

AGATISFLAVONA, UM BIFLAVONOIDE COM APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS PARA O SISTEMA NERVOSO CENTRAL: REVISÃO

AGATHISFLAVONE, A BIOFLAVONOID WITH PHARMACOLOGY APPLICATIONS TO THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: THE CURRENT OVERVIEW

Anderson Wilbur Lopes Andrade¹; Jéssica Pereira Costa

¹Programa de Pós-Graduação em Ciência da Farmacêuticas - PPGCF
Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/Pi – Brasil
andersonwilbur@outlook.com

²Programa de Pós-Graduação em Ciência da Farmacêuticas - PPGCF
Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/Pi – Brasil
jessicaprcosta@hotmail.com

Resumo

Os compostos fenólicos formam uma das principais classes de metabólitos secundários sintetizados por plantas e, entre estes, é possível destacar os flavonoides. Os biflavonoides, uma das classes de flavonoides, possuem diversas propriedades biológicas inerentes ao grupo, como antioxidante, anti-inflamatória, antitumoral, dentre outras. A agatisflavona é um biflavonoide que demonstrou, em estudos anteriores, in vitro e in vivo, atividades: neuroprotetora e antiepiléptica. O objetivo desta pesquisa foi realizar uma prospecção científica e tecnológica sobre o biflavonoide agatisflavona e suas aplicações farmacêuticas em algumas patologias relacionadas ao Sistema Nervoso Central (SNC). O EndNote-X5 software foi utilizado como referência, com as palavras-chave: agatisflavona, antioxidante, ansiolítico, neuroprotetor, antidepressivo e suas correlações em Inglês e Português. Foram utilizados documentos publicados nos bancos de dados PubMed, Science Direct, Scopus, Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Web of Science e American Chemical Society Publications, no Banco Europeu de Patentes, da Organização Mundial de Propriedade Intelectual, no Banco Americano de Marcas e Patentes e do Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil. Do ponto de vista científico, a agatisflavona apresenta um extenso número de publicações no que se refere à suas atividades farmacológicas (antimicrobiana, antivirais, anticarcinogênica) e se destaca como composto potencialmente ativo sobre o SNC (neurogênese e diminuição da excitabilidade do SNC). Porém, não foram verificados depósitos de patentes que correlacionam o biflavonoide agatisflavona a desordens neurológicas. Este fato, por sua vez, permite o desenvolvimento de pesquisas inovadoras referentes às ações farmacológicas da agatisflavona, em especial ao SNC.

Palavras-chave: agatisflavona, flavonoides, prospecção, sistema nervoso central.

Abstract

The phenolic compounds form one of the main classes of secondary metabolites synthesized by plants, among these is possible highlight the flavonoids. The bioflavonoids, one of the classes of flavonoids, have diverse biological properties inherent to the group as an antioxidant, anti-inflammatory, antitumour, among others). The agathisflavone is a flavonoid that has been shown in in vitro and in vivo previous studies, activities: neuroprotective and antiepileptic. The objective of this research was to carry out a scientific and technological prospective on the bioflavonoid agathisflavone and their pharmaceutical applications in related pathologies to Central Nervous System (CNS). The EndNote-X5 software was used as a reference, with the keywords: agathisflavone, antioxidant, anxiolytic, neuroprotective, antidepressant and their correlations in English and Portuguese. Were used published documents in the database of PubMed, Science direct, Scopus, Periodicals of Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), Web of Science and the American Chemical Society (ACS), in European Bank for Patents (EPO), the World Intellectual Property Organization (WIPO), in American Bank of Trademarks and Patents (USPTO) and the National Institute of Industrial Property of Brazil (NIIP). From a scientific point of view, the agathisflavone presents a large number of publications on its pharmacological activities (antimicrobial, antiviral, anticarcinogenic), and stands out as a compound potentially active on the CNS (neurotoxicity, neurogenesis, decrease the in CNS excitability). However, these were not verified deposits of patents that correlate the bioflavonoid agathisflavone the neurological disorders. This fact in turn, allows for the development of innovative research on the pharmacological actions of agathisflavone, in particular to the CNS.

Key-words: flavonoids, bioflavonoid, agathisflavone, prospecting, central nervous system.

1. Introdução

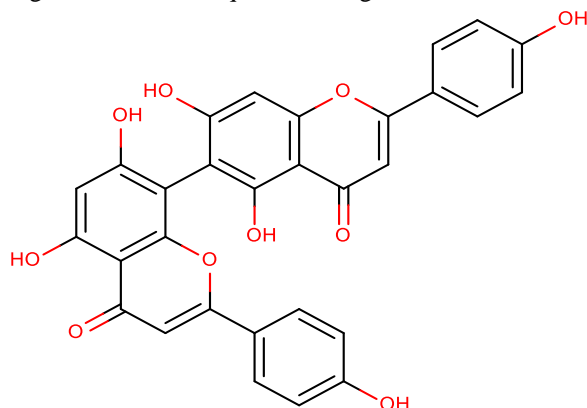
Os compostos fenólicos são metabólitos secundários sintetizados por plantas. Possuem estruturas simples ou complexas essenciais para o crescimento, reprodução e características organolépticas das plantas. Dentre os grupos fenólicos, é possível destacar os flavonoides, cuja variedade e baixa toxicidade evidenciam o seu potencial para uso terapêutico. Este grupo representa mais da metade dos compostos fenólicos, dividido em diferentes classes: antocianinas, flavononas, flavonas, flavonóis, isoflavonas e biflavonoides (LIMA et al., 2014; GUINÉ et al., 2015).

Vários estudos correlacionam o teor de flavonoides com atividade antioxidante (FU et al., 2013; MASUOKA; MATSUDA; KUBO, 2012; LOU et al., 2015), anti-inflamatória (HERRERA-RUIZ et al., 2011; CHO et al., 2012, 2013; FU et al., 2013), anticarcinogênica (CHAHAR et al., 2011; SAK, 2014), neuroprotetora (HWANG; SHIH; YEN, 2012; CHO et al., 2012, 2013), antiepiléptica (GUO et al., 2011; GUPTA et al., 2014), antidepressiva (GUO et al., 2011; ZHENG et al., 2013; HWANG; SHIH; YEN, 2015) e que estes promovem a indução da diferenciação neuronal, de células cardíacas, dos osteoblastos (PAULSEN et al., 2011; BIRT; JEFFERY, 2013). Além disto, podem inibir algumas enzimas como a cicloxigenase, lipoxigenase e fosfolipase A2 e são capazes de produzir complexos com metais, inibindo a formação de radicais livres induzidos

por esses (VALENTE et al., 2010; KONAN et al., 2012; MASUOKA; MATSUDA; KUBO, 2012; OBERBAUER et al., 2013).

Neste contexto, uma das classes de flavonoides que apresentam diversas das propriedades supracitadas são os biflavonoides. Estes compostos são homo ou heterodímeros de flavonoides, ligados por um grupo C-O-C ou uma ligação C-C. Um biflavonoide encontrado em um número diversificado de plantas é a agatisflavona ou 8-[5,7-di-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)cromen-6-il-4-oxo]-5,7-di-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)cromen-4-ona] (Figura 1).

