

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

PAULO ALEXANDRE DO COUTO SIMONETTI

Sistema de Avaliação do Potencial para Inovação de Biomoléculas - SInBIO_{MOL}: da
biodiversidade Amazônica a fármacos

Manaus

2019

PAULO ALEXANDRE DO COUTO SIMONETTI

Sistema de Avaliação do Potencial para Inovação de Biomoléculas - SInBIO_{MOL}: da
biodiversidade Amazônica a fármacos

Dissertação apresentada à Coordenação do
Programa de Pós-Graduação em
Biotecnologia da Universidade Federal do
Amazonas, como requisito para obtenção do
título de Mestre em Biotecnologia, área de
concentração Gestão da Inovação.

Orientadora: Prof^a. Dra. Maria do Perpétuo Socorro Rodrigues Chaves

Manaus

2019

Ficha Catalográfica

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

S598s Simonetti, Paulo Alexandre do Couto
Sistema de Avaliação do Potencial para Inovação de
Biomoléculas - SinBIOMOL : da biodiversidade Amazônica a
fármacos / Paulo Alexandre do Couto Simonetti. 2018
184 f.: 31 cm.

Orientadora: Maria do Perpétuo Socorro Rodrigues Chaves
Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Universidade Federal
do Amazonas.

1. Fármaco. 2. Amazônia. 3. Desenvolvimento Científico. 4.
Inovação. I. Chaves, Maria do Perpétuo Socorro Rodrigues II.
Universidade Federal do Amazonas III. Título

PAULO ALEXANDRE DO COUTO SIMONETTI

Sistema de Avaliação do Potencial para Inovação de Biomoléculas - SInBIO_{MOL}: da
biodiversidade Amazônica a fármacos

Dissertação apresentada ao Programa Multi-institucional de Pós-Graduação em
Biotecnologia da Universidade Federal do Amazonas como requisito para a
obtenção do título de Mestre em Biotecnologia na área de concentração de Gestão da
Inovação.

Aprovada em 12/02/2019

Banca Examinadora

Prof. Dra. Maria do Perpétuo Socorro Rodrigues Chaves, Presidente

Prof. Dr. Spartaco Astolfi Filho, Membro

Prof. Dra. Adelaide Maria de Souza Antunes , Membro

A todos as rezadeiras, benzedeiras,
erveiras e ribeirinhos que merecem ser
mais valorizados e integrados. A todos
os amazônidas que me ensinaram a viver
em conexão com a natureza, a vocês eu
dedico.

A Zambi, a Oxalá e todos os orixás que me cuidam; A todos os encantados que zelam por mim e me guiam; Às minhas mães e irmãs de santo;

A minha família de sangue, em especial ao meu Pai e minha Mãe por cuidar de mim incansavelmente e a minha tia - muito mais que tia - Célia que me guiou academicamente por tanto tempo, ao meu avô e bisavó que me encantaram com suas histórias do interior;

A minha orientadora pelo direcionamento metodológico e paciência; A banca por todos os apontamentos e sugestões;

A minha família por escolha, em especial a Jéssyka que me inspira e ampara e a Olivia que me ensina, mais tantos outros que fazem dessa existência um lugar mais radiante e alegre;

Vale lembrar aquelas ajudas essenciais e pontuais (algumas dessas muito mais que um ponto) como o Cleiton, Danny, Sammy, Fernanda, Diego, Adriana, tia Susy, Ana Cyra, Manu, Viviane, Anderson, Vini, Amanda, Renata, Geovane, Júlia, Maylin, Valesca, Bianca, Ianeza, Monica, Caio, João, Lidia, Kerol e Pedro que sugeriram alguma das escolhas tomadas ou me ajudaram a amadurecer, duas coisas sem as quais esse trabalho não teria saído;

Aos colegas de turma pelo incentivo.

Agradeço

O conhecimento e a informação são os
recursos estratégicos para o
desenvolvimento de qualquer país. Os
portadores são as pessoas

Peter Drucker

RESUMO

A utilização da biodiversidade amazônica, pela população indígena para fins medicinais, tem seu registro desde o primeiro contato dos europeus. Sendo vista como promissora desde então pelo seu potencial como fonte de medicamentos para diversas enfermidades e, principalmente, como uma possível fonte de riquezas. Existem diversos casos de exploração dos recursos amazônicos tendo a comunidade científica se empenhado em identificar e comprovar atividades terapêuticas de organismos amazônicos. A biodiversidade no Bioma Amazônico é tão grande e os estudos químicos e farmacológicos de seus recursos naturais tão dispersos que raros são os casos reais da geração de fármacos ou mesmo de outros produtos farmacêuticos (cosméticos e fitoterápicos) da biodiversidade amazônica. Portanto, essa dissertação teve como objetivo mapear as substâncias isoladas destes recursos que possuem atividade biológica comprovada e desenvolver e aplicar um sistema de avaliação para classificar essas substâncias de acordo com sua potencialidade de gerar um produto farmacêutico. As fontes para mapeamento das substâncias são as teses e dissertações da Universidade Federal do Amazonas e a classificação foi feita a partir, entre outros fatores, de dados científicos (mapeamento da ciência) e tecnológicos (análise de patentes) já existentes. A metodologia proposta constitui-se da elaboração de uma avaliação a partir de indicadores associados ao desenvolvimento de medicamento da indústria farmacêutica, sob o título de Sistema de Avaliação do Potencial para Inovação de Biomoléculas - SInBIO_{MOL}. A partir dos indicadores obtidos com a aplicação do SInBIO_{MOL} foram elaborados índices, a partir dos quais pode-se mensurar a maturidade do conhecimento técnico-científico associado a tal substância. Ao todo, foram identificadas 77 substâncias sendo aproximadamente 70% em etapas iniciais no processo de desenvolvimento de medicamentos. Os ensaios mais frequentes foram o antimalárico, seguido de anticancer e antiinflamatório tendo 5, 6 e 4 substâncias se destacado em cada uma dessas atividades, respectivamente. As substâncias em destaque puderam ser divididas em dois principais grupos. As substâncias com grande volume de patentes e artigos, sendo que algumas delas já estão até mesmo sendo utilizadas como drogas comerciais em alguns países. E o segundo grupo sendo constituído por substâncias com alta atividade, mas pouco conhecimento associado a essa substância (patente e artigos), De acordo com os resultados obtidos, entende-se que a SInBIO_{MOL} poderá vir a auxiliar: 1) Na catalogação e classificação do conhecimento associado à biodiversidade molecular amazônica; 2) No direcionamento de investimentos para pesquisas com maiores potenciais de gerarem produtos farmacêuticos; e, 3) na criação de políticas públicas e institucionais que contribuam com o ambiente inovador associado a esta temática.

PALAVRAS-CHAVE: Fármaco, Amazônia, Desenvolvimento Científico, Inovação.

ABSTRACT

The Amazonian biodiversity is used by the indigenous population for medicinal purposes since the news of the contact of the Europeans, being seen as promising since then, for its potential as a source of cure for several diseases and especially as a possible source of wealth. There are several cases of usage of the Amazonian resources, being the scientific community committed to identify and prove therapeutic activities of Amazonian organisms. However, the biodiversity is so great and the chemical and pharmacological studies so dispersed that rare are the real cases of the development of medicines from the Amazonian biodiversity. Therefore, this work aims to map isolated substances that have proven biological activity and to develop and apply a methodology to classify these substances according to their potential to generate a pharmaceutical product (drug). The sources from these substances are the theses of the Federal University of Amazonas and the classification will be made from, among other factors, existing scientific and technological data (mapping of science and patent analysis). The methodology called Biomolecular Potential Innovation Evaluation (System SInBIO_{MOL}) consists of an assessment of created indicators associated with the drug development process. From the indicators there were elaborated the indices from which it was measured the maturity of the technical-scientific knowledge associated with such a substance. Altogether, about 70% were located in the early stages of drug development. The most frequency trials were antimalarial, followed by anticancer and anti-inflammatory activity with 5, 6 and 4 substances that stand out, respectively. These featured substances can be divided into two main groups. The first are substances with great quantities of patents and articles, even some of them are comercial drugs in some countries. And the second group consists of substances with high activity but little known (low quantity of articles and patents). According to the results of the a SInBIO_{MOL} assessment system that can contribute to: 1) catalogue and classify the knowledge associated with the Amazonian molecular biodiversity; 2) direct investments to research with greater potential to generate pharmaceuticals products; and, 3) elaborate public and institutional policies that can contribute to the innovative environment associated with this theme.

KEY WORDS: Drug, Amazon, Scientific development, Innovation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Evolução dos modelos de inovação baseado no Hélice Tríplice	19
Figura 2 - Representação esquemática da definição do indicador.	23
Figura 3 - Estrutura geral do P,D&I para desenvolvimento de um novo medicamento em escala temporal estimada. Legenda: ID, Identificação; OTM, otimização.	34
Figura 4- Cadeia produtiva dos insumos da floresta amazônica. Legenda: MO= Micro-organismo.....	58
Figura 5 - Fluxograma da metodologia do ISMDF.....	72
Figura 6 - Ensaio biológico mais realizados nas T&D da UFAM, em porcentagem.	93
Figura 7 - Mapa de coocorrência de palavras-chave da biomolécula Aspidocarpina.....	106
Figura 8 - Mapa de coocorrência de palavras-chave da biomolécula ácido copálico.....	107
Figura 9 - Mapa de coocorrência de palavras-chave da biomolécula da α - e β - Amirina. A: Visão geral do megagrafo; B: Enfoque no grupo vermelho; C; Enfoque no grupo azul; D: Enfoque no grupo centro	108
Figura 10 - Estrutura das biomoléculas com grande potencial antimalárico. Legenda: A, para R1 e R2 igual a H, elipticina; para R1 igual H e R2 igual a Bromo, 7-bromo-elipticina; Para R1 e R2 igual a Bromo, 7,9-dibromo-elipticina; B, Aspidoscarpina; C Isobruceína B; D, Neosergeolida.....	115
Figura 11 - Estrutura das biomoléculas com grande potencial anticâncer. Legenda: A, Eliptica; B, N-metiltetrahydroelipticina; C Duguetina; D, Dicentrina; E, Biflorina.	119
Figura 12 - Estrutura de algumas biomoléculas promissoras com atividade anti-inflamatória. Legenda: A, α - Amirina; B, β - Amirina; C, α - Amirona; D, β - Amirona; E, α - Amirina cetilada; F, β - Amirina cetilada; G, Zerumbona.....	122
Figura 13 - Estruturas de outras biomoléculas com potencial no desenvolvimento de novos fármacos. Legenda: A, Liriodenina; B, 3.hidroxi-copálico; C, Luteolina; D, Acetato de lupeol; E, Metoxigeraniina; F, ent-caur-16-en-7-O-glucopiranosideo.....	126

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1 - Espécies economicamente ativas da Amazônia.	60
Quadro 2 - Programa de Pós-Graduação da UFAM que estão relacionados com o processo de desenvolvimento de fármacos.	68
Quadro 3 - Eixos temáticos e referências que servem como aporte teórico para tal eixo.....	70
Tabela 4 - Número de Indicadores por eixo temático e suas respectivas fontes.	76
Tabela 5 - Termos por tipos de ensaios e suas respectivas fontes.	78
Tabela 6 - Pontuação do eixo temático OR	82
Tabela 7 - Perguntas enumeradas para o eixo temático ETD e seus objetivos.....	83
Tabela 8 - Perguntas enumeradas para o eixo temático ITC e seus objetivos.	85
Tabela 9 - Perguntas enumeradas para o eixo temático IPM e seus objetivos.	87
Tabela 10 - Número de moléculas bioativas por PPG.	91
Tabela 11 - As dez biomoléculas com maior ISMDF e as dez com menor ISMDF.....	94
Tabela 12 - Moléculas bioativas que possuem 1 no iOR	98
Tabela 13 - Porcentagem de SIM por indicador do eixo temático ETD	101
Tabela 14- As dez biomoléculas com maior iETD e as dez com menor iETD	103
Gráfico 15 - Relação entre o número de artigos e iITC	105
Tabela 16 - Biomoléculas promissoras com atividade antimalárica	114
Tabela 17 - Biomoléculas promissoras com atividade anticâncer.....	117
Tabela 18 - Biomoléculas promissoras com atividade anti-inflamatória	121
Tabela 19 - Outras biomoléculas com potencial no desenvolvimento de novos fármacos.....	124

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a.C.	Antes de Cristo
ABio	Aliança para a Bioeconomia da Amazônia
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AP	Eixo temático Análise de Patentes
BDTD	Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações
C,T&I	Ciência, Tecnologia e Inovação
CBA	Centro de Biotecnologia da Amazônia
CDB	Convenção sobre a Diversidade Biológica
CE	Eixo temático da Confiabilidade do Ensaio biológico
CGEN	Conselho de Gestão do Patrimônio Genético
CNCR	Cadastro Nacional de Cultivares Registradas
CT-PIM	Centro de Ciência, Tecnologia e Inovação do polo industrial de Manaus
DII	Derwent Innovations Index
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EMBRAPA	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
FAS	Fundação Amazonas Sustentável
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GC	Gestão do Conhecimento
GI	Gestão da informação
HST	<i>High Throughput Screeninng</i>
HT	Modelo Hélice Tríplice
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IBICT	Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia
ICMBio	Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade
ICT	Instituto de Ciência e Tecnologia
INPA	Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônia
IPC	Classificação Internacional de Patentes (em inglês)
IPISF	Índice do Potencial de Inovação e Sustentabilidade em Fármacos

MAPA	Ministério da agricultura, pecuária e abastecimento
MC	Eixo temático Mapeamento Científico
MDIC	Ministério da Indústria, Comércio Exterior e Serviços
MMA	Ministério do Meio Ambiente
OR	Eixo temático Obtenção do Recurso
P,D&I	Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação
PEVS	Produção da extração vegetal e da silvicultura
PPG	Programas de Pós-Graduação
PPGBIONOR	
TE	Programa de Pós-Graduação em biotecnologia, biodiversidade e conservação
PPGBIOTEC	Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia
PPGCF	Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas
PPGIBA	Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada
PPGIF	Programa de Pós-Graduação em Inovação Farmacêutica
PPGQ	Programa de Pós-Graduação em Química
RESEX	Reservas Extrativistas
RNA	Ácido Ribonucleico
SISGEN	Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado
SInBIO _{MOL}	Sistema de Avaliação do Potencial para Inovação de Biomoléculas
T&D	Teses e Dissertações
TCA	Tratado de Cooperação Amazônica
TEDE	Sistema de Publicação Eletrônica de Teses e Dissertações
TI	Terras Indígenas
UC	Unidade de Conservação
UEA	Universidade Estadual do Amazonas
UFAM	Universidade Federal do Amazonas
UNICAMP	Universidade estadual de Campinas
UV	Ultravioleta
ZFM	Zona Franca de Manaus

Sumário

Introdução	10
1. CAPÍTULO 1: Inovação fomentada pela gestão da informação	14
1.1. Modelos de inovação e sociobiodiversidade.....	14
1.2. Gestão da informação direcionando organizações	20
1.2.1. Métricas de C,T&I como ferramenta para tomar decisão	22
2. CAPÍTULO 2: Desenvolvimento de medicamentos a partir de recursos naturais amazônicos.....	30
2.1. Desenvolvimento de medicamentos	31
2.1.1. Recursos naturais na indústria farmacêutica	42
2.1.1.1. Bioprospecção	47
2.1.1.2. Atividade legais e conservação.....	49
2.1.2. Amazônia, fonte de medicamento?.....	50
2.1.2.1. Uso tradicional dos recursos amazônicos	50
2.1.2.2. Extrativismo e cadeias produtivas	53
2.1.3. Sustentabilidade do uso dos produtos naturais da amazônia	61
3. CAPÍTULO 3: Construção de um sistema de avaliação de moléculas amazônicas bioativas	66
3.1. Natureza do Estudo	66
3.2. <i>Locus</i> da Pesquisa.....	67
3.3. Universo e Amostra.....	67
3.4. Elaboração do Índice	68
3.5. Fontes e técnicas de coleta de dados.....	73
3.6. Elaboração dos Indicadores	76
4. CAPÍTULO 4: Sistema de avaliação do potencial para inovação de biomoléculas	89
4.1. Visão geral do ISMDF	89
4.2. Obtenção do Recurso (OR).....	96
4.3. Ensaio Biológicos da Tese ou Dissertação (ETD).....	99
4.4. Informação Técnico-Científica (ITC)	104
4.5. Informações Protegidas e de Mercado (IPM)	109
4.6. Índices por doença.....	111
4.7. Reflexões sobre o desenvolvimento da Amazônia.....	128
5. Considerações finais.....	135
Referências.....	137

Apêndice A	151
Apêndice B1.....	156
Apêndice B2.....	159
Apêndice C.....	161
Apêndice D1	166
Apêndice D2	170
Apêndice E.....	171
Apêndice F.....	176

Introdução

A região amazônica possui dimensão continental de 7,4 milhões de km² abrangendo Peru, Bolívia, Colômbia, Equador, Venezuela, Guianas e Brasil, sendo este último, possuidor da maior extensão desse bioma, representando 60% do território brasileiro (GALVÃO; NETO, 2010 *apud* ASTOLFI FILHO, et al, 2015). A bacia hidrográfica amazônica representa cerca de 17% da água fluvial do mundo, tendo nela o rio com maior extensão do mundo, o Rio Amazonas (SALATI, et al, 1998). Um ambiente explorado pela sociedade desde o período de Colônia, tendo como ator principal dessa riqueza, a (bio)diversidade de habitat e de espécies (e de genes), sendo muitas dessas espécies ainda não catalogadas (ASTOLFI FILHO, et al, 2015).

A enorme biodiversidade de espécies e de seus respectivos genes representam uma grande variedade de metabolismo, este último sendo definido como uma rede complexa de reações químicas que sustentam a vida do organismo, podendo ser dividido em metabolismo primário e secundário. O primeiro representa o conjunto de reações (vias metabólicas) que são essenciais para a sobrevivência como por exemplo, o ciclo do ácido cítrico e a lipogênese que são responsáveis pela geração de energia e síntese de lipídeos respectivamente. O segundo é o conjunto de vias metabólicas responsáveis por produzirem substâncias que auxiliam o organismo a se adaptar (reagir) ao meio em que se encontra. Essas substâncias possuem diversas funções como por exemplo atividades de proteção ultravioleta (UV), feromônios, inseticidas, entre outras. As moléculas oriundas do metabolismo secundário são muito especializadas, sendo a via metabólica para sua produção restrita de acordo com a diferenciação de organismos (especialização). Portanto, é comum que algumas substâncias do metabolismo secundário estejam presentes apenas em determinadas famílias ou até mesmo gêneros ou espécies de organismos (WENG, 2014; WENG, et al, 2012).

Diversos autores afirmam que o surgimento de novas rotas metabólicas está relacionado com um desvio da via metabólica primária através de uma reação paralela a via usual¹. Por exemplo, a classe de fenilpropanóides, pertencentes ao metabolismo secundário, surgiu a partir da perda do grupo amina do aminoácido fenilalanina,

¹ Em uma perspectiva evolutiva, a nova rota metabólica, que resulta na nova molécula, pode ocorrer por três principais mecanismos: promiscuidade de enzimas, mutação das enzimas e a associação de enzimas anteriormente não relacionadas que passam a catalisar reações consecutivas (RIDLEY, 2009; WENG, 2014).

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).

Na realidade amazônica, detentora de uma diversidade exclusiva de espécies e de suas respectivas substâncias, pode-se considerar a existência de uma imensurável potencialidade 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).

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 na biodiversidade molecular amazônica possui um papel central, podendo direcionar, difundir, multiplicar e produzir novos conhecimentos fomentando a geração de novos produtos farmacêuticos.

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, assim como uma melhor catalogação de tal conhecimento técnico-científico já existente sobre a biodiversidade amazônica.

Na conjuntura atual, as Instituições de Ciência e Tecnologia (ICTs) necessita integrar aos seus objetivos o papel de agente de mudança da sociedade sendo a geração de conhecimento técnico científico a principal engrenagem desse processo. Através de um sistema de avaliação que mensure as substâncias mais promissoras para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos, pode-se desenvolver novas políticas

pblicas que auxiliem no processo de inovação nesse setor, assim como contribuir para o desenvolvimento sustentável da região (CASADO et al, 2012).

Diante o exposto, este trabalho teve como questão norteadora (objetivo geral) o mapeamento e classificação das substâncias isoladas do banco de teses e dissertações da UFAM com maior potencial para se tornarem fármacos, o que resultou na criação do Sistema de Avaliação do Potencial para Inovação de Biomoléculas - SInBIO_{MOL}.

Sendo os objetivos específicos: mapear nas teses e dissertações da UFAM substâncias isoladas com resultados positivos para ensaios biológicos; desenvolver um sistema de avaliação da maturidade do conhecimento técnico-científico de substâncias oriundas da Amazônia para se tornarem produtos farmacêuticos de acordo com parâmetros que influenciam no processo; e identificar, a partir da aplicação do sistema de avaliação, as substâncias das teses e dissertações da UFAM mais promissoras para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos.

Através do SInBIO_{MOL} pode-se identificar as moléculas mais promissoras por atividade biológica testadas, o que pode auxiliar no planejamento estratégico de investimento tecnológico. Adicionalmente esse sistema de avaliação pode contribuir para uma futura elaboração de política pública de incentivo ao desenvolvimento da área farmacêutica a partir da biodiversidade amazônica.

1. CAPÍTULO 1: Inovação fomentada pela gestão da informação

O conhecimento traz vantagem competitiva mas precisamos saber qual das alternativas que trará maior lucro.

Christopher Freeman

O desenvolvimento de fármacos a partir de recursos naturais é um processo de extrema complexidade que, em suma, significa o desenvolvimento de inúmeras pesquisas que levam ao acúmulo de conhecimento técnico-científico sobre determinado recurso natural (planta, extrato, substância) o que pode resultar em retorno importante para a sociedade em forma de produto e ou processo. Esse fluxo de acontecimentos e suas vicissitudes representam o processo de inovação. Portanto, para alcançar respostas coerentes (atingir os objetivos) que possibilitem fazer avançar esse trabalho, faz-se necessário o entendimento do processo de inovação e de como mensurá-lo através de indicadores, o que em um contexto de gerência informacional, pode contribuir para instruir tomadas de decisão melhores e mais adequadas, direcionando políticas públicas, investimentos (tempo, recursos e mão de obra qualificada), entre outros.

Portanto, neste capítulo seccionado em três partes, a primeira seção é composto sobre a importância da inovação para o desenvolvimento tecnológico e econômico através da descrição de atores e fenômenos relacionados. A seguida sobre a importância da gestão da informação na análise do fluxo e produção de informações sensíveis para o processo de inovação, e, como última seção os detalhes dos alicerces científicos para identificação e construção de métricas que contribuam para a avaliação do potencial inovador de substâncias no setor farmacêutico, auxiliando tomadas de decisão nas mais diversas esferas de organizações.

1.1. Modelos de inovação e sociobiodiversidade

O desenvolvimento técnico-científico marca e redireciona percursos históricos em toda a história da humanidade como por exemplo, ainda em período pré-histórico, a

manipulação de metais levando a fundição do bronze possibilitando o desenvolvimento de diversas nações, o surgimento da máquina a vapor no século XVIII possibilitando o modo de produção industrial ou, no século XIX, a tecnologia associada ao isolamento da quinina, antimalárico amplamente utilizado encontrado nas cascas das árvores de *Cinchona* sp. Essa substância isolada e o cultivo dessa árvore foram alvo de disputas entre países até o século XX (NOSENGO, 2008; ALMEIDA, et al., 2017). Segundo Nosengo, (2008), os diversos exemplos históricos de rupturas associadas a mudanças tecnológicas não ocorrem de forma isolada e individual, sendo este fenômeno associado a mudanças significativas na esfera sócio-econômica e até mesmo ambiental. No entanto, somente a partir do século XIX, os fenômenos tecnológicos começaram a ganhar destaque.

Joseph Schumpeter (1883 - 1950) foi o primeiro teórico econômico que considerou a tecnologia não como um fator exógeno ao processo de desenvolvimento econômico, mas sim, como a mola propulsora (endógeno). Ele considera que o principal motivo para a economia sair de seu estado de equilíbrio e iniciar seu processo de expansão (crescimento), é o surgimento de inovações que podem tornar-se um novo produto, processo, uma nova estrutura organizacional ou até mesmo o surgimento de um novo mercado. A influência do ato de inovar reverbera em toda a sociedade por influenciar diretamente seus meios produtivos e suas contínuas relações (SCHUMPETER; BACKHAUS, 2010; HADDAD, 2010).

A inovação pode ser classificada em incremental que é a melhoria de algo já existente, sendo considerada inovações com menores impactos, e, a inovação disruptiva, na qual o mercado ou setor é transformado resultando, possivelmente, em um impacto social. As inovações disruptivas e suas respectivas descobertas tecnológicas não ocorrem de forma isolada e sim em agrupamentos (HADDAD, 2010). Elas refletem, segundo CASTELLS, et al, (2002, p. 73):

Um determinado estágio de conhecimento; um ambiente institucional e industrial específico; uma certa disponibilidade de talentos para definir um problema técnico e resolvê-lo; uma mentalidade econômica para dar a essa aplicação uma boa relação custo/benefício; e uma rede de fabricantes e usuários capazes de comunicar suas experiências de modo cumulativo e aprender usando e fazendo."

Por isso, para Schumpeter, o crescimento econômico não se produz de maneira uniforme, mas, acelera-se de acordo com a introdução de inovações e pela ação do empresário empreendedor, é este que atua como o motor da máquina econômica, como

promotor do desenvolvimento via inovação, levando-a ao mercado, provocando, assim, o desequilíbrio econômico e um respectivo crescimento (SCHUMPETER; BACKHAUS, 2010). O empresário, ao investir em uma inovação, o faz com olhar voltado para competitividade e lucratividade, isto é, diminuir custos, aumentar a produtividade e ou ampliar o mercado através da melhoria de qualidade ou diversidade. Em suma, a instabilidade do mercado e a busca por crescimento leva a empresa (empresário) a investir (HADDAD, 2010).

A inovação traz consigo ou em si o potencial de gerar vantagens competitivas entre países, mas é preciso saber qual alternativa é mais viável, existindo diversos fatores que influenciam a seleção que resulte em sucesso da inovação. O caminho natural para inovar é o investimento no setor de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (P,D&I) tendo a Ciência, Tecnologia e Inovação (C,T&I) como principais ferramentas (FREEMAN, 1994). Segundo Dosi (2000) faz-se necessário incorporar a cada dia, mais atividade de pesquisa à atividade de manufatura e que, logicamente, diversos atores são corresponsáveis por tal fenômeno. Vale ressaltar ainda, que quanto mais coerente e claro for o caminho para inovar, mais internalizado pelas empresas e empreendedores será o impulso para tal realização.

Portanto, existem diversos fatores que estruturam e influenciam o sistema de inovação desde a organização institucional, o conhecimento técnico-científico e o seu fluxo entre diversos atores, as distintas instituições, em especial os centros de pesquisa (universidades) e empresas, a mão de obra qualificada, incubadoras, o fluxo de capital de risco para o investimento em novas tecnologias e empreendimentos, entre outros (HANSOON, 2007). A associação entre esses diversos fatores em um ambiente propício para a inovação chama-se ecossistema de inovação. O estudo sobre o principais atores nesse ambiente inovador levou Henry Etkowitz a desenvolver uma teoria que logo se transformou em um modelo chamado Hélice tríplice² (ETZKOWITZ, 2008).

Segundo esse mesmo autor, o modelo Hélice Tríplice (HT) possui esse nome oriundo da metáfora de uma hélice de três palhetas sendo todas conectadas entre si e de extrema importância. No caso da inovação, as três palhetas simbolizam três instituições:

² Modelo Hélice Tríplice: Surgiu no Vale do Silício, em Palo Alto - Califórnia, nos Estados Unidos podendo-se destacar a alta especialização dos empreendedores, o financiamento privado de risco e incentivos governamentais como principais molas propulsoras para o desenvolvimento dessa região (ETZKOWITZ, 2008).

o governo, a universidade e a empresa. Elas atuam em cooperação, contribuindo para um fluxo mais rápido de informação e um ambiente mais inovador.

Existem duas vertentes de pensamentos que avaliam o tipo de atuação que o governo deve ter no modelo HT, um deles, a visão mais liberal, sugere que o governo não deve regular, pois isso inibiria a flexibilização dos acordos entre a empresa e a universidade. Devendo ele apenas fornecer condições legais, assim como incentivos tributários. Uma segunda vertente de pensamento indica um papel mais ativo do governo entre a relação universidade-empresa, como compartilhamento de custos de pesquisa, fornecer fundos iniciais para o desenvolvimento de projetos, ajudar a identificar parceiros potenciais e facilitar negociações, entre outros. Independente do tipo de atuação, mais ativa ou passiva, o governo serve como fomentador da relação universidade-empresa dando condições ambientais e até mesmo incentivos para que esta se fortaleça de tal forma que tanto a instituição de ensino e pesquisa quanto a empresa privada ganhem com tal parceria (GOMES; PEREIRA, 2015; ETZKOWITZ, 2008).

De acordo com Etzkowitz (1990), as universidades estão passando por um processo de adaptação, incorporando em sua missão a responsabilidade de desenvolvimento econômico e social de forma sustentável, em tal conjuntura, essa precisa absorver, em seu quadro organizacional, novas formas de gerenciamento que permitam um maior fluxo de informação entre partes da universidade, assim como uma maior interação com a sociedade e empresas possivelmente parceiras para o desenvolvimento e transferência de tecnologia, fatores que favorecem a integração intra e interinstitucional. Portanto, esse novo papel da universidade, direcionado para a inovação técnico-científica leva a formação de um ambiente mais diverso, trans e multidisciplinar.

No entanto, a transição das universidades para esse novo modelo, chamado de universidade empreendedora é complexo e, normalmente, demorado. Segundo Dosi, (2000), grandes empresas sentem dificuldade de inovar por possuírem estruturas mais rígidas e mão de obra menos preparada e até mesmo menos disposta para tais mudanças o que demanda um auto custo para a inserção de inovações, resultando em um aumento de risco. Fator que pode ser observado também nas universidades.

Vale ressaltar que segundo Casado, et al., (2012), não existe um modelo único para universidades empreendedoras, pois a realidade e a trajetória socio-histórica de cada uma deve ser levada em consideração. De acordo com Clark, (2006), a

universidade empreendedora fundamenta-se através de um corpo docente altamente qualificado, uma estrutura organizacional dinâmica que permita mudanças e tenha unidades de suporte para articular com a sociedade e empresas assim como promover a inovação e transferência de tecnologia e, por fim, diversas possibilidades de fomento através de projetos cooperativos entre diversas empresas e outras instituições de ensino e pesquisa, no entanto, o fundamental é uma cultura empreendedora permeando toda a universidade.

No que tange diretamente o desenvolvimento de ciência e tecnologia, Terra, (2006) e Casado, et al., (2012), propõem que a pesquisa na universidade empreendedora esteja atrelada ao conceito de Hélice Tríplice (HT):

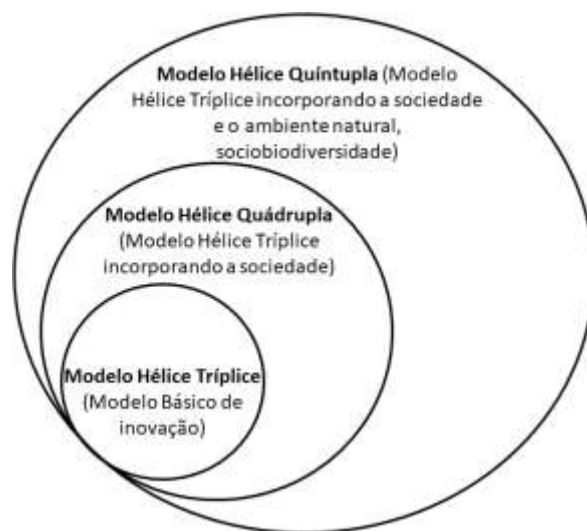
- Que a HT esteja presente na estrutura de projetos de pesquisa de forma a consolidar redes de desenvolvimento nas regiões, isto é, que empresas (das grandes a micro empresas) participem de projetos como atores ativos com objetivos claros no âmbito econômico e social;
- Que a produção acadêmica busque aplicabilidade dos resultados da pesquisa, englobando não somente as publicações como também aspectos econômicos (possíveis inovações), sociais (desemprego, acesso a bens e serviços, entre outros) e ambientais (exploração sustentável de recursos);
- Que desde o ensino o empreendedorismo seja incentivando, criando inclusive mecanismos administrativos (editais, incubadoras, entre outros) que resultem no surgimento de mais *startups* e *spin-off*;
- Que as parcerias institucionais permitam a interação de docentes e discentes com atores externos e a universidade, e, que esses projetos institucionais favoreçam a modernização e a inovação tecnológica tanto da universidade quanto da empresa em questão.

Como apontado por Etzkovitz (2008), as universidades estão em processo de transformação para assumir esse papel social empreendedor, fomentando o desenvolvimento regional sustentável e somente através dessa transformação a relação entre universidade e empresa se intensificará. A empresa, como já explicado, é a outra hélice do modelo HT e é a principal instituição para materializar a inovação, por possuir necessidade de se manter competitiva no mercado. O desempenho empresarial está ligado ao seu entorno (infraestrutura tecnológica), sendo os centros de pesquisa de

grande importância como berço do conhecimento técnico-científico e de potenciais processos e produtos inovadores.

Segundo Carayannis, et al., (2012), outros possíveis sistemas de modelo de inovação derivados da hélice tríplice leva outros fatores em consideração, adicionando novas hélices. Uma possível quarta hélice é a sociedade e seu pluralismo de necessidades, culturas e conhecimentos. Para o desenvolvimento de uma inovação, deve-se levar em conta o pluralismo de fontes de conhecimento, como por exemplo, o conhecimento tradicional que direciona³ o conhecimento científico. Outro fator importante é a sociedade em que a inovação irá ser inserida. Os valores, estilos de vida e cultura podem contribuir ou mesmo inibir a inserção de uma inovação na sociedade. Portanto, a sociedade não é somente passiva no sistema de inovação como possui uma grande parcela de responsabilidade no sucesso de inovações. Uma quinta possível hélice considera o sistema de inovação dentro de um equilíbrio entre a sociedade e a natureza, contribuindo para o desenvolvimento socioeconômico assim como a preservação do ambiente natural. Em outras palavras, o modelo de hélice quádrupla contribui para uma inovação de caráter sustentável (Figura 1).

Figura 1- Evolução dos modelos de inovação baseado no Hélice Tríplice



FONTE: CARAYANNIS, et al., (2012)

³ O conhecimento tradicional é oriundo de populações tradicionais como quilombos, ribeirinhos, indígenas, caiçaras, entre outros, e, possui como característica primordial a oralidade e ancestralidade. Esse conhecimento é desenvolvido a partir do empirismo relativo a interação e observação da natureza. Muitas tecnologias desenvolvidas no âmbito da ciência originaram-se de conhecimentos tradicionais que foram aperfeiçoados, testados e comprovados (BUENZ, et al., 2017).

Vale ressaltar que o processo de inovação, juntamente com todos seus atores contribui não somente para uma maior vantagem competitiva na perspectiva do setor produtivo, mas também para que a sociedade tenha um desenvolvimento mais sustentável, superando diversas problemáticas e desigualdades através da geração de renda, e um maior acesso a bens e serviços sociais, como saúde e educação o que resulta em ações afirmativas de cidadania, em especial para a população rural envolvida no arranjo produtivo associado a tais inovações, que na maioria das vezes, é constituída de comunidades de povos tradicionais que vivem em condição de grande vulnerabilidade social (CHAVES; RODRIGUES, 2016).

1.2. Gestão da informação direcionando organizações

Pode-se observar nos sistemas de inovação apresentados que o fluxo de informação entre diversos agentes é crucial para se obter inovações, sejam eles intra ou interinstitucionais. Portanto, pode-se considerar que a gestão desses fluxos e suas respectivas informações são de extrema importância para fomentar inovação (SANTOS; VALENTIM, 2014).

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. Portanto, o objetivo da gestão da informação (GI) é identificar, catalogar, analisar e disseminar a informação de acordo com a necessidade da organização, promovendo o uso para: dar sentido às mudanças do ambiente externo; gerar novos conhecimentos através do aprendizado; e, tomar decisões. Portanto a GI possui papel estratégico para aumentar a performance da organização, inclusive através da geração de inovações. Seja a organização em questão uma empresa ou uma universidade (SANTOS; VALENTIM, 2014; REATEGUI, et al, 2015; BRAUN; MUELLER, 2014).

Outro modelo de gestão relevante para esse trabalho é a gestão do conhecimento (GC). Enquanto a informação pode ser definida como o dado⁴ dotado de significado, o conhecimento é a informação com experiência, *insights* e ou *expertise* (BRODMONT,

⁴ Dado: representa a forma elementar e bruta da existência da informação

1998). Esses dois conceitos podem, muito frequentemente, se confundir, sendo difícil saber onde uma começa e a outra termina. Em suma, geralmente elas são utilizadas de maneira integrada, atuando de forma dinâmica para favorecer o fluxo de informação e conhecimento dentro e entre organizações. Apesar dessa integralidade, pode-se fazer algumas distinções: 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 gere competências individuais, aprendizagens e conhecimento tácitos⁵ (SANTOS; VALENTIM, 2014; BRAUN; MUELLER, 2014).

O processo associado a GC e CI propiciam à organização, identificação e difusão, de forma adequada, dos conhecimentos (informações) que a mesma (res)guarda, o que leva à identificação e aproveitamento de seus potenciais nos setores, resultando em inovação (INOMATA, 2017). Em relação a universidades, Chaston (2012) observou que os departamentos das universidades do Reino Unido que se destacavam por serem inovadores, também eram aqueles que apresentavam GC com processos mais bem estruturados, identificando três principais entraves no aprimoramento da GC nessas instituições: o não gerenciamento do conhecimento, pouco trabalho colaborativo e a falta de monitoramento das informações geradas. Os dois primeiros entraves dificultam o fluxo de informação, o aperfeiçoamento e desenvolvimento de novos conhecimentos. O terceiro entrave dificulta a criação de uma GC e de uma possível medição dos desempenhos de pesquisadores e seus respectivos projetos de pesquisas. Vale ressaltar que apesar do autor usar a denominação GC, por serem integradas, GI também pode estar associada aos fatores descritos.

Segundo Chaston, (2012), e SHAHBUDIN, et al, (2011), para universidade ser mais inovadora, os gestores devem promover a reorganização e fluxo informacional, como por exemplo, fomentar a interação da comunidade e pesquisadores, contribuindo para a identificação de oportunidades de inovação, fomentar a colaboração e o fluxo de informação entre departamentos e criar mecanismos de medição, identificação e difusão do conhecimento gerado, o que facilita a transferência de conhecimento. Desta forma a universidade estará mais adaptada às novas demandas da sociedade.

⁵ Refere-se a saberes e experiências que de certa maneira são relevantes, mas não possuem comprovações formais.

Conforme Reategui, et al, (2015), e Braun; Mueller, (2014), medir atividades intelectuais não é simples, muito menos as de conhecimento tácito, no entanto, é de extrema importância, pois, somente através da medição e entendimento da qualidade de informação, pode ser realizado o gerenciamento da mesma. Portanto, faz-se necessária a criação de indicadores que garantam uma melhor compreensão da C,T&I criada nas universidades, garantindo a efetividade da GC e da GI em suas utilizações para tomada de decisões nas diversas esferas gerenciais dessas organizações.

1.2.1. Métricas de C,T&I como ferramenta para tomar decisão

As empresas investem em C,T&I como uma estratégia para manter-se competitivo em um mercado cada vez mais exigente. No entanto, o desenvolvimento de novos produtos e processos costuma envolver grande investimento financeiro, assim como um grande risco, pois não há garantia de que o investimento irá resultar em um aumento de lucro e ou vantagem competitiva. Nesse contexto, a necessidade de avaliações que contribuam para o melhor entendimento da C,T&I, tornou-se cada vez mais evidente, através das quais as organizações possam decidir pela melhor proposta de P,D&I assim como os governantes também possam contribuir para o desenvolvimento de políticas públicas que fomentem C,T&I (GARFIELD, 1983; VERBEEK, *et al.*, 2002).

Nessa conjuntura, é indispensável a elaboração de sistemas de avaliação da C,T&I, em especial aquela desenvolvida em universidades e centros de pesquisa, de tal forma que identifique as pesquisas com potencial inovador facilitando o direcionamento de recursos e o fomento de parcerias interinstitucionais que contribuam com o desenvolvimento dessa pesquisa e uma possível futura transferência de tecnologia. A avaliação de C,T&I também pode contribuir para a elaboração de políticas públicas de incentivo a inovação.

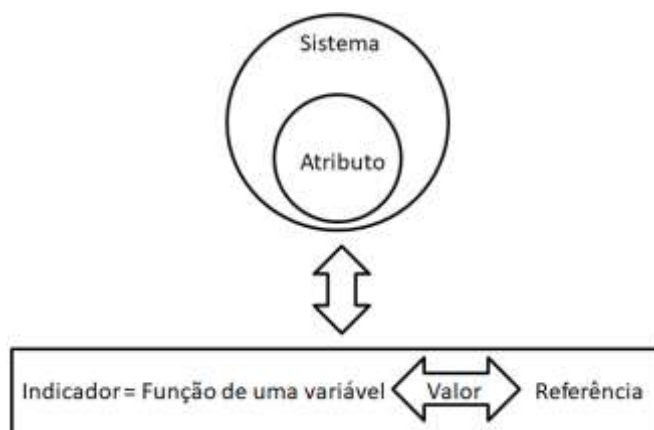
Adicionalmente, segundo Waas, et al, (2014), o desenvolvimento sustentável, por representar uma integração social, econômica e ambiental, exige uma avaliação também integrada, considerando todas as vicissitudes inerentes de cada uma dessas áreas, em especial no setor de C,T&I, visto que o desenvolvimento sustentável só ocorre

quando este é associado com a inovação. Essa complexidade dificulta a elaboração de avaliações confiáveis e mais condizentes com a realidade.

De acordo com, Verbeek, et al, (2002) e Wass, et al, (2014), em uma avaliação holísticas de C,T&I com uma abordagem sustentável e sistemática, a informação de diversas áreas de conhecimento são estruturadas, processadas e avaliadas permitindo que tomadores de decisão lidem com mais facilidade com a complexidade do desenvolvimento sustentável, direcionando o desenvolvimento de pesquisas, acelerando a geração de inovação e seu respectivo retorno social.

De acordo com Bell, (2003) e Gallopin, (1997) dentre as diversas formas de avaliação, os indicadores são a ferramenta mais utilizada. Por serem elaborados a partir de estruturas claras e direcionadas, estes são utilizados para direcionar tomadores de decisão. Um indicador pode ser definido como uma representação operacional de um atributo (característica, qualidade, propriedade) de um sistema. O sistema é a interconexão de elementos que são organizados para atingir um objetivo, podendo ser qualquer detalhe de alguma realidade como por exemplo - o processo de desenvolvimento de medicamentos a partir de recursos naturais - pode ser um sistema. Dentro dele haverá diversos atributos que podem estar, por sua vez, associado a um indicador, o qual também pode ser definido como a função de uma ou algumas variáveis (ver Figura 2).

Figura 2 - Representação esquemática da definição do indicador.



FONTE: WAAS, et al, 2014

Segundo Lanker; Nijkamp, (2000), o indicador só diz algo sobre o sistema se estiver associado com alguma referência, isto é, um objetivo, um alvo, uma norma ou

um padrão. O indicador também deve estar associado a um valor (quantitativo ou qualitativo) que indica o quão distante ele está da referência. Em suma, o indicador é uma representação operacional de um atributo (característica) de um sistema, possuindo um valor qualitativo ou quantitativo, relacionado a um valor de referência (WAAS, et al, 2014).

Os indicadores são comumente condensados e agregados em uma única métrica, normalmente numérica, chamada índice, no caso, índice sustentável. Estes podem ser avaliados de acordo com os Princípios de Medição e Avaliação Sustentável do Bellagio (Bellagio STAMP - sigla em inglês) que estabelece princípios para que se obtenha bons indicadores (WAAS, et al, 2014).

