

ESTUDO PROSPECTIVO TECNOLÓGICO E CIENTÍFICO DO POTENCIAL ANTI-
Schistosoma mansoni DA CUMARINA E DO ÁCIDO *o*-HIDROXICINÂMICO

Alysson Kenned de Freitas Mesquita; Kátia da Conceição Machado; Lívio César Cunha Nunes;
Josué de Moraes; Rivelilson Mendes de Freitas*

*Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí,
Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Ininga, Teresina – PI, Brasil, CEP: 64049-550 e-
mail do autor para correspondência (*rivelilson@pq.cnpq.br)*

RESUMO

O *Schistosoma mansoni* é o principal causador da esquistossomose, doença parasitária negligenciada que afeta milhões de pessoas no mundo inteiro. Considerando que a cumarina e o ácido *o*-hidroxicinâmico ainda apresentam potencial farmacológico a ser estudado, este estudo realizou uma prospecção científica e tecnológica sobre o uso destes dois compostos no combate da esquistossomose, através da busca na produção científica e nos depósitos de pedidos de patentes nas bases nacionais e internacionais. Não foi encontrada nenhuma patente ou produção científica relacionando a cumarina e o ácido *o*-hidroxicinâmico no tratamento da esquistossomose, sobre nenhuma das formas do parasita. Nas patentes encontradas, os Estados Unidos e o Japão foram os países que mais realizaram depósitos de patentes e a maioria destas são produtos para fins médicos, odontológicos e higiênicos. Apesar das várias atividades já conhecidas da cumarina e do ácido *o*-hidroxicinâmico ainda não foi estudado a ação destes metabólitos contra esquistossomose.

Palavras-chave: cumarina; ácido *o*-hidroxicinâmico; *Schistosoma mansoni*; prospecção tecnológica.

ABSTRACT

Schistosoma mansoni is the main cause's schistosomiasis, a neglected parasitic disease that affects millions of people worldwide. Considering that coumarin and *o*-hydroxycinnamic acid still present pharmacological potential to be studied, this study conducted a scientific and technological exploration of the use of these two compounds in combating schistosomiasis by searching scientific and filings of patents in national and international basis. We found no patent or scientific literature linking the coumarin and *o*-hydroxycinnamic acid in the treatment of schistosomiasis on any of the forms of the parasite. Patents found in the United States and Japan were the countries that implemented patent deposits and most of these are products for medical, dental and hygiene. Despite the various activities already known coumarin and *o*-hydroxycinnamic acid has not been studied the action of these metabolites against schistosomiasis.

Key-words: coumarin; *o*-hydroxycinnamic acid; *Schistosoma mansoni*; technological prospecting.

Área tecnológica: Produtos naturais.

INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma doença tropical negligenciada causada por vermes do gênero *Schistosoma*. A doença acomete milhões de pessoas, especialmente em regiões subdesenvolvidas e com poucos recursos financeiros. Em 2003 foi estimado que existam mais de 207 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo, com 779 milhões de pessoas em risco de infecção. O *Schistosoma mansoni* é o principal agente causador da esquistossomose humana, afetando as pessoas na África, Oriente Médio, Caribe e América do Sul. As manifestações clínicas variam, dependendo da localização e intensidade do parasitismo, da capacidade de resposta do indivíduo ou do tratamento instituído. O parasita pode viver por anos ou mesmo décadas em hospedeiros humanos seguindo um curso crônico e debilitante. Atualmente, o principal fármaco utilizado no tratamento da esquistossomose é o praziquantel. No entanto, a resistência à esta droga e o perfil de efeitos colaterais, ameaçam a efetividade do tratamento, o que reforça a necessidade de terapias alternativas. Deste modo, é imperativo desenvolver novas drogas eficazes para o tratamento e prevenção da infecção (MORAES, 2012; MORAES et al., 2012).

As plantas constituem uma fonte importante de substâncias biologicamente ativas, sendo que a maioria dos fármacos em uso clínico ou são de origem natural ou foram desenvolvidos por síntese química planejada a partir de produtos naturais. Apesar da investigação intensiva da flora terrestre, é estimado que, apenas 6% das aproximadamente 300.000 espécies de plantas superiores, já foram investigadas sistematicamente e farmacologicamente, e destas, em apenas cerca de 15% foram realizadas análises fitoquímicas (CRAGG, NEWMAN, 2013). Além da obtenção direta desses ativos ainda existe a possibilidade de promover alterações moleculares na estrutura desses produtos naturais, visando mudanças nas propriedades farmacodinâmicas e/ou farmacocinéticas, entre essas alterações as mais comuns constituem em reações para introdução de grupos vinílicos, fenílicos, benzílicos, introdução de hidroxilas, insaturações em cadeias alquílicas ou cicloalquílicas (BARREIRO, BOLZANI, 2009).

