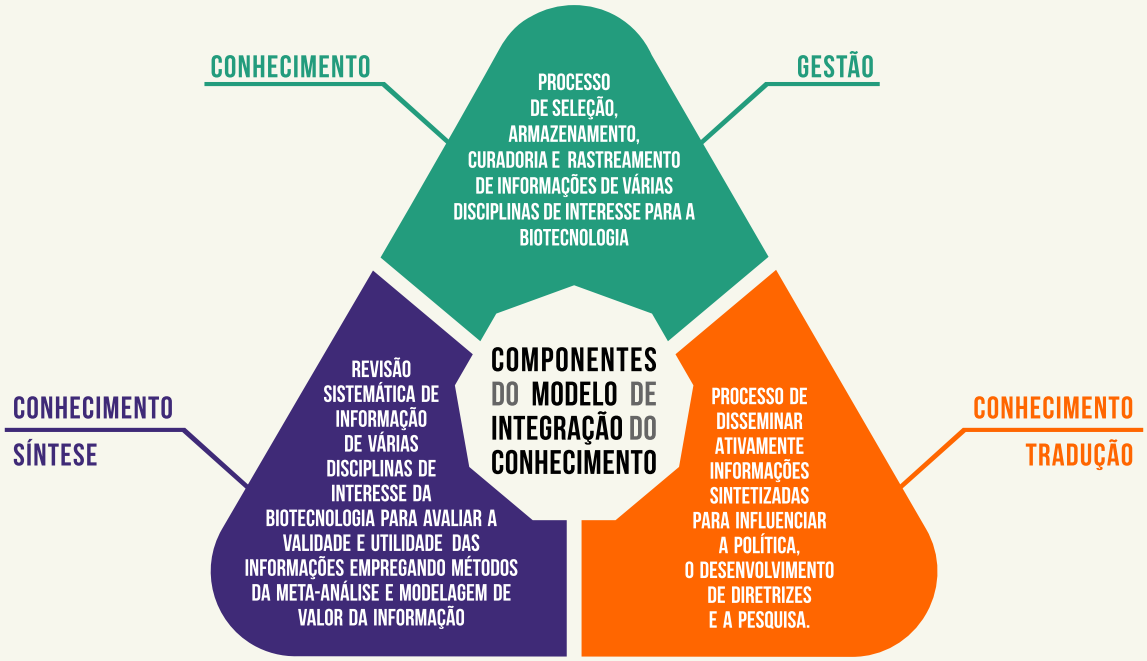


Fonte: Adaptado de Dalkir (2011)

Especialmente quanto à inteligência competitiva como vertente da GC para Biotecnologia, é relevante destacar seu contributo para a organização sistemática e metodológica aplicada no mapeamento sobre o mercado e o ambiente no qual a área está inserida quanto às inovações biotecnológicas, tendo em vista que possui enfoque na "[...] prospecção e o monitoramento da concorrência e do mercado competitivo, se constituindo na principal ação estratégica para a sobrevivência das organizações, em que o sucesso depende da previsão de tendências e de se mover mais rapidamente que a concorrência." (TEIXEIRA; VALENTIM, 2016, p. 4).

Tanto a inteligência competitiva quanto a tecnológica que a integra, além da GI e a GC, são elementos primordiais para o constructo da inovação biotecnológica, uma vez que são capazes de promover o que Khoury *et al.* (2012) denominaram de integração do conhecimento, conforme dispõe a Figura 3.

Figura 3 – Componentes do modelo de integração do conhecimento.



Fonte: Adaptado de Khoury *et al.* (2012).

O modelo de gestão integral dos recursos de informação, exposto na Figura 3, prospectado para a medicina genômica, está envolto em um processo contínuo de obtenção, organização e exibição de conhecimentos que conduzam a produção de informações para a integração de saberes a fim de apoiar o desenvolvimento da Biotecnologia.

Estabelecido em três eixos composto pela gestão, síntese e tradução, a proposta envolve um processo contínuo de obtenção, organização e disseminação de informação a partir de uma constante vigilância tecnológica, amparada nos preceitos da agregação de valor ao processo inovador. Tais princípios regem o trabalho da inteligência competitiva.

Sendo assim, pode-se afirmar que todo o processo que envolve captação e uso da informação passa por uma cadeia de agregação de valor, de conceitos e práticas, nascendo na Gestão da Informação, com a finalidade básica de subsidiar a organização com informações para suas atividades; passando pela monitoração do ambiente organizacional, quando se tem um foco temático a acompanhar por tempo, às vezes, indeterminado; atingindo o grau maior de especificidade na Inteligência Competitiva, quando são definidos objetivo e prazo para utilização do conhecimento obtido pela análise das informações, sendo todas as atividades importantes para a tomada de decisão.

INTELIGÊNCIA COMPETITIVA BIOTECNOLÓGICA

Historicamente, a Inteligência Competitiva (IC) é utilizada desde 1000 a.C na espionagem (militar, industrial ou governamental), concorrencial e tecnológica, tornando-se parte do monitoramento de concorrentes. De maneira estratégica, um crescimento de sua aplicação nos anos de 1990 é resultante da necessidade de administrar as informações de forma inteligente nas organizações (PANIZZON, 2010; CARVALHO; ARAÚJO JÚNIOR, 2014).

Segundo Tarapanoff (2006), a IC é uma atividade de aprendizagem com objetivo de aumentar a competitividade, realizada a partir da informação, que possibilita que as estratégias organizacionais sejam planejadas em curto e longo prazo. Para Erickson e Rothberg (2013), ela se refere à captação, sistematização e avaliação de dados, informação e conhecimento frente aos concorrentes, proporcionando uma informação acionável, resultando em melhores decisões e em uma atuação mais competitiva no mercado de atuação.

Yap, Rashid e Sapuan (2013) afirmam que a inteligência competitiva pode ser definida como um processo e um produto. Corroborando com o argumento de que se trata do primeiro elemento, Hoffman (2013) define a IC como um processo baseado em informações para fortalecer a organização diante da competição de mercado a curto, médio e longo prazo.

Erickson e Rothberg (2016) falam que a IC se ampara em um conjunto de matérias-primas intangíveis, identificando dados, informações e conhecimento com objetivo de torná-los potencialmente relevantes. A posição dos autores favorece a percepção de que se trata de um processo articulado, que busca constituir elementos para favorecer a tomada de decisão a partir de evidências colhidas, analisadas e articuladas.

Neste sentido, ao definirem IC como as atividades pelas quais a empresa determina e entende seus concorrentes, suas forças e fraquezas e antecipa seus movimentos, Zenaide e Castro (2017) apontam que se trata de uma forma de ampliação do escopo de ação que evoluiu para monitoramento da concorrência. Contudo, é relevante destacar que as informações oriundas de processos de inteligência não estão relacionadas unicamente ao acompanhamento das atividades de adversários, mas se constituem em importante elemento para demais questões que envolvem o segmento produtivo.

De fato, a adoção da IC possibilita às empresas promoverem a cultura da "procura de informações" que realmente auxiliem as estratégias organizacionais (Vidigal; Gonçalves; Silva, 2017). No entanto, para gerenciar a informação de forma eficiente, os gestores precisam desenvolver ações para sua correta utilização da informação, identificando quais são relevantes, corretas e confiáveis, de acordo com fatos, novidades e relações no mercado competitivo, buscando monitorar e antever as mudanças do mercado e as atuações dos concorrentes (OLIVEIRA; TELES, 2015; SAEGER; FARIAS; ANDRADE, 2017).

A inteligência no contexto da estratégia é um conhecimento que pode ter distintos significados, e depende de quem a usará como base para tomada de decisões (FULD & COMPANY, 2012; ZENAIDE; CASTRO, 2017).

Corroborando com a ideia de múltiplos significados, cabe destacar que a Inteligência Tecnológica (IT) é uma das muitas maneiras de aplicar a Inteligência Competitiva, que já vivenciou um processo evolutivo composto por três ciclos, conforme destaca Lichtenthaler (2003), citado por Gonçalves e Almeida (2019), sendo o primeiro caracterizado "[...] por uma baixa ou nenhuma conexão entre a estratégia da empresa e a estratégia de tecnologia, estudos que são intensivos em tecnologia e não influenciam no planejamento estratégico.", o segundo "[...] por um maior grau de sincronização entre as estratégias da empresa e da tecnologia e pela comunicação dos resultados dos estudos em longos relatórios escritos que podem ou não ser considerados para a formulação da estratégia pela administração superior." e o terceiro e atual ciclo é caracterizado "[...] pela maior sinergia entre o departamento de P&D e a estratégia geral da empresa." (GONÇALVES; ALMEIDA, 2019, p. 105, tradução nossa).

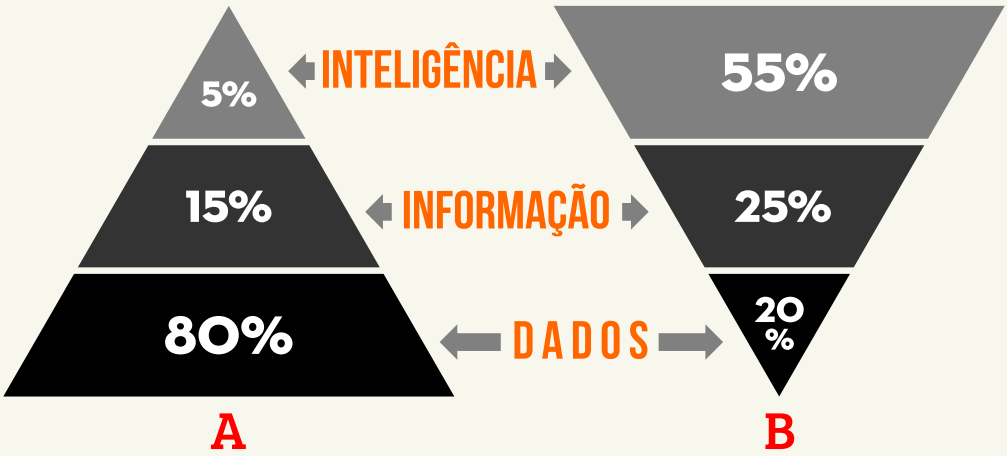
Neste sentido, o conceito da inteligência ou vigilância tecnológica defendido em 1995 por Ashton e Stacey envolve a existência de um "sistema para detectar, analisar e utilizar informações sobre eventos técnicos, tendências, e em geral, atividades ou aspectos chave para a competitividade da empresa com o propósito de se obter uma melhor utilização da tecnologia." (COIMBRA; MOURA; BONTEMPO, 2008, p.4).

Gonçalves e Almeida (2019, p. 107) apoiados em Schuh e Grawatsch (2004, p. 3) definiram a Inteligência Tecnológica como "atividades que apoiam a tomada de decisão de preocupações tecnológicas e de gestão geral, aproveitando as vantagens de uma preparação oportuna de informações relevantes sobre fatos e tendências tecnológicas (oportunidades e ameaças) do ambiente da organização por meio de coleta, análise e disseminação.".

Como é possível observar, tanto para as definições de IC como de IT, a informação é o fundamento do processo, que consiste na avaliação das necessidades informacionais da organização e na análise de sua disponibilidade. Enquanto processo, busca captar, organizar e armazenar a informação, contribuindo com o crescimento do conhecimento organizacional, e possibilita avaliar o conhecimento para aperfeiçoar seu uso no âmbito do processo decisório (QUEYRAS; QUONIAM; 2006).

Hoffman (2013) apresenta os níveis organizacionais de conhecimento (dados, informações e inteligência) por meio de pirâmides (Figura 4), onde a pirâmide A representa a disponibilidade de informação sem valor agregado (da base ao topo, 80% de dados no nível básico, 15% de informação no nível intermediário e 5% de inteligência no nível estratégico) e a pirâmide B alinhada para utilização da informação analisada, contribuindo e amparando a tomada de decisão (onde 55% de inteligência na tomada de decisão estratégica, 25% de informação no nível intermediário e 20% de dados no nível operacional), de forma a demonstrar a relevância do tratamento da informação para uma organização ou um setor.

Figura 4 – Oferta de informação.



Fonte: Adaptado de Hoffman (2013).

Davenport e Prusak (1998) indicam elementos importantes para a gestão estratégica da informação, na qual os gestores conseguem identificar qual elemento necessita de maior cuidado, escolhendo um ou todos eles, dentre os quais: a) a posição essencial da organização no mercado; b) os concorrentes clássicos e alternativos; c) as forças do ambiente externo que impulsionam a demanda de mercado competitivo; d) a composição e o papel da empresa; e) as modificações que a organização necessita realizar para ter êxito em sua atuação no mercado.

Nota-se, de uma forma geral, que a IC é um meio de buscar informações sobre o ambiente competitivo e organizacional, agregar-lhes valor e apresentar ao tomador de decisão para embasar suas ações visando à competitividade da empresa.

Aliado a este pensamento, Tanev e Bailetti (2008) apresentaram três categorias de necessidades de informações de inteligência para as organizações: a) as decisões e ações estratégicas; b) os anúncios antecipados; e c) os principais interventores no mercado competidor.

De acordo com Reginato e Gracioli (2012), o processo de IC começa com identificação das forças que movimentam o mercado, identificar tendências e oportunidades, e essas informações devem ser transmitidas por toda organização para reavaliar e reformular os objetivos. Em seguida, é necessário levantar os recursos e competências, no ambiente interno e externo; e ao final, por meio do monitoramento do macroambiente, obter o feedback para a organização, demonstrando que todo o ciclo da IC é um processo com atividades cíclicas, onde cada atividade junta novas informações e conhecimentos das etapas anteriores.

Fruto de um contexto evolutivo, o processo da IC, denominado "ciclo da inteligência", envolve algumas etapas para sua execução, a partir da identificação das necessidades, a coleta, a organização e o armazenamento, a análise, a geração, a disseminação e o uso da inteligência, sendo indispensável uma cultura organizacional que proporcione sua realização (CAPUANO *et al*., 2009; ALSINA; ESPINET, 2012; HOFFMAN, 2013).

O ciclo de IC tem sua motivação a partir da visualização do ambiente organizacional, por parte dos tomadores de decisão da organização, que passam a buscar maneiras de agir estrategicamente para enfrentar possíveis ameaças ou destacar-se no mercado competitivo. Essa busca gera a **necessidade** de informações confiáveis que subsidiem sua tomada de decisão. A partir da externalização desta necessidade é iniciado um novo ciclo de IC.

Analisando a literatura, é possível encontrar visões distintas quanto a composição das etapas do processo de IC, visto que alguns autores defendem que o processo passa por três etapas, sendo: a coleta, a análise e a disseminação; outros argumentam que ocorrem em quatro etapas, a saber: a identificação da necessidade da informação, a coleta, a análise e a disseminação. Para outros autores, o processo exige a execução de cinco etapas, contendo também a avaliação dos resultados (BARTES, 2013; CLOUTIER, 2013; RIOS; JANISSEK-MUNIZ, 2014; ZENAIDE; CASTRO, 2017).

Segundo Fachinelli *et al*. (2007) o processo de IC passa por várias etapas, sendo elas: (1) sensibilização da direção e equipes, onde a área de IC precisa demonstrar credibilidade de maneira recorrente e entregar conhecimentos relevantes para toda a companhia; (2) identificação das reais necessidades de informação, onde o desafio de aprofundar o processo de coleta de informações e o aproveitamento máximo possível de dados para a geração do conhecimento; e (3) escolha das fontes de consulta e das ferramentas adequadas para o processamento da informação.

Oliveira (2012), ao analisar as etapas do ciclo de inteligência propostas pelos autores, apresenta um quadro sintético que favorece a ampla compreensão do conjunto de tarefas que envolvem o processo de IC (Quadro 1).

Dentro desse panorama exposto no Quadro 1, o modelo ideal deve contemplar uma atitude estratégica, com um fluxo de transformação de dados em inteligência, e que esse processo deve estar alocado em uma área de atuação e disponibilizada aos tomadores de decisão, por meio de diversos formatos (PANIZZON, 2010; TERRA; RIJNBACH; KATO, 2018).

Fernandes, Simpson Filho e Cruz (1999) afirmaram que a IC não pode ser algo improvisado, precisando ser amparada por métodos, meios e técnicas. O monitoramento prospectivo tem como objetivo usar informações de natureza antecipatória sobre as mudanças ambientais, oportunizar negócios (LESCA, 2001).

Para além da questão dos procedimentos que envolvem o ciclo de IC, Santos *et al*.

(2004), baseados em Porter *et al*. (2004), apresentam as abordagens conhecidas como *Technology Forecasting*, *Technology Foresight* e *Technology Assessment*, classificando-as por família e agrupando-as por métodos e técnicas com as quais estão relacionadas, com o intuito de ampliar o entendimento dos aspectos ferramentais que estão relacionados ao uso da informação como elemento para tomada de decisão e análise de futuro. Para os autores, a Inteligência Competitiva está inclusa na família de monitoramento e sistemas de inteligência, dentre outros processos.

Quadro 1 – Fases do ciclo de IC.

FASES	AUTORES										
	Fuld (1995)	Kahaner (1996)	Herring (1999)	Miller (2000)	SCIP (200?)	Fleisher; Bensoussan (2003)	Battaglia (1999)	Canongia et al. (2001)	Valentim (2002)	Wormsbecker; Carvalho (2002)	NIT (2004)
Identificação da necessidade de inteligência				x		x	x		x	x	x
Planejamento das atividades de IC	x	x	x		x	x	x	x			x
Coleta	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x
Processamento e armazenamento dos dados			x			x	x	x	x	x	
Análise	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Disseminação ou entrega	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Avaliação							x	x	x		x

Fonte: Adaptado de Oliveira (2012).

As técnicas para análise de futuro contribuem de forma significativa para o trabalho de IC, considerando que suas práticas abrangem tarefas que envolvem a análise de informações desde políticas, socioculturais a ecológicas, com a avaliação de técnicas que podem ser utilizadas com o intuito de antecipar a tomada de decisão, como os métodos: a) Delphi; b) análise de Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças (SWOT); c) análises estatísticas e previsões econométricas; d) técnicas de simulação; e e) simulações (VIDIGAL, 2013).

Segundo Fedoce, Moraes e Piqueira (2015), é fundamental para a atividade de IC a evolução constante das tecnologias e de seus recursos e funcionalidade, que transformam as ferramentas para coleta de dados, além das exigências dos consumidores. Rados *et al*. (2016) destacaram que a tecnologia pode auxiliar os processos de IC de maneira mais eficiente desde as fases de coleta, sendo que o elemento humano é mais utilizado nas fases de determinação das necessidades de informação, de coleta e de análise.

Quanto mais estruturado for o processo de inteligência, no que concerne ao entendimento e uso do ciclo de inteligência em relação a demanda, maiores são as

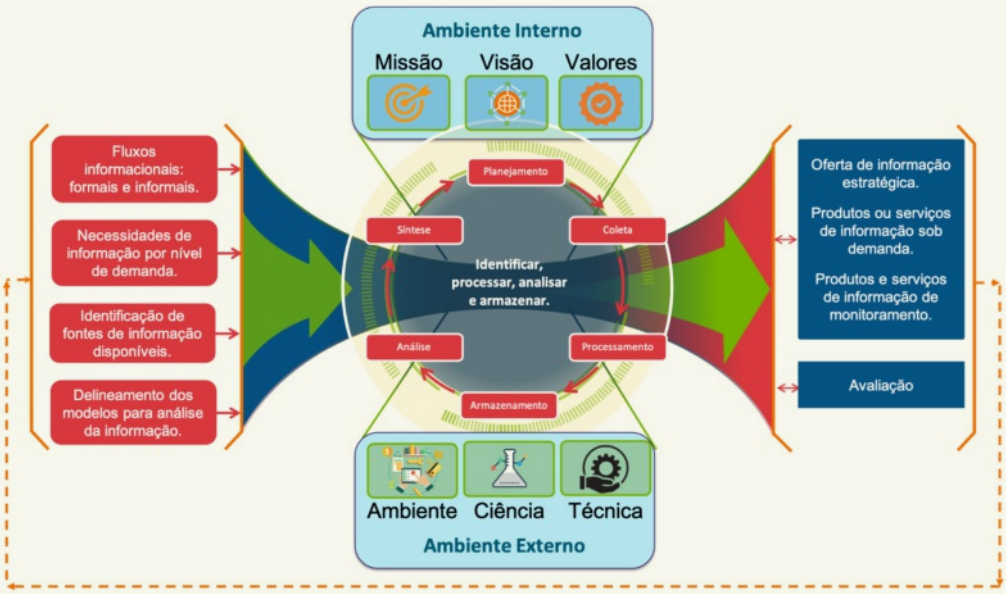
chances de promover melhorias no contexto organizacional e desenvolver produtos com valor agregado, permitindo que a organização se destaque na busca de vantagem competitiva sustentável, motivo pelo qual se faz necessário a construção de um modelo que envolva diversos aspectos que estão muito além do ciclo de IC, mas que são fundamentais para o pleno entendimento de sua aplicação.

PROPOSTA DE MODELO PARA A GESTÃO DE RECURSO INFORMACIONAIS PARA A BIOTECNOLOGIA

Cabe inicialmente destacar que o modelo proposto é uma imagem mental simplificada e idealizada, que permite representar, com maior ou menor precisão, o comportamento de um sistema de gestão integrado de recursos informacionais para apoiar o desenvolvimento da Biotecnologia. O modelo incorpora apenas as características consideradas importantes para a descrição do sistema, selecionadas intuitivamente a partir dos aspectos expostos na literatura que trata o tema e que foi amplamente discutida neste capítulo.

De modo geral, o propósito do modelo exposto na Figura 5 é simplificar os aspectos inerentes ao uso da informação e do conhecimento para amparar o processo de inovação biotecnológica. Com isso, por se tratar de um arquétipo, ele está construído de modo genérico, de forma a contemplar questões amplas que envolvem a temática posta em discussão.

Figura 5 – Proposta preliminar de um modelo de gestão de recursos informacionais para a Biotecnologia.



Fonte: Elaboração dos autores (2021).

A relevância do emprego da inteligência competitiva no segmento da Biotecnologia compõe os estudos de Oliveira (2012), que afirma ser um sistema complexo formado por atores distintos e, como tal, com necessidades distintas de informações micro e macro ambientais que subsidiam suas atividades. As organizações, vistas de uma forma sistêmica, estão envoltas em dois ambientes distintos que influenciam diretamente suas atividades, a saber: a) microambiente, percebido como o ambiente interno das organizações que são afetados pela sua missão, visão, valores e cultura que geram informações de diversas naturezas para atender o mercado; e b) macroambiente, tido então como todas as forças que atuam sobre a organização e também sobre seu microambiente, como aspectos econômicos, sociais, políticos e culturais especialmente ligados aos negócios da empresa que, quando envolta em intensivos processos de inovação, se vê ainda impactada pelos aspectos científicos e técnicos que perpassam pelo seu negócio.

Neste sentido, é necessário que um olhar atento seja direcionado inicialmente para compreender o contexto macro e micro ambiental, de modo a constituir uma postura integral do contexto para onde a área de informação deve se voltar, uma vez que estas questões afetam a forma de atuação das organizações em geral. Ressalta-se ainda que esta é uma atividade dinâmica; as informações que interessam hoje, amanhã podem não ter mais valia, havendo assim a necessidade de redirecionar a prospecção e o monitoramento periodicamente.

Uma vez percebida a necessidade e o valor de um setor de informação na empresa, cabe inicialmente prospectar sua estruturação, definindo um responsável pela realização das atividades de coleta, tratamento e disseminação da informação, tendo em vista que este é um trabalho que demanda de esforço e conhecimento prévio para favorecer a eficácia do processo. Cabe destacar que quanto mais habilitado for o profissional que irá atuar, melhores resultados serão obtidos. Por este motivo o perfil deve favorecer a seleção de um profissional com conhecimentos sólidos no manuseio da informação, ou alguém atuante no setor de negócios ou de pesquisa e desenvolvimento da empresa.

Os *inputs* no modelo são dimensionados pelo entendimento dos seguintes aspectos:

a) Fluxos informacionais: formais e informais – Cabe a esta etapa, mapear os ambientes da organização e os fluxos de informação característicos de cada um deles;

b) Levantamento e compreensão das necessidades de informação por nível de demanda – Identificar as necessidades de informação de cada nível da empresa considerando que, a diversidade de tarefas existentes no contexto das organizações, exigem informações específicas. Especialmente o segmento da Biotecnologia vivencia constantes impactos gerados pelas alterações oriundas dos aspectos legais de regulamentações e políticas constantemente modificadas;

c) Identificação, de forma ampla, de fontes de informação disponíveis – Com um conhecimento preliminar das demandas é possível definir as fontes de informação a serem utilizadas segundo as possibilidades financeiras existentes. É oportuno destacar que o segmento da Biotecnologia possui um conjunto de fontes gratuitas de informação que podem ser utilizadas de forma aproveitar com maior eficácia os recursos que serão disponibilizados para a coleta de informação.

d) Delineamento dos modelos para análise da informação – Considerando os aspectos preliminarmente identificados, uma matriz analítica para as temáticas mais gerais estabelecidas pode ser constituída de modo a contribuir para atender satisfatoriamente a necessidade de informação.

Vencida estas etapas iniciais, o trabalho de processamento do modelo se consubstancia pela aplicação do ciclo de IC e pela observação dos aspectos relevantes pertinentes a gestão da própria informação que foi constituída para atender a demanda. De certo, este processo é referente ao trabalho contínuo de fornecimento de informação a partir das demandas previamente identificadas, mas que pode, ainda, ser constituído por solicitações especiais para atender a uma necessidade oportuna da empresa.

Os *outputs* são gerados considerando dois aspectos: a) o atendimento da demanda, ou seja, a geração de produtos informacionais que deverão ser especialmente constituídos considerando o perfil do usuário da informação a ser ofertada, que pode preferir relatórios sintéticos ou extensos, bem como a própria sistemática da disseminação dos conteúdos produzidos; e b) a avaliação do trabalho entregue de modo a retroalimentar o modelo proposto.

Assim concebido, o modelo pode ser aplicável às organizações de Biotecnologia para promover sua atuação inteligente no ambiente onde atua, de modo a tirar maior vantagem das oportunidades das novas tecnologias e do mercado.

CONCLUSÃO

Os processos de gestão da inovação, cujo foco foi ampliado nas últimas décadas, são sustentados por informação e conhecimento. Em especial o setor da Biotecnologia, intensamente alimentado por informação e conhecimentos relevantes para incrementar o processo inovativo.

Desta forma, o acesso a informações e conhecimentos relevantes, precisos e em tempo hábil, alinhado com as demandas específicas e capaz de oferecer respostas eficazes às necessidades da produção biotecnológica, é uma questão primordial e estratégica para promover significativas melhorias nos processos de desenvolvimento e, consequentemente, na competitividade das organizações que adotam tal fluxo.

Para tanto, compreender o que significa a gestão da informação e do conhecimento, bem como sua acepção no contexto da inteligência competitiva, é especialmente importante para promover melhorias que possam contribuir para acelerar o processo inventivo, no sentido de viabilizar sua consolidação por meio da oferta de produtos e serviços que estejam em consonância com as demandas sociais.

Neste sentido, este capítulo se dedicou a examinar como os aspectos relacionados ao contexto informacional estão postos para contribuir para o grande desafio imposto à Biotecnologia no mundo do capitalismo cognitivo. Foi proposto para tal um modelo preliminar como instrumento para conduzir a sistematização dos processos de gestão da informação, capaz de promover mudança nas práticas deste setor, com o intuito de contribuir para que resultados positivos na qualidade dos serviços e produtos informacionais possam atuar para ampliar a competitividade das empresas que atuam neste segmento no mercado.

Por certo que, atualmente, nenhum segmento produtivo pode se privar de agir pautado em informações que dimensionem uma decisão mais segura. Contudo, é necessário que as empresas reflitam sobre o emprego da gestão da informação e do conhecimento como uma prática sistematizada e rotineira, para que possam promover a melhoria na qualidade de vida almejada pela população tocada pelos serviços e produtos biotecnológicos disponibilizados.

REFERÊNCIAS

ALSINA, M. G.; COBARSÍ-MORALES, J.; ESPINET, E. O. Competitive intelligence theoretical framework and practices. *Aslib Journal of Information Management,* v. 68, p. 57 -75, 2016. Disponível em: http://www.emeraldinsight.com/doi/abs/10.1108/AJIM-04-2015-0061. Acesso em: 07 jun. 2021.

BACELAR, K. B. Empreendedorismo, novação e Biotecnologia. *A Economia em Revista*, v. 23, n. 1, 2016. Disponível em: https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/EconRev/article/view/50630/pdf_1 . Acesso em: 25 abr. 2021.

BARBALHO, C. R. S. A epistemologia pluralista e a gestão do conhecimento. *In*: Rayan Aramís de Brito Feitoza; Emeide Nóbrega Duarte. (Org.). *Visões epistemológicas da gestão do conhecimento na ciência da informação.* Paraíba: Editora UFPB, 2020. Disponível em: http://www.editora.ufpb.br/sistema/press5/index.php/UFPB/catalog/book/850. Acesso em: 30 maio. 2021.

BARTES, F. Five-phase model of the intelligence cycle of competitive intelligence. *Acta Universitatis Agriculturaevet Silviculturae Mendelianae Brunensis,* v. 33, n. 2, 2013. Disponível em: http://dx.doi.org/10.11118/actaun2013610202832013. Acesso em: 20 maio. 2021.

BOUDREAU, John W. *Strategic knowledge measurement and management*. Ithaca, NY: Cahrs / Cornell University, 2002. Disponível em: https://core.ac.uk/download/pdf/5118424.pdf. Acesso em: 15 abr. 2021.

BRAUN, C. C.; MUELLER, R. R. A gestão do conhecimento na administração pública municipal em Curitiba com a aplicação do método OKA - organizational knowledge assessment. *Revista de Administração Pública - RAP,* v. 48, n. 4, 2014. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rap/a/NS68rMSh5JshWjS3b3FnTLv/abstract/?lang=pt. Acesso em: 30 maio. 2021.

BROADBENT, M. The phenomenon of knowledge management: what docs it mean to the information profession? *Information Outlook,* v. 2, n. 5, p. 23-36, 1998.

CAPUANO, E. A.; CASAES, J.; DA COSTA, J.R.; DE JESUS, M.S.; MACHADO, M. A. Inteligência competitiva e suas conexões epistemológicas com gestão da informação e do conhecimento. *Ciência da Informação,* v. 38, n. 2, p. 19-34, 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-19652009000200002. Acesso em: 07 jun. 2021.

CARDOSO JÚNIOR, W. F. *Inteligência empresarial estratégica*: método de implantação de inteligência competitiva em organizações. Tubarão: Unisul, 2005.

CARVALHO; L. F. de; ARAÚJO JÚNIOR, R. H. de. Gestão da informação: estudo comparativo entre quatro modelos. *Biblos*, v. 28, n. 1, p. 71-84, 2014. Disponível em: https://furg.emnuvens.com.br/biblos/article/view/4159. Acesso em: 7 jun. 2021.

CAVALCANTE, L. F. B.; VALENTIM, M. L. P. Informação e conhecimento no contexto de ambientes organizacionais. *In*: VALENTIM, M. L. P. (Org.). *Gestão, mediação e uso da informação*. São Paulo: Cultura Acadêmica, 2010. p. 235-254.

CIANCONI, Regina de Barros. *Gestão do conhecimento***:** visão de indivíduos e organizações no Brasil. 2003. 287 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Ciência da Informação, Escola de Comunicação, Universidade Federal do Rio de Janeiro / Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia, Rio de Janeiro, 2003. Disponível em: https://ridi.ibict.br/handle/123456789/675. Acesso em: 15 abr. 2021.

CLOUTIER, A. Competitive intelligence process integrative model based on a scoping review of the literature. *International Journal of Strategic Management*, v. 13, n. 1, 2013.

COIMBRA, Fabio Claro; MOURA, Gilnei Luiz de; BONTEMPO, Paulo Cesar. Inteligência tecnológica em pesquisa e desenvolvimento: o caso IPEN. *In*: Seminários em Administração, 11., 2008, São Paulo. *Anais* [...] São Paulo: FEA/USP, 2008. p. 1-13. Disponível em: http://sistema.semead.com.br/11semead/resultado/trabalhosPDF/841.pdf. Acesso em: 12 jun. 2021.

DALKIR, K. *Knowledge management in theory and practice.* 2. ed. Cambridge: MIT Press, 2011.

DAVENPORT, T.; PRUSAK, L. *Ecologia da informação:* por que só a tecnologia não basta para o sucesso na era da informação. São Paulo: Futura, 1998.

ERICKSON, S.; ROTHBERG, H. N. A strategic approach to knowledge development and protection. *The Service Industries Journal,* v. 33, n. 13-14, 2013. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1080/02642069.2013.815740. Acesso em: 08 jun. 2021

ERICKSON, S.; ROTHBERG, H. N. Intangible dynamics in financial services. *Journal of Service Theory and Practice,* v. 26, n. 5, 2016. Disponível em: https://www.emeraldinsight.com/doi/abs/10.1108/JSTP-04-2015-0093. Acesso em: 7 jun. 2021.

FACHINELLI, A. C., RECH, J., MATTIA, O. M. ROVEDA. V. Vigília e inteligência estratégica: ferramentas metodológicas para a definição de estratégias de relações públicas. *Conexão – Comunicação e Cultura,* UCS, Caxias do Sul, v. 6, n. 11, 2007.

CAPÍTULO 2

USO DA BIODIVERSIDADE AMAZÔNICA PARA A SAÚDE HUMANA.

- Paulo Alexandre do Couto Simonetti
- Alberto Manarte Lopes Peixoto Neto

RESUMO

O Bioma Amazônico detém uma ampla diversidade de espécies e suas respectivas substâncias. Os recursos existentes na Amazônia possuem um imensurável potencial para serem utilizados a partir dos conhecimentos disponíveis no campo científico e tecnológico. O principal objetivo deste capítulo é diagnosticar os limites existentes para geração de produtos naturais (medicamentos e cosméticos) e identificar as práticas e trajetórias que possibilitem superar os entraves vigentes e fomentar ações inovadoras para a exploração de forma sustentável dos recursos amazônicos. Contribuindo dessa forma, com o desenvolvimento regional, garantindo a conservação dos ecossistemas do Bioma Amazônico e respeitando os saberes e práticas das comunidades tradicionais, possibilitando assim, a continuidade de suas formas de organização sociocultural.

PALAVRAS-CHAVE

Extrativismo, Biodiversidade, Matéria-prima, Bioprodutos, Produtos não madeireiros.

INTRODUÇÃO

É conhecido cerca de 14.000 espécies de plantas com sementes na bacia Amazônica, das quais 10.674 estão em território brasileiro (Cardoso *et al*., 2017), e cada uma dessas plantas pode conter um imensurável potencial para uso humano. Fato este notado desde o período da invasão europeia. Cada povo indígena utiliza recursos naturais diferentes para auxiliar sua sobrevivência.

A utilização de alguns desses recursos se perpetuou até aos dias de hoje, como por exemplo uso do óleo exsudado das árvores do gênero *Copaifera* (copaíba), tendo-se relatos de viajantes do uso indígena deste óleo devido a suas propriedades anti-inflamatórias e cicatrizantes, sendo, ainda nesse século, um dos produtos de maior valor agregado desta região (VEIGA JUNIOR; PINTO, 2002; HERCULANO, 2013).

Apesar de todo potencial amazônico, poucos são os casos de sucesso do uso adequado e sustentável dos recursos regionais. Buscamos apresentar nesse capítulo o estado atual do uso da biodiversidade da floresta amazônica, apontando entraves, potencial e buscando promover um debate propositivo sobre possíveis soluções que contribuam para a reflexão sobre o desenvolvimento local respeitando a floresta e seu povo.

AMAZÔNIA: CONFIGURAÇÃO SOCIOHISTÓRICA E BIODIVERSIDADE

No decorrer da história, parte expressiva dos conhecimentos dos povos tradicionais sobre a biodiversidade amazônica e seus respectivos usos, foram absorvidos pelos colonizadores de diversas nacionalidades, como imigrantes europeus (portugueses, franceses), escravos africanos além de outras regiões brasileiras como é o caso da migração nordestina durante o período da borracha (início do século XX).

Atualmente, além dos indígenas, existem também outras comunidades tradicionais na Amazônia, oriundas da miscigenação entre povos e/ou de vivências singulares com a natureza por exemplo, as quebradeiras de coco no Maranhão, as comunidades quilombolas e os ribeirinhos oriundos, em sua grande maioria, dos processos de miscigenação ocorridos desde a colonização e que residem nas proximidades dos rios tendo a pesca, o roçado e certas atividades extrativistas como meio de subsistência (BATISTA, 2007).

Cada uma dessas populações tradicionais gerou coletivamente uma diversificada e importante gama de conhecimentos tradicionais de caráter ímpar sobre o uso e as técnicas relacionados à biodiversidade amazônica. Existe certo esforço científico em descrever e analisar tais conhecimentos, em especial, os relacionados a plantas medicinais. Pedrollo *et al*. (2016) publicaram um estudo sobre o uso dessas por comunidades do rio Jauaperi, relatando 119 espécies botânicas sendo 80% vegetais nativos da região amazônica. Esse estudo ainda revela que 37% dessas plantas são cultivadas e as outras são obtidas através de atividade extrativistas.

Esse recurso vegetal é a principal forma de tratamento das enfermidades da comunidade, o que indica a dependência dos povos tradicionais com a floresta, uma vez que o acesso ao serviço público de saúde é precário. Existem remédios naturais para tratar as mais diversas doenças, como malária, hepatite, anemia, picada de cobra e outras mais comuns como febre e dor de barriga (RODRIGUES, 2006).

Segundo Pontes Filho e Bentes (2019) a Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece os saberes tradicionais para tratamento da saúde com recursos da fauna como medicina tradicional. Essa abrange as práticas, a sabedoria e as habilidades baseadas em teorias, crenças e experiências dos povos indígenas de diferentes etnias, utilizados em ações preventivas, diagnóstico e tratamento de enfermidades físicas e mentais. Cerca da metade da população de países em desenvolvimento dependentes de alguma maneira de práticas da medicina tradicional, inclusive no Brasil.

No entanto, a maioria das espécies nativas não possuem estudos farmacológicos que comprovem suas atividades biológicas apesar de existir um certo esforço científico nessa empreitada. Dentre os desafios vigentes para integração das práticas de medicina tradicional no uso corrente dos serviços de saúde modernos depende da validação técnico cientifica das práticas adotadas e, principalmente, na formação de competências técnicas habilitadas para aplicá-las na assistência à saúde (BENTES, 2019).

Em um levantamento sobre o uso tradicional de plantas medicinais da Amazônia contra a leishmaniose, foram encontrados 475 relatos de uso de plantas representando 291 espécies (Odonne *et al*., 2017). Foi observada uma relação entre a frequência do relato do uso e a atividade farmacológica, indicando que quanto mais grupos tradicionais usarem, maior é a atividade biológica. Todavia, esta afirmação ainda carece de mais estudos para que seja referendada. Porém, é fato que há um extenso e importante conhecimento relativo ao manejo produzido e (res)guardado ao longo de várias gerações pelos povos tradicionais amazônidas. A difusão junto à sociedade assim como a associação aos conhecimentos técnicos científicos podem gerar relevantes produtos e soluções para o conjunto da humanidade.

A utilização da biodiversidade da floresta para fins medicinais, religiosos, entre outros, extrapola o âmbito da coletividade dos povos tradicionais amazônicos, fazendo também parte da identidade coletiva da população urbana amazônica, porém, em menor grau já que o acesso ao serviço público de saúde é maior nas cidades, comparado aos segmentos que vivem no meio rural da região (CHAVES, 2013).

A adoção dos conhecimentos tradicionais, assim como os técnicos científicos, requer formas de proteção como registros de propriedade e de patente, para resguardar, valorizar e potencializar as práticas tradicionais. Isso evita a apropriação sem critérios que resultem em expropriação dos ativos intelectuais envolvidos.

A partir do Protocolo Internacional de Nagoya, no Brasil foi elaborada a Lei de Acesso ao Patrimônio Genético e Conhecimento Tradicional Associado, (Lei nº 13.123, de 2015) que trata do órgão fiscalizador dos contratos, o Conselho de Gestão do Patrimônio Genético (CGEN), conselho nacional responsável pela autorização de acesso ao patrimônio genético e conhecimentos tradicionais associados e regula o acesso ao Patrimônio Genético do país e ao Conhecimento Tradicional Associado (CTA) para fins de Ciência, Tecnologia e Inovação (CT&I), bem como orienta sobre o processo de repartição de benefícios decorrentes da exploração de tal recurso natural.

De acordo com essa lei, durante a fase de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (PD&I) do produto, seja no setor privado ou no público (Empresas, universidades, centros de pesquisa, entre outros), deve ser realizado um cadastro eletrônico prévio descrevendo a atividade. A repartição deve ser realizada somente a partir da comercialização do produto. A regulação da lei ainda é muito limitada, tendo em vista a falta de efetiva fiscalização dos órgãos estatais, o que resulta na exploração ilegal e amoral de recursos naturais e de povos tradicionais (CAIXETA; MOTA, 2012; BRASIL, 2015)

Um possível entrave no desenvolvimento de CT&I a partir da biodiversidade é o processo extremamente burocrático e lento para se ter autorização de acesso ao patrimônio genético junto ao CGEN. Esse recebe em média 40 pedidos por ano, no entanto, no intervalo de 2002 a 2010, apenas 73 permissões foram cedidas, tendo mais de 100 pedidos em espera para avaliação (Souza *et al*., 2014; Santos; Pinho, 2012). Processo esse que representa um entrave até mesmo para o desenvolvimento de

pesquisas (Nogueira, 2013), embora novas resoluções do CGEN contribuem para a desburocratização da lei da Biodiversidade.

Dentro da propriedade intelectual, a Indicação de Procedência (IP) é um recurso que tem ganhado visibilidade e pode contribuir para a valorização dos recursos regionais assim como para o desenvolvimento socioeconômico de regiões da Amazônia. A indicação geográfica identifica a origem de um produto ou serviço quando a origem geográfica contribui para alguma característica especial (melhor qualidade) desse mesmo produto ou serviço. Na Amazônia, a IP tem contribuído para o rastreio e o reposicionamento de produtos, funcionando como um selo de qualidade, como por exemplo o Guaraná de Maués, Abacaxi do novo remanso e a farinha de Mandioca do Cruzeiro do Sul, no Acre (DE SOUZA *et al*., 2016; MARTINS, VASCONCELLOS, 2020).

O processo de inovação contribui não somente para uma maior vantagem competitiva na perspectiva do setor produtivo, mas também para que a sociedade se desenvolva com sustentabilidade. Dessa maneira, o arranjo produtivo associado às inovações permite a população rural a superar desigualdades através da geração de renda, gerando maior acesso a bens e serviços sociais (saúde e educação). Na maioria das vezes, essa população é constituída de povos tradicionais que vivem em condição de grande vulnerabilidade social. Portanto, se beneficiariam muito das ações afirmativas de cidadania resultantes de medidas inovativas de produção (CHAVES; RODRIGUES, 2016).

RECURSOS DA BIODIVERSIDADE, MANEJO TRADICIONAL E POTENCIAL DE INOVAÇÃO

O uso dos recursos amazônicos para fins medicinais esteve presente desde o período colonial até aos dias de hoje. Mas, para produção de medicamentos regularizados, até mesmo fitoterápico, é necessário investimento em recursos humanos e técnicos. Ampliando a qualificação dos diversos atores das cadeias e criando infraestrutura compatível com a complexa logística da região, além do estabelecimento de planos e programas de políticas públicas.

A transformação dos recursos naturais em produtos enfrenta, em qualquer contexto, entraves e desafios. Todavia, na realidade Amazônica eles tornam-se ainda mais complexos pois, precisam atender a um conjunto de condições ambientais e técnicas/tecnológicas, dentre elas destacam-se:

- Variabilidade: Para a produção em grande escala, é necessária uma mínima padronização de insumos, entretanto, por serem recursos florestais advindos da extensa Amazônia, os indivíduos de determinada espécie podem estar sujeitos a diferentes intempéries do ambiente. Dependendo da localização e atitude, diferenças em temperatura, índice pluviométrico, umidade, incidência do sol, presença de herbívoros, qualidade do solo, entre outros, podem atribuir características distintas no insumo em questão. Outro

fator que afeta a variabilidade do produto natural é a identificação da espécie. Por exemplo, o óleo de copaíba que é obtido de diversas espécies do gênero *Copaifera*, dificilmente é diferenciado a nível de espécie pelo o extrativista, misturando assim, óleos de diferentes espécies. Isso torna cada lote de óleo de copaíba possivelmente diferente um do outro, dependendo das espécies que foram coletadas, assim como da localização. Existem esforços para solucionar tal desafio, o que será descrito mais a frente (BARBOSA, 2012; LIMA, 2011).

· Sazonalidade: Outra questão relevante é a produção constante, afinal, diversos recursos naturais são sazonais, em especial as frutas. Por exemplo, o açaí (*Euterpe oleraceae*) cuja safra ocorre entre os meses de janeiro a julho, dependendo da região; a castanha-do-Brasil (*Bertholletia excelsa*) entre dezembro a abril, o tucumã (*Astrocaryum aculeatum*) de junho a outubro, entre outros. Existem formas de diminuir essa questão da sazonalidade, através de estoque do insumo o que pode encarecer o preço do produto, fato que já acontece com o açaí, que é encontrado no mercado mesmo no período entre safras. Mesmo assim, por ser uma atividade extrativista, ainda está suscetível a variações, como foi o caso da safra de 2016 de castanha do Brasil, que foi baixa fazendo o preço no mercado subir exponencialmente (Fulgêncio, 2016; Lima, 2011; Melo *et al*., 2017). Em uma perspectiva de produção de medicamentos, a chance das substâncias presentes no organismo serem diferentes em diferentes épocas do ano é muito alta o que dificulta possíveis recoletas (DAVID *et al*., 2015)

· Técnica associada: Existem alguns tipos de insumos naturais que requerem técnica de extração específica, como é o caso da borracha da *Hevea brasiliensis*, resina breu (*Protium* sp.) e os óleos de copaíba (*Copaifera* sp.) e andiroba (*Carapa guianensis*). Dependendo de como for realizada a extração, pode-se ocasionar a morte da árvore e/ou degradação do insumo e, após a extração, o insumo deve ser conservado de forma adequada prevenindo oxidação e ou degradação (SILVA, 2011; LIMA, 2011).

· Transporte (escoamento): Muitas das regiões produtoras de insumos ficam distantes dos centros urbanos. Sendo o meio fluvial o único transporte possível, em embarcações não preparadas para o armazenamento adequado do insumo amazônico, o produto é sujeito às variações de temperatura e umidade durante a viagem, ou pouca higiene, resultando em uma possível degradação do material. Adicionalmente, as embarcações não são normalmente de uso exclusivo para uma única finalidade, podendo causar por exemplo, contaminação cruzada, deteriorando o produto ou reduzindo drasticamente seu valor agregado. (LOURENZANI *et al*., 2004; LIMA, 2011; MELO *et al*., 2017).

· Adulteração: A partir de análises de qualidade de produtos amazônicos, estudos demonstram que a adulteração é um costume presente em diversas cadeias de produção (Veiga Jr.; Pinto, 2013; Da Costa; De Lima Yamaguchi, 2020). Entretanto, não se pode afirmar em qual ponto dessa cadeia isso ocorre, ou mesmo se isso ocorre em mais de um dos pontos da cadeia. As comunidades extrativistas estão à mercê dos regatões e atravessadores, isto é, dos responsáveis pela embarcação ou dos comerciantes para levar seu insumo para o centro urbano e com frequência. As comunidades são obrigadas a vender ou trocar seus produtos por preços muito baixos, o que fomenta o uso de meios críticos para aumentar o rendimento de insumos (SILVA, 2011).

Para transformar recursos naturais em produtos é também necessário haver condições sociopolíticas adequadas e eficazes, considerando as especifidades regionais. Um ponto de ancoragem e apoio fundamental advém das instituições de Ciência e Tecnologia (C&T) e de sua comunidade científica, que desenvolve pesquisas e extensão sobre diversos recursos. Todavia, a dificuldade de articulação e cooperação entre os diferentes agentes resulta em uma pulverização de esforços, o que dificulta o aprofundamento em determinados tópicos. É necessário reconhecer que as condições vigentes requerem, sobretudo que os investimentos sejam ampliados e melhor direcionados para expansão da infraestrutura de CT&I, na formação de mão de obra qualificada em áreas estratégicas, de modo a encontrar soluções que solucionem as dificuldades atuais de geração de inovação acerca da biodiversidade regional (CHAVES, 2013; ASTOLFI *et al*., 2014).

Algumas políticas públicas foram editadas no Estado do Amazonas com o intuito de incentivar o aperfeiçoamento e desenvolvimento das cadeias produtivas da região, como por exemplo a mudança administrativa da Zona Franca de Manaus (ZFM) com uma política de utilização sustentável dos recursos da floresta. O fomento para as iniciativas de CT&I que utilizam recursos da biodiversidade regional culminou na criação do Centro de Ciência, Tecnologia e Inovação do Polo Industrial de Manaus (CT-PIM) e na implantação do Centro de Biotecnologia da Amazônia (CBA) entre outros projetos e ações desenvolvidas no âmbito da ZFM. Esses projetos e ações incentivam a criação e fortalecimento de bioindústrias para o uso da biodiversidade amazônica pela indústria regional, visto que esta já é utilizada pela indústria estrangeira há séculos (SUFRAMA, 2017). Em 2018 foi definido um modelo de gestão revogado por Jair Bolsonaro em 2019, ao assumir presidência. O edital com modelo de gestão entregava o gerenciamento do CBA a uma associação de instituições de CT&I. Apenas em setembro de 2020, foi anunciado que o CBA se transformará em uma fundação pública de direito privado, portanto, livre para receber investimento privado. No entanto, a real efetivação desse modelo de gestão e do enfim desenvolvimento do CBA e todo seu potencial continua em espera.

Dentre os desafios vigentes para obter produtos da floresta com alto padrão de qualidade, é necessário investir na criação de melhores condições de acesso e interação

entre os pesquisadores e as comunidades tradicionais. A união entre pesquisadores e comunitários deve buscar o aprimoramento da forma de obtenção (metodologias de extração) e armazenamento (conservação) do produto florestal, com apoio público e privado em programas de manejo, compra e repasse dos equipamentos necessários para tal atividade. O desenvolvimento de novos produtos com maior complexidade tecnológica e maior valor agregado também são questões primordiais no desenvolvimento regional.

Apesar da grande relevância que a borracha, como produto, teve para o desenvolvimento da região, pouco foi investido na melhoria do processo de extração: em um século da exploração da borracha como sendo a principal atividade econômica da região, a "faca amazônica", foi praticamente a única inovação que ocorreu e apenas bem próximo à decadência desse capítulo da história amazônica (Batista, 2007).

O descaso governamental com a realidade extrativista da região contribui para a perpetuação dessa atividade em uma condição técnica quase que primitiva, muito semelhante à época das drogas do sertão no período Colonial e do Império. Ao longo da história, não foi criada infraestrutura e nem um conjunto articulado de políticas públicas que contribuam de forma incisiva e direcionada para o desenvolvimento da Amazônia, tendo-se apenas exemplos de esforços pontuais, em que as experiências de sucesso aparecem como exceção.

Práticas Extrativistas & Cadeias Produtivas

O extrativismo vegetal e animal na Amazônia era praticado com parcimônia pelos povos tradicionais para subsistência de seus grupos doméstico familiar, cuja forma de manejo seguia princípio de caráter conservacionista e não gerava destruição das fontes de recursos. Na verdade, as evidências sugerem que as populações indígenas nos tempos pré-colombianos ajudaram a moldar a floresta como a conhecemos (CAETANO-ANDRADE *et al*., 2019).

O processo de colonização ressignificou a biodiversidade amazônica como uma fonte inesgotável de matérias-primas a ser explorada, como explicitam diversos relatos de viajantes: o rio Madeira é um "paiol dos pobres e remédio para pobreza" por ser uma região rica em cacau. O rio Negro era rico em salsa, piaçava e outros produtos. O rio Tocantins e Xingu eram abundantes em pau cravo. No rio Arinos existia "tanto o pau cravo e a salsa como o gentio", este último, nome dado aos indígenas não catequizados. O rio Tapajós era abundante de cravo, óleo de copaíba e "muitas nações de índios infiéis" (SAMPAIO, 2012, p.12-14; FERREIRA, 2016).

De acordo com Nepstad *et al*. (2014), a oferta de produtos oriundos da floresta amazônica é regulada pela produtividade da natureza, fator dificilmente controlado, e pela capacidade extrativista das comunidades resultando em limitação da quantidade do produto no mercado. Em muitos casos, esta oferta extrativista não consegue atender

o aumento da demanda do mercado o que resulta em dois fenômenos: o aumento do preço de mercado e o extrativismo indiscriminado que pode resultar na aniquilação da espécie (SILVA *et al*., 2016).

Segundo Batista (2007) e Silva *et al.* (2016) o extrativismo pode ser categorizado a partir de duas modalidades: extrativismo de coleta (1) e de aniquilamento (2). O primeiro contribui para a preservação do organismo, evitando sua morte ou injúria no processo de obtenção do produto. O segundo tipo obtém o insumo natural através de certa degradação do meio. Pode-se exemplificar esse extrativismo mais predatório através do caso do pau-rosa (*Aniba rosaeodora*) notando-se a importância do desenvolvimento tecnológico nessa atividade. Ainda de acordo com esses autores, em 1926, deu-se início à extração do pau rosa (*Aniba rosaeodora)* na Amazônia brasileira, época em que a Guiana Francesa era o maior produtor, mas entrou em decadência devido a esgotamento dessa matéria prima em seu território. A *A. rosaeodora* logo tornou-se um grande produto de extrativismo na Amazônia brasileira, seu óleo essencial, passou a ser o produto mais importante no mercado internacional como fixador para perfumes.

No entanto, a dificuldade do transporte fluvial das toras de madeira para a extração do óleo levou à criação de cerca de 50 destilarias no interior que chegaram a exportar cerca de 86 toneladas de óleo essencial de pau-rosa, o que levou quase à extinção da espécie na região. Pode-se estimar a quantidade de árvores utilizadas para tal produção considerando que entre 1937 e 2002 foram exportadas 13 mil toneladas do óleo essencial de pau rosa, o que representa 825 mil árvores abatidas e mais de 4 milhões de hectares explorados. Entre o fim da década de 1950 e meados da década de 1960 a matéria prima começou a dar sinais de esgotamento. No entanto, nesse mesmo período iniciou-se a comercialização de um similar sintético (linalol), o que levou a certa desvalorização do produto natural. Atualmente o mercado do óleo essencial de pau-rosa é bem menor tendo o substituto sintético - e estrangeiro - dominado o setor (HOMMA, 2003).

Na história do extrativismo amazônico, no episódio pau-rosa, torna evidente a influência da tecnologia no desenrolar econômico: a demanda do mercado resulta numa avidez pelo consumo dos recursos regionais o que acaba por resultar no extrativismo predatório e a busca por novas fontes e ou desenvolvimento tecnológico que otimize a produção do insumo natural, tal como plantios domesticados e o manejo sustentável. Outra possibilidade é a sua substituição por outro produto natural ou por um sintético.

Mediante este quadro, diversas instituições brasileiras de pesquisa fizeram grandes avanço nos estudos, em especial o Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônia (INPA) e a Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA), visando desenvolver, por exemplo, as plantações comerciais de açaí e guaraná com bons rendimentos (SILVA *et al*., 2016; HOMMA, 2018).

A realidade ecológica e social do extrativismo de recursos naturais, cria mobilizações e reivindicações de classes extrativistas pelo seu reconhecimento como

categoria com direitos aos territórios tradicionais e de manutenção de suas formas de organização sociocultural. Surgindo assim as reservas extrativistas (RESEX) que são gerenciadas pelo Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade (ICMBio) e alocado no Ministério do Meio Ambiente (MMA) (AGUIAR *et al*., 2013)

A floresta Amazônica sofreu constante pressão durante a ditadura militar para ser explorada em nome do desenvolvimento. Contudo, os extrativistas no início dos anos 70, apoiados por movimentos ambientalistas que ganharam força com a conferência de Estocolmo (1972), passam a se organizar para defender seu meio de subsistência (Rueda, 1995). Os contínuos embates com os fazendeiros e pecuaristas pela apropriação das áreas de reserva, resultou em muitas mortes, como do importante líder dos seringueiros Wilson de Souza Pinheiro (1978). Em 1988, com a morte de Chico Mendes que já havia denunciado as políticas destrutivas internacionalmente, houve maior pressão a favor dos povos tradicionais e da conservação da Amazônia (Cavalcante, 1993). Dentre as diversas classificações de Unidades de Conservação (UC), que hoje já chegam a mais de 300 na Amazônia legal, as RESEX são lares de populações tradicionais que tem direito federal do uso da terra para extração desde que seja de forma não predatória (sustentável) (mais informação em:https://uc.socioambiental.org/)

O uso dos recursos naturais visando o desenvolvimento regional com sustentabilidade torna imperioso a busca de uma possível solução para diversos desafios da cadeia produtiva. A rastreabilidade do insumo natural, isto é, poder rastrear a sua origem e percurso, garante a qualidade e confiabilidade no decorrer da cadeia. Além disso, aumenta o grau de interação entre os diversos elos da cadeia produtiva, possibilitam um maior controle do processo de extração, armazenamento, beneficiamento e escoamento dos insumos e produtos.

O investimento no desenvolvimento tecnológico com acesso às tecnologias modernas é um percurso imprescindível para os produtores nas comunidades tradicionais. Modernizar mas sob a premissa de respeito aos saberes tradicionais, para aumentar eficiência e segurança das práticas de extração, armazenamento e beneficiamento com agregação de valor, assim como em termos escoamento de insumos e produtos (Chaves, 2016). Mesmo o acesso à tecnologia de informação, são limitados tanto nas comunidades quanto no transporte fluvial (MELO *et al*., 2017).

A definição de metodologias para o controle de qualidade dos produtos naturais é uma das principais necessidades para o desenvolvimento de produtos amazônicos, apesar de complexo. Essa necessidade pode ser exemplificada com o óleo de copaíba no qual foi encontrado indícios de contaminantes tais como óleo de soja em amostras comerciais (VEIGA JUNIOR *et al.,* 1997; BIAVATII *et al*., 2006; COSTA, 2017).

Após o setor produtivo se apropriar do insumo natural para atender as demandas de mercado, este recurso da natureza pode ser beneficiado através de refinos, purificações e isolamento de frações ou substâncias com alto valor agregado servindo como matéria prima para indústrias de alta complexidade tecnológica como a

farmacêutica, cosméticos, de materiais entre outros, adicionando mais valor à cadeia de produção (Melo *et al*., 2017). Tal beneficiamento pode ser viabilizado através de investimentos em Pesquisas, Desenvolvimento e Inovação (PD&I) de novos produtos e processos a partir dos insumos oriundos da biodiversidade do bioma amazônico. É necessário, portanto, a criação de regulamentações e políticas que possibilitem que as indústrias de alta complexidade tecnológica criem entrepostos, bem como centros de P&D nos polos industriais da Amazônia, gerando emprego e renda para a região.

De acordo com Benevides (2017), o principal beneficiamento dos produtos da Amazônia é realizado por empresas estrangeiras, exemplificado através da cadeia de uma marca nacional do ramo de cosméticos que segundo o autor, a raiz de priprioca (*Cyperus articulatus*) é extraída por uma associação no estado do Pará e a essência é obtida na zona metropolitana de Belém por uma empresa regional de grande porte. No entanto, a elaboração da fragrância do perfume, que é a parte mais importante desse tipo de produto, é realizada fora do país por uma empresa europeia. Esta, por sua vez, envia a fragrância pronta para a empresa de cosméticos brasileira para a finalização do perfume.

A parte da cadeia produtiva com maior valor agregado e maior complexidade tecnológica é feita por empresas estrangeiras e geralmente fora do país, o que denuncia a dificuldade da academia nacional e da gestão pública em fomentar a inovação a partir da biodiversidade amazônica. Fato não muito diferente do que acontecia no período da borracha cujo principal beneficiamento ocorria nos Estados Unidos e na Inglaterra (Batista, 2007). Apesar do relato de Benevides (2017), existem alguns poucos exemplos de sucesso de transferência de tecnologia (*know-how*) de ICT locais para empresas.

A busca do desenvolvimento regional através da exploração sustentável dos recursos naturais da Amazônia e a geração de produtos com alto valor agregado podem servir para alavancar as cadeias produtivas valorizando-as. Existe mercado para os produtos de origem amazônica nas suas mais diversas etapas de beneficiamento. Todavia, para Lima (2011) será somente através de produtos de alta complexidade tecnológica que o desenvolvimento regional será alavancado, isto é, se a cadeia for desenvolvida de forma regional, buscando a independência de empresas estrangeiras.

Diversas cadeias produtivas já estão bem estabelecidas como é o caso do guaraná de Maués, do açaí, da castanha da Amazônia, da extração de óleo de copaíba e andiroba, entre outros (Lima, 2011; Silva, 2011; MELO *et al*., 2017). A empresa Beraca, por exemplo, lida com uma rede de cerca de 40 comunidades extrativistas obtendo diversas frutas e sementes da região como açaí, murumuru, buriti, castanha, cupuaçu, andiroba e pracaxi para elaboração de óleos e manteiga. Essa empresa buscou o controle do processo recebendo algumas certificações internacionais que garantiram o fornecimento desses insumos para grandes empresas nacionais (Natura, Granado, Vita derme, entre outras) e internacionais (L'Oréal, L'Occitane en Provence, Estée Lauder, P&G, Yves Rocher, etc). Apesar da maioria dos seus produtos serem de relativa baixa complexidade tecnológica (mais recentemente, essa empresa lançou ativos cosméticos com comprovações

científicas para mais diversas finalidades), sua atuação é de extrema importância para o fortalecimento do setor extrativista da região (MIGUEL, 2012).

Desde o período de colônia (século XVI) até o século XIX o termo drogas do sertão era usado para designar produtos da flora e fauna amazônica obtidos a partir do extrativismo como por exemplo canela (*Aniba canelilla*), salsaparrilha (*Smilax* sp.), cacau (*Theobroma cacao*), entre outros. Algumas dessas atividades extrativistas mantêm-se ao longo da história da região estabelecendo-se, atualmente, com uma cadeia produtiva própria. Adicionalmente, existem outras espécies cujas potencialidades de uso foram reconhecidas em épocas mais contemporâneas, constituindo uma cadeia de produção como murumuru (*Astrocaryum murumuru*) e mulateiro (*Calycophyllum spruceanum*) (Batista, 2007). Apresentamos a seguir (Tabela 1) uma lista de espécies economicamente ativas da Amazônia, baseada em dados estatísticos de exportação do Portal *Comex Stat* do Ministério da Indústria, Comércio Exterior e Serviços (MDIC), dos dados expostos por Benevides (2017) e Herculano (2013) e dos sites das empresas listadas por Miguel (2012) como as principais bioindustrias na Amazônia brasileira e as principais indústrias nacionais de insumos para cosméticos.

Tabela 1. Espécies economicamente ativas da Amazônia.

Nome popular	Nome científico	Nome popular	Nome científico
Abacaxi	*Ananas comosus*	Estoraque	*Ocimum micranthum*
Açaí	*Euterpe precatoria*; *E. oleraceae*	Guaraná	*Paullinia cupana*
Amor-crescido	*Portulaca pilosa*	Jaborandi	*Pilocarpus jaborandi*
Andiroba	*Carapa guianensis*	Jambu	*Spilanthes oleracea*
Babaçu	*Orbignis* sp.	Maracujá	*Passiflora* sp.
Bacaba	*Oenocarpus bacaba*	Mulateiro	*Calycophyllum spruceanum*
Bacuri	*Platonia insignis*	Murumuru	*Astrocaryum murumuru*
Barbatimão	*Stryphnodendron adstringens*	Pataqueira	*Conobea aquatica*
Breu	*Protium* sp	Patauá	*Oenocarpus batava*
Buriti	*Mauritia flexuosa*	Pau-Rosa	*Aniba Rosaeodora*
Cacau	*Theobroma cacao*	Pequi	*Caryocar brasiliense*
Camu-camu	*Myrciaria dúbia*	Pracaxi	*Pentaclethra macroloba*
Capitiú	*Siparuna guianensis*	Priprioca	*Cyperus articulatus*
Castanha da Amazônia	*Bertolethia excelsa*	Seringueira	*Hevea brasiliensis*
Copaíba	*Copaífera* sp.	Tucumã	*Astrocaryum vulgare*
Crajiru	*Arrabidaea chica*	Ucuuba	*Virola Surinamensis*
Cumaru	*Dipterix odoratta*	Unha de gato	*Uncaria tomentosa*
Cupuaçu	*Theobroma grandiflorium*	Urucum	*Bixa orellana*

Fonte: Elaboração do autor (2021).

A Amazônia e sua respectiva biodiversidade representam uma variedade incontável de estruturas químicas que podem levar a novos medicamentos. No entanto, a dificuldade de obter a substância em grandes quantidades, o suficiente para todas as etapas do desenvolvimento do medicamento e mais sua respectiva comercialização torna-se um entrave (Astolfi *et al.,* 2014). Existem rotas tecnológicas (síntese química, engenharia genética, cultivo de tecidos, entre outros) que diminuem a necessidade da substância de origem natural, mesmo assim, a quantidade pode ser ainda difícil para se obter de forma sustentável. Os recursos naturais cujas cadeias de produção já atendem o setor produtivo possuem maior facilidade de fornecimento para os centros de PD&I da indústria farmacêutica, mas se os produtos naturais de interesse são aqueles cuja cadeia produtiva é inexistente, a possibilidade de obtenção para o desenvolvimento de medicamentos torna-se mais dificultoso.

DESAFIOS E SOLUÇÕES NO USO DOS RECURSOS NATURAIS

A dificuldade regional de atender a demanda de produtos naturais do mercado reflete-se na emigração dos recursos naturais como aconteceu com o guaraná: o estado da Bahia é hoje o maior produtor de extrato desse fruto que recebeu espécimes transplantados da Amazônia. Há plantações de açaí em estados brasileiros longe da Amazônia, e a borracha foi aclimatada na Malásia e outros países asiáticos superando a produção Brasileira. Isso só acontece pela falta de competitividade da região devido a entraves tecnológicos e sociopolíticos (BATISTA, 2007).

A ausência de políticas públicas fragiliza as práticas extrativistas. São essenciais ao bom desempenho de qualquer setor produtivo o transporte/escoamento da produção, assistência técnica, beneficiamento local dos insumos, crédito, comercialização, pesquisa e desenvolvimento, entre outros incentivos. Visto que em algumas comunidades a principal fonte de renda de comunidades locais advêm do extrativismo, sem o devido suporte técnico, operacional e de políticas, estas permanecem numa condição de extrema vulnerabilidade, reféns dos atravessadores que exploram os produtores e incentivam práticas ilegais na extração e comercialização dos recursos. Adicionalmente, o atraso tecnológico e a dificuldade de atender às demandas do mercado propicia a prospecção ilegal dos insumos amazônicos por empresas e governos estrangeiros, ávidos pela geração de inovação (lucro), inclusive caracterizando em muitos casos a prática da biopirataria.

Não somente o uso ilegal do recurso natural é considerado biopirataria, como também o uso indiscriminado dos conhecimentos tradicionais (saber-fazer) oriundos dos povos originários, nativos da região, como diversas etnias indígenas, quilombolas, pescadores, extrativistas (castanheiros, seringueiros e outros) e ribeirinhos. No entanto, segundo Alves (2007) a realidade reflete a ineficácia governamental da fiscalização de tal atividade: são apreendidos anualmente cerca de 40 mil animais silvestres e espécies de flora nos portos e aeroportos no Brasil. Muitos recursos amazônicos, como por exemplo,

açaí, guaraná, andiroba e copaíba possuem produtos e técnicas patenteados por países fora da região amazônica em quantidades superiores ao patenteamento feito no país, em especial por entes/agentes de países como Estados Unidos e países europeus (França, Alemanha e Inglaterra), China, Japão e Coreia do Sul, evidenciando o grande interesse internacional nos recursos locais (SOUZA *et al*., 2016; SIMONETTI *et al*., 2017).

O *curare*, preparado de plantas utilizado pelos indígenas para caça, tem seu princípio ativo sintetizado para o uso como anestésico e relaxante muscular por empresas estrangeiras. E o captopril, um fármaco mundialmente comercializado no tratamento de hipertensão arterial, que é oriundo do veneno da jararaca (*Bothrops jararaca*), espécie de serpente presente na região Amazônica.

