

Prospecção Científica e Tecnológica do Ácido Caurenóico, um Diterpeno Bioativo

Scientific and Technological Prospection of Kaurenóic Acid, a Bioactive Diterpene

Carlos Alberto Machado da Rocha¹

Núbia Lorena Farias Rabelo²

Adailson Monteiro Rodrigues³

Simone Machado da Rocha¹

Herald Souza dos Reis⁴

¹Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará, Belém, PA, Brasil

²Colégio ASLAN, Belém, PA, Brasil

³Universidade da Amazônia, PA, Brasil

⁴Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil

Resumo

A presente prospecção aborda a atividade biológica do ácido caurenóico, com ênfase nas aplicações farmacológicas e terapêuticas. Para a prospecção científica, foram utilizadas as bases de dados eletrônicas Scielo e PubMed. Para a prospecção tecnológica nacional, utilizou-se a base do INPI e, em nível internacional, a plataforma LENS, com o uso das palavras-chave “ácido caurenóico” e “kaurenóic acid” nos campos de busca “título” e “resumo”, ambas as buscas foram limitadas aos últimos 20 anos. Nessa perspectiva, verificou-se o aumento de publicações de artigos, atingindo média bem maior na segunda década (8,6) em comparação com a primeira (3,5), o que torna visível o crescente interesse científico e tecnológico pelo ácido caurenóico, porém o estudo mostra que ainda há um amplo espaço para pesquisas aplicadas referentes à Farmacologia e seu efeito terapêutico como anti-inflamatório e anticâncer.

Palavras-chave: Produtos Naturais. Diterpenóides. Atividades Biológicas.

Abstract

The present prospection addresses the biological activities of the kaurenóic acid, emphasizing the pharmacological and therapeutic applications in the last 20 years. In this scientific and technological prospection, bibliographic research and patent application process were carried out. In the search of papers, electronic scientific databases were used Scielo and Pubmed; for the search of the requests in Brazil, the database of the INPI was used and for international patents was obtained information from the LENS platform, with the keywords “acido carenoico” and “kaurenóic acid” in search fields “title” and “abstract”. Regarding, an increase of the number of paper publication was noticed, reaching a much higher average in the second decade (8.6) compared to the first (3.5), making visible the increasing scientific and technological interest for the kaurenóic acid, although the study shows that there is still a lack for applied research due to pharmacology and therapeutic effect as anti-inflammatory and anticancer.

Keywords: Natural Products. Diterpenoids. Biological Activities.

Área Tecnológica: Tecnologia. Inovação em Saúde.



1 Introdução

Os estudos de Prospecção Tecnológica são de fundamental importância e constituem a ferramenta básica para orientar os esforços empreendidos para o desenvolvimento de tecnologias. Atualmente, esses estudos representam subsídios fundamentais para ampliar a capacidade de antecipação e organização dos sistemas de inovação, tanto no meio empresarial, quanto no âmbito acadêmico (AMPARO; RIBEIRO; GUARIEIRO, 2012), constituindo-se em ferramenta essencial para tomada de decisão em diversos níveis na sociedade moderna (MAYERHOFF, 2008). A prospecção realizada a partir de artigos científicos permite identificar o atual estado da arte nas áreas de conhecimento, sendo indicado seu uso para elaboração de projetos científicos e até mesmo como complemento à prospecção tecnológica (PEREIRA *et al.*, 2013).

Os produtos naturais ou metabólitos secundários são compostos químicos pertencentes a um único tipo de organismo, ou a um pequeno grupo de organismos geneticamente relacionados. Esses metabólitos têm sido fonte de alimento, fragrâncias, pigmentos, inseticidas e remédios. É grande o número de compostos naturais que foram identificados a partir do conhecimento etnofarmacológico de algumas plantas e animais, sendo muitas vezes a fitoterapia e a zooterapia os pontos de partida para a pesquisa atual (ROCHA, 2013).

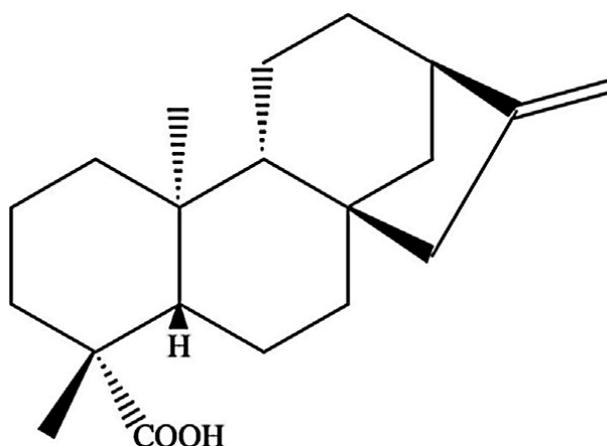
As plantas são fonte significativa de novas substâncias químicas que apresentam algum potencial efeito terapêutico (ALVARENGA; FREITAS; MEDEIROS, 2015) e a importância dos produtos naturais é tanta que mais de 25% dos fármacos comercializados são derivados de produtos vegetais (TEIXEIRA, 2009).