Muitos metabólitos secundários se notabilizaram como matérias-primas valiosas para a produção de inúmeros medicamentos contemporâneos. No Brasil, as pesquisas de descoberta de protótipos de fármacos e/ou fitofármacos, além de propiciarem um avanço da pesquisa básica multidisciplinar, podem contribuir também para o desenvolvimento tecnológico nacional, levando em conta que a diversidade molecular dos inúmeros biomas brasileiros é ainda muito pouco explorada como uma fonte de substâncias de interesse farmacológico (BARREIRO & BOLZANI, 2009).

Dessa forma, essa prospecção teve como objetivo realizar um mapeamento de patentes e produção científica (artigos, dissertações de mestrado e teses de doutorado) em nível nacional e internacional sobre a cumarina e o ácido *o*-hidroxicinâmico, verificando se já existem tecnologias e estudos desenvolvidos com estes compostos contra *Schistosoma mansoni* ou se estes possuem potencial para o tratamento da esquistossomose.

TECNOLOGIA

As cumarinas constituem uma classe de metabólitos secundários derivados do metabolismo da fenilalanina, via ácido chiquímico, nas plantas, e estão despertando interesse da indústria farmacêutica por mostrarem propriedades farmacológicas diversas e relevantes, associadas à baixa toxicidade, a sua presença na dieta alimentar e ao custo relativamente reduzido. Já foram identificadas cerca de 1.300 cumarinas em fontes naturais, como vegetais, fungos e bactérias, sendo

encontradas principalmente nas plantas das famílias Asteraceae, Fabaceae, Oleaceae, Moraceae, Thymeleaceae, Apiaceae e Rutaceae (CZELUSNIAK et al., 2012).

Estruturalmente são lactonas do ácido o-hidroxicinâmico (2H-1-benzopiran-2-ona), o representante mais simples é a cumarina (1,2- benzopirona). As propriedades farmacológicas, bioquímicas e aplicações terapêuticas são diversas e dependem das substituições que podem ser realizadas na sua estrutura básica. Diversas atividades biológicas foram atribuídas à cumarina e seus derivados, entre as quais: antidepressiva, antibacteriana, antioxidante, anti-inflamatória, antinoceptiva, antitumoral, antiasmática, antiviral, hepatoprotetora, antialérgica, antifúngica e potencial para o tratamento de Alzheimer devido à inibição da enzima acetilcolinesterase (PATIL et al., 2013; ANAND et al., 2012).

Possuem uma ampla aplicação na indústria, principalmente as cumarinas simples, por possuírem odor característico e acentuado, sendo amplamente utilizadas como aromatizantes em alimentos industrializados, como a manteiga, o tabaco, várias bebidas, produtos de limpeza, cosméticos como desodorantes e perfumes, como agente fixador ou para ressaltar a fragrância, spray de cabelo, xampus, sabonetes, pasta de dentes, detergentes, bem como em borrachas, materiais plásticos e tintas com a finalidade de mascarar odores de solventes orgânicos (Tabela 1). Na área de medicamentos já são utilizados os derivados da 4-hidróxi-cumarina, que deram origem ao dicumarol, primeiro fármaco anticoagulante por via oral, e que serviu de protótipo para desenvolvimento de outros fármacos da mesma classe (FELTER et al., 2006; MONTAGNER, 2005).

Tabela 1: Propriedades e aplicações das cumarinas.

Compostos	Aplicações
Cumarina	Adoçante, condimento, aromatizante
4-Hidroxycumarina	Produção do dicumarol e warfarina
Warfarina	Rodenticida
3,4-Dihidrocumarina	Perfume industrial
6-Metilcumarina	Melhora o aroma
7-Hidroxycumarina	Protetor solar
Aminometil cumarina	Rótulo fluorescente
4-Metilumbeliferona	Corante a laser

Fonte: MONTAGNER, 2005.

Quanto a sua toxicidade, ao contrário do que ocorre em ratos e camundongos, onde altas doses de cumarina podem produzir toxicidade e carcinogenicidade, há pouca evidência de toxicidade induzida pela cumarina em seres humanos, quando são administradas doses de até 1900 vezes àquelas obtidas de fontes dietéticas ou de produtos cosméticos (MONTAGNER, 2005; FELTER et al., 2006).

Os ácidos hidroxicinâmicos (HCA), também chamados de ácidos cumáricos, estão entre os ácidos fenólicos mais amplamente distribuídos nos tecidos vegetais, são encontrados em cereais, frutas e

legumes (tomates, espinafre, brócolis, aspargos, uvas brancas, peras e pêsegos) e bebidas (chás e vinhos). Eles ocorrem mais comumente como ésteres simples com ácido quínico ou glicose e entre os HCA mais comuns temos o ácido cafeico, o ácido clorogênico, ácidos o-, m-, p-hidroxicinâmicos, ácido ferúlico e ácido sinápico, todos metabólitos secundários produzidos a partir da fenilalanina e L-tirosina, através da via do chiquimato (GARRIDO et al., 2012; LU, LIU, 2002).