Diversos estudo (Nepstad; Schwartzman, 1992; Chaves, 2016), indicam que o manejo de forma sustentável dos recursos amazônicos, respeitando os saberes e práticas das comunidades tradicionais é necessário para o desenvolvimento regional. Dessa maneira, pode-se garantir a conservação dos ecossistemas do Bioma Amazônico, possibilitando a continuidade da organização sociocultural. No entanto, em uma análise histórica, pode-se observar como a pressão causada pela demanda do setor produtivo e a falta de políticas públicas regionais ou nacionais resultaram, em grande maioria dos casos, na degradação de recursos, exploração de comunidades e reduzido desenvolvimento regional. Isso apenas perpetua o uso da Amazônia na condição de explorada e com limitado grau de desenvolvimento humano e social.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos subsídios produzidos no estudo pode-se afirmar que apesar do grande esforço da comunidade científica para melhor compreender a biodiversidade amazônica e seus diversos potenciais, e da base de competências técnicas já instaladas na região, assim como das instituições de CT&I, ainda perdura um leque muito amplo de desafios para o desenvolvimento de produtos com recursos da biodiversidade regional para a indústria farmacêutica e de cosméticos, seja pela falta de estabelecimento de prioridades estratégicas e incentivo com políticas adequadas, falta de fomento, apoio aos esforços da academia mediante a logística complexa da região e dos desafios e complexidade presentes nas práticas extrativistas, sejam essas de origem sociais, biológicas e/ou políticas.

Esses entraves, limitam a ampliação da geração de produtos com os recursos da Amazônia. Fato que está intrinsicamente associado à sua respectiva conservação, como o valor da floresta em pé para gerar produtos de forma sustentável, que deve ser maior do que o apoio dado à produção de soja, à pecuária ou ainda de exploração de madeira. Só assim a conservação de tal bioma se tornará condição natural para o desenvolvimento, comparado aos interesses políticos e do setor empresarial

REFERÊNCIAS

ALVES, A. W. G. A Ineficácia da legislação no combate à biopirataria na Amazônia. *In:* XVI Congresso Nacional do CONPEDI. [**Anais**], Manaus, 2007.

AGUIAR, P.C.B. de; SANTOS MOREAU, A.M.S. dos; E OLIVEIRA FONTES, E. de. Áreas naturais protegidas: um breve histórico do surgimento dos parques nacionais e das reservas extrativistas. **Revista Geográfica de América Central**, v.1, n. 50, p.195-213, 2013.

ASTOLFI FILHO, S.; SILVA, C. G. N.; BIGI, M. F. M. A. Bioprospecção e biotecnologia. **Revista Parc. Estrat**, v. 38, p. 45-80, 2015.

BARBOSA, P. C. S. **Padronização de óleos de *Copaifera multijuga* hayne por meio de técnicas cromatográficas**. Manaus, Dissertação (Mestrado em Química) - UFAM, 2012.

BATISTA, D. **O complexo da Amazônia**: análise do processo de desenvolvimento. Manaus: Valer, 2007.

BENEVIDES, P. J.C. Bioindústria e Bioprodutos na Amazônia. Conferência apresentada em: Seminários PPG-Biotec. [**Anais**]. Universidade Federal do Amazonas (UFAM). 2017.

BIAVATTI, M. W. *et al.* Análise de óleos-resinas de copaíba: contribuição para o seu controle de qualidade. **Rev. Bras. Farmacogn.**, 16, 230-235, 2006.

BRASIL, **Lei nº 13.123, de 20 de maio de 2015**. Regulamenta o inciso II do § 1º e o § 4º do art. 225 da Constituição Federal, o Artigo 1, a alínea j do Artigo 8, a alínea c do Artigo 10, o Artigo 15 e os §§ 3º e 4º do Artigo 16 da Convenção sobre Diversidade Biológica, promulgada pelo Decreto nº 2.519, de 16 de março de 1998; dispõe sobre o acesso ao patrimônio genético, sobre a proteção e o acesso ao conhecimento tradicional associado e sobre a repartição de benefícios para conservação e uso sustentável da biodiversidade; revoga a Medida Provisória nº 2.186-16, de 23 de agosto de 2001; e dá outras providências. Brasília: DOU de 14.5, 2015.

CAIXETA, F. C.; MOTA, A. M. Análise da legislação aplicável no combate à biopirataria na Amazônia. **Perquirere**, v.9, p. 273-287, 2012.

CARDOSO, D.; SÄRKINEN, T.; ALEXANDER, S. *et al*. Amazon plant diversity revealed by a taxonomically verified species list. **PNAS**, v.114, n. 40, 2017.

CAVALCANTE O.P. **A polêmica em torno do conceito de reserva extrativista enquanto atividade econômica sustentável**. Rio Branco, Monografia (Graduação em Economia) – UFA, 1993.

CHAVES, M. P. S. R.; RODRIGUES, D. C. B. Desenvolvimento sustentável: limites e perspectivas no debate contemporâneo. **Interações**, Campo Grande, v.8, n.13, 2016.

CHAVES, M. P. S. R. Ciência, tecnologia e inovação para o desenvolvimento da Amazônia: experiência da Universidade Federal do Amazonas. **Revista Parc. Estrat.**, v.18, n.36, p. 55-74, 2013.

COSTA, U. C. M. S. B. **Caracterização e uso de métodos de separação para autenticidade de óleos de copaíba**. Brasilia, Monografia (Graduação em Química) - UNB, 2017.

COSTA, C. M. DA; YAMAGUCHI, K. K. de L. Contaminação e adulteração de açaí. *In*: Cordeiro, C. A. M. (ed.). **Tecnologia de Alimentos Tópicos Físicos, Químicos e Biológicos**. v.2, p. 45-63, 2020.

DAVID, B.; WOLFENDER, J. L.; DIAS, D. A. The pharmaceutical industry and natural products: historical status and new trends. **Phytochemistry**, v.14, n. 2, p. 299-315, 2015.

DE SOUZA, J. M. L.; ÁLVARES, V. de S.; NÓBREGA, M. de S. Indicação geográfica da farinha de mandioca de Cruzeiro do Sul, Acre. Embrapa Acre - **Livro técnico** (INFOTECA-E), 2017.

DIDONET, A. A.; FERRAZ, I. D. K. O comercio de frutos de tucumã (*Astrocaryum aculeatum* G. Mey) nas feiras de Manaus. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v.36, 2014.

FERREIRA, A. R. (ed.). **Viagem filosófica pelas capitanias do Grão Pará, rio Negro, Mato Grosso e Cuiabá, 1783-1792**. Rio de Janeiro: Conselho Federal de Cultura, 2016.

FULGÊNCIO, C. **Com queda da safra, preço da castanha sobe 31% no interior do AC**. G1-Acre. 2016. Disponível em: http://g1.globo.com/ac/acre/noticia/2016/04/com-queda-da-safra-preco-da-castanha-sobe-31-no-interior-do-ac.html. Acesso em: 07 set. 2019.

HERCULANO, F. E. B. **Produção industrial de cosméticos: o protagonismo da biodiversidade vegetal da Amazônia**. Manaus, Tese (Doutorado em Biotecnologia) - UFAM, 2013.

HOMMA, A. K. O. **Colhendo da natureza: o extrativismo vegetal na Amazônia**. Embrapa, Brasília, Distrito Federal, 219p, 2018.

HOMMA, A. K. O. **O extrativismo do óleo essencial de pau-rosa na Amazônia**. Belém: Embrapa Amazônia Oriental, 2003.

LIMA, S. P. M. **Cadeia Produtiva dos biocosméticos no Amazonas: da terra ao laboratório, do laboratório a indústria e detes ao mercado**. Manaus, Dissertação (Mestrado em Geografia) – UFAM, 2011.

LOURENZANI, A. E. B. S.; LOURENZANI, W. L.; BATALHA, M. O. Barreiras e oportunidades na comercialização de plantas medicinais provenientes da agricultura familiar. **Informações Econômicas**, v. 34, n. 3,p. 15-25, 2004.

MARTINS, I. S. S.; VASCONCELLOS, A. G. A Relação entre o Regulamento de Uso das Indicações Geográficas e o Conhecimento Tradicional: o caso do guaraná envolvendo os territórios de Maués e da Terra Indígena Andirá-Marau. **Cadernos de Prospecção**, v. 13, n. 1, p. 293, 2020.

MELO, A. C. A.; MOREIRA, B. B.; ALENCAR, E. D M. Análise de desempenho logístico das cadeias produtivas de produtos florestais não madeireiros oriundos da região amazônica. **Revista Traços**, v. 12, n. 26, p. 27-37, 2017.

MIGUEL, L. M. A Biodiversidade na indústria de cosméticos: contexto internacional e mercado brasileiro. São Paulo, Tese (Doutorado em Geografia), USP, 2012.

NEPSTAD, D.C.; SCHWARTZMAN, S. Non-timber products from tropical forests: evaluation of a conservation and development strategy. **Advances in Economic Botany,** v. 9, 1992.

NEPSTAD, D. *et al*. Slowing Amazon deforestation through public policy and interventions in beef and soy supply chains. **Science**, v. 344, n. 6188, p. 1118-1123, 2014.

ODONNE, G. *et al*. Treating leishmaniasis in Amazonia: A review of ethnomedicinal concepts and pharmaco-chemical analysis of traditional treatments to inspire modern phytotherapies. **Journal of ethnopharmacology**, v. 199, p. 211-230, 2017.

PONTES FILHO, A. A.; BENTES, R. S. Medicina Tropical Popular Amazônica (MTPA): seus saberes e praticantes. *In:* Bentes R. S. (Org.). **A Medicina Tradicional Popular Amazônica (MTPA) e temas afins**. v. 1, p. 27-50, 2019.

PEDROLLO, C. T. *et al*. Medicinal plants at Rio Jauaperi, Brazilian Amazon: ethnobotanical survey and environmental conservation. **Journal of ethnopharmacology**, v. 186, p. 111-124, 2016.

RODRIGUES, E. Plants and animals utilized as medicines in the Jaú National Park (JNP), Brazilian Amazon. **Phytotherapy Research**, v. 20, n. 5, p. 378-391. 2016.

RUEDA, R. P. Evolução histórica do extrativismo. *In* J., Murrieta y R. P., Rueda. **Reservas Extrativistas**, pp. 3-12. Gland, Suíça e Cambridge, Reino Unido: UICN, 1995.

SAMPAIO, P. M. M. **Espelhos partidos**: etnia, legislação e desigualdade na Colônia. Manaus: EDUA, 2012.

SANTOS, M.C.B.G.; PINHO, M. Estratégias tecnológicas em transformação: um estudo da indústria farmacêutica brasileira. **Gestão & Produção**, v. 19, n. 2, p. 405-418, 2012.

SILVA, E. S. **Análise dos aspectos socioeconômicos, fito-demográficos, genéticos e físico-químicos da extração do óleo-resina de *Copaifera reticulata* em duas comunidades da Flona do Tapajós, Pará**. Manaus, Tese (Doutorado em Biotecnologia) UFAM, 2011.
SILVA, D. W. *et al*. Extrativismo e desenvolvimento no contexto da Amazônia brasileira. **Desenvolvimento e Meio Ambiente**, 38, 2016.

SIMONETTI, P. A. C. *et al*. De. Prospecção tecnológica do uso de copaíba (*Copaifera* sp.) e andiroba (*Carapa* sp.). *In*: BARBALHO, C. R. S.; PEREIRA, S. A.; MARQUEZ, S. O. M. (Org.) **Gestão da inovação: abordagem teórico-prático na Amazônia**. MANAUS: FUA, p.217-230, 2017.

SOUZA, C. M. *et al*. Prospecção tecnológica de duas espécies frutíferas da Amazônia. *In*: Encontro Brasileiro de Bibliometria e Cientometria. **[Anais]**. São Paulo, 2016.

SOUZA, I. D. S.; ALMEIDA, T. L.; TAKAHASHI, V. P. Will Governmental Incentives in Developing Countries Support Companies to Innovate More?: Evidences from Skin Care Patent Applications in Brazil. **Journal of technology management & innovation**, v. 9, n. 3, p. 1-20, 2014.

SUFRAMA. Superintendência da Zona Franca de Manaus. **Histórico da Zona Franca de Manaus.** Disponível em:http://www.suframa.gov.br. Acesso em: 07 de setembro de 2019.

VEIGA JR., V. F.; PATITUCCI, M. L.; PINTO, A. C. Controle de autenticidade de óleos de copaíba comerciais por cromatografia gasosa de alta resolução. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 20, n. 6, p. 612-615, 1997.

VEIGA JR., V. F.; PINTO, A. C. O Gênero *Copaifera* L. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 273-286, 2002.

VEIGA JR., V. F.; PINTO, A. C. Utilização do Monitoramento Seletivo de Íons como Ferramenta para a Detecção de Adulterações em Óleos de Copaíba. **Revista Fitos**, [S.l.], v. 1, n. 01, p. 52-56, 2013.

CAPÍTULO 3

AVALIANDO O POTENCIAL DE INOVAÇÃO DE BIOMOLÉCULAS.

- Paulo Alexandre do Couto Simonetti
- Maria do Perpétuo Socorro Rodrigues Chaves

RESUMO

O percurso técnico-científico que tem como ponto de partida um material biológico e como objetivo a elaboração de produtos farmacêuticos, como, cosméticos, fitoterápicos e, sobretudo fármacos, revela uma grande complexidade. Em especial, por possuir influência não somente da ciência e tecnologia associada, mas também do mercado e até mesmo da esfera geopolítica. Portanto, no escopo deste trabalho apresenta-se uma metodologia de classificação de substâncias que foi elaborado com potencial para a geração de fármacos levando em conta todas essas especificidades. Tal proposta foi baseada na investigação cientifica apresentada na Dissertação de Mestrado intitulada: Da Biodiversidade Amazônica a Fármacos: mapeando e ranqueando potencialidades. Neste capítulo estão expostos um conjunto de procedimentos metodológicos e seus respectivos delineamentos utilizados para a obtenção dos dados, a análise e a interpretação adotadas para atingir o objetivo de desenvolver um sistema de avaliação, sob a égide dos conhecimento técnico-científico, para substâncias oriundas da Amazônia com potencial para tornarem-se produtos farmacêuticos. Essa metodologia foi denominada Sistema de Avaliação do Potencial para Inovação de Biomoléculas - SInBIOMOL.

PALAVRAS-CHAVE

Avaliação; Inovação; Biomoléculas; Amazônia.

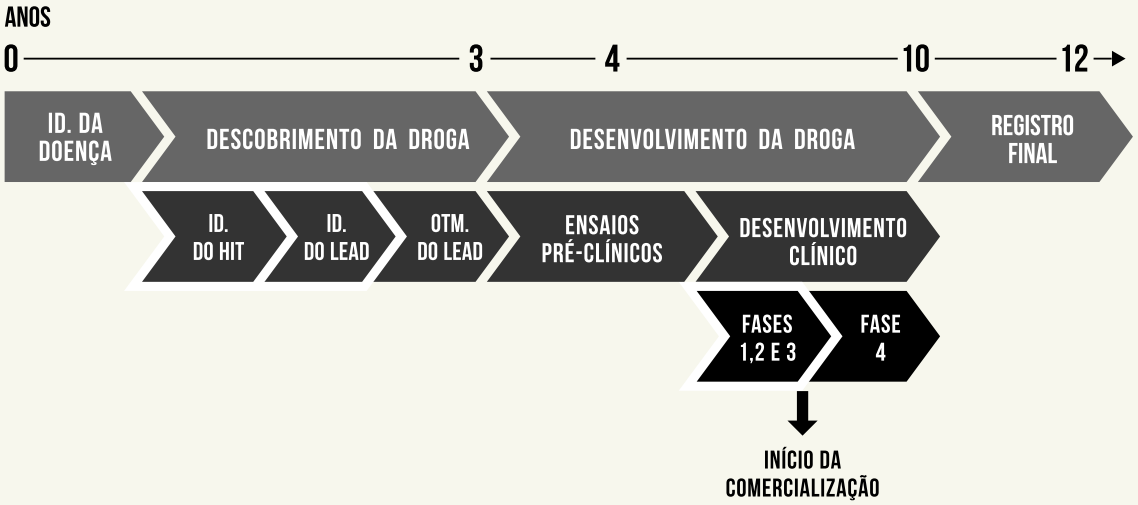
DESENVOLVIMENTO DE UM MEDICAMENTO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

De acordo com Sinha e Vohora (2018) o processo de desenvolvimento de medicamentos varia em custo e tempo de acordo com o país, visto que esse processo está relacionado com a infraestrutura, disponibilidade de mão de obra especializada, investimento, entre outros. Nos Estados Unidos, o referido processo leva em média 12 anos e cerca de 1,8 bilhões de dólares. O processo de criação de medicamentos pode ser dividido didaticamente em dois: a Descoberta da Droga e o Desenvolvimento da Droga. A Descoberta da Droga pode ser dividido em diversas etapas, dependendo da abordagem utilizada, mas, em suma, essa etapa seleciona dentre milhões de substâncias, aquelas com atividades positivas nos ensaios contra a doença e com boas propriedades físico-químicas e farmacológicas. A etapa - Desenvolvimento da Droga -

está mais relacionada com ensaios *in vivo* em animais e seres humanos, comprovando a eficácia e segurança de tal entidade química. Próximo do fim dessa segunda etapa, a droga pode começar a ser comercializada.

A etapa Descoberta da Droga é responsável pela seleção entre 200.000 e mais de 10^6 substâncias, no caso daquelas que possuem boa atividade contra a doença. Essas substâncias são denominadas de *Hit*, termo em inglês que significa acerto, sucesso (neste trabalho, esse termo será traduzido como moléculas bioativas). Dentre essas moléculas, são selecionadas algumas que exibem os melhores resultados não somente na atividade, mas também por possuírem propriedades adequadas na perspectiva química e farmacológica. Essas são chamadas de *Lead*'s (termo em inglês que significa liderança, vantagem). Neste trabalho, essas substâncias serão chamadas de "líder". Conforme exposto na Figura 1, os compostos líderes são otimizados (modificação estrutural) para melhorar suas propriedades e, então, uma ou duas substâncias são selecionadas para iniciar os ensaios *in vivo*, presentes na etapa de desenvolvimento da droga (HUGHES *et al.*, 2011).

Figura 1 - Estrutura geral do P,D&I para desenvolvimento de um novo medicamento em escala temporal estimada. Legenda: ID, Identificação; OTM, otimização.



FONTE: Adaptado de HUGLES *et al*. (2011).

As substâncias testadas geralmente originam-se de bibliotecas de moléculas pertencentes à alguma companhia farmacêutica. Dentro dessas substâncias podem existir outras de origem natural, originadas da biodiversidade, ou ser feita uma prospecção em extratos, mas de forma geral existem apenas substâncias sintéticas e semissintéticas (KATZ; BALTZ, 2016).

Existem diversos ensaios que fazem parte do percurso de descoberta da droga, tais como: ensaios para determinar a potência da droga (IC50), ensaios (in sílico ou não) para

descrever a relação estrutura-atividade e mecanismo de ação, ensaios *in vitro* para fornecer informações associadas à absorção, distribuição, metabolização assim como propriedade físico-químicas e farmacocinéticas, modificação estrutural para otimização da atividade e ensaios de toxicidade *in vitro* (Hughes *et al*., 2011). A partir de todos esses resultados são identificados e otimizados os compostos líderes que atingem a fase pré-clínica.

Ao atingir a fase pré-clínica, os compostos lideres passam por uma enorme quantidade de ensaios *in vitro* e *in vivo* (organismos não humanos) com o intuito de comprovar a eficácia e segurança para as agências regulatórias. A partir dessa fase iniciam-se os ensaios de formulações e estudos mais intensos da síntese orgânica e da engenharia de processos para garantir a produção do medicamento em grande escala com rendimentos e custos aceitáveis. Após o desenvolvimento de estudos adequados de propriedades químicas e farmacológicas, incluindo possíveis posologias e formulações, a empresa envia uma solicitação para o órgão regulador do país pedindo autorização para os testes em seres humanos (ensaios clínicos).

Se a empresa for autorizada, iniciam-se os testes clínicos com a fase I que possui o objetivo de garantir a segurança do uso da droga, essa fase é normalmente conduzida com 10-100 voluntários saudáveis. A fase 2 estuda e efetividade da droga assim como a sua segurança, essa fase é realizada com 50-500 pacientes. Na fase 2, a maioria das substâncias falham por não possuir efetividade contra a doença no organismo humano e/ou não ser segura. Em caso de aprovação na fase 2, é na fase 3 que se confirma a eficácia da droga, geralmente entre algumas centenas e alguns milhares de pacientes. Se a droga mostrar eficácia nessa fase, ela recebe autorização de comercialização e inicia-se a fase 4 onde são observados os efeitos de uso a longo prazo e as possíveis interações medicamentosas e, de acordo com os resultados dessa fase, pode ocorrer alterações na embalagem, nas contraindicações, entre outros fatores associados a relação do usuário com a droga (Sinha; Vohora, 2018). Existem diversas outras abordagens para o desenvolvimento de drogas, mas são para casos mais específicos e são menos utilizados. Estima-se que de 10 drogas que atingem a fase pré-clínica, apenas uma chega ao mercado, mesmo existindo diversos esforços para aumentar a eficácia do P,D&I (TERSTAPPEN; REGGIANI, 2001; KESERÜ; MAKARA, 2006).

USO DE MOLÉCULAS DA BIODIVERSIDADE PARA GERAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Para o desenvolvimento de um fármaco a partir de uma molécula de origem natural, além de todo o percurso já descrito da descoberta e desenvolvimento da droga, também se apresentam outros desafios como a garantia da cadeia produtiva adequada envolvendo o cultivo e ou extrativismo do recurso natural. Outro desafio é a garantia de que a concentração do princípio ativo do material biológico, que garante a eficácia, deve estar em concentrações altas ou em caso de fitoterápicos, deve estar adequada ao uso (de forma que garanta a efetividade do tratamento, assim como a segurança no

consumo). Este processo chama-se padronização do produto (David *et al.,* 2015). Também existem outras problemáticas associados à logística, ao extrativismo entre outros.

Ainda assim, apesar de todos os desafios e percalços, entre 1981 e 2010, 60% das drogas aprovadas pelo FDA (*Food and Drug Administration*), órgão regulador dos Estados Unidos, possuem origem natural o que demonstra a importância da biodiversidade para esta indústria. Um exemplo é a droga paclitaxel, anticâncer mundialmente utilizado, reconhecido por sua potência, é uma substância derivada do produto natural taxol, este último, oriundo das cascas da árvore *T. brevifolia*, possui um rendimento baixíssimo, de 5,6 toneladas de cascas, apenas 1 kg de taxol puderam ser isolados, o que fez o preço do medicamento aumentar. Atualmente esse produto natural é obtido por outras rotas tecnológicas, não dependendo mais desse recurso vegetal (CORDELL, 2000; KINGSTON, 2011; SKIRYCZ *et al.,* 2016).

Vale ressaltar que apesar do amplo uso de substâncias de origem natural, uma das etapas para otimizar a comercialização são o uso de rotas tecnológicas como cultivo de tecidos ou engenharia genética, que permitam a produção em ampla escala dessa substância.

Para o desenvolvimento de medicamentos de origem natural de forma sustentável, os fitoterápicos são uma boa alternativa. Esses são extratos, frações ou mesmo materiais biológicos secos e triturados cujo uso e efetividade no tratamento contra alguma doença foi comprovado. O registro de medicamentos fitoterápicos é bem mais barato e rápido do que o de um fármaco, apesar de ainda existirem diversos desafios como por exemplo a necessidade da definição de marcador, uma substância presente no fitoterápico cuja concentração está intimamente ligada à efetividade do tratamento (DAVID *et al*., 2015).

MAPEANDO BIOMOLÉCULAS DA BIODIVERSIDADE AMAZÔNICA

Em função da finalidade de selecionar substâncias que possuem alta atividade biológica e que possuem parte do percurso descrito como descoberta da droga e do desenvolvimento já percorrido, faz-se necessário, inicialmente, identificar essas moléculas, utilizando como fonte possíveis as Teses e Dissertações (T&D). Posto que os periódicos, assim como os livros, mostram-se inviáveis como fonte para esta etapa do trabalho, pois esses não costumam selecionar artigos pela origem do material biológico. Esses trabalhos oriundos dos programas de pós-graduação (PPG's) possuem grande volume de informação e confiabilidade nos seus resultados, sendo a origem mais frequente do material biológico utilizado associada à localização da universidade.

Nesse contexto a Rede Norte de Repositórios Institucionais (RIAA) oportuniza visibilidade à produção científica das instituições de ensino superior e pesquisa da

Região Norte do Brasil, ao promover o acesso aberto e gratuito ao texto completo, com especial ênfase nos resultados com financiamento público. O RIAA é parte do projeto nacional do Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia (IBICT) de rede regionais de repositórios institucionais e digitais. Nesse portal, encontram-se Teses e Dissertações de PPG's de 11 instituições sediadas na região norte, dentre as quais foram selecionados programas cujo objetivo ou linha de pesquisa verse sobre o desenvolvimento de produtos farmacêuticos ou sobre a prospecção da biodiversidade molecular amazônica.

Foram ao todo selecionados 31 programas, dentre os quais foram triadas as T&D disponíveis no RIAA, no período de setembro de 2020 a janeiro de 2021 (período que se deu a coleta desses documentos), tendo sido identificados aqueles trabalhos que isolaram substâncias e realizaram ensaios biológicos com as mesmas. Tais testes costumam ser desenvolvidos através de uma rigidez metodológica que garanta a acurácia e a segurança na afirmativa dos seus resultados, não sendo subjetivo, isto é, sujeito à interpretação do analista única e exclusivamente, mas que costuma ser tratado sob o crivo comparativo em relação à uma droga comercial (SINHA; VOHORA, 2018).

Nesse trabalho foram consideradas moléculas bioativas substâncias identificadas não poliméricas do metabolismo secundário de organismos da biodiversidade amazônica ou derivado deles (semi-síntese) com atividade comprovada por ensaio biológico. Pode ainda ser uma fração identificada de substâncias, desde que essas sejam isômeros. Logo, o conjunto dessas substâncias identificadas são o universo da pesquisa.

Elaboração de Índice e identificação dos sistemas

Para a elaboração de um valor numérico (índice) que indicasse o quanto do percurso (conhecimentos obtidos a partir de ensaios) da descoberta e desenvolvimento da droga já foi percorrido pela substância, foi necessário identificar os gargalos, que demarcam os principais entraves, que influenciam no desenvolvimento de fármaco de origem natural, cada um desse gargalo foi denominado como sistema. Neste trabalho foram identificados quatro sistemas: Obtenção do Recurso natural (OR); Ensaios biológicos da Tese ou Dissertação (ETD); Informação Técnico-Científica existentes sobre a biomolécula (ITC) e Informação Protegida e de Mercado sobre a biomolécula (IPM). Em cada um desses sistemas foram elaborados diversos indicadores (perguntas) que quantificam e ou qualificam as peculiaridades da substância a ser avaliada em relação ao entrave (sistema) em questão.

Assim, faz-se necessário asseverar, que neste estudo os indicadores foram elaborados de tal forma que cada um deles relacione-se com um atributo diferente do sistema em questão. O conjunto de indicadores foi elaborado com o objetivo de abarcar toda a complexidade de cada um dos sistemas. O indicador é, em suma, uma pergunta que deve ser respondida através da avaliação de cada uma das substâncias. Para tornar didática e de fácil operacionalização, as respostas podem ser somente SIM ou NÃO,

sendo cada resposta positiva representada por 1 (um) ponto e para cada resposta negativa, 0 (zero) ponto. A somatória de todos os pontos da substância (número de respostas SIM) para cada sistema dividido pelo total do número de perguntas desse mesmo sistema resulta na média deste sistema (Fórmula 1). A somatória de todas as médias dos sistemas dividido pelo número de sistemas resulta no "Índice Sustentável de Maturidade do Desenvolvimento de Fármacos " (ISMDF - Fórmula 2).

01

$$Média\ do\ Sistema\ X = \frac{\Sigma\ Pontuação\ da\ Substância\ no\ Sistema\ X}{\Sigma\ Número\ de\ Indicadores\ no\ Sistema\ X}$$

02

$$ISMDF = \frac{\Sigma\ Médias\ de\ Todos\ os\ Sistemas}{\Sigma\ Número\ de\ Eixos\ Temáticos}$$

O ISMDF varia de 0 (zero) para as substâncias cujas respostas forem somente NÃO e 1 (um) para substâncias cujas respostas das perguntas forem SIM. A partir desse Índice pode-se comparar as substâncias, gerando uma lista classificatória cujos primeiros lugares serão ocupados por substâncias com mais conhecimento sensível associado ao percurso de descoberta e desenvolvimento da droga e, portanto, que estão mais próximas de gerarem medicamentos.

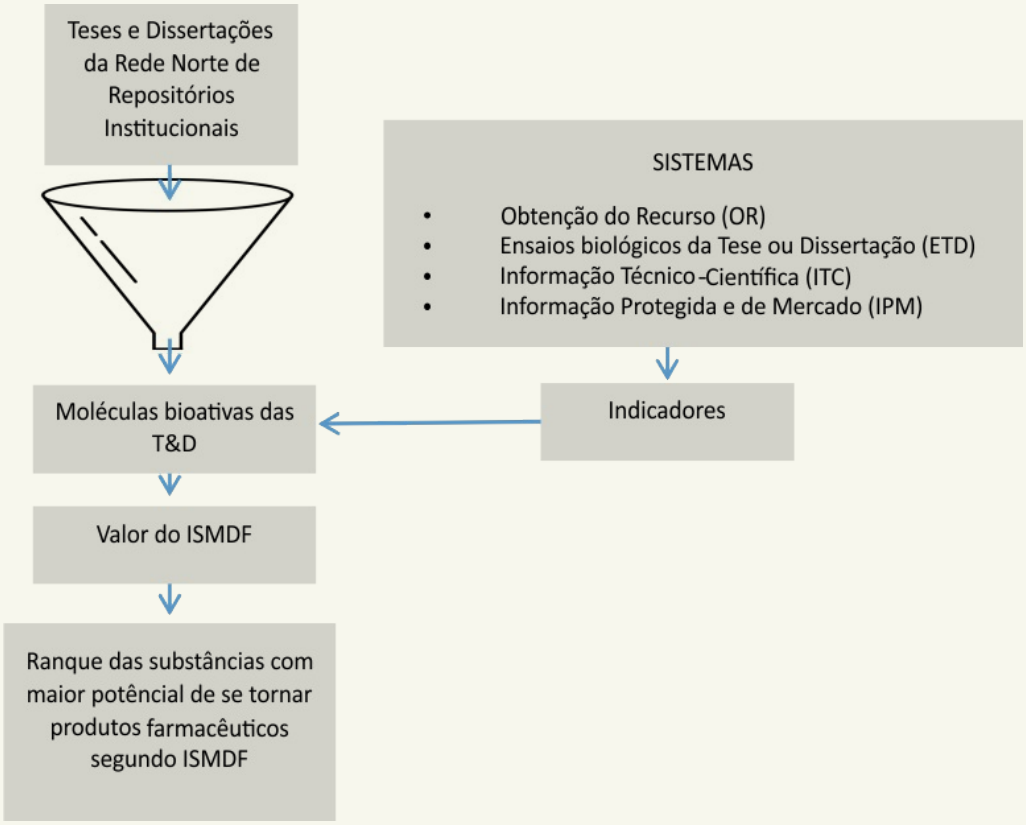
Na Figura 2 pode-se observar um Fluxograma que resume os pressupostos metodológicos propostos em seus ordenamentos lógicos. A partir de cada sistema, foram elaborados indicadores, os quais serão usados para avaliar as substâncias identificadas das T&D que foram isoladas e possuem resultados positivos em ensaios biológicos. A partir dessa avaliação será obtido o ISMDF. Um valor que representará, na escala de 0 (zero) a 1 (um), o quão próximo da geração de um fármaco a substância está. Vale ressaltar que existe a possibilidade de uma substância apresentar diversas atividades biológicas ou até mesmo várias provas de conceito para a mesma atividade biológica. Nesse caso, a substância possuirá um valor ISMDF para cada prova de conceito.

Processo de identificação dos indicadores para cada sistema

Cada sistema, apesar de algumas sobreposições de áreas do conhecimento, apresenta estruturas informacionais diferenciadas uns dos outros, alguns com informações melhor fundamentadas e com perfil mais didático que tornam seu conteúdo mais explícito e fácil de utilizar através de documentos com dados

estruturados, enquanto outros possuem perfil menos explicativos ou adotam formato mais implícito, o que requer mais refinamento na identificação dos dados. Portanto, o número de indicadores para cada um dos sistemas é diferente, de acordo com a complexidade informacional e a possibilidade de abarcar os principais atributos através da elaboração dos indicadores.

Figura 2. Fluxograma da metodologia do ISMDF.



FONTE: Elaboração dos autores (2021).

Na Tabela 1 pode-se observar a fonte e o número de indicadores para cada um dos sistemas, totalizando 54. Vale ressaltar que as fórmulas para chegar ao valor do índice foram construídas de tal forma que cada sistema contribuísse com 0,25 do valor máximo de 1 do índice. Dessa forma, mesmo com número de indicadores diferentes, cada sistema contribui para o índice de forma igual.

Nos sistemas ETD e ITC, os ensaios biológicos são de grande importância, no entanto, estes são de grande complexidade o que pode dificultar a operacionalização dessa metodologia e a respectiva padronização da avaliação. Portanto, a partir da análise de documentos oficiais da ANVISA, do Programa de Pesquisa e Treino em Doenças

Tropicais, apoiado pela Organização Mundial de Saúde - OMS (*Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases* - TDR), da Agência Europeia de Medicina (EMA, sigla em inglês) e da Conferência Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para o Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH, sigla da instituição em inglês) foram definidas estratégias de padronização de análise. Esses documentos também foram utilizados para a elaboração dos indicadores nos eixos ETD e ITC. Para informações mais descritivas acerca da padronização dessas análises e criação dos indicadores é recomendada a consulta a dissertação que deu origem a esse capítulo (Simonetti, 2019). A seguir, encontram-se os detalhes operacionais de cada um dos sistemas.

Tabela 1. Número de Indicadores por sistema e suas respectivas fontes.

Sistemas	Número de Indicadores	Fontes
Obtenção do Recurso (OR)	**4**	PEVS – IBGE Portal Comex Stat - MDIC Benevides (2017) Clement (1999) Calvi e Ferraz (2014) CNCR - MAPA
Ensaios biológicos da Tese ou Dissertação (ETD)	**24**	T&D
Informação Técnico-Científica (ITC)	**19**	Artigos (*Scopus*)
Informação Protegida e de Mercado (IPM)	**7**	Patentes (*Derwent*) ICTRP/OMS Lista de Medicamentos de referência da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

FONTE: Elaboração dos autores (2021).

Sistema: Obtenção do Recurso (OR)

Uma das grandes dificuldades do uso de produtos naturais para a produção de medicamentos é a disponibilidade, visto que a indústria farmacêutica demanda uma constante e alta quantidade do insumo natural que dará origem à substância purificada utilizada como fármaco (DAVID *et al*., 2015).

De forma geral pode-se dividir a origem desses insumos em três: de origem vegetal, de origem animal e de origem microbiana sendo este último a preferência da indústria, visto que micro-organismos são passíveis de serem cultivados em ambiente artificial (laboratórios e indústrias) sendo seu crescimento mais rápido que os outros dois tipos de origem. A tecnologia de cultivo de micro-organismos em escala industrial (fermentação) data desde o período pós Segunda Guerra sendo amplamente utilizada atualmente para a produção de diversos produtos da indústria farmacêutica como vitaminas, vacinas, anticorpos e diversas drogas como antibióticos, anticancerígenos, antiviral, anti-inflamatório, entre outros.

Portanto, as substâncias com origem microbiana possuem uma maior chance de atingirem a escala industrial, visto que sua produção é mais fácil de ser ampliada para a escala industrial, obtendo-se grandes e constantes quantidades do insumo para posterior purificação do produto (Katz; Baltz, 2016). Essa origem resultará automaticamente em 1 (um) ponto.

Por outro lado, as substâncias de origem animal apresentam maior dificuldade para o aumento de escala e aceitação no mercado farmacêutico. O primeiro obstáculo seria a viabilidade técnica da criação em grande escala do animal, visto que cada animal possui características de criação diferente. A viabilidade econômica também é limitada, pois a quantidade de substância por animal (rendimento) é muito baixa, fazendo-se necessária uma grande criação, o que por certo amplia os custos e afeta diretamente o preço do fármaco. Existem alguns exemplos na história da indústria farmacêutica de fármacos de origem animal sendo o maior deles o uso da insulina do pâncreas de porcos para o tratamento de diabete. Como esses animais também são criados para outras finalidades, tal condição tornou viável tal cadeia produtiva, no entanto, o nível de rejeição do medicamento era muito grande e atualmente existem outras rotas tecnológicas que excluem a necessidade da criação de animais. No entanto, essas rotas tecnológicas por serem mais uma etapa de desenvolvimento envolvem um investimento maior de P,D&I (Astolfi Filho *et al*., 2015). Portanto substâncias de origem animal resultam em 0 (zero) ponto.

Segundo Kingston (2010), dentre os medicamentos de origem natural, 80% originam-se do reino vegetal, em especial devido às práticas dos povos tradicionais (etnofarmacologia) que ajudaram a difundir as formas de uso, o que já fornece uma maior segurança no uso de plantas. Cujas formas de manejo podem ser extrativistas ou de cultivo (plantação). Fontes extrativistas apresentam uma grande complexidade, destacando-se as ambientais que dificultam a regularidade do fornecimento e em grande escala. No entanto, existem produtos naturais com a cadeia extrativista já bem

estruturada, com alta e constante produção, o que pode viabilizar a elaboração e comercialização de produtos farmacêuticos (LIMA, 2011).

Os vegetais com manejo extrativista bem estabelecidos encontram-se bem documentados com dados estatísticos confiáveis da Produção da Extração Vegetal e da Silvicultura (PEVS) do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE); dos dados estatísticos de exportação do Portal Comex Stat (antigo portal aliceweb) do Ministério da Indústria, Comércio Exterior e Serviços (MDIC); do trabalho de Benevides (2017) que descreve uma lista das espécies vegetais economicamente ativas na região amazônica. As substâncias oriundas de uma espécie vegetal cujo extrativismo é bem estabelecido equivale a 1 (um) ponto.

Em relação às plantações, pode-se obter o insumo de forma mais regular e controlado facilitando o fornecimento da matéria prima para a indústria (Lima, 2011). Substâncias oriundas de espécies vegetais que já são cultivadas recebem 1 (um) ponto. Vale ressaltar que nem todos os insumos de origem vegetal são passíveis de serem cultivados visto que possuem diversas dificuldades agronômicas para tal feito, logo, dependendo do insumo, o fornecimento constante e em grande quantidade é algo difícil a ser alcançado, em especial, de forma não predatória.

Por outro lado, as substâncias oriundas de plantas que não são cultivadas extensivamente nem possuem práticas extrativistas bem estruturadas, que garantam regularidade no fornecimento e escala necessária, representam espécies cuja obtenção ocorre a partir de extrativismo não estruturado (com práticas sistemáticas e regulares) ou é cultivada em pequena escala. Para mensurar a complexidade presente entre essas duas possibilidades, foram desenvolvidos três indicadores a partir de outras fontes:

1. Clement (1999) que descreveu uma lista de espécies que, a partir de evidências genéticas, foram cultivadas pela população indígena (domesticação).

2. Os dados do Cadastro Nacional de Cultivares Registradas (CNCR) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) que descrevem espécies habilitadas pelo governo para produção e comercialização de mudas.

3. Dos dados de Calvi e Ferraz (2014) que listaram espécies vegetais de interesse econômico na Amazônia Ocidental a partir de diversas fontes.

No caso de plantas sem o extrativismo estruturado ou cultivo, a pontuação se efetiva de acordo com a presença de seu nome científico em uma das três fontes supracitadas, recebendo 1(um) ponto para cada uma dessas fontes e o valor final sendo representado pela média desses três indicadores.

Vale ressaltar que nas referidas fontes foram pesquisados os nomes científicos e os respectivos sinônimos taxonômicos do recurso natural que origina as substâncias. Os

sinônimos dessas espécies vegetais foram encontrados nos sites *Theplantlist* (mantido pela instituição britânica *Royal Botanic Gardens* e a estadunidense *Missouri Botanical Garden*) e o *Tropicos* (mantido por *Missouri Botanical Garden)*. Portanto, pode-se resumir a pontuação para esse sistema na Tabela 2

Tabela 2. Pontuação do sistema OR

ORIGEM	PONTUAÇÃO
Micro-organismo	**1**
Animal	**0**
Vegetais (plantação)	**1**
Vegetais (extrativismo estruturado)	**1**
Vegetais (extrativismo não estruturado ou pequeno cultivo)	**Variável, a média dos três indicadores**

Fonte: Elaboração dos autores (2021).

Sistema: Ensaios biológicos da Tese ou Dissertação (ETD)

Esse sistema serve para analisar os ensaios biológicos realizados nas T&D e, através do uso dos indicadores, mensurá-los qualitativamente. Caso o documento em questão tenha demonstrado a eficácia da substância para mais de uma finalidade (tratamento de outras enfermidades), esses ensaios serão analisados separadamente gerando assim duas notas para a mesma substância, uma para cada atividade. Consecutivamente, essa substância apresentará dois ISMDF.

Os ensaios biológicos de prova de conceito podem ser classificados em *in vitro* e *in vivo,* qualitativo e quantitativo e devem ser realizados sob grande rigor estatístico afiançando que os resultados obtidos tenham alta exatidão (valores próximos da realidade) e precisão (valores próximos entre si). Esses ainda devem ser planejados em grupos, utilizando-se geralmente o grupo controle negativo, grupo este que não é exposto a nenhum tratamento experimental e o grupo controle positivo é o grupo exposto a um tratamento cujo efeito é conhecido (droga comercial) e o grupo experimental, no qual de fato a substância será investigada. O uso desses grupos no experimento garante uma maior confiabilidade nos resultados.

Os ensaios das teses e dissertações que descrevem a atividade biológica podem ser denominados de prova de conceito, isto é, comprovam a atividade, mas nesses documentos também podem existir ensaios que descrevem mecanismos de ação, estudos de SAR (relação estrutura-atividade, sigla em inglês), ensaios toxicológicos, entre outros. Vale ressaltar que muitos desses ensaios realizados nas T&D podem não ser conduzidos de acordo com guias de instituições reguladoras, no entanto, por seguirem o método científico, podem servir como uma forte comprovação da atividade ou de outros dados do percurso da descoberta da droga. Conforme Sinha e Vohora (2018) e Hughes *et al.* (2011) o resultado dos ensaios de prova de conceito podem auxiliar nos testes posteriores. Nessa conjuntura pode-se elaborar os indicadores presentes na Tabela 3.

Tabela 3 - Perguntas enumeradas para o sistema ETD e seus objetivos.

NÚMERO DE INDICADORES	TEMÁTICA DO INDICADOR	OBJETIVO DO INDICADOR
3	Qualidade estatística da prova de conceito (ensaio biológico)	Respostas positivas a essas perguntas garantem um ensaio bem planejado e ou com resultados confiáveis
6	Potência da atividade comparada com uma droga padrão, definição de IC50, tipo de ensaio (in vitro ou in vivo)	A resposta positiva indica o quão promissor é a substância de interesse comparada a uma droga comercial.
5	Mecanismo de ação, ensaios *in silico*, metabolização da biomolécula, ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção)	O melhor entendimento do mecanismo, farmacocinética e farmacodinâmica e SAR são indispensáveis para a aprovação de uma droga pelos órgãos reguladores, assim como otimizar a atividade biológica e propriedades farmacêuticas
7	Diferentes tipos de ensaios toxicológicos (agudo, dose repetida, genotoxicidade, entre outras)	Ensaios pré-clínicos exigidos pelos órgãos reguladores.
2	Ensaios clínicos descritos na literatura com a biomolécula, propostas de formulação	Ensaios em humanos demonstra alta maturidade nos conhecimentos associados a essa substância.
1	Caracterização físico-química da substância	Estudos que descrevem a estabilidade da substância contribuem para o melhor entendimento do mecanismo

Fonte: Elaboração dos autores (2021)

Sistema: Informação Técnico-Científico (ITC)

Artigos associados à substância de interesse podem revelar o conhecimento associada a esse composto. A base de dados escolhida como fonte para esse sistema (ITC) é a *Scopus* (pertencente ao grupo *Elsevier,* maior editora de literatura médica e científica do mundo)[3]. O termo de busca utilizado foi o nome da substância e possíveis sinônimos, estes encontrados através do site *Pubchem* e do site *ChemIDplus* (os dois sites são bancos de dados de moléculas operados e mantidos pelo *National Institutes of Health* - EUA. Os termos de busca foram pesquisados no título, resumo e nas palavras chave. A

busca foi realizada pelo espaço temporal permitido pela base (1960-dias atuais). As informações referenciais (palavras-chave, título, resumo, autores, ano de publicação, volume, referências bibliográficas entre outras) dos arquivos foram baixadas e analisadas.

Vale destacar que o grande volume de documentos inviabiliza a leitura em sua totalidade. Portanto, fez-se necessário o uso de um *software* de análise de dados em grande volume. As informações referenciais de cada substância baixadas no *Scopus* foram analisadas a partir do programa chamado *VOSviewer*, um *software* para criar, visualizar e explorar mapas baseados em dados de rede. A partir das possíveis estratégias de análise, o método escolhido foi o de mapeamento de coocorrência de palavras-chaves, que, de forma simplificada, permite construir um mapa a partir de palavras-chave de artigos que ocorrem em concomitância nos mesmos documentos. Através dessa análise pode-se inferir sobre as áreas de conhecimento associado às substâncias, como por exemplo, identificar os principais testes realizados. Outra informação obtida a partir dessa análise é a correlação entre tópicos definindo-se assim as principais áreas, assim como aqueles emergentes (VERBEEK *et al.*, 2002).

Tabela 4. Perguntas enumeradas para o sistema ITC e seus objetivos.

Número de indicadores	Temática do indicador	Objetivo do indicador
5	Caracterização de ensaios biológicos de artigos (provas de conceito)	Descrever possíveis prospecções de atividades da biomolécula
4	Mecanismo de ação, ensaios *in silico*, metabolização da biomolécula, ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção)	O melhor entendimento do mecanismo, farmacocinética e farmacodinâmica e SAR são indispensáveis para a aprovação de uma droga pelos órgãos reguladores, assim como otimizar a atividade biológica e propriedades farmacêuticas
7	Diferentes tipos de ensaios toxicológicos (agudo, dose repetida, genotoxicidade, entre outras)	Ensaios pré-clínicos exigidos pelos órgãos reguladores.
2	Ensaios clínicos descritos na literatura com a biomolécula, propostas de formulação	Ensaios em humanos demonstra alta maturidade nos conhecimentos associados a essa substância.
1	Caracterização físico-química da substância	Estudos que descrevem a estabilidade da substância contribuem para o melhor entendimento do mecanismo

Fonte: Elaboração dos autores (2021).

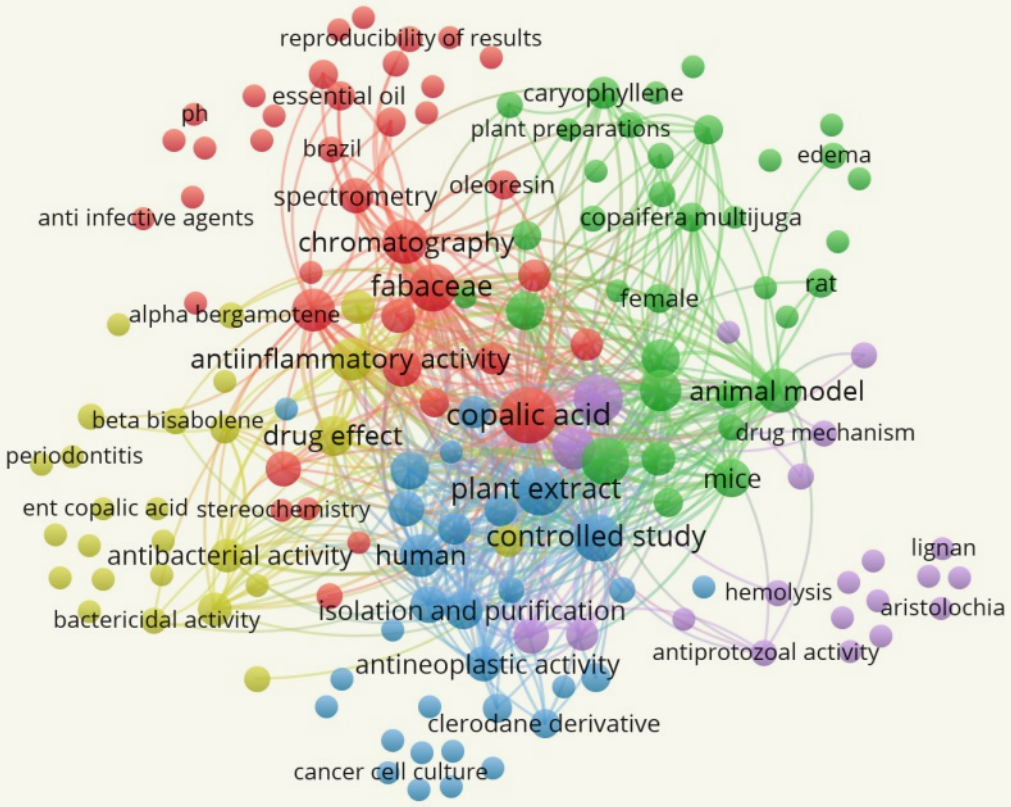
Através desse programa foi gerado o mapa de coocorrência de palavras-chave indexadas dos artigos presentes nas informações referenciais baixadas no *Scopus*. Através da análise desse mapa de coocorrência de palavras-chave foram respondidos os indicadores (as perguntas) do sistema ITC. Vale ressaltar que com o aumento de artigos,

[3] - *Disponível no Portal Capes de periódicos. É uma das maiores bases do mundo, contém documento das mais diversas áreas do conhecimento somando ao todo mais de 70 milhões.*

torna-se difícil a clara visualização de todos os termos no mapa, portanto, para garantir a acurácia da análise utilizou-se a opção "procurar termo" do software gerador do mapa VOSviewer o que garante a existência ou não de termos associados a um dos indicadores.

Os indicadores foram formulados de tal forma que abarquem todos esses possíveis focos que a academia pode incluir na direção do desenvolvimento do medicamento. A Tabela 4 descreve os indicadores e seus respectivos objetivos.

Figura 3 Mapa de coocorrência de palavras-chave da biomolécula Ácido Copálico



Fonte: Elaboração dos autores (2021).

De acordo com a abordagem exposta foi escolhido um mapa de coocorrência da substância Ácido Copálico para exemplificar essa ferramenta. Essa substância possui 59 artigos. Observa-se na Figura a seguir que existem 5 grupos (agrupados por cores). O maior deles, o vermelho, possui apenas palavras associadas a fitoquímica da espécie. Esse grupo pode representar os artigos de conhecimento básico. O grupo amarelo possui palavras como atividade anti-inflamatória (*antiinflammatory activity*), atividade antimicrobiana (*antimicrobial activity*) e efeito da droga (*drug effect*) o que demonstra um grupo cuja temática são essas atividades da substância. Vale ressaltar que um grupo com

[4] - *Atividade antineoplásica: evita ou inibe o crescimento e a disseminação de tumores (células malignas)*

essas palavras em destaque sugere que elas sejam as principais atividades desse ácido orgânico. No grupo verde aparecem em destaque termos como atividade antineoplásica[4] (*antineoplastic activity*) e células humanas (*human cell*), o que demonstra que artigos que testam a substância contra câncer normalmente não realizam outros ensaios biológicos. Vale ressaltar nesse grupo o termo periférico síntese (*synthesis*) o que pode indicar ensaios propedêuticos de modificação estrutural e ou obtenção de forma artificial. Já o grupo azul possui termos como genotoxicidade (*genotoxicity* - termo não destacado na Figura 3) e ensaio do cometa (*comet essay*), assim como ratos (*rat*), camundongos (*mice*) e modelo animal (*animal modell*) o que sugere testes toxicológicos, sendo esse termo presente também no grupo roxo juntamente com edema e, uma forte coocorrência com o termo "atividade anti-inflamatória" o que sugere a existência de ensaios biológicos *in vivo* para essa atividade também. Nesse último grupo aparece o termo mecanismo da droga (*drug mechanism*) o que sugere um direcionamento nesse respectivo tópico.

Sistema: Informação Protegida e de Mercado (IPM)

Ao desenvolver novo produto ou processo com potencial de inovação, essa propriedade intelectual pode ser patenteada, garantindo a exclusividade do uso desse conhecimento. Portanto, a análise de patentes contribui para melhor entendimento da tecnologia associada a essa biomolécula. O levantamento de documentos de patentes publicadas foi realizado através da busca na base de dados disponível no portal CAPES chamada *Derwent Innovations Index* (DII), sendo o período estudado de 1963 aos dias atuais[5]. O termo de busca foi o nome da substância e seus respectivos sinônimos (os mesmos usados no sistema ITC).

As patentes possuem diversos dados estruturados que podem ser utilizados em análises como, por exemplo, detentor, inventor, país e ano de publicação do documento e a Classificação Internacional de Patente (IPC - sigla em inglês). Este código revela a finalidade de tal conhecimento, indicando possíveis atividades das substâncias protegidas. Outro parâmetro importante é a citação de patentes, o que indica um possível desenvolvimento de uma rota tecnológica (SILVA, 2010).

Segundo a Resolução N 9 de 20/02/2015 da ANVISA que versa sobre ensaios clínicos, todo ensaio a nível clínico deve ser registrado na Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos da Organização Mundial de Saúde (*International Clinical Trials Registration Platform - World Health Organization*) cuja sigla, em inglês, é ICTRP - WHO. Essa plataforma permite a busca por nome de substância. A existência de ensaio clínico com a substância de interesse revela haver um grande interesse comercial.

A ANVISA ainda disponibiliza a lista A e B de 27/08/2018 dos Medicamentos de referência, isto é, de medicamentos aprovados e já em processo de comercialização. A descoberta de uma nova fonte natural de uma droga comercial pode representar um grande potencial de desenvolvimento regional.

---

[4] - *Atividade antineoplásica: evita ou inibe o crescimento e a disseminação de tumores (células malignas)*

[5] - *Essa é a base de dados de informações de patentes internacionais mais abrangente do mundo. Pertencente a Thomson Reuters, empresa de comunicação canadense.*

Tabela 5. Perguntas enumeradas para o sistema IPM e seus objetivos.

Número de indicadores	Temática do indicador	Objetivo do indicador
5	Caracterização de patentes	Indicam o interesse estratégico no conhecimento associado a essa substância.
1	Cadastro de ensaios clínicos na plataforma ICTRP/WHO	Demonstram o alto interesse industrial nessa substância.
1	Biomolécula cadastrada como medicamento de referência na ANVISA	

Fonte: Elaboração dos autores (2021).

Na Tabela 5 apresentam-se os indicadores que foram elaborados de tal forma que descrevam o tipo de tecnologia e ou processo presente no documento de patente. Através das perguntas, pode-se inferir sobre o avanço tecnológico contido em tais documentos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Sistema de Avaliação do Potencial para Inovação de Biomoléculas - SInBIO$_{MOL}$, descrito nesse capítulo deve ser encarado como uma forma de qualificar as substâncias já prospectadas, servindo como uma ferramenta para identificar e mensurar a maturidade tecnológica de substâncias com atividades terapêuticas comprovadas. Vale ressaltar que apesar de não ter sido baseada em alguma outra metodologia proposta, segue o método científico e em especial as diretrizes (*Design Science Research*) para o desenvolvimento de métricas da gestão da informação, utilizando-se de ferramentas já bem conhecidas e aceitas nessa área de conhecimento.

O SInBIO$_{MOL}$ possui uma abordagem inovadora e no contexto amazônico, é um sistema de avaliação ímpar. Em nível operacional, esse sistema de avaliação pode auxiliar na tomada de decisão de pesquisadores em relação à continuidade, interrupção, retorno ou até mesmo elaboração de investigações de biomoléculas. Em nível gerencial, pode contribuir com o melhor direcionamento de investimentos para pesquisas com maiores potenciais de gerarem produtos farmacêuticos. Esse sistema de avalição permite a

catalogação e classificação do conhecimento associado à biodiversidade molecular amazônica de forma sistemática, cartesiana e reprodutível (científica) o que pode auxiliar na melhor compreensão do estado da C,T&I acerca deste bioma. Adicionalmente, o $SInBIO_{MOL}$ pode servir como ferramenta para subsidiar a criação de políticas públicas, por exemplo, no âmbito Sistema Único de Saúde (SUS) e de outras instituições que contribuam com o ambiente inovador associado a esta temática.

REFERÊNCIAS

ASTOLFI FILHO, S.; SILVA, C. G. N. da; BIGI, M. de F. M. A. Bioprospecção e biotecnologia. **Parcerias Estratégicas**, v. 19, n. 38, p. 45-80, 2015.

BENEVIDES, P.J.C. **Bioindústria e Bioprodutos na Amazônia**. Conferência apresentada em: Seminários PPG-Biotec; Universidade Federal do Amazonas (UFAM). 2017.

CALVI, G. P.; FERRAZ, I. D. K.; Levantamento das espécies florestais de interesse econômico e o cenário da produção de sementes e mudas na Amazônia Ocidental. **Informativo ABRATES**, v.24, n.2, 2014.

CLEMENT, C. R. 1492 and the loss of Amazonian crop genetic resources. I. The relation between domestication and human population decline. **Economic Botany**, v. 53, n. 2, p. 188, 1999.

CORDELL, G. A. Biodiversity and drug discovery—a symbiotic relationship. **Phytochemistry**, v. 55, n. 6, p. 463-480, 2000.

DAVID, B.; WOLFENDER, J-L.; DIAS, D. A. The pharmaceutical industry and natural products: historical status and new trends. **Phytochemistry reviews**, v. 14, n. 2, p. 299-315, 2015.

HUGHES, J. P.; REES, S.; KALINDJIAN, S. B.; PHILPOTT, K. L. Principles of early drug discovery. **British journal of pharmacology**, v. 162, n. 6, p. 1239-1249, 2011.

KATZ, L.; BALTZ, R. H. Natural product discovery: past, present, and future. **Journal of industrial microbiology & biotechnology**, v. 43, n. 2-3, p. 155-176, 2016.

KINGSTON, D.G.I. Modern natural products drug discovery and its relevance to biodiversity conservation. **Journal of natural products**, v. 74, n. 3, p. 496-511, 2010.

LIMA, S. P. M. **Cadeia Produtiva dos biocosméticos no Amazonas: da terra ao laboratório, do laboratório a indústria e detes ao mercado**. Dissertação (Mestrado em Geografia), Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Manaus, 2011.

SILVA, V. J. B. **Produção do conhecimento científico e tecnológico por meio da análise dos registros bibliográficos dos artigos científicos e patentes sobre espécies vegetais da biodiversidade amazônica**. Dissertação (Mestrado em Sociedade e Cultura na Amazônia), Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Manaus, 2010.

SIMONETTI, P. A. do C. **Sistema de Avaliação do Potencial para Inovação de Biomoléculas - SInBIOMOL: da biodiversidade amazônica a fármacos**. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 186 f., 2019.

SINHA, S.; VOHORA, D. Drug Discovery and Development: An Overview. **Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research**, p. 19-32, 2018.

SKIRYCZ, A., KIERSZNIOWSKA, S., MÉRET, M., WILLMITZER, L., TZOTZOS, G.. Medicinal bioprospecting of the Amazon rainforest: a modern Eldorado?. **Trends in biotechnology**, v. 34, n. 10, p. 781-790, 2016.

TERSTAPPEN, G.C.; REGGIANI, A. In silico research in drug discovery. **Trends in pharmacological sciences**, v. 22, n. 1, p. 23-26, 2001

VERBEEK, A. *et al*. Measuring progress and evolution in science and technology–I: The multiple uses of bibliometric indicators. **International Journal of management reviews**, v. 4, n. 2, p. 179-211, 2002.

CAPÍTULO 4

BIOMOLÉCULAS COM POTENCIAL INOVADOR NA SAÚDE HUMANA.

- Paulo Alexandre do Couto Simonetti
- Diego Castro Squinello
- Cleiton da Mota de Souza

RESUMO

As substâncias com alta atividade biológica podem, através do processo de P,D&I, servir como grande mola propulsora para o desenvolvimento sustentável regional. No entanto, em uma megabiodiversidade, como no bioma amazônico, identificar as substâncias, com maior potencial inovador, é indispensável para o planejamento e investimento estratégico em nível regional e nacional. Neste capítulo serão apresentados os resultados do Sistema de Avaliação do Potencial para Inovação de Biomoléculas - SInBIOMOL. e através de seus respectivos indicadores e índices foi descrito, em nível mais operacional, um panorama do potencial de substâncias que poderá servir como ferramenta para tomada de decisões. Os resultados podem refletir as dificuldades do desenvolvimento da C,T&I no setor associado à indústria farmacêutica, assim como a necessidade da elaboração de políticas públicas.

PALAVRAS-CHAVE

Biomoléculas, Amazônia: Fitoterápico, Fármaco.

INTRODUÇÂO

Segundo Casado *et al*. (2013) para a universidade promover a inovação em suas mais diversas esferas, os gestores devem direcionar esforços ao aprimoramento do fluxo informacional, promovendo uma maior interação entre diversos departamentos, o que fomenta pesquisas multi e transdisciplinares, tão necessárias para o desenvolvimento de novos produtos, processos e serviços, em especial no desenvolvimento de um produto farmacêutico, visto que é uma área transdisciplinar.

O presente capítulo tem como enfoque os resultados da metodologia apresentada no capítulo anterior. Ao analisar as Teses e Dissertações (T&D) da Rede Norte de Repositórios Institucionais (RIAA), foram identificados 31 Programas de Pós-Graduação (PPG) que possuem, em seus objetivos e/ou metas o intuito de contribuir com o desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos, observou-se que de um total de 2137 documentos disponíveis na rede, apenas 57 (2,7%), isolaram, identificaram e realizaram ensaios em substâncias originadas da biodiversidade amazônica e obtiveram resultados positivos para alguma atividade.

Dentre as T&D acessadas, muitas não estavam dentro do escopo desse trabalho (desenvolvimento de fármacos), visto que os PPG's possuem diversas linhas de pesquisa, ainda assim, 589 documentos (27,6% do total) desenvolveram trabalhos direcionados ao processo de descoberta de novas moléculas e ou ensaios biológicos, no entanto, a maioria dessas T&D realizaram ensaios apenas em extratos e/ou frações, não realizando em moléculas isoladas e purificadas.

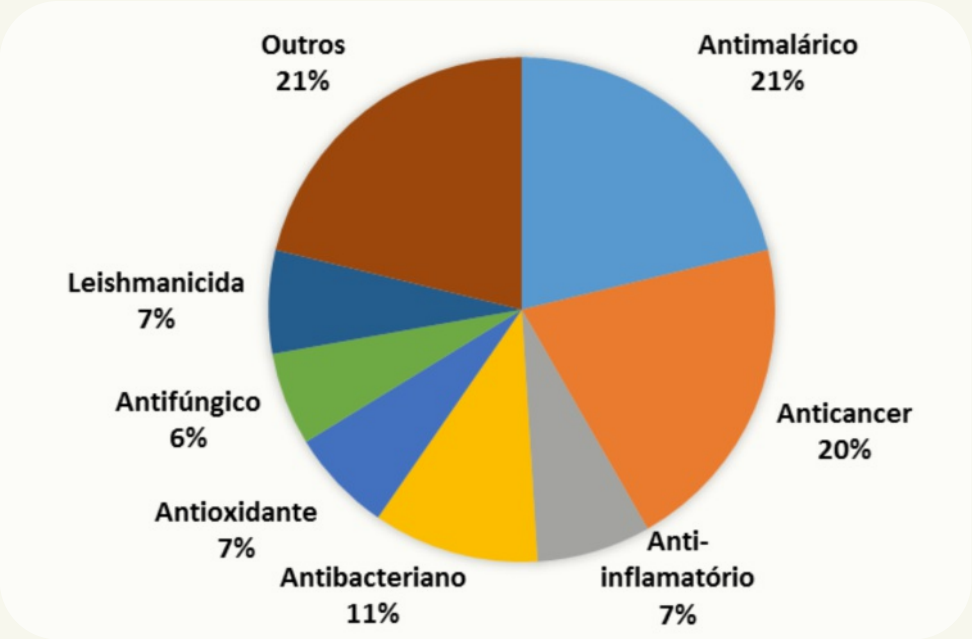
Os 57 documentos (T&D) com molécula isoladas e avaliadas perante algum ensaio biológico, foram analisadas individualmente possuindo um total de 105 substâncias isoladas. Vale ressaltar que algumas dessas substâncias foram isoladas mais de uma vez do mesmo organismo amazônico, sendo inclusive, em alguns documentos, realizado o mesmo ensaio biológico, sugerindo dessa forma, a falta de diálogo entre pesquisadores, um fator identificado por Chaston (2012) como de extrema importância para aumentar a inovação dentro de Universidades. Por outro lado, existiram T&D complementares, isto é, que realizaram ensaios que respondiam informações inconclusivas anteriormente, como, por exemplo, a identificação de mecanismos de ação e/ou toxicologia.

Em relação aos ensaios desenvolvidos, pode-se observar na Figura abaixo que os ensaios mais realizados nessas T&D são os relacionados com a atividade antimalárica (21%) seguido de atividade anticâncer (20%) e a atividade antibacteriana (11%), já a atividade antioxidante, antifúngico anti-inflamatória e leishmanicida aparecem logo em seguida. Vale ressaltar que em "outros" estão contidas diversas atividades que tiveram uma frequência mais pontual, como por exemplo a atividade Antidiabete do tipo II, antiobesidade, antinociceptivo (diminui a percepção da dor), entre outros. A presença de doenças negligenciadas (malária e leishmaniose) demonstra a preocupação da comunidade científica com as doenças locais, visto que essas duas possuem alta incidência na região amazônica (Penna, 2008). Adicionalmente, substâncias anticancerígenas e antibacterianas são de alto interesse pela indústria farmacêutica na atualidade o que favorece o desenvolvimento de parcerias entre universidade e empresas privadas (BUENO, 2017).

Zago (2018) realizou um levantamento dos artigos entre 1991 e 2013 acerca de plantas medicinais em publicações abertas tendo encontrado cerca de 900 documentos em tendência crescente, sendo ocupado pelo Brasil o segundo lugar em maior número de publicações, perdendo apenas para a Índia. Vale ressaltar que, segundo o autor, os princípios ativos isolados foram testados com maior frequência para atividades antiparasitárias, seguido da atividade antioxidante e anti-inflamatória o que corrobora com os dados encontrados nesse trabalho (Figura 1).

No espaço amostral desse trabalho, foram realizados um total de 151 ensaios em 105 substâncias, sendo 72% do total de ensaios com resultado no Índice Sustentável de Maturidade do Desenvolvimento de Fármacos (ISMDF) abaixo de 0,5 o que demonstra que boa parte das substâncias estudadas acerca da biodiversidade molecular amazônica ainda estão em estágios iniciais no processo de geração de fármacos.

Figura 1 - Ensaios biológicos mais realizados nas T&D da UFAM, em porcentagem.



Fonte: Elaboração dos autores (2021).

Dentre as biomoléculas com maior ISMDF, estão substâncias como Zerumbona, α- e β- Amirina, Ácido copálico e Liriodenina, tendo sido a maioria dessas substâncias testadas para atividade anti-inflamatória, o que pode direcionar o desenvolvimento de fármacos com essa atividade. Em relação aos organismos de cujas substâncias se originam, são organismos bem conhecidos na região amazônica com plantio, como por exemplo o biribá e o gengibre ou extrativismo muito bem estruturado, como é o caso do breu e da copaíba (Benevides, 2017). Dentre as biomoléculas com alto ISMDF, algumas são substâncias comuns para diversos organismos e por isso possuem o mecanismo de ação elucidado ou já existem trabalhos que o sugerem

Por outro lado, as plantas com ISMDF baixo originam-se, em sua grande maioria, de organismos conhecidos na medicina tradicional amazônica, não estando presente, em sua grande maioria, nem mesmo no Cadastro Nacional de Cultivares Registradas (CNCR-MAPA) que lista as espécies habilitadas para a produção e a comercialização de sementes e de mudas no Brasil.

Muitas das substâncias que possuem ISMDF baixo, são substâncias que não apresentam patentes ou artigos científicos, ou foram encontrados artigos apenas do mesmo autor da T&D. No entanto, algumas dessas substâncias possuem alta atividade biológica, mesmo que não se conheça o mecanismo de ação.

De acordo com a análise de Swinney (2013) entre 1999 e 2003, 259 drogas foram

aprovadas pela agência reguladora americana FDA, dentre elas, 75 foram drogas *first-in-class*, isto é, apresentam um novo mecanismo de ação, sendo 50 (67%) pequenas moléculas e 25 (33%) eram macromoléculas (anticorpo, enzimas, entre outros). As substâncias com valores menores do índice ISMDF possuem mais chances de possuírem novos mecanismos de ação, visto que essas não possuem mecanismo elucidado.

Biomoléculas com ISMDF alto possuem uma maior maturidade tecnológica, em outras palavras, suas propriedades químicas, fisioquímicas e farmacológicas são mais conhecidas e possuem aplicações já conhecidas e registradas em formas de patente e o organismo a que essa substância se origina promove alguma facilidade na obtenção em grande quantidade. Logo, essas substâncias estão mais próximas de serem aprovadas por órgãos reguladores e possuem uma maior maturidade para a geração de inovação. Portanto, se o objetivo da pesquisa é gerar inovação e promover um retorno social em uma perspectiva sustentável, substâncias com alto ISMDF são o alvo.