Os diterpenos são compostos de 20 carbonos derivados do precursor comum geranilgeranil pirofosfato. A biossíntese diterpênica é um processo essencial nas plantas, necessário para a produção de clorofilas, tococromanois e giberelinas. Além desses metabólitos primários, algumas famílias de plantas desenvolveram a capacidade de produzir uma gama diversificada de metabólitos secundários de diterpenoides. No geral, as plantas produzem mais de 10.000 diterpenos diferentes de metabolismo especializado (secundário) e um número menor de diterpenos do metabolismo geral (primário). Diterpenos especializados podem ter funções nas interações ecológicas de plantas com outros organismos e também podem beneficiar a humanidade com fármacos, fragrâncias, resinas e outros bioprodutos com aplicação industrial (ZERBE *et al.*, 2013). Alguns diterpenos estão atualmente fornecendo pistas no desenvolvimento de compostos farmacêuticos para o tratamento de uma ampla gama de condições médicas.

Entre os diterpenos especializados mais representativos, destacam-se: ácido copálico, ácido caurenóico, ácido colavênico, colavenol, ácido hardwickiico, ácido poliáltico ácido ent-agático e ácido patagônico (ROMERO, 2007; VEIGA JUNIOR; PINTO, 2002).

O ácido caurenóico é um diterpeno de ocorrência natural encontrado em plantas como as dos gêneros *Croton*, *Sphagneticola* e *Copaifera* e tem sido usado como anti-inflamatório, no tratamento de úlcera, leishmaniose, infecções uterinas e câncer (ROCHA *et al.*, 2008; FUCINA *et al.*, 2016; DAMASCENO *et al.*, 2019). A Figura 1 mostra a fórmula química do ácido caurenóico $C_{20}H_{30}O_2$ na sua estrutura molecular:

Figura 1 – Estrutura molecular do ácido caurenico



Fonte: Cardoso *et al.* (2017)

O gênero *Copaifera* pertence à família das Leguminosas e engloba 72 espécies, das quais mais de 20 existem no território brasileiro, conhecidas como copaíbas ou copaibeiras (DAMASCENO *et al.*, 2019). Na literatura sobre plantas medicinais na Amazônia brasileira, há relatos especialmente em relação ao óleo-resina extraído do tronco de diferentes espécies do gênero *Copaifera* (TAPPIN *et al.*, 2004).

Considerando o uso de plantas na medicina popular como uma tradição mantida até o presente, o grande número de produtos naturais obtidos de plantas e particularmente o crescente conhecimento sobre efeitos terapêuticos do ácido caurenico, o trabalho teve como objetivo realizar a prospecção científica e tecnológica da atividade biológica já descrita para o ácido caurenico, com especial destaque para eventuais aplicações dessa substância como agente anti-inflamatório e anticâncer.

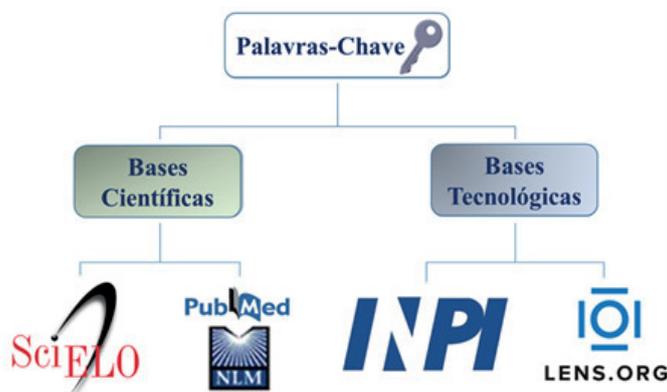
2 Metodologia

Para a busca de produções acadêmicas sobre o ácido caurenico e seu potencial terapêutico, realizou-se um levantamento bibliográfico, por meio das bases de dados Scielo e PubMed de artigos publicados no período de 2000 a 2019. Scielo (*Scientific Electronic Library Online*) é uma biblioteca eletrônica que abriga uma coleção selecionada de periódicos científicos brasileiros; PubMed é um serviço da U. S. *National Library of Medicine* (NLM), com cerca de 22 milhões de citações de artigos de periódicos. O maior componente do PubMed é a Base de dados MEDLINE que indexa cerca de 5.000 revistas publicadas nos Estados Unidos e mais de 80 outros países.