Dentre as atividades mais estudadas desses compostos estão suas propriedades antioxidantes, onde já se demonstrou a sua capacidade de sequestrar radicais livres eliminando as espécies reativas de oxigênio (ERO's), inibindo a peroxidação lipídica e aumentando a resistência de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e também reparando danos ao DNA. Em modelos experimentais já foram demonstrados também ações protetoras contra lesão isquêmica cerebral e ação neuroprotetora. Atividades anti-inflamatórias e antimutagênicas também já foram demonstradas para esta classe de compostos (FOLEY et al., 1999).

Os HCA são classificados como polifenóis, metabólitos com grande variedade de estrutura e que despertam cada vez mais interesse, não somente devido às atividades antioxidantes já relatadas, mas também a ações anti-inflamatórias, antiestrogênica, antimutagênicas, anticancerígenas, já avaliadas *in vitro* ou em animais. Alguns resultados evidenciam que as atividades atribuídas a estes compostos estão fortemente dependentes de suas características estruturais e intrinsecamente relacionada com a presença da função hidroxila na estrutura aromática (FERGUSON, 2001).

METODOLOGIA

A prospecção tecnológica foi realizada no mês de maio de 2013, tendo como base todos os pedidos de patente depositados até o mês informado no *European Patent Office* (ESPACENET), na *World Intellectual Property Organization* (WIPO), no *United States Patent and Trademark Office* (USPTO) e no Banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) do Brasil. O foco da pesquisa foi a utilização da cumarina e do ácido o-hidroxicinâmico para o tratamento da esquistossomose, verminose causada principalmente pelo verme *Schistosoma mansoni*, afim de se verificar produtos, processo e avanços tecnológicos relacionados ao tema. A pesquisa foi realizada utilizando as palavras-chave: *coumarin*, *o-hydroxycinnamic acid*, *Schistosoma mansoni*, *schistosomiasis*, *helminths* e *helminthiasis*, com os respectivos termos em português quando pesquisado na base de dados nacional. Como campos de pesquisa foram utilizados “título” e “resumo” e a busca foi realizada combinando os termos citados.

Para a pesquisa de artigos, teses e dissertações, foram consultados o Banco de Teses e Dissertações da Capes, o banco de dados Science Direct, e Portal de Periódicos da Capes utilizando as mesmas palavras-chave para prospecção tecnológica, nos idiomas Inglês e Português, nas bases de dados internacionais e nacional, respectivamente, a fim de investigar diferenças entre a produção científica e os avanços tecnológicos dentro do tema proposto e foi analisado o número de publicações no período do ano 2000 a 2013.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As informações contidas nos documentos de patente apresentam enorme relevância e se destacam como um dos indicadores do desempenho econômico de empresas, instituições de pesquisa e desenvolvimento (P&D) e universidades, bem como das estratégias empregadas por distintas corporações. A patente é uma fonte formal de informação, que fornece dados sobre determinadas

invenções de forma completa e estas informações, muitas vezes, não estão disponíveis em livros nem em artigos técnicos (CHAVES, ALBUQUERQUE & ALBUQUERQUE, 2006).

A Tabela 2 mostra os resultados obtidos na prospecção tecnológica da cumarina nas bases de dados consultadas, quando utilizado apenas a palavra *coumarin* (cumarina) a maioria dos pedidos de depósitos realizados foram nas bases internacionais, 61% na ESPACENET e 31,1% no WIPO, 7,4% dos pedidos foram feitos no USPTO e apenas 0,5% dos pedidos foram feitos ao INPI. Não foi encontrada nenhuma patente relacionando ações da cumarina ou derivados contra *Schistosoma mansoni* quando utilizado as palavras-chave escolhidas.

Tabela 2: Total de depósitos de patentes pesquisadas nas bases do INPI, SPACENET, USPTO e WIPO.

Palavras-chave	INPI	ESPACENET	USPTO	WIPO
Coumarin	21	2.989	364	1.523
Coumarin and <i>Schistosoma mansoni</i>	0	0	0	0
Coumarin and schistosomiasis	0	0	0	0
Coumarin and helminthes	0	0	0	0
Coumarin and helminthiasis	0	0	0	0
TOTAL	21	2.989	364	1.523

Fonte: Autoria própria, 2013.

Foram analisados os 21 pedidos de depósitos realizados junto ao INPI. Os anos de 2001 e 2007 foram os que apresentaram a maior quantidade de pedidos de depósitos (Figura 1) e os Estados Unidos foi o país que mais realizou pedidos, num total de 9, seguido pela Suíça com 4 pedidos e Alemanha com 3 (Figura 2). É importante destacar que de todos os pedidos realizados, apenas um é de origem brasileira, a PI9906078-7, realizada por pesquisadores da Universidade Federal do Ceará (UFC) e trata da utilização da cumarina e de uma fração de flavonoides com atividades anti-inflamatórias e broncodilatadoras.