Por outro lado, substâncias com baixo ISMDF possuem pouquíssimo conhecimento e/ou tecnologia associado, sendo necessário preencher diversas lacunas sobre as propriedades químicas, físico-químicas e farmacológicas, em especial devido a provável exclusividade dessa substância à biodiversidade molecular amazônica. No entanto, são entre essas substâncias que existe maior probabilidade de existir novos mecanismos de ação que promovam o surgimento de novas classes de drogas terapêuticas assim como novos alvos a serem estudados, em outras palavras, essas substâncias possuem maior potencial de gerar inovação de ruptura. O desenvolvimento do conhecimento acerca dessas substâncias demanda um maior investimento financeiro, no entanto, as inovações de ruptura costumam resultar em grandes lucros. Para um maior entendimento do ISMDF, será abordado cada um dos eixos temáticos de forma individual.

Obtenção do Recurso (OR)

Dentre as 105 substâncias mapeadas neste trabalho, 8 são de fungos (7%) e 97 são de plantas. Se considerar a diversidade de organismos que essas substâncias originam, têm-se um total de 45 plantas e 5 fungos, o que indica que o conhecimento acerca da biodiversidade molecular amazônica em nível de propriedades terapêuticas é, apesar do esforço da comunidade científica, ainda muito desconhecido (ASTOLFI FILHO *et al.*, 2015).

Não foram encontradas biomoléculas isoladas de outros micro-organismos ou de animais, apesar de existirem trabalhos como o de Almeida (2015) que isolaram peptídeos da secreção de rãs (*Hypsiboas cinerascens* e *H. geographicus*) e obteve resultado positivo para atividade antifúngica e antibacteriana. Ou o trabalho de Zaqueo (2015) que isolou e identificou uma nova serinoprotease do veneno da serpente *Bothrops brazili*. Esse trabalho não levou em consideração polímeros ou oligômeros visto que esses possuem diferentes processos no desenvolvimento de fármacos.

Dentre as substâncias mapeadas, 49 (63% do total) originam-se de recursos vegetais com extrativismo pouco ou não estruturado, no entanto, alguns desses vegetais já possuem um singelo interesse comercial ou caracterizam-se como plantas domesticadas, isto é, cultivadas por populações tradicionais.

Vale ressaltar que segundo Pereira *et al.* (2018) a atividade extrativista, em especial nas reservas extrativistas (RESEX) estão em declínio por diversas razões dentre elas a falta de incentivo de políticas públicas e de articulação com possíveis compradores em centros urbanos. Portanto, o mapeamento desses recursos com potencial biotecnológico pode contribuir para a criação de políticas públicas que levem a criação e fortalecimento de arranjos produtivas associadas às comunidades tradicionais o que, a longo prazo, pode resultar ao desenvolvimento sustentável de pequenos centros urbanos do interior da Amazônia e, em termos práticos, no aumento do capital e do acesso à serviços públicos (saúde, educação, entre outros) por essa comunidade tradicional.

Ensaios Biológicos da Tese ou Dissertação (ETD)

Segundo Calderon *et al.* (2010) as ICT brasileiras possuem profissionais altamente qualificados com competências técnicas para o desenvolvimento de projetos de novos fármacos a partir da biodiversidade, no entanto, diversas tecnologias (equipamentos) necessárias estão restritas às indústrias farmacêuticas e algumas poucas instituições públicas brasileiras. Tenta-se suprir a falta de infraestrutura através da parceria entre pesquisadores e instituições. Durante as fases iniciais desse processo, tanto a indústria quanto as ICT costumam participar. No entanto, somente a indústria possui a viabilidade técnica e financeira para as últimas etapas na geração de medicamentos.

Lima (2015) realizou uma análise de custo do processo de moagem, extração, fracionamento e isolamento de duas substâncias (uma de alta e outra de média polaridade), tendo um custo total de R$ 27.602,40 sendo 82% desse valor associado ao isolamento da substância apolar. Vale ressaltar que não estão inclusos nesse valor o processo de identificação da substância e da realização de ensaios biológicos. O que corrobora com as afirmativas de Sinha e Vohora (2018), Hughes *et al*. (2011) e Katz e Baltz (2016) sobre os altos custos no processo de desenvolvimento de fármacos.

Amirkia e Heinrich (2015) ao entrevistar pesquisadores tanto da indústria, quanto da comunidade acadêmica que atuam no desenvolvimento de medicamentos, observou que os altos custos, juntamente com a preocupação com o fornecimento de matéria prima e a relação estrutura-atividade são considerados pelos entrevistados como as principais barreiras para o P,D&I do setor farmacêutico, mesmo assim, mais da metade dos entrevistados afirmam manterem uma postura otimista em relação à viabilidade do uso da biodiversidade para a geração de novos fármacos.

Nessa conjuntura, é esperada essa limitação de recursos refletir nos ensaios das

T&D. Pode-se destacar que apenas 13% de todos os ensaios são *in vivo,* provavelmente devido a esse ensaio ser mais complexo e oneroso, apesar dos resultados serem mais aceitos pelos órgãos reguladores. Nenhuma tese ou dissertação realizou ensaios completos de toxicidade, assim como não houve ensaios clínicos relatados. Menos de 18% dos trabalhos catalogados realizaram ensaios para elucidar o mecanismo de ação. No entanto, pode-se observar que 28% das substâncias possuem atividade próxima da droga padrão (até 25% abaixo) e 15% das substâncias possuem atividade mais potente que o padrão, o que confirma o grande potencial da Amazônia para o desenvolvimento de novos fármacos.

Todas essas análises demonstram que as T&D são em sua maioria estudos propedêuticos, possivelmente, com caráter exploratório. A maioria dos ensaios das T&D são realizados com extratos e frações visto que há uma grande dificuldade financeira e técnica para se isolar e quando isolada, as substâncias encontram-se, normalmente, na escala de miligramas o que limita a realização de diversos ensaios. Por outro lado, raros são os estudos que objetivam otimizar o isolamento e purificação de alguma substância a fim de dar continuidade nos ensaios biológicos. Portanto o acúmulo de conhecimento associado a essas substâncias é, em sua grande maioria, muito baixo, dificultando, assim, o desenvolvimento de inovação.

Informação Técnico-Científica (ITC)

Dentre as 105 substâncias mapeadas, com suas respectivas 151 atividades avaliadas, observou-se que 38 substâncias zeraram esse índice por não possuir artigos publicados na base de dados usada. Essas substâncias, em especial aquelas que possuem alta atividade, são possivelmente as que possuem uma maior dependência dos institutos de pesquisa amazônicos para o desenvolvimento de fármacos, pois, possivelmente, são exclusivas da biodiversidade amazônica. Por outro lado, 24 substâncias pontuaram valor máximo (1) no iITC por serem substâncias já bem conhecidas no ambiente acadêmico e presentes em organismos de diversos biomas. Assim, elas possuem maior possibilidade de gerar novos fármacos, pois o conhecimento associado a essa substância é bem expressivo, como por exemplo a α- e ß- Amirina, que possui mais de 2mil artigos na base *Scopus*.

Nesse índice, as 105 substâncias obtiveram uma média (varia de 0 a 1) de 0,46 o que demonstra uma certa maturidade do conhecimento técnico-científico acerca da biodiversidade molecular já prospectada na região amazônica.

Com exceção da mistura Breina/Maniladiol, todas as substâncias que possuem palavras-chave associadas a ensaios clínicos (ensaios em humanos) possuem mais de 300 artigos, mas essa mistura possui 68. Portanto pode-se sugerir o número de artigos como um indicativo para a maturidade do conhecimento técnico-científico no setor farmacêutico.

Informações Protegidas e de Mercado (IPM)

A partir da análise dos eixos temáticos ETD e ITC pode-se corroborar as afirmativas de Calderon *et al.* (2010) e Amirkia e Heinrich (2015) sobre a dificuldade do avanço do conhecimento associado a biomoléculas. Considerando que, segundo Shih *et al*. (2010) as patentes são informações de interesse comercial traduzidas em um novo produto ou processo. É esperado um baixo número de patentes para a maioria das substâncias, visto que essas ainda estão em estados iniciais de estudo, não possuindo uma aplicação ainda bem definida.

O levantamento de patentes revelou que 72 substâncias (68% do total) apresentaram uma ausência desse tipo de documento, o que evidência o nível propedêutico das pesquisas.

Em relação ao índice iIPM, obteve-se uma média de 0.3, sendo a substância Actinomicina D a única a possuir valor máximo (1), por essa já ser uma droga comercial presente na lista de medicamentos de referência da ANVISA e, por possuir estudos clínicos registrados no ICTRP/WHO. Vale ressaltar que apesar de 12 substâncias apresentarem artigos com palavras chave associadas a ensaios clínicos, apenas 4 apresentaram registro no ICTRP/WHO. Possivelmente, isso ocorre, porque nem todos os países registraram seus ensaios clínicos nessa mesma plataforma.

Apesar da dificuldade de desenvolvimento de produtos farmacêuticos a partir da biodiversidade, em especial na realidade brasileira, Balbani *et al*. (2009) descreve diversos casos de sucesso como por exemplo o uso do óleo essencial da erva baleeira (*Cordia verbenacea*) no creme tópico anti-inflamatório Acheflan® da Aché Laboratórios Farmaceuticos, empresa brasileira. Outro exemplo é o uso da fração alcaloídica da unha-de-gato (*Uncaria tomentosa*) em um creme contra herpes labial desenvolvido e patenteado por Herbarium Laboratório Botânico Ltda. Em relação à biodiversidade amazônica, esse autor destaca apenas um caso que originou um produto já comercializado que é um cosmecêutico à base de Andiroba (*Carapa guianensis*) para prevenir e tratar lesões na pele da Cremer S.A., também uma empresa brasileira. Vale ressaltar que todos os casos descritos por esse autor são do uso de extratos e ou frações e não de substâncias purificadas.

De acordo com o levantamento de Santos (2010) sobre a estratégia de inovação tecnológica das seis maiores empresas do setor farmacêutico nacional, todas descreveram a importância de investir em P,D&I. No entanto, o estudo realizado pelo autor citado identificou que somente algumas investem no desenvolvimentos de novas moléculas terapêuticas. As empresas com visão estratégica mais tradicional, investem mais em genéricos. Todas as empresas ainda destacaram a parceria universidade-empresa como a mais importante para o desenvolvimento de novos fármacos, apesar de que muitas empresas não querem contribuir com o desenvolvimento da ICT, dando poucas contra-partidas.

O autor ainda destaca que apesar de grande investimento em P,D&I por todas as empresas, baixo é o retorno em forma de inovações patenteáveis, em especial por causa de três principais gargalos: a falta de mão de obra qualificada em algumas áreas específicas para o desenvolvimento de medicamentos. A falta de regulação por parte das agências governamentais (p. ex. ANVISA), em especial para classes terapêuticas mais atuais; e a dificuldade no diálogo entre universidade-empresa, os pesquisadores das universidades não possuem, em sua grande maioria, visão mercadológica, tendo dificuldade de incorporar a ideia de que está prestando serviço à indústria e não somente desenvolvendo uma pesquisa.

De acordo com Nogueira *et al*. (2010) a dificuldade de desenvolver novos fármacos está em especial na regulamentação brasileira que é muito burocrática e lenta, além do que a comunidade científica teme ser acusada de biopirataria o que resulta em entraves no processo de descoberta de novas drogas. No entanto, a exportação de alguns recursos naturais pode resultar no desenvolvimento de novos produtos por parte da comunidade científica internacional. Fato corroborado por Simonetti *et al.* (2017) e por Souza *et al.* (2016) que realizaram a prospecção tecnológica do óleo de copaíba, de andiroba, do açaí e do guaraná e encontraram a maior parte das patentes associadas a esses recursos amazônicos originadas de países estrangeiros.

Índices por doença

O conhecimento desenvolvido nas T&D estão mais associados à fase de identificação das biomoléculas ativas, no entanto, algumas dessas, a partir das análises dos artigos (ITC) e de patentes (IPM), já possuem conhecimento associado o suficiente para serem consideradas como possíveis entidades químicas originadoras de compostos-líder. A análise segue nesse capítulo com o intuito de identificar as moléculas mais promissoras de acordo com a atividade testada nas T&D.

Para avaliar as biomoléculas foram selecionados todos os índices (iOR, iETD, iETC, iIPM e ISMDF) e os indicadores 6 e 7 que indicam as substâncias com maior atividade (S para indicador 6, indica substâncias com atividade igual ou até 25% abaixo da atividade da droga padrão; S para indicador 7 indica substâncias com atividades maiores que alguma droga padrão). Serão descritas nesse capítulo substâncias das atividades que foram mais promissoras (maior ISMDF). Adicionalmente, os capítulos seguintes descrevem moléculas para cada uma das principais atividades identificadas de acordo com a metodologia descrita no capítulo anterior ($SInBio_{mol}$) mais a opinião de pesquisadores da área (autores dos capítulos)

Atividade Antimalárica

Segundo OMS a malária é uma doença parasitária que possui registro de cerca de 200 milhões de casos ao ano tendo 2 milhões atingido o óbito. De acordo com Page *et al.*

(2004) é endêmica em mais de 100 países em especial na região tropical. Os países que mais sofrem com essa doença carecem de estrutura e capital para combatê-la o que faz dessa patologia ser considerada negligenciada pela indústria farmacêutica (BASTOS, 2006).

Na Tabela 1 abaixo foram selecionadas as substâncias que possuem S para, pelo menos um dos indicadores 6 ou 7. Vale ressaltar que, segundo a classificação de Bertania *et al*. (2005) algumas substâncias são consideradas como ativas, mesmo possuindo uma atividade muito mais baixa do que a droga padrão e que por isso, não estão presentes nessa tabela, como é o caso de 4-nerolidilcatecol que possui uma atividade próxima da metade da cloroquina.

Tabela 1. Biomoléculas promissoras com atividade antimalárica por ordem decrescente do ISMDF

Organismo de Origem	Nome Popular	Moléculas Bioativas	Indicadores		Índices				
			6	7	iOR	iETD	iIPM	iITC	ISMDF
Aspidosperma vargasii	Amarelão carapanaúba	Elipticina	s	n	0,00	0,42	0,57	1,00	0,50
Piper hispidum	Falso jaborandi	Piplartina	s	n	0,00	0,21	0,57	0,89	0,42
Aspidosperma desmanthum	Amargoso	Spidocarpina	s	n	0,67	0,21	0,00	0,32	0,30
Picrolemma sprucei	Café-rana	Isobruceína b	s	s	0,00	0,33	0,00	0,42	0,19
Picrolemma sprucei	Café-rana	Neosergeolida	s	s	0,00	0,33	0,00	0,21	0,14
Aspidosperma vargasii	Amarelão carapanaúba	7,9-dibromo-elipticina + 7-bromo-elipticina	s	n	0,00	0,29	0,00	0,00	0,07

Fonte: Elaboração dos autores (2021).

A Elipticina é uma substância bem explorada pela comunidade científica. De acordo com o mapa de coocorrência, foi realizada uma prospecção de atividades para essa substância, possuindo inclusive artigos de ensaios clínicos fase 1, 2 e 3. Segundo Paoletti *et al*. (1980) essa substância foi analisada clinicamente pela atividade anticâncer de mama e leucemia. Apesar dos resultados promissores, um terço dos pacientes ficaram com náuseas e enjoos e grande parte teve fadiga após três meses de uso contínuo dessa substância. Rohde (2016) relata o uso clínico dessa substância como um agente anticâncer.

A análise de patentes da Elipticina demonstrou um interesse internacional, sendo o IPC A61K e o A61P os que mais se destacam entre as patentes. Esses versam sobre produtos produzidos para fins cosméticos ou medicinais que tratam patologias ou anormalidades no corpo humano. O grande interesse nessa substância resultou no desenvolvimento do trabalho de Montoia (2013) que realizou diversas semi-sínteses a partir da Elipticina, dentre elas, a mistura 7,9-dibromo-elipticina e 7-bromo-elipticina possui atividade antimalárica semelhante à substância precursora. Essas duas substâncias sintetizadas não possuíram artigos ou patentes associadas.

A substância Aspidocarpina possui estudos *in silico* que propõem mecanismos de ação para a atividade antimalárica, sendo boa parte dos seus estudos direcionados para essa atividade. Apesar do organismo do qual essa substância se origina não possuir extrativismo bem estruturado, o Amargoso (*Aspidosperma desmanthum*) possui registro no CNCR/MAPA o que demonstra potencialidade de cultivo. Vale destacar que todas as substâncias indicadas como promissoras para tratamento antimalárico são originadas de vegetais que não possuem extrativismo bem estruturado.

As substâncias com maior atividade foram as Isobruceína B e a Neosergeolida que, segundo Amorim (2009) possuem 15 vezes e 82 vezes maior atividade que a quinina respectivamente. O que faz dessas substâncias um grande potencial para o desenvolvimento de fármacos. Adicionalmente, Silva (2009) desenvolveu uma metodologia de extração dessas duas substâncias em escala de gramas de *Picrolemma sprucei* o que facilita na continuidade dos estudos dessas duas substâncias. Vale ressaltar que Isobruceína B apresentou atividade anti-inflamatória e anticâncer, de acordo com o mapa de coocorrência de palavras-chave. Neosergeolida também possui estudos para atividade anticâncer em seu mapa.

Os estudos associados a Isobruceína B e a Neosergeolida são propedêuticos tendo essas 12 e 6 artigos encontradas respectivamente e nenhuma dessas duas possuem patentes, de acordo com o levantamento realizado.

Portanto, pode-se destacar que para a atividade antimalárica, a Elipticina possui grande maturidade tecnológica, já sendo utilizada em estudos clínicos o que possibilita o desenvolvimento de produtos com base nessa substância com maior garantia de inovação. Por outro lado, a Isobruceína B e a Neosergeolida destacam-se por serem substâncias com grande potencial, apesar de seus respectivos estudos estarem apenas em estágios iniciais.

Atividade Anticâncer

De acordo com INCA (2021) estima-se para apenas em 2020 uma ocorrência de 309750 de novos casos de câncer em homens e 316280 em mulheres, sendo o câncer de próstata, mama, colón e reto, traqueia, brônquios ou pulmão e de estômago, os mais frequentes na população brasileira em ordem decrescente. Abaixo encontra-se a tabela com as substâncias promissoras para essa enfermidade.

Na Tabela 2 abaixo observa-se que o Índice de obtenção do recurso natural (OR) encontra-se em zero para todas as substâncias o que demonstra uma possível limitação para o desenvolvimento de medicamentos anticâncer de origem natural e amazônica.

Tabela 2 - Biomoléculas promissoras com atividade anticâncer por ordem decrescente do ISMDF

ORGANISMO DE ORIGEM	NOME POPULAR	MOLÉCULAS BIOATIVAS	INDICADORES		ÍNDICES				
			6	7	iOR	iETD	iIPM	iITC	ISMDF
Aspidosperma vargasii	Amarelão carapanaúba	Elipticina	s	n	0,00	0,25	0,71	1,00	0,49
Duguetia surinamensis	Araticum	Dicentrina	s	s	0,00	0,29	0,71	0,79	0,45
Capraria biflora	Chá-da-terra	Biflorina	s	s	0,00	0,42	0,57	0,68	0,42
Maytenus guyanensis	Chichuá	29-hidroxifriedelina	s	n	0,00	0,29	0,57	0,00	0,22
Duguetia surinamensis	Araticum	Duguetina	s	s	0,00	0,29	0,00	0,16	0,11
Duguetia surinamensis	Araticum	7-hidroxinordicentrina	s	s	0,00	0,29	0,00	0,00	0,07
Aspidosperma vargasii	Amarelão carapanaúba	N-metiltetrahidroelipticina	s	n	0,00	0,25	0,00	0,00	0,06

Fonte: Elaboração dos autores (2021).

A elipticina, como já descrito na atividade antimalárica, possui grande potencial para o desenvolvimento de novos medicamentos, visto que essa substância já é vendida em escala comercial como anticancerígena (Rohde, 2016). Já o derivado dessa substância não apresentou artigos ou patentes, assim como possuiu uma atividade mais baixa que sua precursora, Elipticina.

Outras biomoléculas promissoras são as oriundas do Araticum (*Duguetia surinamensis*), dicentrina e duguetina. Esse organismo, apesar de ser conhecido da medicina popular amazônida, esse não possui cultivo registrado, nem mesmo registro no CNCR/MAPA, assim como o chá do méxico (*Capraria biflora*) e a carapanaúba (*Aspidosperma vargasii*). Em relação ao mapa de coocorrência de palavras chave, observou-se que os sete artigos publicados sobre a Duguetina estão mais associados a parte química ou a atividade antiprotozoária dessa substância. Em relação a Dicentrina, foram encontrados 123 artigos que versam sobre a atividade anticâncer, antifúngica, antimalárica ou a atividade vasodilatadora dessa substância. Em relação ao eixo IPM, foram encontradas 14 patentes, em sua grande maioria de empresas, com código IPC associados ao desenvolvimento de produtos com atividade farmacológica.

A Biflorina possuiu a atividade anticâncer também em destaque entre os artigos publicados, apresentando até mesmo em ensaios *in vivo*, com estudos de mecanismo.

Outras atividades associadas a essa substância é a antibacteriana e antioxidante. Tendo sido encontradas 20 patentes da área farmacêutica acerca dessa biomolécula.

Em relação ao índice de maturidade, pode-se observar que a Elipticina possui maior maturidade, sendo uma droga comercial. Em segundo lugar encontra-se a Dicentrina, seguida pela Biflorina e por último a Duguetina, 7hidroxinordicentrina e N-metiltetrahidroelipticina.

Para o desenvolvimento de fármacos, a Elipticina oriunda de recursos amazônicos não representa uma fonte competitiva com a já estruturada cadeia de produção de Elipticina sintética no mercado de drogas anticancerígenas. No entanto, existe espaço no mercado para o uso de extratos ou frações de carapanaúba (*Aspidosperma vargasii*) para elaboração de fitoterápicos cuja substância padrão, utilizada para otimizar o fitomedicamento, seja Elipticina. Na direção do desenvolvimento de fitoterápicos, extratos com substâncias mais conhecidas e até mesmo já comercializadas no mercado farmacêutico possuem mais espaço para inovar (gerar novos produtos). Adicionalmente, o desenvolvimento de fitoterápicos possui um custo de tempo e financeiro menor do que o desenvolvimento de fármacos (ARAÚJO *et al*., 2013; DAVID *et al*., 2015).

ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA

A inflamação é uma resposta localizada e altamente regulada do organismo em identificar, neutralizar e eliminar agentes externos, potencialmente agressores, assim como, reparar os dados causados e promover a cicatrização. Adicionalmente, esse processo fisiológico possui diversas rotas bioquímicas que influenciam na morfologia do organismo, em diversos sistemas. A alta complexidade do processo inflamatório resulta numa cascata de reações inflamatórias (Page *et al*., 2004). Por possuir uma grande complexidade, a atividade anti-inflamatória possui diversas provas de conceito *in vitro* e *in vivo*.

Na tabela 3 foram selecionadas as substâncias que apresentam alta atividade anti-inflamatória. Pode-se observar que dentre os diversos organismos estudados nas T&D dois se destacam na atividade anti-inflamatória, sendo o breu (*Protium paniculatum*) com três frações de substâncias purificadas e o gengibre (*Zinziber zerumbet*). O primeiro possui extrativismo bem estruturado, o segundo é plantado.

Na tese de Vargas (2013) diversos diterpenos isolados do óleo de copaíba foram testados, no entanto, o único capaz de inibir a produção de óxido nitroso foi o ácido copálico, apresentando uma atividade baixa quando comparada com as atividades das outras substâncias. Segundo o trabalho de Veiga Jr. *et al*. (2001) a fração de hidrocarbonetos do óleo de copaíba possui maior atividade anti-inflamatória do que os alcoóis sesquiterpênicos e os ácidos diterpênicos da copaíba.

Tabela 3. Biomoléculas promissoras com atividade anti-inflamatória por ordem do ISMDF

ORGANISMO DE ORIGEM	NOME POPULAR	MOLÉCULAS BIOATIVAS	INDICADORES		ÍNDICES				
			6	7	iOR	iETD	iIPM	iITC	ISMDF
Zingiber zerumbet	Gengibre	Zerumbona	S	S	1,00	0,42	0,71	1,00	0,78
Protium paniculatum	Breu	α- β- amirina	S	S	1,00	0,38	0,71	1,00	0,77
Protium paniculatum	Breu	α- β- Amirina cetilada	S	S	1,00	0,38	0,71	0,95	0,76
Copaifera sp	Copaiba	Ácido Copálico	S	N	1,00	0,42	0,71	0,63	0,69
Protium paniculatum	Breu	α- β- Amirona	S	S	1,00	0,67	0,57	0,42	0,66
Endopleura Uchi	Uxi	Acetilbergenina	S	N	1,00	0,46	0,43	0,37	0,56
Protium paniculatum	Breu	Breina e Maniladiol	S	S	1,00	0,42	0,43	0,32	0,54

Fonte: Elaboração dos autores (2021).

Em relação ao trabalho de Pinheiro (2009) que avaliou a atividade anti-inflamatória da Zerumbona em ensaios *in vivo,* pode-se observar uma atividade muito próxima do padrão de idometacina a 25mg/kg na concentração de 1500mg/kg, no entanto, nessa concentração a chance de gerar efeitos adversos é muito maior, assim como a dificuldade de se obter grandes concentrações dessa substância também pode ser um entrave.

Segundo trabalho de Almeida (2013) os terpenos isolados de *Protium paniculatum* apresentam capacidade de inibir diversos mediadores de inflamação, em alguns casos, até maior do que as drogas padrão, o que, em conjunto, podem representar um potencial para o desenvolvimento de fitoterápicos

Vale destacar que todas as substâncias indicadas como potencial para atividade anti-inflamatória são bem exploradas no ambiente científico, tendo α- e ß- Amirina e Zerumbona em destaque por apresentarem artigos com palavras-chave associadas a ensaios clínicos. Essas biomoléculas estão entre as 10 maiores ISMDF, o que sugere uma oportunidade de inovação na área de fármacos anti-inflamatórios, a partir dos recursos moleculares amazônicos.

OUTRAS ATIVIDADES

Dentre todos os mais diversos ensaios realizados, algumas substâncias se destacam, por representarem grande potencial no desenvolvimento de novos fármacos. Na Tabela 4 observa-se 17 potencialidades, todas elas com atividade notável. A α- e ß-Amirona, além da já discutida atividade anti-inflamatória, de acordo com o trabalho de Ferreira (2017) também apresentam potencial de uso contra diabete e contra obesidade.

Tabela 4. Outras biomoléculas com potencial farmacêutico por ordem do ISMDF.

ORGANISMO DE ORIGEM	NOME POPULAR	MOLÉCULAS BIOATIVAS	ATIVIDADE	INDICADORES		ÍNDICES				
				6	7	iOR	iETD	iIPM	iITC	ISMDF
Annona mucosa	Biribá	Liriodenina	Leishmanicida	S	S	1,00	0,38	0,57	0,79	0,68
Protium paniculatum	Breu	α- β- amirona	Antiobesidade	S	S	1,00	0,67	0,57	0,37	0,65
Protium paniculatum	Breu	α- β- amirona	Antidiabete tipo II	S	S	1,00	0,67	0,57	0,37	0,65
Cyperus rotundos	Tiririca	Luteolina	Antioxidante	S	N		0,29	0,71	1,00	0,58
Cyperus rotundos	Tiririca	Ácido Ferúlico	Inib. Alfa-glucosidade	S	S	0,33	0,29	0,71	1,00	0,58
Cyperus rotundos	Tiririca	Luteolina	Inib. Alfa-glucosidade	S	S	0,33	0,33	0,57	1,00	0,56
Geissospermum velossi	Pau pereira	Flavopereirina	Leshmanicida	S	S	0,67	0,38	0,71	0,47	0,56
Brosimum parinarioides	Amapá-roxo	Acetato de lupeol	Inib. Lipoxigenase	S	N	0,67	0,25	0,57	0,74	0,56
Vismia japurensis	Pau-de-lacre	Friedelina e friedelanol	Antiangiogênico	S	N	0,33	0,29	0,71	0,68	0,51
Copaifera sp	Copaiba	3-hidróxi-copálico	Inib. Tirosinase	S	S	1,00	0,38	0,43	0,11	0,48
Maytenus guyanensis	Chichuá	Tingenina b e Tingenona	Antibacteriano	S	S	0,00	0,29	0,71	0,89	0,48
Maytenus guyanensis	Chichuá	Tingenona	Leishmanicida	S	N	0,00	0,29	0,57	0,89	0,44
Maytenus guyanensis	Chichuá	Friedelina	Antiangiogênico	S	N	0,00	0,29	0,71	0,68	0,42
Aniba canelilla	Preciosa	1 nitro 2 feniletano	Acetilcolinesterase	S	N	0,67	0,29	0,00	0,68	0,41
Maytenus guyanensis	Chichuá	22beta hidroxipristimerina	Leishmanicida	S	S	0,00	0,33	0,43	0,21	0,24
vismia japurensis	Pau-de-lacre	Madagascina	Antigiogênico	S	N	0,33	0,29	0,00	0,11	0,18
Libidibia férrea	Jucá	Metoxigeraniina	Antioxidante	S	S	0,33	0,33	0,00	0,00	0,17
Xylopia excellens	-	ent-caur-16-en-7-O-glucopiranosideo	Leishmanicida	S	N	0,00	0,33	0,00	0,00	0,08

Fonte: Elaboração dos autores (2020).

A Zerumbona também apresentou duas atividades pronunciadas, de acordo com o trabalho de Pinheiro (2009) essa possui efeito anestésico maior do que o padrão, no entanto, nos ensaios realizados, a droga padrão foi administrada na concentração de 20mg/Kg e a biomolécula a ser testada foi utilizada entre as concentrações de 500 a 1500mg/Kg. Portanto, apesar de boa atividade, a potência da droga, associada ao IC50, foi baixa.

De acordo com o trabalho de Vargas (2013) a substância 3-hidroxi-copálico apresentou na inibição da tirosinase uma atividade aproximadamente três vezes maior que o padrão ácido kójico o faz desse terpeno um potencial candidato para o desenvolvimento de cosméticos clareadores. Pode-se ainda destacar que essa substância não apresenta artigos direcionados ao estudo da mesma, mas apresenta patentes que a citam, o que demonstra um interesse comercial (protegido) já identificado por detentores de patentes.

Liriodenina apresentou também certa maturidade técnica-científica, em artigos com palavras-chave associadas a atividades pré-clínicas assim como apresentou diversas patentes na área farmacológica. Na tabela acima, foi identificada como um potencial leishmanicida, assim como flavopereirina, tingenona e outras. Alencar (2015) isolou e avaliou a capacidade leishmanicida de ent-caur-16-en-7-O-glucopiranosideo, sendo essa substância inédita e por isso, não há artigos ou patentes associadas a ela.

A capacidade antioxidante de substâncias é uma propriedade com alto interesse de mercado, em especial para a produção de cosméticos contra o envelhecimento. Nessa conjuntura e de acordo com o trabalho de Bittencourt (2017) a substância Metoxigeraniina se destaca no teste de DPPH, sendo bem mais forte que a Vitamina C e BHT.

De acordo com Sales (2013) a Lipoxigenase é uma enzima que contribui com a cascata de inflamação, assim como para atividades alérgica, portanto, substâncias que conseguem inibir essa enzima podem contribuir para o desenvolvimento de fármacos com essas respectivas atividades. O acetato de lupeol, isolado do Amapá amargo (*Brosimum parinarioides*) demonstrou atividade exatamente igual ao padrão quercetina em inibir a Lipoxigenase.

REFLEXÕES SOBRE O DESENVOLVIMENTO DA AMAZÔNIA

A Amazônia com sua enorme diversidade de sistemas e usos dos seus respectivos recursos naturais costuma ser abordada como um ambiente desconhecido pela comunidade científica, em especial acerca de suas potencialidades terapêuticas. Fato corroborado pelos resultados desse trabalho, todas as 105 substâncias originaram-se de apenas 45 plantas e 5 fungos. Considerando o trabalho de Salati *et al.* (1998) estima-se a existência de 40 mil espécies de vegetais nesse bioma. Pode-se afirmar que as T&D da região Norte, apesar de todo o esforço, representa o conhecimento a nível molecular e terapêutico de cerca de 0,11% da biodiversidade vegetal da Amazônia. Vale ressaltar que

essa porcentagem conhecida está, em sua grande maioria, em estágios iniciais do processo de descoberta da droga.

Brandão e Montemor (2008) fizeram um levantamento na obra de dezesseis naturalistas que percorreram Minas Gerais no século XIX, identificando cerca de 300 plantas medicinais presentes em seu relato. Esses autores ainda cruzaram as informações sobre essas plantas com o saber popular atual e observou-se que a maior parte das plantas descritas pelos naturalistas são desconhecidas pela população contemporânea e outras, apesar de conhecidas, são utilizadas para fins diferentes de outrora. O estudo também relata o amplo uso dessas plantas pela população mineira da época, em especial devido ao vínculo ainda existente com a cultura indígena e outros habitantes das regiões rurais. Segundo alguns naturalistas do século XVIII o conhecimento medicinal indígena era o único aspecto de sua cultura que os brancos da cidade não desdenhavam. No entanto, a industrialização e globalização do século seguinte popularizou o uso de remédios de origem industrial (alopáticos), o que contribuiu com que as informações tradicionais não fossem passadas de geração a geração, resultando em um processo de erosão genética e cultural. Segundo Shanley e Rosa (2005) esse quadro observado em Minas Gerais de perda do conhecimento tradicional (erosão cultural) é também ocorrente na realidade amazônica.

O fenômeno de desvalorização do uso de plantas medicinais, causado pela erosão cultural, associado com a ausência de estrutura da indústria e de P,D&I e, ainda, a alta exigência no processo de regulação resulta na diminuição do desenvolvimento de fitoterápicos e de novos fármacos a partir da biodiversidade nacional, contribui para a importação de fitoterápicos estrangeiros e o baixo aproveitamento da flora brasileira pela indústria farmacêutica. Segundo Carvalho *et al*. (2008) a ANVISA possui registro de 512 medicamentos à base de plantas, dentre as quais, 28,40% origina-se da Ásia, 27,1% origina-se da Europa e apenas 25,92% são oriundos da América do Sul, incluindo o Brasil. Esse mesmo autor descreve o mercado de fitoterápicos brasileiros com 119 empresas, sendo as dez maiores, detentoras de 43,8% do total de registros e que 90% dessas empresas localizam-se no Sudeste (57%) e no Sul (33%) do país. Em suma, o mercado de fitoterápicos brasileiro baseia-se, em sua grande parte, na importação de produtos e no monopólio de grandes empresas concentradas em regiões distantes da Amazônia o que dificulta o processo de inovação associado à biodiversidade nortista.

A indústria de cosméticos também pode se utilizar da biodiversidade molecular amazônica, no entanto, segundo Herculano (2013) os recursos são utilizados em sua forma de baixo beneficiamento, como óleos manteigas e extratos. Esse autor ainda relata o uso de 20 vegetais pela indústria de cosméticos gerando centenas de produtos, no entanto, o baixo controle de qualidade, seja no processo de extração, armazenamento ou de transporte, dificulta o processo de utilização desses recursos pela indústria. Problema também descrito por Lima (2011) ao analisar as cadeias de cosméticos da Amazônia, e também por Katz e Baltz (2016) e Kingston (2010) ao descreverem o uso da biodiversidade para o desenvolvimento de fármacos.

Segundo Santos (2010) as empresas farmacêuticas participantes do mercado brasileiro esforçam-se, de forma geral, em investir em P,D&I e apesar de algumas

empresas terem, em sua trajetória, o lançamento de alguns produtos inovadores, a indústria farmacêutica brasileira possui baixa capacidade de inovar. Um dos possíveis motivos é o investimento em inovações incrementais ou em produtos genéricos. Outro possível motivo é a mão de obra pouco capacitada em algumas áreas do conhecimento necessários para o desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos, mas o principal motivo apontado em seu trabalho é a dificuldade na parceria com universidades e na regulação.

As universidades, apesar de serem as instituições mais indicadas para desenvolver C,T&I, precisam adaptar-se às novas necessidades da sociedade, incorporando a responsabilidade do desenvolvimento econômico e social, em especial na região amazônica, por possuir demandas específicas da região. Nessa conjuntura, o uso da biodiversidade, apesar das dificuldades do desenvolvimento em todo o processo associado ao P,D&I, continua sendo visto com bons olhos para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos (Etzkowitz, 1990). Amirkia e Heinrich (2015) afirma em seu trabalho que 52% entrevistados que são responsáveis por P,D&I na indústria e 63% dos pesquisadores do setor acadêmico veem o investimento na prospecção da biodiversidade com otimismo.

Pode-se, neste trabalho, indicar diversas substâncias com expressiva atividade biológica, podendo dividi-las em dois grupos. Aquelas que possuem alto ISMDF, ou seja, possuem grande maturidade, por já serem amplamente conhecidas no ambiente acadêmico e por possuírem diversos potenciais de mercado (muitas patentes), sendo algumas medicamentos comercializados. Portanto essas substâncias podem propiciar, com relativo baixo risco e investimento, a geração de novos produtos farmacêuticos, seja ele um fármaco, um fitoterápico ou um cosmético. Vale ressaltar que por já serem conhecidas, essas substâncias dificilmente gerariam fármacos *first-in-class*. O segundo grupo de substâncias são aquelas que são pouco conhecidas pela comunidade científica ou do mercado, possuindo estudos em fases iniciais, mas promissores. Essas substâncias possuem baixo ISMDF, portanto, demandariam um grande investimento de capital e relativamente um risco maior, visto que em sua maioria ainda não possuem estudos toxicológicos, mas, dentre elas, podem existir substâncias com novos mecanismos, que podem levar a droga *first-in-class*, a exemplo do Captopril, droga com novo mecanismo contra hipertensão, oriunda do veneno da jararaca (*Bothrops jararaca),* que gerou toda uma nova classe de fármacos, gerando lucros exorbitantes para indústrias farmacêuticas estrangeiros (BALBANI *et al.,* 2009).

Portanto, como estratégia de desenvolvimento, pode-se indicar um investimento inicial em biomoléculas com alto ISMDF, por possuírem mais chances de gerar produtos e com isso, gerar receita para investimentos maiores para o desenvolvimento de produtos oriundos de biomoléculas com baixo ISMDF e potencialmente mais lucrativas.

Adicionalmente, devido às grandes exigências regulatórias para a aprovação de novos fármacos, esse tipo de produto possui maior risco de investimento seguido por fitoterápicos e por último, com o processo mais simplificado, os cosméticos. A prioridade para rotas tecnológicas associadas ao tipo de produto é em ordem de facilidade de

aprovação, isto é, primeiramente cosméticos, em segundo lugar fitoterápicos e por último, fármacos. Adicionalmente, enquanto relatórios da Euromonitor (2018) afirmam que o setor de beleza (cosméticos) cresceu 42,5% na America Latina com o Brasil se destacando em terceiro lugar no mercado regional, trabalhos como o de Sinha e Vohora (2018), Kaitin (2010) e Amirkia e Heinrich (2015) afirmam que a indústria farmacêutica está tendo dificuldade de gerar novos produtos, diminuindo, nessa última década, o número de novas drogas aprovadas em agências reguladoras.

Vinha e Quadros (2012) informam uma tendência crescente na utilização de ingredientes naturais em produtos do setor de cosméticos, oriundos da biodiversidade brasileira, como resposta ao mercado internacional que possuem maior conscientização ambiental. No entanto apenas uma pequena parte desses insumos naturais foram sistematicamente explorados sob a perspectiva científica. Herculano (2013) relata diversos recursos como o óleo de pracaxi (*Pentachletra macroloba*) e a manteiga de muru muru (*Astrocaryum murumuru*) que possuem grande potencial, mas pouca estrutura na cadeia produtiva. Benevides (2017), Lima (2011) e Chaves e Rodrigues, (2016), relatam a importância da estruturação dos arranjos produtivas de recursos florestais não madeireiros para o fortalecimento do setor, assim como um fator de inclusão de comunidades, valorizando a mão de obra local e propiciando uma melhoria na qualidade de vida de populações tradicionais que estão ao longo de várias gerações padecendo da condição de vulnerabilidade social.

Dentre os diversos entraves já descritos associados à realidade amazônica durante o fornecimento da matéria prima ou mesmo dentre os entraves associados ao processo de desenvolvimento de drogas, o governo pode ter um protagonismo em suas respectivas resoluções. De acordo com Gomes e Pereira (2015) o governo pode contribuir com políticas que promovam uma melhor interação entre as ICT e as empresas através de, entre outras possibilidades, elaboração de políticas públicas.

No que tange o desenvolvimento de produtos farmacêuticos, a Lei de inovação e a Lei da Biodiversidade são as que mais influenciam nesse processo. Souza *et al.* (2014) e Santos (2010) afirmam que um possível entrave no desenvolvimento de C,T&I a partir da biodiversidade é o processo extremamente burocrático e lento para se ter autorização de acesso ao patrimônio genético junto ao Conselho Nacional responsável pela autorização de acesso ao patrimônio genético e conhecimentos tradicionais associados (CGEN). O CGEN recebe em média 40 pedidos por ano, no entanto, no intervalo de 2002 a 2010, apenas 73 permissões foram cedidas, tendo mais de 100 pedidos em espera para avaliação. De acordo com Nogueira (2013) muitos pesquisadores enxergam esse processo como um entrave até mesmo para o desenvolvimento de algumas pesquisas.

Souza *et al*. (2014) e Santos (2010) também destacam a dificuldade na interação entre a universidade e a indústria, em especial devido à cultura organizacional extremamente academicista das universidades que não visam a geração de resultados rápidos, ou mesmo de produtos, diferentemente das indústrias e, por outro lado, a indústria que possui certa resistência em investir na universidade, demonstrando pouco interesse em fornecer contrapartidas pelo conhecimento das ICT. A dificuldade de

diálogo entre o setor produtivo e ICT demonstra a necessidade de uma ferramenta que promova o direcionamento dos centros de pesquisa e universidades e a compreensão da complexidade da pesquisa, pelo lado das empresas. Nessa conjuntura, o Sistema de Avaliação do Potencial para Inovação de Biomoléculas - SInBIO$_{MOL}$ contribui diretamente com o mapeamento de substâncias (tecnologias) sensíveis, orientando possíveis investimentos em substâncias com grande potencial terapêutico. Além disso, o ISMDF pode auxiliar na avaliação da maturidade tecnológica e científica acerca da substância, indicando para possíveis investidores os estudos ainda necessários para o desenvolvimento de fármacos. Portanto, esse sistema de avaliação pode contribuir no diálogo entre os ICT e setor produtivo. Adicionalmente o SInBIO$_{MOL}$ pode auxiliar na valoração da biodiversidade e na criação de políticas públicas direcionadas para o desenvolvimento sustentável regional.

Segundo Silva *et al*. (2016) a Amazônia sempre foi um objeto de intervenção, um objeto a ser explorado ao invés de um ambiente a ser integrado e desenvolvido para e pela população local, refletindo nas políticas públicas que dificilmente levam em consideração as práticas culturais dos povos tradicionais. Adicionalmente, Abramovay (2019) afirma a quebra do paradigma do desenvolvimento amazônico necessita de grande investimento em C,T&I de tal forma que desenvolva e fortaleça arranjos produtivos fazendo com que o valor da floresta em pé seja maior do que a madeira vendida, a soja plantada e o gado criado.

A geração de produtos com alto valor agregado incentivaria a cadeia produtiva valorizando-a, contribuindo para o desenvolvimento regional de forma sustentável. Vale ressaltar que existe mercado para os produtos de origem amazônica nas suas mais diversas etapas de beneficiamento. No entanto, é somente através de produtos de alta complexidade tecnológica que o desenvolvimento regional será alavancado, isto é, se a cadeia for desenvolvida de forma regional, buscando a independência de empresas estrangeiras (BENEVIDES 2017; LIMA 2011).

O beneficiamento dos recursos naturais amazônicos pode ser viabilizado através de investimentos em Pesquisas, Desenvolvimento e Inovação (P,D&I) de novos produtos e processos. É importante salientar que também deve-se elaborar políticas públicas de tal forma que incentive o estabelecimento de indústrias de alta complexidade tecnológica nos polos industriais da Amazônia, gerando, assim, emprego e renda para a região.

REFERÊNCIAS

ABRAMOVAY, R. **Amazônia, por uma economia do conhecimento da natureza**. São Paulo: Elefante, 2019

ALENCAR, D. C. **Estudo químico e biológico de *Xylopia excellens* e *Xylopia benthamii* (*Annonaceae*)**. Tese (Doutorado em Química) Univeridade Federal do Amazonas, Manaus, 2015.

ALMEIDA, R. A. de. **Estudo Químico e Biológico da Secreção Cutânea de *Hypsiboas cinerascens* e *H. geographicus***. Tese (Doutorado em Química) Universidade Federal do Amazonas. Manaus, 2015

ALMEIDA, P. D. O. de. **Avaliação da atividade anti-inflamatória de triterpenos isolados de óleo-resinas de *Protium paniculatum* Engler (Burseraceae)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade Federal do Amazonas. Manaus, 2013

ASTOLFI FILHO, S.; SILVA, C. G. N. da; BIGI, M. de F. M. A. Bioprospecção e biotecnologia. **Parcerias Estratégicas**, v. 19, n. 38, p. 45-80, 2015.

AMIRKIA, V.; HEINRICH, M. Natural products and drug discovery: a survey of stakeholders in industry and academia. **Frontiers in pharmacology**, v. 6, p. 237, 2015.

AMORIM, R. C. N. **Contribuições para o conhecimento da composição química e atividade biológica de infusões, extratos e quassinóides obtidos de *Picrolemma sprucei* hook.f. (*Simaroubaceae*)**. Tese de doutorado. (Doutorado em Biotecnologia). Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2009.

ARAÚJO, R. F. *et al*. Phytomedicines: Legislation and market in Brazil. **Rev. Bras. Farm**. v. 94, n. 3, p. 331 – 341, 2013.

BALBANI, A.P.S.; SILVA, D.H.S.; MONTOVANI, J.C. Patents of drugs extracted from Brazilian medicinal plants. **Expert opinion on therapeutic patents**, v. 19, n. 4, p. 461-473, 2009.

BASTOS, V. D. Laboratórios farmacêuticos oficiais e doenças negligenciadas: perspectivas de política pública. **Revista do BNDES**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 25, p. 269-298, jun. 2006.

BERTANIA, S. *et al*. Evaluation of French Guiana traditional antimalarial remedies. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 98, n. 1-2, p. 45-54, 2005.

BENEVIDES, P.J.C. **Bioindústria e Bioprodutos na Amazônia**. Conferência apresentada em: Seminários PPG-Biotec; Universidade Federal do Amazonas (UFAM). 2017.

BITTENCOURT, P. S. T. **Perfil químico, atividade anti-inflamatória e antioxidante das cascas dos frutos de *Libidibia ferrea***. Dissertacao (Mestrado em Química) Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2017.

BRANDÃO, M.G.L; MONTEMOR, R.L.M. Sabedoria antiga em risco. **Ciência Hoje**, v. 42, p. 77-79, 2008.

BUENO, J. Bioprospecting and Drug Development, Parameters for a Rational Search and Validation of Biodiversity. **J Microb Biochem Technol**, v. 9, p. e128, 2017.

CALDERON, L. de A.; SILVA, L. H. P. da; STÁBELI, R. G.. Biodiversidade infraestrutura universitária e burocracia: os desafios da pesquisa bioprospectiva visando o desenvolvimento sustentado da amazônia legal. **Revista de Estudos Universitários**, v. 36, n. 3, 2010

CASADO, F. L.; MAIRESE SILUK, J. C.; VENTURINI ZAMPIERI, N. L. Universidade empreendedora e desenvolvimento regional sustentável: proposta de um modelo. **Revista de Administração da Universidade Federal de Santa Maria**, v. 5, 2012.

CARVALHO, A. C. *et al*. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Rev Bras Farmacogn**, v. 18, n. 2, p. 314-319, 2008.

CHASTON, I. Knowledge management systems and open innovation in second tier uk universities. **Australian Journal of Adult Learning**, v. 52, n. 1, p. 153, 2012.

CHAVES, M. do P. S. R.; RODRIGUES, D. C. B. Desenvolvimento sustentável: limites e perspectivas no debate contemporâneo. **Interações**, v. 8, n. 13, 2016.

DAVID, Bruno; WOLFENDER, Jean-Luc; DIAS, Daniel A. The pharmaceutical industry and natural products: historical status and new trends. Phytochemistry reviews, v. 14, n. 2, p. 299-315, 2015.

ETZKOWITZ, Henry. The second academic revolution: The role of the research university in economic development. In: The research system in transition. Springer, Dordrecht, 1990. p. 109-124.

FERREIRA; R. G. da S. **Obtenção da mistura triterpênica de α,β- amirenona e avaliação de seus efeitos hipolipemiante, hipoglicemiante e antiobesidade**. Tese (Doutorado em Biotecnologia) Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2017

GOMES, M. A. S.; PEREIRA, F. E. C. Hélice Tríplice: Um ensaio teórico sobre a relação Universidade-Empresa-Governo em busca da inovação. **International Journal of Knowledge Engineering and Management (IJKEM)**, v. 4, n. 8, p. 136-155, 2015.

HERCULANO, F. E. B. **Produção industrial de cosméticos: o protagonismo da biodiversidade vegetal da Amazônia**. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2013.

HUGHES, J. P. *et al*. Principles of early drug discovery. **British journal of pharmacology**, v. 162, n. 6, p. 1239-1249, 2011.

INCA. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa de incidência de câncer no Brasil. Disponível em: http://www.inca.gov.br/estimativa/2021/index.asp . Acesso em: 03 abr de 2021.

KAITIN, Kenneth I. Deconstructing the drug development process: the new face of innovation. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 87, n. 3, p. 356-361, 2010.

KATZ, L.; BALTZ, R. H. Natural product discovery: past, present, and future. **Journal of industrial microbiology & biotechnology**, v. 43, n. 2-3, p. 155-176, 2016

KINGSTON, D. GI. Modern natural products drug discovery and its relevance to biodiversity conservation. **Journal of natural products**, v. 74, n. 3, p. 496-511, 2010.

LIMA, M. C. B. G. **Estratégias tecnológicas em transformação: um estudo da indústria farmacêutica brasileira**. Dissertação (Mestrado em Engenharia da Produção) - Universidade Federal de São Carlos. São Carlos, 2010.

LIMA, J. L. **Estudo de caso de análise de custos das atividades da fase Fitoquímica do projeto de pesquisa e desenvolvimento de um medicamento à base de uma espécie vegetal**. Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica), Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2015.

.

LIMA, S. P. M. **Cadeia Produtiva dos biocosméticos no Amazonas: da terra ao laboratório, do laboratório a indústria e detes ao mercado**. Dissertação (Mestrado em Geografia), Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Manaus, 2011.

MONTOIA, A. **Semi-síntese de derivados da elipticina e atividade antimalárica de isolados e infusões de *Aspidosperma vargasii***. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal do Amazonas. Manaus, 2013

NOGUEIRA, R. C.; DE CERQUEIRA, H. F.; SOARES, M. B. P. Patenting bioactive molecules from biodiversity: the Brazilian experience. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 20, n. 2, p. 145-157, 2010.

PAGE, C. *et al*. **Farmacologia integrada**. 2a. edição. Barueri, SP: Manole, 2004

PAOLETTI, C. *et al*. **Antitumor activity, pharmacology, and toxicity of ellipticines, ellipticinium, and 9-hydroxy derivatives: preliminary clinical trials of 2-methyl-9-hydroxy ellipticinium (NSC 264-137)**. In: Cancer Chemo-and Immunopharmacology. Springer, Berlin, Heidelberg, p. 107-123. 1980.

PENNA, G. **Doenças negligenciadas**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

PEREIRA, S. A. *et al*. Prospecção sobre o conhecimento de espécies amazônicas – inajá (Maximiliana maripa Aublt.) e bacaba (Oenocarpus bacaba Mart.). **Revista GEINTEC**, v. 3, n. 2, 2013.

PINHEIRO, C C de S. **Processo de obtenção e avaliação do potencial analgésico, antiinflamatório, toxicidade pré-clínica de zerumbona obtido dos rizomas de *Zingiber zerumbet* (L.) Smith (*Zingiberaceae*)**. Tese (Doutorado em Biotecnologia) Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2009

ROHDE, L. **Analysis of Initial Efficacy Results of a New Cytotoxic Prodrug, CAP7.1, in Adults with Therapy Refractory Solid Tumours in a Phase I Clinical Trial**. Tese de Doutorado. (Charité-Universitätsmedizin Berlin). Berlin, 2016

SALLES, R. C. O. **Estudo químico e de atividade biológica comparativo do látex do leite de amapá extraído de duas espécies botânicas distintas**. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2013

SALATI, E. *et al*. **Porque salvar a floresta Amazônica**. Manaus: INPA, 1998.

SANTOS, M. C. B. G. **Estratégias tecnológicas em transformação: um estudo da indústria farmacêutica brasileira.** Dissertação (Mestrado em Engenharia da Produção) - Universidade Federal de São Carlos. São Carlos, 2010.

SHIH, M-J; LIU, D-R; HSU, M-L. Discovering competitive intelligence by mining changes in patent trends. **Expert Systems with Applications**, v. 37, n. 4, p. 2882-2890, 2010.

SILVA, D. W. *et al*. Extrativismo e desenvolvimento no contexto da Amazônia brasileira. **Desenvolvimento e Meio Ambiente**, v. 38, 2016.

SILVA, E. C. C. D. *et al*. Gram-scale isolation of isobrucein B and neosergeolide from Picrolemma sprucei Hook. f. **Acta Amazonica**, v. 39, n. 1, p. 229-231, 2009.

SIMONETTI, P. A. do C. *et al*. **Prospecção tecnológica do uso de copaíba (*Copaifera sp*.) e andiroba (*Carapa sp*.)**. In: BARBALHO, C. R. S.; PEREIRA, S. A.; MARQUEZ, S. O. M. Gestão da inovação: abordagem teórico-prático na Amazônia. MANAUS: FUA, 2017.

SINHA, S.; VOHORA, D. Drug Discovery and Development: An Overview. **Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research**, p. 19-32, 2018.

SHANLEY, P; ROSA, N.A. Conhecimento em erosão: um inventário etnobotânico na fronteira de exploração da Amazônia oriental. **Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi**, v.1, n. 1, p. 147–171, 2005.

SOUZA, C. M.de. *et al*. **Prospecção tecnológica de duas espécies frutíferas da Amazônia**. Universidade de São Paulo. In: ENCONTRO BRASILEIRO DE BIBLIOMETRIA E CIENTOMETRIA, 5., 2016, São Paulo. Anais... São Paulo: Escola de Comunicações e Artes da Universidade de São Paulo, 2016.

SOUZA, I. D. da S.; ALMEIDA, T. L.; TAKAHASHI, V. P.. Will Governmental Incentives in Developing Countries Support Companies to Innovate More?: Evidences from Skin Care Patent Applications in Brazil. **Journal of technology management & innovation**, v. 9, n. 3, p. 1-20, 2014.

SWINNEY, D. C. Phenotypic vs. target-based drug discovery for first-in-class medicines. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 93, n. 4, p. 299-301, 2013.

VARGAS, F. de S. **Atividades biológicas de terpenos de óleos de Copaíba (*Copaifera* spp. – Fabaceae)**. Tese (Doutorado em Biotecnologia) Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2013

VEIGA-JR, V.F. *et al*. Phytochemical and antioedematogenic studies of commercial copaiba oils available in brazil. **Phytother. Res.,** v. 15, p. 476-480, 2001.

VILHA, A. M.; QUADROS, R. Gestão da inovação sob a perspectiva do desenvolvimento sustentável: lições das estratégias e práticas na indústria de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos. **RAI-Revista de Administração e Inovação**, v. 9, n. 3, p. 28-52, 2012.

ZAGO, L. de M. S. Vinte e dois anos de pesquisa sobre plantas medicinais: uma análise cienciométrica. **Tecnia**, v. 3, n. 1, p. 173, 2018.

ZAQUEO, K. D. **Caracterização estrutural da Bpirsp-39 e isolamento e caracterização da primeira serinoprotease do veneno da serpente *Bothrops brazili*.** Tese (Doutorado em Biodiversidade e Biotecnologia - BIONORTE) Fundação Oswaldo Cruz Rondônia. Porto Velho, 2015.

SEÇÃO 2

UTILIZAÇÃO das BIOMOLÉCULAS da AMAZÔNIA

CAPÍTULO 5

O POTENCIAL DAS PLANTAS NA DESCOBERTA DE MOLÉCULAS ATIVAS CONTRA O CÂNCER

- Elenn Suzany Pereira Aranha
- Marne Carvalho de Vasconcellos

RESUMO

Considera-se de extrema importância os estudos que investigam o potencial biológico de produtos naturais, especialmente a ação contra o câncer - um conjunto de doenças que pode surgir em diferentes tecidos do corpo e uma das principais causas de morte em todo o mundo. Produtos naturais, especialmente aqueles oriundos de plantas, possuem relevância clínica no tratamento do câncer; antineoplásicos como paclitaxel, camptotecina, vimblastina e vincristina foram desenvolvidos a partir de alguma informação dos constituintes ativos obtidos de espécies vegetais. A biodiversidade amazônica constitui uma variedade de espécies botânicas com uma diversidade estrutural de componentes químicos, para os quais existem subsídios que justifiquem a investigação anticâncer. No intuito de contribuir com este debate, este capítulo contempla informações relacionadas ao potencial antitumoral de plantas, como Salacia impressifolia, Maytenus guyanensis, Duguetia surinamensis e Capraria biflora, assim como a identificação dos seus constituintes ativos que podem estar envolvidos na regressão do processo carcinogênico. Muitas das informações incluídas neste capítulo reforçam a importância do uso etnofarmacológico das plantas e podem contribuir com a comunidade científica para a continuidade dos estudos que investigam o potencial anticâncer de plantas da Amazônia.

PALAVRAS-CHAVE

Anticâncer, Produtos naturais, Amazônia.

INTRODUÇÃO

Nos últimos 40 anos, de todos os medicamentos antitumorais aprovados em todo o mundo, aproximadamente 45% foram originados de produtos naturais ou desenvolvidos baseados em suas estruturas químicas, ou seja, mesmo que ainda não sejam usados diretamente no desenvolvimento de novos medicamentos anticâncer, os componentes ativos oriundos de produtos naturais podem servir de inspiração para a síntese de novas opções terapêuticas (NEWMAN; CRAGG, 2020).

Os avanços alcançados para o tratamento do câncer estão diretamente correlacionados com a descoberta de medicamentos a partir de produtos naturais (Cragg; Pezzuto, 2016), como, por exemplo, os alcalóides da vinca, taxol, camptotecano,

etoposídeo e retinóides, os quais são medicamentos antineoplásicos oriundos de plantas e com uso clínico recomendado para diferentes tipos de câncer (LIU *et al*., 2014).

Existem fontes abundantes na natureza que criam boas perspectivas para descoberta de moléculas ativas extraídas de plantas, esses metabólitos podem ter mecanismos moleculares e alvos diversos, e que podem justificar seus efeitos antitumorais (Laszczyk, 2009; Yang *et al*., 2020). Nessa busca por novos componentes ativos oriundos do metabolismo secundário de plantas, muitos produtos naturais são inicialmente investigados em células originadas a partir de diferentes tecidos tumorais (modelo *in vitro*), fundamentando a continuidade dos estudos e, posteriormente, podem seguir para investigações que permitam predizer o seu uso futuro para o tratamento do câncer (YANG *et al*., 2020).

Abordamos neste capítulo algumas substâncias obtidas de diferentes plantas da região amazônica, as quais foram consideradas ativas em estudos anteriores contra células tumorais e promissoras para investigação da ação anticâncer. Discutimos os aspectos da origem vegetal, características químicas, atividade biológica e mecanismo de ação desses produtos naturais no câncer e que estão relatados na literatura. Espera-se que estas informações ajudem a fundamentar novos estudos e avanços sobre os mecanismos que levam a ação anticâncer de produtos naturais, e que possam ser úteis para promover o desenvolvimento de fármacos antitumorais.

22β-HIDROXITINGENONA
(FONTE: Salacia impressiofolia)

Salacia impressifolia (Miers) A.C. Smith é uma espécie pertencente à família botânica Celastraceae. Essa planta é encontrada na floresta Amazônica, onde é conhecida como "miraruíra", "cipó-miraruíra" ou "panu", e tem sido utilizada para fins medicinais pela população tradicional no tratamento de diferentes doenças, como, por exemplo, dengue, gripe, inflamações, dor, diabetes, reumatismo e câncer (BRAKO; ZARUCCHI, 1993; LORENZI; MATOS, 2002; CLAVO *et al*., 2003).

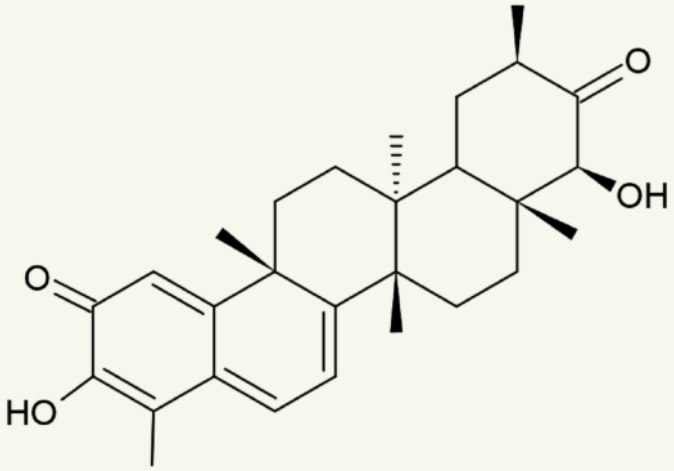
Os estudos com espécies da família Celastraceae abordam os efeitos de extratos de plantas e também de seus constituintes químicos isolados, como os triterpenos quinonametídeo, os quais são de interesse para pesquisas científicas e continuamente vêm sendo investigados como potencial agentes antineoplásicos, uma vez que são compostos abundantes presentes em plantas da família Celastraceae (Hernandes *et al*., 2020). Triterpenos com estrutura quinonametídeo constituem um grupo de metabólitos secundários de plantas, tendo sido descritos como promissores para investigação anticâncer devido os efeitos celulares e diferentes mecanismos de ação já descritos na literatura (LASZCZYK, 2009).

Entre os triterpenos quinonametideos já identificados em espécies do gênero *Salacia,* podemos citar pristimerina e celastrol, para os quais já existem diversos estudos

que relatam a ação anticâncer *in vitro* e *in vivo* contra diferentes linhagens tumorais (Kashyap *et al*., 2018; Li *et al*., 2019). Essas informações ajudam a fundamentar a importância e a continuada investigação de triterpenos quinonametideos, quanto ao potencial terapêutico desses compostos em diferentes tipos de câncer (TANG *et al*., 2014).

O estudo realizado por Rodrigues e colaboradores (2019) demonstrou que extratos, frações e triterpenos quinonametídeos obtidos de *S. impressifolia* reduziram a viabilidade de células de adenocarcinoma de mama (MCF-7), carcinoma de colon (HCT116), carcinoma hepatocelular (HepG2), carcinoma de células escamosas (SCC-4 e HSC-3) e leucemia (K-562 e HL-60). Os extratos e frações apresentaram valores de CI_{50} abaixo de 30 µg/mL enquanto os triterpenos quinonametídeos com valores abaixo de 4 µg/mL. Os autores também demonstraram a inibição do desenvolvimento tumoral *in vivo* de células HL-60 de extratos e frações de *S. impressifolia*. Essa ação anticâncer *in vitro* e *in vivo* de *S. impressifolia* foi atribuída por estes autores à presença de triterpenos quinonametídeos, como, por exemplo, 22β-hidroxitingenona (Figura 1).

Figura 1- Estrutura química da substância 22β-hidroxitingenona.



Fonte: PubChem (2021).

A 22β-hidroxitingenona é um triterpeno quinonametídeo isolado e identificado por Da Silva e colaboradores (2016) a partir do tronco e galhos da espécie *S. impressifolia*. Embora, ainda sejam poucas as informações quanto aos seus efeitos biológicos, alguns estudos já demonstraram o seu potencial citotóxico contra células tumorais. Cevatemre e colaboradores (2016) mostraram que a 22β-hidroxitingenona reduziu a viabilidade celular e a formação de esferóides de células da linhagem tumoral de adenocarcinoma de mama (MCF-7).

Aranha e colaboradores (2020, 2021) demonstraram que a 22β-hidroxitingenona possui atividade antiproliferativa e induz apoptose em células de melanoma humano (SK-MEL-28). A indução da apoptose envolveu disfunção mitocondrial e inibição da

expressão gênica de *BRAF, KRAS* e *NRAS*, alvos moleculares da via MAPK. Além disso, a 22β-hidroxitingenona reduziu a invasão de células de melanoma em modelos tridimensionais (3D) de cultura celular, incluindo um modelo de pele artificial. Esse efeito pode estar envolvido com a inibição da atividade proteolítica de metaloproteinases (MMP-9 e MMP-2), o que cria boas expectativas quanto ao potencial antitumoral dessa substância no que concerne ao seu potencial anti-invasivo.

29- HIDROXIFRIEDELINA
(FONTE: Maytenus guyanensis)

A espécie *Maytenus guyanensis* (Klotzsch) pertence à família Celastraceae, grupo botânico com riqueza de metabólitos secundários ativos. Na região amazônica, a espécie *M. guyanensis* é conhecida tradicionalmente como *chichuá* no Brasil e *chuchuhuasi* no Peru. As cascas do caule são utilizadas pela população de forma empírica para o tratamento de dores, alívio da artrite, reumatismo, hemorróidas, inchaço dos rins, erupções cutâneas, no tratamento de resfriados, pós-parto, disenteria, bronquite, contra vermes, bem como na prevenção do câncer de pele (REVILLA, 2001; REVILLA, 2002; DE VARGAS *et al*., 2016).

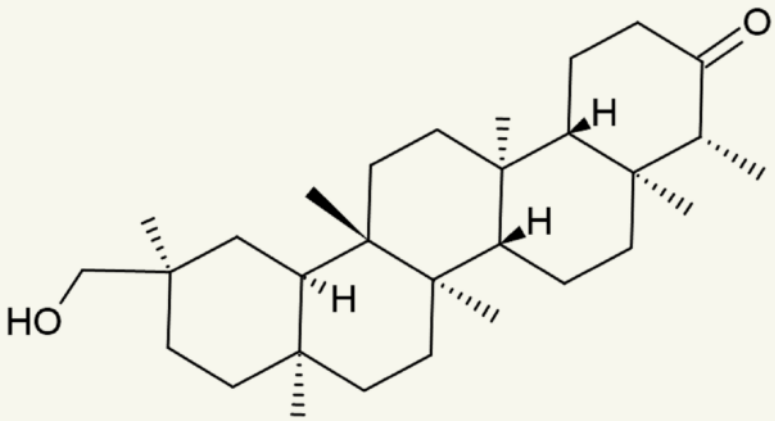
O uso da planta *M. guyanensis* na prevenção do câncer de pele já foi justificada por alguns pesquisadores devido aos seus possíveis efeitos em relação a absorção da radiação solar que atinge a pele humana de forma prejudicial, uma vez que a exposição excessiva a raios UVA e UVB é geralmente associada ao desenvolvimento de diferentes formas de câncer de pele. Outro provável mecanismo envolvido na proteção contra o câncer de pele dessa planta é a eliminação de radicais livres, uma vez que o estresse oxidativo intracelular é associado ao desenvolvimento de células cancerígenas (MACARI; PORTELA; POHLIT, 2006; DE VARGAS *et al*., 2016).

O efeito toxicológico do extrato aquoso da entrecasca *M. guyanensis* foi avaliado em um estudo sobre os efeitos genotóxicos e mutagênicos, através do ensaio do cometa e micronúcleo, respectivamente. O extrato foi preparado na concentração 3,85 mg/mL (usualmente utilizada pela população) e dez, vinte e cinquenta vezes mais concentrado. Nas menores concentrações (3,85 e 38,5 mg/mL) não foi observada ação genotóxica e mutagênica em células da medula óssea de camundongos (Meneguetti *et al*., 2015). Os mesmos autores investigaram o efeito do extrato aquoso de *M. guyanensis* associado a um agente mutagênico (ciclofosfamida) e foi observado efeito protetor antigenotóxico e antimutagênico.

Os estudos fitoquímicos com *M. guianensis* revelam uma diversidade de constituintes químicos, o que é considerado um incentivo para continuidade das investigações acerca de seu potencial fitoquímico e biológico, tal como se observa para outras plantas encontradas na região Amazônica e que pertencem ao gênero *Maytenus* (BAY-HURTADO *et al*., 2016).