Segundo Huang; Chen, (2016), as fontes mais indicadas para avaliar o acúmulo do conhecimento técnico-científico e o desenvolvimento de tecnologias a nível acadêmico e industrial são artigos e patentes. Os periódicos científicos representam um canal de comunicação e disseminação da produção acadêmica, sendo os artigos, o meio preferencial de divulgação científica. Segundo Silva, (2010), estes refletem o resultado de trabalho original e inédito, sendo individual ou coletivo. Essas publicações geram reconhecimento profissional dos pesquisadores envolvidos em suas respectivas áreas de atuação. Atualmente, a academia direciona grandes esforços no sentido do aumento das suas publicações, representando o montante de artigos de determinada área o conjunto de conhecimentos adquiridos a partir da análise do fenômeno em questão.

Como já descrito, o conhecimento técnico-científico pode gerar vantagens competitivas. Portanto o desenvolvimento destes, quando estão associados ao interesse e comercial devem ser protegidos, garantindo a exclusividade de uso. Para garantir o direito à propriedade intelectual, o governo cede um título de propriedade temporária, chamado patente. A patente pode representar uma invenção de um novo produto ou processo, assim como o aperfeiçoamento de algum já existente. Através das patentes, pode-se observar os interesses tecnológico, assim como rotas e tendências tecnológicas de empresas, setores ou mercados. Portanto, o conjunto de patentes sobre determinado assunto representa o interesse comercial e de mercado assim como o avanço tecnológico, seja em escalas institucionais, nacionais ou internacionais (SHIH, et al, 2010; ABBAS, et al, 1991).

As análises dessas fontes (artigos e patentes) podem ser qualitativas ou quantitativas, sendo necessário observar a confiabilidade, validade e relevância das análises. Segundo Verbeek, et al, (2002), a confiabilidade refere-se à instabilidade da medição, isto é, medições repetidas do mesmo fenômeno, deve possuir resultados semelhantes, para tanto, deve-se utilizar fontes confiáveis e evitar erros sistemáticos. A validade refere-se a medições próximas da realidade. De acordo com Waas, et al, (2014), para obter uma ferramenta validada, deve-se selecionar fontes (artigos, patentes, entre outros) que abarquem todas as áreas de interesse, gerando, através das análises, um panorama mais aproximado do real. A relevância refere-se à importância dos resultados obtidos a partir das análises. Estes devem satisfazer o propósito que levou a geração de tal análise.

Segundo Silva, (2010), e Abbas, et al, (2014), em documentos como artigos e patentes, é possível dividir os dados em estruturados e não estruturados. O primeiro, é um tipo de dado que está catalogado e organizado de forma a facilitar o acesso, como por exemplo, em artigos: título, nome de autores, ano de publicação, país de origem, palavras chaves, nome do periódico, entre outros. E em patentes: nome do inventor, do detentor, ano de publicação, país de origem, código IPC - Classificação Internacional de Patentes, - código que classifica as patentes de acordo com a área tecnológica -, entre outros. Através dos dados estruturados pode-se ter uma visão geral da dinâmica da área científica e ou tecnológica. Por outro lado, os dados não estruturados não estão organizados, estando, em sua maioria em forma de texto, o que dificulta a análise, no entanto, a mineração de dados não estruturados pode ser realizada por *software* especializado evidenciando diversas informações de extrema relevância para o entendimento da dinâmica e evolução científica, tecnológica e industrial.

Para analisar grandes volumes de informação técnico-científica, sejam dados estruturados ou não estruturados, faz-se necessário o processamento, avaliação e visualização dos resultados. Segundo COBO et al, (2011) métodos atuais se utilizam da estatística para revelar informações científica, antes ocultas, como o tipo e a força da relação entre os autores, entre as palavras-chave e entre as referências, evidenciando associações temáticas, entre indivíduos ou instituições. Essas informações estatísticas são representadas graficamente através dos mapas da ciência. Atualmente, para se construir esses grafos, faz-se uso de programas computacionais

que permitem visualizar interações a partir da informação científica, dentre tais ferramentas pode-se citar: Bibexcel (2009); CiteSpace II (2004); CoPalRed (2005); IN-SPIRE (1999); Network Workbench Tool (2007); Sci2 Tool (2009); VantagePoint (2004) e VOSViewer (2010).

Segundo Souza, (2018), dentre os diversos dados utilizados para a geração dos mapas da ciência, podem ser catalogados em duas classes. Os mapas de coautoria (diferentes atores) ou de palavras (coocorrência). De forma geral, no mapa de coautoria, quanto mais publicações os autores compartilharem, maior será a proximidade entre eles. Vale salientar que essa análise pode considerar não apenas autores, como também instituições ou país de origem. De acordo com Abbas, et al, (2014), essa análise realizada em diferentes e consecutivos intervalos de tempo indica a dinâmica e evolução da ciência e tecnologia. Adicionalmente, Braam, et al, (1991), afirma que, quando determinado autor é citado pela grande maioria de documentos infere-se que o conhecimento desenvolvido por este é de alta relevância para o respectivo campo de estudo.

Segundo Verbeek, et al, (2002), quando um documento científico (artigo) é publicado, esse passa pelo processo de indexação pela base de dados com palavras-chave padronizadas. Caso diferentes documentos se ocupem com problemáticas similares, é de se esperar que esses sejam indexados com palavras-chave semelhantes. Nessa afirmativa que se baseiam os mapas de coocorrência. De acordo com He, (1999), o uso de palavras-chave indexadas são o tipo de mapa de coocorrência mais utilizado, devido à relativa padronização dos termos utilizados, mas, pode-se ainda utilizar as palavras-chave indicadas pelos autores do documento ou mesmo associar essa técnica com mineração de dados, utilizando-se das palavras mais ocorrentes nos documentos para gerar o mapa da ciência.

Adicionalmente, Souza, (2018), explica que o mapa de coocorrência possui dois principais objetivos: o primeiro é, através da maior ocorrência de palavras (densidade de uso), detectar as áreas do conhecimento mais desenvolvidas. Essas áreas formam grupos de documentos que estão associados entre si. Os grupos de documentos com menor ocorrência de palavras, representam áreas do conhecimento com potencial a serem desenvolvidos, estudos propedêuticos, pontuais, dentre outros. Os grupos ainda podem apresentar conexões entre si. Aqueles que apresentam maior densidade de conexões

com outros grupos representam uma área de conhecimento central que serve como base para outros estudos (grupos). Os grupos com menos conexões (chamado de periféricos) refletem conhecimentos possivelmente mais aplicados e ou estudos pontuais. Medir essa centralidade de grupos é um segundo objetivo do mapa de coocorrência.

Em suma, os mapas da ciência podem dar visibilidade à relação entre milhões de documentos extraídos da produção científica, cujo volume, atualmente, atinge milhões, se for considerado, por exemplo, o total de trabalhos catalogados na base *Web of Science* que, em 2014, contabilizava 90 milhões de documentos (THOMSON REUTERS, 2014).

Nessa conjuntura, existe certo esforço científico de avaliar a biodiversidade amazônica do ponto de vista do conhecimento já produzido. Souza, (2018), fez um levantamento no *Scopus*, um repositório internacional com mais de 70 milhões de documentos científicos e encontrou 26265 artigos entre 1991 a 2015 cuja temática é Amazônia sendo - a exploração da biodiversidade para o tratamento de enfermidades - um dos temas mais presentes durante todos este período. Esse autor ainda aponta que o número de artigos cresce exponencialmente a cada ano tendo um aumento de 758% entre 1991 (274 artigos) e 2015 (3333).

Outros trabalhos realizam análises de artigos e patentes associados à biodiversidade amazônica como: Salinero; Michalski (2016) que realizou uma análise da produção científica de espécies de vertebrados aquáticos; Ritter, (2015), que conduziu uma pesquisa sobre a etnobotânica a partir de artigos científicos publicados, visando detectar lacunas no conhecimento na etnobotânica brasileira; Yanai e Faria, (2010), que realizaram análises de artigos e patentes sobre a espécie amazônica de fruta cupuaçu (*Theobroma grandiflorum*); Inomata et al. (2016), que realizaram uma análise da produção científica que trata sobre a pesca da espécie de peixe da Amazônia tucunaré (*Cichla ocellaris*) em reservatórios brasileiros. Pereira et al. (2013) investigaram a produção científica e tecnológica das espécies de plantas amazônicas inajá (*Maximiliana maripa* Aublt.), e, bacaba (*Oenocarpus bacaba* Mart.); Souza et al. (2016), estudaram a produtividade científica das espécies comestíveis amazônicas açáí (*Euterpe oleracea* Mart. e *Euterpe precatória* Mart.) e guaraná (*Paulinia cupana* Kunth.); e, Simonetti, et al, (2017), que realizou uma análise das patentes dos óleos de copaíba (*Copaifera* sp.) e Andiroba (*Carapa* sp.).

Todos esses autores destacam Brasil como o único país da região amazônica com grande produção científica sobre esse bioma. Países como Estados Unidos, França, Alemanha, Reino Unido, China, Japão e Coreia do Sul também se destacam. E ainda é destacado, em suas metodologias, a necessidade do uso de ferramentas computacionais (*softwares*) que analisem grandes volumes de documentos.

Vale ressaltar que esses estudos que analisaram o conhecimento técnico-científico acerca da Amazônia, possuem caráter descritivo, não desenvolvendo uma metodologia de avaliação de inovação. Existem trabalhos que avaliam o desenvolvimento técnico-científico no setor farmacêutico, como por exemplo os seguintes trabalhos: Canongia, (2007), que se utilizou dos conceitos de gestão do conhecimento, inteligência competitiva e visão do futuro, em uma abordagem sustentável, objetivando a descrição do estado da arte do desenvolvimento de drogas contra câncer de mama e a competência brasileira nessa área; Santos, (2014), que realizou um mapeamento dos novos fármacos antibióticos nas diferentes etapas do processo de P&D, analisando-os de acordo com sua estrutura química e mecanismo de ação; Beierlein, et al, (2015), realizaram uma análise de maturidade de tecnologias associadas ao tratamento de Alzheimer, demonstrando o desenvolvimento de novos produtos, processos e tecnologias que levam à maturidade técnico-científica necessária para um tratamento bem sucedido dessa doença, assim como identifica entraves tecnológicos atuais; Wang, et al, (2015), realizaram uma análise da colaboração de instituições no desenvolvimento da tecnologia emergente de transporte de drogas em nanoestruturas. No entanto, não foram encontrados trabalhos que identifiquem, na biodiversidade molecular, moléculas com maior potencial no desenvolvimento de medicamentos. Para direcionar o P,D&I na indústria farmacêutica, normalmente é utilizado apenas dados químicos e farmacológicos.

Portanto, análises de C,T&I podem gerar diversos produtos informacionais que contribuam para uma melhor tomada de decisão e ou desenvolvimento de políticas públicas e ou estratégias de investimento em P,D&I. Segundo Shih, et al, (2010), a análise de informações técnico-científicas podem determinar potenciais áreas de crescimento de conhecimento e de tecnologia (*Hotspots*), analisar tendências, descrever e prever comportamento de rotas tecnológicas (*Forecasting*), identificar principais

empresas e grupos de pesquisas de determinadas áreas (concorrência) assim como entrantes.

De acordo com Cohen, (2005), o desenvolvimento de novas métricas para quantificar a inovação é um desafio atual na indústria farmacêutica. Adicionalmente, Waas, et al, 2014, afirma que, para avaliar a inovação, em especial quando se utiliza uma abordagem sustentável, é de extrema importância o uso de informações das mais diversas áreas do conhecimento para, assim, se obter um sistema de avaliação mais próximo da realidade. Portanto, o sistema de avaliação de substâncias proposto neste trabalho está alinhado com as necessidades atuais da indústria farmacêutica assim como de universidades empreendedoras.

2. CAPÍTULO 2: Desenvolvimento de medicamentos a partir de recursos naturais amazônicos

A economia verde deve ser de todos e não
de algumas empresas

Steve Bass

Para se utilizar de ferramentas informacionais para a elaboração de indicadores a fim de atingir os objetivos desse trabalho, faz-se necessário entender minimamente, em nível operacional, o processo de desenvolvimento de fármacos a partir da biodiversidade, em especial no contexto amazônico, a fim de identificar fatores cruciais nesse processo, estes que por sua vez devem ser levados em conta nos procedimentos metodológicos deste trabalho.

O percurso técnico-científico que tem como ponto de partida um material biológico e como objetivo a elaboração de produtos farmacêutico, como, cosméticos, fitoterápicos e, sobretudo fármacos, possui 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, esse capítulo objetivou descrever de forma sucinta as variáveis que influenciam nesse processo, focando no desenvolvimento de fármacos, visto que este é o mais complexo e lucrativo dos produtos supracitados.

Para tanto, este capítulo subdividi-se em duas partes. Primeiramente, será descrito o processo de desenvolvimento de fármacos focando na primeira fase, denominada - descoberta da droga - assim como o uso de produtos naturais para tal finalidade. Por existirem diversos parâmetros que influenciam na elaboração de novos fármacos, em especial aqueles oriundos de recursos naturais, buscou-se, também, descrever sobre este assunto nessa primeira seção. Na segunda parte foram descritos os principais fatores que influenciam no uso industrial de produtos naturais com enfoque na realidade amazônica.

2.1. Desenvolvimento de medicamentos

Medicamento pode ser definido como qualquer produto utilizado no tratamento de doenças tendo uma substância (fármaco ou princípio ativo) como responsável por tal propriedade medicinal. O fármaco pode ser definido como:

Uma substância química ativa, fármaco, droga ou matéria-prima que tenha propriedades farmacológicas com finalidade medicamentosa, utilizada para diagnóstico, alívio ou tratamento, empregada para modificar ou explorar sistemas fisiológicos ou estados patológicos, em benefício da pessoa na qual se administra. (ANVISA, 2018)

O registro mais antigo que se tem de algum tipo de medicamento data de 2400 a.C. em tábuas de argila na mesopotâmia (ZHENG, 1988). No entanto, pode-se encontrar o uso de medicamentos oriundos da natureza em todas as sociedades, em especial aquelas denominadas tradicionais, isto é, aquelas que vivem em íntimo contato com a natureza que as cerca (BUENZ, et al, 2017). Atualmente, os medicamentos alopáticos⁶ podem ter origem natural, semi sintética e sintética. No entanto, a indústria evita atividades extrativistas na cadeia produtiva de medicamentos, pois estas, tendem a encarecer o custo final do produto. Logo, o uso de recursos naturais na indústria de medicamentos tende a ficar limitado à Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (P,D&I) de novas estruturas químicas oriundas da biodiversidade (KATZ; BALTZ, 2016).

Por ser um processo caro e demorado, é muito importante a seleção de uma doença, cujo tratamento resulte no amplo consumo do medicamento, trazendo, assim, o retorno de todo o investimento em P,D&I. Portanto, o setor produtivo costuma investir em novos medicamentos para doenças cujo tratamento seja inexistente ou que o novo tratamento traga vantagens sobre o já existente, como por exemplo maior eficácia ou menos reações adversas. As doenças são escolhidas a partir da análise do mercado e opiniões de especialistas da área farmacêutica e médica colhidas em conferências. Obviamente o conhecimento da etiologia e epidemiologia são levados em consideração. BUENO, (2017), determinou os principais problemas de saúde global, são eles: novos antibióticos para combater a crescente resistência aos já existentes; doenças cardiovasculares; câncer; doenças mentais e doenças infecciosas emergentes e reemergentes (AIDS, cólera, febre amarela, entre outras). Infelizmente, não são

⁶ Alopátia: Um sistema terapêutico que visa tratar as patologias pelos meios contrários às mesmas, através de medicamentos com ação específica nos sintomas. É a chamada medicina tradicional (ANVISA, 2018).

necessariamente esses principais males globais que mais se investe na indústria farmacêutica, sendo as doenças crônicas as que mais se destacam dentro dos investimentos industriais, visto que essas doenças são as mais rentáveis para o setor. Existem ainda as chamadas doenças negligenciadas que são doenças que assolam apenas países em desenvolvimento, em sua maioria na região tropical, possuindo menos recursos para investir no desenvolvimento de drogas, como por exemplo a dengue, doença de Chagas e Leishmaniose. No entanto, já existe um contínuo crescimento de investimento em tratamentos contra essas doenças (KATSUNO, et al, 2015).

Segundo Chaves, (2016), a Organização Mundial de Saúde (2002) classifica as doenças em 3 tipos:

- TIPO I - Doenças globais que incidem em países desenvolvidos e em desenvolvimento, com grande número de populações vulneráveis, ambos recebem incentivos de mercado para P,D&I nos países desenvolvidos, por exemplo Sarampo, Hepatite B, Diabete, doenças relacionadas com o tabagismo;
- TIPO II - Doenças negligenciadas que incidem em países desenvolvidos e em desenvolvimento, mas com uma grande proporção dos casos nos países em desenvolvimento, por exemplo, HIV/AIDS, tuberculose e malária. Adicionalmente, Bastos, (2006) relata que entre 1980 e 2005 dos 1393 medicamentos aprovados para comercialização no FDA (EUA), apenas 1% (14 med.) foi destinado para doenças negligenciadas. Para este tipo de doença quase não existem incentivos para P,D&I e praticamente não são objeto de pesquisa pelos países desenvolvidos, o nível de investimento não é proporcional à carga global dessas doenças.
- TIPO III - Doenças mais negligenciadas incidem exclusivamente ou primordialmente nos países em desenvolvimento – Doença do sono, doença de Chagas, leishmanioses, esquistossomose. Para essas doenças, a população afetada depende quase que exclusivamente de indústrias farmacêuticas dos países em desenvolvimento, que possuem, naturalmente, menor capacidade de gerar inovações nesse tipo de doença.

De acordo com Bastos, (2006), o setor produtivo de países desenvolvidos busca medicamentos que estejam voltados para doenças que neles predominam (doenças

cardiovasculares e do sistema nervoso central). No entanto, essas doenças não representam as que mais afetam as pessoas no globo. Os países em desenvolvimento englobam cerca de 80% da população mundial e 25% das enfermidades desses países são doenças infecciosas e parasitárias, doenças caracterizadas como tipo II ou III, isto é, doenças negligenciadas. Adicionalmente, esses países representam apenas 20% das vendas mundiais de medicamentos, em especial, pelas pessoas desses países estarem mais próximas da pobreza. Portanto, apesar do grande esforço (no quarto capítulo será dado mais detalhes) dos países em desenvolvimento em desenvolver seus próprios sistemas de P,D&I para gerar seus próprios produtos farmacêuticos, o processo de desenvolvimento e o consumo de fármacos é em sua grande maioria relacionado a países desenvolvidos, ricos, o que resulta na permanência das doenças negligenciadas como enfermidades marginalizadas do processo do desenvolvimento de fármacos, levando a população afetada por esse tipo de doença a depender do conhecimento tradicional associado. Corroborando esse fato, segundo Buenz et al, (2017), cerca de 70% da população dependente de medicamentos oriundos da medicina tradicional para a cura de suas enfermidades

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 leva-se em média 12 anos e cerca de 1,8 bilhões de dólares. Nos últimos anos, o número de drogas aprovadas tem diminuído, em especial devido à alta exigência de órgãos reguladores para comprovar a eficácia e segurança do consumo de tal substância. Adicionalmente o surgimento de medicamentos genéricos (a partir de patentes expiradas, levando o conhecimento protegido à domínio público) têm causado a diminuição do lucro das empresas farmacêuticas, o que resulta na minimização do investimento em P,D&I (SINHA; VOHORA, 2018).

De acordo com Sinha; Vohora, (2018), o processo de criação de medicamentos pode ser dividido em dois, a Descoberta da Droga e o Desenvolvimento da Droga. Neste trabalho, foi adotada essa convenção, dividindo a análise entre esses dois grupos, sendo essa divisão utilizada como ferramenta analítica no procedimento metodológico. Vale ressaltar que existem outras possíveis separações, mas para fins didáticos, essa se mostrou a mais apropriada. A Descoberta da Droga pode ser dividido em diversas

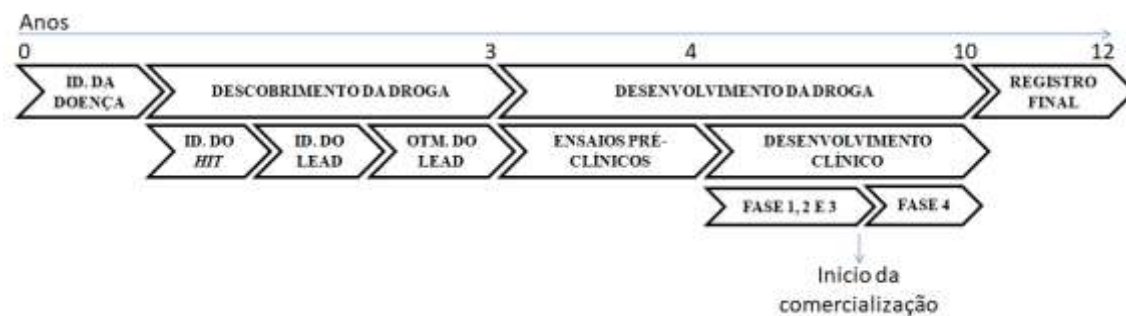
etapas, dependendo da abordagem utilizada, mas, em suma, essa etapa seleciona dentre milhões de substâncias, aquelas com atividades positivas nos ensaios contra a doença e com boas propriedades físico-químicas e farmacológicas⁷. A etapa - Desenvolvimento da Droga - está mais relacionada com ensaios *in 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 denominada Descoberta da droga é responsável pela seleção entre 200.000 a mais de 10⁶ substâncias, as 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 algumas centenas de moléculas bioativas são selecionados os *Lead's* (termo em inglês que significa liderança, vantagem) que possuem não somente boa atividade, mas também propriedades adequadas na perspectiva química e farmacológica. Neste trabalho, essas substâncias serão chamadas de "líder". 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).

Para se medir a atividade de substâncias contra doenças, existem duas principais abordagens: a abordagem do alvo e a fenotípica. A abordagem escolhida influencia nas atividades das etapas posteriores do descobrimento da droga. Na Figura 3 observa-se um esquema resumido de todas as etapas do desenvolvimento de um medicamento com tempo estimado para cada uma delas. Cada uma dessas etapas será detalhada no decorrer deste capítulo.

Figura 3 - Estrutura geral do P,D&I para desenvolvimento de um novo medicamento em escala temporal estimada. Legenda: ID, Identificação; OTM, otimização.

⁷ Fatores como solubilidade, estabilidade, assim como a permeabilidade, hepatotoxicidade medidos através de ensaios *in vitro*, são avaliados. Será dado mais detalhes no decorrer deste trabalho.



FONTE: Adaptado de HUGLES, et al, 2011.

- **Desenvolvimento de ensaios**

A atividade de substâncias contra doenças pode ser mensurada por duas principais abordagens: a abordagem do alvo e a fenotípica. Esta última foi a primeira a surgir. Nesta, as substâncias são avaliadas através de ensaios que utilizam células ou animais-modelo⁸ e o resultado é monitorado e avaliado através da mudança no fenótipo⁹ do organismo em estudo. Vale ressaltar que em nível industrial, tais mudanças devem se manifestar através de parâmetros quantitativos que permitam a automação do processo e comparação com o resultado de outras substâncias, como por exemplo a absorção de UV ou a concentração intracelular de cálcio.

A abordagem fenotípica possui a vantagem de possuir ensaios com sistemas mais complexos (células e animais) em que a substância a ser testada pode possuir um ou mais alvos no metabolismo. Adicionalmente, esse tipo de abordagem se aproxima mais da realidade complexa em que uma substância no organismo humano se encontra, resultando numa maior confiabilidade do resultado. No entanto, essa abordagem também apresenta desvantagens como, por exemplo, a baixa sensibilidade: a substância deve ser utilizada no ensaio em uma concentração que seja o suficiente para modificar o fenótipo do organismo, algo nem sempre possível em um primeiro ensaio. Outra desvantagem dessa abordagem é o desconhecimento do mecanismo de ação da substância a ser testada o que resulta em um estudo (tempo e dinheiro) adicional nas etapas posteriores para descobrir o mecanismo. Ademais para algumas doenças, como

⁸ Comumente utilizam-se pequenos mamíferos como roedores, ou até mesmo zebrafish. A escolha do animal é influenciada pela doença a ser estudada (SMITH, 2003).

⁹Fenótipo: Manifestação visível ou detectável do genoma (genes) como por exemplo, cor dos olhos, formato de bico, comprimento de penas, entre outros. Neste caso pode ser o desaparecimento de inflamações entre outras mudanças da aparência e ou mudança de expressão de uma ou mais proteínas (RIDLEY, 2009).

as da área psiquiátricas, o uso de animais-modelo é algo muito difícil de se desenvolver (SWINNEY, 2013; SINHA; VOHORA, 2018).

A abordagem do alvo se utiliza de estudos gênicos e fisiológicos da doença a diversos níveis como, genoma, proteoma e metaboloma, genética comparativa, sinais moleculares e até mesmo dados de bioinformática para prever alvos moleculares que as substâncias a serem testadas devem interagir de forma a diminuir, desacelerar ou mesmo erradicar a doença do organismo. Os alvos podem incluir enzimas, receptores, metabolitos, substratos, canais de íons, proteínas transportadoras, DNA, RNA e ribossomos. Após identificação, esse alvo deve ser validado, isto é, sua importância deve ser comprovada. Para isso, utilizam-se tecnologias silenciadoras de expressão como RNAi¹⁰ que erradica a expressão do alvo em nível traducional. O que resulta em um organismo sem a presença do alvo, podendo levar ao entendimento de sua importância para o desenvolvimento da doença. Após a validação do alvo, um ensaio quantitativo pode ser elaborado para avaliar a interação da substância de interesse com o alvo escolhido, levando a uma possível inibição e/ou erradicação da doença. Se confirmada a eficácia dessa substância, são realizados outros ensaios com proteínas (enzimas) semelhantes ao alvo para confirmar a seletividade da substância avaliada. Uma substância que interage com toda uma classe de proteínas pode resultar em uma grande toxicidade para o organismo. Uma desvantagem da abordagem do alvo é a baixa porosidade por membrana evitando que a substância atinja o alvo em sistemas mais complexos. A principal vantagem da abordagem do alvo é o conhecimento prévio do mecanismo de ação (HUGHES, et al, 2011; SMITH, 2003; SINHA; VOHORA, 2018).

Existe uma grande divergência entre qual das duas abordagens é a melhor, apesar da abordagem fenotípica ser a mais conceituada, em especial por ser a mais tradicionalmente utilizada. Uma análise das drogas aprovadas no período de 1999 a 2008 na FDA¹¹ afirma que a abordagem fenotípica é melhor para encontrar drogas *first-*

¹⁰ O RNAi, conhecido como RNA de interferência silencia o gene da célula ou do organismo através da introdução de RNA com sequência complementar ao RNAm que irá traduzir o alvo ou parte dele. O RNAi irá parear com o RNAm impossibilitando o funcionamento da máquina traducional. Esse método nem sempre pode ser utilizado porque o organismo pode produzir isoformas da proteína em questão. Neste caso, deve-se utilizar outras tecnologias de validação do alvo (SMITH, 2003).

¹¹ FDA: *Food and Drug Administration* é o Órgão fiscalizador da área de medicamentos e alimentos dos Estados Unidos.

*in-class*¹², e a abordagem do alvo é melhor para encontrar drogas *best-in-class*¹³. Frases icônicas como "conhecer parte de uma máquina eficiente - relógio, carro ou computador - não é o suficiente para descrever como ele funciona", podem ser encontradas (SWINNEY, 2013). Outras análises reconhecem que a abordagem do alvo, por ser mais atual, ainda não teve tempo para ser reconhecida a sua verdadeira eficácia e que o número de drogas *first-in-class* descobertas pela abordagem do alvo tem crescido de forma exponencial nos últimos anos (EDER, et al, 2014). Independente de qual abordagem é a melhor, existem fármacos que apresentam polifarmacologia¹⁴ e através da abordagem do alvo, não seriam aprovadas por não serem seletivos. Cada uma das abordagens possui vantagens e desvantagens e uma associação das duas abordagens parece ser um bom caminho (SWINNEY, 2013; FIELD, et al, 2017; SINHA; VOHORA, 2018).

Em suma, os ensaios, independente de terem sido elaborados a partir da abordagem do alvo ou fenotípica, devem ser: rápidos; baixo custo; simples (possuindo protocolos fáceis de serem seguidos); específicos (no caso da abordagem do alvo, fazem-se necessários ensaios para confirmar seletividade do alvo); a validação do ensaio não deve possuir incertezas, garantindo a relevância dos resultados positivos; não devem ser sensíveis a possíveis solventes orgânicos usados para solubilizar as substâncias a serem avaliadas; a qualidade do ensaio deve ser avaliada através de métodos estatísticos adequados, comprovando a exatidão¹⁵ e precisão¹⁶ do ensaio (SINHA; VOHORA, 2018; FUTAMURA, et al, 2017).

Além dos requisitos descritos, os ensaios devem ser elaborados com concentrações entre 1-10 μ M, podendo chegar até 50 μ M dependendo do tipo do ensaio e da sensibilidade dos equipamentos de medição (HUGHES, et al, 2011).

- **Identificação das moléculas bioativas (*HIT*'s)**

¹² Drogas *first-in-class*: Drogas que apresentam um mecanismo de ação novo, não existindo nenhuma outra droga conhecida com o mesmo mecanismo.

¹³ Drogas *best-in-class*: Drogas que dentre todas as drogas com o mesmo mecanismo de ação, possui o melhor resultado.

¹⁴ Polifarmacologia: Drogas que apresentam inibição ou modulação de mais do que um alvo no metabolismo da doença

¹⁵ Exatidão: Indica o quão próximo os valores medidos são próximos do real.

¹⁶ Precisão: Indica o quanto as medidas repetidas estão próximas uma da outra.

Após a definição das abordagens e elaboração dos ensaios, usa-se o método HST¹⁷ que consiste basicamente no ensaio biológico (pode ser utilizado para qualquer uma das abordagens) de forma automatizada em microplacas. Os modelos mais atuais, chegam a realizar mais de 100.000 ensaios por dia. As substâncias testadas geralmente originam-se de bibliotecas de moléculas pertencentes à companhia farmacêutica. Dentro dessas substâncias podem existir outras de origem natural, originadas da biodiversidade, ou ser feito uma prospecção em extratos, mas de forma geral existem apenas substâncias sintéticas e semissintéticas. O uso de produtos naturais será descrito em um tópico posterior (KATZ; BALTZ, 2016).

Muitas vezes, o ensaio no HTS possui caráter exploratório e de acordo com os resultados positivos, as substâncias utilizadas são modificadas, mas podendo ser utilizada a abordagem *in silico*¹⁸ para escolher estruturas com maior propensão de terem resultados positivos, neste caso, o ensaio de HTS é denominado focalizado. Outra possível abordagem é o uso de substâncias simples e pequenas. Nesse caso, é medido a interação entre a substância e a enzima. Essas substâncias são associadas e modificadas para sintetizar uma molécula feita sob medida. Essa abordagem é chamada de baseada em fragmentos (SINHA; VOHORA, 2018).

Após a primeira identificação das moléculas bioativas, estas são testadas novamente para evitar falsos positivos devido a artefatos¹⁹. Se existirem outros possíveis ensaios para confirmar a mesma atividade, esses também devem ser realizados nessa etapa. A potência²⁰ da droga também é determinada (EC₅₀) sendo o mínimo desejado entre os valores de 1-5 µM. Podem ser realizados mais ensaios para confirmar a seletividade da substância e iniciam-se estudos correlacionando a estrutura com a atividade, podendo ser *in silico* ou cristalização da molécula alvo (geralmente uma proteína) juntamente com a substância a ser investigada seguida pela difração por raio-X fornecendo assim informações relacionadas ao farmacóforo²¹. As moléculas bioativas

¹⁷ HST: sigla em inglês de *high throughput screening*, que significa prospecção de alto rendimento, em tradução livre.

¹⁸ Abordagem *in silico*: Utilização de química e biologia computacional para prever possíveis estruturas com atividades positivas sobre determinado alvo (utilizado apenas associado à abordagem do alvo)

¹⁹ Artefatos: impurezas ou substância degradada.

²⁰ Potência de drogas (EC₅₀): É a concentração da droga necessária para produzir 50% do efeito máximo. Quanto menor for EC₅₀, mais potente será a droga.

²¹ Farmacóforo: Conjunto de características eletrônicas e estéricas necessárias para a interação com a molécula alvo.

são agrupadas por semelhança estrutural e de atividades. São escolhidas algumas substâncias de cada um desses grupos para a realização de ensaios *in vitro* para fornecer informações associadas à absorção, distribuição, metabolização assim como propriedade físico-químicas e farmacocinéticas (HUGHES, et al, 2011).

- **Identificação das substâncias lider (LEAD'S)**

Após os ensaios iniciais e identificação das moléculas bioativas e posterior agrupamento dessas a partir de semelhança estrutural e de atividade, geralmente são escolhidos cerca de 4 a 5 grupos de moléculas bioativas para essa próxima fase, cujo objetivo é produzir substâncias mais potentes e mais seletivas com propriedades físico-químicas e farmacológicas mais eficazes em ensaios *in vivo*. Para isso realiza-se um grande conjunto de ensaios, assim como iniciam-se estudos químicos para produzir em grande escala as substâncias bioativas (SINHA; VOHORA, 2018).

Nessa fase os estudos que correlacionam a estrutura com a substância tornam-se mais intensos. Além das metodologias já citadas para obter tais informações, existe ainda a abordagem chamada fragmentação do composto bioativo que quebra a molécula em pedaços estratégicos e mede suas atividades, confirmando assim que parte da substância é responsável por essa propriedade medicinal (farmacóforo), além de permitir possíveis modificações estruturais do esqueleto da substância (KESERÜ; MAKARA, 2006).

Dentre os diversos ensaios químicos e farmacológicos realizados nessa fase, os principais são de solubilidade em água²² e de permeabilidade em células do cólon carcino (Caco-2)²³ e células MDCK²⁴, considerada respectivamente célula modelo para absorção estomacal e um tecido responsável pelo transporte em diversos órgãos como rim e cérebro. Ainda são realizados ensaios farmacocinéticos como por exemplo exibição de enzimas CYP450²⁵ e estabilidade microsomal²⁶ que descrevem o quão rápido uma molécula será degradada no organismo. Ensaio toxicológicos também são

²² Solubilidade, valor desejado maior que 100µM

²³ Permeabilidade em Células do cólon carcino (Caco-2), valor desejado maior que 10⁻⁶cm⁻¹ (assimetria menor que 2)

²⁴ Permeabilidade em Células MDCK, valor desejado maior que 10⁻⁵cm⁻¹ (assimetria menor que 2)

²⁵Enzimas CYP450: principais enzimas responsáveis por metabolizar drogas. Sua inibição pode causar toxicidade. Valor desejado maior que 10 µM

²⁶ Estabilidade microsomal, valor desejado menor que 30µL.min⁻¹.mg⁻¹ proteínas

importantes como hepatotoxicidade em células humanas HepG2²⁷ e citotoxicidade²⁸ em células humanas saudáveis (HUGHES, et al, 2011).

- **Otimização do composto líder**

O objetivo dessa fase é gerar candidatos para os ensaios pré clínicos através da otimização das propriedades da entidade química por intermédio de modificações químicas. É importante ressaltar que essa fase não cessa no momento que ela produz possíveis candidatos, pois se faz necessário gerar compostos de segurança (*back-up*) que permitirão a substituição de qualquer composto que falhou nas fases pré-clínicas e clínicas (HUGHES, et al, 2011).

Para um composto ser selecionado como candidato para a fase pré-clínica é importante demonstrar a correlação entre a concentração do composto no plasma e os efeitos farmacológicos, o que irá ajudar a determinar a posologia do composto líder. Dentre diversas propriedades que essa substância deve possuir, pode-se alencar as seguintes:

1. Propriedade química: deve ser uma molécula estável cuja síntese seja simples e podendo ser facilmente escalonada (ampliada a escala para nível industrial); 2. Propriedades físico-químicas: deve-se seguir as 5 regras de Lipinski²⁹ e deve possuir solubilidade aceitável; 3. Propriedades farmacológicas: deve-se se ligar com o alvo e ter alta afinidade, deve demonstrar seletividade e ser potente em ensaios *in vitro*. A eficácia deve ser demonstrada em ensaios em modelos animais de doenças humanas; 4. Propriedades farmacocinéticas: deve possuir biodisponibilidade aceitável, tempo de meia vida adequado. A rota metabólica deve ser bem caracterizada; 5. Potencial toxicidade e segurança: deve ser avaliada a toxicidade cardíaca (hERG), genotoxicidade, hepatotoxicidade e deve ter demonstrado um perfil aceitável de indução e inibição das enzimas CYP450 e não deve ter demonstrado nenhum tipo de toxicidade séria nos modelos animais (SINHA; VOHORA, 2018, p. 28, tradução do autor).

Devido à alta exigência, apenas 10% dos projetos industriais de desenvolvimento de novos fármacos geram candidatos para a fase pré-clínica, falhando em diversas etapas pelos mais diversos motivos:

1. Incapacidade de conduzir ensaios confiáveis; 2. Não foram identificadas moléculas líder nos ensaios biológicos (HTS); 3. As moléculas bioativas não se comportam de forma esperada em ensaios baseados em organismos; 4. Moléculas bioativas são tóxicas *in vitro* ou *in vivo*; 5. Compostos bioativos possuem efeitos colaterais que não podem ser facilmente contornados devido

²⁷ Hepatotoxicidade, é desejado não apresentar efeito a EC₅₀

²⁸ Citotoxicidade, é desejado não apresentar efeito a EC₅₀

²⁹ 5 regras de Lipinski são cinco afirmativas que avaliam substâncias em relação ao consumo humano por via oral.

estar associado ao mecanismo de ação do composto; 6. Incapacidade de se obter boas propriedades farmacológicas; 7. Baixa permeabilidade através dos tecidos dos organismos (tradução livre de HUGHES, et al, 2011, p. 1246, tradução do autor)

As atividades antes da fase pré-clínica (aqui denominadas Descoberta da Droga) apresentam alto risco e alto investimento, o que torna o processo de desenvolvimento de novas drogas uma atividade de grande complexidade para a indústria farmacêutica. Estima-se que 10 candidatos que atingem a fase pré-clínica, apenas 1 chega ao mercado, mesmo existindo diversos esforços para aumentar a eficácia do P,D&I. Vale ressaltar que a partir do momento em que a droga atinge a fase pré-clínica, essa pesquisa torna-se de conhecimento público e se falhar nos testes, não gerando produto para o mercado, esse insucesso pode influenciar na confiança do público na companhia, afetando o valor das ações (HUGHES, et al, 2011).

- **Fases pré-clínica e clínica**

Os candidatos da fase pré-clínica 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. A maioria dos candidatos falham nessa segunda fase por não possuir efetividade contra a doença no organismo humano e/ou não ser segura. A fase 3 confirma a eficácia da droga, geralmente entre algumas centenas e alguns milhares de pacientes. Esse ensaio é as cegas e costuma ser realizado com outras drogas (já comercializáveis) com o intuito de comparação. Se a droga se mostrar eficaz 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, 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 (KESERÜ; MAKARA, 2006; TERSTAPPEN; REGGIANI, 2001)

Vale ressaltar que mesmo após o registro do medicamento, esse ainda é passível de falhas podem ocorrer diversas situações gerando até mesmo de retiradas do mercado, como ocorreu no caso Vioxx, um anti-inflamatório que após o início da sua comercialização, foi comprovado a relação do uso prolongado com problemas cardíacos o que levou a retirada desse medicamento do mercado causando prejuízos milionários a uma multinacional farmacêutica assim como o desenvolvimento de doença coronárias a milhares de pessoas no globo (TONG, et al, 2009).

2.1.1. Recursos naturais na indústria farmacêutica

Desde o século XIX a indústria farmacêutica comercializa produtos de origem sintética, mas na realidade, a natureza ainda permanece como uma importante fonte de medicamentos. Entre 1981 e 2010, 60% das drogas aprovadas pela FDA possuem origem natural o que demonstra a importância da biodiversidade para esta indústria. Um exemplo icônico é o desenvolvimento da Aspirina - ácido acetilsalicílico - que possui atividades analgésica, antipirética e anti-inflamatória e é um dos primeiros produtos naturais modificados estruturalmente para fins medicamentosas.

Esse medicamento foi desenvolvido a partir do ácido salicílico, presentes nas folhas e cascas do Salgueiro (Árvore comum na região mediterrânea - *Salix* sp - é utilizada para fins medicinais pela humanidade há pelos menos 2400 anos). No século XIX sua síntese e modificação estrutural foi estudada e, em 1897, cientistas da Bayern iniciaram um projeto, no qual o ácido acetilsalicílico, nomeado de Aspirina, resultaria como produto. Atualmente é um dos medicamentos mais comercializado com produção cerca de 40000 toneladas anuais, o que dificilmente poderia ser atingido se não se tivesse encontrado uma via sintética da produção da substância. Outro 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 outros meios que serão discutidos posteriormente (CORDELL, 2000; SKIRYCZ, et al, 2016; KINGSTON, 2011).

Para o desenvolvimento de medicamentos a partir de produtos naturais, necessita-se de estudos adicionais na etapa de identificação da molécula bioativa, a seguir descritos.

- **Obtenção do recurso natural:**

A origem das substâncias podem ser catalogadas de diversas formas. Pode ser dividida entre flora ou fauna ou microbiota. Outra classificação é por localização, como terrestre, aquático (marinho ou de águas doces) ou até mesmo localizações cujo ambiente é mais extremo como por exemplo cavernas e águas termais. Vale ressaltar que as pressões ecológicas que o organismo sofre, força-o a adaptar-se, aumentando a chance de possuir novas rotas metabólicas em ambientes mais extremos e, por conseguinte, substâncias diferenciadas. Nesses ambientes, pode-se ter animais, plantas e micro-organismos com potenciais farmacológicos. Cada país explora a sua própria biodiversidade de acordo com o permitido pela infraestrutura, recursos financeiros e de mão de obra qualificadas disponíveis, mas principalmente, de acordo com as políticas públicas de incentivo ao desenvolvimento técnico-científico, sejam nacionais ou internacionais (acordos ou pressões externas). No capítulo 4 está descrito com mais detalhes essa discussão. A comunidade científica pode utilizar-se de diversas metodologias para explorar os recursos naturais. Essa atividade chama-se bioprospecção e será discutida em um tópico posterior (RIDLEY, 2009; SKIRYCZ, et al, 2016).

- **Fracionamento biodirecionado:**

A partir do material biológico são extraídas as substâncias, sendo esse extrato possuidor de inúmeras substâncias orgânicas misturadas em maior ou menor concentração. As majoritárias costumam possuir uma concentração de 1-5% da massa do extrato, no entanto, qualquer substância pode ser responsável pela atividade farmacológica da planta. Portanto, deve-se identificar e isolar tais substâncias. Esse processo costuma ser muito oneroso, mas com tecnologias atuais, pode-se realizar esse trabalho relativamente rápido. Portanto, países e ou empresas que possuem grande recurso financeiro, possuem vantagem competitiva por possuírem tecnologias à sua disposição que aceleram o processo de Descoberta da Droga (KATZ; BALTZ, 2016).

Como essas substâncias costumam encontrar-se em baixas concentrações, faz-se necessário a coleta do material biológico para a obtenção de quantidade adequada para a realização de todos os ensaios, assim como os testes pré-clínicos e clínicos e a posterior comercialização. No entanto, por ser um material biológico, este está suscetível às influências ambientais bióticas (herbívora, período de acasalamento, competição entre espécies, entre outros) e abióticas (intensidade de chuva, sol e vento, propriedades do solo, época do ano, entre outros) o que resulta em uma possível mudança metabólica e de suas respectivas rotas o que pode levar ao desaparecimento da substância de interesse (mais detalhes são dados no decorrer deste trabalho) (SKIRYCZ, et al, 2016). Cordell (2000) afirma que este fenômeno ocorre com menos frequência com micro-organismos como fungos e bactérias, mas, acontece em cerca de 40% das coletas de plantas.