Quanto a classificação internacional (Figura 3), 9 patentes pertencem à categoria A61K (produtos para fins médicos, odontológicos e higiênicos), 7 na categoria C07D (compostos heterocíclicos), 2 na categoria C08K (Uso de substâncias inorgânicas ou orgânicas não macromoleculares como ingredientes de compostos) e 1 nas categorias C12N (Microrganismo ou enzimas e suas composições), C07C (compostos acíclicos ou carboxicíclicos), C07H (açúcares e seus derivados, nucleosídeos, nucleotídeos e ácidos nucleicos) e C09G (composições polidoras que não o verniz a álcool e ceras para esquis). Esta análise permite confirmar os diversos usos que a cumarina e seus derivados podem apresentar.

Investigações sobre possíveis efeitos antiparasitários da cumarina e alguns derivados sintéticos podem ser encontradas na literatura. As atividades antifilarial, antimalárica e tripanocida (sobre as formas tripomastigotas do *Trypanosoma cruzi*) da cumarina e de alguns derivados já foram avaliadas e estes compostos apresentaram potente atividade contra estes parasitas (MONTAGNER, 2005). Apesar desses estudos e de relatos na literatura sobre as atividades anti-inflamatórias da

cumarina (HOULT, PAYÁ, 1996), não são encontrados tanto nos registros de patentes (Tabela 2) como na literatura científica (Tabela 3) estudos sobre atividade da cumarina ou algum derivado desta contra *Schistosoma mansoni*, sobre nenhuma das formas deste parasita. Portanto, a cumarina ainda pode ser explorada farmacologicamente, sendo a esquistossomose um possível alvo.

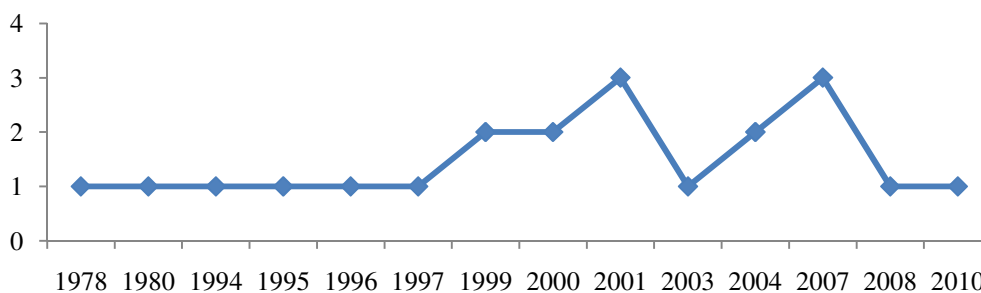


Figura 1. Evolução anual de patentes depositadas no INPI. Fonte: Autoria própria, 2012.

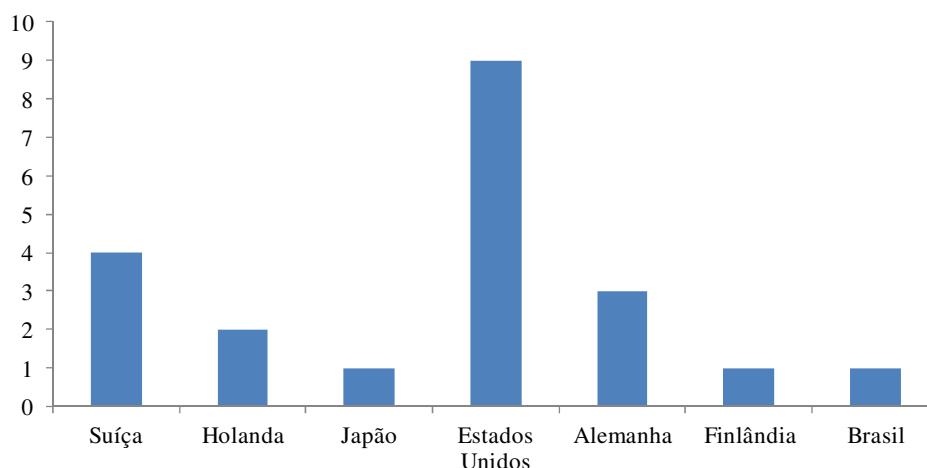


Figura 2: Patentes depositadas por país. Fonte: Autoria própria, 2013.