Figura 1 - Estrutura química da agatisflavona.



Fonte: Arquivo pessoal.

Este biflavonoide pode ser isolado a partir dos extratos (metanólicos, etanólicos, acetílicos) de diferentes partes (folha, caule, fruto, raiz) de diversos tipos de plantas (*Caesalpinia pyramidalis* T., *Anacardium occidentale* L., *Rhus parviflora* R., dentre outras). A agatisflavona apresentou em ensaios não-clínicos (*in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*) atividades biológicas inerentes ao grupo dos flavonoides, anteriormente citadas, além de atividade antiviral (ARAÚJO et al., 2011), antimicrobiana (KONAN et al., 2012; AJILEYE et al., 2015), antitumoral (FIDELIS et al., 2014; SAK, 2014), hepatoprotetora (ANAND et al., 1992) e neuroprotetora (PAULSEN et al., 2011; SHRESTHA et al., 2012, 2013).

Os estudos prospectivos buscam informações atuais, qualificando as investigações e transformando-as em conhecimentos que subsidiarão a construção de estratégias e a tomada de decisão em pesquisas futuras. A prospecção tecnológica permite um mapeamento sistemático do desenvolvimento científico e tecnológico, sendo capaz de influenciar de forma significativa as indústrias, a economia ou a sociedade como um todo (SERAFINI et al., 2011).

Nesse contexto, o objetivo principal desse trabalho foi realizar uma prospecção científica e tecnológica com o intuito de mapear as tecnologias envolvendo a utilização do biflavonoide agatisflavona e suas aplicações farmacêuticas em patologias relacionadas ao Sistema Nervoso

Central (SNC), analisando a participação de diversos países nos depósitos de pedidos de patentes em bancos de inovação e tecnologia nacionais e internacionais nos últimos anos.

2. Metodologia

Inicialmente, foi realizado um levantamento científico, mediante a consulta nos bancos de dados nacionais e internacionais, como *PubMed*, *ScienceDirect*, *Scopus*, Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), *Web of Science* e *American Chemical Society (ACS) Publications*. Foi consultada a quantidade e o conteúdo dos documentos publicados no período de 1969 a 2015 encontrados nos periódicos. Para análise do conteúdo, foram escolhidos todos os artigos presentes nos bancos de dados supracitados que discutiam as palavras-chave do estudo (em inglês e português) e suas associações e excluíram-se os arquivos com duplicidade e os publicados em fontes de pesquisas diferentes das utilizadas nesta pesquisa.

Em relação às bases tecnológicas, foram utilizadas o Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), *World Intellectual Property Organization (WIPO)*, *European Patent Office (EPO)* e *United States Patent and Trademark Office (USPTO)*. A análise dos documentos consistiu na avaliação da distribuição de patentes por país depositário, ano de depósito e Classificação Internacional de Patentes (CIP).

A pesquisa foi realizada utilizando como referência o *software* de gestão *EndNote*[®] (versão X5, Thompson Reuters, CA, EUA) e empregou as seguintes palavras-chave: agatisflavona, antioxidante, ansiolítico, neuroprotetor, antidepressivo e sua associação, em Inglês e Português. Os dados foram coletados nos meses de maio de 2015 a junho de 2015 e para produção dos gráficos e figuras foi utilizado o *software GraphPad Prism*[®] (versão 6.04).

3. Resultado e discussão

3.1 Prospecção científica sobre a agatisflavona

A Prospecção Científica e a Tecnológica constituem ferramentas rotineiras básicas para a fundamentação nos processos de tomada de decisão e formação de estratégias em diferentes níveis de conhecimento. Tem como propósito delinear possíveis e desejáveis ações que contribuirão de forma positiva na construção de pesquisas futuras. Além disto, são facilitadoras da Propriedade Intelectual, visando melhorar a gestão da inovação ao aumentar o senso crítico e ampliar a visão dos desenvolvimentos tecnológicos (SERAFINI et al., 2011; MACHADO et al., 2014).

Mediante a pesquisa de palavras-chave e suas associações, foi analisado o número de documentos encontrados nas bases de dados científicos. Utilizando o termo “*agathisflavone*” foram

encontrados 72 documentos no Periódicos CAPES, 30 *Web of Science*, 64 no *Science Direct*; 18 no *Pub Med*, 07 no *ACS Publications* e 34 no *Scopus* (Tabela 1).

Tabela 1 - Número de artigos científicos publicados nas bases Periódicos CAPES, *Science Direct*, *Scopus*, *Pub Med* e *ACS Publications* por palavras-chave.

PALAVRAS-CHAVE	Periódicos CAPES	Web of Science	Science Direct	Pub Med	ACS Publications	Scopus
<i>Agathisflavone</i>	72	30	64	18	7	34
<i>Agathisflavone and antioxidant</i>	18	3	20	0	0	3
<i>Agathisflavone and anxiolytic</i>	1	0	9	0	1	0
<i>Agathisflavone and neuroprotective</i>	7	1	7	0	0	1
<i>Agathisflavone and antidepressant</i>	2	1	6	1	1	1

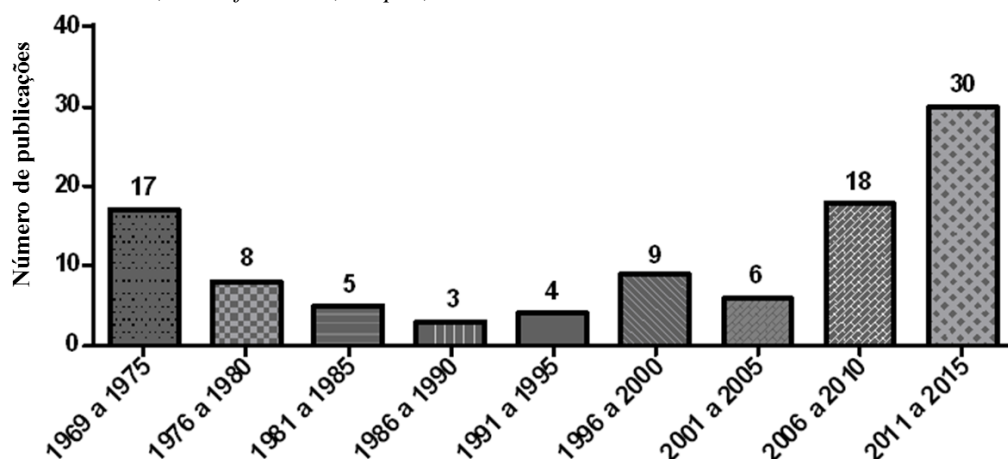
Fonte: Autoria própria (2015).