Para a prospecção tecnológica, foi realizado o levantamento dos processos de pedidos de patentes depositados em âmbito nacional e internacional. Para as buscas de pedidos no Brasil, foi utilizada a base do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) e para as buscas internacionais utilizou-se a plataforma LENS, um recurso de pesquisa de patentes *on-line* fornecido pela Cambia, uma organização internacional independente, sem fins lucrativos, dedicada a democratizar a inovação. A plataforma Lens (<https://www.lens.org>) realiza buscas em conjunto nas bases: World Intellectual Property Organization (WIPO), European Patent Office (EPO), United States Patent and Trademark Office (USPTO), Derwent Innovations Index (Derwent) e Australian Intellectual Property (IP Austrália).

Este trabalho foi realizado de abril a agosto de 2019 e, em ambos os processos de busca, foram utilizados descritores em português e em inglês: “ácido caurenóico” e “*kaurenóic acid*”, nos campos de pesquisa “título” e “resumo”. A Figura 2 apresenta o fluxograma das prospecções científica e tecnológica realizadas para o ácido caurenóico.

Figura 2 – Fluxograma das prospecções científica e tecnológica realizadas para o ácido caurenóico



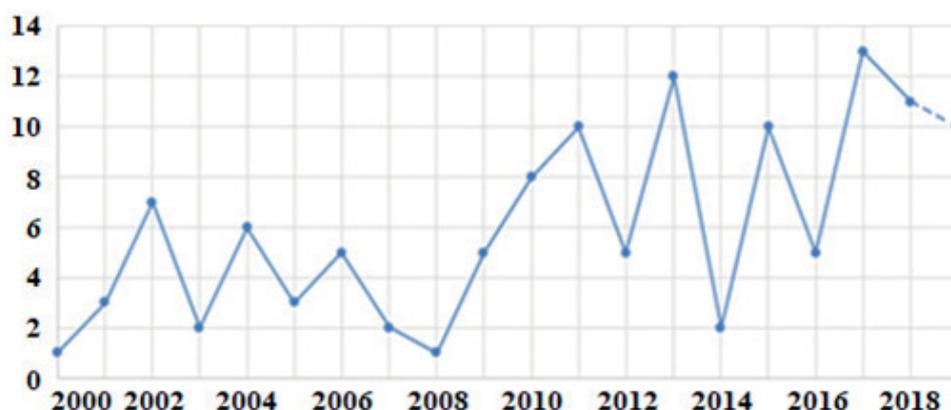
Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2019)

3 Resultados e Discussão

Compreendendo o período estudado, os resultados da busca inicial de artigos utilizando “ácido caurenóico” foram de 11 na Scielo e nenhum no PubMed; ao utilizar “*kaurenóic acid*” como palavra-chave, o resultado foi maior, com 24 artigos na Scielo e 155 no PubMed. Entretanto, houve oito repetições entre as buscas na Scielo. Foi obtido, portanto, um total de 182 artigos na busca inicial.

Dos resultados encontrados para “*Kaurenóic acid*”, três na Scielo e 58 no PubMed não eram realmente estudos sobre o ácido caurenóico, por isso, foram excluídos da análise. Nesses trabalhos, eram abordados, por exemplo, genes codificadores de enzimas ou as próprias enzimas relacionadas ao metabolismo do ácido caurenóico. A Figura 3 mostra os 121 artigos válidos distribuídos por ano de publicação.

Figura 3 – Evolução anual de resultados para os artigos válidos sobre o ácido caurenóico, recuperados dos bancos de dados Scielo e PubMed



Fonte: Adaptada de Scielo e PubMed (2019)

No período apresentado (2000-2019), o número de artigos publicados sobre o ácido caurenico apresentou frequência de pelo menos um artigo por ano, atingindo média bem maior na segunda década (8,6) em comparação com a primeira (3,5). Até agora, os números mais expressivos foram observados nos anos de 2013 e 2017, com 12 e 13 publicações, respectivamente. Como o levantamento foi realizado até junho de 2019, já contando com 10 publicações, é bastante provável que o total deste ano ultrapasse os dos anos anteriores.

Há séculos os indígenas já faziam uso das plantas nativas no tratamento de doenças, caracterizando como Conhecimento Tradicional. O uso do óleo de Copaíba (*Copaifera*), em particular, possui benefícios comprovados, como os reunidos na revisão de Montes *et al.* (2009), por apresentar ação anti-inflamatória, cicatrizante e antimicrobiana. As ações comprovadas despertaram o interesse de cientistas e pesquisadores sobre as possíveis aplicações de eficácia do uso da Copaíba. Tanto que, de acordo com o Portal Periódicos da CAPES (2019), nos últimos 10 anos, foi realizada a publicação de 929 artigos sobre essa planta, que é uma das principais fontes de ácido caurenico.