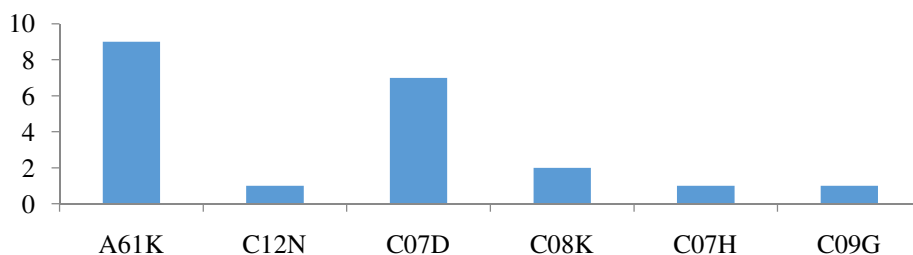


Figura 3: Patentes depositadas no INPI por código de classificação internacional. Fonte: Autoria própria, 2013.

Tabela 3: Total de publicações encontradas sobre a cumarina e seus derivados em diferentes bases de dados.

Palavras-chave	PORTAL DA CAPES	BANCO DE TESES E DISSERTAÇÕES	SCIENCE DIRECT
Coumarin	91	65	29579
Coumarin and <i>Schistosoma mansoni</i>	0	0	0
Coumarin and schistosomiasis	0	0	0
Coumarin and helminthes	0	0	0
Coumarin and helminthiasis	0	0	0
TOTAL	91	65	29579

Fonte: Autoria própria, 2013.

A Figura 4 traz uma evolução das publicações sobre a cumarina e seus derivados nos últimos 13 anos. É observado um aumento, ano após ano do número de publicações, o que confirma crescente interesse da comunidade científica nesses compostos, devido à suas atividades e possibilidades de uso nas indústrias farmacêutica e alimentícia principalmente (CZELUSNIAK et al., 2012).

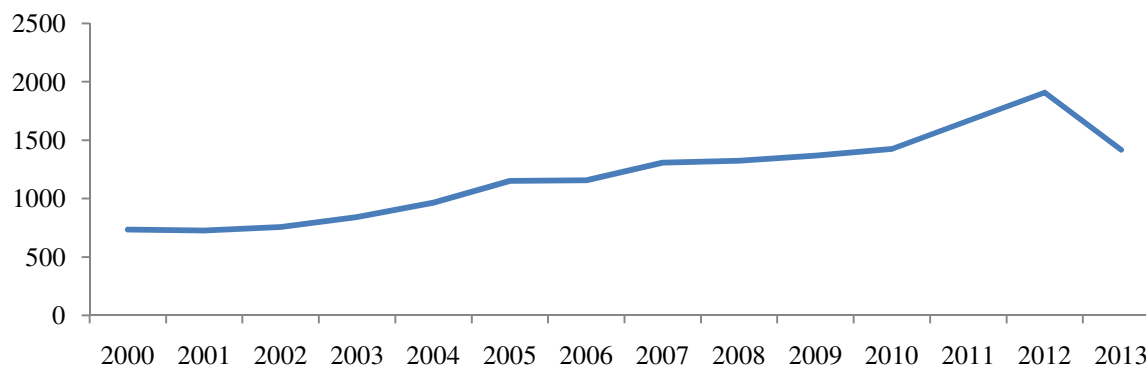


Figura 4: Evolução anual da produção científica relativo à tecnologia pesquisada (cumarina) em artigos, teses e dissertações de 2000 a 2013. Fonte: Autoria própria, 2013.

A Tabela 4 mostra os resultados obtidos na prospecção tecnológica do ácido *o*-hidroxicinâmico nas bases de dados consultadas. Quando utilizado apenas o termo *o*-hydroxycinnamic acid a maioria dos pedidos de depósitos foram encontrados no WIPO, representando 84,6% das patentes e os outros 15,4% correspondem as duas patentes encontradas no INPI, a distribuição destas patentes ao longo dos anos pode ser observado na Figura 5. Não foi encontrada também nenhuma patente relacionando ações do ácido *o*-hidroxicinâmico ou derivados contra *Schistosoma mansoni* usando as palavras-chaves escolhidas.

A Figura 6 mostra a distribuição da quantidade de patentes segundo o país depositante, onde se verifica que o Japão é líder na realização dos pedidos na área pesquisada, o que reflete a liderança

deste país na produção de patentes. Desde 1974 Estados Unidos, Japão e Alemanha são líderes mundiais na produção de patentes (FAPESP, 2010)

Tabela 4: Total de depósitos de patentes pesquisadas nas bases do INPI, SPACENET, USPTO e WIPO.

Palavras-chave	INPI	ESPACENET	USPTO	WIPO
<i>o</i> -hydroxycinnamic acid	2	0	0	11
<i>o</i> -hydroxycinnamic acid and <i>Schistosoma mansoni</i>	0	0	0	0
<i>o</i> -hydroxycinnamic acid and schistosomiasis	0	0	0	0
<i>o</i> -hydroxycinnamic acid and helminths	0	0	0	0
<i>o</i> -hydroxycinnamic acid and helminthiasis	0	0	0	0
TOTAL	2	0	0	11

Fonte: Autoria própria, 2013.