As associações de termos com maior número de publicações foi “*agathisflavone and antioxidant*” com 18, 03, 20 e 3 documentos no Periódicos CAPES, *Web of Science*, *Science Direct* e *Scopus* e nenhum no *Pub Med* e *ACS Publications* respectivamente. Já nas combinações “*agathisflavone and anxiolytic*”, “*agathisflavone and neuroprotective*” e “*agathisflavone and antidepressant*” pôde-se verificar uma menor quantidade de documentos disponíveis na devida ordem: 01, 07, 02 no Periódicos CAPES, 00, 01, 01 no *Web of Science*, 09, 07 e 06 no *Science Direct*, 00, 00 e 01 no *Pub Med* e 01, 00 e 01 no *ACS Publications*, 00, 01e 01 *Scopus* (Tabela 1).

Foi constatado que as publicações decorriam do ano de 1969 a 2015. Desta forma, é possível inferir que as atividades farmacológicas do biflavonoide agatisflavona são relatadas na literatura científica há certo período, porém, uma quantidade reduzida de artigos é referente às aplicações farmacêuticas deste composto em doenças relacionadas com o SNC em humanos e/ou roedores. É importante ressaltar que os flavonoides, na literatura, são associados à diminuição de lesões oxidativas (aumento de radicais livres) devido a sua ação antioxidante, sendo, portanto, a atividade biológica mais estudada.

Na evolução temporal da quantidade de publicações nas bases de dados científicas (**Figura 2**), é possível observar que no início dos anos 70 houve um número considerável de produções científicas referentes ao biflavonoide agatisflavona, tendo uma diminuição da quantidade de publicações sobre este composto no fim dos anos 80 e começo dos anos 90. Entretanto, desde 2005 é constatado um aumento gradual da quantidade de artigos sobre a agatisflavona, principalmente nos anos de 2011 a 2015 (30 documentos), mostrando, assim, o crescente interesse dos grupos de pesquisa pelo composto. Porém, não é possível determinar a razão deste declínio e aumento no número de publicações na linha temporal analisada.

Figura 2 - Evolução temporal das publicações referentes à agatisflavona na base de dados Periódicos CAPES, Science Direct, Web of Science, Scopus, Pub Med e ACS Publications.



Fonte: Autoria própria.

As pesquisas iniciais visavam mostrar técnicas de isolamentos, síntese e caracterização de biflavonoides em alguns extratos de plantas (folhas, caule, raiz, fruto), principalmente as de origem africana. Esses constataram a presença majoritária da agatisflavona em grande parte destas (*Araucaria excelsa* C., *Rhus succedanea* L., *Rhus parviflora* R., dentre outras). No entanto, o rendimento do material isolado em outras plantas, como *Anacardium occidentale* L. e *Caesalpinia pyramidalis* T. (plantas presentes na América do Sul), é relativamente baixo.

Nos anos 90, grupos de pesquisa realizaram estudos *in vitro* referentes a propriedades hepatoprotetora e antiviral da agatisflavona. Investigações sobre a ação da agatisflavona em vírus que agem no trato respiratório demonstraram que o biflavonoide possui atividade significativa contra o vírus influenza A e B (Tabela 2) (LIN et al., 1999a). Porém, Lin e colaboradores (1997a) evidenciaram que o biflavonoide agatisflavona não possui atividade, *in vitro*, anti-HIV (*Human Immunodeficiency Virus*).

Em 2005, momento em que foi observado o aumento da produção científica sobre a agatisflavona (Figura 2), Pegnyemb e colaboradores (2005) descreveram que os extratos da folha de *Ouratea sulcata* K. continham como produtos majoritários 07 biflavonoides, dentre estes a agatisflavona. Este extrato demonstrou, no estudo realizado por Pegnyemb et al. (2005), ação antibacteriana *in vitro* sobre bactérias gram-positivas (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Vibrio anguillarum*), entretanto não apresentou atividade contra bactérias gram-negativas (*Escherichia coli*) (Tabela 2).

Além disto, nos últimos 10 anos, foi constatada uma crescente no número de publicações no que diz respeito à atividade da agatisflavona sobre SNC. Svenningsen e colaboradores (2006), a partir de trabalhos feitos com diversos vegetais do gênero *Rhus*, espécie tradicionalmente utilizada

no sul da África para o tratamento da epilepsia, tentaram evidenciar a afinidade dos compostos presentes nestas plantas ao receptor do ácido gama-aminobutírico A (GABA_A), uma vez que tais receptores estão envolvidos na fisiopatologia destas desordens neurológicas (Tabela 2).

Tabela 2 - Publicações nas bases de dados Periódicos CAPES, *ScienceDirect*, *Web of Science*, *Scopus*, *PubMed* e *ACS Publications*, 1999-2015.

Ano/ Autor	Título	Composto isolado/Plan ta	Principais Resultados
Lin et al., 1999 ^a	Antiviral activities of biflavonoids	<i>Rhus succedanea L.</i>	Os resultados indicaram que agatisflavona exibiu forte efeitos inibidor contra vírus influenza A e influenza B, nos valores de CE ₅₀ menores que 3 µg/mL e 0,3 µg/mL, respectivamente.
Pegnyemb et al., 2005	Antimicrobial biflavonoids from the aerial parts of <i>Ouratea sulcata</i>	<i>Ouratea sulcata K.</i>	O extrato CH ₂ Cl ₂ /MeOH (1:1) contendo agatisflavona foi testado quanto à sua atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-positivas (<i>S. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>V. anguillarum</i>) e gram negativas (<i>E. coli</i>) <i>in vitro</i> . O extrato mostrou atividades contra todas as cepas Gram-positivas testadas, com concentração inibitória mínima (CIM em µg/mL) < 150. O extrato CH ₂ Cl ₂ /MeOH não demonstrou ser ativa contra a bactéria gram – negativa.
Svenningsen et al., 2006	Biflavones from <i>Rhus</i> species with affinity for the GABA _A /benzodiazep ine receptor	<i>Rhus pyroides</i> B. <i>Rhus dentata</i> T.	O teor de agatisflavona isolada foi maior em <i>Rhus pyroides</i> do que em <i>Rhus Dentata</i> . Os achados obtidos mostraram que a agatisflavona tem maior afinidade para o receptor GABA/benzodiazepina, visto que, as imagens desmonstram uma ligação entre a subunidade γ e α no receptor de GABA _A .
Paulsen et al., 2011	Agathisflavone Enhances Retinoic Acid-Induced Neurogenesis and Its Receptors α and β in Pluripotent Stem Cells	<i>Caesalpinia pyramidalis T.</i>	A agatisflavona reforçou a neurogênese induzida por ácido retinóico (AR) em células tronco embrionárias de ratos e células pluripotentes induzidas, tratadas durante 4 dias com 60 mM de agatisflavona e/ou 2 mM de AR, uma vez que, o biflavonoide potencializou a expressão de receptores para o AR nas células tronco pluripotentes.
Shrestha et al., 2012	<i>Rhus parviflora</i> and its biflavonoid constituent, rhusflavone, induce sleep through the positive allosteric modulation of GABA _A benzodiazepine receptors	<i>Rhus parviflora</i> R.	A agatisflavona foi extraída do fruto de <i>R. parviflora</i> avaliando-se sua afinidade com para o sítio de ligação de benzodiazepina do receptor GABA _A . O extrato de metanol produziu um efeito hipnótico que foi totalmente bloqueada por 3H-Ro 15-1788 flumazenil com um Ki de 0,091 µM.
Shrestha et al., 2013	Flavonoids from the fruits of Nepalese sumac (<i>Rhus parviflora</i>) attenuate glutamate-induced neurotoxicity in HT22 cells	<i>Rhus parviflora</i> R.	O biflavonoide mostrou <i>in vitro</i> viabilidade celular (91,5%) considerável e efeito protetor contra a toxicidade induzida por glutamato (40 a 80 µM). A ação neuroprotetor da agatisflavona decorreu de sua propriedade antioxidante, diminuindo o estresse oxidativo. No entanto, o composto não mostrou qualquer capacidade significativa de inibir a CDK5/p25 (CI ₅₀ valor > 20 µM).