- **Identificação do bioativo:**

A atividade biológica do recurso natural pode ser um resultado de diversas substâncias que atuam juntas e que, em separado, possuem atividade diminuta, esse efeito é chamado de sinergia que pode ser resultado de: 1. Diversos constituintes que atuam em diferentes alvos; 2. As substâncias interagem entre si favorecendo propriedades farmacológicas como permeabilidade e solubilidade; 3. Compostos possuem sua eficácia aumentada em conjunto devido à diminuição de mecanismos de resistência do organismo. Plantas como *Ginkgo biloba*, que é encontrada facilmente em farmácias em sua forma fitoterápica (em cápsulas), possui atividade sinérgica conhecida. Fato que impossibilita o desenvolvimento de um fármaco. Portanto, não há garantia que uma planta com boa atividade biológica resultará em uma substância com alta atividade. E ainda, não há garantia que a substância encontrada não seja já conhecida por também estar presente em outro organismo já estudado (DAVID, et al, 2015)

- **Síntese e modificação estrutural:**

Ao isolar e identificar a substância com atividade biológica adequada, deve-se definir o mecanismo de ação, processo oneroso e possivelmente demorado. Outro estudo a ser desenvolvido é o de possíveis rotas sintéticas para a obtenção em grande escala do composto, no entanto, por ser uma substância de origem natural, nem sempre

é fácil de se sintetizar, visto que a estrutura pode possuir alto grau de complexidade e diversos centros quirais que dificultam a síntese em laboratório. O resto do processo para identificação e otimização do composto líder mantém-se semelhante ao já descrito (DAVID, et al, 2015; CORDELL, 2000).

O surgimento da tecnologia HTS nos anos 80 permitiu a automatização dos ensaios, tendo seu número crescido de forma exponencial. Tanto substâncias isoladas de fontes biológicas, quanto extratos e frações passaram a ser testados através de HTS permitindo a descoberta de diversas atividades interessante. No entanto, devido às dificuldades técnicas já mencionadas, o uso de produtos naturais entrou em declínio, em especial nos anos 90 e primeira década dos anos 2000, principalmente porque, neste período, o surgimento da tecnologia da química combinatória permitiu a síntese em massa de compostos através da combinação de estruturas diferentes, o que levou ao total abandono do uso de recursos natural para o desenvolvimento de drogas por algumas empresas farmacêuticas de grande porte, resultando ao confinamento do desenvolvimento de medicamentos a partir de produtos naturais em centros de pesquisa e *start-ups* (DAVID, et al, 2015).

Essa mudança de rota tecnológica contribuiu, entre outros fatores, para uma diminuição de drogas aprovadas pela FDA no início do séc. XXI, sendo em 2007 apenas 20, resultando em uma média de 40 por ano entre 1981 a 2001 (KINGSTON, 2011). Como resposta a diminuição da aprovação de drogas, a indústria retornou, mais atualmente, a utilizar produtos naturais e suas respectivas substâncias isoladas no processo de descoberta de drogas. Os produtos naturais, apesar das desvantagens já citadas relacionadas à obtenção do material biológico, rendimento e purificação, também apresentam duas grandes vantagens em relação às substâncias de origem sintética: 1. Variedade estrutural: por serem substâncias de origem metabólica dos mais diversos organismos, a variedade de estruturas orgânicas é enorme, o que amplifica a possibilidade de resultados positivos nos ensaios biológicos. 2. Maior probabilidade de resultados positivos nos ensaios: não somente pela estrutura diversa, mas o fato das substâncias terem origem de rotas metabólicas cujas reações são em sua maioria catalisadas por enzimas faz com que a chance de interação dessas substâncias com proteínas seja muito maior, resultando em mais resultados positivos nos ensaios (SKIRYCZ, et al, 2016; KATZ; BALTZ, 2016; DAVID, et al, 2015).

Existem algumas alternativas que contornam diversas desvantagens do uso dos produtos naturais na indústria farmacêutica: os fitoterápicos tratam-se de preparados de plantas que podem conter partes de vegetais secos e triturados assim como extratos e frações semi-purificadas cujo uso e efetividade no tratamento contra alguma doença foi comprovado. A Resolução RDC n 48 de 16 de março de 2004 da ANVISA define três principais formas: levantamentos etnofarmacológicos e estudos químicos e farmacêuticos a nível básicos; documentações tecnocientíficas previamente existentes ou estudos pré-clínicos e clínicos até fase 3 que comprovem a eficácia e segurança do uso do vegetal em questão. 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 a efetividade do tratamento. Existem ainda outras alternativas na geração de produtos farmacêuticos como os nutracêuticos e cosmeceuticos, chamados assim por serem alimentos e cosméticos, respectivamente, com propriedades comprovadas no tratamento contra doenças e ou possuem alguma atividade benéfica para o organismo (DAVID, et al, 2015).

O maior desafio para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos oriundos de recursos naturais é 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 adequadas 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).

Atualmente existem diversas tecnologias que permitem uma rota alternativa na obtenção de substâncias complexas originalmente oriundas de recursos naturais. Uma delas é o cultivo em grande escala de tecidos e a outra é a engenharia genética. A primeira permite que a própria indústria cultive células em grande escala, sejam animais ou vegetais, cujo metabolismo resulta em alguma substância de interesse. A segunda permite com que rotas metabólicas de interesse sejam transferidas para organismos mais simples e de mais rápido desenvolvimento como por exemplo fungos e bactérias (Organismo Transgênico), permitindo assim o cultivo em escala industrial. Através dessas duas tecnologias, contorna-se a problemática de obtenção do recurso natural em

grande escala. Existem ainda outras tecnologias que fornecem rotas alternativas aos outros problemas relacionados ao uso de produtos naturais no desenvolvimento e produção de medicamentos, no entanto, vale ressaltar que o uso de tais tecnologias incluem mais um passo no P,D&I de medicamentos, resultando em mais um risco envolvido assim como um aumento do custo de produção, pois essas novas tecnologias costumam ser onerosas (HARVEY, 2008; SKIRYCZ, et al, 2016).

Existe o exemplo icônico da comercialização da Artemísia, planta utilizada pela medicina tradicional chinesa há mais de 2000 anos para o tratamento contra febre, sangramento e diarreia, sendo o uso como antimalárico descrito apenas a partir do século IV. Seu princípio ativo, a artemisina, foi descoberta em 1970, no entanto sua comercialização se dava a partir da extração da planta resultando a um preço altíssimo no mercado. No século corrente, a Fundação Bill e Melinda Gates investido 48 milhões de dólares em uma tecnologia que conseguiu transferir a rota metabólica da síntese dessa substância para a levedura de cerveja *Saccharomyces cerevisiae*, sendo essa tecnologia explorada comercialmente desde 2014 (ASTOLFI, 2014).

2.1.1.1. Bioprospecção

Como existem diversos organismos passíveis de serem explorados pela indústria farmacêutica, torna-se relevante definir uma metodologia para selecionar aqueles com maior probabilidade de conter substâncias com alta atividade. A atividade de explorar a biodiversidade se chama bioprospecção e possui 5 principais abordagens:

- Tentativa e erro: Através da seleção randômica de organismos, é produzido extratos, seguido de ensaios biológicos que revelam frações com potencial farmacológico. Por ser randômico, a taxa de sucesso desse tipo de abordagem é a mais baixa (ASTOLFI, 2014).
- Quimiosistemática: as rotas metabólicas são associadas a um grupo de organismos, seja a nível de espécie, gêneros ou famílias taxonômicas, afinal, espécies próximas entre si na evolução, compartilham muitas características, dentre elas, seu metabolismo. Estudo de quimiosistemática 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. Adicionalmente pode-se separar as espécies em 5 grupos de acordo com a ocorrência de determinadas substâncias demonstrando rotas metabólicas associadas à evolução de grupos de espécies (RÜDIGER, 2012). Esse tipo de estratégia favorece a busca de espécies semelhantes ao organismo estudado.

- **Ecologia molecular:** essa abordagem se baseia em como as espécies interagem entre si em nível molecular em seu ecossistema. Um possível exemplo é a coevolução³⁰ entre lagartas e plantas: 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 torna-se resistente a uma nova substância, novas plantas passam a fazer parte de sua dieta. Por outro lado, as plantas mais aptas a sobreviverem à herbivória são aquelas que desenvolveram novas substâncias que funcionem 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 (RIDLEY, 2009). A observação desse tipo de interação pode levar a descoberta de novas substâncias.
- **Molecular:** o genoma, é o conjunto de todos os genes, assim como o proteoma é o conjunto de todas as proteínas, e o metaboloma é o de todos os metabólitos do organismo. O genoma só mudará em função do tempo (evolução) mas o proteoma e o metaboloma que estão expressos são resultado das pressões ambientais bióticas (herbivória, patógenos, entre outros) e abióticas (pH, Temperatura, acidez de solo, nutrientes, oxidação, entre outros) (ASTOLFI, 2014). Atualmente existem metodologias para induzir a expressão de um

³⁰ Coevolução: Isso significa que a adaptação evolutiva de uma espécie influencia as adaptações evolutivas de outra

proteoma e metaboloma mais completos, o que auxilia na descoberta do potencial biotecnológico do organismo (DAVID, et al, 2015).

- Etnofarmacologia: o uso tradicional de organismos, em especial plantas, para o tratamento de enfermidades data de muitos anos antes de Cristo, sendo até hoje uma fonte de tratamentos corriqueiros. Cerca de 70% da população dependente de medicamentos oriundos da medicina tradicional para a cura de suas doenças, visto que a medicina alopática (ocidental) não é de fácil acesso em algumas localidades do globo. Muitos medicamentos possuem origem no uso tradicional de flora e fauna, mas boa parte deste conhecimento não está em literatura específica, mas sim na oralidade de povos tradicionais e para ter acesso a tal informação, precisa-se ter autorização, visto que tais conhecimentos são protegidos por lei. Infelizmente, não são todas as bioprospecções com essa abordagem que possuem tal permissão. Será dado mais detalhes no próximo tópico (BUENZ et al, 2017).

2.1.1.2. Atividades legais e conservação

Desde a primeira Convenção sobre a Diversidade Biológica (CDB), em 1992, discute-se sobre o acesso ao recurso genética e conhecimento tradicional. Em 2010, na décima edição da CDB ocorreu a assinatura de diversos países, inclusive o Brasil, do Protocolo de Nagoya que orienta a negociação de transferência de conhecimentos de comunidades tradicionais para empresas: esse conhecimento deve ser utilizado apenas sob autorização da comunidade tradicional através de um contrato criado a partir da negociação dos dois lados interessados tendo o estado como mediador, visto que a comunidade, muitas vezes, não possui conhecimento sobre seus direitos facilitando, assim, possíveis explorações da mesma por parte da empresa (MMA, 2014).

O protocolo sugere que a empresa deve priorizar o auxílio à comunidade para as melhorias que a própria população local aponte como prioridade, ajudando em seu desenvolvimento e no aumento da qualidade de vida desta, este deve ser um retorno desejável, mas não o único. A comunidade pode ainda vetar e ou limitar o uso do recurso natural assim como negociar o melhor tipo de pagamento, seja este um pagamento adiantado ou parcelado, pagamento de *royalty* ou mesmo no

desenvolvimento de alguma pesquisa ou no melhoramento da sociedade. A empresa deve enviar um relatório periódico a esta comunidade informando o uso do recurso natural (MMA, 2014).

Como reflexo do Protocolo, diversos países buscaram desenvolver uma legislação nacional que legislasse sobre o acesso ao conhecimento tradicional e patrimônio genético. No entanto, para bioprospecções em níveis internacionais observa-se a existência de dois principais entraves, segundo Kingston, (2010): a preocupação constante, baseada no histórico da colonização, de que empresas de países desenvolvidos vão explorar de forma amoral a comunidade (biodiversidade) do país prospectados e o segundo entrave se dá na demora, por diversos motivos, dos países em desenvolvimento em estabelecer uma legislação, assim como um procedimento burocrático operante que permita a bioprospecção.

Em relação ao Brasil, a legislação foi moldada buscando seguir este protocolo internacional, podendo-se destacar o Decreto 3.945 que trata do órgão fiscalizador dos contratos, o Conselho de Gestão do Patrimônio Genético (CGEN) e a Lei nº 13.123, de 2015 que regula o acesso ao patrimônio genético do país e ao conhecimento tradicional associado para fins de C,T&I, bem como a repartição dos benefícios decorrentes da exploração de tal recurso natural. De acordo com essa lei, durante a fase de P,D&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 ineficaz e juntamente com a falta de fiscalização dos órgãos estatais, resulta na exploração ilegal e amoral de recursos naturais e de povos tradicionais (VASCONCELOS, 2015; MMA, 2014; CAIXETA; MOTA, 2012).

2.1.2. Amazônia, fonte de medicamento?

2.1.2.1. Uso tradicional dos recursos amazônicos

Os indígenas da região amazônica possuem uma grande adaptação à realidade regional, sendo que cada povo se utiliza de forma específica dos recursos naturais para auxiliar sua sobrevivência, agregando importância simbólica para tais recursos. De acordo com Sampaio, (2012), é difícil precisar exatamente a quantidade de etnias

indígenas que viviam na região na época do descobrimento, apesar de existirem diversas estimativas relatando números acima de um milhão. Dados confirmam a existência de mais de 240 povos indígenas. Se for levado em conta que cada povo indígena, sob as bases de sua identidade política e organização sociocultural utiliza (utilizava) a biodiversidade de forma distinta, observa-se que existe uma infinidade de práticas e potencialidades de usos da flora e da fauna amazônica, seja para fins de alimentos, medicinais, religiosos, entre outros. 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 às suas propriedades anti-inflamatórias e cicatrizantes, sendo, ainda neste século, um dos produtos de maior valor agregado desta região (VEIGA JUNIOR; PINTO, 2002; HERCULANO, 2013).

O conhecimento indígena da biodiversidade amazônica e seu respectivo uso, no decorrer da história, foi absorvido pelos colonizadores de diversas nacionalidades advindos dos diferentes quadrantes do planeta como imigrantes europeus (portugueses, franceses), escravos africanos e de outras regiões brasileiras como é o caso da migração nordestina durante o período da borracha. Atualmente, além dos indígenas, existem, também, outras comunidades tradicionais na Amazônia, oriundas da miscigenação entre povos e/ou de vivências singulares com a natureza, como, por exemplo, as quebradeiras de coco no Maranhão, as comunidades quilombolas e, em especial, 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 seus meios de sobrevivência (BATISTA, 2007). Para LIRA & CHAVES (2015, p. 67):

(...) a Amazônia não pode ser vista, somente, como ambiente físico, natural ou humano, pois se constitui em uma totalidade complexa que envolve as dimensões naturais, política, ideológica e sociocultural, sob o estabelecimento de relações sociais dos homens, entre si, e com a natureza.

Cada uma dessas populações tradicionais geraram coletivamente, através de ampla troca de informações entre si e entre outros povos, um conhecimento tradicional 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 sendo esse recurso vegetal, 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. É importante destacar que existem remédios naturais para tratar as mais diversas doenças, como malária, hepatite, anemia e picada de cobra e outras mais comuns como febre e dor de barriga. 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.

Odonne et al. (2017) fizeram um levantamento na Amazônia do uso tradicional de plantas medicinais contra a leishmaniose, doença que acontece na região tropical, tendo como um dos principais sintomas o surgimento de úlceras na pele. Foram encontrados 475 relatos de uso de plantas representando 291 espécies. Foi observada uma relação entre a frequência do relato do uso e a atividade farmacológica, em outras palavras, quanto mais grupos tradicionais usarem, maior é a atividade biológica. Observa-se que a Amazônia não é somente rica em biodiversidade, mas também guarda um extenso potencial para uso da mesma.

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, apesar de menor grau de dependência desta para com esses recursos, visto que o acesso ao serviço público de saúde é maior, comparado aos segmentos que vivem no meio rural da região (CHAVES, 2015; BANDEIRA, 2015).

O uso urbano de plantas medicinais foi caracterizado pelo trabalho de Lima et al, (2016), que realizou o levantamento do consumo de plantas medicinais em diversos mercados da Bolívia, Brasil, Colômbia, Equador, Peru, Venezuela, Guiana, Suriname e Guiana Francesa, informando a riqueza de 844 espécies ao total sendo os países com mercado mais biodiverso Suriname e Venezuela. Foi observado que países da Amazônia oriental claramente possuem semelhança, em especial o Brasil e o Suriname. O lado ocidental da Amazônia, Peru, Equador e Bolívia também possuem alta semelhança entre espécies vendidas no mercado, em especial devido à proximidade dos Andes o que resulta na semelhança da flora entre esses países. Venezuela e Colômbia formam,

juntos, um grupo intermediário entre esses dois. Através desses dados, pode-se supor a semelhança do uso de plantas medicinais entre os países do mesmo grupo.

Os vendedores de plantas medicinais geralmente possuem grande conhecimento do uso desse recurso vegetal sendo a sua história de vida de grande influência na diversidade de plantas que o mesmo vende. De acordo Lima et al, (2016), as pessoas caracterizadas pela autora como vendedores descrevem o uso da flora para além do uso contra doenças, também para práticas mágico-religiosas que refletem uma miscigenação das culturas tradicionais europeias, africanas e indígenas por toda a região amazônica. Os vendedores ainda revelam que vendem tanto para moradores locais como exportam para outros lugares. No entanto, por ser um mercado informal, não há muitos dados de exportação. Algumas plantas vendidas são cultivadas pelos próprios vendedores ou pelo sistema de agricultura familiar, mas boa parte dos vegetais é obtida através do extrativismo (LIMA et al, 2016).

2.1.2.2. Extrativismo e cadeias produtivas

O extrativismo na Amazônia está presente desde a chegada dos portugueses que enxergavam a floresta como uma fonte de matérias-primas, como fica claro no relato de alguns 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).

Os recursos naturais da Amazônia serviam como, em parte, substitutos das especiarias do Oriente, já bem conhecidas pelos europeus. Chamados de drogas do sertão. O sertão era uma palavra com plurisignificado, simbolizando um ambiente inóspito e selvagem: o lugar onde o índio habitava, um refúgio para os escravos, os marginalizados assim como a fonte de materiais preciosos. As drogas do sertão eram das mais variadas que sustentavam a exploração da Amazônia no período Colonial, sendo elas alimentícias, condimentos, estimulantes, medicamentos, produtos aromáticos, alucinógenos, gomas fibra e madeira (SAMPAIO, 2012; BATISTA, 2007).

O uso dos recursos amazônicos e suas respectivas cadeias produtivas possuem pouco, ou nenhum, desenvolvimento tecnológico regional, sendo muitas dessas cadeias, desde a extração até a venda para o consumidor final, realizadas de forma muito semelhante à dos séculos passados. O uso dos recursos amazônicos para fins medicinais esteve presente desde o período de colônia até aos dias de hoje, mas para produção de medicamento regularizado, seja até mesmo fitoterápico, faz-se necessário um grande investimento em qualificação dos diversos atores das cadeias. Existem diversos entraves, alguns já citados como um desafio comum para produtos naturais, mas, na realidade Amazônica, eles tornam-se ainda mais complexos, conforme descritos a seguir:

- Variabilidade: para a produção em grande escala, faz-se necessária uma mínima padronização de insumos, entretanto, por serem recursos florestais e a Amazônia ser extensa, os indivíduos de determinada espécie podem estar sujeitos a diferentes intempéries do ambiente como temperatura, índice pluviométrico e umidade, incidência do sol, herbívoros (cupins e outras pragas), qualidade do solo, entre outros, resultando certa maleabilidade nas características do insumo em questão. Outro fator que afeta a variabilidade do produto natural é a identificação da espécie. Pode-se exemplificar com o óleo de copaíba que é obtido de diversas espécies do gênero *Copaifera* e o extrativista dificilmente tem conhecimento para realizar a identificação, misturando assim, óleos de diferentes espécies. O que pode fazer com que cada lote de óleo de copaíba seja bem diferente do outro, dependendo das árvores (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: uma questão também relevante é a produção constante, afinal, diversos recursos naturais são sazonais, em especial as frutas como, 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, 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 mesmo no período entre safras, é encontrado no

mercado. 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 possuem certa técnica de extração, 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: 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, muitas vezes, às intempéries da viagem (alta umidade e temperatura em ambientes pouco higiênicos), resultando, dessa forma, uma possível degradação do material. Outro ponto relevante do transporte das regiões de extração para os centros urbanos é a frequência que essas embarcações passam para coletar tal insumo, pois dependendo da região, pode levar semanas. (MELO, et al, 2017; LIMA. 2011; LOURENZANI, et al, 2004).
- Adulteração: diversos estudos fizeram análise de qualidade de produtos amazônicos, demonstrando que a adulteração é um costume presente em diversas cadeias de produção. Não se pode afirmar, entretanto, em qual ponto dessa cadeia ocorre tal infortúnio, ou mesmo se isso ocorre em mais de um dos pontos da cadeia. É importante considerar que as comunidades extrativistas estão à mercê do atravessador, isto é, do responsável na embarcação, para levar seu insumo para o ambiente urbano e com certa frequência, as comunidades são obrigadas a vender a baixos preços o que fomenta o uso de meios para aumentar o rendimento de insumos (ADEODATO, 2015; SILVA, 2011).

Um esforço governamental que contribuiu para o desenvolvimento da região, no que tange a geração de conhecimento, é o fomento a pesquisa com recursos naturais amazônicos. No entanto, se comparado com outras regiões brasileiras, nota-se que apesar de avanços concretos, a região ainda é carente de investimento em Ciência, Tecnologia e Inovação C,T&I (Ciência, Tecnologia e Inovação). Assim como já descrito, a biodiversidade do bioma amazônico é muito grande e possui necessidades próprias a respeito de infraestrutura e conhecimentos técnicos-científicos o que, em termos de governabilidade, faz-se necessário a tradução dessas especificidades em políticas públicas de incentivo direcionadas aos arranjos produtivos locais. Adicionalmente, a comunidade científica, objetivando abarcar a maior parte da biodiversidade amazônica possível, desenvolve pesquisas sobre diversos recursos simultaneamente, resultando em uma pulverização de esforços, o que dificulta o aprofundamento em determinado tópico. Fator que somado a falta de infraestrutura, mão de obra qualificada e de financiamento, contribui para a dificuldade atual de geração de inovação acerca biodiversidade regional (ASTOLFI, et al, 2014).

Existe um esforço governamental para incentivar o aperfeiçoamento e desenvolvimento das cadeias produtivas da região, como por exemplo a mudança administrativa da ZFM com uma política de utilização sustentável dos recursos da floresta. O fomento da Ciência, Tecnologia e Inovação que utilize esses recursos, o que culminou na criação do Centro de Ciência, Tecnologia e Inovação do Polo Industrial de Manaus (CT-PIM), e, em 2002 a implantação do Centro de Biotecnologia da Amazônia (CBA) entre outros projetos e ações desenvolvidas no âmbito da ZFM para incentivar a criação e fortalecimento de bioindústrias, do uso da biodiversidade amazônica pela indústria regional, visto que esta já é utilizada pela indústria estrangeira há séculos (SUFRAMA, 2017). No entanto, somente em 2018 foi definido um modelo de gestão, tendo em novembro desse mesmo ano a Aliança para a Bioeconomia da Amazônia (ABio), formada por 12 instituições locais ligadas à pesquisa e à biodiversidade, como Fundação Amazonas Sustentável (FAS), Universidade Federal do Amazonas (UFAM) e Universidade do Estado do Amazonas (UEA), vencido o processo seletivo do Edital de Chamamento Público nº 2/2018 do Ministério da Indústria, Comércio Exterior e Serviços (MDIC) e agora passa a gerir o Centro, tendo autonomia para fechar contratos, definir metas e direcionar investimentos.

Uma das principais dificuldades para obter produtos da floresta com alto padrão de qualidade, é a necessidade da interação de pesquisadores com a comunidade extrativista objetivando o aprimoramento da forma de obtenção (metodologias de extração) e armazenamento (conservação) do produto florestal, assim como o ímpeto governamental na 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, sendo o CBA e todos os outros Institutos de Ciência e Tecnologia (ICT's) protagonistas nesse processo.

É importante destacar que apesar da grande importância que a borracha teve para o desenvolvimento da região, pouco foi investido na melhoria do processo de extração: em um século 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. Em suma, não foi criada, ao longo da história, 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 e excessões de histórias de sucesso.

Uma possível solução para diversos desafios da cadeia produtiva é a rastreabilidade do insumo natural, isto é, poder rastrear a sua origem e percurso, garantindo a qualidade e confiabilidade no decorrer da cadeia, assim como aumentar o grau de interação entre os diversos elos da cadeia produtiva, possibilitando um maior controle do processo de extração e transporte. No entanto, o baixo acesso às tecnologias de informação tanto na comunidade quanto no transporte fluvial, entre outros fatores associado à tecnologia de manejo do recurso impossibilita tal fluxo de informação (MELO, et al, 2017).

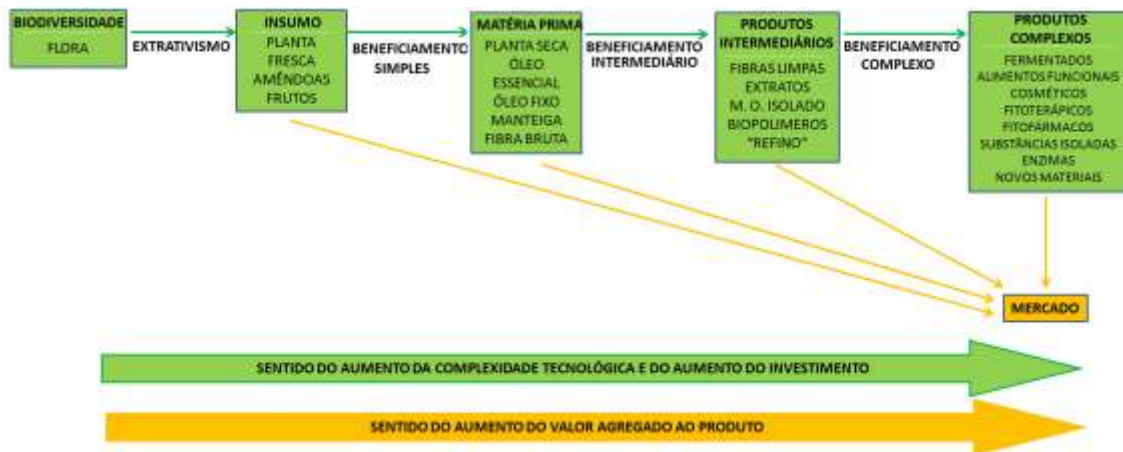
De acordo com Veiga Jr. et al, (1997), Biavatii et al, (2006), Costa (2017) e vários outros autores, uma das principais necessidades para o desenvolvimento de produtos amazônicos é a definição de metodologias para o controle de qualidade dos produtos naturais, apesar de ser algo extremamente complexo. 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.

De acordo com Melo, et al, (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 refinamentos, 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. Tal beneficiamento pode ser viabilizado através de investimentos em Pesquisas, Desenvolvimento e Inovação (P,D&I) de novos produtos e processos a partir dos insumos oriundos da biodiversidade do bioma amazônico. É importante salientar que as indústrias de alta complexidade tecnológica podem e devem se estabelecer nos polos industriais da Amazônia, gerando, assim, 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, a Natura. Segundo o autor, a raiz de priprioica (*Cyperus articulatus*), para elaboração de alguns perfumes dessa marca, 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 por uma empresa europeia, fora do país. Esta por sua vez, envia a fragrância pronta para a empresa de cosméticos brasileira para a feitura do perfume. Esse autor ainda afirma que esse exemplo não é uma exceção. 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). Vale ressaltar que apesar do relato de Benevides (2017), existem exemplos de sucesso de transferência de tecnologia (*know-how*) de universidades de ICT's para empresas, até mesmo para a própria Natura. Um resumo da cadeia produtiva está descrito na Figura 4.

Figura 4- Cadeia produtiva dos insumos da floresta amazônica. Legenda: MO= Micro-organismo.



FONTE: Adaptado de BENEVIDES, 2017.

De acordo com a Figura 4, as etapas de beneficiamento dos insumos quanto maior for a sua complexidade, maior será o investimento financeiro, em especial, em P,D&I que representa um maior risco. No entanto, em busca do desenvolvimento regional através da exploração sustentável dos recursos naturais da Amazônia, a geração de produtos com alto valor agregado incentivaria a cadeia produtiva valorizando-a. É importante salientar 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).

É importante destacar que 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; MELO, et al, 2017; SILVA 2011). Pode-se destacar a atuação da empresa Beraca que 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 dos seus produtos serem de relativa baixa complexidade tecnológica, sua atuação é de extrema importância para o fortalecimento do setor extrativista da região (MIGUEL, 2012).

De acordo com Batista (2007), 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 se perpetuaram pela história 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*). Benevides (2017) listou as espécies amazônicas economicamente ativas que possuem produtos não madeireiros e apresentam cadeias produtivas, sejam cadeias mais ou menos elaboradas. É importante notar que existem cadeias que atendem as necessidades regionais e não estão presentes na lista como, por exemplo, o tucumã (DIDONET; FERRAZ, 2014).

Quadro 1 - Espécies economicamente ativas da Amazônia.

Espécies economicamente ativas da Amazônia	
Nome popular	Nome científico
Açaí	<i>Euterpe precatoria</i> ; <i>E. oleraceae</i>
Andiroba	<i>Carapa guianensis</i>
Babaçu	<i>Orbignis</i> sp
Bacaba	<i>Oenocarpus bacaba</i>
Bacuri	<i>Platonia insignis</i>
Breu	<i>Protium</i> sp
Buriti	<i>Mauritia flexuosa</i>
Capitiú	<i>Siparuna guianensis</i>
Cacau	<i>Theobroma cacao</i>
Castanha da Amazônia	<i>Bertholletia excelsa</i>
Copaíba	<i>Copaifera</i> sp
Cumaru	<i>Dipterix odorata</i>
Cupuaçu	<i>Theobroma grandiflorum</i>
Guaraná	<i>Paullinia cupana</i>
Jaborandi	<i>Pilocarpus jaborandi</i>
Maracujá	<i>Passiflora</i> sp
Murumuru	<i>Astrocaryum murumuru</i>
Pau-Rosa	<i>Aniba Rosaedora</i>
Pripioca	<i>Cyperus articulatus</i>

Urucum	<i>Bixa orellana</i>
Seringueira	<i>Hevea brasiliensis</i>

FONTE: BENEVIDES, 2017

No Quadro 1 também se encontram espécies vegetais que não são, necessariamente, extraídas da floresta, visto que já existem grandes plantações da mesma, como é o caso da castanha da Amazônia, açaí, cupuaçu, guaraná, cacau, entre outros (PEDROZO, et al, 2017; MICHILES, 2010). Essas espécies cultivadas possuem diversos estudos agronômicos e até mesmo de melhoramento genético garantindo, assim uma maior segurança e melhor padronização no fornecimento dos insumos amazônicos.

De acordo com o quarto capítulo desse trabalho, a Amazônia e sua respectiva biodiversidade representam uma variedade incontável de estruturas químicas que podem levar a novos medicamentos. No entanto, segundo Astolfi et al, (2014), 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. Existem rotas tecnológicas já citadas (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. Verifica-se que os recursos naturais cujas cadeias de produção já atendem o setor produtivo possuem maior facilidade de tal fornecimento para os centros de P,D&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 algo extremamente complexo.

2.1.3. Sustentabilidade do uso dos produtos naturais da Amazônia

De acordo com Benevides, (2017), 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 certa limitação da quantidade do produto no mercado. De acordo com Silva et al, (2016), 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.

De acordo com Clement, (2003) a exploração de forma sustentável dos recursos amazônicos se faz necessário para manter contribuir com o desenvolvimento regional de forma harmoniosa com a natureza e com as comunidades tradicionais. 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 que direcionassem o desenvolvimento de forma sustentável resultaram, em grande maioria dos casos, na degradação de recursos, exploração de comunidades e pouco desenvolvimento regional, o que perpetuou o uso da Amazônia como a ser explorada e não desenvolvida.

Segundo Batista, (2007) e Silva et al, (2016), o extrativismo pode ser categorizado em extrativismo de coleta e de aniquilamento. 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 (SILVA, et al, 2016; BATISTA, 2007).

Conforme indicado no estudo de Silva et al, (2016) e Batista (2007), 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 *Aniba. rosaeodora* logo tornou-se um grande produto de extrativismo na Amazônia brasileira, seu óleo essencial, utilizado inicialmente, para produzir sabonetes, passou a ser o produto mais importante no mercado internacional como fixador para perfumes. A dificuldade do transporte fluvial das toras da árvore 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. Para a produção de 10kg de óleo (rendimento de 0,7 a 1,1%) são necessárias uma tonelada de madeira, e, uma árvore de porte adequado pesa cerca de 1,75 toneladas. Portanto, foram abatidas 825 mil árvores. A *Aniba r.* possui uma distribuição de uma árvore a cada cinco hectares o que resulta em mais de 4 milhões de hectares explorados para tamanha produção o que só foi permitida devido ao alto valor do produto no mercado de cosméticos, em especial, perfumes. Entre o fim da década de 1950 e meados da 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.

Vale ressaltar que desde 1950 e de uma forma mais intensa na década de 1960, haviam sido iniciadas pesquisas para atingir o cultivo de tal espécie, sendo em 1970 a primeira plantação comercial de *Aniba rosaeodora* sem muito sucesso, tendo o extrativismo se perpetuado. Na década de 1990 surgiram novos estudos que revelaram que a extração de folhas e galhos finos, sem derrubar a árvore, resultavam em maior rendimento a longo prazo, visto que a árvore produzia novos galhos e folhas com rapidez transformando o processo de obtenção dessa matéria prima em um método mais sustentável. No entanto, desde noventa começou-se a questionar eticamente o uso de insumos naturais cuja extração fosse predatória. Atualmente o mercado do óleo essencial de pau-rosa é bem menor tendo o substituto sintético - e estrangeiro - dominado o setor do mercado (HOMMA, 2003).

Na história do extrativismo amazônico, no episódio pau-rosa, torna-se 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. Diversas instituições brasileiras de pesquisa fizeram grandes avanço, em especial o Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônia (INPA) e a Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA) obtendo-se plantações comerciais com bons rendimentos de açaí e guaraná, por exemplo (HOMMA, 2003; SILVA, et al, 2016). Outros esforços realizados por diversas instituições é o da descoberta de novos usos da biodiversidade Amazônica com o intuito de gerar novas cadeias de valor para insumos regionais, o que permitiria o aumento da renda da população extrativista e a valorização de recursos amazônicos, o que favoreceria a conservação desse bioma (CLEMENT, 2003).

A partir da realidade ecológica e social do extrativismo de recursos importantes como o pau-rosa e em especial a borracha, juntamente com a reivindicação dos seringueiros pelo seu reconhecimento enquanto categoria, surgiram as reservas extrativistas (RESEX), gerenciadas pelo Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade (ICMBio), órgão do Ministério do Meio Ambiente (MMA), pouco mais

de dois anos depois do assassinato do ativista e líder do movimento Chico Mendes, em 1990. Essas unidades de conservação, que hoje já chegam a 59, são lares de populações tradicionais que tem direito federal do uso da terra para extração desde que seja de forma não predatória (sustentável), sendo as RESEX apenas a primeira experiência governamental, tendo-se ampliado posteriormente para criação de áreas protegidas como as Terras Indígenas (TI) e as Unidades de Conservação (UC) e outros programas de inclusão das populações extrativistas. A experiência com as RESEX resignificaram o extrativismo realizado de forma sustentável, deixando de ter uma conotação negativa e predatória, tornando-se uma forma de valorizar a economia gerada a partir da floresta, tendo como pano de fundo a sustentabilidade e a conservação (HOMMA, 2003; SILVA, et al, 2016).

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 que recebeu espécimes transplantados amazônicos, é hoje o maior produtor de extrato desse fruto. O mesmo aconteceu com o cacau. A borracha foi aclimatada na Malásia e outros países asiáticos. Mais recentemente, há plantações de açaí em estados brasileiros longe da Amazônia. Tal realidade só é permitida pela falta de competitividade da região devido a entraves tecnológicos e sociopolíticos (BATISTA, 2007).

Outro fator importante é a fragilidade das práticas extrativistas, visto que muitas vezes essa é a principal fonte de renda de comunidades locais, tornando-a vulnerável à sujeição aos atravessadores que praticam a exploração e venda ilegal dos recursos amazônicos, caracterizando biopirataria. Adicionalmente, o atraso tecnológico e a dificuldade de atender a demanda do mercado propicia a prospecção ilegal dos insumos amazônicos por empresas e governos estrangeiros, ávidos para geração de inovação (lucro). A biopirataria pode ser definida como:

O ato de ceder ou transferir recurso genético ou conhecimento tradicional associado à biodiversidade, sem a expressa autorização do Estado de onde fora extraído o recurso ou da comunidade tradicional que desenvolveu e manteve determinado conhecimento ao longo dos tempos. A biopirataria envolve ainda a não-repartição justa e equitativa entre Estados, corporações e comunidades tradicionais dos recursos advindos da exploração comercial ou não dos recursos e conhecimentos transferidos. Isso significa apropriação de conhecimento e de recursos genéticos de comunidades de agricultores e comunidades indígenas por indivíduos ou por instituições que procuram o controle exclusivo do monopólio sobre esses recursos e conhecimentos. (CAIXETA; MOTA, 2012, p. 3)

Portanto, não somente o uso ilegal do recurso natural é considerado biopirataria, como também o uso indiscriminado do conhecimento (saberes tradicionais) oriundo de povos tradicionais como indígenas, quilombolas, varjeiros, 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 são mais patenteados por países fora da região amazônica, em especial pelos Estados Unidos, países europeus (França, Alemanha e Inglaterra) e China, Japão e Coreia do Sul, demonstrando o grande interesse internacional nos recursos locais (SOUZA, et al, 2016; SIMONETTI, et al, 2017). Segundo Batista, (2007) existem os casos de alguns remédios como o curare, preparado de plantas utilizado para caça pelos indígenas e atualmente seu princípio ativo é sintetizado para o uso como anestésico e relaxante muscular por empresas estrangeiras e o caso do captoril, um fármaco mundialmente comercializado no tratamento de hipertensão arterial oriundo do veneno da jararaca (*Bothrops jararaca*), espécie de serpente presente na região Amazônica (BATISTA, 2007).

A partir dos subsídios dos estudos pode-se afirmar que apesar do grande esforço da comunidade científica para melhor compreender a biodiversidade amazônica e seus diversos potenciais, existem diversas dificuldades para o desenvolvimento de medicamentos, seja da falta de incentivo e interesse político adequado, falta de fomento e direcionamento da academia assim como da própria complexidade de questão extrativista, sejam essas de origem sociais e biológicas. Esses entraves, limitam a valorização da Amazônia. Fato que está totalmente associado à sua respectiva conservação: o valor da floresta em pé gerando produtos de forma sustentável deve ser maior do que a mesma área plantada de soja ou a mesma servindo de pasto para gado ou ainda como fornecedora de madeira. Só assim a conservação de tal bioma se tornará condição natural para o desenvolvimento, à vista dos políticos e setor empresarial, ao menos (CLEMENT, 2003).

3. CAPÍTULO 3: Construção de um sistema de avaliação de moléculas amazônicas bioativas

Se não se pode medir, não se pode gerenciar

Peter Drucker

Em uma realidade como a do bioma amazônico na qual cada insumo natural possui suas especificidades biológicas, sociais, técnico-científicas e mercadológicas, faz-se importante a elaboração de uma metodologia que possa orientar esforços (tempo, capital humano e investimento financeiro) com o intuito de favorecer a geração de novos produtos e processos. Com esse intuito, elaborou-se uma metodologia de classificação de substâncias com potencial para a geração de fármacos que levasse em conta todas essas especificidades.

Neste capítulo expõem-se os procedimentos metodológicos e seus respectivos delineamentos utilizados para a obtenção dos dados, assim como a análise e interpretação para atingir o objetivo de desenvolver um sistema de avaliação do conhecimento técnico-científico de substâncias oriundas da Amazônia para tornarem-se produtos farmacêuticos. Essa metodologia foi denominada Sistema de Avaliação do Potencial para Inovação de Biomoléculas - SInBIO_{MOL}.

Buscando uma forma didática de exposição, subdividiu-se essa seção em natureza de estudo, *locus* da pesquisa, universo e amostra, elaboração do índice, fontes e técnicas de coleta de dados e elaboração de indicadores para avaliação das biomoléculas.

3.1. Natureza do Estudo

Para atingir os objetivos deste trabalho, foram utilizados dados de natureza quantitativa e qualitativa das mais distintas origens que se relacionem de tal forma que propiciem a ampliação do entendimento do objeto investigado. O procedimento

metodológico para atingir tais objetivos, apesar de se utilizar de ferramentas conhecidas e *softwares* validados, possui uma abordagem inovadora e no contexto amazônico, não existe estudos comparativos que possam basear a metodologia deste trabalho em sua completude, representando uma pesquisa impar.

3.2. *Locus* da Pesquisa

O *Locus* dessa pesquisa compreende no bioma amazônico visualizado através do conhecimento técnico científico gerado acerca da biodiversidade molecular (substâncias) da região. De acordo com Almeida, et al, (2017), esse bioma, conhecido como o mais biodiverso, é explorado cientificamente desde a invasão europeia tendo estudos com temáticas amazônicas espalhadas por todo o globo, assim como já descrito nos capítulos anteriores.

3.3. Universo e Amostra

Com o intuito de selecionar substâncias cuja origem é a biodiversidade amazônica, as Teses e Dissertações (T&D) apresentam-se como duas possíveis fontes. 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 Universidade Federal do Amazonas (UFAM) apresenta-se como um dos principais expoentes no ramo de pesquisa da região amazônica brasileira. Essa universidade possui 109 anos de atuação com mais de 18 mil alunos matriculados, entre a sua sede e outros municípios do estado, possuindo ao todo 117 cursos de graduação, 34 de mestrado e 12 de doutorado (UFAM, 2018). Dentre esses PPG's, pode-se destacar 6 programas (Quadro 2) que apresentam em suas áreas de concentração e ou linhas de pesquisa o intuito de contribuir com a descoberta e identificação de novas substâncias da biodiversidade amazônica assim como o desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos (fármacos, medicamentos, fitoterápicos). Vale ressaltar que o PPGBIONORTE e o PPGIF são pós-graduações interinstitucionais com diversas

universidades da região Norte, sendo a Rede Bionorte a maior rede de pesquisa do norte, sendo um dos focos, a ampliação do conhecimento sobre a biodiversidade Amazônica (UFAM, 2018).

Quadro 2 - Programa de Pós-Graduação da UFAM que estão relacionados com o processo de desenvolvimento de fármacos.

Programa de Pós-Graduação	Sigla	Ano de reconhecimento pela CAPES	Qualis	Total de T&D defendidas
Programa de Pós-Graduação em Química	PPGQ	1985	4	204
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia	PPGBIOTEC	2001	4	322
Programa de Pós-Graduação em biotecnologia, biodiversidade e conservação	PPGBIONORTE	2012	4	40
Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada	PPGIBA	2008	4	55
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas	PPGCF	2008	3	65
Programa de Pós-Graduação em Inovação Farmacêutica	PPGIF	2012	4	2
Total	-	-	-	625

FONTE: UFAM, 2018

Nas T&D desses PPG's, foram isoladas diversas substâncias, dentre elas, algumas foram testadas em busca de atividades biológicas, tais testes costumam ser desenvolvidos através de uma rigidez metodológica que garanta a acurácia e a segurança na afirmativa do seu resultado, não sendo subjetivo, isto é, sujeito à interpretação do analista (SINHA; VOHORA, 2018). Nessa dissertação 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 um conjunto identificado de substâncias desde que essas sejam isômeros.

Logo, o conjunto das substâncias promissoras são o universo da pesquisa. Para dar continuidade no percurso metodológico deste trabalho será utilizado o universo.

3.4. Elaboração do Índice

Os procedimentos metodológicos adotados visam mensurar os diversos fatores de forma cartesiana e ponderá-los de acordo com sua importância, resultando em um

valor, um índice, que pode ser útil para possíveis comparações entre substâncias. Outra utilidade do índice é a mensuração da distância³¹ de um objetivo, isto é, o quão distante a substância está para gerar um fármaco.

Para a elaboração do índice, pode-se identificar os gargalos, os principais entraves, que influenciam no desenvolvimento de fármaco de origem natural. Neste trabalho foram identificados quatro, o relacionado a obtenção da matéria prima, o relacionado com a caracterização do trabalho da T&D, o relacionado com o volume de conhecimento associado ao meio científico com essa substância e o conhecimento protegido (patentes) e de mercado. Esses estão descritos em detalhes no decorrer desse capítulo.

Segundo Lima, (2011), o processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos é longo, caro e difícil, possuindo diversos fatores de extrema complexidade que influenciam a atividade, sendo o fornecimento do recurso natural, de onde será extraída e purificada a substância de interesse, um dos principais entraves. A sazonalidade³², a variabilidade³³ e até mesmo o transporte desse material biológico podem ser um entrave na cadeia produtiva desse suposto produto farmacêutico.