Foram identificados nas folhas e cascas do caule de *M. guianensis* compostos com ação anticâncer já demonstrada, como: friedelina (Chang; Wang; Xiao, 2020; Subash-Babu; Li; Alshatwi, 2017), tingenona (Ngassapa *et al*., 1994; Yelani; Hussein; Meyer, 2010; Rodrigues *et al*., 2019), 22β–hidroxitingenona (Cevatemre *et al*., 2016; Rodrigues *et al*., 2019; Aranha *et al*., 2020, 2021) e 29-hidroxifriedelina (Figura 2), revelando que essa espécie pode ser uma fonte importante de compostos ativos (Facundo *et al*., 2015) e que justifiquem a ação contra células tumorais.

Figura 2- Estrutura química do composto químico 29-hidroxifridelina.



Fonte: PubChem (2021).

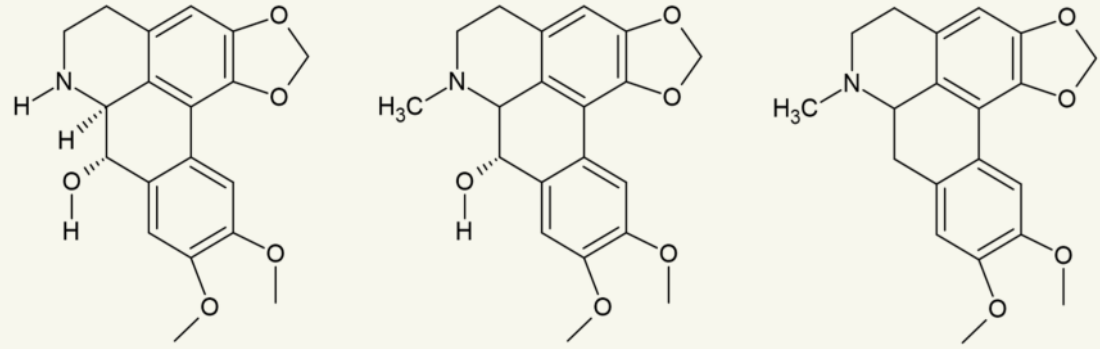
Ainda são poucas as informações sobre o efeito anticâncer de 29-hidroxifriedelina (sinonímia 29-hidroxifriedelan-3-ona). No entanto, algumas informações demonstram o potencial dessa substância contra célula de origem tumoral, como no estudo de Gonçalves Pereira e colaboradores (2020), no qual foi avaliada a atividade citotóxica de 29-hidroxifriedelina contra as linhagens celulares de leucemia THP-1 e K562, onde a substância foi mais ativa contra as células da THP-1, com CI_{50} 26,35 µM.

7-HIDROXINORDICENTRINA, DUGUETINA, DICENTRINA
(FONTE: Duguetia surinamensis)

Duguetia surinamensis R. E. Fries recebe os mesmos nomes de outras espécies da família Annonaceae devido suas características botânicas e semelhança de seus frutos. Essa é uma espécie endêmica da Amazônia, podendo ser encontrada no Brasil, Colômbia e Guianas, sendo conhecida popularmente como 'araticum', 'ata braba' e 'biribarana'. *D. surinamensis* possui marcadores químicos típicos da família Annonaceae, e, por esse motivo, é considerada uma fonte promissora de substâncias biologicamente ativas (OLIVEIRA, 2017).

Um estudo utilizando as cascas do caule de *D. surinamensis* levou ao isolamento de alcalóides pertencentes as subclasses dos aporfínicos, como, por exemplo, 7-hidroxinordicentrina, duguetina e dicentrina (Figura 3) (Oliveira, 2017). O autor identificou pela primeira vez a presença de 7-hidroxinordicentrina na família Annonaceae a partir de *D. surinamensis*. Outro estudo realizado por Paz e colaboradores (2019) corrobora com essas informações, onde os autores identificaram os alcalóides aporfínicos 7-hidroxinordicentrina, duguetina e dicentrina na casca do tronco de *D. surinamensis*. Compostos químicos pertencentes a essa classe formam um importante grupo de metabólitos secundários, os quais podem apresentar atividade biológica relevante, incluindo ação contra células tumorais (STEVIGNY; BAILLY; QUETIN-LECLERCQ, 2005).

Figura 3- Estrutura química dos alcalóides aporfínicos isolados de *Duguetia surinamensis*



Fonte: PubChem (2021).

O extrato metanólico de *D. surinamensis* foi citotóxico para as linhagens de células tumorais de carcinoma hepatocelular humano (HepG2) e leucemia mielocítica crônica humana (K562), com valores de CI_{50} iguais a 46,86 e 35,58 µg/mL, respectivamente (Oliveira, 2017). Essa ação biológica contra células tumorais pode estar relacionada à presença de alcalóides aporfínicos, como já mencionado anteriormente.

O potencial citotóxico de alcalóides aporfínicos 7-hidroxinordicentrina, duguetina e dicentrina, encontrados na espécie *D. surinamensis* foi demonstrado contra diferentes linhagens celulares de origem tumoral, com valores de CI_{50} abaixo de 10 µM. A substância 7-hidroxinordicentrina exibiu atividade mais acentuada, com valores de CI_{50} 2,0 e 4,0 µM contra células de leucemia promielocítica aguda humana (HL-60) e de carcinoma de cólon humano (HCT116), respectivamente. Dicentrina e duguetina foram mais ativas contra as células da linhagem HL-60, com valores de CI_{50} 3,7 e 4,8 µM, respectivamente. É importante ressaltar que na linhagem não tumoral de fibroblastos humanos (MRC-5) o valor de CI_{50} foi maior que 10 µM (PAZ *et al*., 2019).

Duguetina, isolada de *D. furfuracea*, foi ativa contra as linhagens tumorais de glioblastoma (SF-295), câncer do colon (HCT-8) e melanoma (MDA/MB-4) (Da Silva *et al*., 2009). O efeito citotóxico de duguetina também já foi demonstrado em células de melanoma murinho (B16) e HepG2, com valores de CI_{50} 10,7 e 7,1 µg/mL, respectivamente (HARADA, 2009).

Diferentes estudos têm demonstrado o potencial citotóxico de alcalóides aporfínicos, como o de Konda e colaboradores (1990), onde os autores mostraram o efeito da dicentrina contra células tumorais de leucemia (P388 e L1210), melanoma (B16F10), câncer de bexiga (MBC2) e câncer de cólon (Colon 26). Outro estudo investigou o efeito citotóxico de d-dicentrina em um painel com 21 tipos de linhagens de células tumorais humanas, originadas de sete tecidos diferentes, incluindo melanoma maligno, carcinoma de pulmão, adenocarcinoma de cólon, carcinoma de esôfago, hepatoma, linfoma e leucemia (Huang *et al*., 1998). Nesse estudo, d-dicentrina foi ativa contra todas as linhagens celulares utilizadas, com ação mais evidente em células de carcinoma esofágico HCE-6 (CI_{50} = 0,4 µM), linhagem de células de linfoma Molt-4 (CI_{50} = 2,5 µM) e CESS (CI_{50} = 3,11 µM), células de leucemia K562 (CI_{50} = 3,89 µM) e HL60 (CI_{50} 4,14 µM) e na linhagem celular de hepatoma MS-G2 (CI_{50}= 3,35 µM). A d-dicentrina também inibiu o crescimento das células de leucemia K562 em camundongos, evidenciando o efeito antitumor da substância (HUANG *et al*., 1998).

Em relação ao possível mecanismo de ação de dicentrina contra células tumorais, uma pesquisa mostrou a atividade significativa dessa substância na inibição da topoisomerase II e também no desenrolamento de DNA, o que sugere intercalação ao material genético e pode ser útil para explicar a inibição da topoisomerase II (Woo *et al*., 1999). Nessa mesma pesquisa, baseada em estudos de modelagem molecular, os autores propuseram que a dicentrina atua como um intercalante adaptativo, pois sofre uma mudança conformacional ao se ligar ao DNA para adotar uma conformação plana esticada.

Investigações posteriores com alcalóides aporfínicos, incluindo dicentrina, também demonstraram que esses compostos se ligam efetivamente ao DNA, atuando como agentes intercalantes desse polímero. Através de resultados bioquímicos, também foi mostrado que a dicentrina interfere na atividade catalítica da topoisomerase I (Hoet *et al*., 2004). De acordo com esses autores, a inibição da topoisomerase I ocorreu de forma não específica, provavelmente devido a intercalação ao DNA, sendo assim, esses resultados corroboram com informações anteriores já mencionados, e ajudam a explicar que dicentrina possui capacidade de interação com o DNA, o que pode ajudar a esclarecer o efeito citotóxico dessa substância em células tumorais.

Outro mecanismo de ação envolvido com ação da dicentrina contra células de origem tumoral foi relatado por Lin e colaboradores (2015), no qual os autores usaram D-dicentrina de ocorrência natural e um análogo sintético. Foi demonstrado que ambas as substâncias induziram apoptose e parada do ciclo celular na fase G2/M em células de leucemia HL-60, indicando que a dicentrina é uma promissora substância para estudos de investigação antitumoral (LIN *et al*., 2015).

Os efeitos da dicentrina também foram investigados em relação à progressão tumoral induzida por TNF-α em células adenocarcinoma de pulmão (A549) (Ooppachai; Limtrakul (Dejkriengkraikul); Yodkeeree, 2019). Os autores mostraram que a dicentrina sensibiliza a apoptose induzida por TNF-α, quando comparada com a dicentrina sozinha. O mecanismo de ativação envolve o aumento das atividades das caspase-8, 9, 3, poli ADP-ribose e polimerase (PARP), o que ocorre por regulação positiva do complexo de sinalização indutor de morte e por inibição da expressão de proteínas antiapoptóticas, incluindo cIAP2, cFLIP e Bcl-XL. Os resultados ainda incluem a inibição da invasão e migração de células A549 induzidas por TNF-α, devido a supressão de proteínas invasivas pela presença de dicentrina. Além disso, dicentrina bloqueia significativamente TAK1, p38, JNK e Akt ativados por TNF-α, levando a níveis reduzidos da atividade transcricional de NF-κB e AP-1. Tomados em conjunto, esses resultados sugerem que a dicentrina pode aumentar a morte de células da linhagem A549 induzido por TNF-α, causando apoptose e reduzindo a invasão celular devido à supressão das vias de sinalização intracelular TAK-1, MAPK, Akt, AP-1 e NF- κB.

De maneira geral, alcalóides são metabólitos secundários isolados de plantas e representam uma classe química com propriedades farmacológicas relevantes, incluindo ação anticâncer. Paclitaxel, camptotecina, vimblastina e vincristina são exemplos de alcalóides obtidos de plantas e que serviram como precursores para o desenvolvimento de medicamentos quimioterápicos utilizados para o tratamento de diferentes tipos de câncer (Newman; Cragg, 2020; Stevigny; Bailly; Quetin-Leclercq, 2005). Essas informações são vistas com otimismo para as investigações acerca dos efeitos dos alcalóides aporfínicos isolados de *D. surinamensis* e seu efeito promissor contra células tumorais.

BIFLORINA

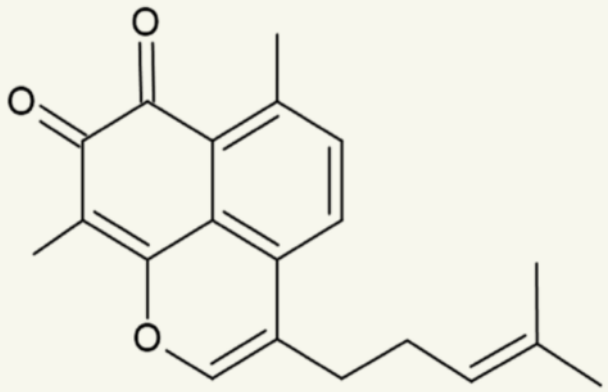
(FONTE: Capraria biflora)

A biflorina (Figura 4) é uma orto-naftoquinona, extraída das raízes de *Capraria biflora* L., um arbusto pertencente à família Scrophulariaceae, pode ser encontrada em países da Ásia, como Índia e China, nas Antilhas, no Norte e Sul da América em países como o Peru, Guiana, México, Bahamas e Guatemala. Também pode ser achada em território brasileiro, nos Estados do Nordeste e do Sudeste (VASCONCELLOS *et al*., 2005; VASCONCELLOS, M.C. 2007; MONTENEGRO *et al*., 2013a; MONTENEGRO *et al*., 2013b; WISINTAINER *et al*., 2014; RALPH *et al*., 2016).

O potencial anticâncer da biflorina vêm sendo descrito desde 2005 por Vasconcellos e colaboradores. A atividade citotóxica *in vitro* contra cerca de trinta linhagens de origem tumoral, em diferentes tipos de tecidos neoplásicos, está bem descrita, bem como a atividade genotóxica (conforme demonstrado no quadro 1) e antimutagênica da substância por meio de ensaios *in vitro* e *in vivo* contra o melanoma, sarcoma 180 e modelos tumorais de carcinoma ascítico de Ehrlich, além de não ter

atividade clastogênica ou aneuploidogênica (Vasconcellos *et al*., 2005; Vasconcellos *et al*., 2007; Vasconcellos *et al*., 2010; Vasconcellos *et al*., 2011; Carvalho *et al*., 2013; Montenegro *et al*., 2013a; Montenegro *et al*., 2013b; Wisintainer *et al*., 2015; Ralph *et al*., 2016; Barbosa-Jobim *et al*., 2020). Nos testes *in vivo*, a substância foi capaz de aumentar a sobrevida de camundongos por mais de 60 dias e embora não tenha diminuído o tamanho do volume tumoral de melanoma significativamente, sugere-se que a atividade imunomoduladora possa ter sido responsável pelo comportamento dos animais, os quais não entraram em caquexia (VASCONCELLOS *et al*., 2011).

Figura 4. Estrutura química da biflorina (6,9-dimetil-3-(4-metil-3-pentenil) nafta[1,8-bc] -pran-7,8-diona).



Fonte: PubChem (2021).

Alvos Farmacológicos da Biflorina

Estudos realizados com linhagens celulares de melanoma demonstraram que a biflorina diminuiu a expressão de N-caderina de maneira concentração-dependente. Essa proteína tem uma elevada expressão em células de melanoma, câncer de mama e próstata (MONTENEGRO *et al*., 2013a).

A biflorina também foi capaz de promover a inibição de AKT-1, por intermédio da regulação negativa de N-caderina. A AKT é uma proteína quinase específica de serina/treonina e possui isoformas, tais como, a AKT-1, AKT-2, AKT-3, as quais estão envolvidas em etapas cruciais da tumorigênese e angiogênese. Mutações em AKT-1 fazem com que a célula tumoral adquira um fenótipo replicativo ilimitado, capacidade de invadir tecido circundante ao tumor e potencial metastático. De acordo com dados na literatura, a inibição especificamente de AKT-1 resulta em inibição da motilidade, invasão e migração celular (MONTENEGRO *et al*., 2013a).

A biflorina também demonstrou a capacidade de inibir a expressão de EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico) em ensaios realizados com a linhagem tumoral SK-Br3 (câncer de mama). Este efeito inibitório da biflorina foi relacionado à

redução da proliferação de células submetidas ao tratamento com esta substância e se deve em parte pela via de sinalização do EGFR regulada negativamente (MONTENEGRO *et al.*, 2013b).

Ralph e colaboradores (2016) utilizando 3 (três) linhagens diferentes de melanoma (com mutações genéticas distintas) demonstraram que a biflorina exerce atividade citotóxica nas linhagens celulares utilizadas, com indução de apoptose devido sua interação com o DNA. O estudo revelou que a biflorina consegue superar a resistência celular, apesar das mutações nos genes BRAF, NRAS e TP53, evitando a progressão do ciclo celular, a replicação, o reparo do DNA e a metilação. Neste mesmo estudo, também foi relatado que a substância reduziu significativamente a expressão dos genes MELK e TYMS, envolvidos em eventos como proliferação, regulação do ciclo celular e apoptose.

Barbosa-Jobim e colaboradores (2020) demonstraram pela primeira vez a atividade citotóxica *in vitro* da biflorina em células de câncer gástrico. Outro efeito *in vitro* demonstrado em células gástricas neoplásicas foi a inibição da proliferação celular, onde os resultados dos ensaios clonogênicos revelaram uma expressiva inibição da formação de colônias de células (Quadro 1).

Quadro 1- Resumo das atividades da biflorina contra células neoplásicas e não-neoplásicas.

ESTUDO	RESULTADO	AUTORES
ATIVIDADE CITOTÓXICA IN VITRO		
Em células tumorais	+++	Vasconcellos *et al.*, 2005; 2007; 2011; Montenegro *et al.*, 2013a e 2013b Ralph *et al.*, 2016; Barbosa-Jobim *et al.*, 2020
Em linfócitos humanos	++	Vasconcellos *et al.*, 2016
Inibição do desenvolvimento de ovos de ouriço -do-mar	-	Vasconcellos *et al.*, 2005
Atividade hemolítica	-	Vasconcellos *et al.*, 2005
MECANISMO DE AÇÃO IN VITRO		
Em células de melanoma – diminuição da expressão do gene BRAF, MELK, TYMS, RAD e N-Caderina	++	Montengro *et al.*, 2013a Ralph *et al.*, 2016
Em células de melanoma (linhagem geneticamente diferente da anterior) – aumento da expressão gênica de TYMS, RAD e MGMT	++	Ralph *et al.*, 2016
Em células neoplásicas de câncer gástrico – diminuição da expressão e da amplificação do gene MYC	++	Barbosa-Jobim *et al.*, 2020
Em células neoplásicas de mama – diminuição da expressão do gene EGFR	++	Montenegro *et al.*, 2013b
ATIVIDADE ANTITUMORAL IN VIVO		
Efeito da biflorina sobre camundongos tra nsplantados com Sarcoma 180	++	Vasconcellos *et al.*, 2007

ESTUDO	RESULTADO	AUTORES
Efeito da biflorina sobre camundongos transplantados com Carcinoma de Erlich	++	Vasconcellos *et al.*, 2007
Efeito da biflorina sobre camundongos transplantados com células de melanoma B16	+	Vasconcellos *et al.*, 2011
Sobrevida avaliada sobre camundongos transplantados com células de melanoma B16	+++	Vasconcellos *et al.*, 2011
Inibição da formação de metástase em camundongos transplantados com células de melanoma B16-F10	++	Carvalho *et al.*, 2013
Atividade imunoadjuvante em camundongos Black (C57/BL)	+++	Vasconcellos *et al.*, 2011
Atividade imunoadjuvante em camundongos saudáveis	+++	Vasconcellos *et al.*, 2011
Toxicidade sistêmica em camundongos transplantados com as diferentes células tumorais	L	Vasconcellos *et al.*, 2007; 2011
ATIVIDADE GENOTÓXICA/MUTAGÊNICA		
Em linfócitos humanos – teste do cometa – genotoxicidade	G	Vasconcellos *et al.*, 2016
Em linfócitos humanos – teste de aberrações cromossômicas nas diferentes fases do ciclo celular	N.C.	Vasconcellos *et al.*, 2010
Teste de Ames – em 5 linhagens de bactérias	N.M.	Vasconcellos *et al.*, 2010
Teste em leveduras	N.G.	Vasconcellos *et al.*, 2010

(+) Atividade fraca, (++) Atividade moderada, (+++) Atividade forte, (L) Leve, G (Genotóxico), N.C. (Não clastogênico), N.G. (Não mutagênico), N.G. (Não Genotóxico).

Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

Dentre as principais causas de morte associadas ao câncer gástrico, a metástase é uma delas e surge com bastante frequência. A fim de elucidar os efeitos da biflorina sobre este mecanismo, estudos realizados apontaram uma redução significativa na migração e invasão das células gástricas tumorais, apontando a substância como uma candidata promissora a um agente antimetastático. O possível mecanismo envolvido foi a redução significativa na expressão e na amplificação do oncogene MYC nas células de câncer gástrico tratadas com biflorina. Tal oncogene está fortemente envolvido no processo de regulação do crescimento celular encontra-se geralmente desregulado no carcinoma gástrico, favorecendo também alguns aspectos do tumor como a angiogênese, redução da adesão celular e a desdiferenciação. Os pesquisadores sugeriram que ao inibir ou inativar a expressão do MYC, o ciclo celular sofre uma estagnação, dessa forma, as células tumorais param de proliferar (CARVALHO *et al.*, 2013; BARBOSA-JOBIM *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

Este capítulo apresenta uma abordagem sobre a atividade de quatro plantas e de seus metabólitos ativos, os quais demonstraram ter efeito na regressão do câncer em

modelos *in vitro* e *in vivo*. Destaca-se que dentre as atividades referidas na literatura, os compostos que vão além de prova de conceito, investigando mecanismo de ação e parâmetros toxicológicos, foram: a Biflorina, a Dicentrina e a 22β-hidroxitingenona. Esses compostos naturais demonstraram que possuem efeito citotóxico e que desempenham funções biológicas importantes relacionadas ao controle da progressão tumoral, como a regulação da apoptose, inibição da migração e proliferação celular, entre outros eventos relacionados ao processo carcinogênico. Apesar da maioria dos efeitos descritos serem limitados à pesquisa básica em células e alguns em animais, ainda são escassos os estudos clínicos. Por esse motivo, espera-se que essas informações possam ser úteis para fundamentar novas pesquisas que permitam aumentar o conhecimento dos mecanismos de ação desses produtos naturais e seus efeitos na terapia anticâncer.

REFERÊNCIAS

ARANHA, E. S. P. *et al*. 22β-hydroxytingenone reduces proliferation and invasion of human melanoma cells. **Toxicology in Vitro**, v. 66, p. 104879, 2020.

ARANHA, E. S. P. *et al*. 22β-hydroxytingenone induces apoptosis and suppresses invasiveness of melanoma cells by inhibiting MMP-9 activity and MAPK signaling. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 267, p. 113605, 2021.

BAY-HURTADO, F. *et al*. Avaliação in vitro da atividade leishmanicida e citotóxica do extrato, eluatos e substâncias isoladas das cascas de *Maytenus guianensis* Klotzsch ex Reissek. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 14, p. 32–38, 2016.

BRAKO, L., ZARUCCHI, J.L.. **Catalogue of the Flowering Plants and Gymnosperms of Peru**. Catalogo de las Angiospermas y Gimnospermas del Perú. Monographs in Systematic Botany from the Missouri Botanical Gardenpp, p. 1286. 1993.

CEVATEMRE, B. *et al*. The plant-derived triterpenoid tingenin B is a potent anticancer agent due to its cytotoxic activity on cancer stem cells of breast cancer in vitro. **Chemico-Biological Interactions**, v. 260, p. 248–255, 2016.

CHANG, W.; WANG, J.; XIAO, Y. Friedelin inhibits the growth and metastasis of human leukemia cells via modulation of MEK/ERK and PI3K/AKT signalling pathways. **Journal of B.U.ON.**, v. 25, p. 1594-1599, 2020.

CLAVO, Z.M.P., CARDENAS, Z.P.S., ORIHUELA, A.O. **Plantas medicinales: usadas por mujeres nativas y mestizas en la regi´on Ucayali**. Centro para la Investigaci´on em Sistemas Sostenibles de Producci´on Agropecuaria, Cali (Colombia) Centro de Investigaci´on y Divulgaci´on en Sistemas Sostenibles Tropicales de Producci´on Agropecuaria, Guanare (Venezuela). 2003.

CRAGG, G. M.; PEZZUTO, J. M. Natural products as a vital source for the discovery of cancer chemotherapeutic and chemopreventive agents. **Medical Principles and Practice**, v. 25, p. 41–59, 2016.

DA SILVA, D. B. *et al*. The antitumoral, trypanocidal and antileishmanial activities of extract and alkaloids isolated from *Duguetia furfuracea*. **Phytomedicine**, v. 16, p. 1059–1063, 2009.

DA SILVA, F. M. A. *et al*. Chemical constituents from *Salacia impressifolia* (Miers) A. C. Smith collected at the Amazon rainforest. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 68, p. 77–80, 2016.

DE VARGAS, F. S. *et al*. Antioxidant activity and peroxidase inhibition of Amazonian plants extracts traditionally used as anti-inflammatory. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 16, p. 1–8, 2016.

FACUNDO, V. A. *et al*. Chemical constituents from *Maytenus guianensis* Klotzsch ex Reissek (Celastraceae) Amazon rainforest. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 58, p. 270–273, 2015.

GONÇALVES PEREIRA, R. C. *et al*. Cytotoxic activity of triterpenoids from *Cheiloclinium cognatum* branches against chronic and acute leukemia cell lines. **Chemistry and Biodiversity**, v. 17, p. e2000773, 2020.

HARADA, T.N. **Correlação entre os ensaios de citotoxicidade em Artemia salina Leach e atividade antineoplásica sobre linhagens de células tumorais para algumas classes de produtos naturais.** Dissertação (Mestrando Saúde e Desenvolvimento), Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 92 f., 2009.

HERNANDES, C. *et al*. Anticancer activities of the quinone-methide triterpenes maytenin and 22-β-hydroxymaytenin obtained from cultivated *Maytenus ilicifolia* roots associated with down-regulation of miRNA-27a and miR-20a/miR-17-5p. **Molecules**, v. 25, p. 1–19, 2020.

HOET, S. *et al*. Alkaloids from *Cassytha filiformis* and related aporphines: antitrypanosomal activity, cytotoxicity, and interaction with DNA and topoisomerases. **Planta Medica**, v. 70, p. 407–413, 2004.

HUANG, R. L. *et al*. Anti-tumor effects of d -Dicentrine from the root of *Lindera megaphylla*. **Planta Medica**, v. 64, p. 212–215, 1998.

KASHYAP, D. *et al*. Molecular targets of celastrol in cancer: Recent trends and advancements. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 128, p. 70-81, 2018.

KONDA, Y. *et al*. Suppression of tumor cell growth and mitogen response by aporphine alkaloids, dicentrine, glaucine, corydine, and apomorphine. **Journal of Pharmacobio-Dynamics**, v. 13, p. 426–431, 1990.

LASZCZYK, M. N. Pentacyclic triterpenes of the lupane, oleanane and ursane group as tools in cancer therapy. **Planta Medica**, v.75, p. 1549-1560, 2009.

LI, J. *et al*. Anti-cancer effects of pristimerin and the mechanisms: a critical review. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, p. 1–10, 2019.

LIN, H.-F. *et al*. Dicentrine analogue-induced G2/M arrest and apoptosis through Inhibition of topoisomerase II activity in human cancer cells. **Planta Medica**, v. 81, p. 830–837, 2015.

LIU, Y. B. *et al*. Ubiquitin-proteasomal degradation of antiapoptotic survivin facilitates induction of apoptosis in prostate cancer cells by pristimerin. **International Journal of Oncology**, v. 45, p. 1735–1741, 2014.

LORENZI, H., MATOS, F.J.A., 2002. **Plantas medicinais no Brasil: Nativas e exóticas cultivadas**. Instituto Plantarum, Nova Odessa.

MACARI, P. D. A. T.; PORTELA, C. N.; POHLIT, A. M. Antioxidant, cytotoxic and UVB-absorbing activity of *Maytenus guyanensis* Klotzch. (Celastraceae) bark extracts. **Acta Amazonica**, v. 36, p. 513–518, 2006.

MENEGUETTI, D. U. DE O. *et al*. Acute genotoxicity analysis in vivo of the aqueous extract of *Maytenus guyanensis* Amazonian chichuá. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 25, p. 164–169, 2015.

MONTENEGRO, R. C. *et al*. A novel o-naphtoquinone inhibits N-cadherin expression and blocks melanoma cell invasion via AKT signaling. **Toxicology in Vitro**, v. 27, p. 2076-2083, 2013a.

MONTENEGRO, R. C. *et al*. Biflorin, a naphthoquinone, inhibitsegfr in breast cancer cells. **Medicinal Chemistry**, v. 3, p. 179-182, 2013b.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, v. 83, p. 770–803, 2020.

NGASSAPA, O. *et al*. Quinone-methide triterpenes and salaspermic acid from *Kokoona ochracea*. **Journal of Natural Products**, v. 57, p.1-8, 1994.

OLIVEIRA, R.N. **Estudo fitoquímico e investigação da atividade citotóxica das cascas do caule de *Duguetia surinamensis* (Annonaceae)**. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 125 f. 2017.

OOPPACHAI, C.; LIMTRAKUL (DEJKRIENGKRAIKUL), P.; YODKEEREE, S. Dicentrine potentiates TNF-α-Induced apoptosis and suppresses invasion of A549 lung adenocarcinoma cells via modulation of NF-κB and AP-1 activation. **Molecules**, v. 24, p. 4100, 2019.

PAZ, W. H. P. *et al*. Structure-based molecular networking for the target discovery of oxahomoaporphine and 8-Oxohomoaporphine alkaloids from *Duguetia surinamensis*. **Journal of Natural Products**, v. 82, p. 2220–2228, 2019.

RALPH, A. C. L. *et al*. Biflorin induces cytotoxicity by DNA interaction in genetically different human melanoma cell lines. **Toxicology in Vitro**, v. 34, p. 237-245, 2016.

REVILLA, J. 2001. **Plantas da Amazônia – oportunidades econômicas e sustentáveis**. 3ª. Ed. SEBRAE–AM/INPA, Manaus. 405 p.

REVILLA, J. 2002. **Apontamentos para a cosmética amazônica**. 2ª. Ed. SEBRAE–AM/INPA, Manaus. 532 p.

RODRIGUES, A. C. B. C. *et al*. In vitro and in vivo anti-leukemia activity of the stem bark of *Salacia impressifolia* (Miers) A. C. Smith (Celastraceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 231, p. 516–524, 2019.

STEVIGNY, C.; BAILLY, C.; QUETIN-LECLERCQ, J. Cytotoxic and antitumor potentialities of aporphinoid alkaloids. **Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents**, v. 5, p. 173–182, 2005.

SUBASH-BABU, P.; LI, D. K.; ALSHATWI, A. A. In vitro cytotoxic potential of friedelin in human MCF-7 breast cancer cell: Regulate early expression of Cdkn2a and pRb1, neutralize mdm2-p53 amalgamation and functional stabilization of p53. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 69, p. 630–636, 2017.

TANG, K. *et al*. Design, synthesis and biological evaluation of C(6)-modified celastrol derivatives as potential antitumor agents. **Molecules**, v. 19, p. 10177–10188, 2014.

VASCONCELLOS, M. C. *et al*. Bioactivity of biflorin, a typical o-naphthoquinone isolated from *Capraria biflora* L. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 60, p. 394-398, 2005.

VASCONCELLOS, M. C. de. **Estudo do potencial antineoplásico da biflorina, o-naftoquinona isolada das raízes de *Capraria biflora* L.** Tese (Doutorado em Farmacologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 182 f., 2007.

VASCONCELLOS, M. C. *et al*. Antitumor activity of biflorin, an o-naphthoquinone isolated from *Capraria biflora*. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 30, p. 1416-1421, 2007.

VASCONCELLOS, M. C. *et al*. Evaluation of the cytotoxic and antimutagenic effects of biflorin, an antitumor 1, 4 o-naphthoquinone isolated from *Capraria biflora* L. **Archives of toxicology**, v. 84, p. 799-810, 2010.

VASCONCELLOS, M. C. *et al*. The in-vitro and in-vivo inhibitory activity of biflorin in melanoma. **Melanoma research**, v. 21, p. 106-114, 2011.

VASCONCELLOS, M. C. *et al*. Electrochemical, spectroscopic and pharmacological approaches toward the understanding of biflorin DNA damage effects. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 765, p. 168-178, 2016.

WOO, S. H. *et al*. Topoisomerase II inhibition by aporphine alkaloids. **Biochemical Pharmacology**, v. 57, p. 1141–1145, 1999.

YANG, Y. *et al*. Natural products targeting the mitochondria in cancers. **Molecules**, v. 26, p. 92, 2020.

YELANI, T.; HUSSEIN, A. A.; MEYER, J. J. M. Isolation and identification of poisonous triterpenoids from *Elaeodendron croceum*. **Natural Product Research**, v. 24, p. 1418-1425, 2010.

CAPÍTULO 6

SUBSTÂNCIAS DE PLANTAS DA AMAZÔNIA COM EFEITO ANTIMALÁRICO

- Ian Gardel Carvalho Barcellos Silva
- Josiane Elizabeth Almeida e Silva
- Arquimedes Lopes Nunes Filho
- Jôse Maria Leite da Silva
- Valdir Florêncio da Veiga Junior

RESUMO

A grande diversidade de espécies de animais e plantas torna a Amazônia um bioma único, com importância em diferentes aspectos da vida. As plantas nativas da Amazônia são descritas por produzir uma pletora de substâncias biologicamente ativas, com atividades anti-inflamatória, antiespasmódica, antitumoral, antimicrobiana, cicatrizantes, citotóxica e antimalárica, entre outras. A malária é uma das doenças endêmicas mais preponderantes no planeta. Globalmente, os parasitas causadores mais frequentes são os Plasmodium vivax e Plasmodium falciparum. As terapias farmacológicas tradicionais incluem a cloroquina, quinina, quinidina, primaquina e compostos anti-folato, como pirimetamina e a proguanila, e demonstram ineficácia no tratamento devido às cepas resistentes ao tratamento com quinolinas e não eliminam as formas sexuadas do parasita. O Plasmodium falciparum pode causar manifestações graves e morte, sendo importante que novas entidades químicas com mecanismos de ação antiplasmódica diferenciados sejam descobertas para limitar ou mitigar a propagação dessa doença. A ideia base é que os medicamentos possam reduzir ao máximo as formas parasitárias eritrocitárias, diminuir o número de parasitas no hospedeiro intermediário e impedir, por sua vez, o desenvolvimento dos quadros clínicos. A busca por novas opções terapêuticas empregando plantas da medicina tradicional pode vir a ser uma escolha mais eficaz, segura e natural. Moléculas como aspidocarpina, isobruceína B, neosergeolida, elipticina e piplartina são produtos naturais antimaláricos encontrados em espécies amazônicas das famílias Aspidosperma, Piperaceae e Simaroubaceae que podem ser novas opções de tratamentos.

PALAVRAS-CHAVE

Malária. Quassinóides. Alcaloides

INTRODUÇÃO

A Amazônia possui uma extensão territorial de 7,8 milhões de km^2 distribuídos entre Bolívia, Brasil, Colômbia, Equador, Guianas, Peru e Venezuela, sendo a maior parte encontrada no Brasil. A grande diversidade de espécies de animais e plantas a torna um bioma único no planeta, com importância em diferentes aspectos, como a regulação do clima, a produção de energia, a polinização e o controle biológico. Na vegetação,

encontram-se as mais diversificadas espécies de plantas, que são comumente utilizadas na culinária e, principalmente, na medicina tradicional, devido às suas propriedades farmacológicas (ASTOLFI FILHO *et al*., 2015; ELLWANGER *et al*., 2020).

A utilização de plantas medicinais pelo homem como forma terapêutica é registrada desde muitos anos atrás, faz parte da sua cultura. Por gerações, essa foi a única forma de tratamento, prevenção e cura de diversas enfermidades. As propriedades biológicas das plantas são atribuídas aos compostos orgânicos classificados como metabólitos primários, que são necessários para o crescimento da planta compreendendo a biossíntese e a produção de energia para o metabolismo; e aos metabólitos especializados, que medeiam as interações planta-ambiente, sendo produzidos como formas de adaptação (BADKE *et al*., 2016; ERB; KLIEBENSTEIN, 2020).

As plantas nativas da Amazônia são descritas por produzir uma grande quantidade de substâncias com atividades como a anti-inflamatória, antiespasmódica, antitumoral, antimicrobiana, antimalárica, citotóxica, cicatrizantes (Maciel *et al.,* 2002). São utilizadas no tratamento de diversas doenças, principalmente, as endêmicas da região amazônica, conhecidas como Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs), e que incluem a leishmaniose, tuberculose, malária, dengue, doença de chagas e a hanseníase (SANTOS *et al*., 2017).

A malária é uma das doenças endêmicas na região amazônica com um índice alto de novos casos por conta, principalmente, das condições demográficas, ambientais e sociais que são altamente favoráveis ao ciclo de transmissão. Entre as DTNs, apenas a tuberculose causa mais morte que a malária. Essa doença é causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, que são transmitidos através da picada de mosquitos anófeles fêmeas no ser humano. As espécies desse protozoário representam uma ameaça para a saúde pública, e o *Plasmodium falciparum* é a espécie de maior prevalência com maior taxa de morbidade e mortalidade (LIMA *et al*., 2015; DAGEN, 2020).

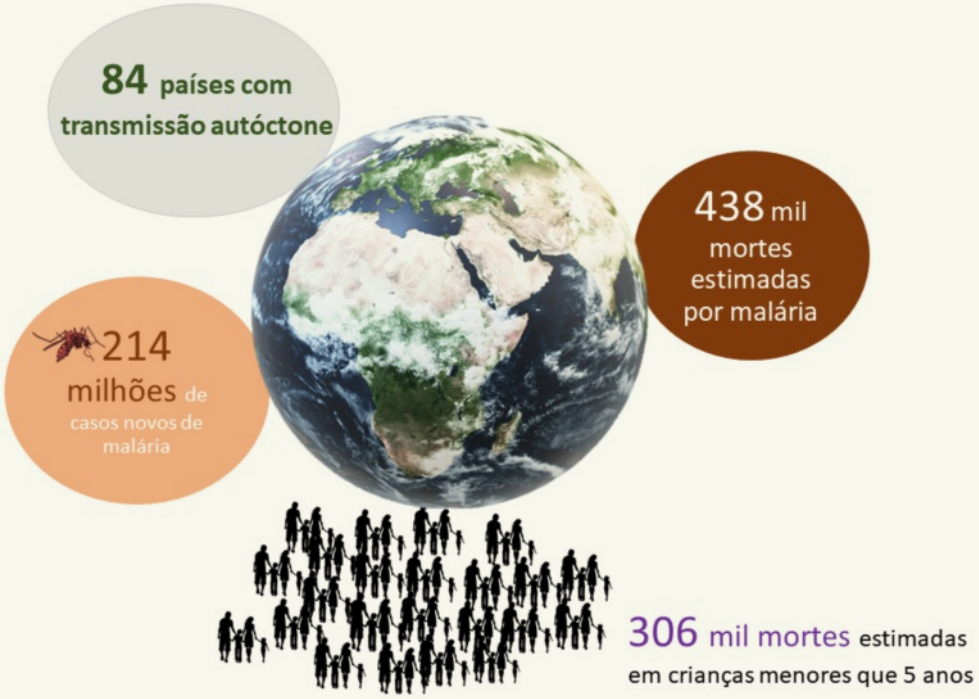
O primeiro tratamento eficaz contra a malária utilizava a casca em pó da árvore cinchona, utilizada pelos índios para tratar febre. Posteriormente, foi isolado um de seus diversos alcaloides, a quinolina quinina, proporcionando uma inovação na descoberta de medicamentos, pois a substância pode ser dispensada e administrada em pequenos volumes. No entanto, existem cepas resistentes ao tratamento com quinolinas e os medicamentos disponíveis não eliminam as formas sexuadas do parasita, responsáveis pela transmissão, tornando indispensável a busca por isolar novas moléculas antimaláricas capazes de limitar ou mitigar a propagação dessa doença (MACEDO *et al*., 2016; DAGEN, 2020).

A MALÁRIA NO MUNDO E NA AMAZÔNIA

A malária continua sendo uma das enfermidades parasitárias mais significativas do mundo, afetando 214 milhões de pessoas por ano, associada a 438 mil mortes, a maioria entre crianças com idade abaixo de cinco anos representando o grupo mais vulnerável à

doença, correspondendo, em 2018, a 67% de 272.000 mortes (WHO, 2019). Apesar dos avanços empreendidos no conhecimento e pesquisa sobre a doença, ainda é causa significativa de morbidade e mortalidade em muitas partes do mundo. Em 2015, a Organização Mundial da Saúde (OMS) adotou o planejamento da Estratégia Global Técnica para a Malária para o período de 2016-2030. A ação fornece orientações aos países para alcançar metas de eliminação da malária e reduzir a incidência global desta doença e as taxas de mortalidade até o ano de 2030. A Figura 1 expõe as áreas de transmissão da malária no mundo e o impacto sobre a mortalidade de crianças (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Figura 1. Áreas de transmissão da malária no mundo e Impacto sobre a mortalidade de crianças.



Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde (2021).

A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) promoveu o desenvolvimento da resolução CD55/13: "Estratégias de ação para a eliminação da malária nas Américas" e o Ministério da Saúde brasileiro lançou concomitantemente, o Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM). O PNCM é um plano para erradicação do parasita *Plasmodium falciparum*, causador da malária no país. No Brasil é uma meta particularmente desafiadora devido ao elevado número de mosquitos que espalham a malária, diretamente associada à densidade, capacidade e competência vetorial, demandando ferramentas e estratégias específicas para sua redução, principalmente, no que diz respeito à prevenção de reincidências (ROCHA *et al*., 2020).

Os desafios no combate à doença incluem o aumento contínuo do número de casos. Segundo o PNCM, a malária ainda é um grande obstáculo para a saúde pública no Norte do Brasil, que é o país Sul-Americano que mais casos constata a cada ano. Dois perfis autóctones, na região Amazônica e extra-Amazônica de transmissão da malária, são observados nessa região que concentra 99,9% dos casos do país. Cerca de 80% dos casos de malária em 2019 foram concentrados em 41 municípios (Figura 2), sendo 16 deles no estado do Amazonas (39,0%) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). No boletim epidemiológico do período de janeiro a junho de 2020, 234 municípios brasileiros registraram casos autóctones de malária. Destes, 37 (15,8%) são estabelecidos como municípios prioritários, responsáveis por 47.495 (79,7%) dos 59.637 casos de malária do País.

Figura 2. Mapa de transmissão de malária no Brasil



Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde (2021).

A malária é uma doença febril aguda cujos sintomas são: dores de cabeça, abdominal, nas costas e no corpo, fraqueza, febre alta, calafrios, tonturas, náuseas e vômitos. É debilitante, causando anemia e diminuindo o rendimento físico/mental,

tornando o indivíduo mais suscetível a outros tipos de patologias e responsável pelos elevados índices de miséria em regiões do norte/nordeste do Brasil. Normalmente, os sintomas aparecem de 10 a 15 dias após a picada do mosquito infectado e é transmitida por vetores que são as fêmeas do mosquito *Anopheles*. Dentre os cinco parasitas causadores da malária, o *Plasmodium vivax* e *Plasmodium falciparum* são os mais frequentes globalmente, com manifestações clínicas graves (Kumar *et al*., 2020). Apesar do *Plasmodium falciparum* ser responsável pela grande maioria dos casos clínicos e óbitos, o *Plasmodium vivax* é o mais difundido geograficamente, com números que superam os 130 milhões de casos clínicos por ano em todo o mundo, com exceção da África (Ford *et al*., 2020). Responsável por 80% dos casos, o *Plasmodium vivax* representa uma ameaça na Ásia, Oceania e América do Sul (OLIVEIRA *et al*., 2020).

CICLO DE TRANSMISSÃO DO PLASMODIUM

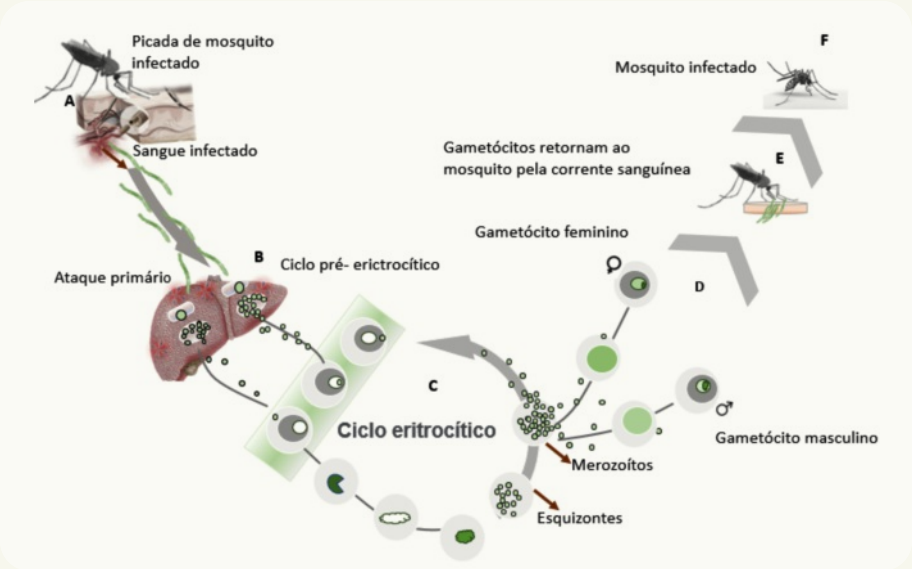
O ciclo de transmissão do *Plasmodium*, especificado na figura 3, inicia com o mosquito que, ao ferroar uma pessoa, injeta esporozoítos contidos em sua glândula salivar (A). Deste modo, o ciclo de vida assexuado tem seu início quando os esporozoítos transitam pelo sangue, chegando rapidamente ao fígado, atravessando vários hepatócitos, maturam-se e se prolificam. No fígado, os esporozoítos sofrem esquizogonia pré-eritrocítica (B), invadem as células de Kupffer, transformam-se em criptozoítos, começam a se dividir, depois resultam em esquizontes, os quais se replicam no hepatócito, e transformam-se em merozoítos que são liberados, novamente, na corrente sanguínea (Ménard *et al*., 2013). Entre 7 a 15 dias, o hepatócito se rompe liberando milhares de merozoítos. Os merozoítos infectam as hemácias e se reproduzem, infectando, por sua vez, outras células sanguíneas. O estágio eritrocíto (C) baseia-se no desenvolvimento assexuado, sucedendo em células multinucleadas em período de 24 a 72 horas. Depois de algumas gerações, os merozoítos nas hemácias sofrem diferenciação em formas sexuadas (D), nas quais existem macrogametas (feminino) e microgametas (masculino). Esses gametas, no interior das hemácias (gametócitos), não se dividem e, quando ingeridos pelos insetos vetores, fecundar-se-ão para dar origem ao ciclo sexuado do parasita (OSII *et al*., 2020).

Os gametócitos, formados no homem, são ingeridos pelo mosquito *Anopheles* durante a hematofagia. A fecundação acontece no tubo digestivo do mosquito. Alguns merozoítos se desenvolvem e, transformando-se em gametócitos, são conduzidos para a formação do oocisto, em célula do epitélio intestinal do mosquito. Com a esporulação, ocorre um rompimento no oocisto escoando esperozóitos. Estes gametócitos transmigram para a glândula salivar do mosquito (E) tornando-se um mosquito infectado (F) e, posteriormente, inoculados no hospedeiro humano, repete-se o ciclo (PAN *et al*., 2018).

O controle dessa doença baseia-se, principalmente, no combate vetorial. A malária *Plasmodium falciparum* pode causar manifestações graves e morte; portanto, é necessário buscar novas opções terapêuticas para o tratamento da doença. Nesse

sentido, a medicina tradicional nos fornece inúmeras fontes de novos compostos ativos (BERTHI *et al.*, 2018).

Figura 3. Ciclo de Vida do *Plasmodium*



Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

MEDICAMENTOS PARA A PREVENÇÃO E O TRATAMENTO DA MALÁRIA

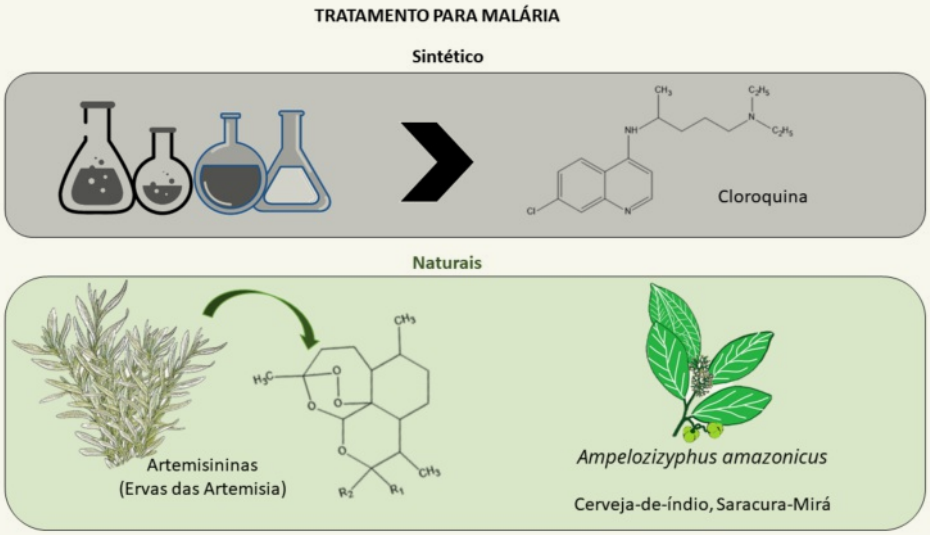
- MEDICAMENTOS PARA A PREVENÇÃO

Países com sistemas de saúde enfraquecidos têm poucos recursos para oferecer à população, culminando em um ciclo vicioso em que a falta de estrutura impede o tratamento adequado e impulsiona a incidência de doenças. Para contornar essa falta de infraestrutura, a terapia farmacológica tem sido estudada para auxiliar no combate à disseminação de doenças. O diagnóstico da malária é feito por meio do teste de gota espessa ou por meio da observação do parasita em microscópio, em uma amostra de sangue. Microscópios nem sempre são efetivos e, por isso, diagnósticos formulados em sintomas ainda são comuns em grande parte do mundo. Desse modo, aumentam-se os índices de análises feitas de forma errônea e, concomitantemente, os medicamentos antimaláricos são distribuídos de maneira irracional, desperdiçados quando não há necessidade (MALÁRIA, 2018).

Cloroquina é o fármaco de escolha para tratamento da malária, principalmente, para as espécies *P. falciparum* sensíveis, prescrito para auxiliar no tratamento e na quimioprofilaxia desde da década de 1940 (Figura 4). É um composto quinolínico sintético administrado por via oral na forma de sal de fosfato. Ela atua como um

esquizonticida extremamente eficaz no sangue humano e tem sido amplamente utilizada para o tratamento da malária devido seu baixo custo, toxicidade reduzida e apresentar eficácia frente às cepas *P. falciparum* sensíveis e resistentes à cloroquina (KATZUNG, 2014).

Figura 4. Medicamentos para malária



Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

A terapia combinada à base de artemisinina, oriunda da erva asiática *Artemisia annua*, apresenta eficácia, baixo nível de toxicidade, poucos efeitos colaterais e age, rapidamente, contra o parasita (Figura 4). A terapia medicamentosa da malária para sanar as infecções causadas pelo parasita nos eritrócitos e nas células hepáticas geralmente é feita com associação de 2 ou mais fármacos para melhorar a eficácia e segurança do tratamento, que é direcionado para as espécies de *P. falciparum* em estados leves a moderados. Além disso, serve de recurso para proteger o fármaco contra a resistência do parasita (ASHLEY; POESPOPRODJO, 2020).

A ideia base do emprego dos medicamentos é reduzir ao máximo as formas parasitárias eritrocitárias e diminuir o número de parasitas no hospedeiro intermediário, impedindo o desenvolvimento dos quadros clínicos. Além destas terapias tradicionais, a utilização de quinina, quinidina, primaquina e compostos anti-folato, como pirimetamina e a proguanila, complementam e auxiliam no tratamento desta patologia, desempenhando mecanismo diferente e alvos farmacológicos distintos. Nenhum fármaco age em todos os estágios do ciclo do parasita, ou seja, não existe um único princípio ativo que traga segurança total para tratamento da doença. Desta forma, o aconselhamento ao paciente sobre medidas para prevenir a malária é extremamente importante, pois cada vez mais são resistentes ao tratamento farmacoterapêutico e pequenas medidas, como o uso de repelente, fazem grande diferença para o controle da doença (NORONHA *et al.*, 2020).

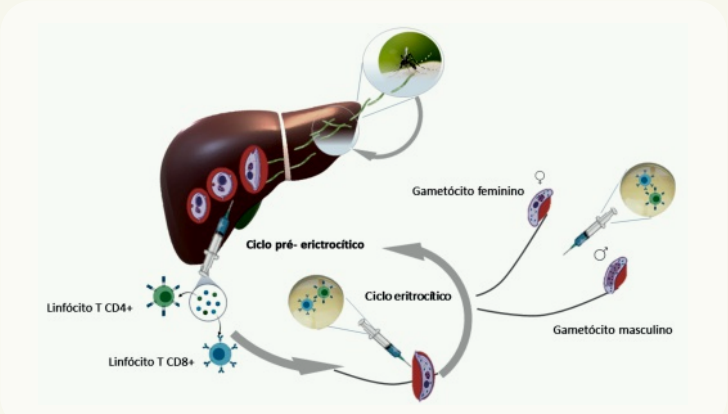
Como o mosquito do gênero *Anopheles* tem criado resistência a inseticidas e à cloroquina, comunidades indígenas e ribeirinhas, que sofrem desde o século XVIII quando a doença foi trazida da África pelos colonizadores, buscaram na natureza novas estratégias de tratamento e prevenção. Um exemplo é o cipó conhecido como cerveja-de-índio, ou saracura-mirá (*Ampelozizyphus amazonicus*) (Figura 4), que recebe esse nome por ser a matéria-prima na preparação de uma bebida medicinal de cor amarelada e espumante (SANTOS *et al*., 2005).

VACINAS CONTRA MALÁRIA

A busca por novos medicamentos é importante para o futuro do tratamento da malária. As plantas não são apenas a origem dos antimaláricos usados na prática clínica atual, mas continuam sendo fontes ricas em produtos naturais para outras doenças tropicais. No entanto, o desenvolvimento de ferramentas como as vacinas é necessário para controlar a malária. Regiões endêmicas onde há dificuldades de apoio financeiro, falta de saneamento básico, falta de informações para o esclarecimento e compressão da imunidade adquirida representam grandes desafios para o aperfeiçoamento das vacinas contra a malária (KANOI *et al*., 2020).

A vacina da malária RTS, S / AS01 aprovada pelas autoridades reguladoras da União Europeia (Agência Europeia de Medicamentos) no ano 2015 é o único composto eficaz e tem evidenciado níveis significativos de proteção, ambos contra a malária clínica e a doença malárica grave. Estas vacinas estão em fase piloto, promovidas pela OMS, e seus estudos se desenvolvem em países africanos (Gana, Quénia e Malawi) para avaliar sua eficácia protetora, bem como a viabilidade de administração em 4 doses, o impacto na mortalidade infantil geral e a segurança de seu uso rotineiro em países endêmicos. É esperado que após três anos de implementação do programa piloto, surja a necessidade de incluir esta vacina como parte do programa expandido de imunização para o combate endêmico do *P. falciparum* (Figura 5) (VARO; CHACCOURA, BASSATA, 2020).

Figura 5. Diferentes metodologias para obtenção de vacina de malária



Fonte: Adaptado de VARO; CHACCOURA, BASSATA (2020).

O ciclo parasitário exibe um repertório antigênico em constante mudança que requer mediadores imunológicos distintos para atacar o parasita em diferentes estágios de desenvolvimento. Várias abordagens para o desenvolvimento de vacinas contra a malária implicam na indução de anticorpos de proteção específicos do antígeno como as células T CD4 + e / ou células T CD8+. A vacina pode atuar contra os estágios esporozoítas ou hepáticos do estágios pré-eritrocíticos, contra o estágio eritrócito assexuado ou contra o eritrocítico sexual dos estágios no mosquito. As vacinas candidatas ao ciclo pré-eritrocítico visam prevenir a infecção e, assim, evitar todas as transformações da doença. Já as vacinas do estágio assexuado do eritrocítico procuram limitar o crescimento do parasita na corrente sanguínea, bloqueando no sangue a invasão celular pelo parasita. Já as vacinas de estágio sexual visam induzir anticorpos que impedem a transmissão do parasita aos mosquitos, sendo, portanto, designadas como vacinas bloqueadoras da transmissão. Todos estes tipos de vacina são de suma importância para interromper a transmissão e promover a erradicação da malária (DUFFY *et al*., 2020).

Os dados apontam que a vacina tem um papel importante para a proteção mediadora da imunidade celular e humoral com o uso de antígenos específicos. As respostas obtidas até o momento, entretanto, foram moderadas e a eficácia de curta duração quanto ao controle da malária. Os avanços tecnológicos recentes têm melhorado as perspectivas de conceber uma vacina eficaz contra a malária através de uma combinação de estudos biológicos de alto rendimento, estatística aprimorada e adjuvantes melhorados para uso em clínicas de ensaios (PIRAHMADI *et al*., 2021).

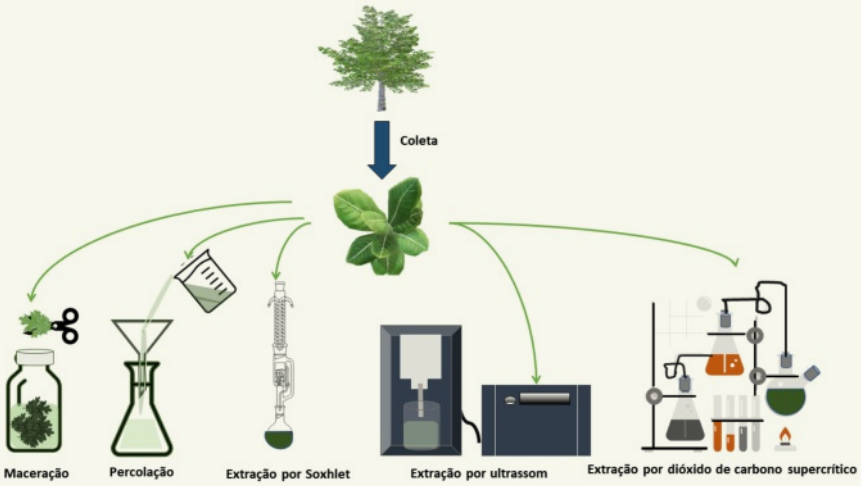
MOLÉCULAS DA BIODIVERSIDADE AMAZÔNIA BIOATIVAS PARA MALÁRIA

A extração de princípios ativos utilizados no desenvolvimento de fármacos pode se dar por diversos métodos, em que a escolha da técnica dependerá das propriedades químicas da substância de interesse, bem como, sua aplicação como produto final. Sabe-se que a composição dos extratos sofre significativa influência do meio extrator, de qual técnica e qual solvente foram empregados. Os métodos mais empregados nos processos de extração são: percolação, extração por soxhlet, maceração, extração por dióxido de carbono supercrítico, extração por ultrassom (Figura 6) (ARAÚJO *et al*., 2000; BUSATO *et al*., 2014).

Uma técnica que ganhou bastante notoriedade é a obtenção de extratos por um solvente em estado supercrítico (um estado intermediário entre o líquido e o gasoso que é obtido em condições específicas de temperatura e pressão), uma vez que este artifício possibilita um elevado rendimento e uma abordagem mais verdes. A técnica consiste no aquecimento acima da temperatura ambiente de CO_2 liquefeito, permitindo que este alcance um estado de viscosidade semelhante ao de um gás, porém com potencial de dissolução superior ao de um líquido. Quando o fluido supercrítico completa o ciclo de

extração é, então, a condição de pressão e temperatura que implicam na sua total eliminação, não gerando resíduos químicos ao ambiente. Algumas das vantagens oferecidas por esta técnica são a extração de compostos sensíveis à temperatura sem o emprego de solventes orgânicos voláteis oriundos do petróleo (MAUL *et al*., 1996).

Figura 6**.** Métodos de extração de bioativos de plantas



Fonte: Adaptado de ARAÚJO *et al*. (2000); BUSATO *et al*. (2014).

A maceração é a forma de extração mais simples, com a submissão da parte da planta que se deseja extrair em contato com o solvente em condições específicas de tempo e temperatura, com objetivo de remover do princípio ativo de interesse. Esta técnica pode ser estática, dinâmica ou com agitação, e por ser um processo relativamente lento e de baixo rendimento, o produto macerado pode ser submetido a outras etapas com a finalidade em aumentar a eficiência da extração, entre elas a percolação, infusão, prensagem e decocção (Cacique *et al*., 2020). Por exemplo, a infusão e decocção são duas técnicas semelhantes, pois ambas utilizam a água como solvente e o produto final é um chá. Porém, no processo de decocção o solvente é aquecido com a planta imersa, enquanto que no processo de infusão a água em ebulição é vertida em um recipiente contendo produto orgânico (REZENDE; COCCO, 2002).

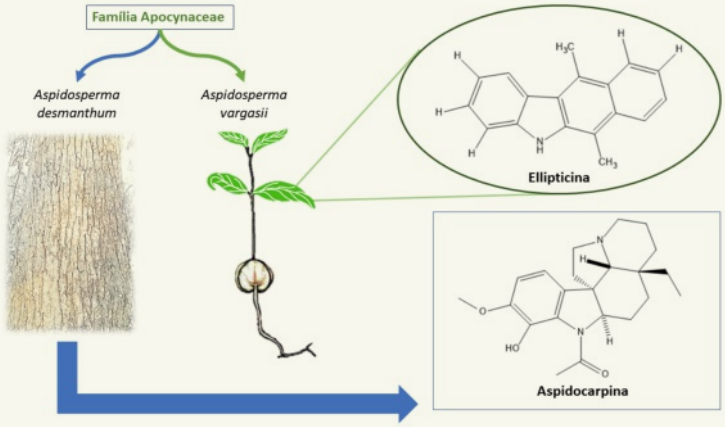
Muitas das plantas de origem amazônica utilizadas para o tratamento de malária são submetidas a estes processos. Algumas espécies e seus respectivos métodos são: a *Spondias mombin* L. (decocção de folhas e casca); *Guatteria sp* (percolação da casca); *Aspidosperma excelsum* Benth (decocção da casca); *Aspidosperma mdum* Benth (decocção da casca); Geissospermum sericeum (infusão ou decocção da casca); *Himatanthus maculatus* (decocção da casca); *Bixa orellana* L. (decocção da casca); *Carica papaya* L. (infusão de folhas e flores masculinas amargas, ou uma decocção de as raízes) (MILLIKEN, 1997).

Assim, diferentes metodologias da área de química de produtos naturais permitem obter os princípios ativos de espécies botânicas de interesse para o tratamento da malária. Algumas destas moléculas podem ser a aspidorcapina, elipticina, isobruceína e a neosergiolida. A escolha do método de extração destes compostos dependerá de sua localização na planta e de suas propriedades químicas, tendo em vista que podem sofrer degradação no processo de separação. Torna-se então evidente a relevância do estudo e emprego de todos estes métodos para se alcançar de forma eficiente estas substâncias (CECHINEL FILHO; YUNES, 1998).

ASPIDOCARPINA/ ELIPTICINA

Espécies do gênero Aspidosperma, pertencente à família Apocynaceae, são encontradas apenas nas Américas, principalmente na Argentina, Brasil, Bolívia, México, Paraguai e Peru. No Brasil, especialmente na Amazônia, várias espécies são conhecidas popularmente como perobas, guatambus, carapanaúba, pau-pereiro, amargoso e quina (Figura 7). O nome popular carapanauba é o mais conhecido e é oriundo da língua indígena que quer dizer casa ou madeira do mosquito Carapanã. Além de terem grande importância econômica pela produção de madeira nobre para o ramo da carpintaria, sob ponto de vista científico, a maioria das espécies é objeto de extensas investigações na busca de novas substâncias com atividades biológicas (ALMEIDA *et al*., 2019).

Figura 7. Estruturas químicas das moléculas bioativas obtidas de cascas e folhas de espécies amazônicas do gênero *Aspidoderma*



Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

As espécies deste gênero são tradicionalmente utilizadas no tratamento de malária, leishmaniose, doenças microbianas e inflamatórias (Pereira *et al.*, 2018; Almeida *et al.,* 2019). Na Amazônia, as espécies deste gênero são popularmente utilizadas no

tratamento da malária através da infusão da casca de algumas espécies, como *A. nitidum*, *A. polineuron* e a *A. desmanthum* (HENRIQUE *et al*., 2010; CHIERRITO *et al*., 2014).

A espécie *A. desmanthum* é popularmente conhecida como amargoso (araracanga), suas cascas são usadas na medicina tradicional para fazer chás para combater a febre. Na composição química desta espécie encontram-se os alcaloides condilocarpina, demetoxi-12-aspidospermina, limapodina, quebrachamina, cimicina e aspidoscarpina. Estudos relatam o potencial antimalárico *in vitro* da aspidoscarpina contra cepa de *P. falciparum* resistente à cloroquina (ANDRADE-NETO *et al*., 2007; HENRIQUE *et al*., 2010; DOLABELA *et al*., 2015).

A aspidoscarpina é um alcaloide indólico monoterpenoide, sólido cristalino branco, com fórmula molecular $C_{22}H_{30}N_2O_3$, encontrado nas várias espécies do gênero *Aspidosperma*. Os aspectos fitoquímicos das espécies do gênero *Aspidosperma* são cada vez mais explorados devido à diversidade estrutural apresentada nos seus principais metabólitos especializados, pois manifestam diversas atividades biológicas que podem contribuir no tratamento de patologias. Os alcaloides indólicos são alvo de inúmeros trabalhos devido às suas variedades estruturais e suas diversas aplicações farmacológicas. Os derivados de indol estão presentes em quase todas as plantas desta família e mostram um gama de atividades biológicas como seus potenciais antimicrobianos, anticancerígenos, anti-inflamatória, no tratamento do diabetes, vasodilatador, antisséptico e cicatrizante. Uma característica única é que ele pode ser usado para mais de um receptor, por isso, é usado no tratamento de diferentes tipos de doenças (OLIVEIRA *et al*., 2009).

O primeiro relato da ação antimalárica da aspidoscarpina foi apresentado por Andrade-Neto (2007) com a coleta e extração do extrato de *A. desmanthum,* bem como, o isolamento e purificação do alcaloide. A atividade antimalárica foi realizada utilizando a cepa de *P. falciparum* K1 que apresentou uma inibição significativa do crescimento da cepa, com CI_{50} 19 nM. Esse composto encontrado em *A. excelsum* exibiu atividade *in vitro* moderada contra *P. falciparum* resistente à cloroquina com CI_{50} 23,68 ± 3,08 µg/mL. Acredita-se que os alcaloides desmetilaspidospermina, aspidoscarpina e ocrolifuanina podem contribuir para esse efeito antiplasmódico. Essa molécula apresenta resultados promissores ao uso antimalárico e, por sua vez, potencial eficácia como um novo fitomedicamento capaz de combater as cepas altamente resistentes aos medicamentos já existentes (DE NASCIMENTO *et al*., 2019).

Recentemente, estudos mostraram que a espécie *Aspidosperma vargasii* apresenta uma quantidade de elipticina, um alcaloide indólico cujos derivados têm ocupado uma posição especial como agentes antimaláricos que nos levou a sintetizar moléculas com propriedades comparáveis às do medicamento cloroquina (Silva *et al*., 2012). A elipticina foi isolada da casca e folhas dessa espécie e seu extrato etanólico alcalino é usado como um antimalárico na medicina tradicional e sua atividade é usada contra *P. falciparum in vitro*. O isolamento de elipticina é conduzido por maceração em etanol (EtOH) com solução aquosa de hidróxido de amônia 1% (NH_4OH aq.). Após filtração, evaporação de

solventes e liofilização, extrato é obtido e passa por posterior decantação em acetato de etila (AcOEt) e ácido clorídrico (HCl) aquoso. A camada aquosa é basificada a pH 8 e depois extraída com clorofórmio ($CHCl_3$). Após a separação das camadas e evaporação total, obtém-se uma fração rica em alcaloides. Desta fração, por meio de separação cromatográfica em sílica empregando diferentes eluentes, produzir elipticina com grande pureza (HENRIQUE; NUNOMURA; POHLIT, 2010). A atividade *in vitro* da elipticina contra o parasita da malária humana *Plasmodium falciparum* foi descrita em 2007 por Andrade-Neto e colaboradores por meio de estudos *in vivo* por modelo de camundongos infectados por *Plasmodium berghei*. Notou-se que a elipticina possui atividade elevada em doses orais na faixa de 1–10 mg/kg/dia, provocando a eliminação da parasitemia 5-7 dias após a infecção inicial (ANDRADE-NETO *et al*., 2007; POHILT *et al*., 2012; MONTOIA *et al*., 2014).

Derivados semissintéticos também foram desenvolvidos para obter aumento em sua eficácia contra o vetor da malária e, segundo os relatos de Chauhan, Saxena e Saha (2021) e Narula, Azad e Anudeep (2019), substâncias como a 7,9-dibromo-elipticina e a 7-bromo-elipticina apresentaram atividade inibitória potente contra *P. falciparum*. Essas substâncias foram menos tóxicas e exibiram maior citotoxicidade como antiplasmódio, demonstrando maior eficácia que a cloroquina, o medicamento de escolha inicial.

Acredita-se que os alcaloides indólicos tenham mecanismo anti-folato, atuando na enzima diidrofolato redutase (DHFR), que está envolvida na síntese de timidina, um aminoácido presente no DNA. A redução da diidrofolato afeta diretamente a ação da tetra-hidrofolato que por sua vez participa da metilação da desoxiuridina monofosfato, resultando no monofosfato de timidina. Com a inibição dessa enzima, o plasmódio não seria capaz de sintetizar seu DNA, impedindo a regulação da transcrição e montagem da nova síntese material genético, causando morte celular (LI *et al*., 2020) (Figura 4).