Os 121 artigos válidos foram organizados de acordo com os alvos estudados e os resultados do levantamento demonstraram que a maioria das publicações (69; 57%) estava relacionada a atividades farmacológicas/terapêuticas. Além disso, 10 (8%) artigos referem-se a estudos de toxicidade, cinco (4%) a outras atividades biológicas, 30 (25%) referem-se a estudos químicos e sete (6%) a outros estudos não incluídos nos grupos anteriores (Tabela 1).

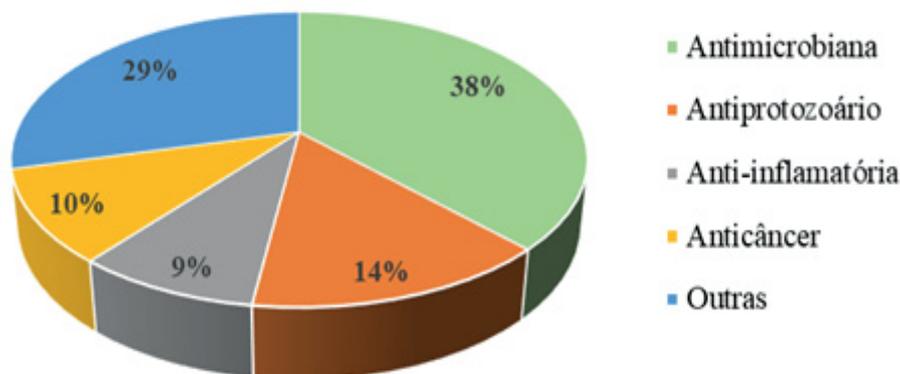
Tabela 1 – Resultados dos números de artigos recuperados na prospecção científica para estudos sobre o ácido caurenico nos bancos de dados Scielo e PubMed

ALVOS ABORDADOS NOS ESTUDOS RECUPERADOS	SCIELO	PUBMED	TOTAL	TOTAL (%)
Farmacológicas/Terapêuticas	10	59	69	57
Toxicidade	01	9	10	8
Outras atividades biológicas	02	03	05	4
Estudos químicos	11	19	30	25
Outros estudos	00	07	07	6
Total	24	97	121	100

Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo com dados das bases Scielo e PubMed (2019)

A maioria das publicações obtidas nos 20 anos relaciona-se às atividades farmacológicas/terapêuticas do ácido caurenico (57%). Nesse grupo de estudos, há mais artigos abordando atividades antimicrobiana, antiprotzoário, anti-inflamatória, atividade anticâncer (Figura 4). Também ocorrem outras menos frequentes, como as atividades antiespasmódica, hipoglicêmica, antinociceptiva e anticonvulsante.

Figura 4 – Resultados para artigos sobre atividades farmacológicas/terapêuticas do ácido caurenico recuperados dos bancos de dados Scielo e PubMed



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo com dados das bases Scielo e PubMed (2019)

Uma das primeiras publicações sobre atividade anti-inflamatória do ácido caurenico (PAIVA *et al.*, 2002) demonstrou o efeito desse produto natural sobre colite induzida em ratos. No mesmo ano, destaca-se também um estudo dos efeitos do ácido caurenico no desenvolvimento de embriões de ouriço-do-mar (*Lytechinus variegatus*) e na viabilidade de células tumorais pelo teste do MTT (COSTA-LOTUFO *et al.*, 2002). Em ambos os estudos foi utilizado ácido caurenico extraído de *Copaifera langsdorffii*.

Em uma interessante revisão sobre o uso de produtos naturais na guerra contra inflamação, Attiq *et al.* (2018) destacaram metabólitos secundários de fontes terrestres e marinhas com significativa atividade inibitória de prostaglandina E2 (PGE2) mediada por cicloxigenase 2 (COX-2) e da própria COX-2, com a esperança de que sejam úteis na supressão da inflamação e seus sinais e sintomas clássicos. Entre os produtos naturais destacados nesse estudo, estão zedoarondiol, curcumina, berberina e ácido caurenico.

Entre as publicações mais recentes sobre atividade anticâncer, alguns trabalhos podem ser destacados. Cardoso *et al.* (2017) avaliaram o efeito do ácido caurenico sobre a progressão do ciclo celular em linhagens de câncer gástrico. O composto parece ser capaz de induzir a parada do ciclo celular e apoptose nas referidas células. Em Rocha *et al.* (2019), a mesma avaliação foi realizada, porém em linhagens de câncer de colo do útero, demonstrando que o ácido caurenico tem ação antimetabólica, além de promover significativa inibição na expressão dos oncogenes E6 e E7 do HPV.