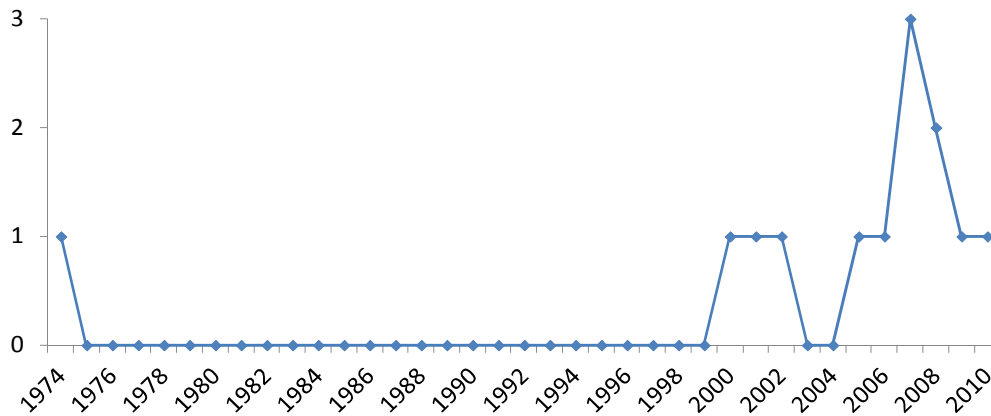


Figura 5: Evolução anual de patentes depositadas. Fonte: Autoria própria, 2013.

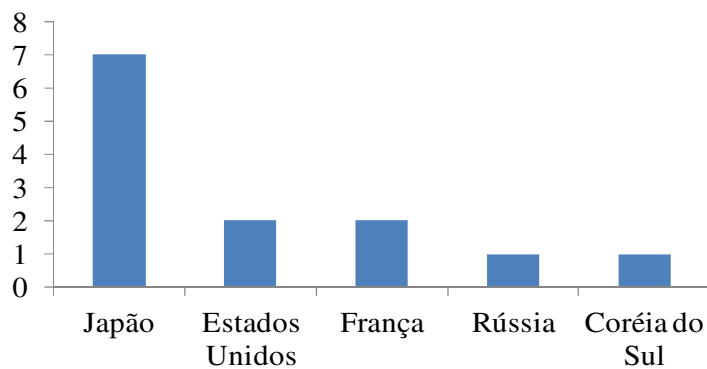


Figura 6: Patentes depositadas por país. Fonte: Autoria própria, 2013

O cenário mundial sempre apontou as empresas de caráter privado como líderes na produção e desenvolvimento de novos produtos, refletidos em um grande número de patentes produzidas. Contudo há um aumento da participação das patentes acadêmicas, certamente relacionado a maior preocupação das universidades e institutos de pesquisa quanto à proteção de suas descobertas e invenções e associado a mudanças nas leis de patentes. O crescente número de patentes acadêmicas se apoia na capacidade tecnológica das universidades e institutos de pesquisa (FAPESP, 2010). A maior participação das universidades na realização de pedidos de depósitos de patente é observada na Figura 7, onde estas realizaram uma quantidade de pedidos considerável em relação aos pedidos realizados por empresas.

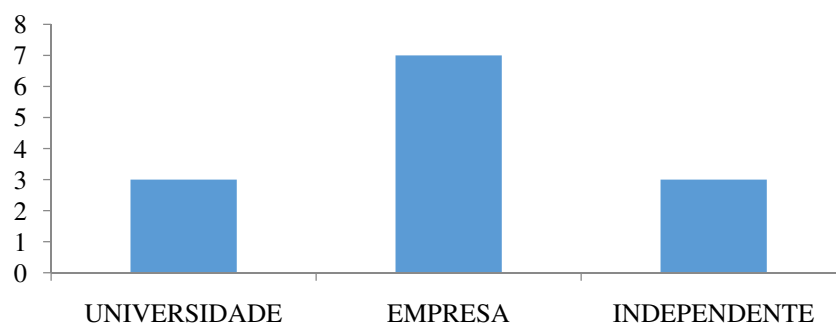


Figura 7: Principais categorias dos detentores de patentes. Fonte: Autoria própria, 2013.

Metade das patentes encontrados sobre o ácido *o*-hidroxicinâmico estão na categoria A61K (produtos para fins médicos, odontológicos e higiênicos), duas na categoria C12N (Microrganismo ou enzimas e suas composições) e uma patente nas categorias C08G (Compostos macromoleculares obtidos por reações carbono-carbono com ligações não saturadas), A01H (novas plantas ou processos para obtê-las ou reprodução das plantas por técnicas de cultura de tecidos), A23L (Alimentos, produtos alimentícios ou bebidas não alcoólicas em geral) e C07C (compostos acíclicos ou carboxicíclicos).