ISOBRUCEÍNA B / NEOSERGEOLIDA

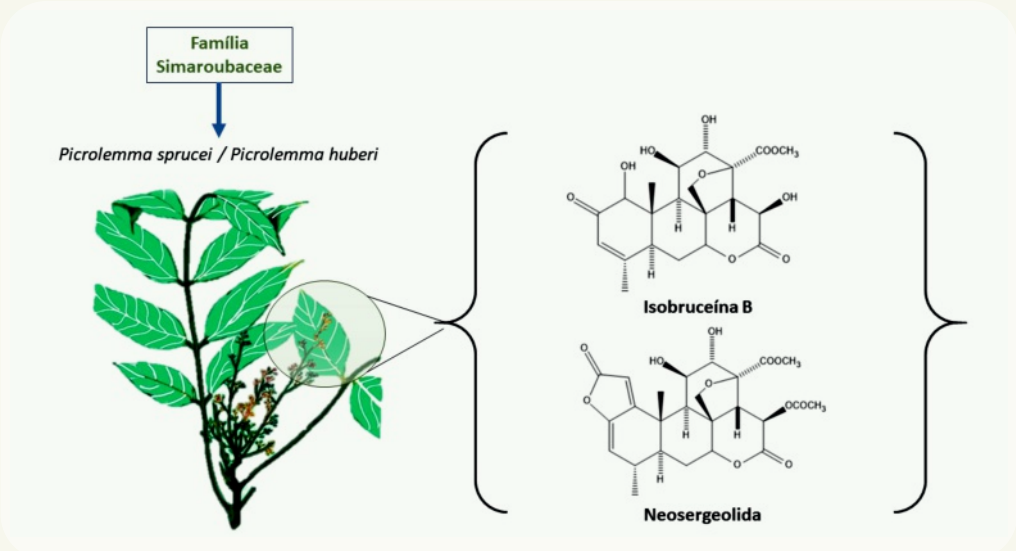
A família Simaroubaceae é constituída por 32 gêneros e cerca de 200 espécies distribuídas em regiões de clima tropical e subtropical em todo o mundo. Dos seus 32 gêneros o que mais se destaca é a *Picrolemma*, representada por duas espécies: *P. pseudocoffea* e *P. sprucei*. Ambas as espécies são nativas e encontradas exclusivamente em região amazônica, conhecidas com o nome comum de "caferana", utilizadas de forma integrativa para tratar a malária (ZEWDIE *et al*.,2020).

Com relação às atividades *in vitro*, com diferentes fenótipos de resistência de *P. falciparum*, a atividade antiplasmódica *in vitro* de 10 extratos de *P. atifolia* e *P. huberi* foram avaliados em cepas FCR3 e 3D7 de *P. falciparum*. Adotando-se a cloroquina como controle, foram observadas as CI_{50} de 0,0057 µg/mL para a cepa 3D7 e CI50 de 0,064 µg/mL para a cepa FCR3. O extrato etanólico da casca/pecíolo da espécie *P. atifolia* mostrou ação antiplasmódica na etapa trofozoíta *in vitro* e inibição da parasitemia de 52,1% em camundongos tratados com 1000 mg/kg de dose efetiva 50 (DE50) *in vitro*. Em

contrapartida, o extrato etanólico da casca da espécie *P. huberi* demonstrou ação antiplasmódica em todas as etapas de intraeritrocíticos assexuados do ciclo intraeritrocítico. Graças a essa característica, o extrato de *P. huberi* pode atuar, efetivamente, neutralizando o desenvolvimento do parasita e agindo em todas as fases do ciclo vital assexuado. Este extrato exibiu uma atividade antimalárica de até 93% com a dose de 150 mg/kg em camundongos Balb para infectados com *P. berghei* (BERTHI *et al*., 2018).

As atividades das espécies de *Picrolema* são associadas ao principal grupo químico presente, que é a dos terpenos oxigenados chamados quassinoides, substâncias presentes principalmente no córtex e que apresentam sabor amargo, assim denominadas de "quassinas". Os quassinoides possuem uma variedade de atividades biológicas como anticancerígenas, antitumoral, inseticidas, antimaláricas, antifúngicas e antiparasitárias (Silva *et al*., 2009; Mohd *et al*., 2020). Os quassinoides podem ser divididos em grupos distintos de acordo com os substituintes em posições específicas como em C18, C19, C20, C22 e C25. Duas moléculas se destacam para a atividade antimalárica: a isobruceína B e a neosergeolida. A ação nas células parasitárias implica na interação de grupos hidroxilas em C-12 com as células por meio de estresse oxidativo (Figura 8) (Silva *et al*., 2009). Os estudos indicam que essas moléculas são capazes de inibir o *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax* por meio da dihidrofolato redutase de maneira mais eficiente que a pirimetamina e a cloroquina, fármacos utilizados no tratamento contra malária (ALVES *et al*., 2014).

Figura 8. Estruturas químicas das moléculas bioativas obtidas de cascas e folhas de espécies amazônicas do gênero *Picrolemma*



Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

Estudos com os frutos da espécie *P. sprucei* empregando cromatografia de camada delgada com detector de fotodensitometria permitiram a determinação semiquantitativa do teor de isobruceína B e de neosergeolida. Nos extratos etanólicos do fruto inteiro, pericarpo e sementes (caroços) observou-se potentes atividades *in vitro* (CI_{50} 0,6; 1,5 e 0,2 mg/mL) em contato com a presença da cepa K1 do *Plasmodium falciparum*. Também foi observado que frações obtidas por partição líquido-líquido desses extratos etanólicos com hexano, clorofórmio, acetato de etila, butanol e metanol-água apresentaram elevadas atividades antimaláricas em frações obtidas das sementes (CI_{50} 0,01-3,7 mg/mL) e dos pericarpos (CI_{50} 0,01-9,1 mg/mL) (AMORIM *et al*., 2013).

A extração da neosergeolida se dá em pequenas quantidades obtidas do caule e raízes da *P. sprucei* (Silva *et al*., 2018). Também denominada de 12-acetil-neosergiolida, já teve sua bioatividade avaliada em diversas células tumorais humanas, como glioblastoma (sF295), melanoma (345), cólon (HCT-8) e leucêmica (HC-L6) com concentração inibitória (CI_{50}) média estabelecida entre 5-27 µg/L. A neosergeolida também apresenta letalidade a larvas de *Aedes aegypti* com CI_{50} 75,0 mg/L (CAVALCANTI *et al*., 2012).

Inúmeros estudos têm demonstrado a viabilidade da neosergeolida contra malária tanto *in vivo* quanto *in vitro*, com uma dose de 50 ng/mL foi capaz de inibir o crescimento de *Plasmodium falciparum* em até 94% em um período de 48 horas. A neosergeolida também foi capaz de inibir cepas de *Plasmodium berghei* em ratos a uma concentração de 0,2 mg/kg/dia, comparando a atividade antimalárica da cloroquina, pode-se considerar o valor de concentração da neosergeolida 5 vezes menor (Pohlit; Amorim, 2006). Também pode-se observar que este princípio ativo extraído da semente da *P. sprucei* apresentou atividade antimalárica cerca de 1 ou 2 vezes menor que a cloroquina (AMORIN *et al*., 2013).

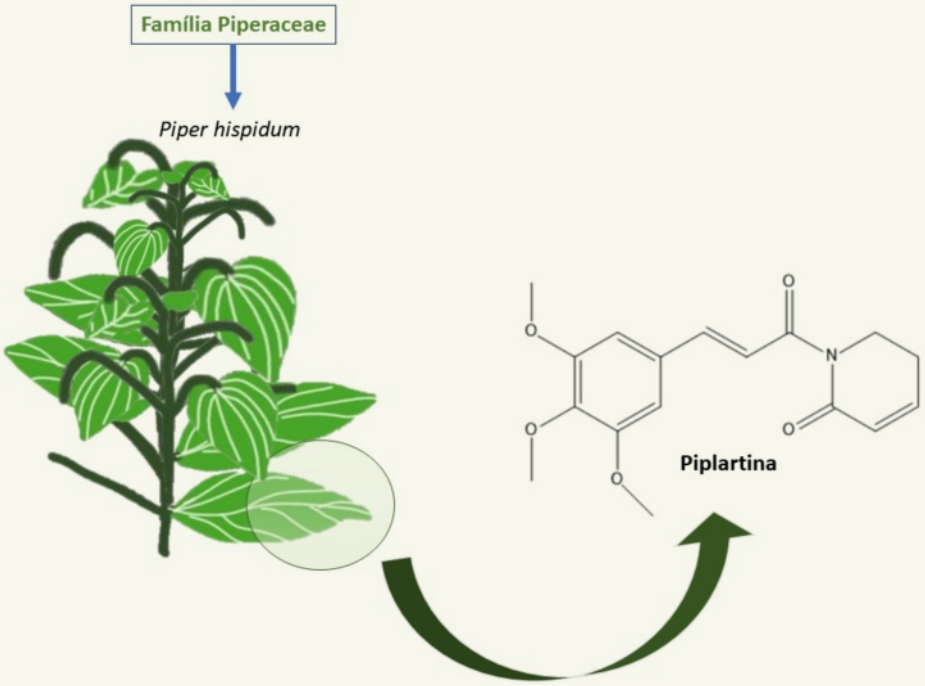
OUTRAS MOLÉCULAS DA BIODIVERSIDADE AMAZÔNICA ATIVAS PARA MALÁRIA

O gênero *Piper* pertence à família Piperaceae, composto por cerca de 1000 espécies com aproximadamente 300 delas amplamente distribuídas em regiões tropicais e subtropicais do mundo (Durante-Archibold; Santanab; Gupta, 2018). Os compostos bioativos de espécies de *Piper* desempenham papel substancial como agentes terapêuticos na descoberta de novas drogas sendo seus extratos importantes para o tratamento de doenças. As folhas, flores e outras partes das espécies de *Piper* podem ser consumidas e são comumente usadas no tratamento de hipertensão, condições de saúde da mulher, como anti-hemorrágicos, diuréticos e no tratamento de doenças respiratórias e inflamações. Além disso, possuem efeitos gastrointestinais, hepatoprotetores e as atividades antioxidantes e anti-inflamatórias já foram amplamente relatadas na literatura cientifica (ISLAM *et al*., 2020).

Os extratos brutos de espécies de *Piper* foram relatados por exibirem atividade inibidora contra leishmania e linhagens de células cancerosas (Vásquez-Ocmín *et al*.,

2021). Presentes nas sementes, folhas e casca do caule das espécies (Mgbeahuruike *et al*., 2017), alcaloides como a piplartina (Figura 9) já foram descritos contendo propriedades citotóxicas e antimaláricas.

Figura 9. Estruturas químicas das moléculas bioativas obtidas de cascas e folhas de espécies amazônicas do gênero *Piper*



Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

Nos estudos de Jenett-Siems *et al*. (1999), o extrato lipofílico de *Piper hispidum* espécie comum na Amazônia, mas presente em todo o país, apresentou boas atividades antimaláricos *in vitro* contra *P. falciparum* sensível e resistente à cloroquina, com CI_{50} de 7,6 e 13,0 µg/mL, respectivamente.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, V. L. *et al*. Aspidosperma species: A review of their chemistry and biological activities. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 231, p. 125-140, 2019.

ALVES, I. A. B. S *et al*. Simaroubaceae family: botany, chemical composition and biological activities. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 24, n. 4, p. 481-501, 2014.

AMORIM, R. C. N. *et al*. Biological activity and quassinoid content of fruits from the amazonian medicinal plant Picrolemma sprucei (Simaroubaceae). **Revista Fitos**, v. 8, n. 1, p.1-72, Jan-Mar, 2013.

ANDRADE-NETO, V. F. *et al*. In vitro inhibition of Plasmodium falciparum by substances isolated from Amazonian antimalarial plants. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 102, n. 3, p. 359-366, 2007.

ARAÚJO, J. M. A. *et al*. Utilização do dióxido de carbono supercrítico na concentração de tocoferóis do destilado desodorizado do óleo de soja. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 35, n. 1, p. 201-205, 2000.

ASHLEY, E. A.; POESPOPRODJO, J. R. Malaria in early life 2: Treatment and prevention of malaria in children. **The Lancet Child & Adolescent Health**. v. 4, p. 775–789. 2020.

ASTOLFI FILHO, S. *et al*. Bioprospecção e biotecnologia. **Parcerias Estratégicas**, Brasília-DF, v. 19, n. 38, p. 45-80, 2015.

BADKE. M. R. *et al*. Saber Popular: Uso De Plantas Medicinais Como Forma Terapêutica No Cuidado à Saúde: **Revista de Enfermagem da Universidade Federal de Santa Maria,** p. 225-234, Abr./Jun. 2016.

BERTHI, W. *et al*. Anti-plasmodial effect of plant extracts from Picrolemma huberi and Picramnia latifolia. **Malaria Journal**, v. 17, n. 1, p. 1-12, 2018.

BUSATO, N. V. *et al*. Estratégias de modelagem da extração de óleos essenciais por hidrodestilação e destilação a vapor. **Ciência Rural**, v. 44, n. 9, p. 1574-1582, 2014.

CACIQUE, A. P. *et al*. Condições de extração por maceração para determinação de compostos fenólicos e atividade antioxidante de Catharanthus roseus (L.) G. Don. **Ciência e Agrotecnologia**, v. 44, 2020.

CAVALCANTI, B. C. *et al*. Involvement of intrinsic mitochondrial pathway in neosergeolide induced apoptosis of human HL-60 leukemia cells: the role of mitochondrial permeability transition pore and DNA damage. **Pharmaceutical Biology**, v. 50, n. 8, p. 980-993, 2012.

CECHINEL FILHO, V.; YUNES, R. A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais: conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. **Química Nova**, v. 21, n. 1, p. 99-105, 1998.

CHAUHAN, M.; SAXENA, A.; SAHA, B. An insight in anti-malarial potential of indole scaffold: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**. 218, 113400, março, 2021.

CHIERRITO, T. P. *et al*. Anti-malarial activity of indole alkaloids isolated from Aspidosperma olivaceum. **Malaria Journal**, v. 14, n. 13, p. 142, 2014.

DAGEN, M. História da malária e seu tratamento. **Antimalarial Agents**, p. 1-48. 2020.

DOLABELA, M. F. *et al*. Aspidosperma species as sources of anti-malarials: uleine is the major anti-malarial indole alkaloid from Aspidosperma parvifolium (Apocynaceae). **Malaria Journal**, v. 14, n. 1, p. 1-12, 2015.

DUFFY, P. E. *et al*. Future vaccines for use in pregnancy: Malaria. **Laboratory of Malaria Immunology and Vaccinology, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health**, Bethesda, MD, United States. Chapter 14, p. 321-337, 2020.

DURANT-ARCHIBOLD, A. A.; SANTANA, A. I.; GUPTA, M. P. Ethnomedical uses and pharmacological activities of most prevalent species of genus Piper in Panama: A review. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 217, p. 63-82, 2018.

ELLWANGER, J. H. *et al*. Beyond diversity loss and climate change: Impacts of Amazon deforestation on infectious diseases and public health. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 92, n. 1, 2020.

ERB, M.; KLIEBENSTEIN, D. J. Plant secondary metabolites as defenses, regulators, and primary metabolites: the blurred functional trichotomy. **Plant Physiology**, v. 184, n. 1, p. 39-52, 2020.

ERENO, D. Folhas de árvore da Amazônia garantem a continuidade da produção do perfume Chanel. **Pesquisa Fapesp**, p. 64-67, 2005.

FERRAZ, J. *et al*. Perfumes da floresta Amazônica: em busca de uma alternativa sustentável. **Ciência e Cultura**, v. 61, n. 3, p. 40-43, 2009.

FORD, A. *et al*. Whole genome sequencing of Plasmodium vivax isolates reveals frequent sequence and structural polymorphisms in erythrocyte binding genes. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 10, p. e0008234, 2020.

HENRIQUE, M. C., NUNOMURA, S. M. POHLIT, A. M. Alcaloides indólicos de cascas de aspidosperma vargasii e a. desmanthum. **Química Nova**. Vol. 33, No. 2, 284-287, 2010.

ISLAM, M. T. *et al*. Chemical profile, traditional uses, and biological activities of Piper chaba Vahl: A review. **Journal of Ethnopharmacology**, p. 112853, 2020.

JENETT-SIEMS, K. *et al*. In vitro antiplasmodial activity of Central American medicinal plants. **Tropical Medicine & International Health**. 4, 611–615. 1999.

KANOI, B. *et al*. Leveraging the wheat germ cell-free protein synthesis system to accelerate malaria vaccine development. **Parasitology International**, p. 102224, 2020.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. Farmacologia Básica e Clínica-13. **McGraw Hill Brasil**, 2017.

KUMAR, V. *et al*. Multiplexed quantitative proteomics provides mechanistic cues for malaria severity and complexity. **Communications Biology**, v. 3, n. 1, p. 1-19, 2020.

LI, J. *et al*. The antimalarial activity of indole alkaloids and hybrids. **Archiv der Pharmazie**, v. 353, n. 11, p. 2000131, 2020.

LIMA, G. S. *et al*. Antileishmanial activity and trypanothione reductase effects of terpenes from the Amazonian species Croton cajucara Benth (Euphorbiaceae). ***Phytomedicine***, v. 22, n. 12, p. 1133-1137, 2015.

MACEDO, T. S. *et al*. Chloroquine-containing organoruthenium complexes are fast-acting multistage antimalarial agents. **Parasitology**, v. 143, p. 1543-1556, 2016.

MACIEL, M. A. M. *et al*. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química Nova**, v. 25, n. 3, p. 429-438, 2002.

MATTANA, R. S. *et al*. Efeitos de diferentes tempos de extração no teor e composição química do óleo essencial de folhas de pariparoba [*Pothomorphe umbellata* (L.) Miq.]. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 17, n. 1, p. 150-156, 2015.

MAUL, A. A. *et al*. Extração por fluido supercrítico. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 5, n. 2, p. 185-200, 1996.

MÉNARD, R. *et al*. Looking under the skin: the first steps in malarial infection and immunity. **Nature Reviews Microbiology**, v. 11, n. 10, p. 701-712, 2013.

MGBEAHURUIKE, E. E. *et al*. Bioactive compounds from medicinal plants: Focus on Piper species. **South African Journal of Botany**, v. 112, p. 54-69, 2017.

MILLIKEN, W. Traditional anti-malarial medicine in Roraima, Brazil. ***Economic Botany***, v. 51, n. 3, p. 212-237, 1997.

MOHD JAMIL, M. D. H. *et al*. Phytochemistry, Traditional Use and Pharmacological Activity of Picrasma quassioides: A Critical Reviews. **Nutrients**, v. 12, n. 9, p. 2584, 2020.

MONTOIA, A. *et al.* Antiplasmodial activity of synthetic ellipticine derivatives and an isolated analog. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.** 24, p 2631–2634, 2014.

MALÁRIA. **MSF - Médicos Sem Fronteiras.** Agosto de 2018. Sessão: atividades médicas. Disponível em: https://www.msf.org.br/o-que fazemos/atividades medicas/malaria. Acessado 27/05/2021.

NNARULA, A. K.; AZAD, C. S.; NAINWAL, L. M. New dimensions in the field of antimalarial research against malaria resurgence. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 181, p. 111353, 2019.

NASCIMENTO, M. S.*et al*. In vitro antiplasmodial activity and identification, using tandem LC-MS, of alkaloids from Aspidosperma excelsum, a plant used to treat malaria in Amazonia. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 228, p. 99-109, 2019.

NETO, P. Percolação ou agitação, na química dos complexos sorptivos do solo. **Bragantia**, v. 2, n. 3, p. 93-99, 1942.

NORONHA, M. *et al*. A literature review on traditional herbal medicines for malaria. **South African Journal of Botany**, v. 128, p. 292-303, 2020.

OLIVEIRA, V. B. *et al*. Atividade biológica e alcalóides indólicos do gênero Aspidosperma (Apocynaceae): uma revisão. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**. v.11, n.1, p.92-99, 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. World malaria report 2019. Geneva: WHO; 2019. ISBN 978-92-4-156572-1. Disponível em:https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1262394/retrieve

OSII, Rowland S. *et al*. The Impact of Malaria Parasites on Dendritic Cell–T Cell Interaction. **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. 1597, p.16, 2020.

PAN, Wen-Hui *et al*. Antimalarial activity of plant metabolites. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 5, p. 1382, 2018.

PEREIRA, M. R. *et al*. Biological activities of extracts from Aspidosperma subincanum Mart. and in silico prediction for inhibition of acetylcholinesterase. **Phytotherapy Research**, v. 32, n. 10, p. 2021-2033, 2018.

PIRAHMADI, S. *et al*. A review of combination adjuvants for malaria vaccines: a promising approach for vaccine development. **International Journal for Parasitology**, [s.d.], 2021.

POHLIT, A. M.; AMORIM, R. C. N. Picrolemma sprucei Hook. f.: Uso Tradicional, Princípios Ativos e seus Derivados Semi-sintéticos, Exploração Comercial e Econômica. **Revista Fitos**, [S.l.], v. 2, n. 1, p. 19-26, 2006.

POHLIT, A. M. *et al*. Antimalarial activity of ellipticine. **Phytomedicine**, v. 19, n. 11, p. 1049-1049, 2012.

REZENDE, H. A. de; COCCO, M. I. M. A utilização de fitoterapia no cotidiano de uma população rural. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 36, n. 3, p. 282-288, 2002.

SILVA, L. F. R. *et al*. Comparative in vitro and in vivo antimalarial activity of the indole alkaloids ellipticine, olivacine, cryptolepine and a synthetic cryptolepine analog. **Phytomedicine**, v. 20, n. 1, p. 71-76, 2012.

ROCHA, E. M. *et al*. Vector-focused approaches to curb malaria transmission in the Brazilian Amazon: an overview of current and future challenges and strategies. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 5, n. 4, p. 161, 2020.

RODRIGUES, F. *et al*. Obtenção de extratos de plantas do cerrado. **Enciclopédia Biosfera**, v. 13, n. 23, 2016.

SANTOS, A. M. de S. *et al*. Medicinas tradicionais no vale do rio Negro (Amazonas, Brasil). Observações sobre etnofarmacologia e o uso da planta saracura-mirá (*Ampelozizyphus amazonicus*): atividade farmacológica e/ou eficácia simbólica. **Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi**, v. 1, n. 1, p. 137-147, 2005.

SANTOS, C. S. *et al*. Social representations of health professionals on negligenced diseases. **Revista de Enfermagem da Escola Anna Nery da UFRJ**, v. 21, p. 1-7, 2017.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE | Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Número Especial | Nov. 2020

SILVA, E. C. C. *et al*. Biological activity of neosergeolide and isobrucein B (and two semi-synthetic derivatives) isolated from the Amazonian medicinal plant Picrolemma sprucei (Simaroubaceae). **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 1, p. 48-56, 2009.

SILVEIRA, J. C. *et al*. Levantamento e análise de métodos de extração de óleos essenciais. **Enciclopédia Biosfera**, v. 8, n. 15, 2012.

SILVEIRA, J. C. *et al*. Modelagem da extração de óleos essenciais empregando coeficiente de difusão variável. **Engenharia Agrícola**, v. 35, n. 2, p. 302-312, 2015.

VARO, R.; CHACCOURA, C.; BASSATA, Q. Review: Update on malaria. **Medicina Clinica.** 155(9):395–402, 2020.

VÁSQUEZ-OCMÍN, P. G. *et al*. Metabolomic approach of the antiprotozoal activity of medicinal Piper species used in Peruvian Amazon. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 264, p. 113262, 2021.

ZEWDIE, K. A *et al*. Evaluation of in-vivo antidiarrhoeal and in-vitro antibacterial activities of the root extract of Brucea antidysenterica J. F. Mill (Simaroubaceae). **BMC complementary medicine and therapies**, v. 20, n. 1, p. 201, 2020.

CAPÍTULO 7

SUBSTÂNCIAS ANTI-INFLAMATÓRIAS DE PLANTAS DA AMAZÔNIA

- Suiane Saraiva dos Santos
- Antonio Augusto Martins Pereira Júnior
- Yuri Campello Dias de Araujo
- Sthephanie Silva dos Santos Tavares
- Valdir Florêncio Veiga Junior

RESUMO

A flora da floresta amazônica apresenta um imenso reservatório de produtos naturais com atividades anti-inflamatórias promissoras ao desenvolvimento de novos fármacos. Dentre essas moléculas potenciais, destacam-se diversas substâncias já muito estudadas, especialmente da classe química dos terpenos. As amirinas, triterpenos encontrados nos breus, oleoresinas aromáticas de espécies do gênero Protium, são muito comuns em toda a região. Outro terpeno abundante é a zerumbona, um sesquiterpeno presente no óleo essencial da raiz de Zingiber zerumbet, uma espécie popularmente conhecida como gengibre amargo. Já o diterpenos ácido copálico é um biomarcador dos óleos de copaíba (produzido por espécies do gênero Copaifera), uma substância mais rara, constituinte minoritário dessas óleoresinas. Por fim, entre muitas outras substâncias da biodiversidade amazônica, destaca-se a bergenina, uma isocumarina encontradas no uxi, fruto do uxizeiro (Endopleura uchi). A diversidade de espécies vegetais amazônicas amplia a possibilidade de obtenção de compostos bioativos para o desenvolvimento de novas drogas anti-inflamatórias em alternativa aos medicamentos disponíveis atualmente.

PALAVRAS-CHAVE

Amirina; Bergenina; Ácido copálico; Zerumbona; Anti-inflamatórios.

INTRODUÇÃO

A Amazônia compreende um conjunto de ecossistemas que compõem a maior floresta tropical do mundo. Sua bacia hidrográfica, também a maior do planeta, possui um sistema complexo e interdependente de florestas e rios que interagem com a atmosfera e detém uma reserva inestimável de diversidade biológica e cultural. Fazem parte deste imenso bioma as florestas densas de terra firme, florestas estacionais, florestas de igapó, campos alagados, várzeas, savanas, refúgios montanhosos e formações pioneiras. A região é considerada estratégica por diversas razões. Além de ser vital na formação dos "rios voadores", que garantem o regime de chuva na América do Sul, também mantém o balanço de carbono com o armazenamento na vegetação e no solo, com importância global na redução dos efeitos das mudanças climáticas. Assim, é considerada fundamental na manutenção dos serviços ecológicos que presta. Além disso, ocupa uma área de aproximadamente 6,7 milhões de km^2 em 9 países: Brasil, Peru,

Colômbia, Venezuela, Equador, Bolívia, Guiana, Suriname e Guiana Francesa. No Brasil, maior país do hemisfério Sul, a Amazônia ocupa 49% do território, sendo região que faz fronteira com 7 países (IBGE, 2021).

A Amazônia é uma região megadiversa tanto em cultura e diversidade humanas, como em plantas, animais e micro-organismos. Estudos taxonômicos realizados entre os anos 1999 e 2015 permitiram a descrição de 1.155 novas espécies de plantas, 468 espécies de peixes, 321 espécies de anfíbios, 112 espécies de répteis, 79 espécies de pássaros e 65 novas espécies de mamíferos (Charity *et al*., 2016). A biodiversidade de suas plantas representa um reservatório natural de substâncias bioativas que podem ser extraídas de cascas, raízes, resina, folhas, caule, sementes, frutos, madeiras, galhos e látex, com aplicações em diversas indústrias, como a farmacêutica, cosmética, alimentícia, de bebidas, na agricultura e biotecnologia. Estima-se que a bacia amazônica abrigue cerca de 50.000 espécies de plantas e que entre 10-20% destas apresentem potencial farmacológico. Entretanto, a quantidade de compostos bioativos já relatados nas plantas da região é irrisório em comparação com esse potencial estimado (PASTORE JUNIOR; ARAÚJO, 2007; ODENDAAL; SCHAUSS, 2014).

A descoberta de medicamentos anti-inflamatórios revolucionou a forma como o homem lidava com o alívio da dor, a febre entre outros distúrbios similares que ocorrem no organismo. Apesar dos benefícios comprovados no desenvolvimento de novos fármacos anti-inflamatórios, observa-se que a automedicação exacerbada desses medicamentos tem contribuído para o surgimento de doenças crônicas e autoimunes. Assim, torna-se cada vez mais importante a descoberta de fármacos que proporcionem maior segurança de uso e redução dos efeitos colaterais, aumento da eficácia e potencialização de sua ação no organismo. O uso tradicional de plantas com propriedades anti-inflamatórias destaca-se como uma alternativa promissora à pesquisa e desenvolvimento de medicamentos com compostos bioativos (LUENGO, 2005).

A NECESSIDADE DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NO MUNDO E NA AMAZÔNIA

A resposta natural do nosso organismo por meio da inflamação deve-se à algum processo de injúria tecidual, como uma lesão, manifestada como um incômodo dolorido. O processo inflamatório é caracterizado como uma consequência da produção de diferentes intermediários químicos e tipos de células interconectadas que possuem o objetivo de reparar os danos locais e celulares, iniciando-se assim um processo de reconstrução tecidual. Essa resposta natural aos danos teciduais está associada à liberação de diversas substâncias, como quimiocinas e citocinas (lipoxinas, cininas, prostaglandinas, leucotrienos) e proteínas que bloqueiam ou inativam o agente causador da inflamação. Ao desempenharem funções de reparo celular, as substâncias químicas presentes no processo inflamatório levam a alterações teciduais que geram os sinais característicos da inflamação: calor e rubor/vermelhidão (ocasionados pelo maior

fluxo sanguíneo e aumento de temperatura, a hiperemia), inchaço (difusão de líquidos e formação do edema), dor (resultante de substâncias químicas como prostaglandinas, quimiocinas e citocinas) e a perda da função (total ou parcial) (ETIENNE, *et al*., 2021).

O processo inflamatório possui uma substância-chave: o ácido araquidônico, um ácido graxo de 20 carbonos que possui quatro insaturações bem no meio da cadeia. A partir dessa substância e da reatividade das insaturações, diversas substâncias vão sendo formadas sequencialmente, na chamada Cascata do Ácido Araquidônico. Essas reações, em especial de ciclização e de oxidação, são mediadas pelas enzimas ciclooxigenases (COXs). Os medicamentos anti-inflamatórios agem de forma a inibir essa sequência de reações, por exemplo, inibindo as diferentes enzimas da classe das COXs. Os medicamentos anti-inflamatórios são divididos em dois grandes grupos: esteroidais (AIEs) e não esteroidais (AINEs), que tiveram seu início em 1897, com o desenvolvimento do primeiro anti-inflamatório não esteroidal, o ácido salicílico, comercializado desde então pela empresa alemã Bayer, com marca Aspirina® (RINSEMA, 1999).

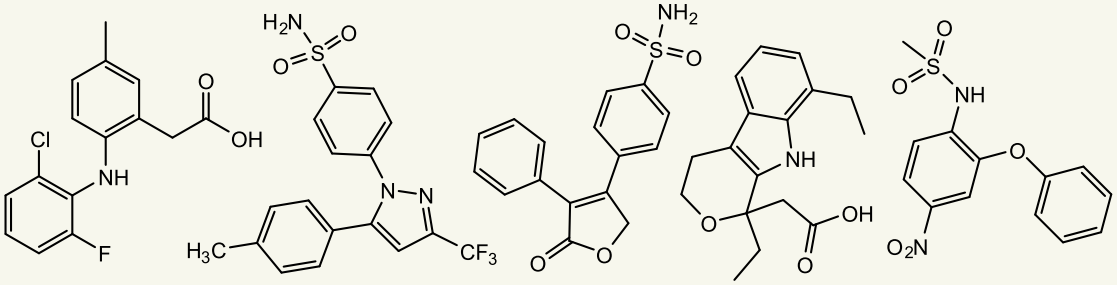
Em uma escala global, o mercado de anti-inflamatórios está entre os mais movimentados e lucrativos, sendo consumidos por cerca de 30 milhões de indivíduos por dia, resultando em um faturamento de 15,58 bilhões de dólares no ano de 2019 somente em vendas de AINEs. Entre os anos de 2005 e 2006, o valor acumulado pela venda de AINEs no Brasil foi de US$ 389,6 milhões. Cerca de 2,5 milhões de caixas de anti-inflamatórios foram vendidas no Brasil em 2012. Esse mercado está em evolução constante e novos medicamentos estão sendo criados, como no caso do primeiro anti-inflamatório nanomolecular lançado pela EMS em 2020, com uma dosagem inferior ao normal e com a proposta de manter a mesma eficácia (SINDUSFARMA, 2020).

O problema desses medicamentos está no fato de que apesar dos benefícios atrelados a anti-inflamatórios, ao longo dos anos se percebeu que muitos geravam fortes efeitos colaterais pelo uso contínuo, conforme o primeiro levantamento de efeitos colaterais feito por Vane, em 1971. Os AINEs, por exemplo, em sua grande maioria são ácidos orgânicos fracos com alta absorção cuja metabolização gera irritação gastrointestinal e muitos outros riscos à saúde (Katzung, 2014). Já no caso dos AIEs, diversos deles corticosteroides, os principais efeitos adversos são o aumento de peso, a alteração da pressão arterial, diabetes, além de uma série de reações medicamentosas (FREITAS, 2007).

O ritmo de trabalho e o padrão de hábitos alimentares do século XXI leva a uma tendência de crescimento dos processos inflamatórios e doenças crônicas não transmissíveis, o que tem sido enquadrado como um problema mundial de saúde pública (Schmidt *et al*., 2011). Na última década, a relação entre os sistemas gastrointestinal e imunológico ganhou notoriedade. Diversas pesquisas evidenciaram que os desequilíbrios na microbiota intestinal estão intimamente conectados com doenças inflamatórias como diabetes, câncer, alergias e diversas doenças que acometem a sociedade atual (Sompayrac, 2019). Os medicamentos anti-inflamatórios também se mostram como alternativas para o alívio dos sintomas das pessoas com

doenças autoimunes, aproximadamente 10% da população mundial, sendo em grande parte mulheres (Cooper *et al*., 2009). Esclerose múltipla e Alzheimer são algumas dessas doenças que lideram no ranking de causas de morte ao redor do mundo.

Figura 1. AINEs classificados como COXIBES inibidores da enzima COX-2.



Lumiracoxibe **Celecoxibe** **Rofecoxibe** **Etodolaco** **Nimessulida**

Fonte: Elaboração dos autores (2021).

É antigo o uso de plantas para fins medicinais (Maciel *et al*., 2002), sendo que cerca de 30% dos medicamentos disponíveis no mercado são baseados em produtos naturais. O Brasil se destaca por ter diversos biomas distintos e com grande biodiversidade, entre eles a Amazônia, que conta com 30% de todas as espécies de plantas da América Latina. O potencial de descoberta de novos fármacos é, assim, proporcional à capacidade de realizar pesquisas na área, uma vez que em termos de matéria-prima o país possui incontáveis fontes originais em sua biodiversidade.

MEDICAMENTOS ANTI-INFLAMATÓRIOS

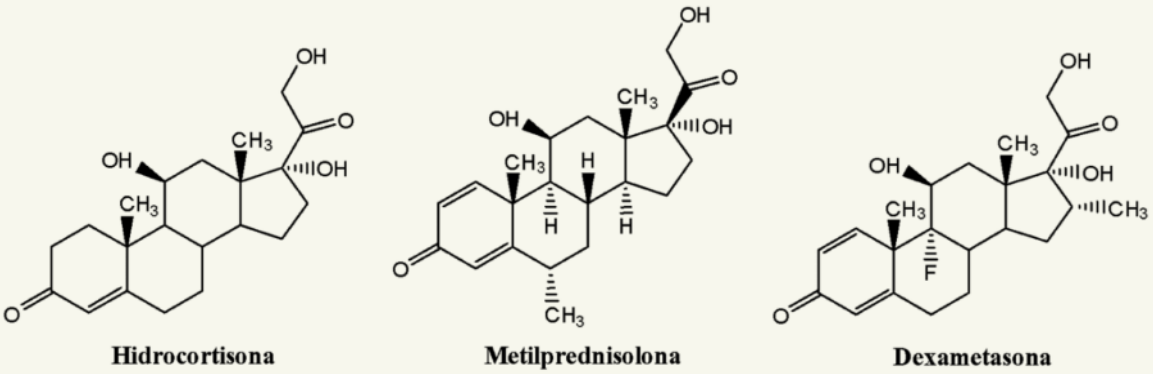
Os medicamentos AIEs e AINEs inibem as substâncias responsáveis por mediar os sinais que estimulam os sintomas em um processo inflamatório. Os AIEs corticoides e glicocorticoides foram isolados pela primeira vez em 1950, por Tadeusz Reichstein, Edward Kendall e Philip Hench, quando descobriram a estrutura química e as funções da cortisona. Os AIEs são reconhecidos por apresentarem em sua estrutura química três anéis de seis átomos de carbono e um anel com cinco átomos, são produzidos de forma sintética ou isolados das glândulas suprarenais de animais, apresentando diversas funções fisiológicas, atuando no controle de infecções, queimaduras, dores locais, hemorragias e lesões. Já os AINEs são uma classe de fármacos com estrutura química variada e em sua maioria são classificados como ácidos orgânicos. São atualmente a principal estratégia no controle da dor e febre e em diversos tipos de inflamação, atuando principalmente das COXs (BUER, 2014).

Por serem menos tóxicos que os AIEs, os AINEs são mais comuns na terapêutica,

além de serem a melhor escolha em caso de tratamentos prolongados (Lamontain *et al*., 2019). Na década de 1970, as indústrias farmacêuticas buscaram novos AINEs, em especial os inibidores seletivos da enzima COX-2. Produzida no início do processo inflamatório, está associada a diferentes patologias, como manifestações alérgicas, coágulos sanguíneos, injúrias teciduais e infecções diversas. Estratégias terapêuticas têm sido desenhadas no tratamento de processos inflamatórios buscando inibidores seletivos de COX-2, em especial com o objetivo de evitar os efeitos adversos dos inibidores inespecíficos ou seletivos para a COX-1, que danificam a mucosa gástrica. Assim, novos AINEs inibidores seletivos de COX-2 foram lançados no final do milênio, tendo sido classificados como COXIBES. Na Figura 1 observa-se as estruturas químicas de alguns dos principais: lumiracoxibe (1, Prexige®), celecoxibe (2, Celebrex®), rofecoxibe (3, Vioxx®), etodolaco (4) e nimesulida (5) (BATLOUNI, 2020).

A reação de hipersensibilidade aos AIEs, como os glicocorticóides, em geral é considerada baixa na população, cerca de 0,1-0,3% dos casos. Os casos mais graves eram mais frequentes em pacientes com tratamentos prolongados, sendo a metilprednisolona e hidrocortisona os anti-inflamatórios com maiores reações de hipersensibilidade. O mecanismo de ação dos glicocorticóides pode ser descrito pela inibição da transcrição da enzima COX-2 e a produção da proteína lipocortina, que é responsável por inibir a enzima fosfolipase A_2. Também são responsáveis por atuar na redução da produção de proteínas citocinas, como as interleucinas (IL2 e IL12) pró-inflamatórias e também o fator de necrose tumoral (TNF_α). Os glicocorticóides são medicamentos utilizados no tratamento de doenças autoimunes e nos efeitos adversos causados na rejeição de transplantes, os principais são a hidrocortisona, dexametasona e metilprednisolona (Figura 2) (COUTINHO *et al*., 2009; COUTINHO *et al*., 2020).

Figura 2. Principais corticoides associados ao tratamento de doenças autoimunes.



Fonte: Elaboração dos autores (2021).

MOLÉCULAS DA BIODIVERSIDADE AMAZÔNICA BIOATIVAS COMO ANTI-INFLAMATÓRIOS

A singularidade do acervo biológico amazônico configura-se como um laboratório vivo e dinâmico, dotado de recursos e elementos naturais, cujo valor é inestimável e crucial para o desenvolvimento e progresso da humanidade. A diversificação produtiva na região é favorecida pela abundância de espécies vegetais, que se apresentam como alternativa para o tratamento de doenças, assim como para a consolidação de uma gestão social e econômica sustentável. Esses recursos naturais são insumos não somente para a produção de alimentos, bebidas e vestuário, mas também para obtenção de moléculas e substâncias bioativas com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. É notório o potencial terapêutico de plantas nativas da Amazônia como o açaí (*Euterpe oleracea*), o araçá-boi (*Eugenia stipitata*), o guaraná (*Paullinia cupana*), o camu-camu (*Myrciaria dubia*) (Costa *et al*., 2020). O açaí, por exemplo, é fonte de polifenóis, como as antocianinas e os flavonoides que possuem atividade antioxidante, neutralizando o excesso de radicais livres. De modo análogo, o camu-camu e o guaraná detém um expressivo teor de compostos bioativos antioxidantes, além de conter micronutrientes essenciais, como ácido ascórbico, compostos fenólicos e metilxantinas. Essas substâncias participam de processos metabólicos que são importantes para mitigar possíveis problemas cardiovasculares, tais como dislipidemias e aterosclerose (CASTRO, 2018).

AMIRINAS E SEUS DERIVADOS NOS BREUS DE BURSERACEAE

O gênero *Protium* é o principal gênero da família da família Burseraceae, amplamente distribuído na América do Sul e muito representativo na flora da região Amazônica. Estima-se que que cerca de 80% das espécies da família Burseraceae encontradas na região Amazônica pertençam a esse gênero. Suas espécies exsudam um óleo-resina dos seus troncos que tem tom branco-esverdeado e é conhecido como breu e almecegueira. Rica em substâncias aromáticas e de aroma agradável, essa resina é utilizada na medicina tradicional, na fabricação de vernizes e tintas, na calafetagem de embarcações e na reparação de objetos de madeira, como repelentes de insetos e em cosméticos. Seus principais constituintes são os terpenos voláteis e não-voláteis. As frações voláteis contêm substâncias muito aromáticas empregadas em perfumes e cosméticos. Já a porção resinosa é constituída principalmente de misturas dos triterpenos pentacíciclos α e β-amirina, seguido da mistura de breína e maniladiol e suas cetonas correspondentes α e β-amirenona (ALMEIDA, 2013; ASTEGGIANO *et al*., 2021).

CARACTERÍSTICAS E ORIGEM BIOSSINTÉTICA DAS AMIRINAS E SEUS DERIVADOS

As amirinas são triterpenos pentacíclicos com uma hidroxila na posição 3β, que contém uma ligação dupla entre as posições 12 e 13, fórmula molecular $C_{30}H_{50}O$, peso

molecular 426,7, substâncias apolares, insolúveis em água e solúveis em solventes como o éter, hexano, benzeno e clorofórmio. A α-amirina se diferencia do seu isômero β por pertencer ao esqueleto biossintético ursano, por possuir ponto de ebulição de 243 ^{0}C. A β-amirina pertence ao esqueleto oleanano e tem ponto de ebulição de 260 ^{0}C (Moreira, 2013). A partir de processos de derivatização é possível obter substâncias mais eficazes e com menos efeitos colaterais e viabilizar a produção de compostos naturais minoritários de forma rápida e com baixo custo. As modificações estruturais dos triterpenos α e β-amirinas são usualmente encontradas no carbono 3, no qual se encontra uma hidroxila que pode ser modificada por acetilação, gerando a mistura de α e β-amirina acetiladas. Já o processo de oxidação gera a α e β-amirenonas.

FONTES NATURAIS DE AMIRINAS

As amirinas estão presentes em diversas fontes naturais, com distribuição ampla na natureza. A *Ziziphus abyssinica*, espécie endêmica da África tropical; o absinto africano (*Artemisia afra),* com ampla distribuição na África do Sul e norte da Etiópia; o dente-de-leão (*Taraxacum officinale*), típico de regiões temperadas; o *Maytenus senegalensi*, presente na Tanzânia; espécies do gênero *Clusia*; a uva veldt (*Cissus quadrangularis*), espécie nativa da Ásia tropical, Arábia e em parte da África; e a azaléa de Singapura (*Melastoma malabathricum*), nativa de Indomalaya, Japão e Austrália, são exemplos de espécies botânicas produtoras de amirinas (Henneh *et al*., 2020). No Brasil, outras espécies produtoras de amirinas e seus derivados são o mulungu (*Erythrina mulungu*), o cipó-miraruira (*Salacia impressifolia)*, o guabiju (*Myrcianthes pungens)*, a uvaia (*Eugenia pyriformis*) e a erva-mate (*Ilex paraguariensis*); e também espécies amazônicas como a guayusa (*Ilex guayusa),* a cuma-açu (*Couma macrocarpa*), o amapá-amargoso (*Parahancornia fasciculata*), o ahoay-guassu (T*hevetia peruviana*), o caimbé (*Curatella americana*) e o chapéu-de-sol (*Lecythis pisonis*) (DIEL *et al*., 2021).

BIOATIVIDADES DAS AMIRINAS

Melo (2012) reportou pela primeira vez a avaliação de atividade antibacteriana de extratos brutos de *Tabernaemontana solanifolia* contendo o acetato de β-amirina frente às cepas de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* para os testes de Concentração Inibitória e Concentração Bacetricida Mínmas (CIM e CBM). Os extratos brutos apresentaram atividades ≥ 1 µg/mL, enquanto o acetato de β-amirina isolado teve atividade ≥ 5 µg/mL. A CIM dos extratos brutos frente à cepa de *Candida albicans* foi de ≥ 2 µg/mL, enquanto o acetato de β-amirina apresentou a mesma concentração de inibição de ≥ 0,5 µg/mL.

Aragão *et al*. (2015) avaliaram o efeito anticonvulsivante de α e β-amirinas em camundongos. As convulsões foram induzidas por pentilenotetrazol seguido de tratamento agudo (5, 10, 25 e 50 mg/kg, po) ou tratamento subcrônico durante 7 dias (10, 25 e 50 mg / kg, ip) com α e β-amirina (ABAM). No tratamento agudo, ABAM (10, 25 e

50 mg /kg, po) aumentou a latência para a primeira convulsão (PC) em 30, 44 e 40% e tempo até a morte (TM) em 36, 52 e 42%, respectivamente. Quando administradas por via intraperitoneal, as mesmas doses aumentaram a PC em 62, 75 e 73% e o TM em 76, 82 e 119%, respectivamente. Quando combinado com polimixina ou estaurosporina, ABAM (25 mg /kg, ip) aumentou o TM em 61 e 63%, respectivamente, em relação a cada medicamento sozinho. Quando administrado subcronicamente (25 e 50 mg/kg, ip) aumentou a PC em 75 e 101% e o TM em 86 e 124%, respectivamente. Os efeitos de ABAM estão provavelmente relacionadosaos mecanismos GABAérgicos, envolvendo também a participaçãode vias de sinalização de PKC

AMIRINAS E AÇÕES ANTI-INFLAMATÓRIAS

O potencial anti-inflamatório da α-amirina e β-amirina, bem como dos derivados α,β-amirenona, breína, maniladiol e α,β-amirina acetilados tem sido relatado em diversos estudos *in vitro* e *in vivo*.

Silva Júnior *et al*. (2019) realizaram um estudo com o objetivo de desenvolver complexos de inclusão (CIs) de α,β-amirina (ABAM) com β-ciclodextrina (βCD) e hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD) visando melhorar suas propriedades físico-químicas para avaliar a atividade anti-inflamatória *in vitro* dos complexos ABAM-CDs usando a linhagem celular de macrófagos de camundongo estimulada por lipopolissacarídeos J774. As células do macrófago foram tratadas com ABAM sozinho e como ICs com βCD ou HPβCD em uma concentração de 20 µg/mL. Observou-se que a formação de complexos de inclusão entre o ABAM e as duas ciclodextrinas melhoraram as propriedades físico-químicas do ABAM e ambos não apresentaram toxicidade. Os CIs da ABAM com ciclodextrinas apresentaram atividade anti-inflamatória.

Estudo semelhante foi realizado por Almeida *et al*. (2015) investigando além da ABAM, também as misturas de α,β-amirina acetilada, α,β-amirenona e breína/maniladiol, todos isolados do óleo-resina de *Protium paniculatum*. Também realizou ensaios *in vivo* com ratos e camundongos para avaliar os efeitos dos triterpenos nos edemas nas patas e orelhas induzidos por carragenina e fenol, respectivamente. Os triterpenos não alteraram a viabilidade de macrófagos em comparação com o controle (CI_{50}=20 µg/mL), com exceção da mistura de breína/maniladiol que apresentou atividade citotóxica moderada (CI_{50}=16,02 µg/mL) após 24 horas de tratamento. Na concentração de 10 g/mL os triterpenos inibiram mais do que 80% da produção de NO, embora apenas ABAM tenha sido capaz de inibir a produção de TNF- (52,03 ± 2,4%). Os compostos ABAM (67,81 ±2,8%), , -amirona (61,43 ± 3,2%), breina/maniladiol (61,27 ±5,1%) e indometacina (64,24 ± 2,8%) inibiram a produção de IL-6 na concentração de 10 µg /mL. A mistura de α,β-amirona inibiu a expressão da COX-2 em aproximadamente 90% (5 g /mL), inibiu a formação de edema de pata dos camundongos na administração oral (5 e 10 mg/kg, = 5) e também inibiu o edema no ouvido em 47% (na dose 0,6 mg/kg de peso corporal) em comparação com o medicamento padrão dexametasona onde a inibição foi de 36% (na dose 0,1 mg/kg).

Nos estudos de Okoye *et al*. (2014) foram investigadas as ações anti-inflamatórias da β-amirina e do acetato de α-amirina a 100 mg/kg de roedores usando modelos de edema de pata induzido por albumina de ovo e edema de orelha induzido por xileno. A ulceração gástrica, a migração de leucócitos *in vivo* e os testes de estabilização da membrana de hemácias também foram investigados. O acetato de α -amirina mostrou inibição significativa ($p<0,05$) de 40% do edema de pata induzido por albumina após 5 horas. A administração oral até essa dose não produziu irritação significativa ($p>0,01$) da mucosa gástrica. Tanto a β-amirina quanto acetato de α-amirina inibiram a hemólise induzida pelo calor para até 47,2 e 61,5%, respectivamente, enquanto o diclofenaco de sódio (100 g µ/mL) obteve apenas 40,5% de inibição. Ambos produziram inibição significativa ($p<0,01$) do edema de orelha em camundongos de 39,4 e 55,5%, respectivamente, sendo também capazes de reduzir em 60,3% na contagem total de leucócitos e uma supressão (47,9%) da infiltração de neutrófilos ($p<0,05$).

No estudo de Matos *et al*. (2013) observou-se os efeitos anti-inflamatórios da ABAM na colite induzida por dextran sulfato de sódio (DSS) em camundongos. Foram realizados testes com camundongos tratados por via oral e observou-se que o tratamento preventivo (1, 3 ou 10 mg/kg do dia 0 ao dia 7) e o terapêutico (com ou com 10 mg/kg do dia 3 ao dia 7 (tratamento terapêutico) com ABAM reduziram significativamente a atividade da doença, dano ao cólon, bem como mieloperoxidase do cólon e atividades da N-acetilglucosaminidase. Foi observada a diminuição do fator de necrose tumoral dos mediadores pró-inflamatórios do cólon, interleucina (IL)-1 e quimiocina derivada de queratinócitos (CXCL1/KC) pela ABAM 10 mg/kg).

Melo *et al*. (2010) estudaram os efeitos anti-inflamatórios da ABAM de *Protium heptaphyllum* na pancreatite induzida por L-arginina (induzida por L-arginina 2x2,5 g/kg com 1 hora de intervalo). A aplicação de dose oral única da ABAM (10, 30 e 100 mg / kg), metilprednisolona (30 mg / kg) ou veículo (3% Tween 80) foi avaliada em 24 h para determinação dos níveis séricos de amilase, lipase e pró-citocinas inflamatórias (TNF-α e IL-6], mieloperoxidase pancreática (MPO), peroxidação lipídica, níveis de nitrato/nitrito e a relação peso úmido /peso corporal. Tanto a ABAM como a metilprednisolona atenuaram significativamente ($p<0,05$) os aumentos induzidos por L-arginina na relação peso úmido pancreático/peso corporal e diminuiu os níveis séricos de amilase e lipase, e TNF-α e IL-6 em todas as doses (10, 30 e 100 mg / kg). Além disso, os níveis pancreáticos de atividade de MPO, TBARS e nitrato/nitrito foram significativamente menores. Melo *et al*. (2011) realizaram também outro estudo destes triterpenos na pancreatite aguda induzida por ceruleína na dose de 50 g/kg de camundongos. Os camundongos receberam a ABAM (10, 30 e 100 mg /kg), talidomida (200 mg /kg) ou veículo (3% Tween 80) por via oral 1 h antes e 12 h após a ceruleína. A gravidade da pancreatite foi avaliada 24 horas após aplicação da ceruleína avaliando citocinas pró-inflamatórias séricas e atividade de amilase, mieloperoxidase pancreática (MPO) e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), bem como pela histologia. Observou-se que a ABAM e a talidomida atenuaram o aumento do TNF-α, interleucina-6, lipase, amilase, MPO e TBARS.

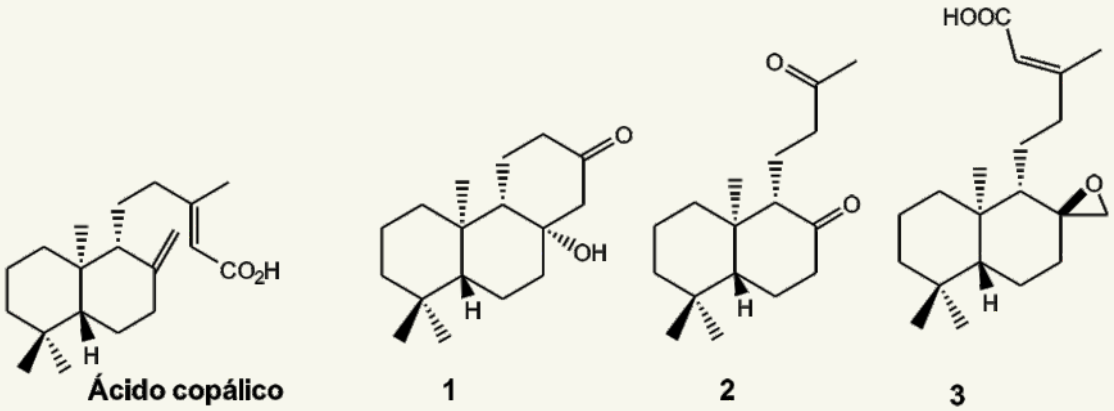
ÁCIDO COPÁLICO, BIOMARCADOR DE ÓLEOS DE COPAÍBA

O gênero *Copaifera* possui diversas espécies, especialmente no Brasil e na Amazônia, que produzem uma exsudação natural resinosa conhecida como óleo de copaíba. O óleo-resina de copaíba é constituído de sesquiterpenos, sendo 72 diferentes compostos, e diterpenos, 28 já descritos, mas não em todas as espécies. Quais são os constituintes e qual sua quantidade varia entre espécies e também com outros fatores, como tipo de solo. Independente de qual espécie de copaíba está sendo estudada, o diterpeno ácido copálico já foi relatado diversas vezes, sendo considerado um biomarcador de óleos de copaíba.

CARACTERÍSTICAS E ORIGEM BIOSSINTÉTICA DO ÁCIDO COPÁLICO

O ácido copálico é um diterpeno do tipo labdano (Figura 3), que apresenta fórmula molecular $C_{20}H_{32}O_{2,}$ e peso molecular 304,5. O composto foi descrito em 1960 pelos pesquisadores Nakano e Djerassi, que o extraíram de plantas da da resina Copal, da espécie *Hymenaea courbaril*, daí a origem do nome copálico (VEIGA JR; PINTO, 2002).

Figura 3. Derivados avaliados biologicamente e sintetizados a partir do ácido copálico.



Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

FONTES NATURAIS DO ÁCIDO COPÁLICO

O ácido copálico é um diterpeno raro, descrito originalmente na *H. courbaril* e em diversos óleos de copaíba, mas raramente em outras espécies, como no rizoma de *Curcuma mangga* (Liu; Nair, 2011). *Copaifera* conta com uma variedade de espécies

distribuídas no país, como *C. cearensis, C. langsdorfii, C. multijuga, C. reticulata* e *C. duckei* (Lima *et al*., 2020). No continente africano são descritas quatro: *C. baumiana*, *C. mildbraedii*, *C. religiosa* e *C. salikounda* (Kopij, 2016), mas em nenhuma delas a exsudação de oleoresina ou a presença do ácido copálico são descritos.

BIOATIVIDADES DO ÁCIDO COPÁLICO E DERIVADOS

Obtidos dos óleos de copaíba, o ácido copálico, seus derivados naturais, como o ácido 3β-hidróxi-copálico e 3β-acetóxi-copálico, e derivados sintéticos já foram alvo de diversos estudos biológicos.

Vargas *et al*. (2015) analisaram a citotoxicidade em linhas celulares normais e tumorais de diterpenos de óleos de copaíba (sem observar atividade, CI_{50} < 100 µM) e atividade frente à enzima tirosinase, com inibição de 64% ± 1,5% pelo 3β-hidróxi-copálico. No estudo realizado por Liu e Nair (2011), foram avaliadas as atividades inibitórias do ácido copálico contra células tumorais humanas (pulmão, cólon, estômago, sistema nervoso e mama) em doses de 200 e 25 µg/mL, tendo DMSO (0,1%) e adriamicina (1 µg /mL) sendo usados como solvente e controles positivos. O ácido copálico inibiu a proliferação de células cancerosas em 10% (pulmão), 26% (cólon), 35% (estômago), 27% sistema nervoso central e 34% (mama).

Extraídos do óleo de copaíba da espécie *Copaifera langsdorffii*, o ácido copálico e derivados naturais passaram por modificações estruturais visando potencializar sua atividade frente às cepas de *Mycobacterium tuberculosis*. O 3β-hidróxi-copalato de metila e o sal de ácido copálico exibiram CIM de 25,0 µg/mL e 6,25 µg/mL, respectivamente (Silva *et al*., 2017). Comparados aos fármacos padrões, o sal de ácido copálico apresentou CIM semelhante à estreptomicina e foi mais ativo que a pirazinamida em valores de µM, apresentando o valor de 19,2µM. Também com foco na atividade em *M. tuberculosis*, Matos *et al*. (2015) realizaram modificações estruturais no ácido copálico por meio de reações aldólica (1), ozonólise (2) e epoxidação (3) (Figura 3) e observaram que os compostos (2) e (3) apresentaram CIM de 12,5 e 25,0 µg/mL. Já o composto (1) apresentou o melhor resultado dentre os três sintetizados, com 6,25 µg/mL, valor smilar ao dos fármacos presentes no mercado, pirazinamida e estreptomicina.

ÁCIDO COPÁLICO E AÇÕES ANTI-INFLAMATÓRIAS

Apesar do ácido copálico ser considerado o biomarcador das espécies do gênero *Copaifera*, poucos estudos têm investigado as atividades anti-inflamatórias deste diterpeno. Vargas *et al*. (2015) avaliaram os efeitos anti-inflamatórios do ácido copálico isolado da oleorresina de *Copaifera ssp.* em estudo *in vitro* usando macrófagos murinos (J774) e citotoxicidade em células normais e tumorais. O diterpeno não apresentou citotoxicidade em linhas celulares normais (CI_{50}<100 µM) nem mostrou mudanças

significativas na viabilidade de células da linha tumoral. O ácido copálico a 100 mM inibiu a produção de óxido nítrico em macrófagos ativados por LPS (98,5% ± 1,3%). Observou-se também uma inibição na produção de IL-6 (4,2% ± 1.8% - pró-inflamatória) na concentração de 25 µM e um aumento da produção de IL-10 (anti-inflamatória).

A atividade anti-inflamatória do ácido copálico extraído do rizoma de *Curcuma mangga* foi avaliada no estudo realizado por Liu e Nair (2011) observando-se a sua capacidade em inibir as enzimas ciclooxigenases (COX-1 na dose de 25 µg/mL e COX-2 à 200 µg/mL) com diversos controles positivos (Aspirina, Celebrex, Vioxx, Naproxeno e Ibuprofeno nas doses de 108; 1,0; 1,0; 15,0 e 12,0 µg /mL, respectivamente) e a peroxidação lipídica (LPO) comparada aos padrões antioxidantes BHA, BHT e TBHQ (nas concentrações 1,67, 2,2 e 1,67 ppm). Observou-se que o ácico copálico inibiu COX-1 em 21% e COX-2 em 39% (na dose de 25 µg /ml) e inibiu o LPO em 44%.

BERGENINA E DERIVADOS DO UXÍ

Endopleura uchi é uma espécie pertencente à família Humiriaceae, nativa da Amazônia, da qual é extraída a bergenina, o composto responsável por muitas atividades desta espécie. O uxi é um fruto importante para muitas comunidades ribeirinhas e indígenas, consumido como alimento básico complementar diário e sua casca é utilizada no preparo de chás anti-inflamatórios para tratar doenças do trato urinário feminino, inflamação do útero, diabetes e artrite. A caracterização química do uxi apresenta terpenoides, flavonoides e ácidos fenólicos (OLIVEIRA *et al*., 2020).

CARACTERÍSTICAS E ORIGEM BIOSSINTÉTICA DA BERGENINA

A molécula da bergenina ($C_{14}H_{16}O_9$) é um derivado da família das cumarinas que contém uma lactona, um grupo metóxi e seis hidroxilas, sendo que duas delas são fenólicas e uma corresponde à molécula de água. É considerada uma substância insolúvel em água fria e facilmente solúvel em álcool quente, com peso molecular 328,27 e possui ponto de fusão que varia de 230 ^{0}C a 240,7 ^{0}C. A acetilbergenina é um derivado descrito por meio de Raio-X no estudo realizado por Frick *et al*., (1991).

FONTES NATURAIS DE BERGENINA

A bergenina foi descoberta por Garreau e Machelart em 1880, sendo extraída inicialmente da espécie *Saxifraga crassifolia* (sinonímia, *Bergenia crassifolia*) e de outras espécies da família Saxifragaceae (Freitas, 2013). Está presente em diversas espécies de plantas, distribuídas por várias partes do globo. *Flueggea leucopyrus*, a begônia-de-inverno (*Bergenia crassifolia*), a avelã de inverno (*Corylopsis spicata*), *Caesalpinia digyna* e *Sacoglottis gabonensis* são consideradas matérias-primas para obtenção da bergenina e de seus derivados (JAYAKODY *et al*., 2018).

ATIVIDADES ANTI-INFLAMATÓRIAS DA BERGENINA E DERIVADOS

A atividade anti-inflamatória da bergenina foi investigada em modelos de edema induzidos pela carragenina e mediadores inflamatórios em camundongos suíços. O pré-tratamento com bergenina (25 mg/kg) reduziu o edema causado pela carragenina, a permeabilidade vascular e diminuiu os danos causados pelo estresse oxidativo e peroxidação lipídica (OLIVEIRA *et al*., 2019).

Borges *et al*. (2017) obtiveram a acetilbergenina a partir da bergenina (Figura 4) isolada de *E. uchi* com intuito de aumentar a lipofilia e potencializar as atividades fisiológicas em testes *in vivo*. Para avaliar o edema de orelha induzido por óleo de cróton foram administrados acetilbergenina (6,8 mg/kg) e ácido acetilsalicílico (100 mg/kg). Na avaliação do edema de pata de rato induzido por dextrano (1000 µg/pata) foram administrados acetilbergenina (6,8 mg/kg), ciproheptadina (10 mg/kg) e controle (2% DMSO e 2% Tween-80 em água destilada). Na avaliação da peritonite induzida por carragenina (100 µg/mL) aplicou-se acetilbergenina (6,8 mg/kg) e dexametasona (0,5 mg / kg). Para avaliar a incidência de lesões gástricas de ratos produzidas por estresse aplicou-se administração oral de controle (2% DMSO e 2% Tween-80 em água destilada), acetilbergenina (6,8 mg /kg) e indometacina (10 mg/kg). Na dermatite de ouvido induzido por óleo de cróton, a acetilbergenina apresentou um valor significativo de 75,60% inibição ($p < 0,001$), impediu a formação de edema induzido por carragenina em 35,09% ($p < 0,05$) e o edema induzido por dextrana em 33% ($p < 0,05$). A migração de neutrófilos em direção à cavidade peritoneal foi inibida em acetilbergenina (6,8mg / kg) animais tratados em 70% ($p < 0,01$). Na úlcera gástrica induzida por estresse, a acetilbergenina inibiu 78,55% das lesões gástricas. Os resultados sugerem que, a ação anti-inflamatória da acetilbergenina parece ser dependente da inibição da ciclooxigenase (COX-2) e causa pouca interferência deletéria na mucosa gástrica.

Gao *et al*. (2015) estudaram os efeitos protetores e o mecanismo da bergenina nas glândulas mamárias durante a mastite induzida por lipopolissacarídeo (LPS) em camundongos. Neste estudo, os ratos foram tratados com LPS para induzir mastite da glândula mamária como modelo para a doença e a aplicação da bergenina ocorreu após estimulação com LPS por 24 horas. A bergenina (25, 50 e 100 µg /ml) atenuou a infiltração de células inflamatórias e diminuiu a concentração de NO, TNF-α, IL-1β e IL-6, que foram aumentados na mastite de camundongo induzida por LPS. A isocumarina regulou negativamente a fosforilação do (NF-κB) e proteínas da via de sinalização de proteínas quinases ativadas por mitogênio (MAPK) em glândulas mamárias com mastite.

Nazir *et al*. (2007) estudaram o efeito imunomodulador de bergenina contra a artrite induzida por adjuvante em camundongos. No teste de desenvolvimento de artrite inflamatória a bergenina mostrou inibição de edema (20 e 40 mg/kg). A administração oral de bergenina em doses especificadas mostrou inibição significativa na produção da citocina Th1 (IL-2, IFN-γ TNF-α) em comparação ao controle. A bergenina mostrou máximo efeito inibitório ao nível de dose de 40 mg/kg por dose oral e o efeito inibitório foi diminuído no nível de dose de 80 mg/kg para todas as Citocinas Th1 estudadas. Isso mostrou uma boa correlação entre efeito inibitório da bergenina na

produção de citocinas Th1 e sua atividade anti-artrítica. A bergenina mostrou uma regulação positiva significativa da produção da citocina Th2 (IL-4 e IL-5) em relação ao controle artrítico. O composto mostrou regulação positiva máxima de IL-4 e IL-5 na dose de 40 mg/kg com valores de 390 e 1211 pg/ml em comparação para o valor de 230 e 810pg/ml, respectivamente, na condição do controle. Isso mostra a potencial atividade de balanceamento de citocinas Th1/Th2 da bergenina que está fortemente correlacionada com sua atividade anti-artrítica.

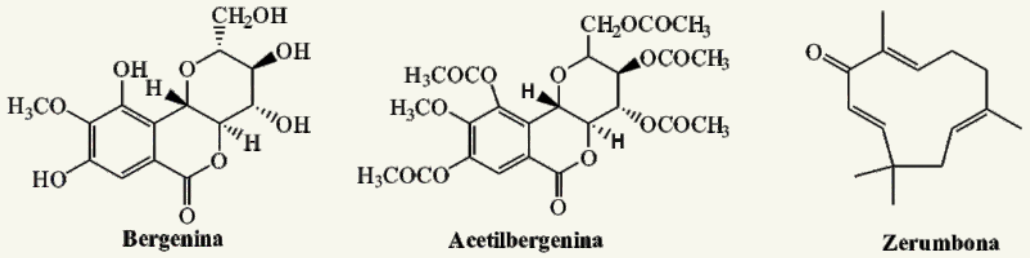
ZERUMBONA

Zingiber é considerado um gênero moderadamente grande de ervas pertencentes à família Zingiberaceae, nativo do sudoeste da Ásia, cultivado extensamente em área tropical e subtropical em torno do mundo, principalmente na Índia, Malásia até a Polinésia. Dentre as espécies do gênero destaca-se *Zingiber zerumbet*, uma planta herbácea de raiz tuberosa perene utilizada na ornamentação pela beleza de suas flores que tem despertado grande interesse devido aos seus usos medicinais. Seu odor característico e intenso sabor amargo deram origem ao seu nome popular: gengibre amargo. A espécie foi introduzida no Brasil e é comumente encontrada em áreas rurais da cidade Manaus, Amazonas. O óleo essencial extraído do rizoma é constituído principalmente de sesquiterpenos e monoterpenos, dos quais a zerumbona é o principal constituinte, variando de 65% a 84% dependendo da localização geográfica (SULAIMAN *et al*., 2010; KOGA; BELTRAME, PEREIRA, 2016).

CARACTERÍSTICAS E ORIGEM BIOSSINTÉTICA

Zerumbona (Figura 4) é um sesquiterpenoide e cetona cíclica (fórmula molecular $C_{15}H_{22}O$, peso molecular de 288,3) que é (1*E*, 4*E*, 8*E*)-α-humuleno contendo um grupo oxo no carbono ligado às duas ligações duplas. Seu isolamento a partir dos óleos de rizoma de *Zingiber zerumbet* foi descrita pela primeira por Varier, em 1944, tendo sido isolada e descrita também por Parihar e Dutt, em 1950 que a chamou de zerumbona. No estudo de Dev (1960) foi proposta nova estrutura para a molécula, sendo caracterizada por ressonância magnética em 1968 (DEV, 1960; DEV, 1968).