Em relação à prospecção tecnológica na base de dados do INPI, foram obtidos sete resultados para “ácido caurenico”, porém apenas dois relacionados às atividades biológicas: no primeiro, a invenção descreve compostos derivados do ácido caurenico, o processo de síntese e o uso deles como agroquímicos, preferencialmente como herbicidas; no segundo, a invenção descreve composições farmacêuticas contendo derivados caurânicos produzidos a partir do ácido caurenico e de outros diterpenos, bem como a sua atividade antimalárica.

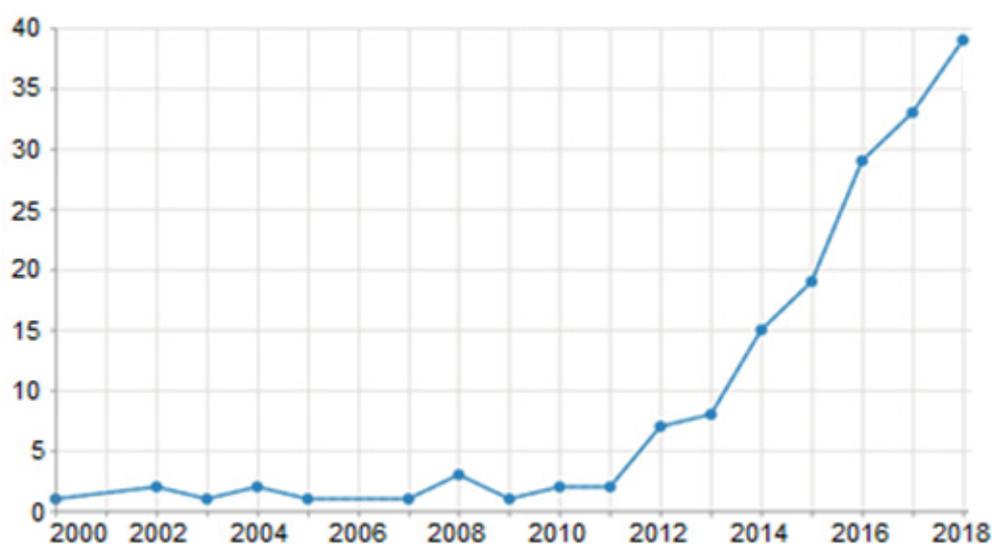
Na base de dados LENS, foram retornados 186 resultados para a busca pelo termo “*kaurenoid acid*”. As Figuras 5 e 6 apresentam a distribuição dos países e a evolução anual de depósito de patentes, respectivamente.

Figura 5 – Resultados para a busca pelo termo “*kaurenoic acid*” na base de patentes LENS, quanto aos países de depósito dos pedidos de patente



Fonte: LENS (2019)

Figura 6 – Resultados para a busca pelo termo “*kaurenoic acid*” na base de patentes LENS, quanto aos anos de depósito dos pedidos de patente



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo com dados da base LENS (2019)

O maior número de pedidos de depósito de patentes envolvendo o ácido caurenoico está creditado à World Intellectual Property Organization (WIPO), com 55 pedidos, seguida dos Estados Unidos, com 53 pedidos de depósito de patentes, o que corrobora a posição desse país na relação dos países que possuem maior número de depósito de patentes em biotecnologia. Por sua vez, a WIPO não é um país, mas uma entidade internacional, com sede na Suíça, com mais de 100 Estados-membros. O Brasil aparece apenas na oitava posição, com cinco pedidos (Figura 5). Porém recentemente, Araújo *et al.* (2018) concluíram que o Brasil se apresenta como o principal depositante de patentes relacionadas à Copaíba no mundo, seguido dos Estados Unidos e Japão.

Desde 2012, tem ocorrido um crescimento significativo em depósitos de patentes (Figura 6). Se fossem considerados no gráfico os resultados de 2019, surgiria um aparente declínio na extremidade mais atual, mas que é devida ao período de sigilo de 18 meses. Entretanto, possivelmente o número de depósitos continuará em crescimento.

Analisando os maiores depositantes de patentes a nível mundial, destacam-se duas grandes empresas: DSM – Bright Science Brighter Living™ (75 depósitos) e a Evolva SA (39 depósitos), ambas inseridas no ramo alimentício.