Fonte: Autoria própria (2015).

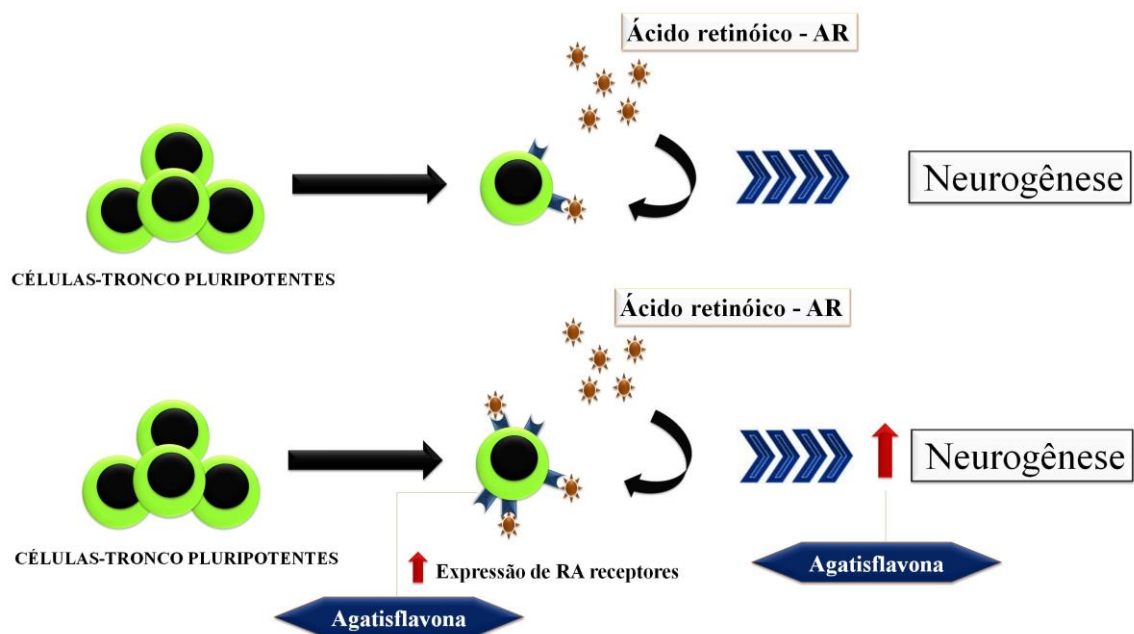
Os autores supracitados utilizaram extratos das folhas de *Rhus pyroides* B. e *Rhus dentata* T., obtendo da fração etanólica os compostos agatisflavona e amentoflavona. Os pesquisadores então realizaram testes de ligação dos biflavonoides aos receptores GABA_A, ajustando-os a um

modelo 3D-farmacofórico para ligantes de receptores benzodiazepínicos desenvolvido por Zhang et al. (1995) e adaptado por Dekermendjian et al. (1999) e Kahnberg et al. (2002). Os resultados das imagens demonstraram que os dois compostos ligaram-se à interface lipofílica entre subunidade α e γ do receptor de GABA_A.

No ano de 2011, Paulsen e colaboradores (Tabela 2) testaram a hipótese de que a neurogênese induzida por ácido retinóico (AR) é reforçada pela agatisflavona. Para isto, os investigadores utilizaram células tronco embrionárias de ratos e células pluripotentes induzidas, tratando-as durante 4 dias com 60 mM de agatisflavona e/ou 2 mM de AR. Estes observaram que o biflavonoide reduziu a morte celular nos grupos tratados com agatisflavona e AR em quase 02 vezes em comparação com o grupo controle (aplicado somente AR) e que a agatisflavona foi capaz de induzir a diferenciação neuronal.

Além disto, o biflavonoide potencializou a expressão de receptores para o AR nas células tronco pluripotentes (Figura 3), o que sugere que a disponibilidade dos receptores de AR é um fator limitante do processo de neurogênese induzida pelo AR.

Figura 3 - Neurogênese induzida pelo AR potencializada pela agatisflavona.

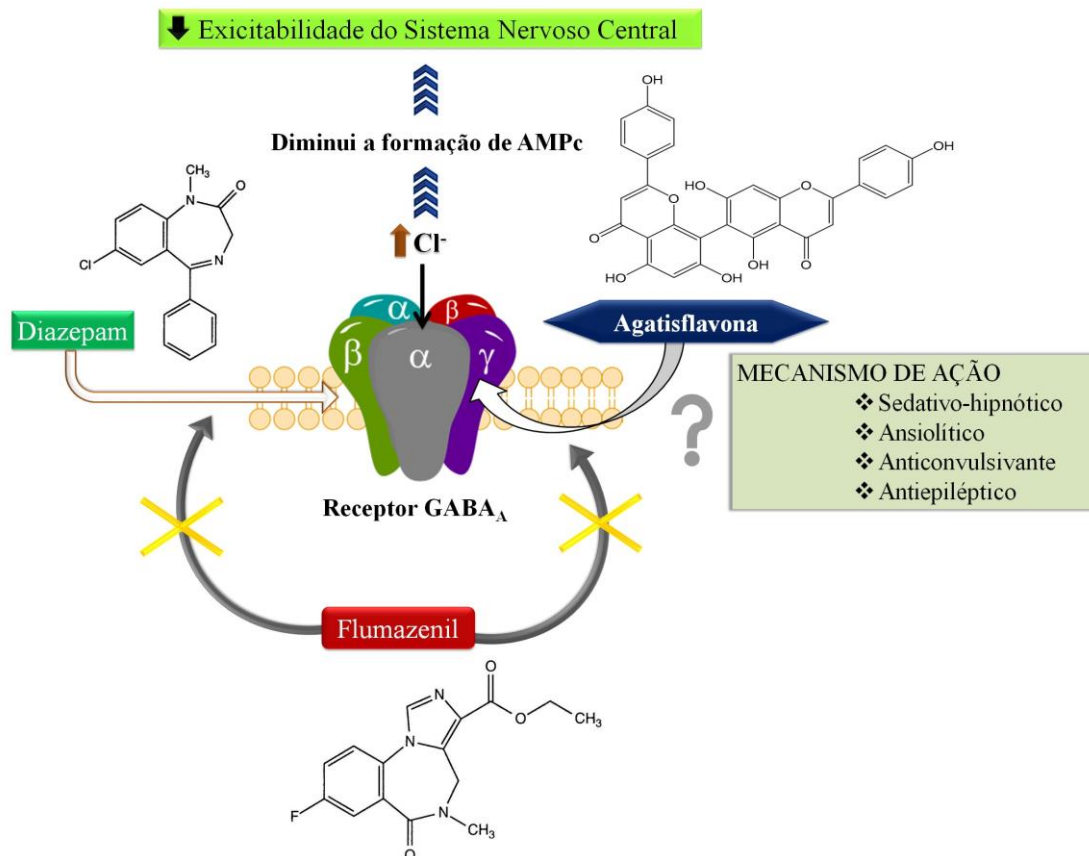


Fonte: Autoria própria.