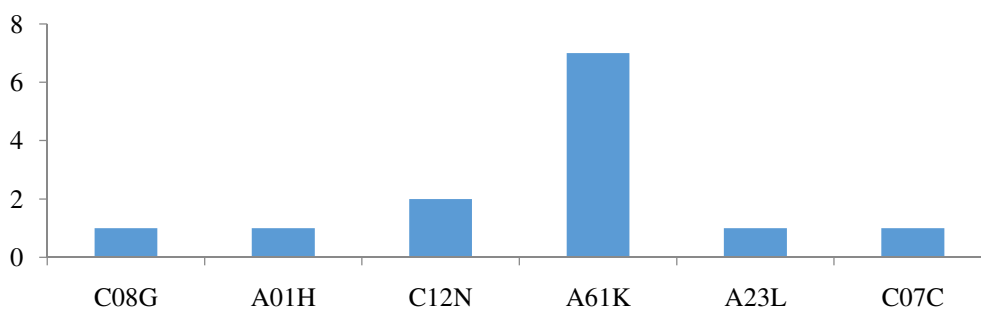


Figura 8: Patentes depositadas por código de classificação internacional. Fonte: Autoria própria, 2013.

Apesar da extensa investigação dos efeitos antioxidantes de diversos derivados dos ácidos hidroxicinâmicos, não foi encontrado, conforme apresentado na Tabela 5, nenhum relato na literatura sobre atividade do ácido *o*-hidroxicinâmico ou algum derivado sobre *Schistosoma mansoni*. A atividade antioxidante possibilita o combate de radicais livres resultantes do processo inflamatório agudo e crônico, processos que ocorrem na infecção por *S. mansoni*. Os artigos encontrados realizam uma abordagem na estrutura química do composto, mais precisamente processos na alteração da configuração *cis* ou *trans* deste ácido. A distribuição das publicações nos últimos 13 anos está representada na Figura 8 e mostra uma quantidade pequena de artigos sobre esse ácido.

Tabela 5: Total de publicações encontradas sobre o ácido *o*-hidroxicinâmico em diferentes bases de dados.

Palavras-chave	PORTAL DA CAPES	BANCO DE TESES E DISSERTAÇÕES	SCIENCE DIRECT
<i>o</i> -hydroxycinnamic acid	0	0	114
<i>o</i> -hydroxycinnamic acid and <i>Schistosoma mansoni</i>	0	0	0
<i>o</i> -hydroxycinnamic acid and schistosomiasis	0	0	0
<i>o</i> -hydroxycinnamic acid and helminths	0	0	0
<i>o</i> -hydroxycinnamic acid and helminthiasis	0	0	0
TOTAL	0	0	114

Fonte: Autoria própria, 2013.

As duas prospecções mostram que no Brasil apesar do crescimento da produção científica nos últimos anos ainda é preciso avançar no processo de transferência de tecnologias e produção de patentes, principalmente quando comparado aos líderes mundiais. Em 2008, segundo a UNESCO, o Brasil estava na 13^o posição mundial com 26.482 artigos publicados nesse ano, sendo que mais de 90% desses artigos foram de universidades públicas, o que equivale a 2,7% da produção mundial. Entretanto, o número de patentes, no mesmo período, para os inventores residentes no Brasil, foi de apenas 0,1% em relação ao número de patentes mundiais, demonstrando a incorporação incipiente da propriedade industrial e de seu potencial de inovação no país (QUINTELLA et al., 2011).

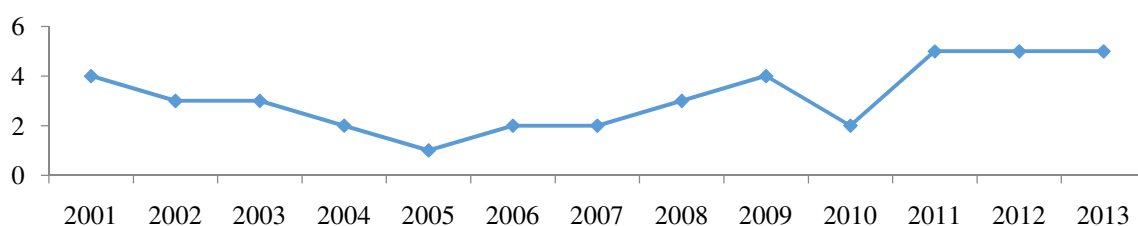


Figura 9: Evolução anual da produção científica relativo à tecnologia pesquisada (ácido *o*-hidroxicinâmico) em artigos, teses e dissertações de 2000 a 2013. Fonte: Autoria própria, 2013.

CONCLUSÃO

A busca de anterioridade e a prospecção tecnológica permitem avaliar se a tecnologia pesquisada já foi desenvolvida previamente e se já está sendo utilizada. São identificados também aspectos de tecnologias concorrentes e afins que podem ser incorporadas à tecnologia que está sendo mapeada, otimizando o processo de obtenção de novas tecnologias.