Figura 4. Estruturas químicas de outras substâncias anti-inflamatórias de plantas amazônicas



Fonte: Elaboração pelos autores (2021).

FONTES NATURAIS DE ZERUMBONA

O gengibre amargo (*Zingiber zerumbet*), assim como o sorvetão (*Zingiber spectabile*) são nativos do sudeste asiático, mas se adaptaram às nossas condições climáticas. O Quadro 1 apresenta outras fontes naturais de zerumbona.

Quadro 1 - Fontes naturais de zerumbona.

ESPÉCIE	FAMÍLIA	PARTE DA PLANTA	EXTRATO	CONCENTRAÇÃO (%)
Zingiber zerumbet	Zingiberaceae	Rizoma	Hexano, metanol	12,6–73,1
Zingiber aromaticum	Zingiberaceae	Rizoma	Metanol	-
Zingiber rerumbei	Zingiberaceae	-	-	-
Zingiber spectabile	Zingiberaceae	Rizoma	Metanol	30,0
Curcuma heyneana	Zingiberaceae	Rizoma	Hexano	
Curcuma ochrorhiza	Zingiberaceae	Rizoma	Hexano	0,6
Zingiber cassumunar	Zingiberaceae	Rizoma	Metanol	
Zingiber ottensii	Zingiberaceae	Rizoma	-	0,42
Syringa pinnatifolia	Oleaceae	-	-	-
Curcuma zedoaria	Zingiberaceae	Rizoma	Éter de petróleo	-
Xylopia aethiopica	Annonaceae	-	-	4,0
Rhaphidophora korthalsii	Araceae	-	-	-
Alpinia galanga	Zingiberaceae	Rizoma	-	44,9

Fonte: Adaptado de HAQUE (2017).

BIOATIVIDADES DA ZERUMBONA

Em 2017, Pinheiro e colaboradores realizaram a extração da zerumbona dos óleos essenciais do *Z. zerumbet* e avaliaram sua atividade antioxidante, antifúngica e antibacteriana, observando inibição de *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium acnes* e *Candida albicans*, além da ação antioxidante (50 µg/mL).

ZERUMBONA E AÇÕES ANTI-INFLAMATÓRIAS

Haque, Jatan e Harikrishnan (2018) examinaram os efeitos da zerumbona na sinalização NF-κB/MAPK/PI3K-Akt dependentes de MyD88 mediadas por inflamação de macrófagos humanos U937 estimulados por LPS. A zerumbona suprimiu significativamente a regulação positiva dos mediadores pró-inflamatórios, TNF-α, IL-1β, PGE_2 e proteína COX-2 em macrófagos humanos induzidos por LPS com efeito inibitório na liberação de citocinas (50 µM, com $p < 0,001$) comparável ao controle positivo DEX (10 µM). CI_{50} de 8,931 e 7,053 µM, para TNF-α e IL-1β, respectivamente, foram observados em contraposição ao DEX (CI_{50} de 0,448 e 0,0051 µM).

O estudo de Ho *et al*. (2017) investigou os efeitos e mecanismos protetores da zerumbona sobre a endotoxina, por lesão pulmonar aguda (ALI) induzida por lipopolissacarídeo (LPS) em camundongos (na concentração de 0; 0,1; 1,0 ou 10 µmol/kg ou 1 mg/kg de dexametasona IP por 30 min seguido por instilação IT de 100 µg /50 µl de LPS). Nos camundongos pré-tratados com zerumbona (10 µmol/kg) o edema pulmonar foi significativamente reduzido ($p < 0,05$), assim como a infiltração de leucócitos induzida por LPS foi inibida (1 µmol/kg, $p < 0,05$). Esses resultados indicaram que o composto possui efeito protetor na lesão pulmonar aguda em camundongos induzida por LPS.

O estudo realizado por Murakami *et al*. (2003) constatou os efeitos anti-inflamatórios no tratamento da colite aguda induzida sulfato de dextrano de sódio (DSS) em camundongos com zerumbona (ZER) e nimesulida (NIM, um inibidor seletivo de COX-2). A zerumbona reduziu significativamente os níveis de IL-1β [taxa inibitória (TI) 34%], TNF-α (TI = 29%) e PGE_2 (TI = 73%) e suprimiu a colite induzida por DSS, enquanto o NIM suprimiu as alterações histológicas induzido por DSS sem afetar os biomarcadores inflamatórios. Observou-se que o tratamento em combinação foi mais eficaz para suprimir esses biomarcadores. De acordo com o estudo a zerumbona pode ser considerada um novo fator alimentar para mitigar colite aguda experimental e que o uso de uma combinação de agentes, com diferentes modos de ação, podem ser uma estratégia anti-inflamatória eficaz.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, P. D. O. de. **Avaliação da atividade antiinflamatória de triterpenos isolados de óleo-resinas de *Protium paniculatum* Engler (Burseraceae)**. 2013. 70 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - UFAM, Manaus, 2013.

ALMEIDA, P. D. O. de. *et al*. Anti-inflammatory activity of triterpenes isolated from *Protium paniculatum* oil-resins. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, 2015. Disponível em: < https://www.hindawi.com/journals/ecam /2015/293768/>. Acesso em: 10 maio 2021.

ARAGÃO, G. F. *et al*. Alterations in brain amino acid metabolism and inhibitory effects on PKC are possibly correlated with anticonvulsant effects of the isomeric mixture of α-and β-amyrin from *Protium heptaphyllum*. **Pharmaceutical biology,** v. 53, n. 3, p. 407-413, 2015.

ASTEGGIANO, A. *et al*. Quali–quantitative characterization of volatile and non-volatile compounds in *Protium heptaphyllum* (Aubl.) marchand resin by GC–MS validated method, GC–FID and HPLC–HRMS2. **Molecules**, v. 26, n. 5, p. 1447, 2021.

BATLOUNI, M. Antiinflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** v. 4, 2020.

BORGES, J. C. M. *et al*. Anti-inflammatory and non ulcerogenic activities of acetylbergenin. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 11, n. 33, p. 402-410, 2017.

BUER, J. K. Origins and impact of the term 'NSAID'. **Inflammopharmacology**, v. 22, n. 5, p. 263-267, 2014.

CASTRO, J. C. *et al*. Camu-camu— *Myrciaria dubia* (Kunth) McVaugh. **Exotic Fruits**, [S.L.], p. 97-105, 2018. Elsevier. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-803138-4.00014-9.

CHARITY, S.; DUDLEY, N.; OLIVEIRA, D.; STOLTON, S. (edit.). **Living Amazon report 2016:** A regional approach to conservation in the Amazon. WWF Living Amazon Initiative, Brasília and Quito. 100p. 2016.

COOPER, G.S.; BYNUM, M.L.K; SOMERS, E.C. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. **Journal of autoimmunity**, v. 33, n. 3-4, p. 197-207, 2009.

COSTA, W. K. *et al*. Essential oil from Eugenia stipitata McVaugh leaves has antinociceptive, anti-inflammatory and antipyretic activities without showing toxicity in mice. **Industrial Crops And Products**, [S.L.], v. 144, p. 1-10, fev. 2020. Elsevier BV. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.112059.

COUTINHO, I. A. *et al*. Hipersensibilidade a corticosteroides-Uma revisão. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**, v. 28, n. 3, p. 149-160, 2020.

COUTINHO, M. A. S.; MUZITANO, M. F.; COSTA, S. S. Flavonoides: Potenciais agentes terapêuticos para o processo inflamatório. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 3, p. 241-256, 2009.

DEV, S. Studies in sesquiterpenes, XVI. Zerumbone, a monocyclic sesquiterpene ketone. **Tetrahedron** v.8. p. 171-180.1960.

DEV. S. *et al*. Nuclear magnetic resonance spectroscopy. The conformational mobility of humulene and zerumbone**. Journal of the American Chemical Society**, v. 90, n. 5, 1968.

DIEL, K. A. P. *et al*. Drawing a parallel between phytochemistry and other features of *Vismieae* species. **Phytochemistry Reviews**, p. 1-51. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1007/s11101-021-09740-w. Acesso em: 6 fev. 2021

ETIENNE, R.; VIEGAS, F. P. D.; VIEGAS JR, C. Aspectos fisiopatológicos da inflamação e o planejamento de fármacos: uma visão geral atualizada. **Revista Virtual de Química**, v. 13, n. 1, 2021.

FREITAS, D. S. **Estudo teórico e experimental dos espectros de absorção UV/VIS e algumas propriedades moleculares da bergenina**. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia e Recursos Naturais da Amazônia). Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 77p. 2013.

FREITAS, T. H. P. de; SOUZA, D. A. F. de. Systemic corticosteroids in dermatological practice. Part I: Main adverse effects. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 82, n. 1, p. 63-70, 2007.

FRICK, W. *et al*. The structure of bergenin. **Carbohydrate research,** v. 210, p. 71-77, 1991.

GAO, X-J *et al*. Bergenin plays an anti-inflammatory role via the modulation of MAPK and NF-κB signaling pathways in a mouse model of LPS-induced mastitis. **Inflammation**, v. 38, n. 3, p. 1142-1150, 2015.

HAQUE, M. A.; JANTAN, I.; HARIKRISHNAN, H. Zerumbone suppresses the activation of inflammatory mediators in LPS-stimulated U937 macrophages through MyD88-dependent NF-κB/MAPK/PI3K-Akt signaling pathways. **International Immunopharmacology**, v. 55, p. 312-322, 2018.

HENNEH, I. T. *et al*. Structural elucidation and in vivo anti-arthritic activity of β-amyrin and polpunonic acid isolated from the root bark of *Ziziphus abyssinica* HochstEx. A Rich (Rhamnaceae). **Bioorganic chemistry**, v. 98, p. 103744, 2020.

HO, Y-C *et al.* Zerumbone reduced the inflammatory response of acute lung injury in endotoxin-treated mice via Akt-NFkB pathway. **Chemico-Biological Interactions**. v. 271, p. 9-14, 2017.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Biomas Continentais do Brasil.** Brasília: 2021. Disponível em: https://educa.ibge.gov.br/images/pdf/. Acesso em: 01 jul 2021.

JAYAKODY, R. S. *et al*. Bergenin: a computationally proven promising scaffold for novel galectin-3 inhibitors. **Journal of Molecular Modeling**, v. 24, n. 10, p. 1-11, 2018.

KATZUNG, B; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 12 ed. Porto Alegre: AMGD Editora Ltda. p. 635– 657, 2014.

KOGA, A. Y.; BELTRAME, F. L.; PEREIRA, A.V. Several aspects of *Zingiber zerumbet*: a review. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 26, p. 385-391, 2016.

KOPIJ, G. Structure of avian assemblages in Zambezian Baikiaea woodlands, northern Namibia. **Zoology And Ecology**, v. 27, n. 1, p. 1-10, 26 out. 2016. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1080/21658005.2016.1245933.

LAMONTAIN, V. *et al*. Stimulation of TNF receptor type 2 expands regulatory T cells and ameliorates established collagen-induced arthritis in mice. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 16, n. 1, p. 65-74, 2019.

LIMA, M. C. F *et al*. Characterization and quality control of copaiba oils (*Copaifera* sp.) by relative retention factor by hptlc to detection of biomarkers. **Quimica Nova,** v. 43, n. 7, p. 878-883, 2020.

LIU, Y.; NAIR, M. G. Labdane diterpenes in *Curcuma mangga* rhizomes inhibit lipid peroxidation, cyclooxygenase enzymes and human tumour cell proliferation. **Food Chemistry**, v. 124, n. 2, p. 527-532, 2011.

LUENGO, M. B. Uma revisão histórica dos principais acontecimentos da imunologia e da farmacologia na busca do entendimento e tratamento das doenças inflamatórias. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 2, n. 2, 2005.

MACIEL, M. A. M. *et al*. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química nova**, v. 25, n. 3, p. 429-438, 2002.

MATOS, I. *et al*. Preventive and therapeutic oral administration of the pentacyclic triterpene α,β-amyrin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice: the relevance of cannabinoid system. **Molecular Immunology**, v. 54, n. 3-4, p. 482-492, 2013.

MATOS, P. M. *et al*. New non-toxic semi-synthetic derivatives from natural diterpenes displaying anti-tuberculosis activity. **Molecules**, v. 20, n. 10, p. 18264-18278, 2015.

MELO, C. M. *et al*. Anti-inflammatory effect of α, β-amyrin, a triterpene from *Protium heptaphyllum*, on cerulein-induced acute pancreatitis in mice. **Inflammation Research**, v. 60, n. 7, p. 673-681, 2011.

MELO, A. M. M. F. de. **Estudo químico e atividade biológica de *Tabernaemontana solanifolia* A. DC. (APOCYNACEAE).** Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade de Brasília, Brasília, 177 p. 2012.

MELO, C. M. *et al*. α, β-amyrin, a natural triterpenoid ameliorates L-arginine-induced acute pancreatitis in rats. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 16, n. 34, p. 4272, 2010.

MOREIRA, F. de L. **Estudo de metabolismo in vitro do triterpeno pentacíclico amirina empregando microssomas hepático de ratos**. Dissertação (Mestrado em Ciências) - USP, Ribeirão Preto, 89f. 2013.

MURAKAMI, A. *et al*. Suppression of dextran sodium sulfate-induced colitis in mice by zerumbone, a subtropical ginger sesquiterpene, and nimesulide: separately and in combination. **Biochemical pharmacology**, v. 66, n. 7, p. 1253-1261, 2003.

NAZIR, N. *et al*. Immunomodulatory effect of bergenin and norbergenin against adjuvant-induced arthritis—A flow cytometric study. **Journal of ethnopharmacology**, v. 112, n. 2, p. 401-405, 2007.

ODENDAAL, A.Y.; SCHAUSS, A.G. Potent antioxidant and anti-inflammatory flavonoids in the nutrient-rich Amazonian palm fruit, açaí (*Euterpe* spp.). **Polyphenols in Human Health and Disease**, v. 1, p. 219-239, 2014.

OKOYE, N. N. *et al*. beta-Amyrin and alpha-amyrin acetate isolated from the stem bark of Alstonia boonei display profound anti-inflammatory activity. **Pharmaceutical biology**, v. 52, n. 11, p. 1478-1486, 2014.

OLIVEIRA, D. S. *et al*. Perfil metabólico dos extratos polares das folhas, galhos e cascas de Copaifera multijuga Hayne (copaíba mari-mari da Amazônia) por ESI-EM. **Química Nova**, v. 43, p. 72-77, 2020.

OLIVEIRA, G. A. L *et al*. Anti-inflammatory properties of bergenin in mice. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 9, n. 07, p. 069-077, 2019.

PASTORE JÚNIOR, F.; ARAÚJO, V. F. de. **Plantas da Amazônia para produção cosmética:** Uma abordagem química - 60 espécies do extrativismo florestal não-madeireiro da Amazônia Brasília, 244p. 2007.

PINHEIRO, C. D. F. *et al*. **Bioprospecção do Sesquiterpeno zerumbona, para o tratamento de infecções cutâneas.** Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – UFAM: Manaus, 86f. 2017.

RINSEMA, T. J. One hundred years of aspirin. **Medical history**, v. 43, n. 4, p. 502-507, 1999.

SCHMIDT, M. I. *et al*. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **The Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1949-1961, 2011.

SILVA, A. N. *et al*. Antitubercular activity increase in labdane diterpenes from Copaifera oleoresin through structural modification. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 28, p. 1106-1112, 2017.

SILVA JÚNIOR, W. F. da. *et al*. Inclusion complexes of β and HPβ-cyclodextrin with α, β amyrin and in vitro anti-Inflammatory activity. **Biomolecules**, v. 9, n. 6, p. 241, 2019. Disponível em: https: <//www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627979/>. Acesso em: 23 jun. 2021.

SINDUSFARMA**.** EMS lança primeiro anti-inflamatório nanomolecular do Brasil. 2020. Disponível em:https://sindusfarma.org.br/noticias/empresas-foco/exibir/13478-ems-lanca-primeiro-anti-inflamatorio-nanomolecular-do-brasil. Acesso em: 20 de jun. de 2021.

SOMPAYRAC, L. M. **How the immune system works**. Chinchester: John Wiley & Sons, 151 p. 2019.

SULAIMAN, M. R. *et al*. Anti-inflammatory effect of zerumbone on acute and chronic inflammation models in mice. **Fitoterapia**, v. 81, n. 7, p. 855-858, 2010.

VARGAS, De S. *et al*. Biological activities and cytotoxicity of diterpenes from *Copaifera* spp. oleoresins. **Molecules**, v. 20, n. 4, p. 6194-6210, 2015.

VEIGA JUNIOR, V. F.; PINTO, Angelo C. O gênero *Copaifera* L. **Química nova**, v. 25, n. 2, p. 273-286, 2002.

CAPÍTULO 8

SUBSTÂNCIAS DE PLANTAS DA AMAZÔNIA COM AÇÃO LEISHMANICIDA

- Filipe Kayodè Felisberto dos Santos
- Clícia Joanna Neves Fonseca
- Nathalia Rodrigues de Oliveira Habib Pereira
- Rayssa Ribeiro
- Valdir F. Veiga Junior

RESUMO

A Amazônia é mundialmente conhecida pela sua rica biodiversidade e tudo o que ela pode oferecer em serviços ambientais. Diferentes espécies de sua fauna e flora já foram identificadas e estudadas, assim como há muitas outras ainda inéditas, com seus mistérios ainda por serem desvendados. Este universo de descobertas permite a aplicação de substâncias extraídas dessa região no tratamento de doenças, podendo-se citar a leishmaniose, uma importante doença negligenciada. Essa enfermidade é causada por um protozoário conhecido como Leishmania chagasi. Sua disseminação ocorre por meio da picada de um inseto conhecido como tatuquira, ou mosquito palha, um flebotomíneo presente em diversos países do mundo, e muitos estados brasileiros. O tratamento da leishmaniose se dá sob medicação com fármacos sintéticos que apresentam toxicidade significativa e diferentes efeitos colaterais. Uma alternativa apontada é o emprego de outro tipo de recurso terapêutico, conduzido pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Conhecida como Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), emprega o conhecimento sobre plantas medicinais da biodiversidade brasileira, com base na etnofarmacologia. Exemplos de substâncias bioativas para leishmaniose na biodiversidade amazônica podem ser encontradas na família Celastraceae, como a tingenona, pristimerina, liriodenina. Essas substâncias têm se mostrado eficazes em ensaios tanto para a Leishmaniose Visceral quanto para a Leishmaniose Tegumentar. A descrição dos estudos já realizados com as principais substâncias da biodiversidade amazônica pode auxiliar no desenvolvimento de novos modelos de tratamento mais eficazes que os atuais.

PALAVRAS-CHAVE

Biodiversidade; Amazônia; leishmania.

INTRODUÇÃO

A Amazônia apresenta um conjunto de ecossistemas que envolve a maior floresta tropical do planeta e também a bacia hidrográfica do rio Amazonas. Seu clima é predominantemente equatorial úmido, responsável pela alta umidade do ar e chuvas frequentes. Sua vegetação é classificada em Mata de terra-firme, Mata de igapó e Mata

de várzea. Cerca de 27% de sua área é protegido por unidades de conservação e de terras indígenas, abrigando 173 etnias. É considerada a região de maior biodiversidade do planeta, porém o seu bioma não é exclusivo do Brasil. A Amazônia Legal Brasileira é composta pelos estados do Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Roraima, parte do Maranhão, Mato Grosso, Rondônia e Tocantins. Já a Amazônia Internacional engloba outros 8 países (IZOLANI; TYBUSCH, 2020).

O termo biodiversidade é empregado tanto nos estudos voltados à preservação da quanto à conservação ambiental nos diferentes biomas e recursos naturais do País. A biodiversidade da região amazônica se destaca a nível mundial. Diversos são os desafios de sua exploração sustentável com o propósito da conservação de ecossistemas, exploração de recursos naturais com objetivos mercadológicos, pesquisa científica, entre outros. Dentre os produtos da Amazônia, as sementes oleaginosas, as plantas aromáticas e medicinais ganham destaque no comércio internacional, com novos produtos sendo desenvolvidos. Os benefícios para a sociedade são relacionados à variedade de produtos biotecnológicos aplicados à medicina, agricultura, indústria farmacêutica, cosméticos, entre outros (MARTINS; JARDIM, 2020).

A biotecnologia é a área diretamente vinculada ao uso e manipulação da biodiversidade e sua interação com as comunidades tradicionais apresenta um importante papel para a sustentabilidade ambiental, reunindo ciência ao conhecimento empírico para melhor utilização dos recursos naturais. Esses fundamentos apresentam grande relevância para o desenvolvimento sustentável, a conservação da biodiversidade e o desenvolvimento de produtos biotecnológicos. Dada a importância ao conhecimento tradicional, verifica-se algumas iniciativas que buscam garantir a sua continuidade e contribuições para proteger a biodiversidade, como a valorização dos peixes locais, da mandioca e da fruticultura tradicional (MARTINS; JARDIM, 2020).

Ainda atrelado à ideia de progresso baseado na redução de áreas florestais para abertura de projetos de grande porte e impacto ambiental pernicioso (da década de 1960), o Brasil enfrenta graves consequências em termos de sociobiodiversidade. Diversas regiões do país vêm sofrendo com esse modelo, especialmente os já fragilizados biomas da Mata Atlântica, Pantanal e Cerrado. Na imensidão Amazônica os problemas aparecem de todos os lados, sofrendo graves impactos ao longo do tempo, como o assoreamento do rio Madeira, a contaminação por mercúrio no rio Negro, a grande quantidade de pesticidas e insumos agrícolas no rio Tapajós e a redução drástica das matas ciliares do Tocantins e Xingu. O desmatamento coloca o país como um dos que mais emite gases de efeito estufa, agravando as mudanças climáticas. Apesar do carbono extra favorecer levemente o crescimento vegetal, a redução na umidade deve levar à extinção das árvores de grande porte da região, ocasionando um processo de savanização de difícil reversão, com redução ainda maior de umidade. Se ocorrer a diminuição dos níveis dos rios, com a elevação do nível dos oceanos por conta do aquecimento global o alagamento com salinização de grandes regiões pode levar à inviabilidade de sobrevivência a centenas de comunidades. O cenário é de grande cuidado e atenção, que não vêm sendo observados (IZOLANI; TYBUSCH, 2020).

Apesar do desmatamento, a floresta amazônica ainda é fonte de recursos naturais para muitas utilidades humanas, para autoconsumo, para aqueles recursos alocados via mercado ou ainda uso direto da família ou comunidade, portanto, a função social da floresta ainda é diversa e rica (Da Silva Sato *et al.*, 2021). A biodiversidade da Amazônia ainda é muito pouco conhecida pelo homem, com isso, descobrir, estudar e proteger esse patrimônio natural, é uma missão fundamental e de interesse ambiental, social e econômico. Contudo, torna-se um desafio conectar e integrar diferentes grupos de pesquisa, bases de dados e infraestrutura para que possam servir de suporte à tomada de decisão em prol da sustentabilidade (PRADO, 2021).

A LEISHMANIOSE NO MUNDO E NA AMAZÔNIA

A leishmaniose é uma doença infecciosa e parasitária causada por protozoários do gênero *Leishmania*, os quais infectam o hospedeiro vertebrado por meio da picada de vetores fêmeas dos gêneros *Lutzomyia* e *Phlebotomus* (Figueredo *et al.*, 2014). A enfermidade é uma causada por um protozoário, conhecido como Leishmania chagasi, o qual é disseminado por meio da picada de um inseto chamado flebotomíneo (*Lutzomyia longipalpis*), popularmente conhecido como mosquito-palha, e que pode atingir pessoas e animais, principalmente os domésticos (Costa, 2011). A transmissão se dá quando o mosquito se contamina picando um cão infectado e posteriormente uma pessoa. Importante frisar que não há transmissão direta entre pessoas e pessoas e cães. As leishmanioses podem se apresentar em duas formas clínicas: Leishmaniose Visceral (LV), considerada a mais grave, pois atinge os órgãos internos; e a Leishmaniose Tegumentar (LT) subdividida em Leishmaniose Cutânea (LC), que atinge a pele e a Leishmaniose Cutâneo-Mucosa (LCM), afetando a pele e as mucosas (Santos, 2019). O controle ineficaz de ectoparasitos foi observado como fator de risco para LVC (Leishmaniose Visceral Canina), e, ainda, que esse fato serve para alertar os cuidadores dos animais para a necessidade de protocolos adequados de controle (BERNARDINO *et al.*, 2020).

No Brasil, a leishmaniose atinge todos os estados e mais de 90% dos casos com humanos da doença concentram-se nas Regiões Norte e Nordeste, havendo ainda focos importantes nas Regiões Centro-Oeste e Sudeste (Gil *et al.*, 2008; BRASIL, 2017). No Brasil existem os três tipos de Leishmaniose (Alves *et al.*, 2013). A LV tem caráter sistêmico e afeta órgãos como o fígado, o baço e a medula óssea e, se não tratada, leva a óbito em mais de 80% dos casos, atingindo mais as crianças com menos de 10 anos. A LC é a mais comum e é caracterizada pelo aparecimento de lesões indolores, com bordas bem marcadas, base eritematosa e avermelhada no local da infecção. Já a LCM que causa lesões destrutivas na mucosa, em geral nas vias aéreas superiores.

Devido à gravidade da LV, a Organização Mundial da Saúde (OMS), a considera como a nona doença infecciosa mais importante e endêmica do mundo, sendo associada à extrema pobreza. Trata-se de uma doença crônica cuja sintomatologia envolve febre ondulante, perda de peso, hepatoesplenomegalia (aumento do fígado e baço), linfadenopatias e anemia. Está enquadrada no grupo de enfermidades conhecidas como "doenças negligenciadas", assim nomeadas por acometerem milhares de pessoas em sua maioria com baixa renda e residentes em países subdesenvolvidos (BEZERRA, 2012).

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E O TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE

Algumas medidas profiláticas são possíveis como forma de prevenção, necessárias a fim de evitar o contágio da Leishmaniose: o uso de repelentes para que o inseto vetor não se aproxime; uso de camisa de manga comprida, meias e sapatos; evitar a exposição nos horários de maior atividade do inseto; fazer uso de mosquiteiros, telas finas nas portas e janelas; podar árvores e manter o ambiente limpo, retirando as folhas, frutos, fezes de animais ou entulhos que possam favorecer a umidade do solo, com a finalidade de diminuir o sombreamento e as condições favoráveis ao desenvolvimento de larvas dos flebotomíneos (Vasconcelos *et al.*, 2018). Em áreas de risco, tem sido sugerida uma distância de 200 a 300 metros entre as residências e a floresta. Entretanto, uma faixa dessa natureza teria que ser muito bem planejada para evitar erosão e outros problemas decorrentes do desequilíbrio ambiental, no caso de desmatamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Visto que é uma zoonose, ou seja, doença que também infecta os animais, tem uma grande adaptação a ecótopos artificiais, então, deve-se limpar não somente a casa, mas também o abrigo dos animais domésticos para cessar a disseminação do mosquito e do parasito. A característica focal de transmissão sugere uma adaptação do agente etiológico aos ciclos que se completam em ambientes modificados pelo homem em áreas rurais e urbanas, fazendo crer que o saneamento, o controle de vetores e a diminuição das possíveis fontes de infeção sejam procedimentos eficazes contra a doença.

Em caso de confirmação do diagnóstico, o tratamento é encontrado nas redes do SUS, com medicamentos são específicos. O antimoniato N-metil glucamina é indicado para todas as formas de LT, embora as mucosas exijam maior cuidado, podendo apresentar respostas mais lentas e maior possibilidade de recidivas. Os medicamentos de segunda escolha são a anfotericina B, um antifúngico com cadeia carbônica cíclica poliidroxilada e insaturada (Wortmann *et al.*, 2010) e a pentamidina, a qual vem sendo muito aceita por países da América do Sul e África, devido ao seu custo mais baixo e possuindo efeitos colaterais menos severos (Aronson, 2015; Blanco; Nascimento-Júnior, 2017). A anfotericina B e os antimoniais pentavalentes possuem alta taxa de eficácia, mas a alta toxicidade e outros danos que possam ser causados são severos (Blanco; Nascimento-Júnior, 2017). Existe ainda a pentoxifilina, uma droga de ação vasodilatadora utilizada no tratamento de insuficiência vascular periférica (Almeida; Santos, 2011) que, de acordo com recomendações de 2018 da Organização Pan-americana de Saúde (De Abreu Viza, 2019), tem seu papel coadjuvante associado ao antimoniato N-metil glucamina, auxiliando uma cura mais rápida comparado ao tratamento convencional, evitando um segundo ciclo de intervenção, sendo indicada para os portadores da doença com idade acima de 12 anos.

O recurso terapêutico contra a Leishmaniose por meio de vacinas se iniciou no século XX (Singh; Sundar, 2012; Blanco; Nascimento-Júnior, 2017), com a primeira tentativa de proteção em massa de humanos com vacina viva na União Soviética em 1937, obtendo cerca de 80% de infecções imunizantes. Em 1941, foi realizado um estudo mais amplo, com centenas de indivíduos, e a reinoculação confirmou que uma única

lesão era suficiente para proteger o indivíduo contra uma futura reinfecção, e deu-se o nome de "leishmanização", a qual é efetuada expondo certas áreas da pele à picada de mosquitos possivelmente contaminados ou escarificando a pele com material de lesões em atividade e tem como base a observação de que, após a cura da lesão primária da LC, existe a imunidade duradoura contra a reinfecção (Silva *et al.*, 2013). Ainda a respeito da produção das vacinas em humanos, seja para imunoprofilaxia seja para imunoterapia, em virtude de os resultados apresentados até o momento não serem conclusivos, sua utilização no território nacional fica condicionada à demonstração da eficácia pelas pesquisas em andamento. Vários antígenos do parasita estão sendo investigados como candidatos vacinais promissores, por exemplo, parasita vivo atenuado ou morto, proteínas recombinantes de *Leishmania* sp., DNA codificadores de proteínas do parasita até imunomoduladores (Abdian *et al.*, 2011; Zorgi *et al.*, 2020), incluindo as vacinas vivas ou inativadas, frações purificadas de *Leishmania*, antígenos recombinantes, expressão do antígeno e DNA plasmidial de *Leishmania* através de bactéria recombinante (De Lima *et al.*, 2010; Silva *et al.*, 2013). Os empecilhos relacionados ao desenvolvimento de vacinas eficazes contra as leishmanioses são: a complexidade de antígenos, variação de respostas pelo hospedeiro, variabilidade nas espécies do parasita e o custo associado ao desenvolvimento da vacina (SINGH; SUNDAR, 2012).

Teste com vacina de primeira geração para Leishmaniose autoclavada precipitada por ALM (antígeno autoclavado de *L. major*) foi avaliada com BCG (Bacilo de Calmette-Guérin) em um estudo de Fase II com crianças no Sudão e mostrou-se imunogênica, segura e teve conversão positiva do teste cutâneo de Leishmaniose. A segurança e a imunogenicidade foram observadas em 76% dos voluntários humanos que produziram IIFN-γ em resposta ao lisado de *Leishmania* (Luna; Campos, 2020; Palatnik-De-Sousa; Nico, 2020). Uma das primeiras vacinas de segunda geração de proteínas recombinantes testada em humanos foi a LEISH-F1, que chegou à Fase II de ensaios clínicos. Ela é composta por um homólogo de um antioxidante thiol-específico (Thiol Specific Antioxidant) de *L. major*, pela proteína-1 indutora de estresse de *L. major* (LmS-TI1), o fator de inibição e elongação de *L. braziliensis* (LeIF) e associada ao adjuvante MPL-SE. A vacina LEISH-F1+MPL-SE foi eficiente como terapêutica em pacientes com leishmaniose do tipo LC e LCM, bem como demonstrou ser capaz de induzir imunidade protetora em voluntários saudáveis. Sua sucessora foi a vacina LEISH-F2, que tem mais similaridade com a proteína "natural" das espécies selvagens. Após a aprovação dos critérios de segurança e imunogenicidade, a vacina foi avaliada em ensaio de Fase II. Os resultados parciais do ensaio nessa fase foram considerados insatisfatórios quanto à eficácia e o estudo foi interrompido (LUNA; CAMPOS, 2020; MOAFI *et al.*, 2019).

A LEISH-F3 é outra vacina multicomponente formada por Nucleosídeo Hidrolase (NH36) de *L. donovani* e esterol 24-c-metiltransferase (SMT) de *L. infantum* com o adjuvante GLA-SE (glicopiranosil lipídio A), que foi testada num ensaio de Fase I com humanos sadios nos Estados Unidos e mostrou uma robusta resposta imune contra leishmaniose visceral. A vacina mostrou-se segura e foi detectada secreção aumentada de citocinas IFN-γ, TNF-α, IL-2, IL-5 e IL-10. Além disso, em um estudo realizado em Bangladesh também foi encontrada uma forte resposta de citocinas para cada

componente da vacina em pacientes com a doença. Eles exibiram respostas de células CD4 do tipo Th1 ao NH36 e SMT, com secreção de IFN-γ, TNF-αe IL-2 e também IL-5 e IL-10 em ensaios de sangue total (MOAFI *et al*., 2019; LUNA; CAMPOS, 2020; PALATNIK-DE-SOUSA; NICO, 2020).

Grupos de pesquisas em diversos centros, como o Instituto Sabin, estão explorando protótipos de combinações de vacinas que compreendam o recombinante NH36 de *L. donovani*, mas este estudo ainda está numa fase muito inicial de desenvolvimento. Já o grupo Melevaclin (European Multivalent Vaccine for Human Visceral Leishmaniasis) está trabalhando em vacinas tanto baseadas em proteínas recombinantes como em vacinas de DNA para leishmaniose visceral em estudos pré-clínicos (GILLESPIE *et al.*, 2016; LUNA; CAMPOS, 2020).

Conclui-se que, o desenvolvimento de uma vacina eficaz em humanos contra diferentes formas de leishmaniose, é necessária e tem sido recomendada pela OMS como uma ferramenta possível para uma efetiva erradicação da doença (SILVA *et al*., 2013).

MOLÉCULAS DA BIODIVERSIDADE AMAZÔNIA BIOATIVAS PARA LEISHMANIOSE

Além da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), que visa contribuir para a ampliação do acesso ao conhecimento sobre plantas medicinais brasileiras e seu emprego correto na recuperação e manutenção da saúde da população, bem como a exploração sustentável de nossa biodiversidade, o SUS inclui na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) as plantas medicinais entre os Componentes Básicos da Assistência Farmacêutica prioritários à atenção básica, no qual o Ministério da saúde, Estados e Municípios têm responsabilidade de financiamento (DE ABREU VIZA, 2019).

O uso das plantas medicinais é uma prática milenar conhecida pelo homem e contribui para o tratamento de várias doenças, pelo conhecimento popular e por serem fontes de moléculas ativas (Piriz *et al.*, 2014). O desenvolvimento de terapias naturais para tratamento de várias doenças sempre despertou o interesse de pesquisadores. A eficácia dos metabólitos especializados contidos nos extratos de plantas sobre micro-organismos, inclusive do gênero *Leishmania*, é uma boa alternativa para o desenvolvimento de novos medicamentos, diminuindo custos especialmente em países endêmicos e pobres (NASCIMENTO *et al.*, 2007; ORYAN, 2015).

O Brasil é o país que apresenta a maior diversidade de flora do planeta e várias de suas espécies vegetais já foram testadas na busca por compostos com ações microbicidas, anti-inflamatórias e cicatrizantes. Entre as classes de compostos bioativos mais importantes, pode-se citar a dos flavonoides, compostos fenólicos encontrados em diversos vegetais, em quantidades diferentes, como no caju (*Anacardium occidentale*) e o

pequi (*Caryocar brasiliense*). Ambos são característicos da região central do Brasil, também ocorrendo na Amazônia, ricos em fenólicos e seus extratos com grande viabilidade de serem empregados para o desenvolvimento de fitoterápicos (Baptista *et al.*, 2018). Um outro exemplo natural é o uso da papaína, que é uma mistura de enzimas proteolíticas e peroxidades, podendo ser, em gel ou líquida, tendo como poder de ação degradar tecido necrótico e debilitado presente na ferida da leishmaniose, o que também auxilia no desbridamento químico e na cicatrização das lesões (DE SOUZA *et al.*, 2020).

TINGENONA

- Características e origem biossintética

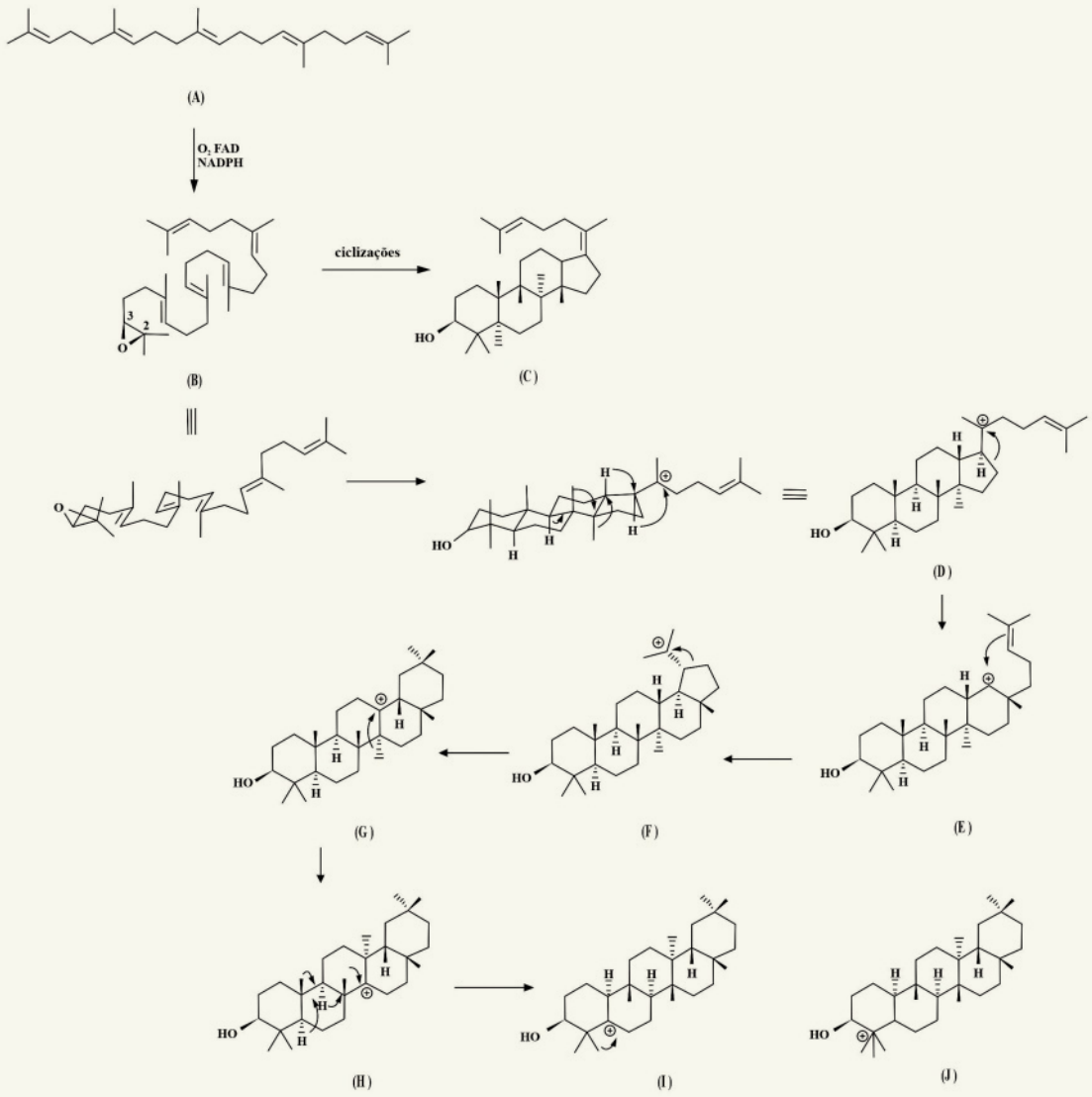
A tingenona é uma substância natural, classificada como um triterpeno quinonametideo, por possuir em sua estrutura 30 carbonos dispostos em cinco anéis de 6 membros. Essa classe de produto naturais é formada por duas moléculas de disfofato de farnesil (FPP), que são unidas para produzir o esqualeno (**A**). O ponto inicial para a biossíntese de triterpenos pentacíclicos, possui o oxidosqualeno (**B**), como intermediário; síntese catalisada pela esqualeno epoxidase (proteína que requer cofatotes de NADPH e oxigênio). Se o oxidosqualeno estiver adequadamente posicionado na superfície da enzima, as estruturas triterpênicas policíclicas formadas podem ser racionalizadas por uma série de ciclizações, mediações por carbocátions, sequências de migrações de grupos de hidreto e de metila e adição eletrofílica adicional para a produção do cátion protosteril terciário (**C**). Mas se o oxidosqualeno for dobrado na superfície da enzima para uma configuração mais ou menos cadeira-cadeira-cadeira-barco ligando-se a outro tipo de enzima ciclase, segue-se o mesmo mecanismo para a formação do estereoisômero, cátion de damarenila (**D**). Com o deslocamento de 1,2-alquil de Wagner-Meerwein, ocorre a expansão do anel de 5 membros para o anel de 6 membros, gerando o cátion bachanerila (**E**). Com a ciclização da ligação dupla tem-se a formação de um anel de 5 membros e o cátion lupenila (**F**). A expansão desse anel de 5 membros (migração; 1,2 de hidreto) produz o cátion oleanila (**G**), que sofre um processo de migração (1,2 de metila) para a formação do cátion taraxarenila (**H**). As migrações posteriores em cadeira de 1,2 hidreto e 1,2 de metila leva a formação do cátion glutinanila (**I**) e por fim o cátion friedelanila (**J**) (Esquema 1) (Dewick, 2002; Silva; Duarte; Vieira Filho, 2014; Nasir Abbas Bukhari; Jantan; Ali Seyed, 2015;). Esse processo básico irá formar algumas das classes mais importantes de triterpenos, como os damaranos, lupanos, oleananos, taraxanos e friedelanos.

- Fontes naturais e bioatividade

A tingenona é encontrada em alguns gêneros da família Celastraceae. Os triterpenos descritos para essa família, de forma geral, são descritos para espécies de *Maytenus*, *Austroplenckia* e *Hippocratea*. Dentre as espécies em que possuem a

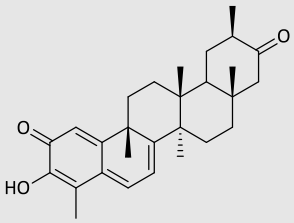
tingenona em sua composição química, pode-se destacar algumas espécies brasileiras: *Maytenus acanthophylla* (Silva *et al*., 2014), *Austroplenckia populnea* (Duarte *et al*., 2002), *Maytenus gonoclada* (Silva *et al*., 2013), *Maytenus guianensis* (Meneguetti *et al*., 2016) e *Maytenus rígida* (NIERO; FALONI DE ANDRADE; CECHINEL FILHO, 2011) (Quadro 1).

Esquema 1. Biossíntese para obtenção dos triterpenos quinonametida.



Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

Quadro 1. Tingenona encontrada em outras espécies da família Celastraceae.

ESTRUTURA QUÍMICA	ESPÉCIES DE CELASTRACEAE	REFERÊNCIA
	*Tripterygium regelii*	(SEO *et al.*, 2011)
	Salacia petenensis	(SETZER *et al.*, 2001)
	Maytenus vitis-idaea	(DE ALMEIDA *et al.*, 2010)
	Salacia campestri	(LIÃO, 1994)
	Maytenus ilicifolia	(SANTOS, 2010)
	Maytenus chuchuhuasca	(FILHO *et al.*, 2002)
	Maytenus retusa	(ORAMAS-ROYO *et al.*, 2010)
	Maytenus chuchuhuasca	(MORITA *et al.*, 2008)
	Kokoona ochracea	(NGASSAPA *et al.*, 1994)

Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

Tingenona e a leishmaniose.

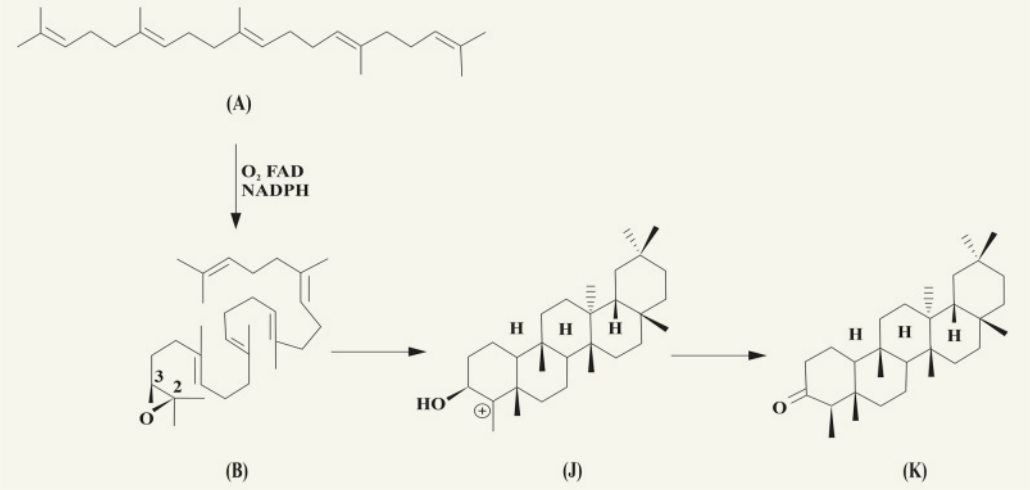
A planta de espécie *Maytenus guianensis* foi estudada frente ao potencial antileishmania de seus compostos isolados. As analises in vitro anti-*Leishmania amazonenses* foram avaliadas por contagem direta de promastigotas, sendo a 22β-hidroxitingenona mais ativa, com 100% de inibição, enquanto o ensaio de MTT indicou citotoxicidade> 90% (MENEGUETTI *et al.*, 2016).

PRISTIMERINA

- Características e origem biossintética

A pristimeria e seus derivados são classificados como triterpenos pentacíclicos, assim como a tingenona por possuírem em sua estrutura 30 carbonos. A biossíntese dessa classe de triterpenos é descrita na Seção 4.1.1, é iniciada pela síntese catalisada pela esqualeno epoxidase em que possui o oxidosqualeno (**B**) como intermediário. A via cátion damarenila é responsável pela mais diversa síntese para obtenção de triterpenos pentacíclicos, com posteriores rearranjos de diferentes cátions intermediários, expansão do anel e migração de metilas e hidretos. A friedelina sintase tem capacidade de produzir a friedelina (**K**) por rearranjos e desprotonação, para a formação de uma cetona. A friedelina é a precursora dos quinonametídeos triterpênicos como a pristimerina (Esquema 2) (CORSINO *et al.*, 2000; WANG, Z. *et al.*, 2010).

Esquema 2. Mecanismo simplificado para a produção da friedelanila.

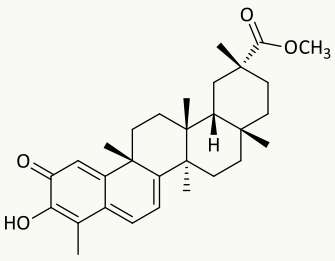


Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

Fontes naturais e bioatividade

A pristimerina foi estudada pela primeira vez em 1951, após um estudo químico realizado com uma espécie de Celastraceae oriunda da Índia, *Pristimeria indica*, o que culminou no isolamento de cristais em forma de agulhas alaranjadas. Este terpenoide está exclusivamente presente em membros da família Celastraceae e sendo assim, são considerados marcadores químicos desta família. Ao longo dos anos, a pristimerina foi encontrada em outros membros da família Celastraceae, como pode ser observado no Quadro 2 (GONZÁLEZ *et al.*, 2000).

Quadro 2. Pristimerina encontrada em membros da família Celastraceae.

ESTRUTURA QUÍMICA	ESPÉCIES DE CELASTRACEAE	REFERÊNCIA
	*Tripterygium regelii*	(SEO *et al.*, 2011)
	Maytenus vitis-idaea	(WU, C.-C. *et al.*, 2005)
	Salacia campestri	(DE ALMEIDA *et al.*, 2010)
	Maytenus ilicifolia	(LIÃO, 1994)
	Maytenus chuchuhuasca	(FILHO *et al.*, 2002)
	Maytenus retusa	(ORAMAS-ROYO *et al.*, 2010)
	Reissantia buchanani	(CHANG, F.-R. *et al.*, 2003)

Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

A bioatividade da pristimerina é relatada em diferentes estudos. Após isolamento a partir de espécie *Celastrus hypoleucus*, a pristimerina inibiu o crescimento micelial de alguns fungos, sendo mais potente para *Rhizoctonia solani in vitro em* 83,6% *in vitro*, a 10 µg/ml. Além disso, nos testes in vivo a pristimerina exibiu efeito preventivo de 96,7% (100 µg/ml) e curativo de 66,5% (100 µg/ml) contra o oídio do trigo (LUO *et al.*, 2005).

O tratamento com pristimerina diminuiu a proliferação celular de três células do câncer pancreático, BxPC-3, PANC-1 e AsPC-1 de maneira dependente da dose e do tempo. Além disso, a pristimerina induziu a parada do ciclo celular na fase G1, a morte celular por apoptose e potencializa o efeito citotóxico da gencitabina em células de câncer pancreático (Wang *et al.*, 2012). A pristimerina inibiu a proliferação e a apoptose induzida em linhagens de adenocarcinoma ductal pancreático (PDA) MiaPaCa-2 e Panc-1, como identificado pelo aumento da ligação à anexina V e clivagem de PARP-1 e procaspases -3, -8 e -9 (Deeb *et al.*, 2014). Na análise de sua citotoxidade, a pristimerina inibiu a síntese de DNA e desencadeou apoptose em células HL-60. Apresentou inibição a topoisomerase II, mas não influenciou a topoisomerase I e mostrou atividade contra as linhagens celulares K-562, SF-295, HCT-8 e MDA/MB-435, com valores de IC_{50} entre de 0,55 µM a 3,20 µM. Para a linhagem celular MDA/MB-435, a dosagem necessária para o efeito de IC_{50} foi maior do que o administrado para o medicamento de referência. Para células mononucleares do sangue periférico (PMC), apresentou toxicidade, não apresentando seletividade (DA COSTA *et al.*, 2008).

Pristimerina e Leishmaniose

A ação da pristimerina frente a leishmaniose é relatada em alguns trabalhos científicos. Ensaio antileishmania com pristimerina realizado nas promastigotas de uma cepa de vacina de referência da OMS para *Leishmania major* apresentou inibição de capacidade de perfuração de linfócitos de sangue periférico humano quando estimulados pelo mitógeno fitohemaglutinina (teste PHA). Os valores de IC_{50} (6,8 ± 0,8 µg/ml) contra o *Leishmania major* se mostrou eficaz embora menos ativa do que as drogas convencionais em uso (Khalid *et al.*, 2007). Em outro estudo, a pristimerina foi testada contra os Trypanosomatidae *Leishmania amazonenses, Leishmania chagasi* e *Trypanosoma cruzi*, agentes etiológicos de leishmaniose e doença de Chagas, respectivamente. A pristimerina exibiu uma atividade leishmanicida *in vitro* contra promastigotas e amastigotas com valores de concentração inibitória de 50% (IC_{50}) inferiores a 0,88 nM. O triterpeno pentalocíclico apresentou IC_{50} menor que 0,3 nM contra epimastigotas de *Trypanosoma cruzi*. Os Índices de Seletividades (IS) baseado em macrófagos BALB/c para *L. amazonensis* e *L. chagasi* foram 193,63 e 23,85 para pristimerina, indicando que o composto apresentou alta seletividade para *Leishmania sp* (DOS SANTOS *et al.*, 2013).

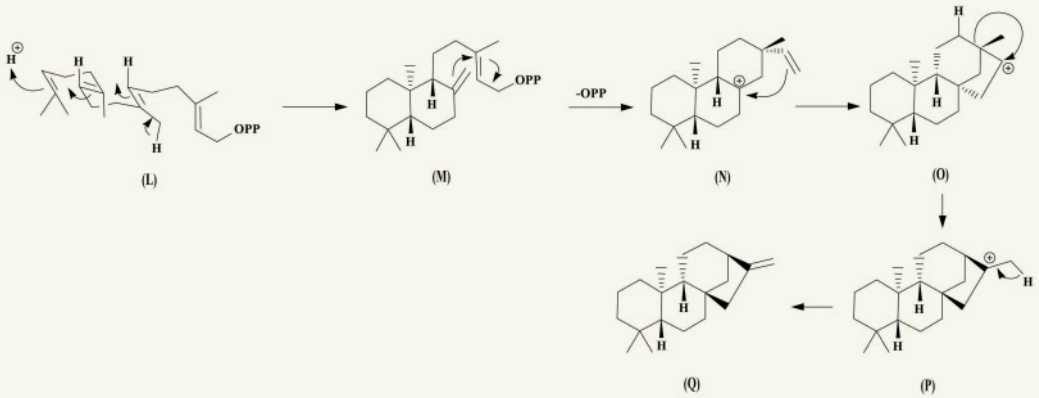
CAURANOS

- Características e origem biossintética

Os cauranos são uma classe de compostos do tipo diterpeno, muito descritos como metabólitos especializados presentes em diversas plantas. Daremos destaque

para esta classe no presente tópico, em que deriva o composto *ent*-caura-16-eno-7-*β*-*o*-*β*-D-glucopiranosideo. Biossinteticamente, os cauranos ocorrem a partir reações de ciclização do difosfato de geranilgeranil (GGPP), precursor para a síntese de diterpenos, formando rearranjos moleculares mediados por enzima e produção de carbocátions (**L**). A sequência de ciclizações com posterior protonação do GGPP, termina com a perda de um próton de metil, para obtenção (-)-copalil difosfato sintase, composto que levará a formação do *ent-caurano* (**B**). Com a perda do grupo de saída, difosfato (OPP), ocorre uma ação alílica que com a ciclização adicional do alceno origina-se o cabocátion pimarenil (**N**). Consequentemente, a ciclização do alceno leva a formação do cátion beieranil, um cabocátion secundário (**O**). Posteriormente, com o deslocamento do alquinil, em que o cátion secundário é convertido em cátion terciário, forma o cátion cauranil (**P**). Por fim, a perda da metila do cauranil produz a ligação dupla exocíclica do *ent*-caurano (**Q**) (Esquema 3) (DEWICK, 2002; BARBOSA; VEGA, 2017).

Esquema 3. Mecanismo para formação do diterpeno do tipo caurano.



Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

Cauranos e a Leishmaniose

O *ent*-caura-16-eno-7-*β*-*O*-*β*-D-glucopiranosideo (Figura 1), um *ent*-caurano glicosilado isolado da espécie *Xylopia excellens* (Annonaceae) foi testado para a atividade antileshimania apresentando valores de IC_{50} 15,23 ± 0,64 µg/mL contra formas promastigotas de *Leishmania amazonenses*. Além disso, também foram observados os valores de citotoxicidade contra macrófagos J774A1, de CC_{50} 29,97 ± 2,72 µg/mL e SI 1,96, indicando que maior seletividade contra os parasitas do que contra os macrófagos peritoneais (DE ALENCAR *et al.*, 2018).

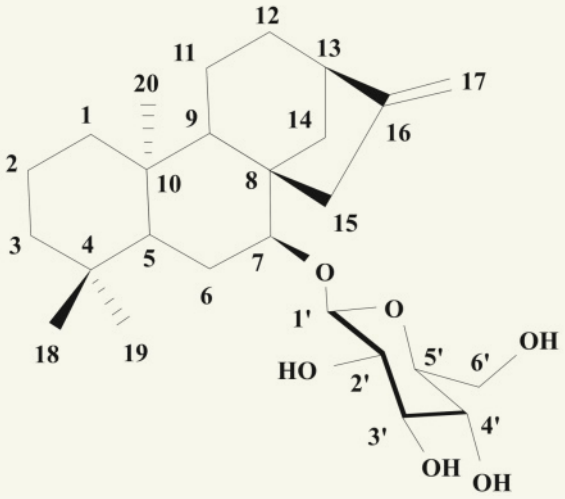
LIRIODENINA

- Fontes naturais e bioatividade

A liriodenina (Figura 2), um alcaloide oxoarpofínico, foi isolado pela primeira vez de *Liriodendron tulipifera*, e foi subsequentemente extraído de espécies de plantas de

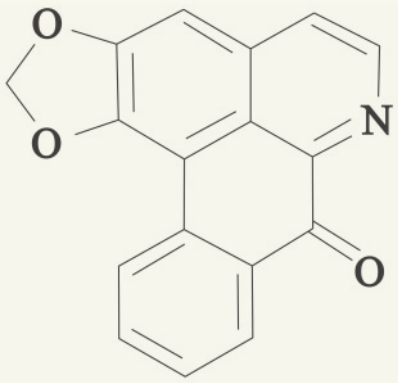
outros gêneros (WAECHTER *et al.*, 1999), sendo encontrado nas famílias de Magnoliaceae, Annonaceae, Rutaceae, Monimiaceae e Menispermaceae (BENTLEY, 2001; HSIEH *et al.*, 2005; LAN *et al.*, 2003; LIN *et al.*, 1994; NISSANKA *et al.*, 2001; WOO *et al.*, 1997; WU *et al.*, 1990).

Figura 1. Estrutura do composto *ent*-caur-16-en-7-*β*-*O*-*β*-D-glucopiranosideo.



Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

Figura 2. Estrutura química da liriodenina.



Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

Este alcaloide tem uma ampla gama de atividades farmacológicas, como a atividade contra bactérias gram-positivas (Waechter *et al.*, 1999; Camacho *et al.*, 2000; CHANG *et al.*, 2004; Rahman *et al.*, 2005; Del Rayo Li *et al.*, 2009; Mohamed; Hassan;

Ibrahim, 2010), antifúngico (Hufford; Sharma; Oguntimein, 1980; Khan; Kihara; Omoloso, 2002), antitumoral (Chen *et al.*, 2008; Chen *et al.*, 2013; Liu *et al.*, 2009), atividade antiarrítmica (Chang *et al.*, 1996; Chang. *et al.*, 2001; Chang. *et al.*, 2004), atividade antiviral (Mohamed *et al.*, 2010) e ações antiplaquetárias (CHEN *et al.*, 1997; PYO; YUN-CHOI; HONG, 2003).

Liriodenina e a leishmaniose

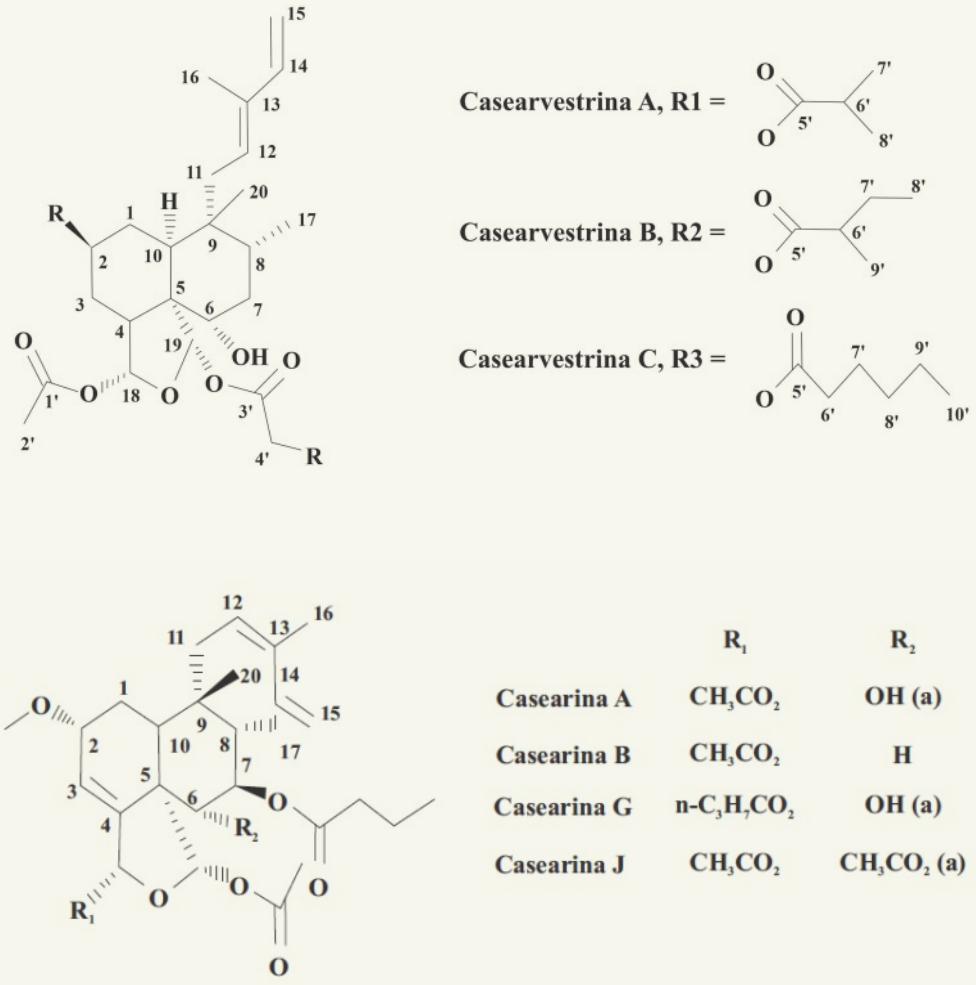
O mecanismo de ação da maioria dos alcaloides para a Leishmaniose ainda não está claro, talvez por causa da grande variedade de produtos químicos presentes neste grupo de compostos. A importância que esses bioprodutos específicos como drogas potenciais contra o parasita Leishmania indica que o desenvolvimento de um alcaloide leishmanicida ou seus análogos tem um impacto positivo no tratamento da doença (DA SILVA *et al.*, 2018).

Espécies da família Annonaceae tiveram seus alcalóides isolados e investigados por suas atividades leishmanicidas. A liriodenina extraída das raízes e da casca de *Annona spinescens* e *Annona foetida* exibiram atividade antileishmania *in vitro* contra promastigotas de *L. braziliensis* (IC_{50} 34,8 µmol) (Costa *et al.*, 2006). Extratos de folhas e sementes de *Annona mucosa* mostraram atividade contra diferentes espécies de *Leishmania* com valores de IC_{50} entre 9,32 ± 0,56 e 170,15 ± 1,46 µg/mL, nos testes em promastigotas. A citotoxicidade foi avaliada em macrófagos peritoniais murinos. Liriodenina foi isolada de folhas e foi avaliada para atividade leishmanicida (IC_{50} 1,43 ± 0,58 µg/mL) contra *L. Amazonenses*. Apesar da elevada citotoxicidade em macrófagos (CC_{50} 19,11 ± 1,06 µg/mL), mostrou um bom índice de seletividade (IS 5,93 a 1,54) entre as amostras avaliadas (DE LIMA *et al.*, 2012).

OUTRAS MOLÉCULAS DA BIODIVERSIDADE AMAZÔNICA ATIVAS PARA LEISHMANIOSE

Em busca de tratamentos contra a leishmaniose, diferentes estudos têm sido realizados na obtenção de compostos naturais extraídos de plantas da Região Amazônica que sejam eficazes e que apresentem reduzida toxicidade para a espécie humana. Estudos iniciados na década dos anos 2000 demonstram que extratos da espécie *C. sylvestris*, citada na RENISUS, apresentou um IC_{50} de extratos hexânicos do cerne, da casca do caule e o extrato etanólico da casca da raiz de 0,3 µg/mL, 0,2 µg/mL e 0,1 µg/mL, respectivamente, contra *Leishmania donovani* (Mesquita *et al.*, 2005). Tal extrato é rico em compostos diterpênicos como casearvestrina A, casearvestrina B, casearvestrina C, casearina A, casearina B, casearina G e casearina J (Figura 3), que agem nos esgotamento dos gradientes iônicos, efluxo de nutrientes e outros componentes citoplasmáticos, provocando a "quebra" osmótica, ocasionando a morte celular (OBERLIES *et al.*, 2002; BOU *et al.*, 2014).

Figura 3. Estruturas químicas dos diferentes diterpenos casearvestrina e casearina.



	R_1	R_2
Casearina A	CH_3CO_2	OH (a)
Casearina B	CH_3CO_2	H
Casearina G	n-$C_3H_7CO_2$	OH (a)
Casearina J	CH_3CO_2	CH_3CO_2 (a)

Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

Os extratos hexânico e metanólico de folhas da espécie *L. pubescens* foram testados frente a *Leishmania amazonenses*, obtendo IC_{50} de 3,5µg/mL e 3,9µg/mL respectivamente. Os compostos bioativos presentes no extrato responsáveis pela inibição foram o sitosterol, um fitoesterol com estrutura química similar ao colesterol, e o fitol, um ácool diterpênico acíclico. O sitosterol foi capaz de reduzir em 70% as formas promastigotas de *L. amazonenses*, promovendo a endoreduplicação e promovendo a dinâmica dos microtúbulos do fuso por meio de vias de sinalização. Já o fitol demonstrou a indução de apoptose (TORRES-SANTOS *et al.*, 2004).

REFERÊNCIAS

ABDIAN, N. *et al.* Evaluation of DNA/DNA and prime-boost vaccination using LPG3 against Leishmania major infection in susceptible BALB/c mice and its antigenic properties in human leishmaniasis. **Experimental parasitology,** v. 127, n. 3, p. 627-636, 2011.

ALMEIDA, O. L. S.; SANTOS, J. B. Avanços no tratamento da leishmaniose tegumentar do novo mundo nos últimos dez anos: uma revisão sistemática da literatura. **Anais brasileiros de dermatologia,** v. 86, n. 3, p. 497-506, 2011.

ALVES, C. F. *et al.* American tegumentary leishmaniasis: effectiveness of an immunohistochemical protocol for the detection of Leishmania in skin. **PLoS One,** v. 8, n. 5, p. e63343, 2013.

ARONSON, J. K. **Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions**. Elsevier, ISBN 0444537163. 2015.

BAPTISTA, A. *et al*. Antioxidant and antimicrobial activities of crude extracts and fractions of cashew (Anacardium occidentale L.), cajui (Anacardium microcarpum), and pequi (Caryocar brasiliense C.): a systematic review. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity,** v. 2018, 2018.

BARBOSA, L. T. C.; VEGA, M. R. G. Diterpenos do Gênero Xylopia. **Revista Virtual de Química,** v. 9, n. 4, 2017.

BENTLEY, K. W. β-Phenylethylamines and the isoquinoline alkaloids. **Natural product reports,** v. 18, n. 2, p. 148-170, 2001.

BERNARDINO, M. D. G. D. S. *et al.* High seroprevalence and associated factors for visceral leishmaniasis in dogs in a transmission area of Paraíba state, Northeastern Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária,** v. 29, 2020.

BEZERRA, W. S. **A busca de fármacos para tratamento da Tripanossomíase Americana: 103 anos de negligência**. 2012.

BLANCO, V. R.; NASCIMENTO-JÚNIOR, N. M. Leishmaniose: Aspectos gerais relacionados com a doença, o ciclo do parasita, fármacos disponíveis, novos protótipos e vacinas. **Rev Virtual Quim,** v. 9, n. 3, p. 861-876, 2017.

BOU, D. D. *et al.* Antiparasitic activity and effect of casearins isolated from Casearia sylvestris on Leishmania and Trypanosoma cruzi plasma membrane. **Phytomedicine,** v. 21, n. 5, p. 676-681, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de vigilância em saúde [Internet]**, 2017.

CHANG, G. J. *et al*. Electrophysiological mechanisms for antiarrhythmic efficacy and positive inotropy of liriodenine, a natural aporphine alkaloid from Fissistigma glaucescens. **British journal of pharmacology,** v. 118, n. 7, p. 1571-1583, 1996.

CHANG, K. C. *et al.* Mechanical effects of liriodenine on the left ventricular-arterial coupling in Wistar rats: pressure-stroke volume analysis. **British journal of pharmacology,** v. 133, n. 1, p. 29-36, 2001.

CHANG, W.-L. *et al* The vascular and cardioprotective effects of liriodenine in ischemia–reperfusion injury via NO-dependent pathway. **Nitric Oxide,** v. 11, n. 4, p. 307-315, 2004.

CHEN, C.-Y. *et al*. (–)-Anonaine induces apoptosis through Bax-and caspase-dependent pathways in human cervical cancer (HeLa) cells. **Food and chemical toxicology,** v. 46, n. 8, p. 2694-2702, 2008.

CHEN, C.-Y.; *et al*. Review on pharmacological activities of liriodenine. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology,** v. 7, n. 18, p. 1067-1070, 2013.

CHEN, K.-S. *et al*. Bioactive alkaloids from Illigera luzonensis. **Journal of natural products,** v. 60, n. 6, p. 645-647, 1997.

CORSINO, J. *et al*. Biosynthesis of friedelane and quinonemethide triterpenoids is compartmentalized in Maytenus aquifolium and Salacia campestris. **Phytochemistry,** v. 55, n. 7, p. 741-748, 2000.