Shrestha et al. (2012) investigaram, por meio de modulação alostérica positiva de receptores de GABA_A-benzodiazepínicos, o potencial de *R. parviflora* no tratamento de patologias relacionadas ao SNC. Das frações de acetato de etila e metanólica, os pesquisadores isolaram a agatisflavona, a qual, com bases nos ensaios *in vitro* e *in vivo* realizados, diminui a excitabilidade do SNC por meio da abertura de canais iônicos de transmembrana por estimular os receptores GABA_A-benzodiazepínicos, o que permitiu um influxo de íons cloretos, diminuindo por sua vez a

formação de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPC) intracelular (Figura 4). Este mecanismo está intrinsicamente relacionado às possíveis ações hipnótica, antiepilética e anticonvulsivante dos biflavonoides estudados.

Figura 4 - Possível mecanismo de ação sedativo, hipnótico, ansiolítico e antiepilético da agatisflavona.

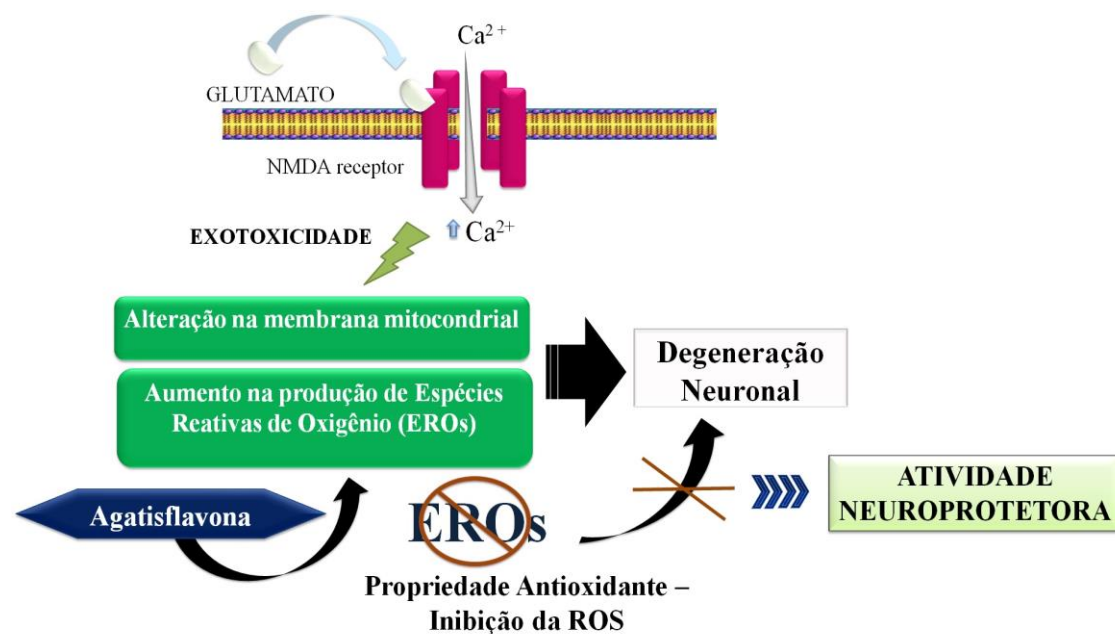


Fonte: Autoria própria.

Em outro estudo realizado por Shrestha e colaboradores (2013), quatro flavonoides foram isolados (fustin, taxifolina, aureusidin e agatisflavona) a partir do fracionamento com acetato de etila dos extratos obtidos do fruto de *R. parviflora*. Os pesquisadores investigaram a citotoxicidade e a eficiência dos compostos isolados na atenuação de morte celular induzida pelo glutamato em células de linhagem HT-22 do hipocampo de roedores por meio do ensaio MTT (brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio) e a capacidade de inibir a cinase 5 dependente de ciclina proteína p25 (CDK5/p25). Além disto, mensuraram os níveis de produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) *in vitro*.

Na pesquisa supracitada, foi verificado que o biflavonoide agatisflavona, devido a sua propriedade antioxidante, apresentou efeito protetor contra lesões oxidativas induzidas pelo glutamato (ação neuroprotetora) em células HT-22, decorrente do aumento dos níveis de ROS (Figura 5). Porém, o composto não atua sobre a CDK5/p25, onde a aumentada de CDK5 está envolvida na patogênese da Doença de Alzheimer.

Figura 5- Possível mecanismo de ação neuroprotetor da agatisflavona.



Fonte: Autoria própria.

3.2 Prospecção tecnológica sobre a agatisflavona

Posteriormente foi realizada a análise das palavras-chave e suas associações nos bancos de dados tecnológicos do INPI, WIPO, EPO, USPTO. Nas bases da WIPO e EPO foi verificada a presença de 09 e 03 patentes respectivamente (Tabela 3). Todas mencionam sobre as propriedades antivirais dos biflavonoides. A USPTO foi à base com maior número de depósito de patentes (12), em que, além do tema anteriormente citado, foram encontrados textos referentes aos métodos de extração e a ação antioxidante dos biflavonoides (Tabela 3).

Tabela 3 - Número de patentes depositadas nos bancos tecnológicos INPI, WIPO, EPO, USPTO por palavras-chave.

PALAVRAS –CHAVE	INPI	WIPO	EPO	USPTO
<i>Agathisflavone</i>	-	9	3	12
<i>Agathisflavone and anxiolytic</i>	-	0	0	0
<i>Agathisflavone and neuroprotective</i>	-	0	0	0
<i>Agathisflavone and antidepressant</i>	-	0	0	0
Agatisflavona	0			
Agatisflavona e ansiolítico	0	-	-	-
Agatisflavona e neuroprotetor	0	-	-	-
Agatisflavona e antidepressivo	0	-	-	-

Fonte: Autoria própria.