Figura 7 – Resultados para a busca pelo termo “*kaurenóico acid*” na base de patentes LENS, quanto aos principais depositantes dos pedidos de patente

Depositantes				
				
75	39	8	6	4
				
3	3	3	3	3

Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo com dados da base LENS (2019)

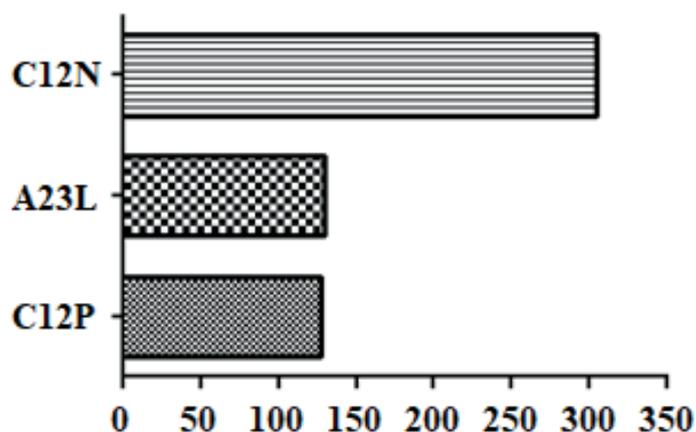
A DSM – Bright Science Brighter Living™, empresa criada na Holanda em 1902, atualmente faz-se presente em mercados diversos, estando dividida em diferentes unidades de negócios, como nutrição animal, nutrição humana, cuidados pessoais e ingredientes. Os ingredientes da DSM contribuem para o desempenho de algumas das principais marcas mundiais de alimentos nos segmentos de pães, laticínios, sucos de frutas, cervejas e vinhos (ESTADÃO, 2002; BLOOMBERG, 2012). Uma patente de destaque da DSM foi publicada em 2015 como WO2015/007748 (Reb M production in metabolically engineered cells) e contém ácido caurenóico como integrante. O produto notificado consiste em glicosídeos de esteviol purificados, produzidos por *Yarrowia lipolytica*, com rebaudiosídeo M (Reb M) como componente principal, a ser comercializado para utilização como flavorizante e adoçante de uso geral em alimentos como bebidas, produtos de panificação, confeitos e laticínios destinados à população humana em geral (VEGA, 2018).

A Evolva Holding SA é uma empresa constituída na Suíça e é a controladora do “Grupo” desde 11 de dezembro de 2009. A “Companhia” Evolva Holding SA, juntamente com suas subsidiárias (coletivamente “Evolva” ou o “Grupo”), é um grupo internacional que descobre, desenvolve e comercializa ingredientes e processos de fabricação de produtos nutricionais, de saúde e bem-estar (EVOLVA, 2016). A Evolva fornece ingredientes (e tecnologias para fabricação de ingredientes) para outras empresas, em especial nos setores de alimentos e bebidas, saúde do consumidor e farmacêutico. Recentemente, a Evolva registrou uma patente publicada como US2019/0062796A (Production of steviol glycosides in recombinant hosts). A invenção refere-se a microrganismos recombinantes e métodos para a produção de glicosídeos de esteviol e precursores desses glicosídeos.

No que se refere à Classificação Internacional de Patentes (CIP), observa-se que a maior proporção de pedidos de depósito de patentes foi realizada sob as classes C12 e A23 (Figura 8).

O código C12 trata de bioquímica; cerveja; álcool; vinho; vinagre; microbiologia; enzimologia; engenharia genética ou de mutação. O código A23 trata de alimentos ou produtos alimentícios; seu beneficiamento, não abrangido por outras classes.

Figura 8 – Resultados para a busca pelo termo “*keurenoic acid*” na base de patentes LENS, quanto à Classificação Internacional de Patentes (CIP)



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo com dados da base LENS (2019)

Há relato na literatura de que, quando analisados os códigos CIP, o termo “Copaíba” apresenta publicações principalmente na subclasse A61K, relacionada à preparação para fins médicos, odontológicos e de higiene, com mais de 100 publicações de patentes; também se destacam outras duas subclasses: A61P e A61Q, classificadas como atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais e uso específico de cosméticos ou preparações similares para higiene pessoal, respectivamente (ARAÚJO *et al.*, 2018). Entretanto, na presente pesquisa, não foram recuperados quaisquer pedidos de depósitos de patentes sob a classe A61.

Especificamente em relação ao ácido caurenoico, é possível observar que, embora a maioria dos artigos recuperados esteja relacionada às atividades farmacológicas/terapêuticas, não há concordância com a produção tecnológica.

4 Considerações Finais

O estudo de prospecção indicou um crescente interesse científico e tecnológico pelo ácido caurenoico. Por outro lado, também mostrou que existem grandes lacunas a serem exploradas sobre o assunto para pesquisa aplicada, principalmente no que diz respeito à aplicação bioativa do ácido caurenoico. Entre os resultados mais relevantes e que embasam o interesse em futuros avanços, está o indício do ácido caurenoico como anti-inflamatório não esteroideal inibidor da enzima COX-2 e também o vislumbre de que o ácido caurenoico pode servir como matéria-prima para o desenvolvimento de agentes terapêuticos contra o câncer cervical com presença de HPV, conforme indicado na prospecção científica.