O conhecimento científico já existente sobre a substância de interesse é um fator determinante no processo de desenvolvimento de fármacos, logo, este foi um segundo entrave identificado e usado nessa metodologia para desenvolver o índice. Testes toxicológicos, diversos ensaios de atividades biológicas, detalhando o mecanismo de ação da substância, possíveis modificações estruturais para otimização de atividades, entre outros possíveis estudos que contribuem para um melhor entendimento das propriedades químicas e farmacêuticas dessa substância são desenvolvidos geralmente nas primeiras etapas do processo de descoberta de uma nova droga. No entanto, segundo Sinha; Vohora, (2018), diversos pesquisadores podem já ter realizado alguns desses estudos e divulgados através de artigos. Os artigos podem revelar tais estudos e indicar áreas de conhecimento associados a essa substância de forma segura e rápida.

³¹ Essa distância pode ser chamada de maturidade (WAAS, et al, 2014).

³² Sazonalidade: Termo associado a temporada em que determinado recurso natural é mais abundante como por exemplo a época de frutificação.

³³ Variabilidade: Termo associado à diferença de constituição química do recurso natural de acordo com o ambiente em que o organismo se encontra.

Outro fator determinante para o processo de desenvolvimento de fármacos é o interesse industrial nessa substância. A partir da pesquisa em documentos de patente pode-se verificar a existência de possíveis rotas tecnológicas associadas a essa substância, através da qual pode-se descobrir novas atividades e aplicações, assim como possíveis mercados e empresas que possuam interesse nessa substância. A análise de patentes possui, portanto, grande importância nessa metodologia assim como a consulta de instituições reguladoras nacionais e internacionais. Adicionalmente, drogas que já estão no mercado, listadas pela ANVISA, assim como drogas em ensaios clínicos fornecem informações relevantes para o desenvolvimento de fármacos.

Vale ressaltar que o espaço amostral desse trabalho é oriundo de ensaios biológicos realizados em T&D. Portanto, a garantia da confiabilidade desse ensaio é de extrema importância para se obter uma avaliação segura do potencial inovador de substâncias. Logo, a qualidade do ensaio a nível tanto estatístico quanto farmacológico (toxicologia, provas de conceito, ensaios de mecanismo, entre outros) são elementos fundamentais para esse estudo

Nessa conjuntura, os quatro entraves identificados servem de alicerce para o estabelecimento e delineamento dos eixos temáticos: Obtenção do Recurso (OR); Ensaios biológicos da Tese ou Dissertação (ETD); Informação Técnico-Científica (ITC) e Informação Protegida e de Mercado (IPM). Dentro de cada um desses eixos temáticos será elaborado diversos indicadores que quantificam e ou qualificam as peculiaridades da substância a ser avaliada em relação ao entrave (eixo temático) em questão. Vale ressaltar que o processo de purificação da substância e sua estrutura não serão avaliados em nenhum desses eixos temáticos visto que as T&D não possuem o processo de purificação otimizado, sendo não só este, ainda passível de muitas mudanças, mas também a estrutura da substância para otimização de atividades e propriedades farmacológicas. No Quadro 3 pode-se observar as referências que servem como aporte teórico-práticos que norteiam e ordenam as bases dos eixos temáticos.

Quadro 3 - Eixos temáticos e referências que servem como aporte teórico para tal eixo.

Eixo temático	Referências
Obtenção do Recurso (OR)	CORDELL, 2000 SKIRYCH, et al, 2016 KINGSTON, 2011

	LIMA, 2011
Ensaio biológico da Tese ou Dissertação (ETD)	HUGHES, et al, 2011 SINHA; VOHORA, 2018
Informação Técnico-Científica (ITC)	SINHA; VOHORA, 2018 HUGHES, et al, 2011 KATZ; BALTZ, 2016 SILVA, 2010 VERBEEK, et al, 2002
Informação Protegida e de Mercado (IPM).	KATZ; BALTZ, 2016 HUGHES, et al, 2011 SHIH, et al, 2010 ABBAS, et al, 1991 VERBEEK, et al, 2002

FONTES: Elaboração própria, (2018)

Assim, neste estudo, faz-se necessário asseverar que os indicadores foram elaborados de tal forma que cada um deles se relacione com um atributo diferente do eixo temático em questão. O conjunto de indicadores foi elaborado com o objetivo de abarcar toda a complexidade de cada um dos eixos temáticos. 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 ponto e para cada resposta negativa, 0 ponto. A somatória de todos os pontos da substância (número de respostas SIM) para cada eixo temático dividido pelo total do número de perguntas desse mesmo eixo resultará na média deste eixo temático (Fórmula 1). A somatória de todas as médias dos eixos temáticos dividido pelo número de eixos temáticos resultará no "Índice Sustentável de Maturidade do Desenvolvimento de Fármacos " (ISMDF - Fórmula 2).

$$Média\ do\ eixo\ temático\ X = \frac{\sum Pontuação\ da\ substância\ no\ eixo\ temático\ X}{\sum Número\ de\ Indicadores\ no\ eixo\ temático\ X} \quad (1)$$

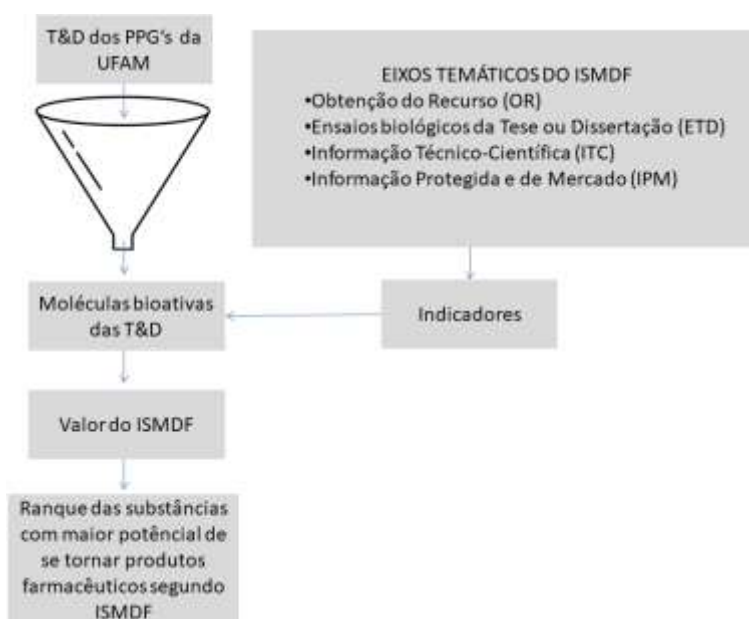
$$ISMDF = \frac{\sum Médias\ de\ todos\ os\ eixos\ temáticos}{\sum Número\ de\ eixos\ temáticos} \quad (2)$$

A partir do delineamento do processo metodológico, fez-se necessário uma mensuração quantitativa dos eixos temáticos constituídos por indicadores. As Fórmulas acima descritas resultam no índice por eixo temático (por entrave) e um valor médio

desses índices, chamado de ISMDF. Este último sofre determinações geradas pelos eixos temáticos de forma igualitária³⁴, independente do número de indicadores de cada eixo, garantindo assim, um indicador mais igualitário em relação a importância de todos os entraves.

O ISMDF varia de 0 (zero) para as substâncias cujas respostas forem somente NÃO e 1 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 acumulado, portanto, mais próximas de gerarem medicamentos.

Figura 5 - Fluxograma da metodologia do ISMDF.



FONTE: Elaboração própria, (2018)

Na Figura 5 pode-se observar um Fluxograma que resume os pressupostos metodológicos propostos em seus ordenamentos lógicos. A partir de cada eixo temático, será elaborado 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 zero a um, o quão próximo da geração de um fármaco a substância está. Vale ressaltar que existe a possibilidade de uma substância apresentar diversas

³⁴ A partir das fórmulas, cada um dos 4 eixos temáticos podem contribuir com 0,25 para o índice ISMDF, independente do número de indicadores ou do número de respostas SIM.

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.

Em uma próxima etapa desse procedimento metodológico estão descritos, separadamente, e em detalhes cada um dos eixos temáticos.

3.5. Fontes e técnicas de coleta de dados

As informações das T&D desses PPG's de interesse foram coletadas a partir do Sistema de Publicação Eletrônica de Teses e Dissertações (TEDE) da Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Através desse sistema digital de livre acesso, os documentos foram baixados e analisados individualmente através da leitura técnica do resumo e sumário com o intuito de verificar se alguma substância foi isolada, avaliada através de algum ensaio biológico e obteve resultado positivo, essa substância foi selecionada como potencial para o mercado farmacêutico.

Para se atingir o objetivo de classificar as substâncias de acordo com o potencial para geração de fármacos, faz-se necessário obter mais informações adicionais que sejam relevantes no processo de desenvolvimento desse produto farmacêutico. Informações para o eixo temático Obtenção de Recurso foram obtidas através das seguintes fontes: dos dados de extrativismo e produção da espécie vegetal da qual se origina a substância, encontram-se presentes nos dados estatísticos 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; do trabalho de Clement (1999) que define uma lista de espécies amazônicas domesticadas e semi-domesticadas; dos dados de Calvi; Ferraz (2014) que listou espécies arbustivas de interesse econômico na Amazônia Ocidental; e a lista de espécies do Cadastro Nacional de Cultivares Registradas (CNCR) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Nas referidas fontes foram pesquisados os nomes científicos e os respectivos sinônimos taxonômicos do recurso natural que originam 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*)

As substâncias isoladas nas Teses e Dissertações podem fazer parte de outros estudos nos quais podem ter sido realizados outros ensaios biológicos que complementam as possíveis atividades de tais substância e ou corroboram o ensaio realizado na Tese ou Dissertação em questão. É possível que tenha ainda sido realizado ensaios toxicológicos e ou estudos de modificação estrutural para otimização de propriedades químicas e farmacêuticas, entre diversas possibilidades que contribuam no processo de desenvolvimento do produto farmacêutico (VERBEEK, et al, 2002).

Para o eixo temático de Informação Técnica-Científica, os artigos de periódicos científicos foram identificados como a melhor escolha por serem mais dinâmicos e a escolha preferencial para divulgação científica, no entanto, estes podem ser encontrados em grande número para determinada substância. Faz-se necessário, portanto, o uso de métodos métricos para analisar dados em grande volume, este será descrito em mais detalhes na próxima seção.

A base de dados escolhida como fonte para esse eixo temático (ITC) é a *Scopus* (pertencente ao grupo *Elsevier*, maior editora de literatura médica e científica do mundo), 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. O termo de busca³⁵ utilizado foi o nome da substância e possíveis sinônimos entre aspas³⁶, estes encontrados através do site *Pubchem* e do site *ChemIDplus* (os dois sites são bancos de dados de moléculas operados e mantido pelo *National Institutes of Health* do Estados Unidos da América). Os termos de busca foram pesquisados no título, resumo e nas palavras chave. A opção em não fazer a busca em todo o documento é devido ao fato de levar ao encontro de diversos documentos que apenas citam a substância, mas não necessariamente desenvolvem algum tipo de trabalho científico com a palavra pesquisada. A busca foi realizada pelo espaço

³⁵ Termo de buscas: Palavras ou conjunto de palavras digitadas gerando uma pesquisa no mecanismo de busca

³⁶ Termos de buscas entre aspas garante que a palavra será buscada exatamente como foi escrita e não palavras semelhantes, evitando assim a coleta de documentos que não fazem parte do corpo de estudo.

temporal permitido pela base (1960-dias atuais). A pesquisa será filtrada utilizando mecanismos da própria base de dados, evitando artigos de revisão que possam gerar alterações na análise posterior. As informações referenciais (palavras chave, título, resumo, autores, ano de publicação, volume, referências bibliográficas entre outras) dos arquivos serão baixadas e analisadas de acordo com a metodologia descrita na próxima seção.

No eixo temático de Conhecimento Protegido e de Mercado, a propriedade industrial associada à substância avaliada. A proteção do conhecimento tecnológico é um passo muito importante para a comercialização de produtos e processos. As substâncias podem fazer parte de alguma patente, demonstrando certo acúmulo de conhecimento associado, gerando possivelmente uma inovação (produto, processo ou serviço). A análise desses documentos é primordial para entender o estado do conhecimento relacionado a essa substância.

O levantamento de documentos de patentes publicadas será 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 (Essa é a base de dados de informações de patentes internacionais mais abrangente do mundo. Pertencente a *Thomson Reuters*, empresa de comunicação canadense). O termo de busca será o nome da substância e seus respectivos sinônimos, estes encontrados através do site *Pubchem*.

Por serem substâncias oriundas de produtos naturais e serem pouco aproveitadas pelo mercado, o número de patentes associadas a esses compostos é pequeno inviabilizando o uso de *software* de análise de dados em grandes volumes. Portanto, a análise de patentes pode ser realizada pela leitura e análise individual.

A patente, como já comentado, possui diversos dados estruturados que podem ser utilizados em análises como por exemplo o detentor, o inventor, país e o 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). Ainda para o eixo IPM, foi consultado a plataforma de registro de ensaios clínicos da organização mundial de saúde (ICTRP³⁷, sigla em inglês), da qual será obtido informações de possíveis ensaios clínicos com a biomolécula de interesse. Outra

³⁷ ICTRP: International Trials Registration Platform da Organização mundial de Saúde (OMS)

instituição a ser consultada é a ANVISA a partir da lista atualizada de medicamentos de referência, pois existe a possibilidade da substância encontrada na biodiversidade Amazônica já ser comercializada.

Na próxima seção é descrito como será operacionalizado a análise desses documentos.

3.6. Elaboração dos Indicadores

Cada um dos eixos temáticos, apesar de algumas sobreposições de áreas do conhecimento, apresenta estruturas informacionais bem diferentes, 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 eixos é diferente, de acordo com a complexidade informacional e a possibilidade de abarcar os principais atributos através da elaboração dos indicadores. Na Tabela 4 pode-se observar a fonte e o número de indicadores para cada um dos eixos, totalizando 54.

Tabela 4 - Número de Indicadores por eixo temático e suas respectivas fontes.

Eixo temático	Número de Indicadores	Fontes
Obtenção do Recurso (OR)	4	PEVS - IBGE Portal Comex Stat - MDIC BENEVIDES (2017) CLEMENT, 1999 CALVI; FERRAZ, 2014 CNCR - MAPA
Ensaio biológico da Tese ou Dissertação (ETD)	24	T&D
Informação Técnico-Científica (ITC)	19	Artigos (<i>Scopus</i>)
Informação Protegida e de Mercado (IPM)	7	Patentes (<i>Derwent</i>) ICTRP/OMS Lista de Medicamentos de referência da ANVISA

FONTE: Elaboração própria, (2018)

Nos eixos 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 diversos guias e outros documentos oficiais da ANVISA, do Programa de Pesquisa e Treino em Doenças Tropicais, apoiado pela OMS (TDR - sigla em inglês), 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 definidos termos para cada um dos possíveis tipos de ensaio. Esses documentos também foram utilizados para a elaboração dos indicadores nos eixos ETD e ITC.

Os ensaios biológicos podem ser divididos em clínicos (em humanos) ou pré-clínicos (não clínicos), este último pode ser subdividido em *in vivo* (animais não humanos) ou *in vitro* (células ou a nível molecular). As agências reguladoras exigem ensaios *in vivo*, no entanto, estes costumam ser mais dispendiosos em questão de tempo e investimento financeiro, mas também exige uma estrutura adequada e profissionais capacitados para tal atividade o que resulta em uma maior dificuldade para a realização desse tipo de ensaio. Portanto, os primeiros ensaios a serem realizados são os *in vitro*, passando para ensaios em animais apenas quando já existem evidências de boa atividade biológica. Estes primeiros ensaios *in vitro* podem ser denominados de prova de conceito, isso é, comprovam a atividade, descrevem mecanismos de ação, estudos de SAR³⁸, sugerem possíveis seletividade, estudos propedêuticos de toxicologia, entre outros. Estes não são conduzidos por guias de instituições reguladoras, visto que estão mais direcionados em comprovar a atividade biológica e a metodologia de comprovação varia de acordo com a atividade, alvo molecular e mecanismo de ação da substância em questão. Vale ressaltar que conforme Sinha; Vohora, (2018) e Hughes et al, (2011) o resultado dos ensaios de prova de conceito podem auxiliar nos testes posteriores.

Na Tabela 5 estão descritos os termos para cada um dos conjuntos de ensaio e a fonte desses termos. Nessa tabela também estão listados termos para outros tipos de estudos necessários para atingir a fase clínica como por exemplo formulação e ensaios

³⁸ Structure-activity relationship: estudos que versam sobre a relação entre a atividade biológica e estrutura da substância

in silico. Esses termos estão listados como referência para direcionamento da avaliação dos eixos temáticos, mas podem existir mais termos associados.

Tabela 5 - Termos por tipos de ensaios e suas respectivas fontes.

Ensaio	Termos	Fontes
Clínicos	DDCM ³⁹ (Dossiê do desenvolvimento clínico de Medicamentos), Paciente, Efeito adverso, Bula, IFA (Insumo Farmacêutico Ativo), Medicamento, Humano, Placebo, Internação, Participante, Recrutamento	Resolução RDC N. 9 de 20 de fevereiro de 2015 da ANVISA que versa sobre o ensaio clínico
Pré-clínicos <i>in vivo</i>	Não humanos, toxicologia, ratos, roedores, camundongos, coelhos, eutanásia, macho, fêmea, cobaia, necropsia, histopatologia, hemopatologia, termos associados ao ADME ⁴⁰ ; Ensaio de Dose: dose aguda, dose repetida, microdose, dosagem máxima, dosagem em escala, DL50 ⁴¹ (Dose Letal mediana), MTD (Dose Máxima Tolerada), NOAEL (Nível de dose sem observação de efeito adverso), NOEL (Nível de dose sem observação de efeito) ⁴² ; Toxicidade Reprodutiva: embriotoxicologia, embrião, desenvolvimento embrionário, feto, pré ou pós natal, Fertilidade, Acasalamento, gravidez, gestação; Toxicidade gênica: genotoxicidade ⁴³ , mutação, células hematopoiéticas, Teste de aberração cromossômica ⁴⁴ , Teste de Micronúcleo ⁴⁵ ; Carcinogênico: tumor, câncer, tumorgênico, tratamento a longo prazo; Estudos de Tolerância local: estudos em órgãos, sistemas ⁴⁶ (toxicidade sistêmica) e ou vias de administração específicos;	TDR, 2004; EMA, 2001; EMA, 2008; ANVISA, 2013 ICH, 2009

³⁹ DDCM: Documento oficial de Ensaio Clínicos

⁴⁰ ADME: acrônimo para Absorção, distribuição, metabolismo e excreção, em suma, termos associados à farmacocinética.

⁴¹ DL50: Dose letal para matar metade da população de um teste, pode ser utilizado para *in vitro* também. Sinônimo: Concentração letal CL50.

⁴² Alguns dos termos de ensaio de Dose também podem ser utilizadas para ensaios em células (*in vitro*)

⁴³ Genotoxicidade: pode representar tanto *in vivo* quanto *in vitro*

⁴⁴ Teste de Aberração Cromossômica: Esse teste pode ser tanto *in vivo* quanto *in vitro*

⁴⁵ Teste de Micronúcleo: *idem*

Pré-clínicos <i>in vitro</i> e Prova de conceito	<p>Nomes e linhagem de células, testes de inibição de enzimas; nome de fungos e bactérias, entre outros;</p> <p>Mecanismo de ação: proteínas e canais transportadores, receptores neurais, metodologias associadas à biologia molecular (western blot, por exemplo)</p> <p>Toxicidade gênica: dano ao DNA, mutação gênica, TK de linfoma de camundongo, <i>Salmonella typhimurium</i>⁴⁷, teste do cometa, Dano ao cromossômo.</p> <p>Ensaio ADME: estabilidade microsomal⁴⁸, inibição de CYP450⁴⁹, Permeabilidade Caco-2⁵⁰, citotoxicidade em células saudáveis; Hepatotoxicidade em células Hep G2;</p> <p>Prova de conceito: termos associados a atividade biológica da substância. O teste costuma ser realizado em conjunto com uma droga comercial padrão, para comparar a eficácia da atividade</p>	<p>HUGLES, et al, 2011</p> <p>TDR, 2004;</p> <p>EMA, 2001;</p> <p>EMA, 2008;</p> <p>ANVISA, 2013</p> <p>ICH, 2009</p>
Formulação	<p>Fitoterápico, encapsulamento, pílula, creme, pomada, algum produto cosmético, xarope, intravenoso, tópico, excipiente, via parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutânea), via enteral (oral, sublingual, renal)</p>	<p>TDR, 2004;</p> <p>EMA, 2001;</p> <p>EMA, 2008;</p> <p>ANVISA, 2013</p> <p>ICH, 2009</p>
Ensaio <i>in silico</i>	<p>Bioinformática, métodos computacionais, semelhança entre drogas, base de dados, biblioteca de substâncias, modulação do alvo, virtual <i>screening</i>, espaço químico, Acoplamento químico, modelo químico, modelo molecular (atômico),</p>	<p>TERSTAPPEN; REGGIANI, 2001</p>

FONTE: Elaboração própria, (2018)

A seguir, encontram-se os detalhes operacionais de cada um dos eixos temáticos.

⁴⁶ O sistema respiratório, cardiovascular e Sistema Nervoso Central (SNC) são os mais estudados em avaliação sistêmicas, mas, ocasionalmente, o sistema nervoso autônomo (SNA), sistema urinário/renal, digestório, endócrino, imune e esquelético também podem ser avaliados.

⁴⁷ Microorganismo sugerido pela ANVISA para estudo de genotoxicidade

⁴⁸ Estabilidade microsomal: Teste que indica tempo de metabolização da substância no organismo.

⁴⁹ Inibição de CYP450: principal enzima responsável por metabolizar drogas. cuja ~~-sua~~ inibição pode resultar em alta toxicidade

⁵⁰ Permeabilidade Caco-2: Ensaio utilizado para estimar permeabilidade no intestino.

- **Eixo temático: 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 posteriormente 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 (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 ponto.

Por outro lado, as substâncias com origem animal possuem grande dificuldade do 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 um entrave: a quantidade de substância por animal (rendimento) é muito baixa, fazendo-se necessária uma grande criação, o que encareceria muito 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, viabilizou-se 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 risco maior de P,D&I (ASTOLFI FILHO, *et al.*, 2015). Portanto substâncias de origem animal resultam em 0 ponto.

Segundo Kingston, (2010), dentre os medicamentos de origem natural, 80% originam-se do reino vegetal, em especial devido ao uso tradicional (etnofarmacologia) que já fornece uma maior segurança no uso da planta. Esses podem ter origem extrativista ou de plantação (cultivo). Fontes extrativistas apresentam uma grande complexidade, destacando-se as ambientais que dificultam o fornecimento constante 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). Esses vegetais com o extrativismo bem estabelecido encontram-se bem documentados no trabalho de Benevides, (2017), no portal Comex Stat (MDIC) e nos dados estatísticos do PEVS (IBGE) (para mais detalhes, consultar sessão 3.3 desse capítulo). As substâncias oriundas de uma espécie vegetal cujo extrativismo é bem estabelecido equivale a 1 ponto.

Em relação a plantações, pode-se obter o insumo de forma mais constante e controlada facilitando o fornecimento desta matéria prima para a indústria (LIMA, 2011). Substâncias oriundas de espécies vegetais que já são cultivadas recebem 1 ponto. Vale ressaltar que nem todos os insumos de origem vegetal são passíveis de serem plantados 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 extrativismo bem estruturado, representam espécies cuja obtenção é através de extrativismo não estruturado ou é plantado 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 CNCR- MAPA, que descrevem espécies habilitadas pelo governo para produção e comercialização de mudas.
3. Dos dados de Calvi; Ferraz, (2014), que listaram espécies vegetais de interesse econômico na Amazônia Ocidental a partir de diversas fontes.

A presença da espécie em questão em um dessas três fontes desses indicadores resultara 1 ponto a média desses três indicadores será o valor do eixo temático OR.

Portanto, pode-se resumir a pontuação para esse eixo temático na Tabela 6.

Tabela 6 - Pontuação do eixo temático 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 própria, (2018)

- **Eixo temático: Ensaio biológico da Tese ou Dissertação (ETD)**

Esse eixo temático se ocupa em analisar os ensaios biológicos realizados nas T&D e, através do uso dos indicadores, mensura-los qualitativamente. Caso o documento em questão tenha demonstrado a eficácia da substância para mais de uma finalidade (contra mais de uma enfermidade), 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 garantindo que os resultados obtidos possuam alta exatidão (valores próximos da realidade) e precisão (valores próximos entre si). Devem ser realizados ao menos em triplicata. Em relação aos indicadores de confiabilidade o desvio padrão deve ser um valor baixo e o $p \leq 0,05$. Esses ainda devem ser planejados em grupos, tendo-se geralmente o grupo controle negativo, que é o grupo que não é exposto a nenhum tratamento experimental e o grupo controle positivo que é um grupo que é exposto a um tratamento cujo efeito é conhecido e o grupo experimental, no qual de fato a substância será investigada. O uso desses grupos no experimento garante uma maior confiabilidade nos resultados.

Comumente, os ensaios biológicos de prova de conceito são realizados simultaneamente com substâncias purificadas de origem natural e drogas comerciais que apresentam a mesma atividade biológica a ser estudada o que permite uma comparação

mais fidedigna e consecutivamente um melhor indicativo do potencial do composto natural em se tornar um futuro fármaco. Vale ressaltar que ainda pode ter sido realizado nas T&D outros tipos de ensaios já comentados como os de toxicologia.

Nessa conjuntura pode-se elaborar as perguntas presentes na Tabela 7.

Tabela 7 - Perguntas enumeradas para o eixo temático ETD e seus objetivos.

Número da pergunta	Perguntas	Objetivo das perguntas
1	A prova de conceito é quantitativa?	Respostas positivas a essas perguntas garantem um ensaio bem planejado e ou com resultados confiáveis
2	A prova de conceito é estatisticamente bem planejada ? ($p \leq 0,05$; desvio padrão baixo; ao menos triplicata)	
3	A prova de conceito possui controle positivo, negativo e grupos homogêneos?	
4	Parcialmente ativo: a substância mostrou possuir influência na fisiologia do patógeno, mesmo que seja ínfima?	A resposta positiva indica o quão promissor é a substância de interesse comparada a uma droga comercial. ⁵¹
5	Ativo: o resultado da prova de conceito obteve um valor entre maior ou igual a 50% da atividade da droga padrão utilizada?	
6	Muito ativo: o resultado da prova de conceito foi igual, maior ou menor com uma variação de até 25% do valor da droga padrão utilizada?	
7	Extremamente ativo: o resultado da prova de conceito foi mais promissor do que uma ou mais drogas padrão utilizadas?	
8	Foi definido CL50 ⁵² para o ensaio de prova de conceito?	
9	A prova de conceito é um ensaio <i>in vivo</i> ?	Os ensaios <i>in vitro</i> são mais baratos e rápidos. Os ensaios <i>in vivo</i> são realizados, geralmente, somente após alguma evidência de atividade.
10	Foram realizados ensaios (inibição de enzimas, por exemplo) que auxiliem no entendimento do mecanismo de ação, como por exemplo a identificação de possíveis alvos?	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
11	Os resultados dos ensaios auxiliaram na elaboração de uma proposta de mecanismo de ação?	
12	Foram feitas modificações estruturais seguidas de ensaios biológicos de tal forma que levasse ao melhor entendimento da relação entre estrutura e atividade (SAR)?	
13	Foram realizados ensaios <i>in vitro</i> associados ao ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) ?	

⁵¹ O conceito de parcialmente ativo, ativo, muito ativo ou extremamente ativo foram definidos de acordo com ensaios utilizados nas T&D, no entanto as porcentagens podem variar de acordo com a atividade. Caso o ensaio biológico faça sua própria definição de faixas de valores para esses termos, deve-se utilizar a própria definição do ensaio.

⁵² CL: concentração letal, no entanto, dependendo do ensaio- pode ser utilizado CI, concentração de inibição.

14	Foram realizados ensaios de toxicidade em células saudáveis (in vitro)?	Ensaio pré-clínicos exigidos pelos órgãos reguladores.
15	Foram realizados ensaios de genotoxicidade in vivo?	
16	Foram realizados ensaios carcinogênicos?	
17	Foram realizados ensaios de toxicidade reprodutiva?	
18	Foi realizado ensaio de toxicidade de dose única (aguda)?	
19	Foi realizado ensaio de toxicidade de dose repetida?	
20	Foram realizados ensaios de tolerância local (órgão, sistema ou via de administração específica)?	
21	Foi proposto uma formulação com a substância?	Propostas de formulação são imprescindíveis para ensaios clínicos
22	Foram realizados testes <i>in silico</i> ?	Estudos <i>in silico</i> auxiliam na comprovação de possíveis mecanismos e de SAR.
23	Foram realizados ensaios em humanos?	Ensaio em humanos demonstra alta maturidade nos conhecimentos associados a essa substância.
24	Foram realizados ensaios de caracterização físico química da substância?	Estudos que descrevem a estabilidade da substância contribuem para o melhor entendimento do mecanismo

FONTE: Elaboração própria

- **Eixo temático: Informação Técnico-Científico (ITC)**

Como já descrito, artigos associados à substância de interesse podem revelar o a área de conhecimento associada a esse composto. No entanto, o grande volume de documentos inviabiliza a leitura desses em sua totalidade. Portanto, faz-se necessário o uso de um *software* de análise de dados em grande volume. As informações referenciais de cada substância baixadas no *Scopus* serão analisadas a partir do programa chamado *VOSviewer*, que é um software para criar, visualizar e explorar mapas baseados em dados de rede. Dentro dos possíveis métodos de análise, o método escolhido será o de mapeamento de coocorrência de palavras-chaves, visto que através dessa análise pode-se inferir sobre as áreas de conhecimento associado às substâncias, como por exemplo, 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).

Através desse programa será gerado o mapa de coocorrência de palavras-chave indexadas dos artigos presentes nas informações referenciais baixadas no *Scopus*. Vale

ressaltar que as palavras-chave serão padronizadas, isto é, palavras como "animal" e "animais", que apresentam o mesmo significado serão organizadas de tal forma que só apareça uma dessas opções. Através da padronização, pode-se simplificar o mapa de palavras-chave tornando-o mais legível.

Através da análise desse mapa de coocorrência de palavras-chave serão respondidas as perguntas do eixo temático ITC. Vale ressaltar que com o aumento de artigos, se torna difícil a clara visualização de todos os termos no mapa, portanto, para garantir a acurácia da análise se utilizou a opção "procurar termo" do software gerador do mapa VOSviewer o que garante a existência ou não de termos associados a um dos indicadores.

As perguntas foram formuladas de tal forma que abarquem todos esses possíveis focos que a academia pode ter na direção do desenvolvimento do medicamento. A Tabela 8 descreve os indicadores e seus respectivos objetivos.

Tabela 8 - Perguntas enumeradas para o eixo temático ITC e seus objetivos.

Número da pergunta	Perguntas	Objetivo da pergunta
25	Existe algum grupo com termos associados a ensaios biológicos?	A Tese ou Dissertação pode ser o primeiro esforço científico associado a essa substância
26	Existe algum grupo com termos associados a ensaios <i>in vitro</i> ?	Os ensaios <i>in vitro</i> são mais baratos e rápidos. Os ensaios <i>in vivo</i> são realizados, geralmente, somente após alguma evidência de atividade
27	Existe algum grupo com termos associados a ensaios <i>in vivo</i> ?	
28	Existe algum grupo com termos associados a mesma atividade biológica em questão?	Demonstra um maior volume de informação associado a atividade em questão para essa substância
29	Existe mais de uma atividade biológica evidente no mapa de coocorrência de palavras chave?	A substância pode possuir diversas atividades conhecidas
30	Existe algum grupo com termos para ensaios <i>in vivo</i> associados a atividades biológicas?	A tese ou dissertação pode ser o primeiro esforço científico associado a essa substância para o desenvolvimento de fármacos,

		caso não seja, essa substância deve possuir maior IPISF
31	Existem termos associados ao estudo de mecanismo de ação (nome de enzimas ou genes, por exemplo)?	O melhor entendimento do mecanismo, farmacocinética e farmacodinâmica são indispensáveis para a aprovação de uma droga pelos órgãos reguladores.
32	Existem termos associados ao ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção)?	
33	Existe algum grupo com termos associados ao estudo de SAR?	Esse tipo de estudo permite a otimização da atividade e de propriedades farmacológicas.
34	Existe algum grupo com termos associados a ensaios de dosagem <i>in vivo</i> ?	Ensaio pré-clínicos exigidos pelos órgãos reguladores.
35	Existe algum grupo com termos associado a genotoxicidade <i>in vitro</i> ?	
36	Existe algum grupo com termos associados a genotoxicidade <i>in vivo</i> ?	
37	Existe algum grupo com termos associados a carcinogenicidade?	
38	Existe algum grupo com termos associados a tolerância local (órgão, sistema ou via de administração específica)?	
39	Existe algum grupo com termos associados a toxicidade reprodutiva?	
40	Existem termos associados a viabilidade de células saudáveis (citotoxicidade)?	
41	Existe algum grupo com termos associados a formulação?	Propostas de formulação são imprescindíveis para ensaios clínicos
42	Existe algum grupo com termos associados a ensaios <i>in silico</i> ?	Estudos <i>in silico</i> auxiliam na comprovação de possíveis mecanismos e de SAR.
43	Existe algum grupo com termos associados a ensaios em humanos/ensaio clínicos	Ensaio em humanos demonstra alta maturidade nos conhecimentos associados a essa substância.

FONTE: Elaboração própria

- **Eixo temático: 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 substância. As patentes podem versar sobre um uso da substância diferente daquele encontrado na T&D ou até mesmo especificar formulações de produtos com diversas substâncias, entre as quais a substância de interesse pode ou

não estar presente. Pode-se ainda encontrar patentes que não fazem parte do corpo do estudo, utilizando o nome da substância para outra coisa (SILVA, 2010). Portanto a análise individual das patentes se faz necessária para entender verdadeiramente o avanço tecnológico e interesse industrial sobre a substância.

Segundo a Resolução N 9 de 20 de fevereiro de 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 demonstra um grande interesse comercial.

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

Na Tabela 9, os indicadores 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.

Tabela 9 - Perguntas enumeradas para o eixo temático IPM e seus objetivos.

Número da pergunta	Perguntas	Objetivo das perguntas
44	Existem patentes com fins farmacológicos?	Podem existir patentes com os mais diversos usos, portanto, aquelas substâncias cujas patentes possuam viés farmacológico devem se destacar no ISMDF.
45	Existem patentes de fins farmacológicos cuja presença da substância seja indispensável?	Podem existir patentes cujo constituinte do produto pode ou não conter a substância de interesse. As patentes cuja tecnologia seja intimamente ligada à presença da substância devem se destacar no ISMDF.
46	Existem patentes de empresas?	Patentes de empresas demonstram um interesse industrial, diferentemente das patentes universitárias.
47	Existem patentes cujo fim medicinal é semelhante ao da atividade biológica da Tese ou dissertação?	A resposta SIM para essa pergunta demonstra um interesse industrial

		alinhado ao interesse acadêmico o que pode indicar grande potencial inovador (Transferência de Tecnologia).
48	Existem patentes de fins farmacológicos de outros países?	O patenteio da substância por outros países pode demonstrar o interesse internacional nessa substância
49	Existe ensaios clínicos cadastrados na plataforma ICTRP/WHO?	Demonstram o alto interesse industrial nessa substância.
50	A substância já se encontra cadastrada como medicamento de referência na ANVISA?	

Fonte: Elaboração própria, (2018).

4. CAPÍTULO 4: Sistema de avaliação do potencial para inovação de biomoléculas

Cada planta tem centenas de substâncias e uma delas pode ser mais importante que uma galáxia.

Otto Gottlieber

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 - SInBIO_{MOL} e através de seus respectivos indicadores e índices, será descrito, em nível mais operacional, um panorama do potencial de substâncias que poderá servir como ferramenta para tomada de decisões de rumos, retomadas e abandonos de projetos de pesquisa. E em nível holístico, 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.

Com o intuito de exposição desses resultados de forma didática, esse capítulo está dividido da seguinte forma: uma visão geral dos resultados seguido pela análise para cada um dos eixos temáticos e por último, uma análise por atividade biológica. Vale ressaltar que estão apresentados neste capítulo somente os dados considerados de maior relevância (os dados completos estão expostos no Apêndice).

4.1. Visão geral do ISMDF

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 transdisciplinares⁵³, tão necessárias para o desenvolvimento de novos produtos, processos e serviços, em especial no setor farmacêutico. Maciel, et al (2002), corrobora com o fato de haver a necessidade da associação de diversas áreas para a geração de fármacos, como por exemplo de investigações sobre a medicina tradicional (etonobotânica), o isolamento, purificação e identificação do princípio ativo (Química dos Produtos Naturais - QPN), e a investigação da atividade farmacológica e possíveis formulações (Ciências Farmacêuticas). Pode-se ainda adicionar a essa lista a necessidade das competências técnicas dos Engenheiros Químicos para otimizar e ampliar (escalonar) a produção dessa substância, caso esta seja de interesse comercial.

Ao analisar as T&D dos PPG's da UFAM 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 625 documentos (segundo dados oficiais da Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação - PROPESP-UFAM, 2018), apenas 36 (5,7%), isolaram, identificaram e realizaram ensaios em substâncias originadas da biodiversidade amazônica e obtiveram resultados positivos para alguma atividade (Cf. Tabela 10). Muitos fatores contribuíram para essa pequena porcentagem. Dentre elas destaca-se, primeiramente que apenas 78% de todas T&D encontram-se disponíveis *online*, porque apenas a partir de 2007 o depósito desses documentos passou a ser obrigatório na biblioteca da UFAM. Outro fator é que parte desses documentos encontra-se fragmentados *online* ou mesmo não estão disponíveis para *download*, visto que o autor pode alegar interesse comercial e manter o documento em sigilo.

Dentre das T&D acessadas, muitas não estavam dentro do escopo desse trabalho (desenvolvimento de fármacos), visto que os PPG's possuem diversas linhas de pesquisa: 157 documentos desenvolveram trabalhos direcionados ao processo de descoberta de novas drogas, sendo que esse valor representa 25% do total de documentos dos PPG's estudados. Sob a base dos diversos possíveis focos de pesquisa, ¼ (um quarto) dos documentos no escopo pode representar que o desenvolvimento da C,T&I na UFAM, possui, como um dos seus pilares, o conhecimento da biodiversidade molecular amazônica, objetivando atividades terapêuticas. No entanto, a maioria dessas

⁵³ Multidisciplinaridade é a abordagem de um tema sob a ótica de diversas disciplinas. A Transdisciplinaridade é uma abordagem mais complexa, onde as fronteiras entre diversas disciplinas deixam de existir.

T&D no escopo realizaram ensaios apenas em extratos e/ou frações, não realizando em moléculas isoladas e purificadas.

Tabela 10 - Número de moléculas bioativas por PPG.

Programa de Pós-Graduação	Total de T&D defendidas	Total no TEDE	T&D baixadas	T&D no escopo	T&D com biomoléculas isoladas	Moléculas bioativas
PPGQ	204	163 (79%)	155 (75%)	67 (32%)	20 (9,8%)	43
PPGBIOTEC	322	258 (80%)	236 (73%)	57 (17%)	9 (2,7%)	28
PPGBIONORTE	40	14 (35%)	12 (30%)	3 (7,5%)	2 (5%)	4
PPGIBA	55	37 (67%)	32 (58%)	2 (3,6%)	0 (0%)	0
PPGCF	65	65 (100%)	55 (84%)	28 (43%)	5 (7%)	11
PPGIF	2	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Total	625	541 (86%)	491 (78%)	157 (25%)	36 (5,7%)	86

Fonte: Elaboração própria, (2018).

As 36 T&D com molécula isoladas e avaliadas perante algum ensaio biológico, foram analisadas individualmente possuindo um total de 86 substâncias isoladas. No entanto, algumas dessas substâncias foram isoladas do mesmo organismo amazônico e algumas vezes, realizado o mesmo ensaio biológico o que sugere 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. As substâncias biflorina, α - e β - amirina, α - e β - amirona, 4-nerolidilcatecol, 1,2-O, O-diacetel 4-nerolidilcatecol e liriodenina possuem duas T&D cada. A substância elipticina possui 3 T&D. Ao se retirar as substâncias repetidas, dentre 86 biomoléculas isoladas, têm-se 77 substâncias diferentes, sendo essas, juntamente com suas respectivas teses ou dissertações que formam o espaço amostral desse trabalho, descritos no Apêndice A.

Pode-se ainda analisar o número de biomoléculas ativas por PPG. Observa-se que o PPGBIOTEC possui apenas 9 T&D com biomoléculas ativas, no entanto, possui um total de 28 substâncias ativas, o que representa uma média de 3,1 moléculas por T&D. Essa mesma média pode ser realizada para os outros programas, tendo em segundo lugar com 2,2 moléculas por T&D o PPGCF, seguido pelo PPGQ com uma média de 2,15. O PPGBIONORTE apresentou uma média de 2 moléculas por T&D.

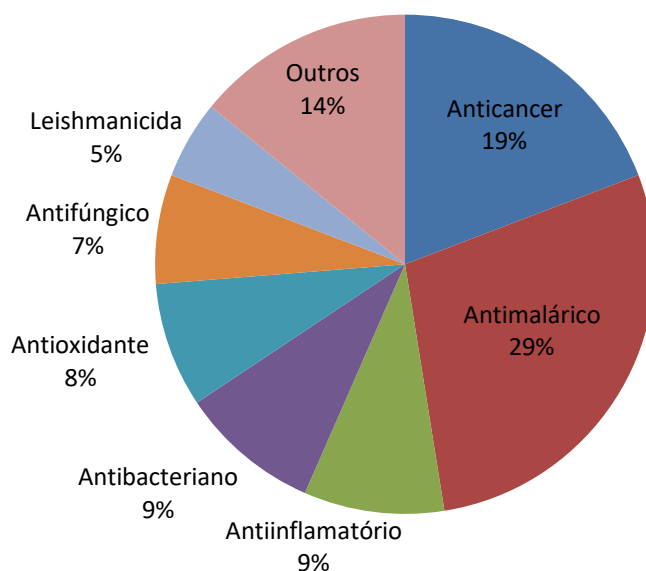
Observa-se que apesar da Rede Bionorte ser a maior da região Norte no estudo da Biodiversidade e Biotecnologia da Amazônia Legal, isso não reflete em um grande volume de moléculas bioativas. Um possível motivo é que o PPGBIONORTE possui apenas 6 anos de funcionamento e visto que esse programa é apenas de doutorado (4 anos de duração) isso representa apenas 3 gerações de Teses. Adicionalmente, a logística complexa, cara/dispêndiosa, o baixo número de professores doutores na região Norte, a falta de política pública direcionando o investimento e as diversas linhas de pesquisa dos PPG's pulverizam os esforços, diminuindo o volume de trabalhos direcionados para o desenvolvimento de novos fármacos. Por outro lado, o PPGBIOTEC também é um programa multidisciplinar, sendo a maioria dos professores cadastrados localizados na cidade de Manaus o que resulta numa maior interação. Vale ressaltar que o PPGBIOTEC possui 17 anos o que contribui para a construção de laços profissionais e amadurecimento de pesquisas em conjunto. O PPGQ e o PPGCF apresentaram uma média muito semelhante, visto que o perfil de trabalho desenvolvido nos dois programas possui certa igualdade.

Em relação aos ensaios desenvolvidos, pode-se observar na Figura 6 que os ensaios mais realizados nessas T&D são os relacionados com a atividade antimalárica (29%) seguido de atividade anticâncer (19%) e a atividade anti-inflamatória junta com a atividade antibacteriana (ambas com 9%), já a atividade antioxidante, antifúngico 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 e antinociceptivo (diminui a percepção da dor). 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 e tendência crescente sendo o Brasil ocupado 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 da Figura 6.

Figura 6 - Ensaio biológico mais realizados nas T&D da UFAM, em porcentagem.



Fonte: Elaboração própria, (2018).

No espaço amostral desse trabalho, foram realizados um total de 99 ensaios em 77 substâncias, sendo 70% do total de ensaios resultarem em 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.