A Tabela 4 mostra que o banco de dados do USPTO, indicado pelo símbolo US e CA, foi o maior detentor de depósito de patentes e que a maioria das invenções encontradas referem-se substancialmente à obtenção e purificação do biflavanoide agatisflavona para o tratamento e/ou prevenção de infecções virais. As patentes com número EP1245230, US20020068757, WO/1998/046238, CA2225341 dos inventores Yuh-Meei Lin, Michael T. Flavin, Ralph Schure, David E. Zembower e Geng-Xian Zhao relatam que os biflavanoides da invenção (dentre estes a agatisflavona), obtidos a partir dos extratos de variadas fontes naturais, apresentam resultados eficazes na inibição da atividade viral e pode ser utilizado para tratamento e/ou prevenção de uma ampla gama de infecções virais, como: influenza A e B, a hepatite B e o HIV-1, Herpes Simplex Vírus type 1 (HSV-1), HSV-2, Vírus Varicela-Zoster e sarampo.

Tabela 4 - Patentes relacionadas à atividade farmacológica da agatisflavona depositadas nos bancos tecnológicos WIPO, EPO, USPTO.

PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DA AGATISFLAVONA	PATENTES	REFERÊNCIAS
Antiviral	EP1245230-A3	Lin et al., 2002 ^a
	US6399654-B1	Lin et al., 2002b
	US5948918-A	Lin et al., 1999b
	WO/1998/046238-A1	Zembower et al., 1998
	US5773462-A	Lin et al., 1998
	EP0833631-A1	Flavin et al., 1998
	WO/1997/000679-A1	Flavin et al., 1997
	US20140031567-A1	Park; Kwon; Choi, 2014
Antioxidante	US8551537-B2	Park et al., 2013
	US6821508-B2	Zatz; Malhotra, 2004
	US6231875-B1	Sun et al., 1999
	CA2225341-A1	Lin et al., 1997b

Fonte: Autoria própria.

A partir das bases selecionadas, nenhuma patente foi encontrada no que se refere às ações farmacológicas selecionadas para este estudo. Além disto, na busca de patentes nos bancos do INPI nenhum depósito de patente foi encontrado (Tabela 3). Este resultado expõe a falta de atividades de inovação e a utilização da propriedade intelectual para promover o investimento em Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação tecnológica no Brasil. Isto pode ser resultado do déficit no investimento em infraestrutura básica necessária para o desenvolvimento do conhecimento local e transferência de tecnologia (COSTA et al., 2014).

A classificação uniforme de documentos de patente, segundo o guia de Classificação Internacional de Patentes (2015), tem como objetivos o estabelecimento de uma ferramenta de busca eficaz para a recuperação de documentos de patentes pelos escritórios de propriedade intelectual e demais usuários, ordenar os documentos de patente a fim de facilitar o acesso às informações tecnológicas e legais contidas nos mesmos, investigar o estado da técnica em determinados campos da tecnologia, dentre outros. A Tabela 5 mostra o número de patentes de acordo com sua classificação internacional.

Na presente investigação, as patentes encontradas são classificadas na seção A (necessidades humanas) e C (química; metalurgia), classe A61 (ciência médica ou veterinária; higiene) e C07 (química orgânica), subclasse A61P (atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais), A61K (preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas) e C07D (compostos heterocíclicos) e grupo principal A61P31/16 (anti-infecciosos, isto é, antibióticos, antissépticos, quimioterapêuticos para vírus influenza ou rinovírus), A61K9/70 (bases para tiras sem-fim, folhas ou filamentos) A61K31/55 (preparações medicinais contendo ingredientes ativos orgânicos: tendo anéis de sete membros), A61K38/19 (preparações medicinais contendo peptídeos: citocinas; linfocinas; interferons), A61K31/352 (preparações medicinais contendo ingredientes ativos orgânicos: condensado com anéis carbocíclicos), A61K38/20 (preparações medicinais contendo peptídeos: interleucinas), C07D311/30 (compostos heterocíclicos, contendo anéis de seis membros tendo um átomo de oxigênio como o único heteroátomo do anel, condensados com outros anéis: não hidrogenados no heteroanel) e C07D311/32 (compostos heterocíclicos, contendo anéis de seis membros tendo um átomo de oxigênio como o único heteroátomo do anel, condensados com outros anéis: derivados 2,3-dihidro) da CIP.

Tabela 5 - Relação das patentes encontradas nos bancos tecnológicos WIPO, EPO, USPTO agrupadas quanto a sua Classificação Internacional de Patentes.

<i>SEÇÃO</i>	<i>CLASSE</i>	<i>SUBCLASSE</i>	<i>GRUPO PRINCIPAL</i>	<i>NÚMEROS DE PATENTES</i>	<i>PATENTES</i>
A	A61	A61P A61K	A6103P1/16	01	EP1245230-A3.
			A61K9/70	02	US6821508-B2; US6231875-B1.
			A61K31/55	02	US6399654-B1; WO/1998/046238-A1.
			A61K31/352	09	EP1245230-A3; US6399654-B1; US5948918-A; WO/1998/046238-A1; US5773462-A; EP0833631-A1; WO/1997/000679-A1; US8551537-B2; CA2225341-A1.
			A61K38/19	02	US6399654-B1 WO/1998/046238-A1.
			A61K38/20	02	US6399654-B1; WO/1998/046238-A1.
C	C07	C07D	C07D311/30	08	US6399654-B1; WO/1998/046238-A1; US5773462-A; EP0833631-A1; WO/1997/000679-A1; US20140031567-A1; CA2225341-A1.
			C07D311/32	04	US6399654-B1; US5948918-A; WO/1998/046238-A1; CA2225341-A1.

Fonte: Autoria própria.

Do ponto de vista científico, o composto apresenta um extenso número de publicações que mostram um leque de atividades terapêuticas relevantes que incluem: antiviral, antimicrobiana, hepatoprotetora, anti-inflamatória, antioxidante, ansiolítica, neuroprotetora, dentre outras. Porém, foi possível observar que até o presente momento houve um número reduzido de patentes envolvendo aplicações farmacêuticas da agatisflavona, além disto, não foram verificados depósitos de patentes que correlacionem as atividades farmacológicas desse composto ao SNC.

4. Conclusão

Esta prospecção permitiu analisar os trabalhos publicados em bases científicas e tecnológicas. Os resultados mostram que existe interesse científico na agatisflavona há mais de trinta anos, porém, foi constatado um número reduzido de artigos relacionados ao efeito terapêutico da agatisflavona no SNC. Com relação à prospecção tecnológica não foram encontradas patentes que se refiram às propriedades farmacológicas da agatisflavona em desordens neurodegenerativas. Diante disto, é válido destacar que estes achados estimulam o meio acadêmico e as indústrias

farmacêuticas a realizarem pesquisas inovadoras referentes às ações farmacológicas do biflavonoide agatisflavona em desordens neurológicas, na tentativa de ampliar o desenvolvimento tecnológico e o consequente crescimento econômico científico de um país.