Referências

- ALVARENGA, E. M.; FREITAS, R. M.; MEDEIROS, J. V. R. Prospecção tecnológica da atividade biológica, com ênfase em atividade antidiarreica, de carvacrol e acetato de carvacrolila. **Revista Gestão, Inovação e Tecnologias**, [S.l.], v. 5, n.1, p. 1.639-1.651, 2015. Disponível em: <http://www.revistageintec.net/index.php/revista/article/view/586>. Acesso em: 20 abr. 2019.
- AMPARO, K. K. S.; RIBEIRO, M. C. O.; GUARIEIRO, L. L. N. Estudo de caso utilizando mapeamento de prospecção tecnológica como principal ferramenta de busca científica. **Perspectivas em Ciência da Informação**, [S.l.], v. 17, n. 4, p. 195-209, 2012. Disponível em: <http://portaldeperiodicos.eci.ufmg.br/index.php/pci/article/view/1533>. Acesso em: 19 jun. 2019.
- ARAUJO, L. O. *et al.* Mapeamento tecnológico da copaíba: análise prospectiva no Brasil e no mundo. **Cadernos de Prospecção**, Salvador, v. 11, n. 1, p. 146-157, 2018. Disponível em: <https://rigs.ufba.br/index.php/nit/article/view/23225/0>. Acesso em: 19 jun. 2019.
- ATTIQ, A. *et al.* Raging the war against inflammation with natural products. **Frontiers in Pharmacology**, [S.l.], v. 9, article 976, 2018. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.00976/full>. Acesso em: 18 jun. 2019.
- BLOOMBERG. **DSM Buys Animal-Nutrition Supplier Tortuga for \$576 Million**. Ago. 2012. Disponível em: <https://www.bloomberg.com/news/articles/2012-08-08/dsm-buys-animal-nutrition-supplier-tortuga-for-576-million-1->. Acesso em: 24 jun. 2019.
- CAPES. **Portal de Periódicos – Copaíba**. 2019. Disponível em: http://www.periodicos.capes.gov.br/index.php?option=com_pmetabusca&mn=88&smn=88&type=m&metalib=aHR0cHM6Ly9ybncAtcHJpbW8uaG9zdGVkLmV4bGlicmlzZ3JvdXAuY29tL3ByaW1vX2xpYnJhcnkvbGlid2ViL2FjdGlvb3ZlZWYyZGUZG8/dmlkPUNBUEVTVX1Yx&Itemid=124. Acesso em: 18 ago. 2019
- CARDOSO, P. C. S. *et al.* Effect of diterpenoid kaurenoic acid on genotoxicity and cell cycle progression in gastric cancer cell lines. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.l.], v. 89, p. 772-780, 2017.
- COSTA-LOTUFO, L. V. *et al.* The cytotoxic and embryotoxic effects of kaurenoic acid, a diterpene isolated from *Copaifera langsdorffii* oleo-resin. **Toxicon**, Oxford, v. 40, n. 8, p. 1.231-1.234, 2002.
- DAMASCENO, J. L. *et al.* Investigation of Safety Profile of Four *Copaifera* Species and of Kaurenoic Acid by *Salmonella*/Microsome Test. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, [S.l.], v. 2019, p. 1-9, 2019. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2019/7631531/>. Acesso em: 28 abr. 2019.
- ESTADÃO. **Holandesa DSM compra divisão de vitaminas da Roche**. Set. 2002. Disponível em: <https://economia.estadao.com.br/noticias/geral,holandesa-dsm-compra-divisao-de-vitaminas-da-roche,20020903p36971>. Acesso em 24 jun. 2019.
- EVOLVA. **Interim Condensed Consolidated Financial Statements**. jun. 2016. Disponível em: <https://www.evolva.com/wp-content/uploads/2016/08/EVOLVA-HY2016-Report.pdf>. Acesso em: 24 jun. 2019.
- FUCINA, G. *et al.* Topical anti-inflammatory phytomedicine based on *Sphagneticola trilobata* dried extracts. **Development of Phytomedicines**, [S.l.], v. 54, n. 11, p. 1-10, 2016.

MAYERHOFF, Z. D. V. L. Uma análise sobre os estudos de prospecção tecnológica. **Cadernos de Prospecção**, Salvador, v. 1, n. 1, p. 7-9, 2008. Disponível em: <https://rigs.ufba.br/index.php/nit/article/viewFile/3538/2637>. Acesso em: 22 ago. 2019.

MONTES, L. V. *et al.* Evidências para o uso da óleo-resina de copaíba na cicatrização de ferida – uma revisão sistemática. **Natureza on line**, [S.l.], v. 7, n. 2, p. 61-67, 2009. Disponível em: http://www.naturezaonline.com.br/natureza/conteudo/pdf/02_monteslvetal_6167.pdf. Acesso em: 18 ago. 2019.