Na Tabela 11 observa-se as 10 biomoléculas com maior ISMDF e as 10 moléculas com os menores juntamente com a sua respectiva atividade e descrição do organismo de origem. Primeiramente, pode-se notar a presença de um *Streptomyces* isolado do solo do Distrito industrial da cidade de Manaus, dessa cepa foi isolado a Actinomicina D, um antibiótico, mais amplamente comercializado como um anticancer (SILVA, 2016). Segundo Teixeira, (2018), atualmente, essa droga passou a ser importada no Brasil devido à descontinuação da produção por laboratórios nacionais. Portanto, esse organismo, produtor dessa droga, possui um grande potencial biotecnológico podendo fornecer essa substância em escala nacional. No entanto, para isso ocorrer, necessita-se do investimento financeiro e de políticas públicas adequadas

para que ocorram parcerias para geração de inovação a partir de transferência de conhecimento e tecnologia para o setor produtivo.

Tabela 11 - As dez biomoléculas com maior ISMDF e as dez com menor ISMDF

Nome científico	Nome popular	Moléculas bioativas	Atividade	ISMDF
<i>Streptomyces sp</i>	-	Actinomicina d	Anticancer	0.7917
<i>Zingiber zerumbet</i>	Gengibre	Zerumbona	Antinociceptivo	0.7904
<i>Protium paniculatum</i>	Breu	α - β - Amirina	Antiinflamatório	0.7723
<i>Zingiber zerumbet</i>	Gengibre	Zerumbona	Antiinflamatório	0.7592
<i>Tabebuia serratifolia</i>	Ipe amarelo	Lapachona	Antifúngico	0.7192
<i>Copaifera sp</i>	Copaiba	Ácido Caurenóico	Antiinflamatório	0.6510
<i>Annona mucosa</i>	Biribá	Liriodenina	Leishmanicida	0.6445
<i>Copaifera sp</i>	Copaiba	Ácido Copálico	Antiinflamatório	0.6435
<i>Protium paniculatum</i>	Breu	α - β - Amirina	Antiinflamatório	0.6385
<i>Protium paniculatum</i>	Breu	α - β - Amirina cetilada	Antiinflamatório	0.6303
<i>Picrolemma sprucei</i>	Café-rana	Neosergeolida	Antibacteriano	0.0811
<i>Vismia cayennensis</i>	Pau-de-lacre	Ferruginina	Leishmanicida	0.0811
<i>Vismia cayennensis</i>	Pau-de-lacre		Antioxidante	0.0811
<i>Duguetia surinamensis</i>	Araticum	7-hidroxinordicentrina	Anticancer	0.0729
<i>Aspidosperma vargasii</i>	Carapanaúba	7,9-dibromo-elipticina + 7-bromo-elipticina	Antimalárico	0.0729
<i>Aspidosperma vargasii</i>	Carapanaúba	N- metiltetrahydroelipticina	Anticancer	0.0625
<i>Aniba panurensis</i>	Louro-rosa	4-metoxi-11,12- metilenodioxi-6-trans- estiril-piran-2-ona	Antimalárico	0.0521
<i>Aniba panurensis</i>	Louro-rosa	Rel-(6R, 7S, 8S, 5'S)-4'- metoxi-8-(11, 12- dimetoxifenil)-7-[6-(4 metoxi-2-piranyl)]-6-(E)- estiril- 1'-oxabicyclo [4,2,0] octa-4'-en-2'-ona	Antimalárico	0.0521
<i>Spathelia excelsa</i>	Morototó	Desacetilspathelina	Larvicida	0.0521
<i>Duroia macrophylla</i>	Apurui	10metoxi-3- isorauniticina	Anticancer	0.0417

Fonte: Elaboração própria, (2018).

Dentre as biomoléculas com maior ISMDF, pode-se observar uma predominância da atividade anti-inflamatória, o que pode direcionar o desenvolvimento de fármacos com essa atividade. Em relação aos organismos cujas substâncias originam-se, as que possuem melhor valores do índice, 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). O Ipê-amarelo, apesar de não ser cultivado para produção de produtos florestais não madeireiros, sua madeira possui alto valor no mercado moveleiro e a árvore é muito utilizada para ornamentação de cidades (CALVI; FERRAZ, 2014).

Por outro lado, as plantas com ISMDF baixo originam-se de organismos conhecidos na medicina tradicional amazônica, mas com utilização local e sob as bases da cultura tradicional, 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 como por exemplo a 7-hidroxinordicentrina que apresentou potente atividade anticancer contra linhagem de células MCF7 (câncer de mama), HCT116 (câncer de colon) e HL-60 (leucemia), assim como Desacetilspathelina e a mistura 7,9-dibromo-elipticina com 7-bromo-elipticina que possuem atividade antimalárica (OLIVEIRA, 2017; MONTOIA, 2013; FREITAS, 2008).

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). Dentro das pequenas moléculas *first-in-class*, 28 foram descobertas a partir da abordagem fenotípica e 17 através da abordagem do alvo. Portanto, nessa perspectiva histórica, a abordagem fenotípica possui maior sucesso ao encontrar drogas com novos mecanismos de ação. Vale ressaltar que dentre os 99 ensaios realizados no espaço amostral desse trabalho, todos eles possuem abordagem fenotípica. Portanto, é de se esperar que algumas dessas substâncias sejam *first-in-class*. Dentre as substâncias que possuem alto ISMDF, a maioria são substâncias comuns para diversos organismos e por isso possuem

o mecanismo de ação elucidado ou já existem trabalhos que o sugerem, portanto, as substâncias com valores menores desse índice, possuem mais chances de possuírem novos mecanismos de ação, visto que essas não possuem, ou possuem poucos artigos publicados.

Portanto, substâncias com ISMDF alto possuem uma maior maturidade tecnológica, em outras palavras, suas propriedades químicas, fisicoquímicas 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 ser 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, fisicoquímicas 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.

4.2. Obtenção do Recurso (OR)

Dentre as 77 substâncias mapeadas neste trabalho, 7 são de micro-organismos (9%) e 70 são de plantas. Se considerar a diversidade de organismos que essas substâncias originam, têm-se um total de 30 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.

Afirmativa corroborada por Astolfi Filho, et al, (2015). No Apêndice B.1 encontra-se uma tabela com todas as substâncias mapeadas e o respectivo organismo de origem.

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.

As substâncias que se originam de organismos com fácil obtenção em maior escala, como micro-organismos, plantas cultivadas ou com extrativismo bem estruturado (ver capítulo 3.5), pontuaram 1 (nota máxima) para o índice do eixo temático OR (iOR). Essas estão apresentadas na Tabela 12. Pode-se observar que Breu (*Protium paniculatum*), Andiroba (*Carapa guianensis*) ou Copaíba (*Copaifera* sp.) possuem grande apelo do mercado, em especial na indústria de cosméticos, corroborando Herculano, (2013), em especial para o óleo de copaíba, afirma que, em 2011, teve uma produção anual de 214 toneladas desse óleo exportados a R\$ 10.178,00, fazendo desse produto não madeireiro, o recurso com maior valor agregado da Amazônia, cujos maiores produtores são os municípios de Apuí e Novo Aripuanã, ao sul do Amazonas. Simonetti et al., (2017), ao realizarem uma prospecção tecnológica dos óleos de andiroba e copaíba observaram que a maioria das patentes estão em mãos estrangeiras o que confirma o grande interesse comercial nesses recursos, em especial o mercado exterior o que contribui para a aceitação de um possível produto.

O Biribá e o Bacurí, também presentes na Tabela 12, são árvores cultivadas na região amazônica com o intuito da venda do fruto. Vale ressaltar que segundo BENEVIDES, (2017), o desenvolvimento da cadeia produtiva dos recursos amazônicos agregando novas etapas com maior complexidade tecnológica (como a produção de produtos farmacêuticos), contribuem para o desenvolvimento e o aumento da circulação do capital na região. Portanto, a elaboração de novos produtos a partir dos recursos já explorados possui grande potencial inovador.

Tabela 12 - Moléculas bioativas que possuem 1 no iOR

Moléculas bioativas	Atividade	Organismo	Nome científico	Nome popular	Parte
α - β - Amirina	Antiinflamatório	Planta	Protium paniculatum	Breu	Oleoresina
α - β - Amirina cetilada	Antiinflamatório				
α - β - Amirona	Antiinflamatório				
	Antiobesidade				
Breina + Maniladiol	Antidiabete tipo II				
Esclerotiorina	Anticancer	Fungo	Penicillium sclerotiorum	-	-
	Antifúngico			-	-
Zerumbona	Antinociceptivo	Planta	Zingiber zerumbet	gengibre	raiz
	Antiinflamatório				
Liriodenina	Leishmanicida	Planta	Annona mucosa	Biribá	folhas
	Antioxidante				
Andirobina	Antimalárico	Planta	Carapa guianensis	Andiroba	Semente
6 α -acetoxigedunina	Antimalárico				
	Antimalárico				
6 alfa hidroxideacetilgedunina	Antimalárico				
Actinomicina D	Anticancer	Fungos	Streptomycess sp	-	-
Ácido Copálico	Antiinflamatório	Planta	Copaifera sp	Copaiba	Oleoresina
Ácido Hardwickiico	Antiinflamatório				
3-hidróxi-copálico	Inib. Tirosinase				
	Anticancer				
3-acetóxi-copálico	Anticancer				
Ácido Caurenóico	Antiinflamatório				
Colávico-15-metil éster	Inib. Lipoxigenase				
	Antiinflamatório				
Desidro- α -lapachona	Antifúngico	Planta	Tabebuia serratifolia	Ipe amarelo	madeira
Desidro-iso- α -lapachona	Antifúngico				
Lapachona	Antifúngico				
Paulownina	Antifúngico				
Gacinielliptona FC	Antimalárico	Planta	Platonia insignis Mart	bacuri	frutos
Morelloflavona	Antimalárico				
Glandicolina B	Antibacteriano	Fungos	Penicillium sp.	-	-
Ciclo-(Glicil-L-tirosil) 4,4-dimetilalil éter	Antibacteriano			-	-
Austdiol	Inib. Acetilcolinesterase	Fungos	Fusarium solani	-	-
19,20-epoxicitocalasina Q	Inib. Acetilcolinesterase			-	-
Esterigmatocistina	Anticancer	Fungos	Penicillium chrysogenum	-	-

Fonte: Elaboração própria, (2018).

Dentre as principais fontes de produtos biotecnológicos, os micro-organismos são os mais adequados à produção de grande escala por esses possuírem relativa

facilidade de cultivo na indústria, embora a otimização dos parâmetros que cultivam seja necessária para o escalonamento. Dentre as possíveis fontes naturais, os microorganismos são os mais acessíveis para a indústria, dos quais existe uma diversidade inestimável na região amazônica, segundo Astolfi Filho, et al, (2015). Vale ressaltar que os fungos *Penicillium* sp e *Fusarium solani* descritos nessa tabela dos trabalhos de Almeida, (2014), e Marcon, (2013), são endolíticos de *Piper peltatum* (Caapeba) e *Mauritia flexuosa* (Buriti) respectivamente, isto é, fungos que vivem em protocooperação dentro de vegetais e, por muito das vezes, produzem substâncias semelhantes.

Dentre as substâncias mapeadas, 49 (63% do total) originam-se de recursos vegetais com extrativismo pouco ou não estruturado, o que confirma o relatado por Kigston, (2010), Lima, (2011), Herculano, (2013) e Benevides (2017). No entanto, alguns desses vegetais já possuem um singelo interesse comercial ou caracterizam-se como plantas domesticadas, isto é, cultivadas ao longo da história amazônica. Para avaliar essas possíveis complexidades, desenvolveu-se outros indicadores utilizados somente para esses vegetais. Essa avaliação está presente no Apêndice B.2. Apesar desses indicadores, existem certas variáveis que não foram levadas em consideração, como por exemplo, se a espécie vegetal é arbustiva ou arbórea, se a semente possui dormência ou não, dentre outras. Portanto, esse eixo é passível de aperfeiçoamento em trabalhos futuros.

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.

4.3. Ensaios Biológicos da Tese ou Dissertação (ETD)

Segundo Calderon et al, (2010), as ICT's 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 ICTs 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; Vohora, (2018), Hughes, et al, (2011) e Katz; Baltz, (2016), sobre os altos custos no processo de desenvolvimento de fármacos. Amirkia; 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. De acordo com a Tabela 13, observa-se que os indicadores de 1 a 9 estão relacionados à prova de conceito, ensaio que comprova atividade. Por isso boa parte dos ensaios possuem resultado como SIM para esses indicadores. Pode-se destacar que apenas 9% desses ensaios são *in vivo*, provavelmente devido a esse ensaio ser mais complexo e oneroso, apesar dos resultados serem mais aceitos pelos órgãos reguladores. Os indicadores de 4 a 7 descrevem a potência da atividade das biomoléculas. Pode-se observar que 28% das substâncias possuem atividade entre a faixa 80% da atividade da droga padrão e igual à droga padrão. Vale destacar ainda o indicador 7 que mostra que

15% dos ensaios possuem atividade mais forte que o padrão, o que pode direcionar os estudos futuros no desenvolvimento de fármacos. O indicador 6 e 7 somados (43%) demonstram que praticamente metade das substâncias testadas possuem alta atividade o que confirma o grande potencial da Amazônia para o desenvolvimento de novos fármacos.

Tabela 13 - Porcentagem de SIM por indicador do eixo temático ETD

Número do indicador	Indicadores	Porcentagem de Sim
1	A prova de conceito é quantitativa?	96%
2	A prova de conceito é estatisticamente bem planejada? ($p \leq 0,05$; desvio padrão baixo; ao menos triplicata)	71%
3	A prova de conceito possui controle positivo, negativo e grupos homogêneos?	69%
4	Qualitativamente ativo: a substância mostrou possuir influência na fisiologia do patógeno, mesmo que seja ínfima?	97%
5	Ativo: o resultado da prova de conceito foi maior ou igual a 50% da atividade da droga padrão utilizada?	60%
6	Muito ativo: o resultado da prova de conceito foi maior que 80% da atividade da droga padrão utilizada?	28%
7	Extremamente ativo: o resultado da prova de conceito foi mais promissor do que uma ou mais drogas padrão utilizadas?	15%
8	Foi definido CL50 para o ensaio de prova de conceito?	76%
9	A prova de conceito é um ensaio <i>in vivo</i> ?	9%
10	Foram realizados ensaios (inibição de enzimas, por exemplo) que auxiliem no entendimento do mecanismo de ação, como por exemplo a identificação de possíveis alvos?	20%
11	Os resultados dos ensaios auxiliaram na elaboração de uma proposta de mecanismo de ação?	14%
12	Foram feitas modificações estruturais seguidas de ensaios biológicos de tal forma que levasse ao melhor entendimento da relação entre estrutura e atividade (SAR)?	11%
13	Foram realizados ensaios <i>in vitro</i> associados ao ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) ?	3%
14	Foram realizados ensaios de toxicidade em células saudáveis (<i>in vitro</i>)?	22%
15	Foram realizados ensaios de genotoxicidade <i>in vivo</i> ?	0%
16	Foram realizados ensaios carcinogênicos?	0%
17	Foram realizados ensaios de toxicidade reprodutiva?	0%
18	Foi realizado ensaio de toxicidade de dose única (aguda)?	5%
19	Foi realizado ensaio de toxicidade de dose repetida?	2%
20	Foram realizados ensaios de tolerância local (órgão, sistema ou via de administração específica)?	3%
21	Foi proposto uma formulação com a substância?	0%
22	Foram realizados testes <i>in silico</i> ?	0%
23	Foram realizados ensaios em humanos?	0%

24	Foram realizados ensaios de caracterização físico química da substância?	3%
----	--	----

Fonte: Elaboração própria, (2018).

Os indicadores 10, 11 e 12 estão relacionados com o mecanismo de ação. Pode-se observar que apesar de muitas atividades promissoras, há muitos poucos estudos que se dedicam no entendimento do mecanismo de atividade. Portanto, dentre os estudos analisados, esse é um gargalo. Vale ressaltar que esses estudos são necessários para separar possíveis candidatos para geração de fármacos *first-in-class* ou *best-in-class*.

Os indicadores entre o 13 e o 24 estão relacionados com ensaios toxicológicos ou com caracterização molecular necessária para o desenvolvimento de medicamentos. Pode-se observar que poucas são as T&D que chegam nessa etapa, provavelmente, devido o alto custo envolvido.

Em relação aos valores do iETD, as 77 substâncias possuíram uma média de 0,25 nesse índice. O que demonstra estudos propedêuticos, possivelmente com caráter exploratório. Nos estudos das T&D da UFAM, pode-se observar que os ensaios foram realizados, na maioria, com extratos e frações e menos com substância isolada, visto que há uma grande dificuldade financeira e técnica para se isolar. 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. Como já descrito, apenas 6 substâncias apresentam coocorrência em mais de uma T&D. Portanto o acúmulo de conhecimento associado a essas substâncias é, em sua grande maioria, muito baixo, dificultando, assim, o desenvolvimento de inovação.

Na tabela 14, encontram-se as dez substâncias com maior e as 10 substâncias com menor iETD. Pode-se observar que as substâncias com maiores valores desse índice, são substâncias presentes em outros biomas, como é o caso da α - e β - Amirona (RÜDIGER, 2012) ou, são substâncias oriundas dos recursos naturais altamente explorados na região, a exemplo do Ácido Copálico do óleo de copaíba (VARGAS, 2013) ou ainda substâncias de vegetais, cultivados na região como é o caso da Zerumbona, que se origina do gengibre e da Ellipticina originada do Biribá. Existe, portanto, em qualquer um dos três casos, uma facilidade na obtenção do recurso natural

em grande escala. Outro fator que influencia é o uso de todos esses vegetais para tratamento de enfermidades que é bem conhecido na medicina regional e tradicional, desse modo, a chance de se obter uma alta atividade é maior.

As substâncias que tiveram maiores valores de iETD foram submetidas não somente à prova de conceito, mas também por alguns ensaios toxicológicos e estudos para maior entendimento do mecanismo de ação. Por outro lado, das substâncias com baixo iETD, foram realizados ensaios apenas de conceito, em sua maioria, com resultados com baixa ou moderada atividade, e/ou o ensaio com uma rigidez estatística questionável.

Tabela 14- As dez biomoléculas com maior iETD e as dez com menor iETD

Organismo de origem	Moléculas bioativas	Atividade	Ietd
<i>Protium paniculatum</i>	α - β - Amirona	Antiinflamatório	0.6667
		Antiobesidade	0.6667
		Antidiabete tipo II	0.6667
<i>Zingiber zerumbet</i>	Zerumbona	Antinociceptivo	0.5000
<i>Annona mucosa</i>	Elipticina	Antimalárico	0.4583
<i>Capraria biflora</i>	Biflorina	Anticancer	0.4167
<i>Protium paniculatum</i>	Breina+ Maniladiol	Antiinflamatório	0.4167
<i>Piper peltatum</i>	1,2-o,o-diacetil 4-nerolidilcatecol	Antimalárico	0.4167
<i>Zingiber zerumbet</i>	Zerumbona	Antiinflamatório	0.4167
<i>Copaifera sp</i>	Ácido Copálico	Antiinflamatório	0.4167
<i>Tabebuia serratifolia</i>	Lapachona	Antifúngico	0.1250
	Paulownina	Antifúngico	0.1250
<i>Platonia insignis</i>	Gacinielliptona FC	Antimalárico	0.1250
<i>Aspidosperma desmanthum</i>	Aspidocarpina	Anticancer	0.1250
<i>Ephedranthus amazonicus</i>	Isomoschatolina	Antioxidante	0.1250
<i>Cyperus rotundos</i>	d-manitol	Antifúngico	0.1250
<i>Annona mucosa</i>	Liriodenina	Antioxidante	0.0833
<i>Ephedranthus amazonicus</i>	O-metilmoschatolina	Antioxidante	0.0833
<i>Penicillium sp</i>	Glandicolina B	Antibacteriano	0.0833
	ciclo-(Glicil-L-tirosil) 4,4-dimetilalil éter	Antibacteriano	0.0833

Fonte: Elaboração própria, (2018).

Vale ressaltar que existem casos como o d-manitol que possui diversas aplicações industriais, mas no estudo em questão, foram realizados poucos ensaios. Portanto, esse eixo temático descreve mais o empenho do pesquisador na geração de conhecimentos acerca da biomolécula do que propriamente o potencial que ela representa. Para moléculas pouco conhecidas da comunidade científica, possivelmente a T&D será o único documento que descreverá a atividade dessa substância. No Apêndice C encontra-se a tabela com todos os iETD em detalhes.

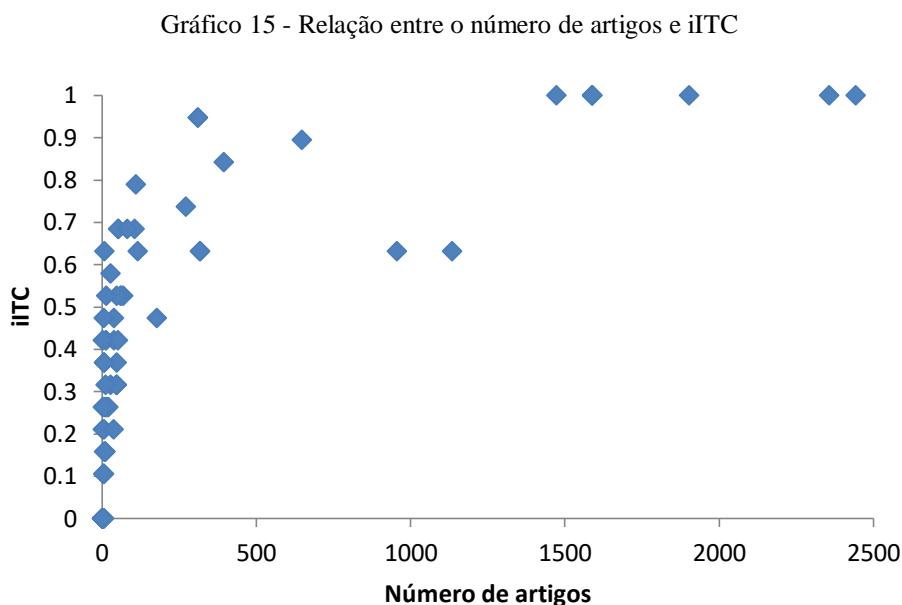
4.4. Informação Técnico-Científica (ITC)

O rota técnico-científica para o desenvolvimento de medicamentos, assim como já abordado por Maciel et al, (2002), Sinha; Vohora, (2018), Hughes, et al, (2011), Katz;Baltz, (2016), dentre outros, não é somente multi, mas também transdisciplinar, dialogando com áreas clássicas desse setor como a química, farmácia e bioquímica, no entanto, não se limita a essas três. Os termos encontrados nos mapas de coocorrência demonstram a evidência dessa afirmativa, tendo os indicadores do ITC como métrica para qualificar e o índice desse eixo temático iITC uma forma de quantificar essa complexidade.

Dentre as 77 substâncias mapeadas, com suas respectivas 99 atividades avaliadas, observou-se que 28 substâncias (que representam 31 atividades) zeraram esse índice por não possuir artigos encontrados, seguindo o procedimento metodológico já descrito. 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, 10 substâncias (representam um total de 17 atividades) 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 β - Amirina, que possui 2356 artigos na base *Scopus*.

Nesse índice, as 77 substâncias obtiveram uma média de 0,4 o que demonstra uma certa maturidade do conhecimento técnico-científico acerca da biodiversidade molecular já prospectada na região amazônica.

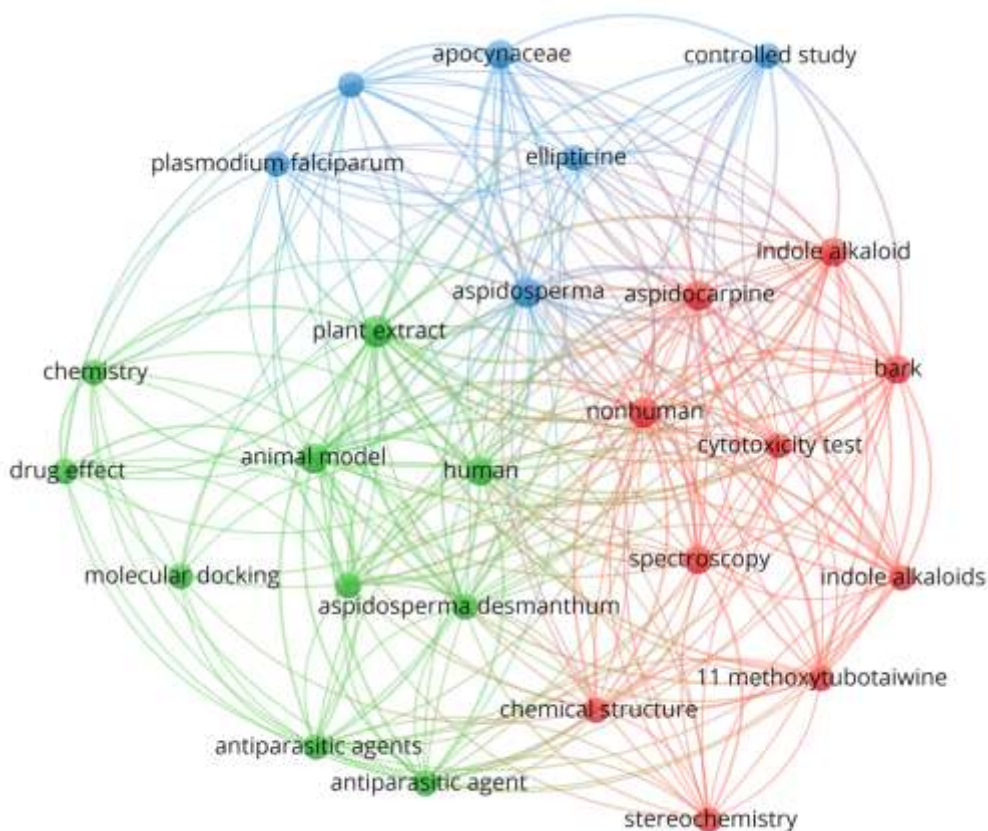
Pode-se observar certa associação entre o número de artigos e a pontuação do iITC. Com exceção da mistura Breina/Maniladiol, todas as substâncias que possuem palavras-chave associada a ensaios clínicos (ensaios em humanos) possuem mais de 300 artigos, mas essa mistura possui 68. Portanto pode-se sugerir o número de artigos como um indicativo para a maturidade do conhecimento técnico-científico no setor farmacêutico. No gráfico 15 pode-se observar uma relação entre o número de artigos e o valor iITC, tendo uma tendência quase exponencial. O que corrobora com a associação dos conceitos de acumulação de conhecimento e maturidade tecnológica. Os pontos fora da tendência podem ser explicados por estudos não associados ao processo de desenvolvimento de fármacos. Os dois pontos próximos da faixa de 1000 artigos são as substâncias Friedelina e a mistura Friedelina/Friedelanol que possuem artigos na área de catálise, portanto, o número de artigos aumenta, mas não contribui para o aumento do índice (eixo y).



No Apêndice D.1 pode-se encontrar uma tabela com todas as 77 moléculas e os indicadores, e, o índice do eixo temático ITC. No apêndice D2 pode-se encontrar um *link* para acessar imagens de todos os 77 mapas de coocorrência de palavras-chave

produzidos nesta dissertação. Como uma forma de exemplificar esses mapas, foram selecionados 3 para serem expostos nesse capítulo. O primeiro a ser apresentado é da substância Aspidocarpina que possui 11 artigos sendo mostrado na Figura 7. Pode-se observar a existência de três grupos (*clusters*). O vermelho, mais associado ao processo de isolamento e identificação apesar de apresentar o termo *cytotoxicity test*. O grupo azul descreve estudos associados à atividade antimalárica por possuir o termo *Plasmodium falciparum*, uma das espécies responsáveis por essa doença. Já o grupo verde está associado a ensaios *in silico* de acoplamento (*docking*) em modelos parasitários, provavelmente de malária, visto que o grupo verde e azul possui várias conexões entre si. Esse mapa, por possuir poucas palavras chaves, possui uma maior clareza no conteúdo dos artigos.

Figura 7 - Mapa de coocorrência de palavras-chave da biomolécula Aspidocarpina



Fonte: Elaboração própria, (2018).

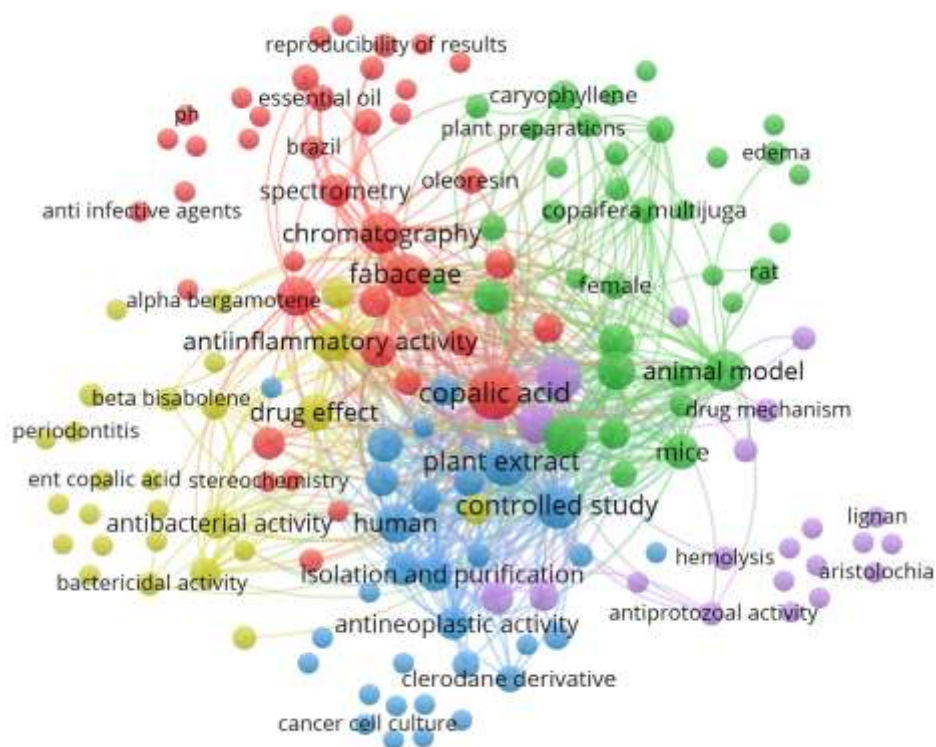
Outro mapa escolhido para exemplificar é do Ácido copálico que possui 47 artigos. Observa-se na Figura 8 existem 5 grupos. O maior deles, o vermelho, possui apenas palavras associadas a fitoquímica da espécie. Esse grupo pode representar os

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 essas palavras em destaque sugere que elas sejam as principais atividades desse ácido orgânico. O grupo verde aparece em destaque termos como atividade antineoplásica⁵⁴ (*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 demonstrar 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) e ensaio do cometa⁵⁵ (*comet essay*) assim como ratos (*rat*), camundongos (*mice*) e modelo animal (*animal modell*) o que sugere testes toxicológicos, sendo esse termo também presente 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.

Figura 8 - Mapa de coocorrência de palavras-chave da biomolécula ácido copálico

⁵⁴ Atividade antineoplásica: evita ou inibe o crescimento e a disseminação de tumores (células malignas)

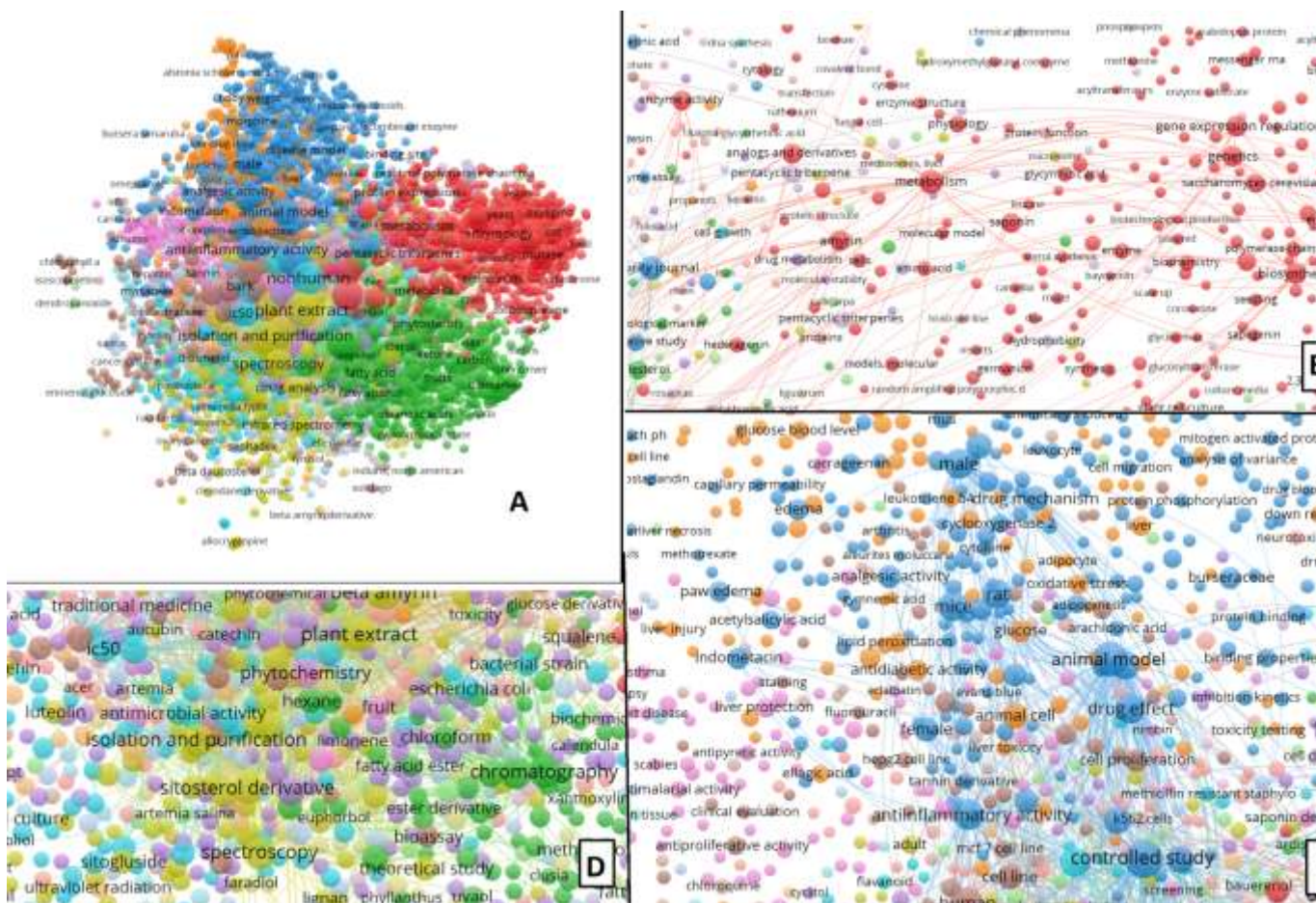
⁵⁵ Ensaio do Cometa: Avalia a capacidade da substância em gerar dano -ao DNA, genotoxicidade



Fonte: Elaboração própria, (2018).

A terceira, e última substância escolhida para exemplificar foi a mistura α - e β - Amirina que possui 2356 artigos. O grande volume de palavras-chave caracteriza o mapa como um Megagrafo (Ver Figura 9). Portanto, para a procura dos termos, foi utilizado o buscador do próprio *software* que gerou o grafo.

Figura 9 - Mapa de coocorrência de palavras-chave da biomolécula da α - e β - Amirina. A: Visão geral do megagrafo; B: Enfoque no grupo vermelho; C: Enfoque no grupo azul; D: Enfoque no grupo centro



Fonte: Elaboração própria, (2018).

De acordo com as informações do *VOSviewer* existem 19 grupos nesse Megagrafo possuindo estudos de mecanismo para diversas atividades, inclusive apresenta o termo *clinical trial* o que sugere estudos em humanos, ou seja, uma das últimas etapas na produção de medicamentos. Destaca-se ainda na Figura 9B a existência de termos como *biosynthesis*, *regulation of gene expression* e *dna primer* o que sugere estudos de engenharia genética associados a essa substância, possivelmente para a obtenção dessa substância por organismos transgênicos.

4.5. 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 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 42 substâncias (54% do total) apresentaram uma ausência desse tipo de documento, o que evidencia o nível propedêutico das pesquisas. Apesar disso, a média do número de patentes pelo total de substâncias (77) foi de 128. Substâncias comuns a diversos biomas, que já possuem uma grande quantidade de conhecimento associado (artigos) apresentaram um grande volume de patentes sendo o Ácido Ferúlico com 2.964 documentos, a biomolécula mais expressiva. No Apêndice E pode-se encontrar uma tabela com o iIPM para todas as moléculas em detalhes.

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 associado 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 Ltd. Em relação à biodiversidade amazônica, esse autor destaca apenas um caso que originou um produto já comercializado que é um cosmeceutico 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 desenvolvimento de novas moléculas terapêuticas. As empresas com visão estratégica mais tradicional, investem mais em genéricos⁵⁶. 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. Esse 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 (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, devendo seguir um padrão exigido.

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.

4.6. Índices por doença

⁵⁶ Medicamentos genéricos: Produto intercambiável, contém o mesmo princípio ativo, na mesma dose e mesma formulação do que um medicamento de referência. É administrado pela mesma via e possui a mesma indicação e contraindicação terapêutica, devendo apresentar a mesma segurança e eficácia do medicamento de referência

No processo de seleção de substâncias para o desenvolvimento de novas drogas, dentre milhões de substâncias, procura-se as biomoléculas ativas (HIT -do inglês, acerto) que resultam numa mudança fisiológica da patologia a ser estudada, promovendo uma melhora ou até mesmo uma cura. Dentre as moléculas selecionadas, elege-se aquelas com atividade mais promissora e que suas propriedades químicas e farmacológicas, como toxicologia, farmacocinética, farmacodinâmica e estabilidade química são mais adequadas para o consumo dos seres vivos. A partir dessa seleção, inicia-se o processo de desenvolvimento da droga, onde ocorrerá estudos de otimização dessa estrutura química para potencializar a atividade e se dará continuidade nos estudos sobre as propriedades dessa substância. Posteriormente é selecionado o composto-líder (LEAD - do inglês, liderar) (SINHA; VOHORA, 2018; HUGHES, et al, 2011; KATZ; BALTZ, 2016).

Nessa conjuntura, o conhecimento desenvolvido nas T&D está mais associado 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 possível 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. Vale ressaltar que a tabela com todas as suas substâncias e seus respectivo índices encontra-se no Apêndice F.

- **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. É transmitida, normalmente, por mosquitos anofelinos tendo 4 parasitas como responsáveis por essa doença: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malarie* e *P. ovale* sendo os mais comuns os dois primeiros. 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).

De acordo com Kumar et al, (2008), os esporozóitos dos parasitas estão presentes nas glândulas salivares dos mosquitos e esse, ao picar um ser humano,

introduz na corrente sanguínea humana e penetram rapidamente os hepatócitos, onde formam os esquizontes merozóitos. Depois de 5-20 dias de incubação, os esquizontes se rompem com os merozóitos liberados na corrente sanguínea e por sua vez, invadem os eritrócitos do sangue, multiplicando no seu interior até causar a lise da célula hospedeira. Alguns merozóitos sofrem modificação nos eritrócitos, transformando-se em gametas masculinos e femininos que contaminam o inseto que picar esse hospedeiro, esses se reproduzem no estômago do mosquito, formando esporos que migram para a saliva do inseto, fechando o ciclo. Durante a fase de liberação dos parasitas na corrente sanguínea, após o período de incubação, o parasitado sente febre, tremores e tem uma diminuição dos eritrócitos, podendo levar ao quadro de anemia hemolítica.

Page, et al, (2004) descreve diversos mecanismos que as drogas antimaláricas podem ter, todas atuando em alguma etapa do ciclo parasitário. A droga cloroquina, que é a mais amplamente descrita contra malária na região dos trópicos. Ela atua contra os esquizontocidas sanguíneos inibindo a síntese de substâncias primordiais para a sobrevivência do parasita. No entanto pode causar efeitos adversos como náusea, vômito cefaleia, visão turva, entre outros.

De forma geral, existem dois ensaios que podem ser realizados como prova de conceito para essa patologia. O ensaio *in vitro* com eritrócitos parasitados, onde esses são encubados com as drogas a serem testadas, e com uma droga padrão, geralmente cloroquina ou quinina. Para esse ensaio, geralmente utiliza-se o *Plasmodium falciparum*. Bertani et al, (2005), define que biomoléculas com IC_{50} menor que $0,1\mu\text{g/ml}$ são substâncias muito ativas. As que possuem IC_{50} entre $0,1$ e $5\mu\text{g/ml}$ são ativas. Por sua vez, as que possuem IC_{50} entre 5 e $10\mu\text{g/ml}$ são parcialmente ativas e as que possuem IC_{50} maior que isso são consideradas inativas. Vale ressaltar que essas faixas de atividade podem variar entre autores. O ensaio *in vivo* é realizado em roedores infectados com *Plasmodium berghei*, o parasita que causa malária em roedores. Esse ensaio é menos comum, apesar de estar presente nas T&D.

Para avaliar as biomoléculas com potencial antimalárico, 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 atividades igual ou até 25% abaixo da atividade da droga padrão; S para indicador 7 indica substâncias com atividades maiores que alguma droga padrão)

Na Tabela 16 foram selecionadas as substâncias que possuem S para, pelo menos um dos indicadores 6 ou 7. Vale ressaltar que, segundo a classificação de Bertani, 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 16 - Biomoléculas promissoras com atividade antimalárica

Organismo de origem	Moléculas bioativas	Indicadores		Índices				
		6	7	iOR	iETD	iITC	iIPM	ISMDF
<i>Aspidosperma vargasii</i>	Elipticina	s	N	0.0000	0.4583	1.0000	0.5714	0.5074
	7,9-dibromo-elipticina + 7-bromo-elipticina	s	N	0.0000	0.2917	0.0000	0.0000	0.0729
<i>Aspidosperma desmanthum</i>	Aspidocarpina	s	N	0.6667	0.2083	0.3158	0.0000	0.2977
<i>Picrolemma sprucei</i>	Isobruceína B	s	S	0.0000	0.3333	0.4211	0.0000	0.1886
	Neosergeolida	s	S	0.0000	0.3333	0.2105	0.0000	0.1360

Fonte: Elaboração própria, (2018).

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 associados.

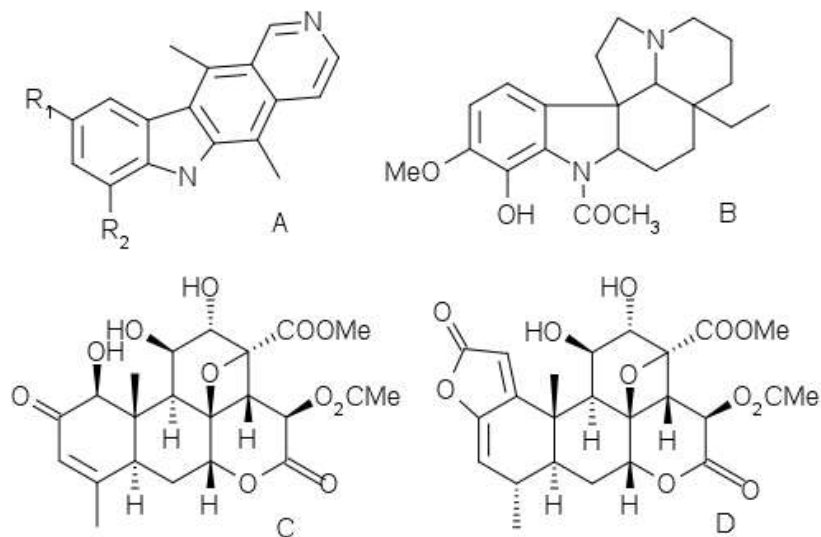
A substância Aspidocarpina possui, assim como descrito na Figura 7, estudos *in silico* que propõem mecanismos de ação para a atividade antimalárica, sendo boa parte dos seus estudos direcionados para essa atividade. Apesar do organismo do qual essa substância se origina não possuir extrativismo bem estruturado, o Amargoso (*Aspidosperma desmanthum*) possui registro no CNCR/MAPA o que demonstra potencialidade de cultivo. Vale destacar que todas as substâncias da Tabela 16 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), essas possuem 15 vezes e 82 vezes atividade maior 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. Na Figura 10 encontram-se as estruturas das substâncias em destaque que possuem atividade antimalárica.