Referências

- AJILEYE, O. O.; OBUOTOR, E. M.; AKINKUNMI, E. O.; ADEROGBA, M. A. Isolation and characterization of antioxidant and antimicrobial compounds from *Anacardium occidentale* L. (Anacardiaceae) leaf extract. **Journal of King Saud University - Science**, v. 27, n. 3, p. 244–252, 2015.
- ANAND, K. K.; GUPTA, V. N.; RANGARI, V.; SINGH, B.; CHANDAN, B. K. Structure and hepatoprotective activity of a biflavonoid from *Canariummanii*. **Planta Medica**, v. 58, n. 6, p. 493–495, 1992.
- ARAÚJO, M. F.; DE; SANTOS, C. B.; CAVALCANTI, J. F.; FERNANDA, S.; MENDES, G. S.; WERLE, A. A.; et al. Proposed active compounds from *Ouratea parviflora*. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 5, n. 12, p. 2489–2493, 2011.
- BIRT, D. F.; JEFFERY, E. Flavonoids. **Advances in Nutrition**, v. 4, n. 5, p. 576–577, 2013.
- BRASIL. **Guia: Classificação Internacional de Patentes (IPC)**, Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior, Brasília, DF, p. 1, 2015.
- CHAHAR, M. K.; SHARMA, N.; DOBHAL, M. P.; JOSHI, Y. C. Flavonoids: a versatile source of anticancer drugs. **Pharmacognosy Reviews**, v. 5, n. 9, p. 1–12, 2011.
- CHO, N.; CHOI, J. H.; YANG, H.; JEONG, E. J.; LEE, K. Y.; KIM, Y. C.; et al. Neuroprotective and anti-inflammatory effects of flavonoids isolated from *Rhus verniciflua* in neuronal HT22 and microglial BV2 cell lines. **Food and Chemical Toxicology**, v. 50, n. 6, p. 1940–1945, 2012.
- CHO, N.; LEE, K. Y.; HUH, J.; CHOI, J. H.; YANG, H.; JEONG, E. J.; et al. Cognitive-enhancing effects of *Rhus verniciflua* bark extract and its active flavonoids with neuroprotective and anti-inflammatory activities. **Food and Chemical Toxicology**, v. 58, p. 355–361, 2013.
- COSTA, J. P.; OLIVEIRA, S.; MARIO, L.; JÚNIOR, R.; FREITAS, R. M. DE. Phytol a natural diterpenoid with pharmacological applications on central nervous system: a review. **Recent Patents on Biotechnology**, v. 8, n. 3, p. 194–205, 2014.
- DEKERMENDJIAN, K.; KAHNBERG, P.; WITT, M. R.; STERNER, O.; NIELSEN, M.; LILJEFORS, T. Structure-activity relationships and molecular modeling analysis of flavonoids binding to the benzodiazepine site of the rat brain GABA(A) receptor complex. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, n. 21, p. 4343–4350, 1999.
- FIDELIS, Q. C.; RIBEIRO, T. A N.; ARAÚJO, M. F.; DE CARVALHO, M. G. *Ouratea* genus: chemical and pharmacological aspects. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 24, n. 1, p. 1–19, 2014.
- FLAVIN, M. T.; LIN, Y.-M.; SCHURE, R.; ZEMBOWER, D. E.; ZHAO, G.-X. **Biflavonoids and derivatives thereof as antiviral agents**. US. n. WO1997000679. 21 jun. 1996, 9 jan. 1997.
- FLAVIN, M. T.; LIN, Y.-M.; SCHURE, R.; ZEMBOWER, D. E.; ZHAO, G.-X. **Biflavonoids and derivatives thereof as antiviral agents**. US. n. EP0833631 A1. 21 jun. 1996, 8 abr. 1998.
- FU, Y.; CHEN, J.; LI, Y. J.; ZHENG, Y. F.; LI, P. Antioxidant and anti-inflammatory activities of six flavonoids separated from licorice. **Food Chemistry**, v. 141, n. 2, p. 1063–1071, 2013.

- GUINÉ, R. P. F.; JOÃO, M.; GONÇALVES, F. J.; ALVES, M. Artificial neural network modelling of the antioxidant activity and phenolic compounds of bananas submitted to different drying treatments. **Food Chemistry**, v. 168, p. 454–459, 2015.
- GUO, J.; XUE, C.; DUAN, J. A.; QIAN, D.; TANG, Y.; YOU, Y. Anticonvulsant, antidepressant-like activity of *Abelmoschus manihot* ethanol extract and its potential active components *in vivo*. **Phytomedicine**, v. 18, n. 14, p. 1250–1254, 2011.
- GUPTA, G.; DUA, K.; KAZMI, I.; ANWAR, F. Anticonvulsant activity of Morusin isolated from *Morus alba*: Modulation of GABA receptor. **Biomedicine & Aging Pathology**, v. 4, n. 1, p. 29–32, 2014.
- HERRERA-RUIZ, M.; ZAMILPA, A.; GONZÁLEZ-CORTAZAR, M.; REYES-CHILPA, R.; LEÓN, E. Phytomedicine antidepressant effect and pharmacological evaluation of standardized extract of flavonoids from *Byrsonima crassifolia*. **European Journal of Integrative Medicine**, v. 18, n. 14, p. 1255–1261, 2011.
- HWANG, S.-L.; SHIH, P.; YEN, G. Neuroprotective effects of citrus flavonoids. **Journal of Agricultural Food Chemistry**, v. 60, p. 877–885, 2012.
- HWANG, S.-L.; SHIH, P.-H.; YEN, G.-C. **Citrus flavonoids and effects in dementia and age-related cognitive decline**. In: Diet and nutrition in dementia and cognitive decline. 1^o. ed., Elsevier, 2015.
- KAHNBERG, P.; LAGER, E.; ROSENBERG, C.; SCHOUGAARD, J.; CAMET, L.; STERNER, O.; et al. Refinement and evaluation of a pharmacophore model for flavone derivatives binding to the benzodiazepine site of the GABA_A receptor. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 19, p. 4188–4201, 2002.
- KONAN, N. A.; LINCOPAN, N.; COLLANTES DÍAZ, I. E.; DE FÁTIMA JACYSYN, J.; TANAE TIBA, M. M.; MENDES, J. G. P. A. et al. Cytotoxicity of cashew flavonoids towards malignant cell lines. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 64, n. 5, p. 435–440, 2012.
- LIMA, G. P. P.; FABIO, V.; CORRÊA, C. R.; CAMPOS, R. A. DA S.; BORGUINI, M. G. Polyphenols in fruits and vegetables and its effect on human health. **Food and Nutrition Sciences**, v. 5, p. 1065–1082, 2014.
- LIN, Y. M.; FLAVIN, M. T.; SCHURE, R.; CHEN, F. C.; SIDWELL, R.A.L. Antiviral activities of biflavonoids. **Planta Medica**, v. 65, n. 2, p. 120–125, 1999a.
- LIN, Y. M.; ANDERSON, H.; FLAVIN, M. T.; PAI, Y. H. S.; MATA-GREENWOOD, E.; PENGSUPARP, T. et al. *In vitro* anti-HIV activity of biflavonoids isolated from *Rhus succedanea* and *Garcinia multiflora*. **Journal of Natural Products**, v. 60, n. 9, p. 884–888, 1997a.
- LIN, Y.-M.; FLAVIN, M. T.; SCHURE, R.; ZEMBOWER, D. E.; ZHAO, G.-X. **Biflavanoids and derivatives thereof as antiviral agents**. US. n. CA2225341A1. 21 jun. 1996, 09 jan. 1997b.
- LIN, Y.-M.; FLAVIN, M. T.; SCHURE, R.; ZEMBOWER, D. E.; ZHAO, G.-X. **Biflavanoids and derivatives thereof as antiviral agents**. US. n. US5773462. 21 jun. 1996, 30 jun. 1998.
- LIN, Y.-M.; FLAVIN, M. T.; SCHURE, R.; ZEMBOWER, D. E.; ZHAO, G.-X. **Biflavanoids and derivatives thereof as antiviral agents**. US. n. US5948918. 21 jun. 1996, 07 set. 1999b.
- LIN, Y.-M.; SCHURE, R.; FLAVIN, M. T.; ZEMBOWER, D. E.; ZHAO, G.-X. **Amentoflavone as an antiviral agent**. UK. n. EP1245230. 23 de jun. 1996, 02 out. 2002a.
- LIN, Y.-M.; ZEMBOWER, D. E.; FLAVIN, M. T.; SCHURE, R.; ZHAO, G. **Biflavanoids and derivatives thereof as antiviral agents**. US. n. US6399654. 15 abr. 1998, 4 jun. 2002b.

