

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS - UFAL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS - ICF
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS - PPGCF

SINEIDE MARIA SANTOS FARIAS

**PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DE EXTRATOS, FRAÇÕES E ISOLADOS DE
PLANTAS PARA O TRATAMENTO DO GLIOBLASTOMA**

Maceió
2025

SINEIDE MARIA SANTOS FARIAS

**PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DE EXTRATOS, FRAÇÕES E ISOLADOS DE
PLANTAS PARA O TRATAMENTO DO GLIOBLASTOMA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas do Instituto de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alagoas, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de Concentração: Avaliação Biológica de Substâncias Bioativas e Medicamentos.

Orientadora: Prof^ª. Dr^a. Aline Cavalcanti de Queiroz

Coorientador: Prof. Dr. Alysson Wagner Fernandes Duarte

Maceió
2025

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária: Girlaine da Silva Santos – CRB-4 – 1127

F224p Farias, Sineide Maria Santos.

Prospecção tecnológica de extratos, frações e isolados de plantas para o tratamento do glioblastoma / Sineide Maria Santos Farias. – 2025.
118 f. : il.

Orientadora: Aline Cavalcanti de Queiroz.

Coorientador: Alysson Wagner Fernandes Duarte.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Alagoas, Instituto de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2025.

Bibliografia: f. 98 -118.

1. Glioblastoma - Tratamento. 2. Cérebro - Tumores. 3. Plantas medicinais. 4. Patentes. 5. Prospecção tecnológica. I. Título.

CDU: 615: 616-006.4

FOLHA DE APROVAÇÃO

SINEIDE MARIA SANTOS FARIAS

PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DE EXTRATOS, FRAÇÕES E ISOLADOS DE PLANTAS PARA O TRATAMENTO DO GLIOBLASTOMA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas do Instituto de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alagoas, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Data de aprovação: 28/03/2025

Banca Examinadora:

Documento assinado digitalmente
 **ALINE CAVALCANTI DE QUEIROZ**
Data: 09/04/2025 17:34:06-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Aline Cavalcanti de Queiroz
(Universidade Federal de Alagoas)

Documento assinado digitalmente
 **MAGNA SUZANA ALEXANDRE MOREIRA**
Data: 10/04/2025 16:07:43-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Examinadora Interna: Magna Suzana Alexandre Moreira
(Universidade Federal de Alagoas)

Documento assinado digitalmente
 **JOSE CLEMENTINO NETO**
Data: 09/04/2025 17:40:25-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Examinador Externo: José Clementino Neto
(Universidade Federal de Alagoas)

Dedico

Ao meu esposo, Alessandro, que tanto amo e que sempre foi o maior incentivador de todas as minhas conquistas, e aos meus filhos Ana Laís, André Vinicius e Maria Ísis, que são meu maior presente e minha fonte inesgotável de amor!

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me conceder saúde, força e determinação para alcançar meus objetivos.

Aos meus pais, por ter me transmitido os valores de humildade, respeito e amor ao próximo, e por sempre terem me oferecido o suporte necessário para que eu pudesse estudar.

Ao meu esposo Alexsandro, pela parceria de todos os momentos. Eu não teria alcançado tantas coisas se não tivesse alguém tão compreensivo como você. Te amo desde sempre!

À minha tia Andreia e à minha irmã Yara, por terem cuidado dos meus filhos durante o tempo que me dediquei ao desenvolvimento do meu projeto de mestrado e à escrita desse trabalho.

Aos meus amigos que me ajudaram desde o projeto de mestrado com dicas e incentivos: Sabrina Suelly, Lilian Mariane, Anna Cláudia, Michelle Almeida e Walfrido Bispo. Vocês são maravilhosos e minha inspiração!

À minha sobrinha de coração, Maria Daniele, por todas contribuições durante essa trajetória.

Ao secretário do curso de mestrado, Daniel Ricarte, que faz muito mais do que é exigido para sua função. Obrigada por toda disponibilidade e gentileza, orientações e palavras de incentivo e perseverança.

À minha orientadora Aline Cavalcanti. Sem você e sem sua calma e serenidade eu não teria conseguido chegar até aqui. Serei eternamente grata por todas as palavras de incentivo e por toda compreensão, por não ter soltado minha mão em meio a tantas adversidades e problemas que passei durante esse mestrado. Jamais irei conseguir agradecer por tanto!