Figura 10 - Estrutura das biomoléculas com grande potencial antimalárico. Legenda: A, para R1 e R2 igual a H, elipticina; para R1 igual H e R2 igual a Bromo, 7-bromo-elipticina; Para R1 e R2 igual a Bromo, 7,9-dibromo-elipticina; B, Aspidocarpina; C Isobruceína B; D, Neosergeolida.



Fonte: Elaboração própria, (2018).

- **Atividade Anticâncer**

De acordo com Page et al, (2004), os tumores são um crescimento neoplástico (novo crescimento) de células, uma expansão clonal. Os tumores benignos não se disseminam (metastatizam) a partir da região original. No entanto, os malignos, também conhecidos como cânceres, disseminam-se por extensão direta aos tecidos circundantes, através do sistema linfático ou através do sangue. O processo de crescimento do câncer é chamado de carcinogênese ou tumorigênese.

Page et al, (2004), ainda afirma que os cânceres podem surgir a partir de uma predisposição genética ou devido fatores externos (por exemplo, carcinógenos químicos, bactérias, vírus, dentre outros). Na maioria dos casos, ocorre uma associação desses dois. Nas estatísticas mundiais, de acordo com INCA, (2018), estima-se para 2018, uma ocorrência de 300140 de novos casos de câncer em homens e 282450 em mulheres, sendo o câncer de pele não melanoma, seguido de próstata, mama, colón e reto, traqueia, brônquios ou pulmão e de estômago, os mais frequentes na população brasileira em ordem decrescente.

Na Tabela 17 foram selecionadas as substâncias que possuem S pelo menos para um dos indicadores 6 ou 7, que definem as biomoléculas com as atividades mais potentes. Henrique, (2007), realizou ensaios *in vitro* com Elipticina e N-

metiltetrahydroelipticina isolados da carapanaúba com células de câncer de mama (MDA-MB435), de colón humano (HCT-8), de Leucemia (HL-60) e do Sistema Nervoso (SF-295) tendo uma média do CL50 para Elipticina de 0,85µg/ml sendo as células do Sistema nervoso mais sensíveis a essa biomolécula com CL50 de 0,31 µg/ml seguido pela de Mama com 1,49µg/ml. A substância N-metiltetrahydroelipticina, por outro lado, foi menos ativa com a média dos CL50 de 4,61 µg/ml sendo as células de Leucemia as mais sensíveis com 3,37 µg/ml. A elipticina, como já descrito, 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 possui uma atividade mais baixa que sua precursora, Elipticina. Vale ressaltar ainda que esse organismo também foi de destaque para a atividade antimalárica o que pode justificar um investimento futuro para o desenvolvimento de C,T&I associados a essa espécie.

Tabela 17 - Biomoléculas promissoras com atividade anticâncer

Organismo de origem	Moléculas bioativas	Indicadores		Índices				
		6	7	iOR	iETD	iITC	iIPM	ISMDF
<i>Aspidosperma vargasii</i>	Elipticina	s	n	0.0000	0.2500	1.0000	0.7143	0.4911
	N-metiltetrahydroelipticina	s	n	0.0000	0.2500	0.0000	0.0000	0.0625
<i>Duguetia surinamensis</i>	Duguetina	s	s	0.0000	0.2917	0.1053	0.0000	0.0992
	Dicentrina	s	s	0.0000	0.2917	0.7895	0.7143	0.4489
	7-hidroxinordicentrina	s	s	0.0000	0.2917	0.0000	0.0000	0.0729
<i>Capraria biflora</i>	Biflorina	s	s	0.0000	0.4167	0.4737	0.5714	0.3654

Fonte: Elaboração própria, (2018).

Outras biomoléculas promissoras são as oriundas do Araticum (*Duguetia surinamensis*). Esse organismo, apesar de ser conhecido da medicina popular amazônica, esse não possui cultivo registrado, nem mesmo registro no CNCR/MAPA, assim como o chá do México (*Capraria biflora*) e a carapanaúba (*Aspidosperma vargasii*).

A dissertação de Oliveira, (2015), que descreve o isolamento de Duguetina, Dicentrina e 7-hidroxinordicentrina está incompleta no banco online de T&D da biblioteca da UFAM. Apesar disso, pode-se extrair várias informações importantes:

foram realizados ensaios *in vitro* contra adenocarcinoma de mama humano (MCF-7), carcinoma colón humano (HCT-116) e de leucemia (HL-60), tendo a 7hidroxinordicentrina uma média de CL50 para essas três linhagens de 1,82 µg/ml sendo as células de leucemia, as mais sensíveis a essa substância com 0,69 µg/ml. As células mais sensíveis para Duguetina foram as de carcinoma hepatocelular humano (HEPG-2) com CL50 de 1,78 µg/ml. Em relação a Dicentrina, esse documento afirma possuir uma atividade tão boa quanto as outras duas substâncias, mas não afirma detalhes, no entanto, de acordo com o trabalho de Huang et al, (1998), que realizou ensaio para 21 linhagens diferentes de câncer humano utilizando a Dicentrina, a linhagem HCE-6 de carcinoma no esôfago possui a maior sensibilidade para essa doença com CL50 de 0,408 µg/ml, seguido de linfoma (2,506 µg/ml) e leucemia (3,890 µg/ml).

Em relação ao mapa de coocorrência de palavras chave, observou-se que os seis artigos publicados sobre a Duguetina estão mais associados a parte química ou a atividade antiprotozoária dessa substância. Em relação a Dicentrina, foram encontrados 109 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.

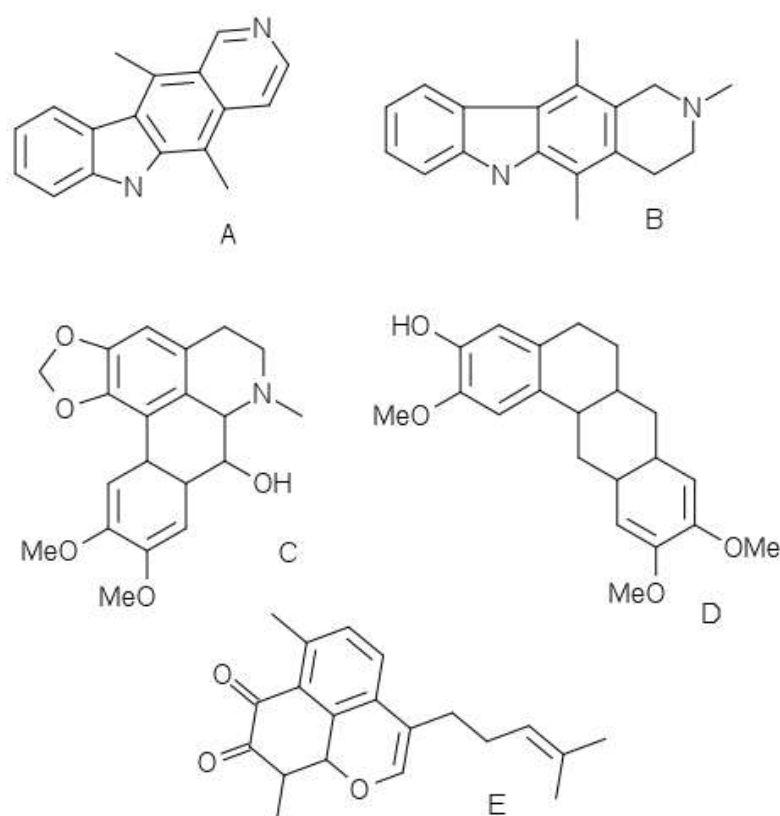
A Biflorina possuiu atividade contra linhagens de adenocarcinoma gástrico difuso primário (ACP-02) e contra melanoma cutâneo (SK-MEL), com CL50 de 1,92 e 3,23 µg/ml respectivamente. Os autores ainda indicam a morte celular causada por apoptose e a capacidade dessa substância influencia na expressão gênica, diminuindo a taxa de reprodução celular (RALPH, 2014; BARBOSA, 2012). Em relação ao eixo ITC, a atividade anticâncer também está em destaque, até mesmo em ensaios *in vivo*, com estudos de mecanismo. Outras atividades associadas a essa substância é a antibacteriana e antioxidante. Foram 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-metiltetrahydroelipticina.

Para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos, a Elipticina oriunda de recursos amazônicos não representa uma fonte competitiva com a já estruturada cadeia de produção de Elipticina 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).

Na Figura 11 encontram-se as estruturas das Biomoléculas promissoras com atividade anticâncer.

Figura 11 - Estrutura das biomoléculas com grande potencial anticâncer. Legenda: A, Elipticina; B, N-metiltetrahydroelipticina; C Duguetina; D, Dicentrina; E, Biflorina.



Fonte: Elaboração própria, (2018).

- **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 danos 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).

A inflamação pode ser caracterizada como aguda ou crônica, sendo a primeira de curta duração (de minutos até duas semanas), tendo ainda fenômenos vasculares e exsudativos intensos; a segunda, de longa duração, exibe fenômenos mais destrutivos para o sistema, em comparação com a aguda (VARGAS, 2013).

No momento que os complexos receptores CD14/TLR4/MD2 ligam-se com algum PAMP (Padrão Molecular Associado a Patógenos, em inglês. Como por exemplo um polissacarídeo de bactérias), estimula a via NF-kB em diversas células, propagando o efeito inflamatório e iniciando a expressão de mediadores pró-inflamatórios, como citocinas e interleucinas (IL). Pode-se citar como exemplo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e o IL-6, associado ao desenvolvimento de febre, ao aumento da produção hepática de fibrinogênio, entre outros fenômenos (PAVLOV; TRACEY, 2006).

Outro possível resultado da ativação da via NF-kB, é a síntese de COX-2, enzima responsável pela síntese de prostaglandinas que por sua vez são responsáveis por diversos fenômenos fisiológicos locais. Sendo essa enzima um dos principais alvos das substâncias anti-inflamatórias, como por exemplo a Aspirina (CARVALHO et al., 2004).

Por possuir uma grande complexidade, a atividade anti-inflamatória possui diversas provas de conceito *in vitro* e *in vivo*. Uma possível, é a expressão da proteína COX-2, que ocorre, de forma geral, apenas em processos inflamatórios. Outra é a quantificação de nitrito, derivado do óxido nítrico que é um antibactericida e vasodilatador produzido na cascata inflamatória. A quantificação de mediadores (por exemplo, TNF- α , IL-6, IL-10 e IFN- γ) do processo inflamatório também é uma

análise ocorrente. Também existem diversos modelos animais (*in vivo*) ocorrentes para essa atividade, sendo o mais comum, o edema de pata induzido por carragenina (VARGAS, 2013; ALMEIDA, 2013; PINHEIRO, 2009).

Na tabela 18 foram selecionadas as substâncias que apresentam alta atividade anti-inflamatória (indicadores 6 e 7). 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 (*Zingiber zerumbet*). O primeiro possui extrativismo bem estruturado, o segundo é plantado.

Vale ressaltar a ausência de estudos identificando substâncias do óleo de andiroba com atividade anti-inflamatória, visto que esse óleo é amplamente utilizado pela população regional para essa finalidade. Adicionalmente, na tese de Vargas, (2013), diversos diterpenos isolados do óleo de copaíba foram testados, no entanto, o único capaz de inibir a produção de NO foi o ácido copálico, apresentando uma atividade baixa quando comparada com as atividades das outras substâncias. Alguns outros diterpenos influenciaram na inibição de IL-6 ou contribuíram na produção de IL-10, no entanto, os resultados foram muito baixos. 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 18 - Biomoléculas promissoras com atividade anti-inflamatória

Organismo de origem	Moléculas bioativas	Indicadores		Índices				
		6	7	iOR	iETD	iITC	iIPM	ISMDF
<i>Protium paniculatum</i>	α - β - Amirina	S	s	1	0.375	0.714	1	0.7723
	α - β - Amirona	S	n	1	0.333	0.714	0.474	0.6303
	α - β - Amirina cetilada	S	n	1	0.625	0.571	0.368	0.6412
<i>Zingiber zerumbet</i>	Zerumbona	S	n	1	0.375	0.714	0.947	0.7592

Fonte: Elaboração própria, (2018).

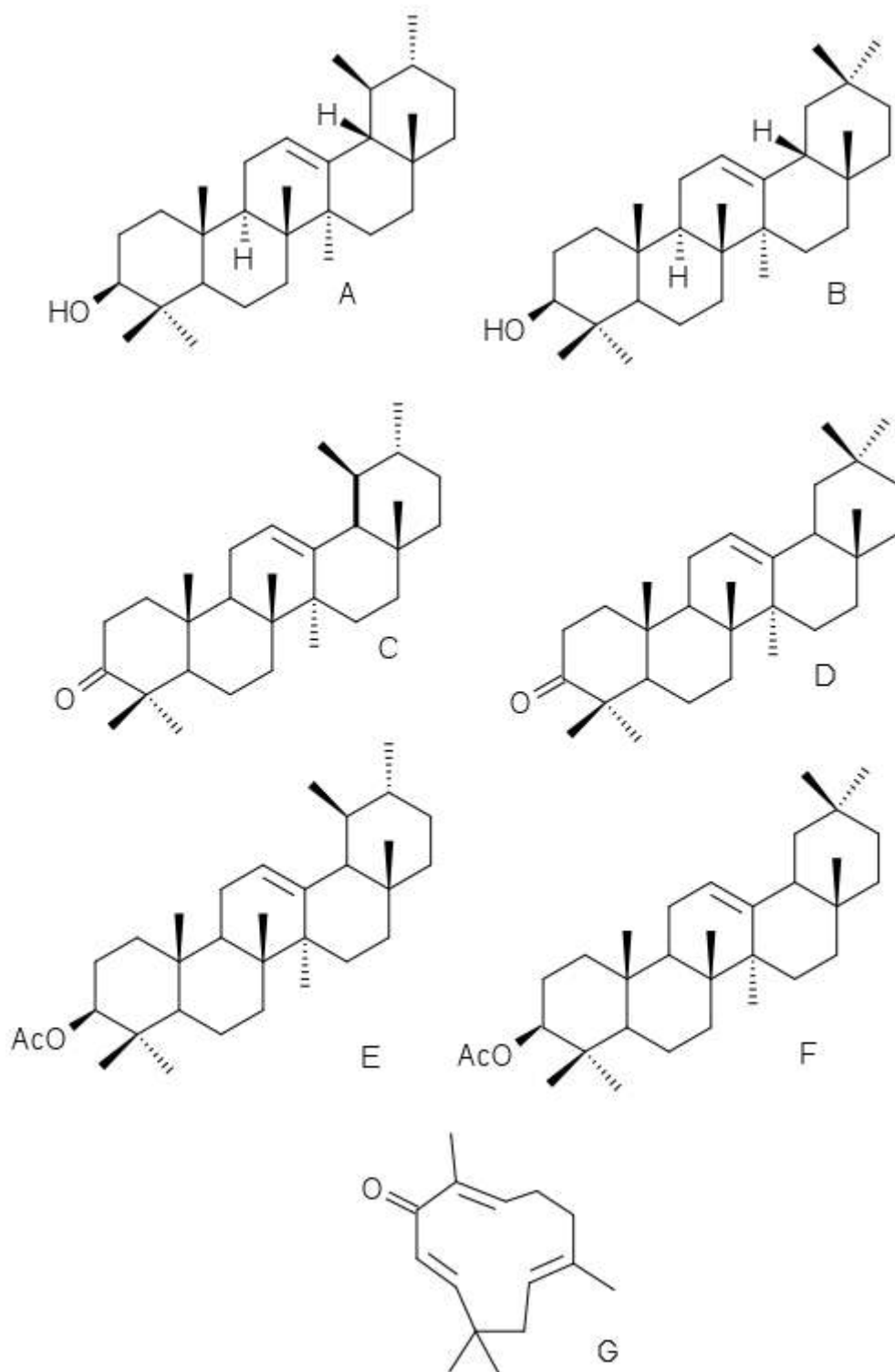
Em relação ao trabalho de Pinheiro, (2009) que avaliou a atividade anti-inflamatória da Zerumbona em ensaios *in vivo*, pode-se observar uma atividade muito

próxima do padrão de idometacina a 25mg/kg, no entanto, a concentração da zerumbona variou entre 50 e 1500mg/kg sendo só a maior concentração com atividade próxima do padrão, o que coloca em cheque a alta atividade dessa biomolécula, visto que nessa concentração a chance de gerar efeitos adversos é muito maior, assim como a dificuldade de se obter grandes concentrações dessa substância.

Segundo trabalho de Almeida, (2013), dos terpenos isolados de *Protium paniculatum*, α - e β - Amirina apresentam a maior capacidade de inibir a formação de NO, seguido por α - e β - Amirona, α - e β - Amirina cetilada com CI50 de 4,96, 4,61 e 5,04 μ g/ml, respectivamente. Dentre essas substâncias α - e β - Amirina foram as únicas que inibiram a formação de TNF- α . Em relação ao IL-6, inibiu 67,81% em comparação ao controle negativo, resultado melhor do que o padrão indometacina, ambos a 10 μ g/ml. α - e β - Amirona também foi capaz de inibir a formação de IL-6 com 61,43%. IL-10 foi inibido por α - e β - Amirina, α - e β - Amirona e α - e β - Amirina acetilada, todos com resultados muito próximos ou superiores a droga padrão. O mediador IFN- γ não foi produzido no ensaio com nenhuma das 4 substâncias isoladas do breu. Em relação ao ensaio de COX-2, α - e β - Amirona na concentração de 10 μ g/ml inibiu a síntese dessa enzima quase em 100%, o mesmo foi observado por Medeiros et al, (2007), para α - e β - Amirina. Almeida, (2013), ainda realizou ensaio in vivo com α - e β - Amirona, tendo resultados promissores, mas inconclusivos.

Vale destacar que todas as substâncias da Tabela 18 são bem exploradas no ambiente científico, tendo α - e β - Amirina e Zerumbona em destaque por apresentarem artigos com palavras-chave associada a ensaios clínicos. As 7 substâncias dessa tabela 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. Dentre os possíveis produtos farmacêuticos, estão os medicamentos alopáticos, fitoterápicos e cosméticos para o tratamento de diversas inflamações na pele, como por exemplo, psoríase, acne, eczema, entre outros (ABURJAI; NATSHEH, 2003). É importante destacar que apesar da alta semelhança entre os isômeros, faz-se necessário sua separação para dar continuidade no desenvolvimento de medicamentos. Na Figura 12 encontram-se as estruturas dessas substâncias.

Figura 12 - Estrutura de algumas biomoléculas promissoras com atividade anti-inflamatória. Legenda: A, α - Amirina; B, β - Amirina; C, α - Amirona; D, β - Amirona; E, α - Amirina cetilada; F, β - Amirina cetilada; G, Zerumbona



Fonte: Elaboração própria, (2018).

- **Outras atividades**

Dentre todos os mais diversos ensaios realizados, algumas substâncias se destacam, por representarem grande potencial no desenvolvimento de novos fármacos.

Na Tabela 19 observa-se 8 substâncias, todas elas com ativas ou extremamente ativas para as mais diversas atividades. A α - e β - Amirona, além da já discutida atividade anti-inflamatória, de acordo com o trabalho de Ferreira, (2017), também apresentam potencial de uso contra diabetes e contra obesidade. Essas substâncias apresentaram inibição de 96,59% da α -glucosidase (CI50 igual a 1,6 μ g/ml) e também inibe Lipase (CI50 igual a 1,193 μ g/ml). Duas inibições que podem estar relacionadas com a capacidade de, a 25mg/Kg, reduzir a glicose plasmática em camundongos hiperglicêmicos induzidos por maltose e sacarose e entre a dosagem de 50-100mg/Kg, reduzir triglicérido na corrente sanguínea de camundongos de forma mais intensa que o padrão oslistate, o que resultou a longo prazo na perda de peso dos roedores. Vale ressaltar que essa substância não apresentou toxicidade evidente nos animais.

Tabela 19 - Outras biomoléculas com potencial no desenvolvimento de novos fármacos.

Nome científico	Moléculas bioativas	Atividade	Indicadores		Índices				
			6	7	iOR	iETD	iITC	iIPM	ISMDF
<i>Protium paniculatum</i>	α - β - Amirona	Antiobesidade	s	s	1.0000	0.6667	0.3158	0.5714	0.6385
		Antidiabete tipo II	s	s	1.0000	0.6667	0.3158	0.5714	0.6385
<i>Zingiber zerumbet</i>	Zerumbona	Antinociceptivo	s	s	1.0000	0.5000	0.9474	0.7143	0.7904
<i>Annona mucosa</i>	Liriodenina	Leishmanicida	s	s	1.0000	0.3750	0.6316	0.5714	0.6445
<i>Copaifera sp</i>	3-hidróxi-copálico	Inib. Tirosinase	s	s	1.0000	0.3750	0.0000	0.4286	0.4509
<i>Libidibia ferrea</i>	Metoxigeraniina	Antioxidante	s	s	0.3333	0.3333	0.0000	0.0000	0.1667
<i>Xylopiya excellens</i>	ent-caur-16-en-7-O-glucopiranosídeo	Leishmanicida	s	n	0.0000	0.3333	0.0000	0.0000	0.0833
<i>Brosimum parinarioides</i>	Acetato de lupeol	Inib. Lipoxigenase	s	n	0.6667	0.2500	0.7368	0.5714	0.5562
<i>Cyperus rotundos</i>	Luteolina	Antioxidante	s	n	0.3333	0.2917	1.0000	0.7143	0.5848

Fonte: Elaboração própria, (2018).

A Zerumbona também apresentou duas atividades pronunciadas, de acordo com o trabalho de Pinheiro, (2009), essa possui efeito anestésico maior do que o padrão fentanest, 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 um CI50 de 255,5 μM na inibição da tirosinase enquanto o padrão ácido kójico inibiu com um CI50 de 211,2 μM . No entanto, enquanto foi necessário 700 μM do padrão para inibir 73,52% do total dessa enzima, precisou-se de apenas de 250 μM de 3-hidroxi-copálico para inibir 63,9% o que revela que essa biomolécula é aproximadamente três vezes mais ativa que o padrão ácido kójico. A enzima Tirosinase é responsável por desencadear a melanogênese, que converte tirosina em melanina. A inibição dessa enzima reduz a pigmentação. A alta atividade inibitória desse ácido diterpênico o faz um potencial candidato para o desenvolvimento de cosméticos clareadores de pele ou contra enfermidades como melasmas e melanodermia pós-inflamatória. 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.

Duas substâncias se destacaram pela atividade leishmanicida, Liriodenina e ent-caur-16-en-7-O-glucopiranosideo. Segundo Lima et al, (2012), substâncias com IC50 abaixo de 10 $\mu\text{g/ml}$ são consideradas extremamente ativa; com IC50 entre 10 e 50 $\mu\text{g/ml}$ são consideradas ativas; entre 50 e 100 $\mu\text{g/ml}$ são consideradas moderadamente ativas e com IC50 maiores que 100 $\mu\text{g/ml}$ são consideradas inativas. No trabalho De Lima, (2012), a Liriodenina apresentou CI50 de 0,84, 1,43 e 55,92 $\mu\text{g/ml}$ para *Leishmania guyanensis*, *L. amazonensis* e *L. braziliensis* respectivamente. Portanto, essa substância pode ser classificada como extremamente ativa ou ativa, dependendo à qual espécie de leishmaniose se refere. 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.

Alencar, (2015), isolou e avaliou a capacidade leishmanicida de ent-caur-16-en-7-O-glucopiranosideo encontrando um IC50 de 15,23 $\mu\text{g/ml}$ para *L. amazonensis*, sendo considerada ativa. Essa substância é inédita e por isso, não há artigos ou patentes associadas a ela.

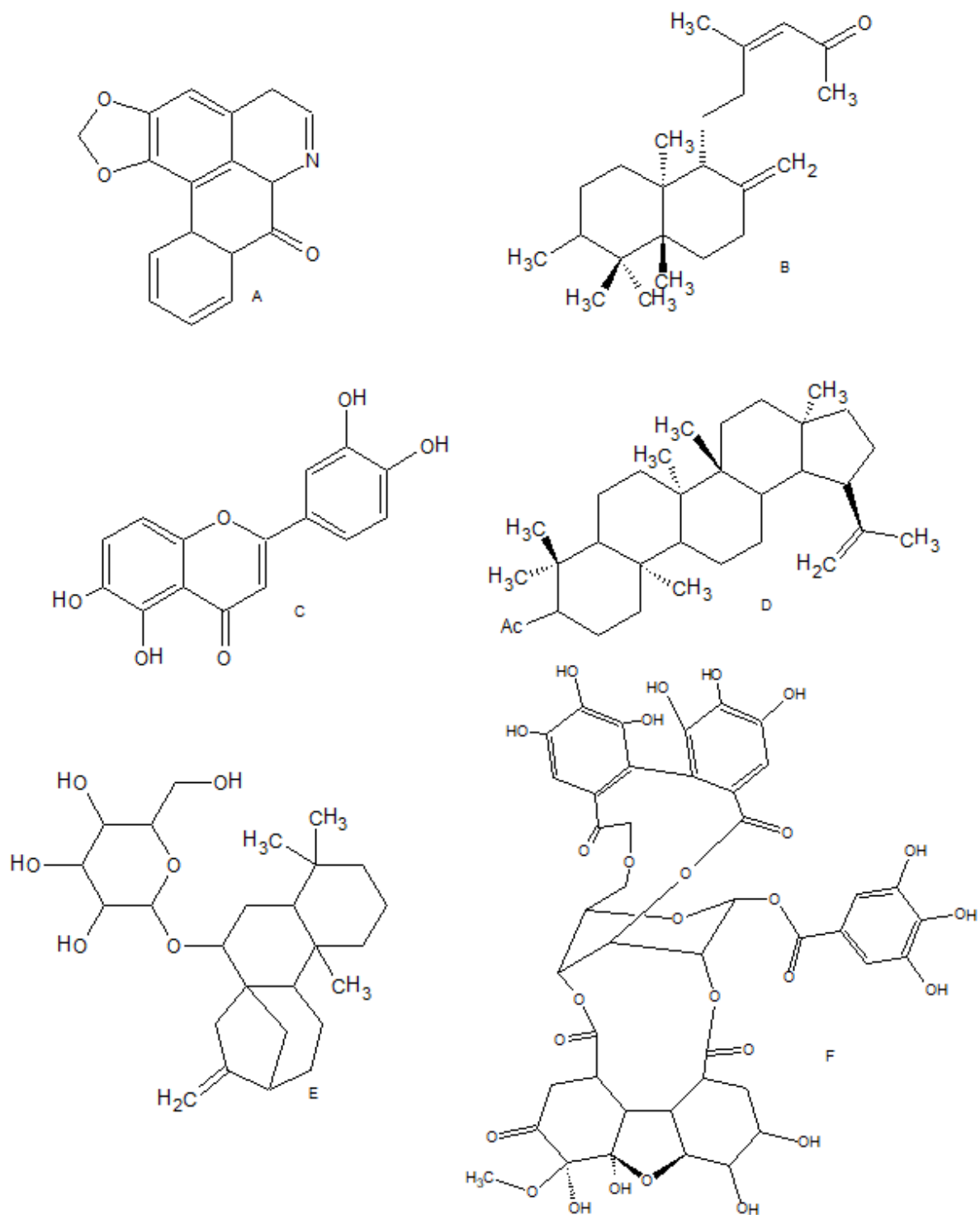
De acordo com Aburjai; Natsheh, (2003), a capacidade antioxidante de substâncias é uma propriedade com alto interesse de mercado, em especial para a produção de cosméticos contra o envelhecimento. Nessa conjuntura e de acordo com o trabalho de Bittencourt, (2017), a substância Metoxigeraniina se destaca por possuir

IC50 de 0,9 μM no teste de DPPH, sendo bem mais forte que a Vitamina C (13,1 μM) e BHT (18,5 μM). Outra substância com atividade menos potente, mas ainda em evidência é a Luteolina (SANTOS, 2014).

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 (CI50 de 20 $\mu\text{g/ml}$).

Na figura 13 estão descritas as estruturas das moléculas da Tabela 19 que ainda não foram descritas.

Figura 13 - Estruturas de outras biomoléculas com potencial no desenvolvimento de novos fármacos.
Legenda: A, Liriodenina; B, 3.hidroxi-copálico; C, Luteolina; D, Acetato de lupeol; E, Metoxigeraniina;
F, ent-caur-16-en-7-O-glucopiranosideo.



Fonte: Elaboração própria, (2018).

4.7. 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 77 substâncias originaram-se de apenas 30 plantas e 7 fungos. Considerando o trabalho de Salati et al. (1998) que estima a existência de 40 mil espécies de vegetais nesse bioma. Pode-se afirmar que se conhece 0,075% da biodiversidade molecular amazônica e suas respectivas propriedades terapêuticas, ao menos em relação a pesquisa desenvolvida na UFAM. Vale ressaltar que essa porcentagem conhecida está, em sua grande maioria, em estágios iniciais do processo de descoberta da droga.

Brandão; 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 para geração, resultando em um processo de erosão genética e cultural. Segundo Shanley; Rosa (2005), esse quadro observado em Minas Gerais de perda do conhecimento tradicional (erosão cultural) 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 a base de plantas, sendo 80 uma associação entre elas e 432 simples, que possuem apenas uma espécie, 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; 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.

Segundo Etzkowitz, (1990), 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. Amirkia; 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 já possuírem diversos potenciais de mercado (muitas patentes), algumas até já são 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 promissoras. Essas substâncias possuem baixo ISMDF, portanto, demandariam um grande investimento de capital e possuem um relativo maior risco, 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 estrangeiras (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 oriundo 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 e 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 América Latina com o Brasil se destacando em terceiro lugar no mercado regional, trabalhos como o de Sinha; Vohora, (2018), Kaitin, (2010) e Amirkia; 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.

Adicionalmente, Vinha; 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; Rodrigues, (2016), relatam a importância da estruturação dos arranjos produtivos 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; Pereira, (2015) o governo pode contribuir com políticas que promovam uma melhor interrelação entre as ICT'S 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, o CGEM, conselho nacional responsável pela autorização de acesso ao patrimônio genético e conhecimentos tradicionais associados. 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. De acordo com Nogueira, (2013), muitos pesquisadores enxergam esse processo como um entrave até mesmo para o desenvolvimento de algumas pesquisas.

De acordo com Filoche, (2012), a Lei de Inovação, no. 10.973 de 2/12/2004 contribuiu para fomentar a inovação no Brasil, tendo três principais objetivos: incentivar a relação entre centros de pesquisa e a indústria; promover maior autonomia tecnológica; e contribuir para o desenvolvimento industrial em nível nacional. Dentre diversas mudanças que a lei gerou, pode-se destacar o incentivo às universidades para criar unidade administrativa, os Núcleos de Inovação Tecnológica- NITs ou similares com a responsabilidade de gerir a propriedade intelectual no âmbito da instituição, mapeando a produção técnico científica com autonomia para fomentar a transferências de tecnologia para a indústria e/ou mesmo parcerias para possíveis pesquisas interinstitucionais. Adicionalmente, o Decreto n. 9.283 de 7 de fevereiro de 2018 contribuiu para a regulamentação da Lei de Inovação, através da definição dos direitos de Propriedade Intelectual nos contratos relativos a P,D&I. De acordo com o Decreto, a Administração Pública (incluídas as agências reguladoras e as de fomento) poderá estimular o desenvolvimento de projetos de cooperação entre empresas, ICT's e entidades privadas sem fins lucrativos destinados às atividades de pesquisa e desenvolvimento, que objetivem a geração de produtos, processos e serviços inovadores e a transferência e a difusão de tecnologia.

Mais recentemente, diversas resoluções contribuíram para a desburocratização da lei da Biodiversidade. O CGEM aprovou entre março e outubro de 2018 uma série de medidas que simplificam o processo de acesso ao patrimônio genético e conhecimento tradicional associado, como, por exemplo, a resolução n.10 de 19 de junho de 2018 que estabeleceu um formulário simplificado para as áreas de Filogenia, Taxonomia, Sistemática, Ecologia, Biogeografia e Epidemiologia. A resolução n 5 de 20 de março de 2018 que define um modelo de termo para a transferência de material genético para instituições estrangeiras com prazo de validade de até 10 anos e renovável. A resolução n.6 de 20 de março de 2018 que define o nível taxonômico mínimo, simplificando o

número de registros por pesquisa. A resolução n.13 de 18 de setembro de 2018 que define um modelo simplificado no sistema *online* denominado Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen), para acesso *in silico* do patrimônio genético entre outras resoluções que simplificam e explicam sobre o registro no SisGen. Vale destacar que de acordo com a resolução n.29, de 6 de dezembro de 2007, o uso de óleos fixos, essenciais e extratos, mesmo que sejam semi-purificados não caracteriza acesso ao patrimônio genético desde que o produto final sejam substancialmente equivalentes à matéria prima original.

Souza et al, (2014) e Santos, (2010) também destacam a dificuldade na interação entre a universidade e a indústria, em especial devido á 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's. A dificuldade de diálogo entre o setor produtivo e ICTs 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's 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, Clement et al, (2003), afirma que não existe modelo econômico que abarque a complexidade da Amazônia e a direcione em um desenvolvimento sustentável, incluindo as comunidades

tradicionais. 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.

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.

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).

5. Considerações finais

O Sistema de Avaliação do Potencial para Inovação de Biomoléculas - SInBIOMOL, desenvolvido e aplicado neste trabalho não deve ser encarado como uma nova forma de prospectar substâncias da biodiversidade, mas sim 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 baseado em alguma outra metodologia proposta, segue o método científico e em especial as diretrizes para o desenvolvimento de métricas da gestão da informação, utilizando-se de ferramentas já bem conhecidas e aceitas.

O SInBIOMOL 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 avaliação permite a catalogação e classificação do conhecimento associado à biodiversidade molecular amazônica de forma sistemática, cartesiana e reproduzível (científica) o que pode auxiliar na melhor compreensão do estado da C,T&I acerca deste bioma. Adicionalmente, o SInBIOMOL pode servir como ferramenta para subsidiar a criação de políticas públicas e institucionais que contribuam com o ambiente inovador associado a esta temática.

No entanto, pode-se destacar algumas limitações nesse trabalho como, por exemplo o espaço amostral: as T&D da UFAM representam apenas uma pequena parte de documentos gerados em PPG na Amazônia; o eixo OR não diferencia tipos de vegetação (árvore, arbusto, palmeiras, entre outros) e ou se utiliza de estudos agrônomicos que mensurem as dificuldades de germinação, crescimento e cultivo de plantas; a atividade avaliada a partir do SInBIOMOL é aquela testada na T&D, no entanto, essa pode não representar a atividade mais promissora da substância de acordo com o mapa de coocorrência de palavras-chave; e o eixo IPM que avaliou apenas as

informações estruturadas das patentes, não utilizou nenhuma técnica de análise e visualização de dados.

Conforme já exposto, este estudo possui um caráter propedêutico, apresentando uma discussão acerca de um sistema de avaliação de biomoléculas que direcione C,T&I. Portanto, existem diversos aperfeiçoamentos a serem feitos: a ampliação do espaço amostral; a adição de mais um eixo temático relacionado com o conhecimento tradicional associado à biodiversidade (etnoconhecimento), utilizando-se de métricas presentes em trabalhos dessa área como indicadores; a entrevista com profissionais agrônomos que identifiquem entre as espécies, aquelas com maior facilidade de cultivo; o uso de métricas do Mapa de coocorrência de palavras-chave como por exemplo a força de ligação para sugerir as atividades mais promissoras da substância; o uso de mapas de citação para mensurar maturidade tecnológica nas patentes; aplicar o SInBio_{MOL} em substâncias com uso já bem estabelecido considerando diversos espaços temporais, para assim prever comportamentos dos indicadores no decorrer da maturidade tecnológica; entrevistar pesquisadores do setor farmacêutico e químico com os resultados da pesquisa para avaliar o grau de consciência do pesquisador sobre as substâncias com potencial inovador; e utilizar o método de avaliação de Bellagio para qualificar o sistema de avaliação proposto.

O SInBIOMOL pode contribuir com subsídios que auxiliem a direcionar o desenvolvimento da C,T&I e a longo prazo pode contribuir com informação qualificada que possa servir como ferramenta para fornecer subsídios para políticas públicas e ações do setor produtivo, contribuindo para a consolidação de uma indústria de média e alta complexidade tecnológica interligada aos arranjos produtivos locais. Vale ressaltar que a expansão de forma sistemática do desenvolvimento sustentável da Amazônia baseado no conhecimento técnico-científico associado à sociobiodiversidade regional pode representar em nível nacional, o surgimento de um novo pilar da economia brasileira, assim como a indústria petroquímica o foi em meados do século XX.

Referências

- ABBAS, Assad; ZHANG, Limin; KHAN, Samee U. A literature review on the state-of-the-art in patent analysis. *World Patent Information*, v. 37, p. 3-13, 2014.
- ABURJAI, Talal; NATSHEH, Feda M. Plants used in cosmetics. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, v. 17, n. 9, p. 987-1000, 2003.
- ADEODATO, Sérgio. Barganha na floresta. *Economia Verde* Página 22, n. 94, p. 10-11, 2015.
- ALENCAR, D. C. Perfil alcaloídico de anonáceas do campus da UFAM e estudo fitoquímico e biológico de *Ephedranthus amazonicus* r. e. fries (*Annonaceae*). Dissertação (Mestrado em Química) Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2010
- ALENCAR, D. C. Estudo químico e biológico de *Xylopiya excellens* e *Xylopiya benthamii* (*Annonaceae*). 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
- ALMEIDA, Richardson Alves 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, M. R.; MARTINEZ, S. T.; PINTO, A. C. Química de Produtos Naturais: Plantas que testemunham histórias. *Revista Virtual de Química*, v. 9 (3), p. 1117-1153, 2017.
- ALVES, Anna Walleéa Guerra. A Ineficácia da legislação no combate à biopirataria na Amazônia. XVI Congresso Nacional do CONPEDI. p. 37-50, 2007
- AMIRKIA, Vafa; HEINRICH, Michael. 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.
- ANVISA. Conceitos e definições. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/dcb/conceitos-e-definicoes>>. Acesso em: 29 de mar. 2018.
- ANVISA. Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos. Brasília: ANVISA, 2013. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_

struts_action=%2Fdocument_library%2Fview&_101_folderId=2492465. Acesso em: 12/09/2018

ANVISA, RESOLUÇÃO RDC N° 9, DE 20 DE FEVEREIRO DE 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. D.O.U. de 3 de março de 2015

ASTOLFI FILHO, Spartaco; SILVA, Carlos Gustavo Nunes da; BIGI, Maria de Fátima Mendes Acácio. Bioprospecção e biotecnologia. Parcerias Estratégicas, Brasília-DF, v. 19, n. 38, p. 45-80, 2015.

Araújo, R. F., Rolim-Neto, P. J., Soares-Sobrinho, J. L., MM, F., & Amaral, L. C.. Phytomedicines: Legislation and market in Brazil. Rev. Bras. Farm. 94 (3): 331 – 341, 2013

BALBANI, Aracy PS; SILVA, Dulce HS; MONTOVANI, Jair C. Patents of drugs extracted from Brazilian medicinal plants. Expert opinion on therapeutic patents, v. 19, n. 4, p. 461-473, 2009.

BARBOSA, Paula Cristina Souza. Padronização de óleos de *Copaifera multijuga* hayne por meio de técnicas cromatográficas. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Manaus, 2012.

BARBOSA, Gleyce dos Santos. Atividade anticâncer da biflorina em Células tumorais gástricas. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Manaus, 2012.

BASTOS, Valéria Delgado. 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.

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

BELL, Simon; MORSE, Stephen. Measuring sustainability: Learning from doing. Routledge, 2013.

BEIERLEIN, Jennifer M. et al. Patterns of innovation in Alzheimer's disease drug development: a strategic assessment based on technological maturity. Clinical therapeutics, v. 37, n. 8, p. 1643-1651. e3, 2015.

BENEVIDES, Paulo J.C. Bioindústria e Bioprodutos na Amazônia. Conferência apresentada em: Seminários PPG-Biotec; 05/05/2017; Universidade Federal do Amazonas (UFAM).

BERTANIA, S.; BOURDYB, G.; LANDAUA, I.; ROBINSONC, J. C.; ESTERRED, P. H.; DEHARO, E. Evaluation of French Guiana traditional antimalarial remedies. Journal of Ethnopharmacology, 98(1-2), 45-54, 2005.

BIAVATTI, M. W., DOSSIN, D., DESCHAMPS, F. C.; LIMA, M. D. P. Análise de óleos-resinas de copaíba: contribuição para o seu controle de qualidade. Rev Bras Farmacogn, 16(2), 230-5, 2006.

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

BRAAM, Robert R.; MOED, Henk F.; VAN RAAN, Anthony FJ. Mapping of science by combined co-citation and word analysis I. Structural aspects. *Journal of the American Society for information science*, v. 42, n. 4, p. 233, 1991.

BRANDÃO MGL, MONTEMOR RLM. Sabedoria antiga em risco. *Ciencia Hoje* 42: 77-79, 2008.

BRAUN, Carla Cristine; MUELLER, Rafael Rodrigo. 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.

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

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

BUENZ, Eric J.; VERPOORTE, Rob; BAUER, Brent A. The Ethnopharmacologic Contribution to Bioprospecting Natural Products. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 2017

CAIXETA, Faise Carolina; MOTA, Abelardo Medeiros Mota. Análise da legislação aplicável no combate à biopirataria na Amazônia. *Perquirere*, 9(1):273-287, jul. 2012

CALDERON, Leonardo de Azevedo; SILVA, Luiz Hildebrando Pereira da; STÁBELI, Rodrigo Guerino. 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.

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*, vol.24, nº.2, 2014.

CANONGIA, Claudia. Synergy between competitive intelligence (CI), knowledge management (KM) and technological foresight (TF) as a strategic model of prospecting—The use of biotechnology in the development of drugs against breast cancer. *Biotechnology Advances*, v. 25, n. 1, p. 57-74, 2007.

CASADO, Frank Leonardo; MAIRESE SILUK, Julio Cezar; VENTURINI ZAMPIERI, Nilza Luiza. Universidade empreendedora e desenvolvimento regional sustentável: proposta de um modelo. *Revista de Administração da Universidade Federal de Santa Maria*, v. 5, 2012.

CASTELLS, Manuel; MAJER, Roneide Venâncio; GERHARDT, Klauss Brandini. *A sociedade em rede*. Portugal: Fundação Calouste Gulbenkian, 2002.

- CARAYANNIS, Elias G.; BARTH, Thorsten D.; CAMPBELL, David FJ. The Quintuple Helix innovation model: global warming as a challenge and driver for innovation. *Journal of Innovation and Entrepreneurship*, v. 1, n. 1, p. 2, 2012.
- CARVALHO, W.A.; CARVALHO, R.D.S.; RIOS-SANTOS, F. Analgésicos Inibidores Específicos da Ciclooxigenase-2: Avanços Terapêuticos. *Rev Bras Anestesiologia*, v.54, n.3, p. 448-464, 2004.
- Carvalho, A. C., Balbino, E. E., Maciel, A., & Perfeito, J. P. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. *Rev Bras Farmacogn*, 18(2), 314-319, 2008
- CLARK, Burton R. Pursuing the entrepreneurial University. *INNOVATION AND ENTREPRENEURIALISM IN THE UNIVERSITY INOVAÇÃO E EMPREENDEDORISMO NA UNIVERSIDADE*, p. 15, 2006.
- CLEMENT, Charles 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.
- CLEMENT, C. R.; VAL, A. V.; OLIVEIRA, J. A. O desafio do desenvolvimento sustentável na Amazônia. *T&C da Amazônia*. Ano 1, n. 3, 2003
- CHASTON, Ian. Knowledge management systems and open innovation in second tier uk universities. *Australian Journal of Adult Learning*, v. 52, n. 1, p. 153, 2012.
- CHAVES, Maria do Perpétuo Socorro Rodrigues; RODRIGUES, Débora Cristina Bandeira. Desenvolvimento sustentável: limites e perspectivas no debate contemporâneo. *Interações, Campo Grande*, v. 8, n. 13, 2016.
- CHAVES, M. P. S R. Inovação em Saúde. Palestra apresentada em Seminários da PPG-Cirurgia; 2016; Universidade Federal do Amazonas (UFAM)
- COBO, M. J.; LÓPEZ-HERRERA, A. G.; HERRERA-VIEDMA, E.; HERRERA, F. Science mapping software tools: Review, analysis, and cooperative study among tools. *Journal of the American Society for Information Science and Technology*, 62(7), 1382-1402, 2011.
- COHEN, Fredric J. Macro trends in pharmaceutical innovation. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 4, n. 1, p. 78, 2005.
- CORDELL, Geoffrey A. Biodiversity and drug discovery—a symbiotic relationship. *Phytochemistry*, v. 55, n. 6, p. 463-480, 2000.
- COSTA, Ulisses Carlo Moura da Silva Bezerra de. Caracterização e uso de métodos de separação para autenticidade de óleos de copaíba. Monografia (Graduação em Química). Universidade de Brasília (UNB), 2017
- 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.
- DE LIMA, J. P.S.; PINHEIRO, M. L. B.; SANTOS, A. M.G.; PEREIRA, J. L.S.; SANTOS, D. M. F.; BARISON, A.; SILVA-JARDIM, I.; COSTA, E. V. In Vitro

Antileishmanial and Cytotoxic Activities of *Annona mucosa* (Annonaceae). *Revista Virtual de Química*, v. 4, n. 6, 2012.