- LOU, S.-N.; LAI, Y.-C.; HUANG, J.-D.; HO, C.-T.; FERNG, L.-H. A.; CHANG, Y.-C. Drying effect on flavonoid composition and antioxidant activity of immature kumquat. **Food Chemistry**, v. 171, p. 356–363, 2015.
- MACHADO, K. C.; MACHADO, K. C.; GOMES JÚNIOR, A. L.; DE FREITAS, R. M. Aplicação farmacêutica de inibidores de proteases: uma prospecção tecnológica. **Revista Geintec**, v. 4, n. 2, p. 780–787, 2014.
- MASUOKA, N.; MATSUDA, M.; KUBO, I. Characterisation of the antioxidant activity of flavonoids. **Food Chemistry**, v. 131, n. 2, p. 541–545, 2012.
- OBERBAUER, E.; URMANN, C.; STEFFENHAGEN, C.; BIELER, L.; BRUNNER, D.; FURTNER, T. et al. Chroman-like cyclic prenylflavonoids promote neuronal differentiation and neurite outgrowth and are neuroprotective. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 24, n. 11, p. 1953–1962, 2013.
- PARK, S.-J.; KIM, K.-H.; SHIN, M.-J.; LEE, S.-S.; KANG, B.-S.; CHOI, W.-C. et al. **Rhus verniciflua stokes extract having increased content of active flavonoid compound and method for preparing same**. KR. n. US8551537. 27 dez.2010, 8 out. 2013.
- PARK, S.-J.; KWON, S.-P.; CHOI, W.-C. **Method of converting fustin to fisetin**. KR n. US20140031567. 11 set. 2013, 30 jan. 2014.
- PAULSEN, B. S.; SOUZA, C. S.; CHICAYBAM, L.; BONAMINO, M. H.; BAHIA, M.; COSTA, S. L. et al. Agathisflavone enhances retinoic acid-induced neurogenesis and its Receptors α and β in pluripotent stem cells. **Stem Cells and Development**, v. 20, n. 10, p. 1711–1721, 2011.
- PEGNYEMB, D. E.; MBING, J. N.; ATCHADÉ, A. D. T.; TIH, R. G.; SONDEGAM, B. L.; BLOND, A.; et al. Antimicrobial biflavonoids from the aerial parts of *Ouratea sulcata*. **Phytochemistry**, v. 66, n. 16, p. 1922–1926, 2005.
- SAK, K. Cytotoxicity of dietary flavonoids on different human cancer types. **Pharmacognosy Reviews**, v. 8, n. 16, p. 122–146, 2014.
- SERAFINI, M. R.; ANTUNES, A.; ARAUJO, D. S.; PATENTES, E. DE. Prospecção tecnológica: *Morinda citrifolia* e indústria farmacêutica. **Revista Geintec**, v. 1, n. 1, p. 22–31, 2011.
- SHRESTHA, S.; LEE, D. Y.; PARK, J. H.; CHO, J. G.; LEE, D. S.; LI, B.; et al. Flavonoids from the fruits of Nepalese sumac (*Rhus parviflora*) attenuate glutamate-induced neurotoxicity in HT22 cells. **Food Science and Biotechnology**, v. 22, n. 4, p. 895–902, 2013.
- SHRESTHA, S.; PARK, J. H.; LEE, D. Y.; CHO, J. G.; CHO, S.; YANG, H. J.; et al. *Rhus parviflora* and its biflavonoid constituent, rhusflavone, induce sleep through the positive allosteric modulation of GABA A-benzodiazepine receptors. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 142, n. 1, p. 213–220, 2012.
- SUN, Y.; LIU, J.-C.; KIMBLETON, E.; WANG, J. C. T. **An acidified composition for topical treatment of nail and skin conditions**. US. n. US6231875. 31 mar. 1998, 09 mar. 1999.
- SVENNINGSSEN, A. B.; MADSEN, K. D.; LILJEFORS, T.; STAFFORD, G. I.; STADEN, J. VAN; JÄGER, A. K. Biflavones from *Rhus* species with affinity for the GABAA/ benzodiazepine receptor. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 103, n. 2, p. 276–280, 2006.
- VALENTE, L. M. M.; ADRIANA, C.; PRISCILA, F. P.; SCHEINVAR, L. A.; MOURA, M. R. L.; TINOCO, L. W. et al. Antiradical activity, nutritional potential and flavonoids of the cladodes of *Opuntia monacantha* (Cactaceae). **Food Chemistry**, v. 123, n. 4, p. 1127–1131, 2010.
- ZATZ, J. L.; MALHOTRA, G. G. **Composition and method for topical nail treatment**. US. n. US6821508.27 jun. 2002, 23 nov. 2004.

- ZEMBOWER, D. E.; LIN, Y.-M.; FLAVIN, M. T.; SCHURE, R.; ZHAO, G.-X. **Biflavonoids and derivatives thereof as antiviral agents**. US. n. WO/1998/046238. 15 abr. 1998, 22 out. 1998.
- ZHANG, W.; KOEHLER, K. F.; ZHANG, P.; COOK, J. M. Development of a comprehensive pharmacophore model for the benzodiazepine receptor. **Drug design and discovery**, v. 12, n. 3, p. 193-248, 1995.
- ZHENG, M.; FAN, Y.; SHI, D.; LIU, C. Antidepressant-like effect of flavonoids extracted from *Apocynum venetum* leaves on brain monoamine levels and dopaminergic system. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 147, n. 1, p. 108–113, 2013.

Recebido: 12/08/2016

Aprovado: 07/02/2018