PAIVA, L. A. *et al.* Anti-inflammatory effect of kaurenoic acid, a diterpene from *Copaifera langsdorffii* on acetic acid-induced colitis in rats. **Vascular Pharmacology**, [S.l.], v. 39, n. 6, p. 303-307, 2002.

PEREIRA, S. A. *et al.* Prospecção científica e tecnológica do gênero *Jatropha* (Euphorbiaceae) com foco em biotecnologia. In: XIV ENCONTRO NACIONAL DE PESQUISA EM CIÊNCIA DA INFORMAÇÃO – ENANCIB, 2013. **Anais [...]**, Florianópolis (SC), 2013.

ROCHA, C. A. M. **As pernas do caranguejo: cancer crura**. Belém: [editor autor], 2013. 114 p.

ROCHA, F. F. *et al.* Evaluation of antinociceptive and antiinflammatory effects of *Croton pullei* var. *glabrior* Lanj. (Euphorbiaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S.l.], v. 18, n. 3, p. 344-349, 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2008000300006. Acesso em: 10 maio 2019.

ROCHA, S. M. M. *et al.* Effect of the kaurenoic acid on genotoxicity and cell cycle progression in cervical cancer cells lines. **Toxicology in Vitro**, [S.l.], v. 57, p. 126-131, 2019.

ROMERO, A. L. **Contribuição ao conhecimento químico do óleo-resina de copaíba: configuração absoluta de terpenos**. 2007. 204p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, Campinas, SP, 2007. Disponível em: <http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/249068>. Acesso em: 24 jun. 2019.

TAPPIN, M. R. R. *et al.* Quantitative chemical analysis for the standardization of copaiba oil by high resolution gas chromatography. **Química Nova**, [S.l.], v. 27, p. 236-240, 2004. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422004000200012. Acesso em: 10 maio 2019.

TEIXEIRA, V. Produtos naturais marinhos. In: PEREIRA, R. C.; SOARES-GOMES, A. (org.) **Biologia Marinha**. Rio de Janeiro: Editora Interciência, 2009. p. 443-471.

VEGA, K. Purified Steviol Glycosides (Rebaudioside M) produced by *Yarrowia lipolytica*. **GRAS Notice (GRN)**, [S.l.], n. 759, 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/125423/download>. Acesso em: 24 ago. 2019.

VEIGA JUNIOR, V. F., PINTO, A. C. O gênero *Copaifera* L. **Química Nova**, [S.l.], v. 25, n. 2, p. 273-286, 2002.

ZERBE, P. *et al.* Gene discovery of modular diterpene metabolism in nonmodel systems. **Plant Physiology**. [S.l.], v. 162, p. 1.073-1.091, 2013. Disponível em: <http://www.plantphysiol.org/content/162/2/1073>. Acesso em: 24 jun. 2019.

Sobre os Autores

Carlos Alberto Machado da Rocha

E-mail: carlos.rocha@ifpa.edu.br

Doutor em Biologia Celular pela Universidade Federal do Pará (UFPA).

Endereço profissional: Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará (IFPA), Campus Belém. Avenida Almirante Barroso, n. 1.155, Marco, Belém, PA. CEP: 66.093-020.

Núbia Lorena Farias Rabelo

E-mail: nubia_rabelo@hotmail.com

Licenciada em Ciências Biológicas pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará (IFPA).

Professora de Ciências do Colégio ASLAN.

Endereço profissional: Colégio ASLAN, Belém, PA, Brasil. Travessa Mauriti, n. 2.855, Marco, Belém, PA. CEP: 66083-000.

Adailson Monteiro Rodrigues

E-mail: mradailson@gmail.com

Bacharel em Biomedicina pela Universidade da Amazônia (UNAMA).

Endereço profissional: Universidade da Amazônia (UNAMA), Campus Alcindo Cacela. Avenida Alcindo Cacela, n. 287, Umarizal, Belém, PA. CEP: 66060-000

Simone Machado da Rocha

E-mail: simonemdarch@gmail.com

Licenciada em Ciências Biológicas pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará (IFPA).

Endereço profissional: Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará (IFPA), Campus Belém. Avenida Almirante Barroso, n. 1.155, Marco, Belém, PA. CEP: 66.093-020.

Herald Souza dos Reis

E-mail: herald.reis@live.com

Mestrando em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Pará (UFPA). Licenciado em Ciências Biológicas pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará (IFPA).

Endereço profissional: Universidade Federal do Pará (UFPA). Rua Augusto Corrêa, n. 1, Guamá, Belém, PA. CEP: 66075-110.