DIDONET, Adriano A.; FERRAZ, Isolde Dorothea Kossmann. O comercio de frutos de tucumã (*Astrocaryum aculeatum* G. Mey) nas feiras de Manaus. *Revista Brasileira de Fruticultura*, v.36, 2014.

DOSI, Giovanni. *Innovation, organization and economic dynamics: selected essays*. Estados Unidos: Edward Elgar Publishing, 2000.

EDER, Jörg; SEDRANI, Richard; WIESMANN, Christian. The discovery of first-in-class drugs: origins and evolution. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 13, n. 8, p. 577, 2014.

European Medicines Agency - EMEA. ICH Topic S 7 A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals. Londres: EMEA, 2001. Disponível em: <http://www.ich.org/products/guidelines/safety/safety-single/article/safety-pharmacology-studies-for-human-pharmaceuticals.html> Acesso em: 12/09/2018

European Medicines Agency - EMEA. ICH Topic M 3 (R2) Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals Londres: EMEA, 2008. Disponível em: <http://www.ich.org/products/guidelines/safety/safety-single/article/safety-pharmacology-studies-for-human-pharmaceuticals.html> Acesso em: 12/09/2018

Euromonitor International. Mercado de beleza cresceu 42,5% na América Latina. (2018). Disponível em: <https://www.cosmeticinnovation.com.br/mercado-de-beleza-cresceu-425-na-america-latina/> Acesso em: 26/11/2018

ETZKOWITZ, Henry. *The triple helix: university-industry-government innovation in action*. Routledge, 2008.

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, Alexandre Rodrigues. *Viagem filosófica pelas capitânicas do Grão Pará, rio Negro, Mato Grosso e Cuiabá, 1783-1792*. Rio de Janeiro: Conselho Federal de Cultura, 2016.

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

FIELD, M.C.; HORN, D.; FAIRLAMB, A. H.; FERGUSON, M. A. J.; GRAY, D. W.; READ, K. D.; RYCKER, M.; TORRIE, L. S.; WYATT, P. G.; WYLLIE, S.; GILBERT, I. H. Anti-trypanosomatid drug discovery: an ongoing challenge and a continuing need. *Nature Reviews Microbiology*, v. 15, n. 4, p. 217, 2017.

FILOCHE, Geoffroy. Biodiversity Fetishism and Biotechnology Promises in Brazil: From Policy Contradictions to Legal Adjustments. *The Journal of World Intellectual Property*, v. 15, n. 2, p. 133-154, 2012.

FREEMAN, Christopher. Inovação e ciclos longos de desenvolvimento. *Ensaio FEE*, v. 5, n. 1, p. 5-20, 1984.

FREITAS, Aline Carvalho. Estudo químico, biológico e quimiosistemático do caule de *Spathelia excelsa* (Rutaceae). Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal do Amazonas. Manaus, 2008

FULGÊNCIO, Caio. 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. 2017

FUTAMURA, Yushi; YAMAMOTO, Kai; OSADA, Hiroyuki. Phenotypic screening meets natural products in drug discovery. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, v. 81, n. 1, p. 28-31, 2017.

GALLOPIN, Gilberto Carlos. Indicators and their use: information for decision-making. *Scope-scientific committee on problems of the environment international council of scientific unions*, v. 58, p. 13-27, 1997.

GARFIELD, Eugene. Mapping science in the Third World. *Science and public policy*, v. 10, n. 3, p. 112-127, 1983.

GOMES, Myller Augusto Santos; PEREIRA, Fernando Eduardo Canziani. 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.

GONÇALVES, S. Parceria pode destravar funcionamento do Centro de Biotecnologia da Amazônia, o CBA. *A Crítica*. 2018. Disponível em: <<https://www.acritica.com/channels/manaus/news/parceria-pode-destravar-funcionamento-do-centro-de-biotecnologia-da-amazonia>>. Acesso em: 20 dez. 2018

HADDAD, Evelyn Witt. Inovação tecnológica em Schumpeter e na ótica neoschumpeteriana. Trabalho de Conclusão de curso (Graduação em ciências econômicas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

HANSSON, F. Science parks as knowledge organizations-the “ba” in action?. *European Journal of Innovation Management*, v. 10, n. 3, p. 348-366, 2007.

HARVEY, Alan L. Natural products in drug discovery. *Drug discovery today*, v. 13, n. 19-20, p. 894-901, 2008.

HE, Qin. Knowledge discovery through co-word analysis. *Library Trends*, p133-160 1999.

HENRIQUE, M. C. Estudo sobre a atividade química e atividade biológica das cascas de *Aspidosperma desmanthum* e *A. vargasii* (*Apocynaceae*). Dissertação de Mestrado (Mestrado em química). Universidade Federal do Amazonas, Manaus 2007.

HERCULANO, Francisco Elno Bezerra. Produção industrial de cosméticos: o protagonismo da biodiversidade vegetal da Amazônia. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2013

HOMMA, Alfredo Kingo Oyama. O extrativismo do óleo essencial de pau-rosa na Amazônia. Belém: Embrapa Amazônia Oriental, 2003

Huang, R. L., Chen, C. C., Huang, Y. L., Ou, J. C., Hu, C. P., Chen, C. F., & Chang, C. (1998). Anti-tumor effects of d-dicentrine from the root of *Lindera megaphylla*. *Planta medica*, 64(03), 212-215, 1998.

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.

Huang, M. H., & Chen, D. Z. How can academic innovation performance in university–industry collaboration be improved?. *Technological Forecasting and Social Change*, 123, 210-215, 2016.

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/2018/index.asp> . Acesso em: nov. 2018.

INOMATA, S. O.; INOMATA, D. O.; FREITAS, C. E. C. Análise bibliométrica acerca da pesca de tucunaré *Cichla spp.* em reservatórios brasileiros: um estudo exploratório nas bases de dados Scopus e Web of Science. *Scientia Amazonia*, v. 5, n.2, p. 40-53, 2016.

INOMATA, Danielly Oliveira. Redes colaborativas em ambientes de informação: uma análise dos fluxos de informação. Tese (Doutorado em Ciência da Informação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2017

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE - ICH. GUIDANCE ON NONCLINICAL SAFETY STUDIES FOR THE CONDUCT OF HUMAN CLINICAL TRIALS AND MARKETING AUTHORIZATION FOR PHARMACEUTICALS M3(R2). 2009. Disponível em: <http://www.ich.org/products/guidelines/safety/safety-single/article/guidance-on-nonclinical-safety-studies-for-the-conduct-of-human-clinical-trials-and-marketing-author.html> Acesso em: 12/09/2018

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

KATSUNO, K.; BURROWS, J. N.; DUNCAN, K.; VAN HUIJSDUIJNEN, R. H.; KANEKO, T.; KITA, K.; MOWBRAY, C. E.; SCHMATZ, D.; WARNER, P.; SLINGSBY, B. T. Hit and lead criteria in drug discovery for infectious diseases of the developing world. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 14, n. 11, p. 751, 2015.

KESERŰ, György M.; MAKARA, Gergely M. Hit discovery and hit-to-lead approaches. *Drug discovery today*, v. 11, n. 15-16, p. 741-748, 2006

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

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; MITCHELL, R. N. *Patologia Básica*. 8a. edicao. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008

LANCKER, Elly; NIJKAMP, Peter. A policy scenario analysis of sustainable agricultural development options: a case study for Nepal. *Impact Assessment and Project Appraisal*, v. 18, n. 2, p. 111-124, 2000.

LIMA, Susane Patrícia Melo. 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

LIMA, Jocimar Lanes. 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. Dissertacao (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica), Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2015.

LIMA, J P S. Avaliação da atividade leishmanicida de *Annona mucosa*, *Annona sericea* e *Ephedranthus amazonicus* frente a *Leishmania amazonensis*, *L. braziliensis* e *L. guyanensis*. Tese (Doutorado em Biotecnologia) Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2012

LIMA, P. G. C.; FERREIRA, M. C.; SANTOS, R. Perspectives on Medicinal Plants in Public Markets across the Amazon: A Review. *Economic botany* v. 70, n 1, 64-78, 2016.

LIRA, Talita de M. & CHAVES Ma. do Pe. Socorro Rodrigues. **Comunidades ribeirinhas na Amazônia: organização sociocultural e política**, Revista Interações, 2015

LOUREIRO, João de Jesus Paes. *Cultura amazônica: uma poética do imaginário*. Belém: Cejup, 1995.

LOURENZANI, A. E. B. S.; LOURENZANI, Wagner Luiz; BATALHA, Mario Otávio. Barreiras e oportuniades na comercialização de plantas medicinais provenientes da agricultura familiar. *Informações Econômicas*, v. 34, n. 3, p. 15-25, 2004.

MA, J.; WANG, X.; ZHU, D.; ZHOU, X. Analysis on patent collaborative patterns for emerging technologies: a case study of nano-enabled drug delivery. *International Journal of Technology Management*, 69(3-4), 210-228, 2015.

MACIEL, M. A. M.; PINTO, A. C.; VEIGA, J. V.; GRYNBERG, N. F.; ECHEVARRIA, A. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. *Química nova*, 25(3), 429-438, 2002.

MEDEIROS, R.; OTUKI, M. F.; AVELLAR, M. C. W.; CALIXTO, J. B. Mechanisms underlying the inhibitory actions of the pentacyclic triterpene α -amyrin in the mouse skin inflammation induced by phorbol ester 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *European Journal of Pharmacology*, v. 559, n. 3, p. 227-235, 2007.

MELO, André Cristiano Ailva; MOREIRA, Bruna Brandão; DE MATTOS ALENCAR, Evander Dayan. ANÁLISE DE DESEMPENHO LOGÍSTICO DAS CADEIAS PRODUTIVAS DE PRODUTOS FLORESTAIS NÃO MADEIREIROS ORIUNDOS DA REGIÃO AMAZÔNICA. Revista Traços, v. 12, n. 26, 2017.

MICHILES, Ronaldo José. A CADEIA PRODUTIVA DO GUARANÁ: Um Estudo com o Guaraná no Município de Maués. Tese (Doutorado em Biotecnologia). UFAM, 2010.

MIGUEL, Laís Mourão. A Biodiversidade na indústria de cosméticos: contexto internacional e mercado brasileiro. Tese (Doutorado em Geografia). USP, 2012.

MONTOIA, Andreia. 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

MOTA, Teresa Lenice Nogueira da Gama. Interação universidade-empresa na sociedade do conhecimento: reflexões e realidade. Ciência da Informação, v. 28, n. 1, 2013.

NOGUEIRA, Renata Campos; DE CERQUEIRA, Harley Ferreira; SOARES, Milena Botelho Pereira. Patenting bioactive molecules from biodiversity: the Brazilian experience. Expert Opinion on Therapeutic Patents, v. 20, n. 2, p. 145-157, 2010.

NOGUEIRA, Marinez Gil. **Biotecnologia, conhecimentos tradicionais e sustentabilidade: as perspectivas da inovação no Amazonas**. EDUA, Editora da Universidade Federal do Amazonas, 2013.

NOSENGO, Nicola. A extinção dos tecnossauros. Campinas: Editora Unicamp, 2008

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

ODONNE, G., HOUEL, E., BOURDY, G.; STIEN, D. Treating leishmaniasis in Amazonia: A review of ethnomedicinal concepts and pharmaco-chemical analysis of traditional treatments to inspire modern phytotherapies. Journal of ethnopharmacology, 199, 211-230, 2017.

PAGE, C.; CURTIR, M.; SUTTER, M.; WALKER.; HOFFMAN. 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, 1980. p. 107-123.

PAVLOV V. A.; TRACEY, K. J. Controlling inflammation: the cholinergic antiinflammatory pathway. Biochemical Society Transactions, v. 34, p. 1037-1040, 2006.

PEDROLLO, C. T., KINUPP, V. F., SHEPARD JR, G.; HEINRICH, M. Medicinal plants at Rio Jauaperi, Brazilian Amazon: ethnobotanical survey and environmental conservation. *Journal of ethnopharmacology*, 186, 111-124, 2016.

PEDROZO, E. Á.; DA SILVA, T. N.; DA SILVA SATO, S. A.; OLIVEIRA, N. D. A. Produtos Florestais Não Madeiráveis (PFNMs): as filiares do açaí e da castanha da Amazônia. *Revista de Administração e Negócios da Amazônia*, 3(2), 88-112, 2017.

PENNA, Gerson. 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

Protocolo de Nagoia sobre acesso a recursos genéticos e repartição justa e equitativa dos benefícios derivados de sua utilização à Convenção sobre Diversidade Biológica. / Secretariado da Convenção sobre Diversidade Biológica e Ministério do Meio Ambiente. Brasília: DPG/SBF/MMA, 2014

RALPH, Ana Carolina Lima. Avaliação do potencial citotóxico da biflorina em células de melanoma humano com diferentes padrões genéticos. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal do Amazonas, 2014

RAMAN, Arjun S.; WHITE, K. Ian; RANGANATHAN, Rama. Origins of allosterity and evolvability in proteins: a case study. *Cell*, v. 166, n. 2, p. 468-480, 2016.

REÁTEGUI, R., POMA, A., BENÍTEZ, S.; RODRÍGUEZ, G.. Sistema de memoria organizacional para centros I+ D de una institución de educación superior. *Revista Electrónica "Actualidades Investigativas en Educación"*, v. 15, n. 2, 2015.

RIDLEY, Mark. Evolução. Porto Alegre: Artmed, 2009.

RITTER, M. R. et al. Bibliometric analysis of ethnobotanical research in Brazil (1988-2013). *Acta Botanica Brasilica*. v. 29, n. 1, p. 113-119, 2015.

ROHDE, Laura. 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

RUDIGER, André Luis. Estudo fitoquímico e citotóxico de Oleorresinas de Burseraceae. Tese (Doutorado em Química). Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Manaus, 2012.

SANTOS, Cássia Dias; VALENTIM, Marta Lúcia Pomim. As interconexões entre a gestão da informação e a gestão do conhecimento para o gerenciamento dos fluxos informacionais. *Perspectivas em gestão & Conhecimento*, p. 19-33, 2014.

SANTOS, A. L. M. dos. Estudo químico e biológico de *Cyperus rotundus* aclimatada no Amazonas. Tese (Doutorado em Química) Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2014

SAMPAIO, Patrícia Maria Melo. Espelhos partidos: etnia, legislação e desigualdade na Colônia. Manaus: EDUA, 2012.

SALATI, E.; SANTOS, A.A.; LOVEJOY, T.E.; KLABIN, I. Porque salvar a floresta Amazônica. Manaus: INPA, 1998.

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

SALINERO, M. C.; MICHALSKI, Fernanda. Implications of Scientific Collaboration Networks on Studies of Aquatic Vertebrates in the Brazilian Amazon. Plos One, v. 11, n. 6, 2016.

SANTOS, Maria Clara Bottino Gonçalves. Estratégias tecnológicas em transformação: um estudo da indústria farmacêutica brasileira. Dissertação (Mestrado em Engenharia da Produção) - Universidade Federal de São Carlos. São Carlos, 2010.

SANTOS, Cristina d'Urso de Souza Mendes. Visão de futuro para produção de antibióticos: tendências de pesquisa, desenvolvimento e inovação. Tese (Doutorado) - Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2014.

SCHUMPETER, Joseph; BACKHAUS, Ursula. The theory of economic development. Boston: Springer, p. 61-116, 2003.

SHAHBUDIN, Amirul Shah Md; NEJATI, Mostafa; AMRAN, Azlan. Sustainability-based knowledge management performance evaluation system (SKMPES): linking the higher learning institutes with the bottom billions. African Journal of Business Management, v. 5, n. 22, p. 8843, 2011.

SHANLEY P, ROSA NA. Conhecimento em erosão: um inventário etnobotânico na fronteira de exploração da Amazônia oriental. Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi 1(1), 147–171, 2005.

SHIH, Meng-Jung; LIU, Duen-Ren; HSU, Ming-Li. Discovering competitive intelligence by mining changes in patent trends. Expert Systems with Applications, v. 37, n. 4, p. 2882-2890, 2010.

SILVA, E. C. C. D.; AMORIM, R. C. D. N.; TADEI, W. P.; POHLIT, A. M. Gram-scale isolation of isobrucein B and neosergeolide from *Picrolemma sprucei* Hook. f. *Acta Amazonica*, 39(1), 229-231, 2009

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

SILVA, Ederly Santos. 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. Tese (Doutorado em Biotecnologia). Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Manaus, 2011

SILVA, D. W., CLAUDINO, L. S., OLIVEIRA, C. D., MATEI, A. P., KUBO, R. R. Extrativismo e desenvolvimento no contexto da Amazônia brasileira. *Desenvolvimento e Meio Ambiente*, 38, 2016

SILVA, Ingrid Reis da. Caracterização de compostos antimicrobianos produzidos por *Streptomyces* sp. Tese (Doutorado em Biotecnologia). Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Manaus, 2016

SIMONETTI, P. A. do C.; SOUZA, C. da M. de; PEREIRA, S. A.; FREITAS, S. S. 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. Gestão da inovação: abordagem teórico-prático na Amazônia. MANAUS: FUA, 2017

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

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

SMITH, Caitlin. Drug target validation: Hitting the target. *Nature*, v. 422, n. 6929, p. 341, 2003

Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases -TDR. HANDBOOK NON-CLINICAL SAFETY TESTING. GENEVA: TDR, 2004. Disponível em: <http://www.who.int/tdr/publications/training-guideline-publications/handbook-non-clinical-safety-testing/en/> Acesso em: 12/09/2004

SOUZA, Ivan Domicio da Silva; ALMEIDA, Tuanny Leite; TAKAHASHI, Vania Passarini. 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.

SOUZA, Cleiton Mota de.; PEREIRA, Sammy Aquino.; SIMONETTI, Paulo Alexandre.; FREITAS, Simone Santos de. 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, Cleiton da Mota de. A Amazônia nas publicações científicas: mapeando temáticas e atores. 2018. 100f. Dissertação (Mestrado em Ciência da informação), Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2012.

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 2017

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.

TAYLOR, W. Andrew; WRIGHT, Gillian H. Organizational readiness for successful knowledge sharing: Challenges for public sector managers. *Information resources management journal*, v. 17, n. 2, p. 22, 2004.

TEIXEIRA, Patrícia. Por falta e desacordo, Hospital Boldrini precisa importar quatro medicamentos para câncer. *G1 Campinas e Região*. Campinas, 04/01/2018. Disponível em: <<https://g1.globo.com/sp/campinas-regiao/noticia/por-falta-e-desacordo-hospital-boldrini-precisa-importar-quatro-medicamentos-para-cancer.ghtml>>. Acesso em: 07/11/2018.

TERRA, Branca Regina Cantisano. A pesquisa em engenharia de produção na universidade empreendedora—uma proposta metodológica no modelo da Hélice Tríplice. *XXVI ENEGEP*, 2006.

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

TONG, Carl H.; TONG, Lee-Ing; TONG, James E. The Vioxx recall case and comments. *Competitiveness Review: An International Business Journal*, v. 19, n. 2, p. 114-118, 2009.

THOMSON REUTERS. Clarivate analytics. 2014.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS. Histórico. Disponível em: https://ufam.edu.br/?option=com_content&view=article&id=132&Itemid=105. Acesso em: 05 de mai. 2018

VALENTE, Luciano. Hélice tríplice: metáfora dos anos 90 descreve bem o mais sustentável modelo de sistema de inovação. *Conhecimento & Inovação*, v. 6, n. 1, p. 6-9, 2010

VASCONCELOS, R. M. Conhecendo a nova lei de acesso ao patrimônio genético e conhecimento tradicional (Lei nº13. 123, de 20 de maio de 2015. *Conselho Federal de Biologia*, Brasília, v. 9, 2015.

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 JUNIOR, Valdir F.; PINTO, Angelo C.. O Gênero *Copaifera* L. *Quím. Nova*, São Paulo , v. 25, n. 2, p. 273-286, 2002

VEIGA JR., Valdir F.; PATITUCCI, Maria Lucia; PINTO, Angelo 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, Dec. 1997 .

VEIGA-JR, V.F.; ZUNINO, L.; CALIXTO, J.B.; PATITUCCI, M.L.; PINTO, A.C. Phytochemical and antioedematogenic studies of commercial copaiba oils available in brazil. *Phytother. Res.*, v. 15, p. 476-480, 2001.

VERBEEK, A.; DEBACKERE, K.; LUWEL, M.; ZIMMERMANN, E. 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.

VILHA, Anapátricia Morales; QUADROS, Ruy. 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.

YANAI, A. E. Patentes de produtos naturais amazônicos: análise do impacto da inovação tecnológica mundial. 2012. 154 f. Dissertação (Mestrado em Ciência, Tecnologia e Sociedade)-Centro de Educação e Ciências Humanas, Universidade Federal de São Carlos. São Carlos, 2012.

WENG, Jing-Ke; PHILIPPE, Ryan N.; NOEL, Joseph P. The rise of chemodiversity in plants. *Science*, v. 336, n. 6089, p. 1667-1670, 2012.

WENG, Jing-Ke. The evolutionary paths towards complexity: a metabolic perspective. *New Phytologist*, v. 201, n. 4, p. 1141-1149, 2014.

ZHENG, B. C. The earliest monograph on pharmaceuticals in China. *Journal of Tradition Chinese Medicine*, v. 8, p. 75-76, 1988

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Non Clinical Safety Testing. Geneva: TDR/WHO, 2004.

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

ZAQUEO, Kayena Delaix. 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.

Apêndice A

Tabela 1 - Portfólio das 77 substâncias e suas respectivas T&D

Código	Substância	Referência da tese ou dissertação
1	Friedelina + Friedelanol	LIMA, R A. Estudo químico das cascas de Maytenus guianensis klotzsch ex reissek e o seu potencial antimicrobiano. Tese (Doutorado em Biodiversidade e Biotecnologia) Universidade Federal de Rondônia, Porto Velho, 2016
2	Friedelina	
3	Tingenina b + Tingenona	
4	Biflorina	RALPH, Ana Carolina Lima. Avaliação do potencial citotóxico da biflorina em células de melanoma humano com diferentes padrões genéticos. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2014
		BARBOSA, Gleyce dos Santos. Atividade anticâncer da biflorina em Células tumorais gástricas. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2012.
5	α - β - Amirina	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
		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
6	α - β - Amirina cetilada	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
7	α - β - Amirona	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
		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
8	Breina + Maniladiol	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
9	4-Nerolidilcatecol	SILVA,L. F. R. Identificação de potenciais novos antimaláricos a partir de produtos naturais de plantas amazônicas, e seus derivados: estudos in vitro, in vivo e de mecanismo de ação. Tese (Doutorado em Biotecnologia) Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2014

		NOGUEIRA K. L. Síntese e avaliação da atividade antimalárica in vitro e in vivo, citotoxicidade e toxicidade aguda de derivados semissintéticos de 4-nerolidilcatecol . Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2016
10	1,2-o,o-diacetil 4-nerolidilcatecol	SILVA,L. F. R. Identificação de potenciais novos antimaláricos a partir de produtos naturais de plantas amazônicas, e seus derivados: estudos in vitro, in vivo e de mecanismo de ação . Tese (Doutorado em Biotecnologia) Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2014
		NOGUEIRA K. L. Síntese e avaliação da atividade antimalárica in vitro e in vivo, citotoxicidade e toxicidade aguda de derivados semissintéticos de 4-nerolidilcatecol . Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2016
11	1,2-o,odipropanoil 4-nerolidilcatecol	NOGUEIRA K. L. Síntese e avaliação da atividade antimalárica in vitro e in vivo, citotoxicidade e toxicidade aguda de derivados semissintéticos de 4-nerolidilcatecol . Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2016
12	1,2-o,o- diacetil – 10',6'-diepoxil 4-nerolidilcatecol	NOGUEIRA K. L. Síntese e avaliação da atividade antimalárica in vitro e in vivo, citotoxicidade e toxicidade aguda de derivados semissintéticos de 4-nerolidilcatecol . Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2016
13	Esclerotiorina	SILVA, Ingrid Reis da. Caracterização de compostos antimicrobianos produzidos por Streptomyces sp. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2016
14	Zerumbona	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
15	Liriodenina	LIMA, J P S. Avaliação da atividade leishmanicida de Annona mucosa, Annona sericea e Ephedranthus amazonicus frente a Leishmania amazonensis, L. braziliensis e L. guyanensis . Tese (Doutorado em Biotecnologia) Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2012
		ALENCAR, D. C. Perfil alcaloídico de anonáceas do campus da UFAM e estudo fitoquímico e biológico de Ephedranthus amazonicus r. e. fries (Annonaceae) . Dissertação (Mestrado em Química) Univeridade Federal do Amazonas, Manaus, 2010
16	Isobruceína B	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.
17	Neosergeolida	
18	Ácido Oleanólico	MARTINS D. Estudo químico e biológico de Duroia machophylla

19	9-metoxi-3-isoajmalicina + 9-metoxi-19-epi-3-isoajmalicina	Huber (Rubiaceae) . Tese (Doutorado em Biotecnologia) Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2014
20	10-metoxi-19-epi-3-isoajmalicina	
21	10-metoxi-ajmalicina	
22	10metoxi-3-isorauniticina	
23	Andirobina	SILVA, L. F. R. Identificação de potenciais novos antimaláricos a partir de produtos naturais de plantas amazônicas, e seus derivados: estudos in vitro, in vivo e de mecanismo de ação. Tese (Doutorado em Biotecnologia) Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2014
24	6 α -acetoxigedunina	
25	6 alfa hidroxideacetilgedunina	
26	Actinomicina D	SILVA, Ingrid Reis da. Caracterização de compostos antimicrobianos produzidos por Streptomyces sp. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2016
27	3-o-metil loniflavona	JEFFREYS M. F. Estudo químico e biológico das folhas de <i>Piranhea trifoliata</i> baill e de seus fungos endofíticos. Tese (Doutorado em Biotecnologia) Universidade Federal do Amazonas, 2016
28	7,4'' dimentilamentoflavona	
29	7-hidroxi-6-metoxicumarina	
30	3-metoxi-2-oxa-4,10b-diaza-1,3,6a,10c-tetrahydroflorantano-3,5-diol	FERNANDES, N. S. Investigação de alcaloides de Lauraceae da Amazônia como tratamento para Tripanosomíase e Leishmaniose: avaliação fenotípica e busca de alvos moleculares. Tese (Doutorado em Biotecnologia) Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2017
31	Ácido Copálico	VARGAS, F. de S. Atividades biológicas de terpenos de óleos de Copaíba (<i>Copaifera</i> spp. – Fabaceae). Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2013
32	Ácido Hardwickiico	
33	3-hidróxi-copálico	
34	3-acetóxi-copálico	
35	Ácido caurenóico	
36	Colávico-15-metil éster	
37	7-hidroxinordicentrina	OLIVEIRA, Rodolfo Nascimento de. Estudo fitoquímico e investigação da atividade citotóxica das cascas do caule de <i>Duguetia surinamensis</i> (Annonaceae). Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Amazonas. Manaus, 2017
38	Duguetina	
39	Dicentrina	
40	Metoxigeraniina	BITTENCOURT, P. S. T. Perfil químico, atividade anti-inflamatória e antioxidante das cascas dos frutos de <i>Libidibia ferrea</i>. Dissertação (Mestrado em Química)- Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2017
41	7-hidroxicalameneno	SOUZA, A. A. Princípios Antimaláricos de <i>Croton cajucara</i> Benth.(<i>Euphorbiaceae</i>). Dissertação (Mestrado em Química) Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2016.
42	Cajucarina	
43	Ent-caur-16-en-7-o-glucopiranosideo	ALENCAR, D. C. Estudo químico e biológico de <i>Xylopiá excellens</i> e <i>Xylopiá benthamii</i> (Annonaceae). Tese (Doutorado em Química) Univeridade Federal do Amazonas, Manaus, 2015
44	4-hidroxilonchocarpina	CURSINO, Lorena Mayara de Carvalho. Estudo fitoquímico e bioatividade de <i>Diplotropis purpurea</i> e <i>Deguelia duckeana</i>. Tese (Doutorado em Química) Universidade Federal do Amazonas, 2015.
45	4-hidroxiisolonchocarpina	
46	Desidro- α -lapachona	MELO, L. E. S.. Estudo químico de resíduos madeireiros de <i>Tabebuia</i>

47	Desidro-iso- α -lapachona	<i>serratifolia</i> (Vahl) G. Nicholson, <i>Acacia mangium</i> Willd. e <i>Dipteryx polyphylla</i> Huber. Tese (Doutorado em Química) Universidade Federal do Amazonas, 2016.
48	Lapachona	
49	Paulownina	
50	3,4',7,8-tetrahidroxiflavona	
51	Gacinielliptona fc	CASTELO, Karen Farias Alves et al. Estudo químico dos extratos ativos de bacuri (<i>Platonia insignis</i>) . Dissertação (Mestrado em Química) Universidade Federal do Amazonas, 2018.
52	Morelloflavona	
53	4-metoxi-11,12-metilenodioxo-6-trans-estiril-piran-2-ona	SILVA, Y. C. Estudo de marcadores em espécies de <i>Aniba</i> (<i>Lauraceae</i>) bioativas da Amazônia . Dissertação (Mestrado em Química) Universidade Federal do Amazonas, 2018.
54	Rel-(6r, 7s, 8s, 5's)-4'-metoxi-8-(11, 12-dimetoxifenil-7-[6-(4 metoxi-2-piranyl)]-6-(e)-estiril- 1'-oxabicyclo [4,2,0] octa-4'-en-2'-ona	
55	Aspidocarpina	HENRIQUE, M. C. Estudo sobre a atividade química e atividade biológica das cascas de <i>Aspidosperma desmanthum</i> e <i>A. vargasii</i> (<i>Apocynaceae</i>) . Dissertação de Mestrado (Mestrado em química). Universidade Federal do Amazonas, Manaus 2007.
56	Elipticina	HENRIQUE, M. C. Estudo sobre a atividade química e atividade biológica das cascas de <i>Aspidosperma desmanthum</i> e <i>A. vargasii</i> (<i>Apocynaceae</i>) . Dissertação de Mestrado (Mestrado em química). Universidade Federal do Amazonas, Manaus 2007.
		MONTOIA, Andreia. Semi-síntese de derivados da elipticina e atividade antimalárica de isolados e infusões de <i>Aspidosperma vargasii</i> . Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal do Amazonas. Manaus, 2013
		SILVA, L. F. R. Identificação de potenciais novos antimaláricos a partir de produtos naturais de plantas amazônicas, e seus derivados: estudos <i>in vitro</i>, <i>in vivo</i> e de mecanismo de ação . Tese (Doutorado em Biotecnologia) Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2014
57	N-metiltetrahydroelipticina	HENRIQUE, M. C. Estudo sobre a atividade química e atividade biológica das cascas de <i>Aspidosperma desmanthum</i> e <i>A. vargasii</i> (<i>Apocynaceae</i>) . Dissertação de Mestrado (Mestrado em química). Universidade Federal do Amazonas, Manaus 2007.
58	Desacetilspathelina	FREITAS, A. C. Estudo químico, biológico e quimiosistemático do caule de <i>Spathelia excelsea</i> (<i>Rutaceae</i>) . Dissertação (Mestrado em Química) Universidade Federal do Amazonas, Manaus 2008.
59	Vismina	MOURA, D. F. Contribuição ao estudo botânico, químico e farmacológico de plantas medicinais da Amazônia contra <i>Leishmania</i> sp. Dissertação (Mestrado em Química) Universidade Federal do Amazonas, Manaus 2008.
60	Ferruginina	

61	O-metilmoschatolina	ALENCAR, D. C. Perfil alcaloídico de anonáceas do campus da UFAM e estudo fitoquímico e biológico de <i>Ephedranthus amazonicus</i> r. e. fries (<i>Annonaceae</i>) . Dissertação (Mestrado em Química) Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2010
62	Isomoschatolina	
63	Glandicolina b	KOOLEN, Hector Henrique Ferreira. Metabolismo secundário de fungos Endofíticos associados às plantas <i>strychnos cf. toxifera</i> (<i>Loganiaceae</i>) e <i>mauritia flexuosa</i> (<i>arecaceae</i>) . Dissertação (Mestrado em Química) Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2011.
64	Ciclo-(glicil-l-tirosil) 4,4-dimetilalil éter	
65	7,9-dibromo-elipticina + 7-bromo-elipticina	MONTAIA, Andreia. Semi-síntese de derivados da elipticina e atividade antimalárica de isolados e infusões de <i>Aspidosperma vargasii</i> . Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal do Amazonas. Manaus, 2013
66	2-metil-1, 2, 3,4-tetraidroelipticina	
67	Nitroelipticina	
68	Acetato de lupeol	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
69	Austdiol	MARCON, E. L. Fungos endofíticos de <i>Piper Pelatum</i> e <i>Peperomia Pellucida</i>: caracterização metabólitos secundários e atividades biológicas . Tese (Doutorado em Química) Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2013.
70	19,20-epoxicitocalasina q	
71	d-Manitol	SANTOS, A. L. M. Estudo químico e biológico de <i>Cyperus rotundus</i> l. aclimatada no Amazonas . Tese (Doutorado em Química) Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2014.
72	Luteolina	
73	Ácido ferúlico	
74	Ácido betulínico	CARMO, D. F. M. Investigação química e farmacológica de espécies vegetais da região Amazônica contra a Malária . Tese (Doutorado em Química) Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2014.
75	Betulina	
76	Esterigmatocistina	ALMEIDA, M. F. O. Estudos químicos e biológicos de fungos endofíticos de <i>Gustavia</i> sp. Tese (Doutorado em Química) Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2014.
77	Lupeol	

Fonte: Elaboração própria, (2018).

Apêndice B1

Tabela 1- Moléculas por Organismo

Moléculas bioativas	Familia	Nome científico	Nome popular	Parte
Friedelina + friedelanol	Celastraceae	<i>Maytenus guyanensis</i>	Chichuá	Casca
Friedelina	Celastraceae	<i>Maytenus guyanensis</i>	Chichuá	Casca
Tingenina B + tingenona	Celastraceae	<i>Maytenus guyanensis</i>	Chichuá	Casca
Biflorina	Schrophulariaceae	<i>Capraria biflora L.</i>	Chá-da-terra	Raiz
a e b amirina	Burseraceae	<i>Protium paniculatum</i>	Breu	Oleoresina
a e b amirina cetilada	Burseraceae	<i>Protium paniculatum</i>	Breu	Oleoresina
a e b amirina	Burseraceae	<i>Protium paniculatum</i>	Breu	Oleoresina
Breina/maniladiol	Burseraceae	<i>Protium paniculatum</i>	Breu	Oleoresina
4-nerolidilcatecol	Piperaceae	<i>Piper peltatum</i>	Caapeba	Folhas
1,2-O,O-diacetil 4-nerolidilcatecol	Piperaceae	<i>Piper peltatum</i>	Caapeba	Folhas
1,2-O,O-dipropanoil 4-nerolidilcatecol	Piperaceae	<i>Piper peltatum</i>	Caapeba	Folhas
1,2-O,O- diacetil – 10',6'-diepoxil 4-nerolidilcatecol	Piperaceae	<i>Piper peltatum</i>	Caapeba	Folhas
Esclerotiorina	Trichocomaceae	<i>Penicillium sclerotiorum</i>		
Zerumbona	Zingiberaceae	<i>Zingiber zerumbet</i>	Gengibre	Raiz
Liriodenina	Annonaceae	<i>Annona mucosa</i>	Biribá	Folhas
Isobruceína b	Rubiaceae	<i>Picrolemma sprucei</i>	Café-rana	Caule
Neosergeolida	Rubiaceae	<i>Picrolemma sprucei</i>	Café-rana	Caule
Ácido oleanólico	Rubiaceae	<i>Duroia macrophylla</i>	Café-rana	Folhas e cascas
9-metoxi-3-isoajmalicina + 9-metoxi-19-epi-3-isoajmalicina	Rubiaceae	<i>Duroia macrophylla</i>	Café-rana	Folhas e cascas
10-metoxi-19-epi-3-isoajmalicina	Rubiaceae	<i>Duroia macrophylla</i>	Café-rana	Folhas e cascas
10-metoxi-ajmalicina	Rubiaceae	<i>Duroia macrophylla</i>	Café-rana	Folhas e cascas
10metoxi-3-isorauniticina	Rubiaceae	<i>Duroia macrophylla</i>	Café-rana	Folhas e cascas
Andirobina	Meliaceae	<i>Carapa guianensis</i>	Andiroba	Semente
6 α -acetoxigedunina	Meliaceae	<i>Carapa guianensis</i>	Andiroba	Semente
6 alfa hidroxideacetilgedunina	Meliaceae	<i>Carapa guianensis</i>	Andiroba	Semente
Actinomicina d	Streptomycetaceae	<i>Streptomycess sp</i>	-	-
3-O-metil loniflavona	Picrodendraceae	<i>Piranhea trifoliata</i>	Piranheira	Folha
7,4'' dimetilamentoflavona	Picrodendraceae	<i>Piranhea trifoliata</i>	Piranheira	Folha
7-hidroxi-6-metoxicumarina	Picrodendraceae	<i>Piranhea trifoliata</i>	Piranheira	Folha

3-metoxi-2-oxa-4,10b-diaza-1,3,6a,10c-tetrahidrofluorantano-3,5-diol	Lauraceae	<i>Aniba panurensis</i>	Louro-rosa	Folhas
Ácido copálico	Fabaceae	<i>Copaifera sp</i>	Copaiba	Oleoresina
Ácido hardwickiico	Fabaceae	<i>Copaifera sp</i>	Copaiba	Oleoresina
3-hidróxi-copálico	Fabaceae	<i>Copaifera sp</i>	Copaiba	Oleoresina
	Fabaceae	<i>Copaifera sp</i>	Copaiba	Oleoresina
3-acetóxi-copálico	Fabaceae	<i>Copaifera sp</i>	Copaiba	Oleoresina
ÁCIDO caurenóico	Fabaceae	<i>Copaifera sp</i>	Copaiba	Oleoresina
Colávico-15-metil éster	Fabaceae	<i>Copaifera sp</i>	Copaiba	Oleoresina
	Fabaceae	<i>Copaifera sp</i>	Copaiba	Oleoresina
7-hidroxinordicentrina	Annonaceae	<i>Duguetia surinamensis</i>	Araticum	Cascas
Duguetina	Annonaceae	<i>Duguetia surinamensis</i>	Araticum	Cascas
Dicentrina	Annonaceae	<i>Duguetia surinamensis</i>	Araticum	Cascas
Metoxigeraniina	Fabaceae	<i>Libidibia ferrea</i>	Jucá pau-ferro	Fruto
7hidroxicalameneno	Euphorbiaceae	<i>Croton cajucara</i>	Sacaca	Casca e folha
Cajucarina	Euphorbiaceae	<i>Croton cajucara</i>	Sacaca	Casca e folha
Ent-caur-16-en-7-O-glucopiranosideo	Annonaceae	<i>Xylopia excellens E Xylopia benthamii</i>	-	-
4hidroxilonchocarpina	Fabaceae	<i>Deguelia duckeana</i>	Timbó	Raiz
4hidroxiiisolonchocarpina	Fabaceae	<i>Deguelia duckeana</i>	Timbó	Raiz
Desidro-iso- α -lapachona	Bignoniaceae	<i>Tabebuia serratifolia</i>	Ipe amarelo	madeira
Lapachona	Bignoniaceae	<i>Tabebuia serratifolia</i>	Ipe amarelo	madeira
Paulownina	Bignoniaceae	<i>Tabebuia serratifolia</i>	Ipe amarelo	madeira
3,4',7,8-tetrahidroxiflavona	Fabaceae	<i>Acacia mangium</i>	Acacia	madeira
Gacinielliptona FC	Clusiaceae	<i>Platonia insignis Mart</i>	bacuri	frutos
Morelloflavona	Clusiaceae	<i>Platonia insignis Mart</i>	bacuri	frutos
4-metoxi-11,12-metilenodioxi-6-trans-estiril-piran-2-ona	Lauraceae	<i>Aniba panurensis</i>	louro-rosa	galhos
Rel-(6R, 7S, 8S, 5'S)-4'-metoxi-8-(11, 12-dimetoxifenil-7-[6-(4 metoxi-2-pirani)]-6-(E)-estiril-1'-oxabicyclo [4,2,0] octa-4'-en-2'-ona	Lauraceae	<i>Aniba panurensis</i>	louro-rosa	galhos
Aspidocarpina	Apocynaceae	<i>Aspidosperma desmanthum</i>	Amargoso	cascas
Elipticina	Apocynaceae	<i>Aspidosperma vargasii</i>	carapanaúba	cascas
N-metiltetrahydroelipticina	Apocynaceae	<i>Aspidosperma vargasii</i>	carapanaúba	cascas

Desacetilspatheolina	Rutaceae	<i>Spathelia excelsa</i>	Morototó	caule
Vismin	Clusiaceae	<i>Vismia cayennensis</i>	-	frutos
Ferruginina	Clusiaceae	<i>Vismia cayennensis</i>	-	frutos
O-metilmoschatolina	Annonaceae	<i>Ephedranthus amazonicus</i>	Envira dura	folhas e galhos
Isomoschatolina	Annonaceae	<i>Ephedranthus amazonicus</i>	Envira dura	folhas e galhos
Glandicolina B	Trichocomaceae	<i>Penicillium sp.</i>	endofítico da raiz de <i>Mauritia flexuosa</i>	
Ciclo-(Glicil-L-tirosil) 4,4-dimetilalil éter	Trichocomaceae	<i>Penicillium sp.</i>	endofítico da raiz de <i>Strychnos cf. toxifera</i>	
7,9-dibromo-elipticina + 7-bromo-elipticina	Apocynaceae	<i>Aspidosperma vargasii</i>	carapanaúba	cascas
2-metil-1, 2, 3,4-tetraidroelipticina	Apocynaceae	<i>Aspidosperma vargasii</i>	carapanaúba	cascas
Nitroelipticina	Apocynaceae	<i>Aspidosperma vargasii</i>	carapanaúba	cascas
Acetato de lupeol	Moraceae	<i>Brosimum parinarioides</i>	Amapá-roxo	latex
Austdiol	Nectriaceae	<i>Fusarium solani</i>	Endofítico de <i>Piper Peltatum</i> e <i>Peperomia pellucida</i>	
19,20-epoxicitocalasina Q	Nectriaceae	<i>Fusarium solani</i>	Endofítico de <i>Piper Peltatum</i> e <i>Peperomia pellucida</i>	
D-manitol	cyperaceae	<i>Cyperus rotundos</i>	tiririca	inflorescência
Luteolina	cyperaceae	<i>Cyperus rotundos</i>	tiririca	inflorescência
Ácido ferúlico	cyperaceae	<i>Cyperus rotundos</i>	tiririca	inflorescência
Ácido betulínico	Rhamnaceae	<i>Ampelozizyphus amazonicus</i>	cerveja de índio	casca ou raiz
Betulina	Rhamnaceae	<i>Ampelozizyphus amazonicus</i>	cerveja de índio	casca ou raiz
Esterigmatocistina	Trichocomaceae	<i>Penicillium chrysogenum</i>		
Lupeol		<i>Gustavia sp.</i>		galhos

Fonte: Elaboração própria, (2018).