COSTA, C. H. N. How effective is dog culling in controlling zoonotic visceral leishmaniasis? A critical evaluation of the science, politics and ethics behind this public health policy. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical,** v. 44, n. 2, p. 232-242, 2011.

COSTA, E. V. *et al*. A Pyrimidine-β-carboline and Other Alkaloids from Annona f oetida with Antileishmanial Activity. **Journal of natural products,** v. 69, n. 2, p. 292-294, 2006.

DA COSTA, P. M. *et al*. Antiproliferative activity of pristimerin isolated from Maytenus ilicifolia (Celastraceae) in human HL-60 cells. **Toxicology in vitro,** v. 22, n. 4, p. 854-863, 2008.

DA SILVA, B. J. M. *et al*. Medicinal plants from the Brazilian Amazonian region and their antileishmanial activity: a review. **Journal of integrative medicine,** v. 16, n. 4, p. 211-222, 2018.

DA SILVA SATO, S. A. *et al*. Recursos Intangíveis e Desenvolvimento Sustentável na Amazônia: Experiência de Inovação Social Reca. **Vivências,** v. 17, n. 32, p. 305-330, 2021.

DE ABREU VIZA, G. Plantas Medicinais e Leishmaniose Cutânea: Uma Revisão. **Revista Cereus,** v. 11, n. 4, p. 84-98, 2019.

DE ALENCAR, D. C. *et al*. Antileishmanial Activity of a New ent-Kaurene Diterpene Glucoside Isolated from Leaves of Xylopia excellens RE Fr.(Annonaceae). **Records of Natural Products,** v. 12, n. 2, p. 190, 2018.

DE LIMA, J. P. *et al*. In vitro antileishmanial and cytotoxic activities of Annona mucosa (Annonaceae). **Rev Virtual Quim,** v. 4, n. 6, p. 692-702, 2012.

DE LIMA, V. M. F.; *et al*. Diminished CD4+/CD25+ T cell and increased IFN-γ levels occur in dogs vaccinated with Leishmune® in an endemic area for visceral leishmaniasis. **Veterinary immunology and immunopathology,** v. 135, n. 3-4, p. 296-302, 2010.

DE SOUZA, C. *et al*. Atualização sobre o uso de Papaína em feridas. **Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde**, 2020.

DEEB, D. *et al*. Pristimerin, a quinonemethide triterpenoid, induces apoptosis in pancreatic cancer cells through the inhibition of pro-survival Akt/NF-κB/mTOR signaling proteins and anti-apoptotic Bcl-2. **International journal of oncology,** v. 44, n. 5, p. 1707-1715, 2014.

DEL RAYO CAMACHO, M. *et al*. Oxoaporphine alkaloids and quinones from Stephania dinklagei and evaluation of their antiprotozoal activities. **Planta medica,** v. 66, n. 05, p. 478-480, 2000.

DEWICK, P. M. **Medicinal natural products: a biosynthetic approach**. John Wiley & Sons, 2002. ISBN 0471496413.

DOS SANTOS, V. A. *et al*. Antiprotozoal activity of quinonemethide triterpenes from Maytenus ilicifolia (Celastraceae). **Molecules,** v. 18, n. 1, p. 1053-1062, 2013.

DUARTE, L. P. *et al*. Anti-trypanosomal activity of pentacyclic triterpenes isolated from Austroplenckia populnea (Celastraceae). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo,** v. 44, n. 2, p. 109-112, 2002.

FIGUEREDO, F. G. *et al*. Avaliação das potenciais atividades tripanocida e antileishmania do extrato de folhas de *Piper arboreum* (Piperaceae) e de suas frações. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada,** v. 35, n. 1, 2014.

GIL, E. D. S. *et al*. Produtos naturais com potencial leishmanicida. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada,** v. 29, n. 3, 2008.

GILLESPIE, P. M. *et al*. Status of vaccine research and development of vaccines for leishmaniasis. **Vaccine,** v. 34, n. 26, p. 2992-2995, 2016.

GONZÁLEZ, A. *et al*. Ethnobotanical uses of Celastraceae. Bioactive metabolites. In: (Ed.). **Studies in natural products chemistry,** v.23, 2000. p.649-738.

HSIEH, T.-J. *et al*. Liriodenine inhibits the proliferation of human hepatoma cell lines by blocking cell cycle progression and nitric oxide-mediated activation of p53 expression. **Food and chemical toxicology,** v. 43, n. 7, p. 1117-1126, 2005.

HUFFORD, C. D.; SHARMA, A. S.; OGUNTIMEIN, B. O. Antibacterial and antifungal activity of liriodenine and related oxoaporphine alkaloids. **Journal of pharmaceutical sciences,** v. 69, n. 10, p. 1180-1183, 1980.

IZOLANI, F. I.; TYBUSCH, J. S. **A Preservação Da Sociobiodiversidade Na Amazônia: o Mito do Progresso e da Igualdade**. p. 187-207, 2020.

KHALID, S. A. *et al*. Isolation and characterization of pristimerin as the antiplasmodial and antileishmanial agent of *Maytenus senegalensis* (Lam.) Exell. **Arkivoc,** v. 2007, n. 9, p. 129-134, 2007.

KHAN, M.; KIHARA, M.; OMOLOSO, A. Antimicrobial activity of *Michelia champaca*. **Fitoterapia,** v. 73, n. 7-8, p. 744-748, 2002.

LAN, Y.-H. *et al*. Cytotoxic Styrylpyrones from Goniothalamus a muyon. **Journal of natural products,** v. 66, n. 4, p. 487-490, 2003.

LI, C. *et al*.Bioactive constituents of the stem bark of Mitrephora glabra. **Journal of natural products,** v. 72, n. 11, p. 1949-1953, 2009.

LIN, C.-H. *et al*. Pharmacological characteristics of liriodenine, isolated from Fissistigma glaucescens, a novel muscarinic receptor antagonist in guinea-pigs. **British journal of pharmacology,** v. 113, n. 1, p. 275, 1994.

LIU, Y.-C. *et al*. Divalent later transition metal complexes of the traditional chinese medicine (TCM) liriodenine: coordination chemistry, cytotoxicity and DNA binding studies. **Dalton Transactions**, n. 48, p. 10813-10823, 2009.

LUNA, E. J. D. A.; CAMPOS, S. R. D. S. L. D. C. Vaccine development against neglected tropical diseases. **Cadernos de Saúde Pública,** v. 36, p. e00215720, 2020.

LUO, D. Q. *et al*. Antifungal properties of pristimerin and celastrol isolated from Celastrus hypoleucus. **Pest Management Science: formerly Pesticide Science,** v. 61, n. 1, p. 85-90, 2005.

MARTINS, M. B.; JARDIM, M. A. G. Reflexões Em Biologia Da Conservação. **Belém: Museu Paraense Emílio Goeldi**, 2020.

MENEGUETTI, D. U. D. O. *et al*. Screening of the in vitro antileishmanial activities of compounds and secondary metabolites isolated from Maytenus guianensis Klotzsch ex Reissek (Celastraceae) chichuá Amazon. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical,** v. 49, n. 5, p. 579-585, 2016.

MESQUITA, M. L. D. *et al*. Antileishmanial and trypanocidal activity of Brazilian Cerrado plants. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz,** v. 100, n. 7, p. 783-787, 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. **Série A. Normas e Manuais Técnicos**, 2006.

MOAFI, M. *et al*. Leishmania Vaccines Entered in Clinical Trials: A Review of Literature. **Int J Prev Med,** v. 10, p. 95, 2019.

MOHAMED, S.; HASSAN, E.; IBRAHIM, N. Cytotoxic and antiviral activities of aporphine alkaloids of Magnolia grandiflora L. **Natural product research,** v. 24, n. 15, p. 1395-1402, 2010.

NASCIMENTO, P. F. *et al*. Atividade antimicrobiana dos óleos essenciais: uma abordagem multifatorial dos métodos. **Revista Brasileira de Farmacognosia,** v. 17, n. 1, p. 108-113, 2007.

NASIR ABBAS BUKHARI, S.; JANTAN, I.; ALI SEYED, M. Effects of plants and isolates of Celastraceae family on cancer pathways. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents),** v. 15, n. 6, p. 681-693, 2015.

NIERO, R.; FALONI DE ANDRADE, S.; CECHINEL FILHO, V. A review of the ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of plants of the Maytenus genus. **Current Pharmaceutical Design,** v. 17, n. 18, p. 1851-1871, 2011.

NISSANKA, A. P. *et al*. Antimicrobial alkaloids from Zanthoxylum tetraspermum and caudatum. **Phytochemistry,** v. 56, n. 8, p. 857-861, 2001.

OBERLIES, N. H. *et al*. Novel bioactive clerodane diterpenoids from the leaves and twigs of Casearia sylvestris. **Journal of Natural Products,** v. 65, n. 2, p. 95-99, 2002.

ORYAN, A. Plant-derived compounds in treatment of leishmaniasis. **Iranian journal of veterinary research,** v. 16, n. 1, p. 1, 2015.

PALATNIK-DE-SOUSA, C. B.; NICO, D. The delay in the licensing of protozoal vaccines: a comparative history. **Frontiers in immunology,** v. 11, p. 204, 2020.

PIRIZ, M. A. *et al*. Plantas medicinais no processo de cicatrização de feridas: uma revisão de literatura. **Revista brasileira de plantas medicinais,** v. 16, n. 3, p. 628-636, 2014.

PRADO, R. B. Serviços ecossistêmicos: estado atual e desafios para a pesquisa na Amazônia. **Embrapa Solos-Artigo em periódico indexado (ALICE)**, 2021.

PYO, M. K.; YUN-CHOI, H. S.; HONG, Y.-J. Antiplatelet activities of aporphine alkaloids isolated from leaves of Magnolia obovata. **Planta medica,** v. 69, n. 03, p. 267-269, 2003.

RAHMAN, M. M. *et al*. Antibacterial and cytotoxic compounds from the bark of Cananga odorata. **Fitoterapia,** v. 76, n. 7-8, p. 758-761, 2005.

SANTOS, E. F. M. D. **Bionomia de Migonemyia migonei (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae) em condições experimentais**. 2019.

SILVA, F. C.; DUARTE, L. P.; VIEIRA FILHO, S. A. Celastráceas: fontes de triterpenos pentacíclicos com potencial atividade biológica. 2014.

SILVA, F. C. *et al*. Algistatic effect of a quinonamethide triterpene on Microcystis novacekii. **Journal of applied phycology,** v. 25, n. 6, p. 1723-1728, 2013.

SILVA, K. L. O. *et al*. Vacinas Contra Leishmaniose: Uma Revisão. **Archives of health investigation,** v. 2, n. 4, 2013.

SINGH, B.; SUNDAR, S. Leishmaniasis: vaccine candidates and perspectives. **Vaccine,** v. 30, n. 26, p. 3834-3842, 2012.

TORRES-SANTOS, E. *et al*. Antileishmanial activity of isolated triterpenoids from Pourouma guianensis. **Phytomedicine,** v. 11, n. 2-3, p. 114-120, 2004.

VASCONCELOS, J. M. *et al*. Leishmaniose tegumentar americana: perfil epidemiológico, diagnóstico e tratamento. **RBAC,** v. 50, n. 3, p. 221-7, 2018.

WAECHTER, A. I. *et al*. Antiprotozoal activity of aporphine alkaloids isolated from Unonopsis buchtienii (Annonaceae). **Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives,** v. 13, n. 2, p. 175-177, 1999.

WANG, Y. *et al*. Pristimerin causes G1 arrest, induces apoptosis, and enhances the chemosensitivity to gemcitabine in pancreatic cancer cells. **PloS one,** v. 7, n. 8, p. e43826, 2012.

WANG, Z. *et al*. Cloning and characterization of oxidosqualene cyclases from Kalanchoe daigremontiana: enzymes catalyzing up to 10 rearrangement steps yielding friedelin and other triterpenoids. **Journal of Biological Chemistry,** v. 285, n. 39, p. 29703-29712, 2010.

WOO, S. H. *et al*. Inhibition of topoisomerase II by liriodenine. **Biochemical pharmacology,** v. 54, n. 4, p. 467-473, 1997.

WORTMANN, G. *et al*. Lipsosomal amphotericin B for treatment of cutaneous leishmaniasis. **The American journal of tropical medicine and hygiene,** v. 83, n. 5, p. 1028-1033, 2010.

WU, Y.-C. *et al*. Two new natural azafluorene alkaloids and a cytotoxic aporphine alkaloid from Polyalthia longifolia. **Journal of natural products,** v. 53, n. 5, p. 1327-1331, 1990.

ZORGI, N. E. *et al*. Leishmania infantum transfected with toxic plasmid induces protection in mice infected with wild type L. infantum or L. amazonensis. **Molecular Immunology,** v. 127, p. 95-106, 2020.

CAPÍTULO 9

BIOMOLÉCULAS NATURAIS E OBESIDADE

- Adley Antonini Neves de Lima
- Livia Christine Ribeiro Hilgenberg
- Rosilene Gomes da Silva Ferreira
- Ozanildo Vilaça Do Nascimento
- Emerson Silva Lima.

RESUMO

A obesidade é um agravo que se torna a cada dia um problema maior para a saúde pública em todo mundo. Não são raros os países que já apresentam de 30 a 50% de sua população adulta com sobrepeso ou mesmo com graus variáveis de obesidade. O controle da obesidade se dar principalmente por meio de hábitos alimentares saudáveis, exercícios e em último caso, através de algumas opções farmacológicas disponíveis no mercado. Essas opções terapêuticas são escassas e muitas das vezes com graves efeitos colaterais, incluindo a dependência farmacológica. Os produtos naturais podem se tornar uma opção interessante para o desenvolvimento de medicamentos ou nutracêuticos para o controle da obesidade. Neste capítulo são apresentadas as evidências científicas de 04 moléculas isoladas de plantas sobre o controle ou tratamento da obesidade. São apresentados resultados in vitro, in vivo e algumas evidências de estudos clínicos utilizando estes ativos. Foram escolhidas as moléculas α e β- Amirenona, lupeol, luteolina e ácido ferúlico. A partir da análise dos resultados conclui-se que faltam maiores evidências para utilização da maior parte dos ativos no controle da obesidade, principalmente no que se refere a estudos clínicos. Apesar disso, diversos estudos não clínicos já publicados apresentam evidências que estas moléculas podem ser promissoras no desenvolvimento de medicamentos ou nutracêuticos para o controle ou tratamento da obesidade.

PALAVRAS-CHAVE

Obesidade, α e β- Amirenona, lupeol, luteolina, ácido ferúlico.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a obesidade como um acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal que pode atingir graus capazes de afetar a saúde. A prevalência da obesidade em nível mundial tem aumentado dramaticamente nas últimas décadas, sendo, por isso, considerada pela OMS, como a epidemia global do século XXI. Dados recentes do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), apontam que 1 em cada 4 brasileiros adultos apresenta algum grau de obesidade, que é

maior entre as mulheres e vem crescendo entre crianças e adolescentes. Previsões da OMS também apontam que caso não sejam adotadas medidas preventivas eficientes, 50% da população mundial pode ser obesa em 2025.

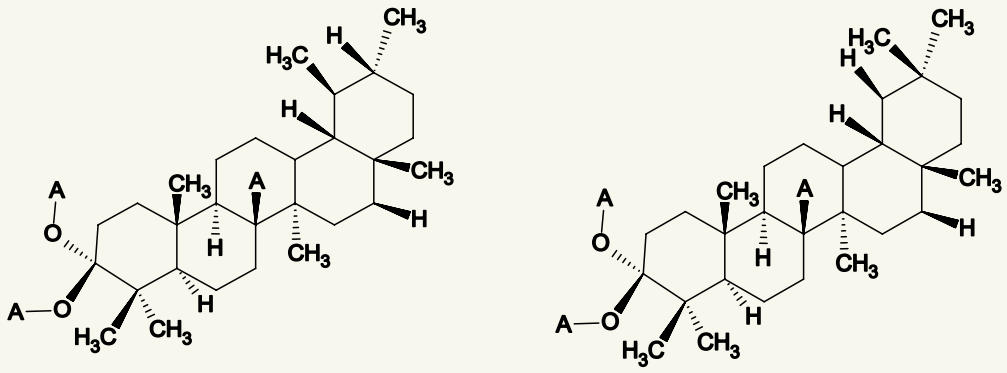
Um outro aspecto relevante e importante relacionado à obesidade é a escassez de opções terapêuticas seguras para tratamento. Existem poucos medicamentos disponíveis no mercado capazes de tratar de forma eficaz e segura a obesidade. Neste sentido as indústrias farmacêuticas veem no desenvolvimento de drogas capazes de atuarem no controle da obesidade, um vasto campo de pesquisa e desenvolvimento. Nesse sentido, o estudo de moléculas naturais, teoricamente menos tóxicas, pode ser um campo bastante promissor no desenvolvimento de novas drogas para tratamento da obesidade.

Nesse sentido, o objetivo deste capítulo foi apresentar um levantamento da literatura de 4 moléculas naturais, as quais podem ser extraídas de plantas amazônicas, sobre estudos voltados à prevenção ou tratamento da obesidade. As moléculas escolhidas foram os isômeros α e β- amirenona, a luteolina, o lupeol e o ácido ferúlico.

α e β- Amirenona

Os isômeros α-amirenona e β-amirenona (Figura 1), são derivados triterpênicos das séries ursano e oleanano, quimicamente caracterizados com seis unidades de isopreno e um total de 30 átomos de carbono (Teng *et al.,* 2018). Também podem ser sintetizados por oxidação a partir de compostos principais α e β-amirinas.

Figura 1: Estruturas químicas de α e β-amirenonas.



Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

Os triterpenos derivados de esqueleto ursa-12-eno e oleana-12-eno apresentam como característica principal o pico base (PB) formado pelos anéis D e E após a clivagem do anel C pela reação de retro-Diels-Alder (RDA). A massa do PB pode variar dependendo dos substituintes presentes nos carbonos dos anéis D e E. Nos triterpeno α e β-amirina e α e β-amirenona este fragmento apresenta o fragmento de m/z 218 (SIANI et al., 2012).

As plantas são fontes medicamentosas alternativas, pois são compostas por inúmeras moléculas bioativas, das quais incluem os triterpenos (Yu *et al*., 2018), definidos como metabólitos secundários da classe dos terpenos e produzidos no citoplasma a partir do ácido mevalônico, ou nos plasmídeos a partir do piruvato e 3-fosfoglicerato das plantas (LÓPEZ CARRERAS; MIGUEL; ALEIXANDRE, 2012).

Os triterpenos pentacíclicos α e β-amirenonas (cetonas), são mencionados em estudos com óleo-resina de *Protium* sp., e outras diferentes partes de inúmeras espécies vegetais. Além disso, alguns estudos mencionam ainda potenciais farmacológicos, onde é possível a observação de um maior volume de estudos iniciais sobre efeitos antinflamatórios a partir dessas substâncias. Deste modo, a caracterização da α, β-amirenona influencia diretamente no conhecimento de sua dissolução e, consequentemente, a sua biodisponibilidade (SANTOS *et al.,* 2012).

Estudos recentes mencionam o efeito hipolipemiante e hipoglicemiante de frações de extratos que contêm uma mistura de triterpenos (Santos *et al.,* 2012; Carvalho *et al.*, 2016). Contudo, são encontrados poucos estudos que relatam a avaliação dos efeitos na modulação da síndrome metabólica ou do efeito nas patologias relacionadas como a diabetes, dislipidemia e obesidade, admitindo-se lacunas no conhecimento das características químicas e mecanismos de ação envolvidos nestas atividades. Alguns estudos demonstraram que os triterpenos, em especial os pentacíclicos, podem ter propriedades sensibilizadoras da insulina, podendo ser também este um caminho para explicar o efeito hipoglicemiante da amirenona (RAMÍREZ-ESPINOSA *et al.,* 2011).

Os estudos com enzimas α-glucosidase, α-amilase, lipase e xantino-oxidase em pesquisas que avaliam efeitos antidiabético e antiobesidade, baseiam-se nas indicações de que tais proteínas são alvos terapêuticos de medicamentos atualmente em uso, ou que novas substâncias possam ser utilizadas como fármacos, principalmente as substâncias que modulem o metabolismo digestivo de carboidratos ou lipídios (α-amilase, lipase), ou o estresse oxidativo ocasionado pelo xantino-oxidase, considerando ainda o princípio de a estrutura determinar a função (Liu *et al.,* 2014). Os fármacos inibidores da lipase pancreática têm potencial aplicação no tratamento de pacientes obesos, especialmente naqueles pacientes com diabetes tipo II que desenvolveram obesidade (KIM *et al.,* 2007; MEENATCHI *et al.,* 2017).

Estudos anteriores que usaram triterpenos pentacíclicos como o ácido ursólico e oleanólico em camundongos submetidos à dieta hipercalórica demonstraram a redução significativa de parâmetros físicos e bioquímicos (RAO *et al*., 2011; CASTELLANO *et al.*, 2013).

Santos e colaboradores (2012) demonstraram que a mistura α, β- amirina de *Protium heptaphyllum* teve efeito hipoglicemiante e protetor das ilhotas pancreáticas em camundongos em doses de até 100mg/kg, quando comparado ao padrão glibenclamida, porém sem ocorrência de hipoglicemia, comum com o uso do fármaco, e relataram também efeitos positivos tanto nos níveis séricos de colesterol quanto nos de triglicerídeos, na dose ótima de 100mg/kg, frente ao padrão fenofibrato.

Em outro estudo, Carvalho e colaboradores (2016) também sugerem em seus resultados que as substâncias α, β-amirinas isoladas de óleo-resina de *P. heptaphyllum* pode ser benéfica na redução da obesidade induzida por dieta rica em gordura e distúrbios associados via modulação de enzimas, hormônios, e respostas inflamatórias.

Um outro estudo realizado recentemente indicou através de seus resultados que as nanopartículas carregadas com a mistura de α-β amirina poderiam ser uma alternativa viável para seu uso no tratamento coadjuvante da diabetes e para pacientes diabéticos com complicações secundárias como a obesidade (Florentino-Neto, 2018). No entanto, outros estudos devem ser conduzidos para comprovar a funcionalidade real e a inocuidade das nanopartículas.

Ponderando as informações com as substâncias α, β-amirinas e considerando α, β-amirenonas como derivadas destas, um possível efeito das α, β-amirenonas também podem estar relacionados à inibição de enzimas digestivas, tais como α-glucosidade, amilase e lipase, visto que a inibição da digestão e absorção de nutrientes está relacionada a essas enzimas, sendo este um dos mecanismos utilizados para a determinação do potencial de bioativos como agentes potenciais antiobesidade (Marrelli et al., 2013), pois podem influenciar na má absorção de açúcar e diminuindo as calorias derivadas de carboidratos, consequentemente a não captação de glicose pelos adipócitos, o que pode impedir a síntese e acúmulo de triacilgliceróis (GUPTA; SHARMA.; NATH, 2014).

Outra atividade muito citada para este tipo de triterpeno é a atividade antiinflamatória (Almeida *et al.,* 2015). Neste sentido, pode-se sugerir que o mecanismo pelo qual α,β-amirenona exerce sua atividade antiinflamatória, seja o mesmo mecanismo pelo qual a α e β-amirina atua, ou seja, por inibição do fator de transcrição NF-kappa beta. Portanto, parece razoável sugerir que a α, β- amirenona poderia representar uma nova ferramenta terapêutica para o manejo de doenças dolorosas e inflamatórias, especialmente aquelas com perfil crônico (QUINTÃO *et al.,* 2014).

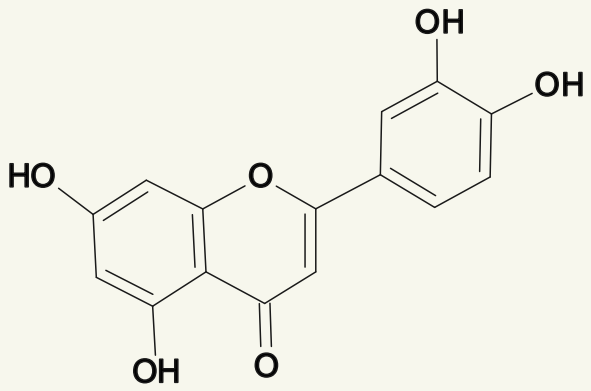
Um estudo recente (FERREIRA *et al.,* 2021) demostrou um efeito direto da mistura de α, β- amirenona na obesidade induzida em camundongos. Inicialmente neste trabalho foi demonstrado um importante efeito inibidor da α, β- amirenona sobre a lipase in vitro. No estudo in vivo, os animais foram induzidos a obesidade por meio de uma dieta hiperlipídica e hiperglicêmica e foram tratados durante 4 semanas, por via oral com duas doses de α, β- amirenona. Após o tratamento percebeu-se uma redução significativa no peso dos animais que foram tratados com a α, β- amirenona, sem alteração significativa no consumo de ração ou sinais de toxidade hepática ou renal. Houve também alteração no perfil lipídico dos animais com diminuição do triglicerídeo e da fração LDL do colesterol. Portanto, pode-se aferir que os efeitos da α, β- amirenona na obesidade podem estar relacionados a sua ação inibitória sobre a lipase, mas não se descarta que esta possa agir por intermédio de outros efeitos sistêmicos.

Luteolina

A luteolina é um flavonóide do tipo flavona, um corante amarelo derivado de 2-fenilbenzo-γ-pirona, que tem suas ações farmacológicas expressivamente relacionadas a participação dos grupos hidroxila nos carbonos C5, C7, C3 'e C4', e do mesmo modo a participação da ligação dupla no C2- posição C3 (Bertoia *et al.,* 2016; Kim *et al.,* 2020). A luteolina (Figura 2) e seus derivados de metila são normalmente encontrados numa ampla variedade de espécies vegetais como a salsa, tomilho, hortelã-pimenta, aipo, cenoura, espinafre, chá de camomila, pimenta verde, azeite, tomilho, alecrim e orégano. Em algumas plantas medicinais, como *Ocimum sanctum* (manjericão sagrado), *Phyllostachys nigra* (folhas de bambu), *Passiflora* sp. (flor do maracujá), *Linum usitatissimum* (linho), *Euterpe oleracea* (Açaí) também a luteolina está presente (MIDDLETON; KANDASWAMI; THEOHARIDES, 2000; LÓPEZ-LÁZARO, 2009; XU *et al.,* 2014).

Estudos recentes descrevem essa flavona com uma variedade de efeitos farmacológicos, como ações antioxidantes, antiadipogênese, antidepressiva, antiinflamatórias, antialérgicas, antienvelhecimento, vasodilatador, cardioprotetor (Kwon *et al.,* 2015); apresenta atividade anticâncer (Nekohashi *et al.,* 2014; Kwon *et al.,* 2015); diminui a esteatose hepática e controla a resistência à insulina (Kwon *et al.,* 2015); bloqueia a biossíntese do colesterol; aumenta a expressão do gene sintase (eNOS) (El-Bassossy; Abo-Warda; Fahmy, 2013; Si; Wyeth; Liu, 2014); eficácia antidiabética e possíveis ações protetores sobre degenerações neurais e (Choi *et al.,* 2014) ação antimicrobiana (Qian *et al.*, 2020), entre outras.

Figura 2. Estrutura química da luteolina.



Fonte. Elaborado pelos autores (2021).

Os flavonoides estão no grupo de fitoquímicos envolvidos em um número crescente de pesquisas cujo objetivo é a prevenção ou controle de peso na prevenção ou tratamento da obesidade. Estudos in vivo e in vitro indicam que frutas e vegetais contendo flavonoides, particularmente flavonóis, antocianinas e flavonas, estão relacionados a redução do peso corporal (KIM *et al*., 2020; QIAN *et al.*, 2020).

Esses resultados foram encontrados em estudo que estimou as associações entre a ingestão diária de todas as subclasses de flavonóides e ganho de peso entre 124.086 homens e mulheres americanos em um intervalo de 24 anos, demonstrando que os indivíduos que consumiram dietas ricas em flavonóis, flavonóides, antocianinas e polímeros de flavonóides conseguiram a preservação do peso corporal na idade adulta, após a incorporação outros fatores de estilo de vida, como alimentação saudável, prática de exercícios físicos, evitando consumo de tabaco e ingestão exagerada de álcool (NEKOHASHI *et al.*, 2014; BERTOIA *et al.*, 2016).

Um dos grandes contribuintes para o aumento da obesidade é o desequilíbrio na relação entre ingestão e o gasto calórico, tendo como resultado um aumento da adiposidade. Este acúmulo de tecido adiposo e disfunção está relacionado com certas patologias entre elas, as doenças cardiovasculares, doença hepática gordurosa não alcoólica, hipertensão arterial, dislipidemias, aterosclerose, resistência à insulina e diabetes tipo 2 (GARCÍA-BARRADO *et al.*, 2020).

A obesidade é um desafio para a saúde pública global, principalmente no que diz respeito às suas implicações em várias doenças crônicas ocasionadas e associadas pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo que exerce efeitos adversos e prejudicais em vários sistemas e órgãos. Nos últimos anos, vários estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram que os flavonoides podem exercer efeito protetor contra doenças relacionadas ao estresse oxidativo, distúrbios metabólicos e a obesidade e suas comorbidades (SHI *et al.*, 2017; HUSSAIN *et al.*, 2020).

Lin e colaboradores (2020) investigaram os efeitos de seis flavonóides dietéticos flavonias: apigenina, crisina e luteolina e flavonóis caempferol, miricetina e quercetina no acúmulo de gordura em *C. elegans*. Os flavonóides foram adicionados ao meio de crescimento em doses dependentes. Após 44 h a 20 ° C, os vermes adultos foram colhidos. Os resultados revelaram as ações inibitórias dos seis flavonóides no acúmulo de gordura no verme, sendo maior atividade inibitória da luteolina entre os flavonóides testados. Além disso, a cepa mutante tph-*1*, que codifica a enzima responsável pela síntese de serotonina, foi inibida pela luteolina, levando a uma redução da gordura nesta cepa, mas, o mesmo resultado não registrado com os outros cinco flavonóides. Em vermes N2 de tipo selvagem, o tratamento com luteolina não apenas elevou a expressão de *tph-1*, mas também aumentou os níveis de mRNA de *mod-1* e *ser-6*, que são dois receptores relacionados com a serotonina que elevam a síntese de gordura. A mutação de *mod-1* ou *ser-6* também aboliu totalmente a perda de gordura induzida pela luteolina. Portanto, ficou demonstrado que o tratamento com luteolina elevou a síntese de serotonina em neurônios ocasionando o aumento lipólise e β-oxidação de ácidos graxos em *C. elegans*. Esses resultados indicaram que a luteolina reduziu o armazenamento de gordura de *C. elegans*, promovendo a sinalização central da serotonina, sugerindo novos insights sobre a elucidação do mecanismo subjacente à regulação da gordura pela luteolina.

Em outro estudo Xu e colaboradores (2014) estudaram o papel protetor do tratamento com luteolina oral em doenças metabólicas como, diabetes tipo 2 e

aterosclerose, todas essas doenças são mediadas por inflamação. O estudo utilizou os camundongos C57BL/6J obesos induzidos por dieta, com foco em seu papel na modulação do receptor Toll-like (TLR), responsável pela regulação das vias das citocinas pró-inflamatórias. Os camundongos machos C57BL / 6 foram suplementados com: dieta com baixo teor de gordura; dieta com alto teor de gordura (HFD) e a HFD com 0,002 e 0,01% LU por 12 semanas. Os resultados indicaram que o grupo HFD com 0,002 e 0,01% LU inibiu o ganho de peso corporal, reduziu o acúmulo de gordura e a hipertrofia de adipócitos. Como consequência, a intolerância à glicose e a sensibilidade à insulina também melhoraram.

Em outro estudo in vivo, Liu e colaboradores (2014) utilizando camundongos machos C57BL/6J fizeram a ingestão de uma dieta controle ou rica em gordura (HFD) por 16 semanas e, em seguida, randomizados em quatro grupos tratados com suas respectivas dietas por 4 semanas, incluindo dieta de controle (CD); dieta controle + luteolina (CDL); dieta rica em gordura (HFD), dieta rica em gordura + luteolina (HFDL). A dose de luteolina foi de 10 mg / kg, oral. O objetivo do estudo foi verificar a intervenção da luteolina na neuroinflamação ocasionado pela resistência insulínica e pelo estresse oxidativo em ratos obesos. Os resultados indicam uma redução significativa no ganho de peso corporal, redução das citocinas plasmáticas, bem como melhorar o metabolismo da glicose nos camundongos dos grupos dieta controle + luteolina (CDL); dieta rica em gordura (HFD), dieta rica em gordura + luteolina (HFDL). Além de que, a luteolina recuperou os níveis de adipocitocinas no sangue aumentou o nível de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), a ação da sinapsina I (SYP) e a proteína de densidade pós-sináptica 95 (PSD-95) no córtex e no hipocampo em relação ao desempenho comportamental no labirinto aquático de Morris. Os resultados deste estudo indicaram um potencial anteriormente não reconhecido da luteolina no controle do comprometimento cognitivo induzido pela obesidade para diabetes mellitus tipo 2 e doença de Alzheimer encerram os autores.

Gentile e colaboradores (2018) examinaram os efeitos da luteolina na disfunção endotelial em um modelo de rato de obesidade induzida por dieta. Foram utilizados camundongos alimentados com dieta padrão (SD) ou HFD. Foram atribuídos aleatoriamente quatro grupos experimentais (*n*= 5 por grupo): (1) SD; (2) SD tratada com luteolina (10 mg / Kg / dia); (3) HFD; (4) HFD tratado com luteolina (10 mg / Kg / dia). A luteolina ou seu veículo (0,3% de carboximetilcelulose) foi administrado por gavagem uma vez ao dia, por 8 semanas. Após 8 semanas, foram avaliados o peso da gordura corporal e epididimal, bem como o colesterol, glicose e triglicerídeos no sangue. Relaxamentos dependentes do endotélio de vasos mesentéricos de resistência foi avaliada através de uma curva de concentração-resposta para acetilcolina, repetida em cima N^{w} metiléster-nitro-L-arginina (L-NAME) ou infusão de ácido ascórbico para investigar a influência da disponibilidade de óxido nítrico (NO) e espécies reativas de oxigênio (ROS) na função endotelial, respectivamente. A produção de ROS intravascular e os níveis de TNF foram medidos por corante diidroetídio e ELISA, respectivamente. NO sintase endotelial (eNOS) e superóxido dismutase 1 (SOD1), bem como a expressão de microRNA-214-3p foram examinadas por Western blot e ensaios de RT-PCR,

respectivamente. Após o tratamento os animais HFD obtiveram peso corporal, peso da gordura epididimal e índices metabólicos elevados. O relaxamento dependente do endotélio foi resistente a L -NAME e aumentado pelo ácido ascórbico, que restabeleceu também o efeito inibitório de L -NAME, indicando uma diminuição dependente de ROS da disponibilidade de NO em vasos HFD. Ademais, a relação meio-lúmen, ânion superóxido intravascular e níveis de TNF aumentaram, enquanto a expressão de eNOS vascular, SOD1 e microRNA-214-3p diminuíram. No grupo HFD, a luteolina inibiu o aumento e acúmulo da gordura corporal e epididimal e as modificações metabólicas. A luteolina normalizou a disponibilidade de NO endotelial vascular, restaurou a relação meio-lúmen, reduziu os níveis de ROS e TNF e restaurou a expressão de eNOS, SOD1 e microRNA-214-3p. os autores concluíram que a luteolina previne modificações metabólicas sistêmicas e disfunções vasculares relacionadas à obesidade, hipoteticamente através de mecanismos antioxidantes e antiinflamatórios.

Outro problema observado quanto ao acúmulo de gordura ocasionado pela obesidade são distúrbio ocasionados na função ovariana como a síndrome do ovário policístico presente em mulheres, a qual pode estar relacionada a mudanças na função ovariana ou à hipersensibilidade no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (Sasaki *et al.,* 2016). Baek e colaboradores (2019) analisaram se a ingestão de luteolina atenua a inflamação do tecido adiposo e a resistência à insulina encontrada em camundongos obesos com perda da função ovariana juntamente com uma ingestão de HFD. Camundongos C57BL/6 ovariectomizados com nove semanas de idade foram alimentados com três tipos de dieta: uma dieta de baixo teor de gordura; dieta rica em gordura (HFD); ou HFD suplementado com 0,005% de luteolina (HFD + L) por 16 semanas. Após o tratamento os resultados não indicaram nenhuma diferença no peso corporal ou massa gorda entre os camundongos alimentados com HFD + L e aqueles alimentados com HFD. No entanto, a ingestão de luteolina apresentou uma menor presença e de infiltração $CD11c^{+}$macrófagos no tecido adiposo gonadal. A suplementação de luteolina também inibiu significativamente a expressão de mRNA de marcadores inflamatórios e M1, MCP-1, CD11c, TNF-α e IL-6, é teve maior expressão do marcador M2 MGL1. Após esses resultados os autores realizaram um tratamento *in vitro com* luteolina, com ou sem a presença de estrogênio. Neste caso, a luteolina inibiu a polarização induzida por lipopolissacarídeo de células RAW 264.7 em direção ao fenótipo M1. Esses achados indicam que a suplementação dietética de luteolina foi capaz de reduzir o acúmulo do tecido adiposo e a resistência à insulina encontrada em camundongos com perda da função ovariana juntamente com uma ingestão de HFD, e este efeito pode ser parcialmente mediado pela supressão da polarização tipo M1 de macrófagos no tecido adiposo. Os autores concluíram que esses resultados têm implicação clínica na implementação de intervenção dietética com luteolina para prevenção da síndrome metabólica associada à pós-menopausa e obesidade.

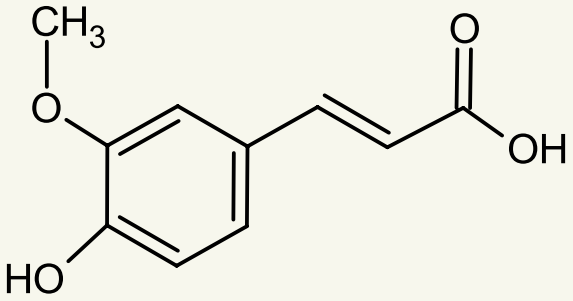
Indivíduos obesos além da obesidade, desenvolvem o acúmulo de lipídeos no sangue, e pode levar ao aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL), triacilgliceróis elevados (TAG), diminuição do colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (HDL-C), por consequência, aumentam as lipoproteínas de muito baixa

densidade (VLDL), assim como a elevação da síntese de triglicerídeos, elevando o risco de maior probabilidade para desenvolver uma dislipidemia. Shon e colaboradores (2020) utilizaram o extrato da flor de crisântemo (*Chrysanthemum morifolium* Ramat) / ECMR, juntamente com a luteolina no combate à dislipidemia ocasionada pela obesidade. Os camundongos C57BL / 6J machos nos diferentes grupos foram alimentados com dieta normal (ND, 12% kcal de gordura, $n = 6$), dieta rica em gordura (HFD, 45% kcal de gordura, $n = 6$), HFD com 1,5% ECMR/ (*w/w*) ($n = 6$), e HFD com 0,003% de luteolina (*w/w*) (LU, $n = 6$) por 16 semanas. Após o tratamento os autores observaram e os níveis desses lipídios voltaram ao normal após a administração de ECMR ou LU. Além disso, as alterações nos níveis de expressão de mRNA hepático envolvidos na via de Kennedy e na biossíntese de esfingolipídios também foram suprimidas pelo tratamento com ECMR ou LU. Assim, as conclusões indicaram os efeitos benéficos do ECMR e LU na obesidade e dislipidemia.

Ácido ferúlico

O ácido ferúlico (ácido 3-metoxi-4-hidroxicinâmico), como mostrado na figura 3, é um composto fenólico que ocorre nas paredes celulares de sementes e folhas de monocotiledôneas, que pode ser encontrado na forma livre ou conjugado com outras substâncias como carboidratos, proteínas e ácidos graxos . Artigos científicos relatam o uso bem-sucedido desse composto no tratamento de várias doenças, como câncer e diabetes (Mark et al., 2011; Al Maruf, 2015; Burke, 2018) além de ser lipolítico (REN, 2009).

Figura 3. Estrutura química do ácido ferúlico.



Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

A sobrecarga adiposa tem se tornado cada vez mais comum devido a hábitos pouco saudáveis, principalmente em países desenvolvidos, com alta ingestão de alimentos industrializados e pouca prática de atividades físicas. Uma consequência desse estilo de vida é o acúmulo de excesso de gordura na hipoderme, que está intimamente ligado a uma reação inflamatória sistêmica do corpo e também a uma diminuição da sensibilidade à insulina (Narasimhan *et al.,* 2015), levando a doenças crônicas e graves.

O ácido ferúlico é um composto polifenólico importante e demonstrou melhorara na homeostase da glicose e dos lipídios em camundongos obesos induzidos por dieta rica em gordura. Em um estudo, foi encontrado o nível ideal de AF dietético para melhorar a obesidade e distúrbios correlacionados à obesidade, e foram encontradas as respostas da microbiota intestinal ao AF dietético em camundongos obesos (ob/ob) com deficiência genética de leptina. Os camundongos ob/ob exibiram pesos corporais superiores persistentes, eficiência alimentar, pesos de tecido adiposo branco e acúmulo de lipídeos hepáticos, em comparação com os camundongos do tipo selvagem. No entanto, 0,5% de AF na dieta suprimiu esses sintomas em camundongos ob/ob. A diversidade da microbiota intestinal e a abundância total de gêneros relacionados à obesidade e anti-obesidade não foram influenciados após a intervenção de AF em camundongos ob / ob. Esses dados sugerem que a ingestão suficiente de AF (0,5%) pode ser útil para o tratamento da obesidade ou de doenças relacionadas à obesidade, e esse efeito de controle de peso possivelmente não está correlacionado com o eixo intestino-cérebro (WANG *et al.*, 2019).

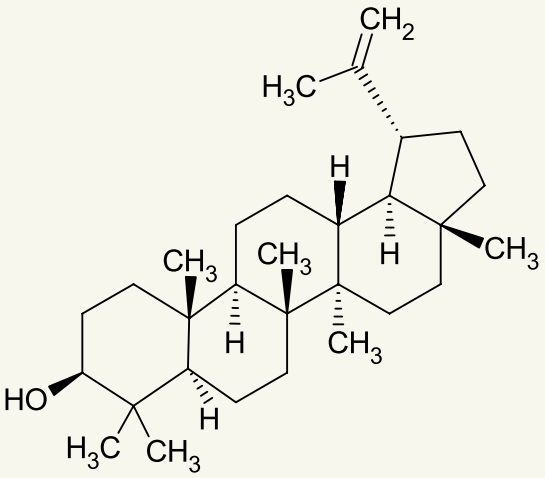
Estudando o efeito lipolítico do FA, a patente FR2907338 mostrou que a adição de 0,2% de FA a uma cultura de adipócitos humanos aumentou em 24% a liberação de glicerol, apontando uma ação lipolítica significativa (47ant) (Yves, 2008). O AF também mostrou competir em 34% com a insulina por seus receptores nos adipócitos, agindo como um mediador que inibe a lipogênese. Dessa forma, o AF inibe a atividade da insulina na lipogênese, reduzindo a síntese e a secreção da lipase (CAVALCANTI *et al*., 2020).

A autorrenovação é necessária para células-tronco embrionárias (ESCs) e células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo (ADMSCs). Este estudo examinou a capacidade do ácido ferúlico em ESCs e ADMSCs de camundongos, em um modelo de camundongo induzido por dieta rica em gordura. Inicialmente, cinco compostos naturais de ácido ferúlico, xanto-humol, curcumina, ácido ascórbico e quercetina foram selecionados em ESCs usando um ensaio de fosfato alcalino como um biomarcador de auto-renovação. Um tratamento com ácido ferúlico foi a maior coloração em compostos de triagem de sucesso de lúpulo. Além disso, o ácido ferúlico aumentou os níveis de mRNA Nanog em ESCs. Os efeitos in vivo do ácido ferúlico foram examinados em seguida em um modelo de camundongo obeso. Camundongos machos C57BL / 6 J foram alimentados com dieta rica em gordura (HFD) ou dieta controle com ácido ferúlico (5 g / kg de dieta) por 8 semanas. O ácido ferúlico exibiu perda de peso e melhorou a homeostase da glicose, perfil lipídico e esteatose hepática em um modelo de camundongo induzido por HFD. Em seguida, ADMSCs (Sca-1 + CD45-), uma marca registrada das células-tronco de gordura, foram então isoladas e quantificadas do tecido adiposo abdominal de camundongo. Um HFD diminuiu a população de células Sca-1 + CD45- de ADMSCs, mas camundongos obesos induzidos por HFD que receberam ácido ferúlico mostraram um aumento na população de células Sca-1 + CD45- de ADMSCs. Além disso, o ácido ferúlico aumentou os níveis de mRNA de NANOG em ADMSCs humanos e a expressão de mRNA de seu gene relacionado. No geral, este estudo sugere que o ácido ferúlico preserva a autorrenovação em ESCs e contribui para a autorrenovação de ADMSCs e controle de peso eficaz na obesidade (CHO; PARK, 2020).

Lupeol

O Lupeol, um triterpeno natural, é uma molécula biologicamente ativa com inúmeras atividades biológicas já atribuídas (Figura 4). Encontra-se em frutas como manga, morango, figo, uvas, vegetais como repolho branco, pimenta, pepino, cenoura, soja e plantas medicinais como *Emblica officinalis*, *Bowdichia virgilioides*, *Ginseng americano*, *Bombax ceiba* e *Aegle marmelos* (DELIS *et al*., 2011; BESERRA *et al.,* 2020; LIU *et al.,* 2020; SILVA *et al.,* 2020).

Figura 4: Estrutura química do lupeol.



Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

A biossíntese do lupeol, é uma reação complexa, que acontece no citosol, através da formação gradual do mevalonato (MVA), o isopentenil pirofosfato (IPP), dimetilalil pirofosfato (DMAPP) e farnesil pirofosfato (FPP) tendo como precursor a acetilCoA. Essa reação é catalisada pela farnesil pirofosfato sintase (FPS). Em seguida, a esqualeno sintase (SQS) converte FPP em esqualeno. Esqualeno epoxidase (SQE) oxida o esqualeno em 2, 3-oxidosqualeno, que é então ciclizado por lupeol sintases (LUS), para formar o cátion lupenil. Finalmente, o cátion lupenil é convertido em lupeol por desprotonação do grupo 29-metil (SIDDIQUE; SALEEM, 2011).

Estudos demonstraram uma vasta gama de atividades biológicas e farmacológicas do lupeol, em diversos modelos *in vitro e in vivo*, como atividade antiinflamatória, antioxidante, anticâncer, antimicrobiana, anti-hiperglicêmica, antidislipidêmica, redutora do colesterol e outras (SIDDIQUE; SALEEM, 2011; BESERRA *et al.,* 2020; LIU *et al.,* 2020; SILVA *et al.,* 2020).

A obesidade é um sério problema de saúde que vem atingindo milhares de pessoas em todo o mundo. Esta condição está associada a diversas desordens metabólicas, como: dislipidemia, doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2. Segundo a

Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que mais de 1,9 bilhões de indivíduos adultos estão com sobrepeso. Essa crescente taxa de obesidade, tem estimulado várias buscas por novas terapias alternativas para esse problema (SILVA *et al.,* 2020).

Considerando o potencial terapêutico do lupeol, pesquisa pré-clínica demonstrou que essa substância, isolada das folhas de *Aegle marmelos,* exibiu sua atividade antidislipidêmica, em modelo de hamster dislipidêmico, a qual resultou na redução de triglicerídeos em 26%, de colesterol em 9%, de ácidos graxos livres em 23%, além do aumento de colesterol HDL em 44% nesses animais. Em indivíduos obesos e diabéticos é comum triglicerídeos circulantes e ácidos graxos livres elevados (REDD *et al.,* 2009).

Ainda em relação ao potencial antidislipidêmico do lupeol, outra pesquisa descreve sua eficiência na diminuição do colesterol, na restauração dos níveis elevados de lipoproteínas e frações lipídicas a normalidade, em modelo animal com hipercolesterolemia, induzida por alimentação rica em gordura (SINGH; SASHIDHARA, 2017).

Recentemente, um estudo utilizou o sistema de cultura de células e demonstrou que o lupeol pôde exercer sua atividade hipolipemiante, por meio da sua potencial ação inibitória contra OSC humanos em células HL-60, resultando dessa forma, na redução da síntese de colesterol, uma vez que, OSC humanos convertem 2,3-oxidosqualeno em lanosterol que desempenha um papel determinante na biossíntese e homeostase do colesterol. O ensaio foi realizado com base na incubação do lupeol com células HL-60, seguido por lise das células, microextração líquido-líquido, e análise LC-MS / MS dos extratos celulares resultantes. Mediante a comparação dos padrões substrato-produto do lupeol com os do controle, em branco e o positivo (inibidor de OSC humano conhecido por Ro 48-8071), lupeol exibiu significativamente atividade inibitória de OSC humana, e da biossíntese de lanosterol em até 55-66% em 10 mM *in vitro* [57].

A dislipidemia, obesidade, tolerância à glicose diminuída, resistência à ação da insulina, inflamação e hipertensão são fatores de risco que caracterizam a síndrome metabólica, estado desregulado da homeostase metabólica em resposta a ingestão excessiva de dieta nutritiva. Recente estudo de revisão demonstrou que triterpenos e lupeol, com seus efeitos antiinflamatórios, antioxidantes, antiadiposidade, melhorou significativamente a síndrome metabólica induzida com dieta rica em carboidratos e gorduras em modelos experimentais de roedores (CHEN *et al.*, 2017).

Um alvo investigado que atenua a síndrome metabólica, foi a proteína tirosina fosfatase (PTP1B). O lupeol mostrou-se como potente inibidor de PTP1B, resultando, dessa forma, em níveis diminuídos de colesterol sérico e hepático e triglicerídeos hepáticos, bem como de armazenamento de triglicerídeos no tecido adiposo em animais alimentados com dieta rica em gordura. Como resultado dos estudos *in vitro* e *in vivo*, os triterpenos e lupeol regularam fatores de transcrição, proteínas quinases, e outros alvos moleculares relacionados a síndrome metabólica (SHARMA *et al.*, 2018).

Como já se sabe, o lupeol apresenta efeito inibitório sobre PTP-1B, assim como na adipogênese e no acúmulo de lipídios em adipócitos e adipocinas. Ele é um dos

principais constituintes da casca do caule de *Bombax Ceiba*. O efeito anti-obesidade do extrato metanólico de *Bombax ceiba*, foi evidenciado nesse estudo, contra a obesidade induzida por dieta com alto teor de gordura (HFD) realizada por 10 semanas, em ratos Wistar. Animais superalimentados com HFD, geram níveis de ácidos graxos elevados, devido ao desequilíbrio da sinalização de insulina e leptina e estímulo de PTP-1B. Ao inibir PTP-1B, evita-se a síntese de triglicerídeos e a retenção de lipídios nos adipócitos. Foi atribuído o efeito protetor significativo do extrato de *Bombax ceiba* contra a obesidade induzida nesses animais, possivelmente por meio da modulação da sinalização de FAS e PTP-1B devido à presença de flavonóides e lupeol, respectivamente (GUPTA *et al.,* 2013).

A obesidade experimental induzida por HFD foi evidenciada pelo aumento do peso corporal, da ingestão de ração, do peso de todos os depósitos de gordura, do índice de massa corporal, do índice de Lee, em comparação com os ratos normais, assim como aumento significativo na glicose sérica, nos triglicerídeos, LDL, VLDL, colesterol total, ácido graxo livre, e diminuição nos níveis de HDL. Esse processo caracterizou-se por dislipidemia, hiperglicemia e resistência à insulina, aumento do acúmulo de gordura, metabolismo da glicose prejudicado, adiposidade visceral distinta, nesses roedores. O tratamento com *B. ceiba* nas doses de 100, 200 e 400 mg / kg atenuou significativamente o aumento dos níveis desses marcadores séricos e dessas alterações comparados ao grupo controle (GUPTA *et al.,* 2013).

Há evidencias que a PTP-1B é regulada positivamente na obesidade e em suas desordens metabólicas. Atualmente, os inibidores de PTP-1B são direcionados para se ligarem no sítio ativo de PTP-1B, o bolso de ligação de fosfotirosina (pTyr), de forma competitiva a fim de reduzir a atividade de PTP-1B. Eles imitam pTyr e são carregados negativamente em um pH fisiológico. Em vista disso, existe uma dificuldade de penetração na membrana celular para a maioria desses inibidores. Devido a esses desafios mencionados, propôs a estratégia de pesquisar inibidores direcionados ao sítio aloestérico de PTP-1B (JIN; YU; HUANG, 2016).

Desse modo, utilizaram então, o docking molecular a fim de prever o sitio de ligação alostérico direcionado pelo lupeol, bem como, ensaios enzimáticos para verificar a seletividade de inibição de PTP-1B sobre proteína de células T tirosina fosfatase (TCPTP) e verificou-se também, as atividades celulares de lupeol por sua capacidade de inibir a atividade da PTP-1B em neurônios hipotalâmicos. Cabe destacar, que no hipotálamo de camundongo linha celular (mHypoE-46), foi aplicado TNF-α, a fim de gerar a indução da expressão e atividade de PTP-1B. Após 8 horas de tratamento, TNFα (20 ng / ml) provocou um aumento da expressão de PTP-1B em 1,75 vezes e da atividade de PTP-1B em 1,5 vezes. Após esse período de tempo, lupeol (28 μM, 5 × o valor IC50) foi administrado à linha celular mHypoE-46 por 10 horas (JIN; YU; HUANG, 2016).

Nesse contexto, os resultados demonstraram que o lupeol se ligou ao PTP-1B no sítio alostérico pela aplicação de docking molecular, bem como, inibiu seletivamente PTP-1B sobre TCPTP. As células foram coletadas para análise de Western blot e

imunoprecipitação, demonstrando como resultado que o lupeol não reduziu significativamente a expressão da proteína PTP-1B, estimulada por TNF-α em neurônios hipotalâmicos, mas, todavia, inibiu significativamente a sua atividade. Esta associação de modelagem, ensaios enzimáticos e estudos de cultura de células demonstraram o lupeol como inibidor seletivo de PTP-1B com potencial significativo para tratar as doenças que expressam atividade aumentada de PTP-1B (JIN; YU; HUANG, 2016).

Essas descobertas sugerem, portanto, que a substância natural lupeol exibe atividade hipolipidêmica pronunciada, bem como, potente inibidora de PTP-1B. Grandes pesquisas têm sido feitas para desenvolver medicamentos anti-obesidade e evidencia-se que PTP-1B seja um alvo terapêutico promissor para tratamento da obesidade.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, P. *et al.* Anti-inflammatory activity of triterpenes isolated from Protium paniculatum oil-resins. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine,** p. 1-10. 2015.

AL MARUF, A. Protective effects of ferulic acid and related polyphenols against glyoxal-or methylglyoxal-induced cytotoxicity and oxidative stress in isolated rat hepatocytes. **Chemico-biological Interactions**, v. 234, p. 96-104. 2015.

BAEK, Y. *et al.* Luteolin reduces adipose tissue macrophage inflammation and insulin resistance in postmenopausal obese mice. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 71, p. 72-81. 2019.

BERTOIA, M.L. *et al.* Dietary flavonoid intake and weight maintenance: three prospective cohorts of 124 086 US men and women followed for up to 24 years. **BMJ**. v. 352, p. 1-8. 2016.

BESERRA, F. P. *et al.* From Inflammation to Cutaneous Repair: Topical Application of Lupeol Improves Skin Wound Healing in Rats by Modulating the Cytokine Levels, NF- κ B, Ki-67, Growth Factor Expression, and Distribution of Collagen Fibers. **International Journal of Molecular Sciences**, v.1, p. 1–21. 2020.

BURKE, K. E. Mechanisms of aging and development—A new understanding of environmental damage to the skin and prevention with topical antioxidants. **Mechanisms of Aging and Development**, v. 172, p. 123-130. 2018.

CARVALHO, K. *et al.* Amyrins from *Protium heptaphyllum* Reduce High-Fat Diet-Induced Obesity in Mice via Modulation of Enzymatic, Hormonal And Inflammatory Responses. **Planta Medica**, v. 83, n. 03/04, p. 285–291. 2016.

CASTELLANO, J. M. *et al.* Biochemical Basis of the Antidiabetic Activity of Oleanolic Acid and Related Pentacyclic Triterpenes. **Diabetes**, v. 62, n. 6, p. 1791–1799. 2013.

CAVALCANTI, G. R. *et al.* Ferulic Acid Activity in Topical Formulations: Technological and Scientific Prospecting. **Current Pharmaceutical Design**, v. 26, p.1-16. 2020.

CHEN, D. *et al.* Practical Synthesis of a-Amyrin, b-Amyrin, and Lupeol: The Potential Natural Inhibitors of Human Oxidosqualene Cyclase. **Arch. Pharm. Chemistry in Life Sciences**, v. 350, n. 12, p. 1–9. 2017.

CHO, J.; PARK, E. Ferulic acid maintains the self-renewal capacity of embryo stem cells and adipose-derived mesenchymal stem cells in high fat diet-induced obese mice. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 77, p. 108327. 2020.

CHOI, J. S. *et al.* The effects of C-glycosylation of luteolin on its antioxidant, anti-Alzheimer's disease, anti-diabetic, and anti-inflammatory activities. **Archives of Pharmacol Research**, v. 37, n. 10, p. 1354-1363. 2014.

DELIS, C. *et al.* Role of lupeol synthase in Lotus japonicus nodule formation. New Phytologist, v. 2010, p. 335–346. 2011.

EL-BASSOSSY, H. M.; ABO-WARDA, S. M.; FAHMY, A. Chrysin and luteolin attenuate diabetes-induced impairment in endothelial-dependent relaxation: Effect on lipid profile, AGEs and NO generation. **Phytotherapy Research**, v. 27, n. 11, p. 1678-1684. 2013.

FERREIRA, R. G. S. *et al.*Anti-hyperglycemic, lipid-lowering, and anti-obesity effects of the triterpenes α and β-amyrenones in vivo. **Avicenna Journal Of Phytomedicine**, (no prelo). 2021.

FLORENTINO-NETO, S. **Desenvolvimento e caracterização físico, química e biológica in vitro de nanopartículas polimericas contendo α-β Amirina**. Dissertação, (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Amazonas. 91f. 2018.

GARCÍA-BARRADO, M. J. *et al.* Role of Flavonoids in the Interactions among Obesity, Inflammation, and Autophagy. **Pharmaceuticals**, v. 13, n.11, p. 342. 2020.

GENTILE, D. *et al.* Luteolin prevents cardiometabolic alterations and vascular dysfunction in mice with HFD-induced obesity. **Frontiers in Pharmacology,** v. 9, p. 1094. 2018.

GUPTA, P. *et al.* Possible modulation of FAS and PTP-1B signaling in ameliorative potential of Bombax ceiba against high fat diet induced obesity. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 13, p. 281-289. 2013.

GUPTA, M.; SHARMA, P.; NATH, A. K. Purification of a novel α-amylase inhibitor from local Himalayan bean (*Phaseolus vulgaris*) seeds with activity towards bruchid pests and human salivary amylase. **Journal of Food Science and Technology**, v. 51, n. 7, p. 1286-1293. 2014.

HUSSAIN, T. *et al.* Flavonoids and type 2 diabetes: Evidence of efficacy in clinical and animal studies and delivery strategies to enhance their therapeutic efficacy. **Pharmacological Research**, v. 152, p. 104629. 2020.

JIN, T.; YU, H.; HUANG, X. Selective binding modes and allosteric inhibitory effects of lupane triterpenes on protein tyrosine phosphatase 1B. **Scientific Reports**, v. 6, p. 20766-20769. 2016.

KIM J. H. *et al*. Development of inhibitors against lipase and alpha-glucosidase from derivatives of monascus pigment. **FEMS Microbiol Lett**, v. 276, p. 93–98, 2007.

KIM, S. A. *et al.* Association between dietary flavonoid intake and obesity among adults in Korea. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 45, n. 2, p. 203-212. 2020.

KWON, E. Y. *et al.* Luteolin attenuates hepatic steatosis and insulin resistance through the interplay between the liver and adipose tissue in mice with diet-induced obesity. **Diabetes**, v. 64, n. 5, p. 1658-1669. 2015.

LIN, Y. *et al.* Luteolin reduces fat storage in Caenorhabditis elegans by promoting the central serotonin pathway. **Food & Function**, v. 11, n. 1, p. 730-740. 2020.

LIU, Y. *et al.* Luteolin protects against high fat diet-induced cognitive deficits in obesity mice. **Behavioural Brain Research**, v. 267, p. 178-188. 2014.

LIU, W. *et al.* Hypoglycemic, hypolipidemic and antioxidant effects of Sarcandra glabra polysaccharide in type 2 diabetic mice**. Food Funct**., v. 5, n. 11, p. .2850–2860. 2014.

LIU, K. *et al.* Lupeol and its derivatives as anticancer and anti-inflammatory agents: Molecular mechanisms and therapeutic efficacy. **Pharmacological Research**, v. 164, p. 105373. (2020)

LÓPEZ-LÁZARO, M. Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 9, n. 1, p. 31-59. 2009.

LÓPEZ CARRERAS, N.; MIGUEL, M.; ALEIXANDRE, A. Propiedades beneficiosas de los terpenos iridoides sobre la salud Beneficial health properties of iridoids terpenes. **Nutrición Clínica Dietética Hospitalaria**, v. 32, p. 81. 2012

MARRELLI, M., *et al* Inhibition of Key Enzymes Linked to Obesity by Preparations From Mediterranean Dietary Plants: Effects on α-Amylase and Pancreatic Lipase Activities. **Plant Foods for Human Nutrition**, v. 68, n. 4, p. 340–346. 2013.

MEENATCHI, B. *et al.* Protic ionic liquid assisted synthesis and characterization of ferromagnetic cobalt oxide nanocatalyst. **Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials**, v. 27, n. 2, p. 446-454. 2017.

MIDDLETON, E.; KANDASWAMI, C.; THEOHARIDES, T. C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. **Pharmacological reviews**, v. 52, n. 4, p. 673-751. 2000.

MURILLO, A. G.; DIMARCO, D. M.; FERNANDEZ, M. L. The potential of non-provitamin A carotenoids for the prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. **Biology**, v. 5, n. 4, p. 42. 2016.

NARASIMHAN, A.; MAYILVANAN, C.; BALASUBRAMANIAN, K. Ferulic acid exerts its antidiabetic effect by modulating insulin-signalling molecules in the liver of high-fat diet and fructose-induced type-2 diabetic adult male rat. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 40, n. 8, p. 769-781. 2015.

NEKOHASHI, M. *et al.* Luteolin and quercetin affect the cholesterol absorption mediated by epithelial cholesterol transporter Niemann–Pick C1-Like 1 in caco-2 cells and rats. **PloS one**, v. 9, n. 5, p. e97901. 2014.

OBRENOVICH, M.E. *et al.* Antioxidants in Health, Disease and Aging", **CNS & Neurological Disorders - Drug Targets,** v.10, p. 192. 2011.

QIAN, W. *et al.* Antimicrobial mechanism of luteolin against Staphylococcus aureus and Listeria monocytogenes and its antibiofilm properties. **Microbial Pathogenesis**, v. 142, p. 104056. 2020.

QUINTÃO, N.L.M. *et al.* Contribution of *α,β*-Amyrenone to the Anti-Inflammatory and Antihypersensitivity Effects of *Aleurites moluccana* (L.) Willd. **BioMed Research International**, p. 1-8. 2014.

RAMÍREZ-ESPINOSA, J. J. *et al.* Antidiabetic activity of some pentacyclic acid triterpenoids, role of PTP–1B: In vitro, in silico, and in vivo approaches. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 6, p. 2243–2251. 2011.

RAO, V. S. *et al.* Ursolic Acid, a Pentacyclic Triterpene from Sambucus australis, Prevents Abdominal Adiposity in Mice Fed a High-Fat Diet. **Journal of Medicinal Food**, v. 14, n. 11, p. 1375–1382. 2011.

REDDY, K. P. *et al.* Synthesis of novel triterpenoid (lupeol) derivatives and their in vivo antihyperglycemic and antidyslipidemic activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 19, n. 15, p.4463–4466. 2009.

REN, N. Phenolic acids suppress adipocyte lipolysis via activation of the nicotinic acid receptor GPR109A (HM74a/PUMA-G). **Journal of Lipid Research**, v. 50, n. 5, p. 908-914. 2009.

SANTOS, F. A. *et al.* Antihyperglycemic and hypolipidemic effects of α, β-amyrin, a triterpenoid mixture from *Protium heptaphyllum* in mice**. Lipids in health and disease**, v. 11, n. 1, p.1-8. 2012.

SASAKI, R. S. A. *et al.* Há alteração do dia da ovulação em pacientes com sobrepeso ou obesidade? Estudo transversal. **Reprodução & Climatério**, v. 31, n. 3, p. 143-150. 2016.

SHARMA, H. *et al.* 4 Pentacyclic triterpenes: New tools to fight metabolic syndrome. **Phytomedicine**, v. 50, p.166-177. 2018.

SHON, J. C. *et al.* Plasma Lipidomics Reveals Insights into Anti-Obesity Effect of Chrysanthemum morifolium Ramat Leaves and Its Constituent Luteolin in High-Fat Diet-Induced Dyslipidemic Mice. **Nutrients**, v. 12, n. 10, 2973. 2020.

SIANI, A. C. *et al.* Chemical Composition of South American Burseraceae Non-volatile Oleoresins and Preliminary Solubility Assessment of their Commercial Blend. **Phytochemical Analysis**, v. 23, n. 5, p. 529–539. 2012.

SI, H.; WYETH, R. P.; LIU, D. The flavonoid luteolin induces nitric oxide production and arterial relaxation. **European Journal of Nutrition**, v. 53, n. 1, p. 269-275. 2014.

SIDDIQUE, H. R.; SALEEM, M. Beneficial health effects of lupeol triterpene: A review of preclinical studies. **Life Sciences**, v. 88, n. 7, p. 285–293. 2011.

SHI, M. *et al*. Blueberry as a source of bioactive compounds for the treatment of obesity, type 2 diabetes and chronic inflammation. **Journal of Functional Foods**, v. 30, p. 16-29. 2017.

SILVA, F. C. O. *et al*. Bioatividades de Triterpenos isolados de plantas: Uma breve revisão. **Revista Virtual de Química**, v.12, n. 1, p. 1–14. 2020.

SINGH, S. P.; SASHIDHARA, K. V. Lipid lowering agents of natural origin: An account of some promising. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 140, p.331–348. 2017.

TENG, H., et al. Dietary triterpenes in the treatment of type 2 diabetes: To date. **Trends in Food Science & Technology**, v.72, p. 34-43. 2018.

WANG, W. *et al*. Optimal Dietary Ferulic Acid for Suppressing the Obesity-Related Disorders in Leptin-Deficient Obese C57BL/6J-*ob/ob* Mice. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**. v. 67, n.15, p. 4258 – 4268. 2019.

YU, Y., SHEN, M., SONG, Q., XIE, J. Biological activities and pharmaceutical applications of polysaccharide from natural resources: A review. **Carbohydrate Polymers**, v.183, n. 91. 2018.

YVES, B; JACQUES, L. **Use of ferulic acid, its salts and/or derivatives as lipolytic agent to prepare a cosmetic and/or pharmaceutical composition to prevent and/or treat the adipose overloads and/or cellulitis, by systemic and/or local administration**, France patent FR 2907338. 2008.

XU, N. *et al.* Low-dose diet supplement of a natural flavonoid, luteolin, ameliorates diet-induced obesity and insulin resistance in mice. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 58, n. 6, p. 1258-1268. 2014.

CAPÍTULO 10

UMA ABORDAGEM SOBRE A CAPACIDADE ANTIOXIDANTE IN VITRO DE ESPÉCIES VEGETAIS NATIVAS DA FLORESTA AMAZÔNICA BRASILEIRA

- Jéssica Araújo Marques
- Jander Matos Guimarães
- Elison de Souza Sevalho

RESUMO

Nos últimos anos, os radicais livres vêm sendo discutidos devido a sua capacidade de desestabilizar biomoléculas como lipídios, proteínas e DNA, causando doenças degenerativas, artrite, inflamação, envelhecimento precoce, câncer e problemas cardiovasculares. Para inibir e reduzir a formação desses radicais, existem as substâncias antioxidantes, os quais ocupam um lugar de destaque tanto no meio acadêmico como em setores industrias, sendo importante a realização de pesquisa sistematizada desses compostos. Dessa forma, esta mini revisão bibliográfica tem o objetivo de enfatizar a capacidade antioxidante in vitro de determinados extratos e biomoléculas extraídas de espécies vegetais nativas da região amazônica. De maneira geral, as plantas amazônicas destacadas nessa revisão apresentaram o potencial antioxidante expressivo. Os diferentes métodos analíticos empregados na análise antioxidante in vitro foram necessários para triagem inicial de moléculas ativas de compostos fenólicos, a qual se destacam os flavonoides e ácidos fenólicos. A reunião dos resultados descritos por essa revisão pode ser útil para contribuição de estudos posteriores, pois, revela a capacidade promissora dos componentes de cada extrato ativo e moléculas isoladas com propriedades antioxidantes. Essas aplicações poderão viabilizar a comercialização dessas espécies, gerando emprego e renda à população local, favorecendo a ampliação industrial, minimizando o desperdício e promovendo a geração de coprodutos.