O uso de substâncias naturais pode ser uma alternativa para o tratamento de doenças parasitárias, não apenas devido a baixa toxicidade que normalmente esses compostos apresentam, mas também devido ao potencial farmacológico ainda desconhecido de muitos destes compostos. A cumarina e o ácido *o*-hidroxicinâmico ainda apresentam potencial farmacológico a ser estudado e a avaliação destes compostos contra *Schistosoma mansoni* ainda não foi realizada embora entre as atividades já relatadas na literatura, encontram-se ações anti-inflamatórias e antiparasitárias de alguns derivados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, E. M.; SIMÕES, R.; BAESSA, A.; CAMPOLINA, B.; SILVA, L. A distribuição espacial da produção científica e tecnológica brasileira: uma descrição de estatísticas de produção local de patentes e artigos científicos. **Revista Brasileira de Inovação**, v. 1, n. 2, p. 225-251, 2002.

ANAND, P.; SINGH, B.; SINGH, N. A review on coumarins as acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. v. 20, n. 3, p. 1175–1180, 2012.

BARREIRO, E. J.; BOLZANI, V. S. Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 679-688, 2009.

CHAVES, C. V.; ALBUQUERQUE, E. M. Desconexão no sistema de inovação no setor saúde: uma avaliação preliminar do caso brasileiro a partir de estatísticas de patentes e artigos. **Economia Aplicada**, v. 10, n. 4, p. 523-539, 2006.

CZELUSNIAK, K. E.; BROCCO, A.; PEREIRA, D. F.; FREITAS, G. B. L. Farmacobotânica, fitoquímica e farmacologia do Guaco: revisão considerando *Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata* Schulyz Bip. ex Baker. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 14, n. 2, p. 400-409, 2012.

CRAGG, NEWMAN, G. M.; NEWMAN, D. J. Natural products: A continuing source of novel drug leads. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1830, n. 6, p. 3670–3695, 2013.

FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo. Indicadores de ciência, tecnologia e inovação em São Paulo 2010. São Paulo: FAPESP, v. 1, 2011.

FELTER, S. P.; VASSALLO, J. D.; CARLTON, B. D.; DASTON, G. P. A safety assessment of coumarin taking into account species-specificity of toxicokinetics. **Food and Chemical Toxicology**. v. 44, n. 4, p. 462–475, 2006.

FERGUSON, L. R. Role of plant polyphenols in genomic stability. **Mutation Research**. v. 475, n. 1, p. 89–111, 2001.

FOLEY, S.; NAVARATNAM, S.; McGARVEY, D. J.; LAND, E. J.; TRUSCOTT, G.; RICE-EVANS, C. A. Singlet oxygen quenching and the redox properties of hydroxycinnamic acids. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 26, n. 9, p. 1202–1208, 1999.

- GARRIDO, J.; GASPAR, A.; GARRIDO, E. M.; MIRI, R.; TAVAKKOLI, M.; POURALI, S.; SASO, L.; BORGES, F.; FIRUZI, O. Alkyl esters of hydroxycinnamic acids with improved antioxidant activity and lipophilicity protect PC12 cells against oxidative stress. **Biochimie**, v. 94, n. 4, p. 961-967, 2012
- HOULT, J. R. S.; PAYÁ, M. Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: natural products with therapeutic potential. **General Pharmacology**, v. 27, n. 4, p. 713-722, 1996.
- MORAES, J. Antischistosomal natural compounds: Present challenges for new drug screens. In: RODRIGUEZ-MORALES, A. J. **Current topics in tropical medicine**. Rijeka: InTech, p. 333-358, 2012.
- MORAES, J.; NASCIMENTO, C.; YAMAGUCHI, L. F.; KATO, M. J.; NAKANO, E.; Schistosoma mansoni: In vitro schistosomicidal activity and tegumental alterations induced by pipilartine on schistosomula. **Experimental Parasitology**, v. 132, n. 2, p. 222–227, 2012.
- LU, C.; LIU, Y. Interactions of lipoic acid radical cations with vitamins C and E analogue and hydroxycinnamic acid derivatives. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 406, n. 1, p. 78–84, 2002.
- MONTAGNER, C. **Atividade Antifúngica e Citotóxica de Cumarinas Naturais e Semisintéticas**. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-graduação em Biotecnologia, 2005.
- PATIL, P. O.; BARI, S. B.; FIRKE, S. D.; DESHMUKH, P. K.; DONDA, S. T.; PATIL, D. A. A comprehensive review on synthesis and designing aspects of coumarin derivatives as monoamine oxidase inhibitors for depression and Alzheimer's disease. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 9, p. 2434–2450, 2013.
- QUINTELLA, C. M.; MEIRA, M.; GUIMARÃES, A. K.; TANAJURA, A. S.; SILVA, H. R. G. Prospecção tecnológica como uma ferramenta aplicada em ciência e tecnologia para se chegar a inovação. **Revista Virtual de Química**, v. 3, n. 5, p. 406-415, 2011.