Apêndice B2

Tabela 1 - Moléculas com iOR variável

Moléculas bioativas	Indicadores do OR				
	1	2	3	Total S	iOR
Friedelina + friedelanol	n	n	n	0	0
Friedelina	n	n	n	0	0
Tingenina b + tingenona	n	n	n	0	0
Biflorina	n	n	n	0	0
4-nerolidilcatecol	n	s	n	1	0.33333
1,2-O,O-diacetil 4-nerolidilcatecol	n	s	n	1	0.33333
1,2-O,O-dipropanoil 4-nerolidilcatecol	n	s	n	1	0.33333
1,2-O,O-diacetil – 10',6'-diepoxil 4-nerolidilcatecol	n	s	n	1	0.33333
Isobruceína b	n	n	n	0	0
Neosergeolida	n	n	n	0	0
Ácido oleanólico	n	n	n	0	0
9-metoxi-3-isoajmalicina + 9-metoxi- 19-epi-3-isoajmalicina	n	n	n	0	0
10-metoxi-19-epi-3-isoajmalicina	n	n	n	0	0
10-metoxi-ajmalicina	n	n	n	0	0
10metoxi-3-isorauniticina	n	n	n	0	0
3-O-metil loniflavona	n	n	s	1	0.33333
7,4'' dimentilamentoflavona	n	n	s	1	0.33333
7-hidroxi-6-metoxicumarina	n	n	s	1	0.33333
3-metoxi-2-oxa-4,10b-diaza- 1,3,6a,10c-tetrahydrofluorantano-3,5- diol	n	n	n	0	0
7-hidroxinordicentrina	n	n	n	0	0
Duguetina	n	n	n	0	0
Dicentrina	n	n	n	0	0
Metoxigeraniina	n	n	s	1	0.33333
7hidroxicalameneno	n	s	n	1	0.33333
Cajucarina	n	s	n	1	0.33333
Ent-caur-16-en-7-O-glucopiranosideo	n	n	n	0	0
4hidroxilonchocarpina	n	n	n	0	0
4hidroxiisolonchocarpina	n	n	n	0	0
3,4',7,8-tetrahidroxiflavona	n	s	s	2	0.66667
4-metoxi-11,12-metilenodioxo-6-trans- estiril-piran-2-ona	n	n	n	0	0

Rel-(6R, 7S, 8S, 5'S)-4'-metoxi-8-(11, 12-dimetoxifenil-7-[6-(4 metoxi-2-piranyl)]-6-(E)-estiril- 1'-oxabicyclo [4,2,0] octa-4'-en-2'-ona	n	n	n	0	0
Aspidocarpina	n	s	s	2	0.66667
Elipticina	n	n	n	0	0
N-metiltetrahydroelipticina	n	n	n	0	0
	n	n	n	0	0
Desacetilspathelina	n	n	n	0	0
Vismin	n	n	n	0	0
Ferruginina	n	n	n	0	0
O-metilmoschatolina	n	n	s	1	0.33333
Isomoschatolina	n	n	s	1	0.33333
7,9-dibromo-elipticina + 7-bromo-elipticina	n	n	n	0	0
2-metil-1, 2, 3,4-tetraidroelipticina	n	n	n	0	0
Nitroelipticina	n	n	n	0	0
Acetato de lupeol	n	s	s	2	0.66667
D-manitol	n	s	n	1	0.33333
Luteolina	n	s	n	1	0.33333
Ácido ferúlico	n	n	n	0	0
Ácido betulínico	n	n	n	0	0
Betulina	n	n	n	0	0
Lupeol	n	s	n	1	0.33333

Fonte: Elaboração própria, (2018).

Apêndice C

Tabela 1 - iETD de todas as moléculas em detalhes

Moléculas bioativas	Atividade	Indicadores																								TOTAL (S)	iETD
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24		
Friedelina + friedelanol	Antibacteriano	s	n	s	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4	0.1667
Friedelina	Leishmanicida	s	s	s	n	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4	0.1667
Tingenina B + tingenona	Antibacteriano	s	n	s	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4	0.1667
Biflorina	Anticancer (melanona)	s	s	s	s	s	s	s	s	n	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	10	0.4167
	Anticancer (gástrico)	s	s	s	s	s	s	n	s	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	8	0.3333
α - β - Amirina	Antiinflamatório	s	s	s	s	s	s	s	s	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	9	0.3750
α - β - Amirina cetilada	Antiinflamatório	s	s	s	s	s	s	s	s	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	9	0.3750
α - β - Amirona	Antiinflamatório	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	n	s	s	n	n	s	n	s	n	s	n	n	n	s	16	0.6667
	Antiobesidade	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	n	s	s	n	n	s	n	s	n	s	n	n	n	s	16	0.6667
	Antidiabete tipo II	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	n	s	s	n	n	s	n	s	n	s	n	n	n	s	16	0.6667
Breina/maniladiol	Antiinflamatório	s	s	s	s	s	s	s	n	s	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	10	0.4167
4-nerolidilcatecol	Antimalárico (in vivo)	s	s	s	s	s	n	n	s	s	n	n	s	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	9	0.3750
	Antimalárico (in vitro)	s	s	s	s	s	n	n	s	n	n	n	s	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	8	0.3333
1,2-O,O-diacetil 4-nerolidilcatecol	Antimalárico (in vivo)	s	s	s	s	s	n	n	s	n	n	n	s	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	8	0.3333
	Antimalárico (in vitro)	s	s	s	s	n	n	n	s	s	s	s	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	10	0.4167
1,2-O,Odipropanoil 4-nerolidilcatecol	Antimalárico	s	s	s	s	n	n	n	s	n	n	n	s	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	7	0.2917

1,2-O,O- diacetil – 10',6'-diepoxil 4- nerolidilcatecol	Antimalárico	s	s	s	s	s	n	n	s	n	n	n	s	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	8	0.3333						
Esclerotiorina	Anticancer	s	s	s	s	n	n	n	s	n	n	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	6	0.2500					
	Antifúngico	s	n	n	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4	0.1667				
Zerumbona	Antinociceptivo	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	n	n	n	n	n	n	n	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	12	0.5000				
	Antiinflamatório	s	s	s	s	s	s	s	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	10	0.4167			
Liriodenina	Leishmanicida	s	s	s	s	s	s	s	s	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	9	0.3750			
	Antioxidante	s	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	2	0.0833		
Isobruceína B	Antimalárico	s	s	s	s	s	s	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	8	0.3333		
	Antibacteriano	s	s	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4	0.1667	
Neosergeolida	Antimalárico	s	s	s	s	s	s	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	8	0.3333	
	Antibacteriano	s	s	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4	0.1667	
Ácido oleanólico	Antibacteriano	s	s	s	s	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	5	0.2083	
9-metoxi-3-isoajmalicina + 9-metoxi-19-epi-3- isoajmalicina	Anticancer	s	s	n	s	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4	0.1667	
10-metoxi-19-epi-3- isoajmalicina	Anticancer	s	s	n	s	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4	0.1667
10-metoxi-ajmalicina	Anticancer	s	s	n	s	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	nn	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4	0.1667
10metoxi-3- isorauniticina	Anticancer	s	s	n	s	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4	0.1667
Andirobina	Antimalárico	s	s	s	s	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	5	0.2083
6 α -acetoxigedunina	Antimalárico (in vitro)	s	s	s	s	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	5	0.2083
	Antimalárico (in vivo)	s	s	s	s	s	n	n	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	7	0.2917
6 alfa hidroxideacetilgedunina	Antimalárico	s	s	s	s	s	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	6	0.2500
Actinomicina d	Anticancer	s	s	n	s	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4	0.1667
3-O-metil loniflavona	Antibacteriano	s	n	n	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	3	0.1250

7,4'' dimentilamentoflavona	Antibacteriano	s	n	n	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	3	0.1250
7-hidroxi-6- metoxicumarina	Antibacteriano	s	n	n	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	3	0.1250
3-metoxi-2-oxa-4,10b- diaz-1,3,6a,10c- tetrahidrofluorantano- 3,5-diol	Leishmanicida	s	n	s	s	s	n	n	s	n	s	s	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	8	0.3333
Ácido copálico	Antiinflamatório	s	s	s	s	s	n	s	n	s	s	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	10	0.4167
Ácido hardwickiico	Antiinflamatório	s	s	s	s	s	n	n	s	n	s	s	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	9	0.3750
3-hidróxi-copálico	Inib. Tirosinase	s	s	s	s	s	s	s	n	n	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	9	0.3750
	Anticancer	s	s	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4	0.1667
3-acetóxi-copálico	Anticancer	s	s	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4	0.1667
ÁCIDO caurenóico	Antiinflamatório	s	s	s	s	s	n	n	s	n	s	s	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	9	0.3750
Colávico-15-metil éster	Inib. Lipoxigenase	s	s	s	s	n	n	n	s	n	n	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	6	0.2500
	Antiinflamatório	s	s	s	s	s	n	n	s	n	s	s	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	9	0.3750
7-hidroxinordicentrina	Anticancer	s	s	n	s	s	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	7	0.2917
Duguetina	Anticancer	s	s	n	s	s	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	7	0.2917
Dicentrina	Anticancer	s	s	n	s	s	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	7	0.2917
Metoxigeraniina	Antioxidante	s	s	s	s	s	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	8	0.3333
7hidroxicalameno	Antimalárico	s	s	s	s	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	5	0.2083
Cajucarina	Antimalárico	s	s	s	s	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	5	0.2083
Ent-caur-16-en-7-O- glucopiranosideo .	Leishmanicida	s	s	s	s	s	n	s	n	n	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	8	0.3333
4hidroxilonchocarpina	Anticancer	s	s	s	s	n	n	n	s	n	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	7	0.2917
4hidroxiisolonchocarpina	anticancer	s	s	s	s	n	n	n	s	n	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	7	0.2917
Desidro- α -lapachona	Antifúngico	s	n	n	s	s	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4	0.1667
Desidro-iso- α -lapachona	Antifúngico	s	n	n	s	s	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4	0.1667
Lapachona	Antifúngico	s	n	n	s	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	3	0.1250

Paulownina	Antifúngico	s	n	n	s	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	3	0.1250
3,4',7,8-tetrahidroxiflavona	Antifúngico	s	n	n	s	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	3	0.1250
Gacinielliptona FC	Antimalárico	s	n	n	s	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	3	0.1250
Morelloflavona	Antimalárico	s	n	n	s	s	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4	0.1667
4-metoxi-11,12-metilenodioxi-6-trans-estiril-piran-2-ona	Antimalárico	s	n	s	s	s	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	5	0.2083
Rel-(6R, 7S, 8S, 5'S)-4'-metoxi-8-(11, 12-dimetoxifenil-7-[6-(4 metoxi-2-piranil)]-6-(E)-estiril- 1'-oxabicyclo [4,2,0] octa-4'-en-2'-ona	Antimalárico	s	n	s	s	s	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	5	0.2083
Aspidocarpina	Anticancer	s	n	n	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	3	0.1250	
	Antimalárico	s	n	n	s	s	s	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	5	0.2083
Elipticina	Antimalárico (in vitro)	s	s	s	s	s	s	n	s	n	s	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	10	0.4167
	Antimalárico (in vivo)	s	s	s	s	s	s	n	s	s	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	11	0.4583
	anticancer	s	s	n	s	s	s	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	6	0.2500
N-metiltetrahydroelipticina	Anticancer	s	s	n	s	s	s	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	6	0.2500
	Antimalárico																									0	0.0000
Desacetilspathelina	Antilarvícida	s	s	n	s	s	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	5	0.2083
Vismin	Antioxidante	S	S	n	s	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4	0.1667
Ferruginina	Leishmanicida	s	n	s	s	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4	0.1667
	Antioxidante	S	S	n	s	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4	0.1667
O-metilmoschatolina	Antioxidante	s	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	2	0.0833
Isomoschatolina	Antioxidante	s	n	n	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	3	0.1250
Glandicolina B	Antibacteriano	n	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	2	0.0833

Ciclo-(Glicil-L-tirosil) 4,4-dimetilalil éter	Antibacteriano	n	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	2	0.0833	
7,9-dibromo-elipticina + 7-bromo-elipticina	Antimalárico	s	n	s	s	s	s	n	s	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	7	0.2917
2-metil-1, 2, 3,4-tetraidroelipticina	Antimalárico	s	n	s	s	n	n	n	s	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	5	0.2083
Nitroelipticina	Antimalárico	s	n	s	s	n	n	n	s	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	5	0.2083
Acetato de lupeol	Inib. Lipoxigenase	s	n	s	s	s	s	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	6	0.2500
Austdiol	Inib. Acetilcolinesterase	n	n	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	2	0.0833
19,20-epoxicitocalasina Q	Inib. Acetilcolinesterase	n	n	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	2	0.0833
D-manitol	Antifúngico	s	n	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	3	0.1250
Luteolina	Antioxidante	s	s	s	s	s	s	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	7	0.2917
	Inib. Elastase	s	s	s	s	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	5	0.2083
	Inib. Alfa-glucosidade	s	s	s	s	s	s	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	8	0.3333
	Inib. Tirosinase	s	s	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4	0.1667
Ácido ferúlico	Antioxidante	s	s	s	s	s	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	6	0.2500
	Inib. Tirosinase	s	s	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4	0.1667
	Inib. Alfa-glucosidade	s	s	s	s	s	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	7	0.2917
Ácido betulínico	Antimalárico	s	s	s	s	s	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	6	0.2500
Betulina	Antimalárico	s	s	s	s	s	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	6	0.2500
Esterigmatocistina	Anticancer	s	s	s	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	5	0.2083
Lupeol	Antimalárico	s	s	s	s	s	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	6	0.2500

Fonte: Elaboração própria, (2018).

Apêndice D1

Tabela 1 - iITC de todas as moléculas em detalhes

Moléculas bioativas	Atividade	Indicadores																			TOTAL s	iITC
		25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43		
Friedelina + friedelanol	Antibacteriano	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	n	n	n	n	n	s	n	s	n	12	0.6316
Friedelina	Leishmanicida	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	n	n	n	n	n	s	n	s	n	12	0.6316
Tingenina B + tingenona	Antibacteriano	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	n	n	n	n	n	s	n	s	n	12	0.6316
Biflorina	Anticancer (melanona)	s	s	s	s	s	s	n	n	n	s	n	n	n	n	s	n	n	n	9	0.4737	
	Anticancer (gástrico)	s	s	s	n	s	s	n	n	n	s	n	n	n	n	s	n	n	n	8	0.4211	
α - β - Amirina	Antiinflamatório	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	19	1.0000	
α - β - Amirina cetilada	Antiinflamatório	s	s	s	s	s	s	n	n	s	n	n	n	n	n	s	n	n	n	9	0.4737	
α - β - Amirina	Antiinflamatório	s	s	s	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	s	n	7	0.3684	
	Antiobesidade	s	s	s	n	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	s	n	6	0.3158	
	Antidiabete tipo II	s	s	s	n	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	s	n	6	0.3158	
Breina/maniladiol	Antiinflamatório	s	s	s	s	s	n	n	n	s	n	n	n	s	n	n	s	n	s	10	0.5263	
4-nerolidilcatecol	Antimalárico	s	s	s	s	s	s	n	s	s	s	s	n	n	n	s	s	n	n	13	0.6842	
	Antimalárico	s	s	s	s	s	s	n	s	s	s	s	n	n	n	s	s	n	n	13	0.6842	
1,2-O,O-diacetil 4-nerolidilcatecol	Antimalárico	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000	
	Antimalárico	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000	
1,2-O,O-dipropanoil 4-nerolidilcatecol	Antimalárico	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000	
1,2-O,O- diacetil – 10',6'-diepoxil 4-	Antimalárico	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000	

nerolidilcatecol																						
Esclerotiorina	Anticancer	s	s	s	s	s	s	s	n	s	n	n	n	n	n	n	s	s	n	n	10	0.5263
	Antifúngico	s	s	s	s	s	s	s	n	s	n	n	n	n	n	n	s	s	n	n	10	0.5263
Zerumbona	Antinociceptivo	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	n	s	s	s	s	18	0.9474
	Antiinflamatório	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	n	s	s	s	s	18	0.9474
Liriodenina	Leishmanicida	s	s	s	s	s	s	s	n	s	s	s	n	n	s	n	s	n	n	n	12	0.6316
	Antioxidante	s	s	s	s	s	s	s	n	s	s	s	n	n	s	n	s	n	n	n	12	0.6316
Isobruceína B	Antimalárico	s	s	s	n	s	s	s	n	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	8	0.4211
	Antibacteriano	s	s	s	n	s	s	s	n	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	8	0.4211
Neosergeolida	Antimalárico	s	s	n	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4	0.2105
	Antibacteriano	s	s	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	3	0.1579
Ácido oleanólico	Antibacteriano	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	19	1.0000
9-metoxi-3-isoajmalicina + 9-metoxi-19-epi-3- isoajmalicina	Anticancer	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000
10-metoxi-19-epi-3- isoajmalicina	Anticancer	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000
10-metoxi-ajmalicina	Anticancer	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000
10metoxi-3-isorauniticina	Anticancer	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000
Andirobina	Antimalárico	s	s	s	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	s	n	n	n	6	0.3158
6 α -acetoxigedunina	Antimalárico	s	s	s	s	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	s	n	n	n	7	0.3684
	Antimalárico	s	s	s	s	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	s	n	n	n	7	0.3684
6 alfa hidroxideacetilgedunina	Antimalárico	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000
Actinomicina d	Anticancer	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	19	1.0000
3-O-metil loniflavona	Antibacteriano	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000
7,4'' dimentilamentoflavona	Antibacteriano	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000

7-hidroxi-6-metoxicumarina	Antibacteriano	s	s	n	n	n	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	s	n	n	n	5	0.2632
3-metoxi-2-oxa-4,10b-diaza-1,3,6a,10c-tetrahidrofluorantano-3,5-diol	Leishmanicida	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000	
Ácido copálico	Antiinflamatório	s	s	s	s	s	s	n	s	s	s	n	n	n	n	n	s	n	n	n	10	0.5263
Ácido hardwickiico	Antiinflamatório	s	s	s	s	s	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	s	n	n	n	8	0.4211
3-hidróxi-copálico	Inib. Tirosinase	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000	
	Anticancer	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000	
3-acetóxi-copálico	Anticancer	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000	
ÁCIDO caurenóico	Antiinflamatório	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	n	s	n	s	s	s	n	16	0.8421
Colávico-15-metil éster	Inib. Lipoxigenase	s	s	s	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4	0.2105	
	Antiinflamatório	s	s	s	s	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	5	0.2632	
7-hidroxinordicentrina	Anticancer	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000	
Duguetina	Anticancer	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	2	0.1053	
Dicentrina	Anticancer	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	n	n	s	n	s	s	s	n	15	0.7895	
Metoxigeraniina	Antioxidante	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000	
7hidroxicalameneno	Antimalárico	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000	
Cajucarina	Antimalárico	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000	
Ent-caur-16-en-7-O-glucopiranosideo	Leishmanicida	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000	
4hidroxilonchocarpina	Anticancer	s	s	s	s	s	s	s	s	s	n	n	n	n	n	s	n	n	n	11	0.5789	
4hidroxiisolonchocarpina	anticancer	s	s	s	s	s	n	s	s	n	n	n	n	n	s	n	s	n	n	9	0.4737	
Desidro- α -lapachona	Antifúngico	s	s	s	s	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	6	0.3158	
Desidro-iso- α -lapachona	Antifúngico	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	2	0.1053	
Lapachona	Antifúngico	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	n	s	s	n	s	s	s	s	17	0.8947	
Paulownina	Antifúngico	s	s	n	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4	0.2105	
3,4',7,8-tetrahidroxiflavona	Antifúngico	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	n	n	n	n	s	n	s	n	13	0.6842	
Gacinielliptona FC	Antimalárico	s	s	s	n	s	s	s	s	n	s	s	n	n	n	n	s	n	n	10	0.5263	
Morelloflavona	Antimalárico	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	n	n	n	s	n	s	n	n	13	0.6842	

4-metoxi-11,12-metilenodioxi-6-trans-estiril-piran-2-ona	Antimalárico	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000	
Rel-(6R, 7S, 8S, 5'S)-4'-metoxi-8-(11, 12-dimetoxifenil-7-[6-(4 metoxi-2-piranyl)]-6-(E)-estiril- 1'-oxabicyclo [4,2,0] octa-4'-en-2'-ona	Antimalárico	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000
Aspidocarpina	Anticancer	s	s	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	s	n	s	n	n	n	5	0.2632	
	Antimalárico	s	s	n	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	s	n	s	n	n	n	6	0.3158	
Elipticina	Antimalárico	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	19	1.0000	
	Antimalárico	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	19	1.0000	
	anticancer	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	19	1.0000	
N-metiltetrahydroelipticina	Anticancer	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000	
	Antimalárico	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000	
Desacetilspathelina	Antilarvícida	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000	
Vismin	Antioxidante	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000	
Ferruginina	Leishmanicida	s	s	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	3	0.1579	
	Antioxidante	s	s	n	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	3	0.1579	
O-metilmoschatolina	Antioxidante	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000	
Isomoschatolina	Antioxidante	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000	
Glandicolina B	Antibacteriano	s	s	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	2	0.1053	
Ciclo-(Glicil-L-tirosil) 4,4-dimetilalil éter	Antibacteriano	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000	
7,9-dibromo-elipticina + 7-bromo-elipticina	Antimalárico	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000	
2-metil-1, 2, 3,4-tetraidroelipticina	Antimalárico	s	s	s	s	n	s	s	n	s	n	n	n	n	n	s	n	n	n	n	n	8	0.4211	
Nitroelipticina	Antimalárico	s	s	s	n	n	s	s	s	s	s	s	n	s	n	s	n	n	n	n	n	12	0.6316	
Acetato de lupeol	Inib. Lipoxigenase	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	n	n	s	n	s	n	s	n	n	n	14	0.7368	

Austdiol	Inib. Acetilcolinesterase	s	s	n	n	n	s	n	s	n	n	n	n	n	n	n	n	s	n	5	0.2632
19,20-epoxicitocalasina Q	Inib. Acetilcolinesterase	s	s	n	n	s	n	n	n	s	n	n	n	n	n	n	s	n	n	5	0.2632
D-manitol	Antifúngico	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	19	1.0000
Luteolina	Antioxidante	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	19	1.0000
	Inib. Elastase	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	19	1.0000
	Inib. Alfa-glucosidade	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	19	1.0000
	Inib. Tirosinase	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	19	1.0000
Ácido ferúlico	Antioxidante	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	19	1.0000
	Inib. Tirosinase	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	19	1.0000
	Inib. Alfa-glucosidade	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	19	1.0000
Ácido betulínico	Antimalárico	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	19	1.0000
Betulina	Antimalárico	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	19	1.0000
Esterigmatocistina	Anticancer	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0.0000
Lupeol	Antimalárico	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	19	1.0000

Fonte: Elaboração própria, (2018).

Apêndice D2

No Link abaixo encontra-se imagens do mapa de coocorrência de cada uma das 77 substâncias:

<https://www.dropbox.com/sh/7btog36jh1mfvhb/AAC-LHest6bwMIG9pnkQTdXfa?dl=0>

Apêndice E

Tabela 1 - iIPM de todas as moléculas em detalhes

Moléculas bioativas	Atividade	Número de patentes	Indicadores							TOTAL S	iIPM
			44	45	46	47	48	49	50		
Friedelina + friedelanol	Antibacteriano	72	S	S	S	s	s	n	n	5	0.714285714
Friedelina	Leishmanicida	4	s	s	s	n	s	n	n	4	0.571428571
Tingenina B + tingenona	Antibacteriano	6	s	s	s	n	s	n	n	4	0.571428571
Biflorina	Anticancer	20	s	s	n	s	s	n	n	4	0.571428571
	Anticancer		s	s	n	s	s	n	n	4	0.571428571
α - β - Amirina	Antiinflamatório	165	s	s	s	s	s	n	n	5	0.714285714
α - β - Amirina cetilada	Antiinflamatório	19	S	S	S	S	S	n	n	5	0.714285714
α - β - Amirina	Antiinflamatório	3	s	s	s	n	s	n	n	4	0.571428571
	Antiobesidade		s	s	s	n	s	n	n	4	0.571428571
	Antidiabete tipo II		s	s	s	n	s	n	n	4	0.571428571
Breina/maniladiol	Antiinflamatório	4	s	s	n	n	s	n	n	3	0.428571429
4-nerolidilcatecol	Antimalárico	2	s	s	n	n	n	n	n	2	0.285714286
	Antimalárico		s	s	n	n	n	n	n	2	0.285714286
1,2-O,O-diacetil 4-nerolidilcatecol	Antimalárico	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
	Antimalárico	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
1,2-O,O-dipropanoil 4-nerolidilcatecol	Antimalárico	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
1,2-O,O-diacetil – 10',6'-diepoxil 4-nerolidilcatecol	Antimalárico	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
Esclerotiorina	Anticancer	7	s	s	s	n	s	n	n	4	0.571428571

	Antifúngico		s	s	s	s	s	n	n	5	0.714285714
Zerumbona	Antinocéptico	50	s	s	s	s	s	n	n	5	0.714285714
	Antiinflamatório		s	s	s	s	s	n	n	5	0.714285714
Liriodenina	Leishmanicida	20	s	s	s	n	s	n	n	4	0.571428571
	Antioxidante		s	s	s	n	s	n	n	4	0.571428571
Isobruceína B	Antimalárico	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
	Antibacteriano		n	n	n	n	n	n	n	0	0
Neosergeolida	Antimalárico	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
	Antibacteriano		n	n	n	n	n	n	n	0	0
Ácido oleanólico	Antibacteriano	1237	S	s	s	s	s	n	n	5	0.714285714
9-metoxi-3-isoajmalicina + 9-metoxi-19-epi-3-isoajmalicina	Anticancer	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
10-metoxi-19-epi-3-isoajmalicina	Anticancer	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
10-metoxi-ajmalicina	Anticancer	1	s	s	n	n	s	n	n	3	0.428571429
10metoxi-3-isoraunicina	Anticancer	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
Andirobina	Antimalárico	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
6 α -acetoxigedunina	Antimalárico	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
	Antimalárico		n	n	n	n	n	n	n	0	0
6 alfa hidroxideacetilgedunina	Antimalárico	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
Actinomicina d	Anticancer	1250	s	s	s	s	s	s	s	7	1
3-O-metil Ioniflavona	Antibacteriano	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
7,4'' dimetilamentoflavona	Antibacteriano	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
7-hidroxi-6-metoxicumarina	Antibacteriano	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
3-metoxi-2-oxa-4,10b-diaza-1,3,6a,10c-tetrahydrofluorantano-3,5-diol	Leishmanicida	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
Ácido copálico	Antiinflamatório	4	s	s	s	s	s	n	n	5	0.714285714
Ácido hardwickiico	Antiinflamatório	3	s	s	s	s	s	n	n	5	0.714285714

3-hidróxi-copálico	Inib. Tirosinase	1	s	s	s	n	n	n	n	3	0.428571429
	Anticancer		s	s	s	n	n	n	n		
3-acetóxi-copálico	Anticancer	1	s	s	s	n	n	n	n	3	0.428571429
ÁCIDO caurenóico	Antiinflamatório	65	s	s	s	n	n	n	n	3	0.428571429
Colávico-15-metil éster	Inib. Lipoxigenase	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
	Antiinflamatório		n	n	n	n	n	n	n	0	0
7-hidroxinordicentrina	Anticancer	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
Duguetina	Anticancer	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
Dicentrina	Anticancer	14	s	s	s	s	s	n	n	5	0.714285714
Metoxigeraniina	Antioxidante	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
7hidroxicalameneno	Antimalárico	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
Cajucarina	Antimalárico	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
Ent-caur-16-en-7-O-glucopiranosideo	Leishmanicida	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
4hidroxilonchocarpina	Anticancer	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
4hidroxisolonchocarpina	anticancer	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
Desidro- α -lapachona	Antifúngico	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
Desidro-iso- α -lapachona	Antifúngico	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
Lapachona	Antifúngico	145	s	s	s	s	s	S	n	6	0.857142857
Paulownina	Antifúngico	8	s	s	s	n	s	n	n	4	0.571428571
3,4',7,8-tetrahidroxiflavona	Antifúngico	72	s	s	s	s	s	n	n	5	0.714285714
Gacinielliptona FC	Antimalárico	2	s	s	n	n	s	n	n	3	0.428571429
Morelloflavona	Antimalárico	12	s	s	s	n	s	n	n	4	0.571428571
4-metoxi-11,12-metilenodioxo-6-trans-estiril-piran-2-ona	Antimalárico	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
Rel-(6R, 7S, 8S, 5'S)-4'-metoxi-8-(11, 12-dimetoxifenil)-7-[6-(4 metoxi-2-pirani)]-6-(E)-estiril-1'-oxabiciclo [4,2,0] octa-4'-en-2'-ona	Antimalárico	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
Aspidocarpina	Anticancer	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0

	Antimalárico	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
Elipticina	Antimalárico	143	s	s	s	n	s	n	n	4	0.571428571
	Antimalárico		s	s	s	n	s	n	n	4	0.571428571
	anticancer		s	s	s	s	s	n	n	5	0.714285714
N-metiltetrahydroelipticina	Anticancer	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
	Antimalárico	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
Desacetilspathelina	Antilarvicida	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
Vismin	Antioxidante	1	s	s	s	n	s	n	n	4	0.571428571
Ferruginina	Leishmanicida	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
	Antioxidante	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
O-metilmoschatolina	Antioxidante	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
Isomoschatolina	Antioxidante	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
Glandicolina B	Antibacteriano	2	n	n	n	n	n	n	n	0	0
Ciclo-(Glicil-L-tirosil) 4,4-dimetilalil éter	Antibacteriano	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
7,9-dibromo-elipticina + 7-bromo-elipticina	Antimalárico	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
2-metil-1, 2, 3,4-tetrahydroelipticina	Antimalárico	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
Nitroelipticina	Antimalárico	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
Acetato de lupeol	Inib. Lipoxigenase	18	s	s	s	n	s	n	n	4	0.571428571
Austdiol	Inib. Acetilcolinesterase	2	n	n	n	n	n	n	n	0	0
19,20-epoxicitocalasina Q	Inib. Acetilcolinesterase	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
D-manitol	Antifúngico	1335	s	s	s	s	s	s	n	6	0.857142857
Luteolina	Antioxidante	1296	s	s	s	s	s	n	n	5	0.714285714
	Inib. Elastase		s	s	s	n	s	n	n	4	0.571428571
	Inib. Alfa-glucosidade		s	s	s	n	s	n	n	4	0.571428571
	Inib. Tirosinase		s	s	s	n	s	n	n	4	0.571428571

Ácido ferúlico	Antioxidante	2964	s	s	s	s	s	s	n	6	0.857142857
	Inib. Tirosinase		s	s	s	n	s	s	n	5	0.714285714
	Inib. Alfa-glucosidade		s	s	s	n	s	s	n	5	0.714285714
Ácido betulínico	Antimalárico	622	s	s	s	s	s	n	n	5	0.714285714
Betulina	Antimalárico	555	s	s	s	s	s	n	n	5	0.714285714
Esterigmatocistina	Anticancer	0	n	n	n	n	n	n	n	0	0
Lupeol	Antimalárico	256	s	s	s	n	s	n	n	4	0.571428571

Fonte: Elaboração própria, (2018).

Apêndice F

Tabela 1 - Avaliação dos índices de todas as moléculas

Nome científico	Moléculas bioativas	Atividade	Indicadores		Índices				
			6	7	iOR	iETD	iPM	iTC	ISMDF
<i>Maytenus guyanensis</i>	Friedelina + friedelanol	Antibacteriano	n	n	0.0000	0.1667	0.7143	0.6316	0.3781
	Friedelina	Leishmanicida	n	n	0.0000	0.1667	0.5714	0.6316	0.3424
	Tingenina B + tingenona	Antibacteriano	n	n	0.0000	0.1667	0.5714	0.6316	0.3424
<i>Capraria biflora L.</i>	Biflorina	Anticancer (melanona)	s	s	0.0000	0.4167	0.5714	0.4737	0.3654
		Anticancer (gástrico)	s	n	0.0000	0.3333	0.5714	0.4211	0.3315
<i>Protium paniculatum</i>	α - β - Amirina	Antiinflamatório	s	s	1.0000	0.3750	0.7143	1.0000	0.7723
	α - β - Amirina cetilada	Antiinflamatório	s	s	1.0000	0.3750	0.7143	0.4737	0.6407
	α - β - Amirona	Antiinflamatório	s	s	1.0000	0.6667	0.5714	0.3684	0.6516
		Antiobesidade	s	s	1.0000	0.6667	0.5714	0.3158	0.6385
		Antidiabete tipo II	s	s	1.0000	0.6667	0.5714	0.3158	0.6385
Breina/maniladiol	Antiinflamatório	s	s	1.0000	0.4167	0.4286	0.5263	0.5929	
<i>Piper peltatum</i>	4-nerolidilcatecol	Antimalárico	n	n	0.3333	0.3750	0.2857	0.6842	0.4196
		Antimalárico	n	n	0.3333	0.3333	0.2857	0.6842	0.4091
	1,2-O,O-diacetil 4-nerolidilcatecol	Antimalárico	n	n	0.3333	0.3333	0.0000	0.0000	0.1667
		Antimalárico	n	n	0.3333	0.4167	0.0000	0.0000	0.1875
	1,2-O,O-dipropanoil 4-nerolidilcatecol	Antimalárico	n	n	0.3333	0.2917	0.0000	0.0000	0.1563
	1,2-O,O- diacetil – 10',6'-diepoxil 4-nerolidilcatecol	Antimalárico	n	n	0.3333	0.3333	0.0000	0.0000	0.1667

<i>Penicillium sclerotiorum</i>	Esclerotiorina	Anticancer	n	n	1.0000	0.2500	0.5714	0.5263	0.5869
		Antifúngico	n	n	1.0000	0.1667	0.7143	0.5263	0.6018
<i>Zingiber zerumbet</i>	Zerumbona	Antinociceptivo	s	s	1.0000	0.5000	0.7143	0.9474	0.7904
		Antiinflamatório	s	s	1.0000	0.4167	0.7143	0.9474	0.7696
<i>Annona mucosa</i>	Liriodenina	Leishmanicida	s	s	1.0000	0.3750	0.5714	0.6316	0.6445
		Antioxidante	n	n	1.0000	0.0833	0.5714	0.6316	0.5716
<i>Picrolemma sprucei</i>	Isobruceína B	Antimalárico	s	s	0.0000	0.3333	0.0000	0.4211	0.1886
		Antibacteriano	n	n	0.0000	0.1667	0.0000	0.4211	0.1469
	Neosergeolida	Antimalárico	s	s	0.0000	0.3333	0.0000	0.2105	0.1360
		Antibacteriano	n	n	0.0000	0.1667	0.0000	0.1579	0.0811
<i>Duroia macrophylla</i>	Ácido oleanólico	Antibacteriano	n	n	0.0000	0.2083	0.7143	1.0000	0.4807
	9-metoxi-3-isoajmalicina + 9-metoxi-19-epi-3-isoajmalicina	Anticancer	n	n	0.0000	0.1667	0.0000	0.0000	0.0417
	10-metoxi-19-epi-3-isoajmalicina	Anticancer	n	n	0.0000	0.1667	0.0000	0.0000	0.0417
	10-metoxi-ajmalicina	Anticancer	n	n	0.0000	0.1667	0.4286	0.0000	0.1488
	10metoxi-3-isorauniticina	Anticancer	n	n	0.0000	0.1667	0.0000	0.0000	0.0417
<i>Carapa guianensis</i>	Andirobina	Antimalárico	n	n	1.0000	0.2083	0.0000	0.3158	0.3810
	6 α -acetoxigedunina	Antimalárico	n	n	1.0000	0.2083	0.0000	0.3684	0.3942
		Antimalárico	n	n	1.0000	0.2917	0.0000	0.3684	0.4150
	6 alfa hidroxideacetilgedunina	Antimalárico	n	n	1.0000	0.2500	0.0000	0.0000	0.3125
<i>Streptomyces sp</i>	Actinomicina d	Anticancer	n	n	1.0000	0.1667	1.0000	1.0000	0.7917
<i>Piranhea trifoliata</i>	3-O-metil loniflavona	Antibacteriano	n	n	0.3333	0.1250	0.0000	0.0000	0.1146
<i>Piranhea trifoliata</i>	7,4'' dimentilamentoflavona	Antibacteriano	n	n	0.3333	0.1250	0.0000	0.0000	0.1146
	7-hidroxi-6-metoxicumarina	Antibacteriano	n	n	0.3333	0.1250	0.0000	0.2632	0.1804

<i>Aniba panurensis</i>	3-metoxi-2-oxa-4,10b-diaza-1,3,6a,10c-tetrahidrofluorantano-3,5-diol	Leishmanicida	n	n	0.0000	0.3333	0.0000	0.0000	0.0833
<i>Copaifera sp</i>	Ácido copálico	Antiinflamatório	s	n	1.0000	0.4167	0.7143	0.5263	0.6643
	Ácido hardwickiico	Antiinflamatório	n	n	1.0000	0.3750	0.7143	0.4211	0.6276
	3-hidróxi-copálico	Inib. Tirosinase	s	s	1.0000	0.3750	0.4286	0.0000	0.4509
		Anticancer	n	n	1.0000	0.1667	0.4286	0.0000	0.3988
	3-acetóxi-copálico	Anticancer	n	n	1.0000	0.1667	0.4286	0.0000	0.3988
	ÁCIDO caurenóico	Antiinflamatório	n	n	1.0000	0.3750	0.4286	0.8421	0.6614
	Colávico-15-metil éster	Inib. Lipoxigenase	n	n	1.0000	0.2500	0.0000	0.2105	0.3651
Antiinflamatório		n	n	1.0000	0.3750	0.0000	0.2632	0.4095	
<i>Duguetia surinamensis</i>	7-hidroxinordicentrina	Anticancer	s	s	0.0000	0.2917	0.0000	0.0000	0.0729
	Duguetina	Anticancer	s	s	0.0000	0.2917	0.0000	0.1053	0.0992
	Dicentrina	Anticancer	s	s	0.0000	0.2917	0.7143	0.7895	0.4489
<i>Libidibia ferrea</i>	Metoxigeraniina	Antioxidante	s	s	0.3333	0.3333	0.0000	0.0000	0.1667
<i>Croton cajucara</i>	7hidroxicalameneno	Antimalárico	n	n	0.3333	0.2083	0.0000	0.0000	0.1354
	Cajucarina	Antimalárico	n	n	0.3333	0.2083	0.0000	0.0000	0.1354
<i>Xylopiya excellens E Xylopiya benthamii</i>	Ent-caur-16-en-7-O-glucopiranosideo	Leishmanicida	s	n	0.0000	0.3333	0.0000	0.0000	0.0833
<i>Deguelia duckeana</i>	4hidroxilonchocarpina	Anticancer	n	n	0.0000	0.2917	0.0000	0.5789	0.2177
	4hidroxiisolochocarpina	anticancer	n	n	0.0000	0.2917	0.0000	0.4737	0.1913
<i>Tabebuia serratifolia</i>	Desidro- α -lapachona	Antifúngico	n	n	1.0000	0.1667	0.0000	0.3158	0.3706
	Desidro-iso- α -lapachona	Antifúngico	n	n	1.0000	0.1667	0.0000	0.1053	0.3180
	Lapachona	Antifúngico	n	n	1.0000	0.1250	0.8571	0.8947	0.7192
	Paulownina	Antifúngico	n	n	1.0000	0.1250	0.5714	0.2105	0.4767
<i>Acacia mangium</i>	3,4',7,8-tetrahidroxiflavona	Antifúngico	n	n	0.6667	0.1250	0.7143	0.6842	0.5475
<i>Platonia insignis Mart</i>	Gacinielliptona FC	Antimalárico	n	n	1.0000	0.1250	0.4286	0.5263	0.5200
	Morelloflavona	Antimalárico	n	n	1.0000	0.1667	0.5714	0.6842	0.6056
<i>Aniba panurensis</i>	4-metoxi-11,12-metilenodioxo-6-trans-estiril-piran-2-ona	Antimalárico	n	n	0.0000	0.2083	0.0000	0.0000	0.0521

	Rel-(6R, 7S, 8S, 5'S)-4'-metoxi-8-(11, 12-dimetoxifenil-7-[6-(4 metoxi-2-piranyl)]-6-(E)-estiril- 1'-oxabicyclo [4,2,0] octa-4'-en-2'-ona	Antimalárico	n	n	0.0000	0.2083	0.0000	0.0000	0.0521
<i>Aspidosperma desmanthum</i>	Aspidocarpina	Anticancer	n	n	0.6667	0.1250	0.0000	0.2632	0.2637
		Antimalárico	s	n	0.6667	0.2083	0.0000	0.3158	0.2977
<i>Aspidosperma vargasii</i>	Elíptica	Antimalárico	s	n	0.0000	0.4167	0.5714	1.0000	0.4970
		Antimalárico	s	n	0.0000	0.4583	0.5714	1.0000	0.5074
		anticancer	s	n	0.0000	0.2500	0.7143	1.0000	0.4911
	N-metiltetrahydroelíptica	Anticancer	s	n	0.0000	0.2500	0.0000	0.0000	0.0625
Antimalárico				0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	
<i>Spathelia excelsa</i>	Desacetilspathelina	Antilarvívica	n	n	0.0000	0.2083	0.0000	0.0000	0.0521
<i>Vismia cayennensis</i>	Vismin	Antioxidante	n	n	0.0000	0.1667	0.5714	0.0000	0.1845
<i>Vismia cayennensis</i>	Ferruginina	Leishmanicida	n	n	0.0000	0.1667	0.0000	0.1579	0.0811
		Antioxidante	n	n	0.0000	0.1667	0.0000	0.1579	0.0811
<i>Ephedranthus amazonicus</i>	O-metilmoschatolina	Antioxidante	n	n	0.3333	0.0833	0.0000	0.0000	0.1042
	Isomoschatolina	Antioxidante	n	n	0.3333	0.1250	0.0000	0.0000	0.1146
<i>Penicillium sp.</i>	Glandicolina B	Antibacteriano	n	n	1.0000	0.0833	0.0000	0.1053	0.2971
	Ciclo-(Glicil-L-tirosil) 4,4-dimetilalil éter	Antibacteriano	n	n	1.0000	0.0833	0.0000	0.0000	0.2708
<i>Aspidosperma vargasii</i>	7,9-dibromo-elíptica + 7-bromo-elíptica	Antimalárico	s	n	0.0000	0.2917	0.0000	0.0000	0.0729
	2-metil-1, 2, 3,4-tetrahydroelíptica	Antimalárico	n	n	0.0000	0.2083	0.0000	0.4211	0.1573
	Nitroelíptica	Antimalárico	n	n	0.0000	0.2083	0.0000	0.6316	0.2100
<i>Brosimum parinarioides</i>	Acetato de lupeol	Inib. Lipoxigenase	s	n	0.6667	0.2500	0.5714	0.7368	0.5562

<i>Fusarium solani</i>	Austdiol	Inib. Acetilcolinesterase	n	n	1.0000	0.0833	0.0000	0.2632	0.3366
	19,20-epoxicitocalasina Q	Inib. Acetilcolinesterase	n	n	1.0000	0.0833	0.0000	0.2632	0.3366
<i>Cyperus rotundos</i>	D-manitol	Antifúngico	n	n	0.3333	0.1250	0.8571	1.0000	0.5789
	Luteolina	Antioxidante	s	n	0.3333	0.2917	0.7143	1.0000	0.5848
		Inib. Elastase	n	n	0.3333	0.2083	0.5714	1.0000	0.5283
		Inib. Alfa-glucosidade	s	s	0.3333	0.3333	0.5714	1.0000	0.5595
		Inib. Tirosinase	n	n	0.3333	0.1667	0.5714	1.0000	0.5179
	Ácido ferúlico	Antioxidante	n	n	0.0000	0.2500	0.8571	1.0000	0.5268
		Inib. Tirosinase	n	n	0.3333	0.1667	0.7143	1.0000	0.5536
Inib. Alfa-glucosidade		s	s	0.3333	0.2917	0.7143	1.0000	0.5848	
<i>Ampelozizyphus amazonicus</i>	Ácido betulínico	Antimalárico	n	n	0.0000	0.2500	0.7143	1.0000	0.4911
	Betulina	Antimalárico	n	n	0.0000	0.2500	0.7143	1.0000	0.4911
<i>Penicillium chrysogenum</i>	Esterigmatocistina	Anticancer	n	n	1.0000	0.2083	0.0000	0.0000	0.3021
<i>Gustavia sp.</i>	Lupeol	Antimalárico	n	n	0.3333	0.2500	0.5714	1.0000	0.5387

Fonte: Elaboração própria, (2018).