PALAVRAS-CHAVE

Biomoléculas; Propriedades antioxidantes; Plantas amazônicas.

INTRODUÇÃO

Até onde sabemos por meio de vários estudos científicos, o desequilíbrio no corpo humano ocasionado pelo estresse oxidativo leva à formação de compostos potencialmente tóxicos e danosos. As espécies reativas podem modificar sistemas biológicos através de danos em uma variedade de constituintes moleculares, como lipídeos, proteínas e DNA, por serem os principais alvos a esse ataque oxidativo de radicais livres produzidos em suas proximidades (WANG; ANDRUKHOV; RAUSCH-FAN, 2017)

O desequilíbrio na produção de radicais livres induz à superestimulação de algumas vias intracelulares, o que geralmente está associado ao desenvolvimento de vários problemas de saúde, dos quais podemos destacar vários tipos de neoplasias, aterosclerose, doenças neurodegenerativas, artrite, diabetes, processos inflamatórios com redução do poder das células de defesa; e existe uma relação como o processo de envelhecimento precoce (REKATSINA *et al*., 2020).

Os bioativos antioxidantes têm ação protetora contra o estresse oxidativo, devido sua capacidade de combater os radicais livres e principalmente as espécies reativas de oxigênio (ERO) gerados pelo metabolismo, tais como oxigênio singelo ($^1O_2$), o radical superóxido (O_2^{C-}), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila (OH) (GARCÍA-CAPARRÓS; HASANUZZAMAN; LAO, 2019).

Dentre as diferentes áreas geográficas existentes no Brasil, encontra-se a Amazônia, um bioma reconhecido internacionalmente devido sua inigualável riqueza de biodiversidade. Na floresta amazônica existe uma abundância de diferentes espécies de plantas nativas, os quais são capazes de biossintetizar milhares de metabólitos primários e secundários com várias funções e atividades biológicas, como antioxidantes naturais (DE LIMA YAMAGUCHI; DE OLIVEIRA SOUZA, 2020).

Os compostos antioxidantes provenientes de origem vegetal, podem se destacar as vitaminas (C e E), os carotenoides (carotenos e xantofilas) e os polifenóis (flavonoides, ácidos fenólicos, ligninas e estilbenos) exercerem uma significativa atividade biológica e são considerados agentes terapêuticos e benéficos para saúde, pois, apresentam propriedades de eliminação de radicais livres e consequentemente a inibição da peroxidação lipídica (FIDELIS *et al*., 2018; GRIGIO *et al*., 2021; MELO *et al*., 2021).

Dessa forma, esta mini revisão bibliográfica tem o objetivo de enfatizar a capacidade antioxidante *in vitro* de determinados extratos e/ou biomoléculas extraídas de espécies vegetais nativas da região amazônica. Descrevem-se, também, os principais métodos de análise da capacidade antioxidante frente aos oxidantes biológicos mais reativos, pois, essas plantas oferecem maiores benefícios à saúde e são espécies mais próximas da população amazônica.

RADICAIS LIVRES E ANTIOXIDANTES

A química dos radicais livres e antioxidantes é baseada em um equilíbrio entre ambos e são assuntos de pesquisas intensamente investigados nos últimos anos, devido sua importância, tanto em função de seus aspectos básicos, quanto das suas aplicações. Nas últimas décadas, vários modelos de estudos têm sido sugeridos para definir a interconexão e as vias biológicas do envelhecimento. A teoria amplamente aceita é a "hipótese do estresse oxidativo". A oxidação é parte fundamental da vida aeróbica e metabolismo humano, assim, os radicais livres são produzidos naturalmente ou por alguma disfunção biológica (TAN *et al*., 2018).

A formação destes compostos constitui uma ação continua e fisiológica, cumprindo funções biológicas essenciais as quais ocorreram pela perda ou adição de um único a um

composto não radicalar. Os radicais livres promovem reações com substratos biológicos podendo ocasionar danos às biomoléculas e, consequentemente, afetar a saúde humana (LOSADA-BARREIRO; BRAVO-DIAZ, 2017).

Inúmeras pesquisas nacionais e internacionais, já esclareceram o papel das espécies reativas no organismo humano. De maneira simples, o termo radical livre refere-se a átomos ou moléculas que possuem elétrons desemparelhados e são geralmente instáveis e altamente reativos (POPRAC *et al*., 2017). Elétrons não pareados ou livres são responsáveis pela reatividade aumentada dos radicais livres com várias biomoléculas. Em termos de espécies radicais, existem três classes principais, as espécies reativas de oxigênio (ERO), espécies reativas de nitrogênio (ERN) e espécies reativas de enxofre (ERE) (RAMOS-TOVA; MURIEL, 2020).

O estresse oxidativo dá lugar à produção de substâncias altamente reativas espécies e radicais que incluem OH (íon hidroxila), HOH (íon peroxil), O_2^- (ânion superóxido), O_2 (oxigênio molecular) e NO (óxido nítrico) são aceptores ou doadores de elétrons, criando alterações no ambiente molecular ao seu redor (Kaarniranta *et al*., 2019; Banerjee *et al*., 2020). Os compostos não radicalares como H_2O_2 (peróxido de hidrogênio) e HOCl (ácido hipocloroso), não possuem elétrons livres, sendo, menos instáveis que os radicais livres, mas também podem reagir com moléculas na sua redondeza (LIU *et al*., 2018).

A geração de radicais livres constitui um processo contínuo e fisiológico, cumprindo funções biológicas relevantes, a formação *in vivo* ocorre via ação catalítica de enzimas, durante os processos de transferência de elétrons que ocorrem no metabolismo celular e pela exposição à fatores exógenos. Durante os processos metabólicos, essas moléculas atuam como mediadores para a transferência de elétrons nas várias reações bioquímicas (KALUDERCIC; DI LISA, 2020).

No estudo de Ramos-Tova e Muriel (2020) descrevem que os radicais livres possuem diferentes papéis no organismo e encontram-se envolvidos na produção de energia, fagocitose, regulação do crescimento celular, sinalização intercelular e síntese de substâncias biológicas importantes.

Entretanto, o excesso dos radicais livres apresenta efeitos deletérios, tais como danos ao DNA, proteínas e organelas celulares, como mitocôndrias e membranas, provocando alterações na estrutura e funções celulares. Se não forem neutralizados a tempo, os radicais livres podem levar ao aparecimento de inúmeras patologias a exemplo de câncer, Alzheimer, Parkinson, acidente vascular cerebral, diabetes, doença de Wilson, artrite reumatoide, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, talassemia, hipertensão, infertilidade, anormalidades da melanina, catarata, asma, alergias, insuficiência cardíaca, dislipidemia, angina e muito mais (POPRAC *et al*., 2017; KALUDERCIC; DI LISA, 2020)

Para combater essas doenças ocasionadas pelo excesso de radicais livres, o organismo humano possui um conjunto de antioxidantes endógenos que atuam como a primeira linha de defesa, mas, essas enzimas e outras moléculas não são suficientes e o corpo humano depende de antioxidantes de alimentos, ou seja, frutas, vegetais e carne como fontes destes compostos (antioxidantes exógenos)(SIES; JONES, 2020).

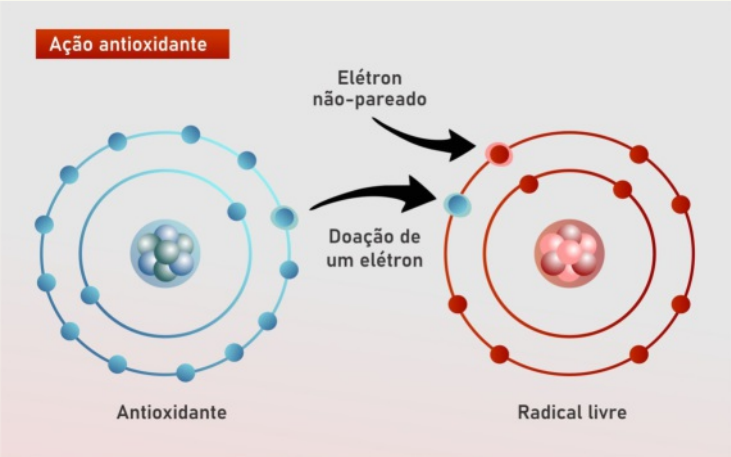
Os antioxidantes são substâncias que, em uma concentração consideravelmente menor que a do substrato oxidável retardam o estresse oxidativo, diminuindo a velocidade da reação ou prolongando o seu período de indução (Sevalho; Gomes, 2017). Esta definição é universal e pode ser empregada para definir antioxidantes que arrostam livremente radicais dentro do corpo humano ou quando usados como aditivos alimentares (CAROCHO; MORALES; FERREIRA, 2018).

Essas substâncias mesmo presentes em baixas concentrações, são capazes de atrasar ou inibir as taxas de oxidação do substrato. Ainda podem ser denominados de *scavenger*, quando ele age transformando um radical livre em outro menos reativo, ou *quencher*, quando consegue neutralizar completamente o radical livre através da absorção de toda a energia de excitação (CÖMERT; GÖKMEN, 2017; NEHA *et al*.,2019).

Em outra definição, um antioxidante é uma substância que elimina diretamente ROS, indiretamente atua para regular as defesas ou inibir a produção de ROS. Os compostos antioxidantes podem limpar gratuitamente radicais e aumentar a vida útil, retardando o processo de peroxidação lipídica, que é uma das principais razões para a deterioração, como por exemplo, em alimentos e produtos farmacêuticos durante processamento e armazenamento (GULCIN, 2020).

Os antioxidantes representam uma forma de oposição aos oxidantes. Os antioxidantes são substâncias naturais ou sintéticas que podem prevenir ou atrasar o dano celular causado pelos oxidantes (ERO, ERN, ERE e outras moléculas instáveis). Para que a substância possa ser considerada um antioxidante, deve possuir atividade em baixa concentração, sua quantidade precisa ser satisfatoriamente alta para desativar a molécula alvo, deve reagir com radicais livres de oxigênio ou nitrogênio, e o final produto da reação deve ser menos tóxico do que o radical removido (Bedlovičová *et al*., 2020). As substâncias antioxidantes são capazes de retardar ou inibir a oxidação de um substrato estabilizando a formação dos radicais livres ou interagindo com estes, inativando-os, conforme, visualizado na Figura 1.

Figura 1 - Mecanismo de ação entre uma substância antioxidante e radicais livre.



Fonte: Adaptado de Liu *et al*. (2018).

Todos os antioxidantes seguem um dos sete mecanismos de ação, que variam com o tipo de oxidante: a) sequestro de radicais livres do meio; b) quelação de íons metálicos; c) inibição de enzimas produtoras de radicais livres; d) ativação de antioxidante endógeno (enzimas); e) prevenção da peroxidação lipídica; f) prevenção de danos ao DNA; g) prevenção de modificação de proteína e destruição de açúcar (CAROCHO; MORALES; FERREIRA, 2018).

Muitos autores deixam claro a definição do termo antioxidante, visto que um grande número dessas substancias naturais e sintéticos foram encontrados. Neste sentido, explicitam que os antioxidantes endógenos enzimáticos consistem em glutationa peroxidase, superóxido dismutase e catalase, enquanto, os antioxidantes endógenos não enzimáticos são: ácido úrico, ácido lipóico, bilirrubina, glutationa e metatonina (Carocho; Morales; Ferreira, 2018). Quando os antioxidantes produzidos pelo corpo são insuficientes para combater os radicais livres produzidos pelo organismo, este sofre ações degenerativas através do distúrbio conhecido como estresse oxidativo (NEHA *et al*., 2019).

Os antioxidantes sintéticos são substâncias sintetizadas a partir do petróleo que compreendem o hidroxitolueno butilado (BHT), galato de octilo (OG), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propila (PG) e terc-butilhidroquinona (TBHQ), sendo este último antioxidante muito usado para estabilidade e evitando o ranço do produto alimentar (Viana da Silva *et al*., 2021). Além destes, existem substâncias com habilidade de sequestrar radicais livres que podem ser obtidas de fontes externas, denominados antioxidantes exógenos. Esses tipos de antioxidantes são provenientes da dieta como o a-tocoferol (vitamina-E), b-caroteno (pro-vitamina-A), ácido ascórbico (vitamina-C), e compostos fenólicos onde se destacam os flavonóides e poliflavonóides (ALAM *et al*., 2017; MERCADO-MERCADO; LAURA; ALVAREZ-PARRILLA, 2020).

Estes antioxidantes absorvem os radicais livres inibindo a cadeia de iniciação ou podem interromper a cadeia de reações oxidativas de lipídeos, ou outras moléculas pelos radicais. A busca por novos biocompostos de origem vegetal com atividade antioxidante para uso alimentício, cosmético e farmacêutico vem representando grande participação na pesquisa para elaboração de novos produtos (VIANA DA SILVA *et al*., 2021).

A inclusão de antioxidantes na dieta é de grande importância, e uma alimentação saudável está relacionada com a diminuição do risco do desenvolvimento de doenças associadas ao acúmulo de radicais livres. Nos alimentos é encontrada uma grande variedade de substâncias que podem atuar em sinergismo na proteção das células e dos tecidos (SIES; JONES, 2020).

Principais métodos para avaliar o potencial antioxidante

Os métodos analíticos para análise antioxidante *in vitro* têm se tornado, ferramentas usuais e extremamente necessárias na triagem inicial de moléculas ativas, auxiliando principalmente os pesquisadores no isolamento de substâncias de produtos naturais, bem como obtidas de fontes sintéticas. Esses métodos podem acarretar na prospecção de

espécies botânicas para estudos químicos e farmacológicos, bem como grau de maturação, condições ambientais e comprovar a presença de substâncias antioxidantes em alimentos como frutas, legumes e bebidas (KUMAR; SHARMA; VASUDEVA, 2017)

Através de inúmeras divergências entre os resultados dos ensaios antioxidantes com substâncias naturais, muitos protocolos e diretrizes têm sido desenvolvidos para deixar mais eficazes. Considerando a importância de uma avaliação precisa para determinar a capacidade antioxidante de moléculas isoladas e/ou extratos são necessários verificar as principais variáveis tipicamente ligadas a cada ensaios, correspondendo desde a fonte radical biologicamente relevante; deve ser simples, possuir boa reprodutibilidade; deve ser adaptável para análise de antioxidantes hidrofílicos e lipofílicos e uso de diferentes fontes de radicais; deve ser adaptável a análises de alto rendimento (CHIORCEA-PAQUIM *et al*.,2020).

Essas técnicas são baseadas a partir de dois mecanismos que estão relacionados a reação de transferência de átomo de hidrogênio (*Hydrogen Atom Transfer* - HAT), transferência de elétron único (*Single Electron Transfer* - SET). Nesse sentido, os ensaios HAT medem a capacidade de um antioxidante de extinguir os radicais livres como o peroxyl radicals ROO por doação de hidrogênio estabilizando o peroxilradical através ressonância. Basicamente, os ensaios HAT compreendem a capacidade de absorção de radicais oxigênio (ORAC), inibição da lipoperoxidação, clareamento (*bleaching*) da crocina e ensaio de lixiviação β-caroteno (GULCIN, 2020; GUPTA *et al*., 2021).

No entanto, os ensaios baseados em SET medem a capacidade do antioxidante de transferir um eletrodo para reduzir radicais livres, metais pró-oxidantes (Fe^{2+} e Cu^{2+}) e carbonilas, além disso, esses ensaios são dependentes do solvente e do pH. Exemplos desse tipo de ensaio envolvem o poder antioxidante de redução do íon cúprico (CUPRAC), capacidade de redução de ferro do plasma (FRAP), capacidade de redução reagente de fenol de Folin-Ciocalteu, o método baseado na eliminação do radical livre estável 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH) e 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin). 6-ácido sulfônico (ABTS) (GULCIN, 2020; GUPTA *et al*., 2021).

Há vários exemplos de métodos para avaliar a atividade antioxidante *in vitro* de substâncias biologicamente ativas, envolvendo vários ensaios espectrofotométricos. Esses métodos envolvem reações relativamente simples baseando-se invariavelmente, na capacidade de "descolorante" da amostra. O padrão apropriado (Trolox ou ácido ascórbico) é aplicado para quantificação da capacidade antioxidante equivalente ao Trolox (TEAC) ou capacidade antioxidante equivalente ao ácido ascórbico (AEAC) (Bedlovičová *et al*.,2020). Na Tabela 1, resume uma visão geral dos métodos espectrofotométricos mais aplicados para avaliar a capacidade antioxidante.

Os ensaios mais utilizados recebem o nome do reagente cuja absorção será atenuada pelo antioxidante, ou seja, ensaios de DPPH e ABTS. Reagentes estes responsáveis pelo fator custo do método espectrofotométrico e que indicam a capacidade antioxidante total do produto no que diz respeito a varrer radicais livres (BEDLOVIČOVÁ *et al*.,2020).

Tabela 1 - Métodos espectrofotométricos *in vitro* usados para avaliar a atividade antioxidante.

MÉTODOS	PRINCÍPIOS	DETERMINAÇÃO DO PRODUTO
Diphenyl-picryl-hydrazyl Radical Scavenging ($DPPH^{\cdot}$)	Reação com radical orgânico	Colorimetria
2,2-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) ($ABTS^{\cdot+}$)	Reação com radical orgânico	Colorimetria
N, N-dimethyl-p-phenylene Diamine Dihydrochloride (DMPD)	Reação com radical orgânico	Colorimetria
Folin–Ciocalteu (FC)	Reação com Mo^{6+} e W^{6+}	Colorimetria
Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP)	Reação com Fe^{3+}	Colorimetria
Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC)	Reação com radical peroxil iniciada por AAPH	Perda da fluorescência
Hydroxyl Radical Antioxidant Capacity (HORAC)	Reação com radicais OH gerados por sistemas semelhantes a Fenton baseados em Co^{2+}	Perda da fluorescência
Total peroxyl radical-trapping potential (TRAP)	Reação com radicais derivados do luminol, gerado durante a decomposição AAPH	Quench de Quimiluminescência
Lipid peroxidation inhibitory assay	Sistema semelhante a Fenton ($Co^{2+} + H_2O_2$)	Colorimetria
Cupric reducing antioxidant capacity (CUPRAC)	Redução de Cu^{2+} para Cu^{1+}	Colorimetria
Fluorometric	Radiação eletromagnética de diferente comprimento de onda	Fluorescência espectros de excitação/emissão

Fonte: Adaptado de Bedlovičová *et al.* (2020).

Algumas críticas relacionadas a esses ensaios *in vitro* são baseadas na ausência de tais radicais livres (DPPH/ABTS) em organismos vivos, particularmente no corpo

humano, e no mecanismo de complexidade da reação. Além disso, a alta atividade antioxidante *in vitro* não pode ser traduzida em "prevenção, tratamento ou cura" de doenças não transmissíveis em humanos. Por exemplo, no ensaio FRAP, como a reação é realizada em pH 3,6 há muitas críticas sobre a procedimento desse método em eficácia *in vivo*, sugerindo que ele deve ser usado apenas como um método de triagem fornecendo uma ideia da capacidade antioxidante (GUPTA *et al*., 2021).

Os diversos ensaios utilizados podem neutralizar a ação deletéria de espécies reativas de membranas celulares. Para se ter uma avaliação mais precisa da atividade antioxidante de uma determinada substância, é necessário saber quais tipos de radicais são gerados, como, onde, e extensão do dano causado (Sevalho; Gomes, 2017). Assim, o entendimento sobre os efeitos dos compostos antioxidantes somente pode ser aperfeiçoado se metodologias mais específicas forem utilizadas, e se estas forem capazes de definir quais produtos são formados e inibidos pelos antioxidantes, e em quais condições, sistemas e alvos de proteção (CHIORCEA-PAQUIM *et al*.,2020).

Desta forma, por esses ensaios serem de baixo custo, fáceis de realizar e não requerem equipamentos robustos, são imprescindíveis para avaliarem os compostos isolados e/ou extratos obtidos de diferentes matrizes (Sevalho; Gomes, 2017). Diferentes métodos de atividades antioxidantes têm sido introduzidos para investigar a capacidade antioxidante de alimentos, medicamentos, produtos farmacêuticos e amostras biológicas. Além disso, a atividade antioxidante não deve ser concluída com base em um único modelo de teste antioxidante. Vários procedimentos antioxidantes *in vitro* devem ser realizados para avaliar o potencial das amostras de interesse (HOFMANN; VISI-RAJCZI; ALBERT, 2020).

ESPÉCIES BOTÂNICAS NATIVAS DA REGIÃO AMAZÔNICA COM POTENCIAL ANTIOXIDANTE

A Amazônia apresenta um dos maiores índices de biodiversidade do mundo, no qual estão incluídas diversas espécies vegetais, e são constituídas por compostos químicos que podem gerar diversos benefícios à saúde humana. Para Calandrini de Azevedo *et al*. (2020) a população está cada vez mais propícia às doenças radicalares, ocasionando graves problemas de saúde e até mesmo morte. A presente análise levou em consideração os compostos bioativos e/ou extratos relacionados a algumas plantas nativas da floresta amazônica, com à capacidade antioxidante *in vitro*.

Sob essa perspectiva, *Myrciaria dubia* (H.B.K.) Mc. Vaugh, comumente conhecido como camu-camu é uma fruteira nativa de porte arbustivo pertence à família Myrtaceae, encontrada as margens inundáveis dos rios e lagos da bacia amazônica. O fruto do camu-camu apresenta alto teor de ácido ascórbico na polpa (2.880 mg.100 g^{-1} de polpa) quando comparado com outras frutas tropicais como a acerola (1.790 mg.100 g^{-1} de polpa), o caju (220 mg.100 g^{-1} de polpa) e a laranja (41 mg.100 g^{-1} de polpa) (DO AMARAL SOUZA *et al*., 2019).

Fidelis *et al*. (2018) estudaram a ação dos compostos fenólicos e flavonoides em extrato aquoso, etanólico e de acetona da polpa de *M. dubia* sobre os ensaios antioxidantes *in vitro* FRAP, DPPH, FCRC, inibição da peroxidação lipídica, inibição da oxidação lipídica no cérebro de rato e capacidade quelante de Cu^{2+}. As substâncias bioativas responsáveis pelas propriedades antioxidantes dos diferentes extratos, revelou a presença de derivados do ácido gálico, ácido gentísico, ácido rosmarínico, ácido p-cumárico, ácido ferúlico, ácido clorogênico, ácido sirínico, ácido cafeico, ácido elágico, rutina, quercetina, catequina e resveratrol, sendo essa última substância isolada no extrato de acetona pela primeira vez. Os resultados mais expressivos foram obtidos a partir do extrato aquoso, sendo que pelo método FRAP (7425 ± 247 mg AAE/100 g) obteve maior atividade antioxidante, seguindo do DPPH (2838 ± 176 mg AAE/100 g) e FCRC (8522 ± 318 mg GAE/100 g). Os autores relatam que nos ensaios de inibição da peroxidação e oxidação lipídica houve maior inibição a partir do extrato aquoso, seguindo pelos extratos etanólicos e de acetona. Pelo teste da capacidade quelante de Cu^{2+}, os extratos variaram entre 77 a 94%.

Em outro estudo verificou-se o potencial antioxidante dos compostos em diferentes níveis de maturação do fruto de *M. dúbia* pelos métodos *in vitro* DPPH e FRAP. A análise da atividade antioxidante pelo método FRAP mostrou que os frutos no estádio semi-maduro apresentaram maior valor médio durante o armazenamento. Porém, os maiores valores foram observados nos frutos maduros no sexto e sétimo dia de armazenamento, com valores de 2.108 e 2.167 µ.mol de sulfato ferroso g^{-1} polpa, respectivamente. A atividade antioxidante medida pelo método DPPH nos frutos imaturos colhidos no início do experimento foi inferior às dos demais estádios de maturação. Porém, houve um aumento dessa atividade, e a partir do quarto dia, os frutos imaturos se destacaram em relação às demais etapas até o sétimo dia de armazenamento.

Os frutos colhidos nos estádios semi-maduro e maduro apresentaram desempenho estável ao longo do período de armazenamento, com valores médios de 1,92 e 1,93 µmol TEAC g^{-1} polpa, respectivamente. O teor de ácido ascórbico e ácido desidroascórbico durante o armazenamento apresentou maior valor médio nos frutos imaturos. No entanto, os frutos maduros apresentaram os maiores teores de carotenóides. Em relação aos teores de flavonoides, os frutos maduros apresentaram as maiores quantidades, seguidos dos frutos semi-maduros e imaturos. Os maiores teores de compostos fenólicos se apresentaram em frutos maduros, seguidos pelos frutos semi-maduros e imaturos (GRIGIO *et al*., 2021).

As espécies *Byrsonima crispa*, *Byrsonima duckeana*, *Byrsonima garcibarrigae* e *Byrsonima incarnata* pertencente à família Malpighiaceae são comumente empregadas na medicina popular, na prevenção e combate de doenças como arteorosclerose, anemia, alergias e gastrite. De forma geral, foram identificados quinze compostos, sendo, rutina, quercetina, naringenina, ácido gálico e ácido quínico os principais componentes bioativos encontrados em extratos aquosos da casca do caule das quatro espécies de *Byrsonima*. A análise comparativa das médias dos dados obtidos para

atividade antioxidante pelo ensaio DPPH demonstrou que os extratos *B. garcibarrigae, B. crispa*, *B. duckeana* e *B. incarnata* obtiveram valores calculado de EC_{50} de 7.77 µg/mL, 6.00 µg/mL, 5.23 µg/mL e 5.23 µg/mL de efeito varredor, respectivamente. A atividade varredora de $ABTS^{+}$ dos extratos que apresentaram valores calculado de EC_{50} foram os obtidos de *B. crispa* (5.74 µg/mL), *B. duckeana* (4.22 µg/mL), *B. incarnata* (3.80 µg/mL) *e B. garcibarrigae* (1.66 µg/mL) (GUILHON-SIMPLICIO *et al*., 2017).

Byrsonima crassifolia (L.) Rich, conhecido popularmente como murucizeiro é uma espécie frutífera da família Malpighiaceae e a *Spondias mombin* L. uma árvore da família das Anacardiáceas comumente conhecido como taperebazeiro, ambos os frutos são excelentes fontes de compostos bioativos como vitamina C, compostos fenólicos e carotenoides e podem ser explorados na fabricação de bebidas com a finalidade de melhorar as características nutricionais e sensoriais desses produtos (Aniceto *et al*., 2021). De acordo com De Souza *et al*. (2020) e Aniceto *et al*. (2021) estudos realizados apontam que os frutos de *B. crassifolia* (murici) e *Spondias mombin* (taperebá) apresentam potencial antioxidante através dos ensaios ORAC, DPPH, TEAC e FRAP. Estas pesquisas revelaram que os frutos de murici apresentaram valores de EC_{50} 50.77 µg/mL pelo método DPPH; EC_{50} 55.59 µg/mL pelo ensaio TEAC; EC_{50} 332.42 µg/mL pelo ensaio ORAC; EC_{50} 5.07 µg/mL pelo método FRAP. No entanto os frutos de taperebá alcançaram valores calculados EC_{50} 55.78 µg/mL pelo método DPPH; EC_{50} 64.66 µg/mL pelo ensaio TEAC; EC_{50} 331.54 µg/mL pelo ensaio ORAC; EC_{50} 9.045µg/mL pelo método FRAP.

Carapa guianensis Aublet, 1775 popularmente conhecida como Andiroba é uma árvore da família Meliaceae, muito encontrada na região Norte do país, principalmente na Amazônia. Essa espécie possui uma importância comercial na região amazônica devido a exploração de sua madeira, como também, as sementes fornecem um óleo com propriedades medicinais, possuindo princípios ativos que inclui os tocoferóis, tocotrienóis, carotenoides, compostos fenólicos e uma composição especial em ácidos graxos, como alto conteúdo em mono e poli-insaturados, que lhe fornecem essas propriedades antioxidantes (MELO *et al*., 2021). Araujo-Lima *et al*. (2018) estudaram a ação antioxidante pelo método DPPH do óleo fixo extraído da semente *C. guianensis*, e essa atividade antioxidante relatada foi de 89.07 µg/mL estando relacionada pela presença do ácido oleico, ácido palmítico, ácido linoléico e ácido esteárico.

Paullinia cupana (Kunth) sorbilis [(Mar.) Ducke] é uma planta da família Sapindaceae, conhecida mundialmente por guaraná, muito difundida como matéria prima de uma variedade de produtos. A importância dos frutos do guaraná também deriva da sua composição química e dos efeitos na saúde humana, já relatados em pesquisas anteriores (ROGGIA, *et al*., 2020). Dentre os principais constituintes químicos do extrato encontram-se as metilxantinas (cafeína, teofilina e teobromina) e os taninos condensados, que são compostos por unidades monoméricas interligadas, sendo as principais a catequina e a epicatequina. Podem ser identificados também as procianidinas B2, B3 e B4, que são dímeros compostos por unidades flavan-3-ol (KLEBER SILVEIRA *et al*., 2018).

A avaliação da capacidade antioxidante das substâncias identificadas nos extratos e frações das sementes do guaraná pelo ensaio do sequestro DPPH foi significativo, provavelmente devido à presença de compostos fenólicos nessas sementes. O Extrato 3 expresso como EC_{50} 6.01 µg/mL e a fração 4 exibida como EC_{50} 5.88 µg/mL foram os mais ativo sem diferença estatisticamente significativa entre os resultados. A fração 4 apresentou o maior teor de taninos e metilxantinas, apresentando o maior potencial antioxidante em comparação com os extratos 1 e 2 (EC_{50} 42.74 µg/mL e 10.94 µg/mL, respectivamente) (MACHADO *et al*., 2021).

Oenocarpus bacaba Mart. é uma palmeira nativa da região Amazônia e apresenta diversos nomes populares como bacaba, bacaba-açu ou bacaba-verdadeira, o seu fruto é muito apreciado por diversos consumidores das mais diferentes faixas etárias, por ser uma fonte interessante de nutrientes (Fonseca *et al*., 2021). A composição química dos extratos hidroalcóolicos liofilizado (LB) e por transferência de calor convectiva (CB) de *Oenocarpus bacaba* foram caracterizadas principalmente por polifenóis, flavonoides, antocianinas e carotenoides. Ambos os extratos LB e CB foram eficientes pelo sequestro do radical ABST, com resutados de 75,5 e 63,45 µmol Trolox g^{-1}, respectivamente. A capacidade antioxidante determinada pelo ensaio DPPH, expressa como EC_{50}, apresentaram resultados de 1550,10 e 1757,3 g fruto g^{-1} para LB e CB, respectivamente (SANTOS *et al*., 2021).

A espécie *Libidibia ferrea* (Mart. Ex Tul) L.P. Queiroz pertencente à família Fabaceae é uma árvore de médio porte conhecida na região norte como jucá. Em virtude de seu extenso uso na medicina popular, diversos trabalhos têm sido realizados para comprovar as propriedades medicinais atribuídas à planta. Os frutos vêm demonstrando grande interesse pela pesquisa terapêutica, com várias atividades biológicas comprovadas, como por exemplo, o uso do extrato e suas frações avaliadas em pesquisas apresentaram proeminente atividade antioxidante, devido à presença de diversos compostos fenólicos, como os taninos (FERREIRA *et al.,* 2020).

Prazeres *et al*. (2019) testaram a ação antioxidante do extrato hidroalcóolico dos frutos de *L. férrea* em diferentes métodos *in vitro*: DPPH, ABTS, TAA e SRSA. Análise cromatográfica do extrato hidroalcóolico seco foi caracterizada pela presença de ácidos e taninos fenólicos como: O ácido 3,4,5-tri-O-galilquinínico, ácido carboxílico da brevifolina, dilactona do ácido valoneico, derivados de ácido gálico, derivados de ácido elágico e dihidroisovaltrato. Este trabalho revelou que o extrato hidroalcóolico apresentou valores de EC_{50} 28.96 µg/mL pelo método DPPH; EC_{50} 145.10 µg/mL pelo ensaio ABTS; EC_{50} 633.60 µg/mL pelo ensaio TAA; EC_{50} 119.64 µg/mL pelo método SRSA.

As principais substâncias fenólicas isoladas de *L. férrea* são caracterizadas principalmente pelo ácido elágico e o tanino metoxigeraniina, e têm demonstrado uma boa ação antioxidante através dos testes *in vitro* DPPH e ABTS. Os resultados comprovaram pelo ensaio DPPH, que os compostos ácido elágico e metoxigeraniina obtiveram valores de EC_{50} de 49,57 e 8,59 µg/mL, respectivamente. No entanto, utilizando o modelo ABTS, o ácido elágico e o metoxigeraniina apresentaram EC_{50} de 60,00 e 6,49 µg/mL, respectivamente (BITTENCOURT, 2017).

Em outra pesquisa com diferentes extratos do fruto de *L. férrea* utilizando os métodos DPPH,ABTS e ORAC revelou melhor atividade antioxidante *in vitro* está presente no extrato hidroetanólico. Nos quais o extrato hidroalcóolico obteve EC_{50} igual a 74.36 µg/mL pelo método DPPH, enquanto pelo teste ABTS, o extrato hidroalcóolico possui atividade antioxidante com EC_{50} igual a 9.76 µg/mL. O ensaio pelo teste ORAC apresentou a capacidade antioxidante do extrato hidroalcóolico com média de 314.29 expressos em µM de Trolox/100 g de extrato. Essa capacidade atividade antioxidante do extrato hidroalcóolico está relacionada à presença de ácidos fenólicos como: ácido ftálico e ácido tetradecanóico (CALANDRINI DE AZEVEDO *et al*., 2020).

Aniba rosaeodora (var. amazonica Ducke) da família Lauraceae é uma planta arbórea da floresta amazônica conhecida por pau-rosa. Essa espécie tem sido importante fonte de um óleo essencial rico em várias substâncias de interesse econômico. Neste estudo sobre a atividade antioxidante do óleo essencial de *A. rosaeodora,* foram identificados e quantificados o linalool como constituinte majoritário, seguindo de linalool cis-oxide e α-terpinolene. O óleo essencial de *A. roseadora* e o linalol isolado apresentaram atividade antioxidante pelo método ABTS, sendo, os valores calculado de EC_{50} 15,46 µg/mL e 6,78 µg/mL, respectivamente (TELES *et al*., 2021).

Piper brachypetiolatum Yunck. e *Piper madeiranum* Yunck. pertencem a família Piperaceae são espécie geralmente utilizadas popularmente na medicina tradicional e culinária. Neste estudo foram identificados vinte e oito constituintes químicos nos óleos essenciais das folhas de *P. brachypetiolatum,* dos quais, os compostos majoritários são E-nerolidol e caryophyllene oxide. Para a espécie *P. madeiranum* foram identificados vinte e um compostos nos óleos essenciais das folhas, sendo os compostos majoritários o caryophyllene oxide, selin-11-en-4-a-ol, α-copaene e β-selinene. Todos os óleos dessas plantas foram predominantemente investigadas quanto a sua ação antioxidante pelos métodos DPPH e $ABTS^{+}$, os quais o óleo de *P. brachypetiolatum,* apresentaram valores de CE_{50} de 64.8 µg/mL e 159.7 µg/mL, respectivamente. O óleo de *P. madeiranum* obteve EC_{506}6.8µg/mL pelo método DPPH (ARAUJO *et al*., 2020).

No estudo abrangente de compostos bioativos e capacidade antioxidante foram identificados nos extratos aquosos e etanólicos das espécies *Mammea americana* L. (Clusiaceae), *Physalis angulata* L. (Solanaceae) e *Endopleura uchi* (Huber) Cuatrec. (Humiriaceae) um total de 293 metabólitos, sendo dívidas em terpenóides (61), ácidos fenólicos (58) e flavonoides (53). A atividade antioxidante pelo método DPPH somente os extratos etanólicos de *M. americana*, *P. angulata* e *E. uchi* apresentaram valores elevados de CE_{50} de 1168.42 µmol Trolox g^{-1}, 705.771 µmol Trolox g^{-1} e 509.68 µmol Trolox g^{-1}, respectivamente. A atividade antioxidante pelo método FRAP seguiram os mesmos padrões da análise DPPH, onde valores mais elevados foram encontrados nos extratos etanólicos de *M. americana*, *P. angulata* e *E. uchi* com valores de CE_{50} de 1381.13 µmol FSE g^{-1}, 1183.98 µmol FSE g^{-1} e 448.68 µmol FSE g^{-1}, respectivamente. O extrato etanólico de *M. americana* e o extrato aquoso de *P. angulata* apresentaram elevados valores de atividade antioxidante pelo método $ABTS^{+}$ com valores de CE_{50} de 937.66 74 µmol Trolox g^{-1} e 432.74 µmol Trolox g^{-1}, respectivamente (LIMA *et al*., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conjunto de métodos relativos à quantificação da atividade antioxidante é consideravelmente amplo, o que possibilita sua classificação em diferentes ensaios espectrofotométricos. Nesta revisão bibliográfica, foram constatados diferentes resultados quanto ao potencial dos extratos das plantas amazônicas estudadas, a serem fontes de substâncias antioxidantes.

De maneira geral, o processamento e a aplicação vislumbram agregar valor comercial e nutricional dessas plantas, pois apresentam potencial no cenário industrial amazônico e brasileiro. Além disso, a extração de óleos essenciais e compostos bioativos destas matérias-primas que apresentaram potencial antioxidante expressivo, enfatizam a grande importância de mais investimentos em pesquisas e podendo fortalecer o uso dessas plantas na Amazônia.

A reunião dos resultados descritos por essa revisão pode ser útil para contribuição de estudos posteriores, pois, revela a capacidade promissora dos componentes de cada extrato ativo e moléculas isoladas com propriedades antioxidantes. Essas aplicações poderão viabilizar a comercialização dessas espécies, gerando emprego e renda à população local, favorecendo a ampliação industrial, minimizando o desperdício e promovendo a geração de coprodutos.

Nesse sentido, esta linha de investigação desponta como área de interesse imediato para os mais diversos setores do conhecimento, uma vez que envolve aspectos da química, nutrição, agronomia, biologia, estatística e medicina, entre outras, no sentido de encontrar respostas para promoção da saúde das pessoas e do meio ambiente, pois, essas plantas oferecem maiores benefícios à saúde e são espécies mais próximas da população amazônica.

REFERÊNCIAS

ALAM, J. *et al*. Synthetic and natural antioxidants attenuate cisplatin-induced vomiting. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 18, n. 1, p. 1-11, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s40360-016-0110-9.

ANICETO, A. *et al*. Physicochemical Characterization, Antioxidant Capacity, and Sensory Properties of Murici (*Byrsonima crassifolia* (L.) Kunth) and Taperebá (*Spondias mombin* L.) Beverages. **Molecules**, v. 26, n. 2, p. 332, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.3390/molecules26020332.

ARAUJO, C. A. *et al*. Chemical composition of essential oils from four Piper species, differentiation using multivariate analysis and antioxidant activity. **Natural Product Research**, p. 1-4, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1774761.

ARAUJO-LIMA, C. F. *et al*. Antioxidant activity and genotoxic assessment of crabwood (andiroba, *Carapa guianensis* Aublet) seed oils. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2018, p.1 -11 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1155/2018/3246719.

BANERJEE, S. *et al*. ROS-associated immune response and metabolism: a mechanistic approach with implication of various diseases. **Archives of Toxicology**, v. 94, n. 7, p. 2293-2317, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00204-020-02801-7.

BEDLOVIČOVÁ, Z. *et al*. A brief overview on antioxidant activity determination of silver nanoparticles. **Molecules**, v. 25, n. 14, p. 3191, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.3390/molecules25143191.

BITTENCOURT, P. S. T. **Perfil químico, atividade anti-inflamatória e antioxidante das cascas dos frutos de *Libidibia ferrea***. Manaus, AM. 105f. Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal do Amazonas. UFAM, 2017.

CALANDRINI DE AZEVEDO, L. F. *et al*. Aqueous ethanol extract of *Libidibia ferrea* (Mart. Ex Tul) LP Queiroz (juca) exhibits antioxidant and migration-inhibiting activity in human gastric adenocarcinoma (ACP02) cells. **Plos one**, v. 15, n. 1, p. e0226979, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226979.

CAROCHO, M.; MORALES, P.; FERREIRA, I. C. F. R. Antioxidants: Reviewing the chemistry, food applications, legislation and role as preservatives. **Trends in Food Science & Technology**, v. 71, p. 107-120, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.11.008.

CHIORCEA-PAQUIM, A. M. *et al*. Natural phenolic antioxidants electrochemistry: Towards a new food science methodology. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 19, n. 4, p. 1680-1726, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1111/1541-4337.12566.

CÖMERT, E. Doğan; GÖKMEN, V. Antioxidants bound to an insoluble food matrix: Their analysis, regeneration behavior, and physiological importance. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 16, n. 3, p. 382-399, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1111/1541-4337.12263.

DE LIMA YAMAGUCHI, K. K.; DE OLIVEIRA SOUZA, A. Antioxidant, Hypoglycemic and Neuroprotective Activities of Extracts from Fruits Native to the Amazon Region: A Review. **Biotechnology Journal International**, p. 9-31, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.9734/bji/2020/v24i630119.

DE SOUZA, V. R. *et al*. Fruit-based drink sensory, physicochemical, and antioxidant properties in the Amazon region: Murici (*Byrsonima crassifolia* (L.) Kunth and *verbascifolia* (L.) DC) and tapereba (*Spondia mombin*). **Food science & nutrition**, v. 8, n. 5, p. 2341-2347, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1002/fsn3.1520.

DO AMARAL SOUZA, F. G. *et al*. Thermosonication applied on camu–camu nectars processing: Effect on bioactive compounds and quality parameters. **Food and Bioproducts Processing**, v. 116, p. 212-218, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.fbp.2019.06.003.

FERREIRA, M. R. A. *et al*. Extraction of monomers of hydrolysable tannins from pods of *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) L.P. Queiroz: Effects of solvent and amount of drug using response-surface methodology and desirability profile. **Química Nova**, v. 43, n. 6, p. 738-746, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170536.

FIDELIS, M. *et al*. *In vitro* antioxidant and antihypertensive compounds from camu-camu (*Myrciaria dubia* McVaugh, Myrtaceae) seed coat: A multivariate structure-activity study. **Food and Chemical Toxicology**, v. 120, p. 479-490, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.07.043.

FONSECA, H. M. *et al*. The effects of microwave application on the physicochemical properties of bacaba (*Oenocarpus bacaba* Mart.) oil. **Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria**, v. 20, n. 2, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.17306/J.AFS.2021.0893.

GARCÍA-CAPARRÓS, P.; HASANUZZAMAN, M.; LAO, M. T. Oxidative stress and antioxidant defense in plants under salinity. *In*: HASANUZZAMAN, M.; FOTOPOULOS, V.; NAHAR, K.; FUJITA, M. (Org.). **Reactive Oxygen, Nitrogen and Sulfur Species in Plants**: Production, Metabolism, Signaling and Defense Mechanisms, Nova Jersey: John Wiley & Sons Ltd., 2019. p. 291-309.

GRIGIO, M. L. *et al*. Bioactive compounds in and antioxidant activity of camu-camu fruits harvested at different maturation stages during postharvest storage. **Acta Scientiarum Agronomy**, v. 43, p. e50997-e50997, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.4025/actasciagron.v43i1.50997.

GULCIN, İ. Antioxidants and antioxidant methods: An updated overview. **Archives of toxicology**, v. 94, n. 3, p. 651-715, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00204-020-02689-3.

GUILHON-SIMPLICIO, F. *et al*. Chemical composition and antioxidant, antinociceptive, and anti-inflammatory activities of four amazonian *Byrsonima* species. **Phytotherapy Research**, v. 31, n. 11, p. 1686-1693, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1002/ptr.5884.

GUPTA, S. *et al*. Total antioxidant capacity—Relevance, methods and clinical implications. **Andrologia**, v. 53, n. 2, p. e13624, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1111/and.13624.

HOFMANN, T.; VISI-RAJCZI, E.; ALBERT, L. Antioxidant properties assessment of the cones of conifers through the combined evaluation of multiple antioxidant assays. **Industrial Crops and Products**, v. 145, p. 111935, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.111935.

KAARNIRANTA, K. *et al*. Role of mitochondrial DNA damage in ROS-mediated pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD). International journal of molecular sciences, v. 20, n. 10, p. 2374, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.3390/ijms20102374.

KALUDERCIC, N.; DI LISA, F. Mitochondrial ROS formation in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. **Frontiers in cardiovascular medicine**, v. 7, p. 12, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00012.

KLEBER SILVEIRA, A. *et al*. Guarana (*Paullinia cupana* Mart.) alters gut microbiota and modulates redox status, partially via caffeine in Wistar rats. **Phytotherapy Research**, v. 32, n. 12, p. 2466-2474, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1002/ptr.6185.

KUMAR, S.; SHARMA, S.; VASUDEVA, N. Review on antioxidants and evaluation procedures. **Chinese journal of integrative medicine**, p. 1-12, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s11655-017-2414-z.

LIMA, L. G. B. *et al*. Metabolite profiling by UPLC-MSE, NMR, and antioxidant properties of Amazonian fruits: Mamey Apple (Mammea americana), Camapu (*Physalis angulata*), and Uxi (*Endopleura uchi*). **Molecules**, v. 25, n. 2, p. 342, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.3390/molecules25020342.

LIU, Z. *et al*. Role of ROS and nutritional antioxidants in human diseases. **Frontiers in physiology**, v. 9, p. 477, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00477.

LOSADA-BARREIRO, S.; BRAVO-DIAZ, C. Free radicals and polyphenols: The redox chemistry of neurodegenerative diseases. **European journal of medicinal chemistry**, v. 133, p. 379-402, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.03.061.

MACHADO, K. N. *et al*. TNF-α inhibition, antioxidant effects and chemical analysis of extracts and fraction from Brazilian guaraná seed powder. **Food Chemistry**, v. 355, p. 129563, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129563.

MELO, Karina Motta *et al*. Andiroba oil and nanoemulsion (*Carapa guianensis* Aublet) reduce lesion severity caused by the antineoplastic agent doxorubicin in mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 138, p. 111505, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111505.

MERCADO-MERCADO, G.; LAURA, A.; ALVAREZ-PARRILLA, E. Effect of pectin on the interactions among phenolic compounds determined by antioxidant capacity. **Journal of Molecular Structure**, v. 1199, p. 126967, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.126967.

NEHA, K. *et al*. Medicinal prospects of antioxidants: A review. European journal of medicinal chemistry, v. 178, p. 687-704, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.010.

PRAZERES, L. D. K. T. *et al*. Antioxidant and Antiulcerogenic Activity of the Dry Extract of Pods of *Libidibia ferrea* Mart. ex Tul.(Fabaceae). **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2019, p. 1-23, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1155/2019/1983137.

REKATSINA, M. *et al*. Pathophysiology and therapeutic perspectives of oxidative stress and neurodegenerative diseases: a narrative review. **Advances in therapy**, v. 37, n. 1, p. 113-139, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s12325-019-01148-5.

ROGGIA, I. *et al*. Protective effect of guarana-loaded liposomes on hemolytic activity. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 187, p. 110636, 2020. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110636.

SANTOS, O. V. *et al*. Industrial potential of Bacaba (*Oenocarpus bacaba*) in powder: antioxidant activity, spectroscopic and morphological behavior. **Food Science and Technology**, n. Ahead of Print, p.1-7, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1590/fst.62820.

SEVALHO, E. S.; GOMES, W. R. Potencial antioxidante dos diferentes extratos de *Morinda citrifolia* por TLC-DPPH. **Conexão Ciência: revista científica da FUOM**, v. 12, p. 72-77, 2017. http://dx.doi.org/10.24862/cco.v12i1.480.

SIES, H.; JONES, D. P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 21, n. 7, p. 363-383, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3.

TELES, A. M. *et al*. *Aniba rosaeodora* (Var. amazonica Ducke) Essential Oil: Chemical Composition, Antibacterial, Antioxidant and Antitrypanosomal Activity. **Antibiotics**, v. 10, n. 1, p. 24, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.3390/antibiotics10010024.

VIANA DA SILVA, M. *et al*. Synthetic and natural antioxidants used in the oxidative stability of edible oils: an overview. **Food Reviews International**, p. 1-24, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1080/87559129.2020.1869775.

WANG, Y.; ANDRUKHOV, O.; RAUSCH-FAN, X. Oxidative stress and antioxidant system in periodontitis. **Frontiers in Physiology**, v. 8, p. 910, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00910.

Minicurrículo dos Autores



ADELAIDE MARIA DE SOUZA ANTUNES

Especialista Sênior do INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Professora permanente do Mestrado Profissional e do Doutorado Profissional em PI e Inovação do INPI, é Professora Emérita da UFRJ e Professora permanente do mestrado e doutorado acadêmico de Engenharia de Processos Químicos e Bioquímicos da Escola de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Possui os títulos de Engenheira Química (EQ/UFRJ, 1976), Mestre em Engenharia Química (PEQ-COPPE, 1979), Doutora em Engenharia Química (PEQ-COPPE/UFRJ, 1987) e Pós-Doutorado pelo Instituto Francês de Petróleo - IFP, França (1988); MBA-Executivo COPPEAD - 1991Membro da Comissão de Tecnologia da Associação Brasileira da Indústria Química _ ABIQUIM, Conselheira dos laboratórios: Participante do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Fármacos e Medicamentos - INCT - INOFAR



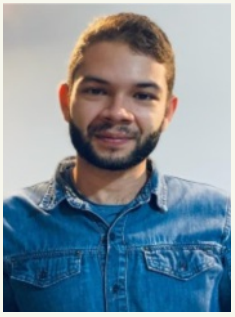
ADLEY ANTONINI NEVES DE LIMA

Graduado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Pernambuco - UFPE. Especialista em Gestão da Qualidade e Produtividade pela Universidade de Pernambuco- POLI. Mestre e Doutor em Ciências Farmacêuticas (produção e controle de medicamentos) pela UFPE. Foi Coordenador do curso de Farmácia na UniNassau - Recife PE. Foi professor da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amazonas - UFAM, onde foi vice coordenador do PPGCF UFAM. Foi membro do Comitê Técnico Temático de Excipientes e Adjuvantes (CTT EXA) por 10 anos e é atualmente membro do CTT de Insumos Farmacêuticos da Farmacopeia Brasileira. Atualmente é Professor do curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN



ALBERTO MANARTE LOPES PEIXOTO NETO

Engenheiro Florestal pela Universidade Federal do Amazonas (UFAM) e mestre em Ciências de Florestas Tropicais pelo Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA). Com experiência no manejo de produtos florestais não-madeireiros pelo Centro de Sementes Nativas da Amazônia (CSNAM-UFAM). Atualmente é candidato a PhD pela Monash University (Melbourne, Austrália) no departamento de Engenharia Civil na área de ecohidrologia.



ANTÔNIO AUGUSTO MARTINS PEREIRA JUNIOR

Mestrando em Ciências dos Materiais no Instituto Militar de Engenharia (IME). Possui graduação em Engenharia de Petróleo pela Universidade Federal do Espirito Santo e formação complementar em Engenharia Mecânica Energética pela École Nationale Supérieure d'ingénieurs en Informatique, Automatique, Mécanique, Énergétique et Électronique (ENSIAME) da Université de Valenciennes, França.



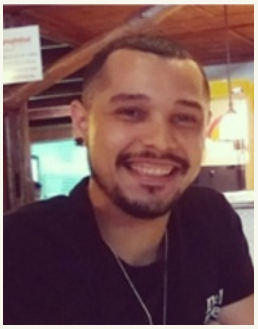
ARQUIMEDES LOPES NUNES FILHO

Engenheiro de Materiais pela Universidade Federal do Piauí em 2019. Participou do programa de iniciação científica PIBIC CNPq na área de biopolímeros e bionanocompósitos entre 2015 a 2018. Atualmente é mestrando em Ciência dos Materiais pelo Instituto Militar de Engenharia, atuando na área de nanotecnologia voltado ao estudo e desenvolvimento de nanocompósitos híbridos de óxido de grafeno reduzido decorado por nanopartículas de ferrita de cobre e moléculas bioativas.



CÉLIA REGINA SIMONETTI BARBALHO

Estágio Pós-Doutoral em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para a Inovação. Doutorado em Comunicação e Semiótica pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (2000), mestrado em Ciência da Informação pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (1995), graduação em Biblioteconomia pela Universidade Federal do Amazonas (1984). Professora Titular da Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Líder do grupo de pesquisa Gestão da Informação e do Conhecimento na Amazônia (GICA).



CLEITON DA MOTA DE SOUZA

Bibliotecário/Documentalista do Sistema de Bibliotecas (SISTEBIB) da Universidade Federal do Amazonas (UFAM); Graduado em Biblioteconomia pela Universidade Federal do Amazonas (2009); Mestre em Ciência da Informação pelo convênio Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia - IBICT e Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ (2018). Atualmente é Diretor da Divisão de Tecnologia da Informação - DTI do Sistema de Bibliotecas da UFAM - SISTEBIB. Experiência na área de Ciência da Informação, atuando principalmente nos temas relacionados a Metrias da Informação e informação científica e tecnológica.



CLÍCIA JOANNA NEVES FONSECA

Formada em Bacharel no curso de Engenharia Civil pela Faculdade Ideal (FACI) na cidade de Belém do Pará em 2018. Atualmente, é aluna de pós-graduação do Instituto Militar de Engenharia (IME) no curso de Mestrado em Ciência dos Materiais, atuando na área de pesquisa de Produtos Naturais no grupo de Bioprocessos Avançados de Produtos Naturais para o Desenvolvimento Nacional pela Biodiversidade (ABC-NP), com estudo em resíduos madeireiros do Estado do Pará como fonte de carbono para a obtenção e caracterização de óxido de grafeno.



DIEGO CASTRO SQUINELLO

Engenheiro Químico pela Universidade Federal do Amazonas, onde atua como Técnico de Laboratório na Faculdade de Ciências Farmacêuticas nas áreas de Bioquímica, Tecnologia e Microbiologia de Alimentos e Farmacognosia desde 2012. Cursa mestrado em Ciências Farmacêuticas na linha de pesquisa de Análise de eficácia e segurança de produtos e insumos farmacêuticos. Atua ainda como professor voluntário no Departamento de Engenharia Química da Universidade Federal do Amazonas. Tem experiência em pesquisa em química de produtos naturais, bromatologia, microbiologia e toxicologia de alimentos, fermentação alcoólica e gestão de resíduos sólidos.



ELENN SUZANY PEREIRA ARANHA

Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Pará (2010), mestrado em Ciências Farmacêuticas (2014) e doutorado em Biodiversidade e Biotecnologia (2020), ambos pela Universidade Federal do Amazonas. Possui domínio de técnicas de cultivo celular, incluindo modelo 3D de cultura organotípica. Realiza pesquisas com produtos naturais, investigando a atividade biológica e a toxicidade de compostos e isolados ativos de plantas.



ELISON DE SOUZA SEVALHO

Atualmente é Doutorando em Biodiversidade e Biotecnologia pela Rede BIONORTE vinculada a Universidade do Estado do Amazonas, possui Especialização em Tutoria em EAD e Docência do Ensino Superior pela Universidade Cândido Mendes (2017) e Bacharelado em Biotecnologia pela Universidade Federal do Amazonas (2016). Desenvolve o projeto de Tese na Universidade Federal do Amazonas, realizando pesquisas nas áreas de microbiologia e química com ênfase em micologia; química de produtos naturais; bioquímica de alimentos e microrganismos; processos de biotransformação, com publicações em periódicos nacionais. Atua na revisão de projetos e artigos científicos.



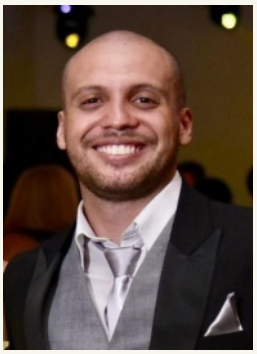
EMERSON SILVA LIMA

Farmacêutico-bioquímico, formado pela Universidade Federal do Amazonas (UFAM), doutor em Farmácia pela Universidade de São Paulo, atualmente é professor titular da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UFAM e Coordenador Local do Programa de Pós-graduação em Inovação Farmacêutica.



FILIPE KAYODÈ FELISBERTO DOS SANTOS

Possui graduação em Biotecnologia pela Universidade Estadual da Zona Oeste (UEZO) e mestrado em Ciência de Alimentos pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Realizou estágio de iniciação científica no Laboratório de Análises Avançadas em Bioquímica e Biologia Molecular (LAABBM), do Instituto de Química (IQ/UFRJ). Possui experiência em cultivos de microrganismos, espectrofotometria, cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e controle de solventes orgânicos. Atualmente, realiza doutorado em Química no Instituto Militar de Engenharia (IME), atuando na área de pesquisa de Produtos Naturais no grupo de Bioprocessos Avançados de Produtos Naturais para o desenvolvimento Nacional pela Biodiversidade (ABC-NP).



IAN GARDEL CARVALHO BARCELLOS SILVA

Formado em Bacharel no curso de Farmácia na Universidade Federal Fluminense (UFF) na cidade de Niterói no Rio de Janeiro em 2017. Atualmente, é aluno de pós-graduação do Instituto Militar de Engenharia (IME) no departamento de Química onde desenvolve dissertação de mestrado direcionado em sustentabilidade, extração e otimização de compostos bioativos para aumentar o valor agregado e estimular a cadeia produtiva de matrizes vegetais.



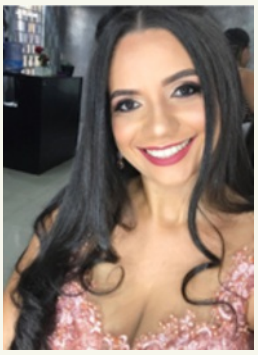
JANDER MATOS GUIMARÃES

Possui graduação em Biotecnologia pela Universidade do Estado do Amazonas (2016) e mestrado em Biotecnologia pela Universidade Federal do Amazonas (2019). Atualmente é tecnólogo microscopista do Centro Multiusuário para Análise de Fenômenos Biomédicos da Universidade do Estado do Amazonas (CMABio/UEA). Tem experiência na área de Biofísica, com ênfase em Biofísica Celular, e Biologia Molecular atuando principalmente nos seguintes temas: produção de enzimas recombinantes, clonagem molecular e microscopia eletrônica de transmissão.



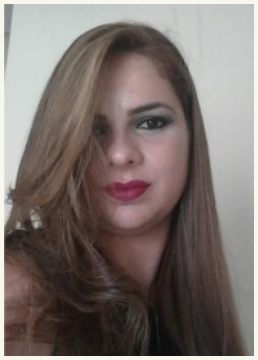
JÉSSICA ARAÚJO MARQUES

Graduada da Universidade do Estado do Amazonas, em curso de Biotecnologia (2016). Atualmente é tecnóloga no Centro Multiusuário para Análises de Fenômenos Biomédicos da UEA-ESA, e está realizando o mestrado em Biotecnologia na Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Tem experiência nas áreas de Biologia molecular, Biodiversidade Microbiana e Biofísica com ênfase em Biofísica Celular nos seguintes temas: Microscopia eletrônica de transmissão e varredura.



JOSIANE ELIZABETH ALMEIDA E SILVA

Formada em Biotecnologia (UFOPA) e Biomedicina (ESTÁCIO), Mestre em Biociências (UFOPA) e Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Imunologia Básica e Aplicada (UFAM). Atualmente faz parte do grupo de pesquisa de Bioprocessos Avançados na Química de Produtos Naturais do IME/RJ e do grupo do Laboratório de Virologia e Imunologia do INPA/AM. Desenvolvendo pesquisas acerca da bioprospecção de biomoléculas com potencial anticancerígeno.



JÔSE MARIA LEITE DA SILVA

Formada em Bacharel em Fisioterapia pela UNISÃOJOSÉ, Mestre em Desenvolvimento Local pela UNISUAM (Construção de órtese de mão ativa via impressora 3D com sistema eletrônica embarcado utilizando materiais recicláveis), Pós-graduada em Biomecânica, Fisiologia, Reabilitação Cardiovascular e Prótese, Órtese e Materiais Especiais pela Estácio de Sá.



LIVIA CHRISTINE RIBEIRO HILGENBERG

Possui graduação em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Paulista (2007), especialização em Farmácia Clínica pela Universidade Nilton Lins (2017). Mestrado em andamento em Ciências Farmacêuticas na Universidade Federal do Amazonas (UFAM)



MARIA DO PERPÉTUO SOCORRO RODRIGUES CHAVES

Professora Titular do Curso de Serviço Social da Universidade Federal do Amazonas, Doutorado em Política Científica e Tecnológica (UNICAMP-Brasil) e em Processus d`Inovation Changements Organisationnel no Centre International de Recherche Sur l`Environnement et le Devellopment (CIRED - Paris/França), Bolsista Produtividade CNPq, Coordenadora do Grupo Interdisciplinar de Estudos Socioambientais e de Desenvolvimento de Tecnologias Apropriadas na Amazônia com pesquisas nas áreas de Ciências Sociais Aplicadas e Sociologia sobre as temáticas: Povos Tradicionais, Sustentabilidade, Políticas Públicas, Inovação e Tecnologia Social e Cultural.



MARIA FERNANDA DE OLIVEIRA

Doutoranda em Ciência da Informação (PPGCI) pela Universidade Federal de Minas Gerais. Mestre em Ciência, Tecnologia e Sociedade (PPGCTS) pela Universidade Federal de São Carlos (2012). Graduada em Biblioteconomia pela Universidade Federal do Amazonas (2009). Bibliotecária na Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.



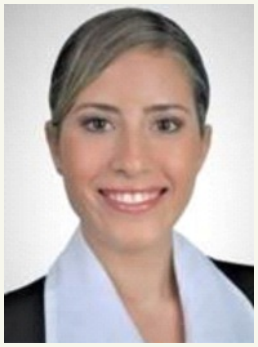
MARNE CARVALHO DE VASCONCELLOS

Possui graduação em Farmácia pela Universidade Federal do Amazonas (2002), mestrado (2004) e doutorado (2007) em Farmacologia, ambos, pela Universidade Federal do Ceará. É orientadora de mestrado e doutorado atuando nos Programas de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Inovação Farmacêutica e na rede BIONORTE (Biodiversidade e Biotecnologia da Amazônia). Tem experiência na área de Farmacologia Clínica e básica com ênfase em Oncologia Experimental.



MATEUS REBOUÇAS NASCIMENTO

Mestrando em Ciência da Informação pela Universidade Federal de Santa Catarina, graduação em Biblioteconomia pela Universidade Federal do Amazonas (2019). Bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) em nível mestrado e membro do Grupo de Pesquisa Gestão da Informação e do Conhecimento na Amazônia (GICA).



NATHALIA RODRIGUES DE OLIVEIRA HABIB PEREIRA

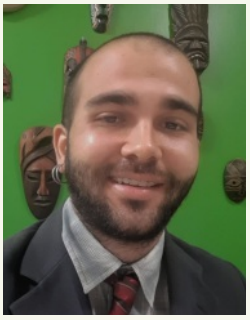
Graduada em Nutrição pela Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO), pós-graduada em Vigilância Sanitária de Alimentos pela Universidade Candido Mendes (UCAM) e em Nutrição Clínica e Estética, pela Faculdade Integrada da Grande Fortaleza (FGF). Atualmente é mestranda no curso de Ciência de Materiais, pelo Instituto Militar de Engenharia (IME) com enfoque na área de pesquisa no grupo de Bioprocessos Avançados de Produtos Naturais para o Desenvolvimento Nacional pela Biodiversidade (ABC-NP).

OZANILDO VILAÇA DO NASCIMENTO



Possui Graduação em Educação Física pela Universidade Federal do Amazonas (1988), Pós-Graduação Latu Senso em Ciência da Musculação (UCB/RJ-1991), Pós-Graduação em Ensino a Distancia (EAD) UFAM/MEC-2010, Mestrado em Ciências do Alimentos pela Universidade Federal do Amazonas (2006) Doutor em Biotecnologia na Área da Saúde /UFAM (2010). Prof. Associado 2, Lotado na Universidade Federal do Amazonas/Faculdade de Educação Física e Fisioterapia. Pesquisas na área de Polimorfismo Genético Aplicado a Saúde e Performance Atlética; Estresse Oxidativo e Antioxidantes em Sistemas Biológicos. Pesquisador Associado ao Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade e Biotecnologia da Rede BIONORTE (PPG-BIONORTE).

PAULO ALEXANDRE DO COUTO SIMONETTI

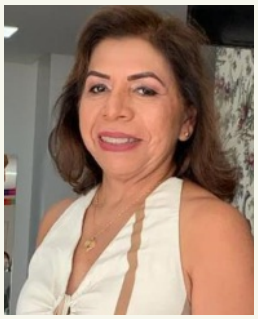


Engenheiro químico e Mestre em Biotecnologia com foco em Gestão da Inovação, ambos pela pela Universidade Federal do Amazonas. MBA em Tecnologia Cosmética com foco em formulação Cosmética pelo ICosmetologia – São Paulo. Período Sanduiche na Friedrich-Alexander Universität, Alemanha, na área de fermentação. Experiência com pesquisa em fitoquímica, Inteligência Competitiva e Bioprocessos. Experiência profissional no Núcleo de Informação do Centro de Biotecnologia da Amazônia no desenvolvimento, execução e implementação de produtos informacionais com fins de disseminação e compartilhamento de informações, assim como na área de Qualidade de uma empresa multinacional. Professor Universitário há 3 anos, com experiência na rede pública no departamento de Engenharia Química e privada para a área de Saúde. Atualmente é empreendedor na área de Cosméticos Naturais.



RAYSSA RIBEIRO

Graduada em Química (Licenciatura) pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e mestrado em Programa de Pós-graduação em Agroquímica pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Atualmente cursando doutorado no Programa de Pós-graduação em Química do Instituto Militar de Engenharia (IME). Experiência na área de Química Orgânica, com ênfase em síntese orgânica, atuando na área de pesquisa de Produtos Naturais no grupo de Bioprocessos Avançados de Produtos Naturais para o Desenvolvimento Nacional pela Biodiversidade (ABC-NP).



ROSILENE GOMES DA SILVA FERREIRA

Atualmente é professora Adjunto da Universidade do Estado do Amazonas; Farmacêutica Bioquímica pela Secretaria Municipal de Saúde (SEMSA). Doutora em Biotecnologia pelo PPG BIONORTE/UFAM. Possui graduação em Farmácia com habilitação em Análises Clínicas pela Universidade Federal do Amazonas, graduação em Licenciatura em Ciências Naturais pela Universidade Federal do Amazonas, graduação em Licenciatura Em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Amazonas; mestrado em Ensino de Ciências na Amazônia (UEA) e Gestão e Auditoria Ambiental Área de Concentração pela Fundação Ibero Americana.



SAMMY AQUINO PEREIRA

Doutorado em Agronomia Tropical pela Universidade Federal do Amazonas (2015), mestrado em Ciências de Florestas Tropicais pelo Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (2007), graduação em Engenharia Florestal pelo Instituto de Tecnologia da Amazônia (2004). Bolsista PCI-A do Arranjo de NIT da Amazônia Ocidental (Arranjo AMOCI) e membro do Grupo de Pesquisa Gestão da Informação e do Conhecimento na Amazônia (GICA).



STHEPHANIE SILVA DOS SANTOS TAVARES

Mestranda em Ciências dos Materiais no Instituto Militar de Engenharia (IME). Possui experiência nas áreas de Processos e Projetos. Graduanda em Engenharia de Produção pela IBMEC. Possui graduação em Engenharia Química pela PUC Rio, Pós-Graduação em Administração de Empresas pela FGV e formação complementar em Química de Processos pela École Nationale Supérieure de Chimie de Lille (ENSCL), França.



SUIANE SARAIVA DOS SANTOS

Possui graduação em Engenharia Florestal pela Universidade Federal do Amazonas. Possui experiência na área de pesquisa de química de produtos naturais atuando no Laboratório de Biomoléculas da UFAM. Atualmente colabora com atividades de divulgação e pesquisa científica no Laboratório de Bioprocessos Avançados na Química de Produtos Naturais (ABC-NP) do Instituto Militar de Engenharia (IME).



VALDIR FLORÊNCIO DA VEIGA JUNIOR

Bacharel em Engenharia Química, possui mestrado e doutorado em Química Orgânica pelo Instituto de Química da UFRJ, no Rio de Janeiro. Foi professor do Departamento de Química da Universidade Federal do Amazonas entre 2005 e 2017. Atualmente, é professor do Instituto Militar de Engenharia, no Rio de Janeiro.



YURI CAMPELLO DIAS DE ARAUJO

Bacharel e licenciado em Química pela Universidade do Grande Rio. Possui experiência na área de síntese orgânica atuando como estagiário na FIOCRUZ. Mestrando em Química no Instituto Militar de Engenharia na linha de pesquisa de Química Medicinal, Defesa Química e Substâncias Bioativas onde colabora com atividades de pesquisa no laboratório de Bioprocessos Avançados na Química de Produtos Naturais (ABC-NP).