*"As ervas são as dádivas da terra, e através delas
o corpo encontra cura".*

(Hipócrates)

RESUMO

O glioblastoma é um câncer cerebral primário agressivo que apresenta alta letalidade e baixa sobrevida, mesmo após o tratamento padrão multimodal com ressecção cirúrgica, quimioterapia e radioterapia. Nesse contexto, os produtos naturais destacam-se como uma fonte promissora de compostos bioativos com propriedades antitumorais, podendo contribuir para o desenvolvimento de novos medicamentos antineoplásicos e para a melhoria da resposta terapêutica. Muitas moléculas isoladas de plantas apresentam mecanismos de ação inovadores e complexos, que podem superar as limitações dos tratamentos convencionais. Diante desse cenário, o presente trabalho teve como objetivo mapear as produções tecnológicas relacionadas a extratos, frações ou ativos isolados de plantas com atividade biológica contra o glioblastoma. Para isso, foram realizadas buscas nas bases de dados Espacenet, Patentscope, USPTO, Lens e INPI, com a utilização dos descritores pré-estabelecidos. Como resultado, foram encontrados 11.211 documentos de patentes. Após a análise inicial e a definição dos critérios de inclusão e exclusão, 20 documentos foram selecionados para análise individual. Foram identificadas 19 plantas, com destaque para o gênero *Cannabis sp.*, que foi constatado em 9 patentes. Em relação ao status, 6 estavam ativas, 13 estavam pendentes e 1 estava interrompida. O maior número de publicações ocorreu em 2013, com 5 registros. O país de aplicação com o maior número de depósitos foi a Alemanha, com um total de 8. Em termos de país de prioridade, os Estados Unidos se destacaram com 8 patentes. Os japoneses foram os principais depositantes, com 5 depósitos. Quanto ao perfil dos depositantes, a indústria farmacêutica e as universidades foram as categorias que se destacaram. A IPC mais presente foi a A61K com 100% dos documentos contendo essa classificação. Os dados experimentais presentes nas patentes mostraram que as plantas medicinais incluídas nesse estudo agem por meio de mecanismos de ação diversos e possuem potente atividade antitumoral, podendo ser fontes de novos medicamentos para o tratamento do glioblastoma.

Palavras Chave: Glioblastoma; Prospecção tecnológica; Plantas medicinais; Patentes.

ABSTRACT

Glioblastoma is an aggressive primary brain cancer that has high lethality and low survival, even after standard multimodal treatment with surgical resection, chemotherapy and radiotherapy. In this context, natural products stand out as a promising source of bioactive compounds with antitumor properties, which can contribute to the development of new antineoplastic drugs and to improving the therapeutic response. Many molecules isolated from plants have innovative and complex mechanisms of action, which can overcome the limitations of conventional treatments. Given this scenario, the present work aimed to map technological productions related to extracts, fractions or active ingredients isolated from plants with biological activity against glioblastoma. To this end, searches were conducted in the Espacenet, Patentscope, USPTO, Lens and INPI databases, using pre-established descriptors. As a result, 11,211 patent documents were found. After the initial analysis and definition of inclusion and exclusion criteria, 20 documents were selected for individual analysis. A total of 19 plants were identified, with emphasis on the *Cannabis* sp. genus, which was found in 9 patents. Regarding the status, 6 were active, 13 were pending and 1 was interrupted. The largest number of publications occurred in 2013, with 5 registrations. The country of application with the largest number of filings was Germany, with a total of 8. In terms of priority country, the United States stood out with 8 patents. The Japanese were the main depositors, with 5 filings. Regarding the profile of depositors, the pharmaceutical industry and universities were the categories that stood out. The most common IPC was A61K, with 100% of the documents containing this classification. The experimental data presented in the patents demonstrated that the medicinal plants included in this study act through diverse mechanisms of action and have potent antitumor activity, and may be sources of new drugs for the treatment of glioblastoma.

Keywords: Glioblastoma; Technological prospecting; Medicinal plants; Patents.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Aspecto histológico do astrocitoma grau III	22
Figura 2 –	Aspecto histológico do oligodendroglioma	23
Figura 3 -	Aspecto histológico do glioblastoma	23
Figura 4 -	Imagem de ressonância magnética com contraste exibindo um glioblastoma com forte realce de contraste e necrose central.....	27
Figura 5 -	Características identificadas no diagnóstico clínico, de imagem, histológico e molecular do glioblastoma.....	28
Figura 6 -	Ilustração do mecanismo de ação da temozolomida.....	31
Figura 7 -	Atuação da MGMT no mecanismo de resistência do glioblastoma à temozolomida.....	32
Figura 8 -	Mecanismo de ação do Bevacizumab.....	34
Figura 9 -	Fluxograma da metodologia aplicada na pesquisa.....	43
Figura 10 -	Quantidade de patentes por país de aplicação.....	44
Figura 11 -	Número de patentes por país de prioridade.....	46
Figura 12 -	Status jurídico das patentes incluídas na pesquisa	48
Figura 13 -	Número de depósitos de patentes e número acumulado de patentes por ano.....	49
Figura 14 -	Número de patentes por depositantes.....	51
Figura 15 -	Número de patentes por origem de depositantes.....	52
Figura 16 -	Perfil dos depositantes das patentes	54
Figura 17 -	Número de patentes por classificação IPC.....	59
Figura 18 -	Plantas utilizadas para produção do extrato, fração ou para isolamento de composto ativo e sua ocorrência nos documentos de patente selecionados para o estudo.....	64

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação dos gliomas.....	21
Quadro 2 - Principais genes, moléculas, vias e/ou combinações de diagnóstico em tumores primários do SNC.....	24
Quadro 3 - Graus dos gliomas difusos do tipo adulto	25
Quadro 4 - Classificações das patentes incluídas no estudo.....	59
Quadro 5 - Documentos de patentes selecionados para a pesquisa	60
Quadro 6 - Mecanismos de ação identificados nas patentes.....	65
Quadro 7 - Plantas utilizadas para obtenção dos extratos aplicados nos experimentos.....	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição dos resultados da pesquisa nas bases de dados de patentes.....	41
Tabela 2 -	Documentos de patentes publicados de 01/01/2013 até 31/12/2024.....	41
Tabela 3 -	Documentos de patentes que tratam de extratos, frações ou isolados de plantas para o tratamento do glioblastoma.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABA	Ácido abscísico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATG1	Gene relacionado à autofagia 1
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
BRB	Berberina
CAPE	Ácido cafeico
CB1	Receptor canabinoide tipo 1
CB2	Receptor canabinoide tipo 2
CBCA	Ácido canabiromênico
CBD	Canabidiol
CBDV	Canabidivarina
CBG	Canabigerol
CBGA	Ácido canabigerólico
CBN	Canabinol
CHEH	Colesterol-5,6-epóxido hidrolase
DHA	Diidroartemisina
DM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
EA	Etilacetato
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
EMT	Esferoides tumorais sólidos multicelulares tridimensionais
EPO	European Patent Office
ERMs	Moduladores seletivos do receptor de estrogênio

EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
GAS6	Gene 6 específico para parada de crescimento
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
CI ₅₀	Concentração Inibitória 50%
ICTs	Institutos de Ciência e Tecnologia
IDH	Isocitrato desidrogenase
INPI	Instituto Nacional de Propriedade Intelectual
IPC	Classificação internacional de patentes
IRD	Índice de redução da dose
LC3	Proteína associada a microtúbulos 1A/1B – cadeia leve 3
LDLRs	Receptores de lipoproteína de baixa densidade
MGMT	Metilguanina – DNA Metiltransferase
mTORC1	Complexo alvo da rapamicina em mamíferos
MTIC	5-(3-metiltriazen-1-il) inidazol-4-carboxamida
MTS	Esferoides tumorais multicelulares
NGF	Fator de crescimento nervoso
NIT	Núcleo de inovação tecnológica
NSCs	Células-tronco neurais
NT-3	Neurotrofina-3
NTRK	Receptor tirosina quinase neurotrófica
OMS	Organização Mundial da Saúde
PET-CT	Tomografia por emissão de pósitrons
PCT	Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes

PKB	Proteína quinase B
PROFNIT	Programa de Pós Graduação em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação
PROS1	Proteína S – 1
PT 53	Proteína tumoral 53
SNC	Sistema nervoso central
STAT3	Transdutor de sinal e ativador de transcrição 3
TERT	Transcriptase reversa da telomerase
THC	Tetrahydrocannabinol
THCA	Ácido tetrahydrocannabinólico
THCV	Tetrahydrocannabinavarina
TMZ	Temozolomida
TP53	Proteína do tumor 53
TRK	Receptor tirosina quinase
TRK-B	Receptor tirosina quinase b
TRPV – 1	Receptor transitório vanilóide 1
TTfields	Tratamento de campos de tumor
UFAL	Universidade Federal de Alagoas
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
USPTO	Patent and Trademark Office's
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
WIPO	World Intellectual Property Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
2.1	Câncer cerebral	19
2.2	Gliomas difusos: classificação e características histológicas e moleculares.....	20
2.3	Glioblastoma	25
2.3.1	Tratamento do glioblastoma.....	29
2.3.2	Plantas com atividade antitumoral contra o glioblastoma.....	35
3	HIPÓTESES.....	37
4	OBJETIVOS	38
4.1	Objetivo geral	38
4.2	Objetivos específicos.....	38
5	MÉTODOS.....	39
5.1	Tipo de estudo	39
5.2	Coleta de dados.....	39
5.3	Critérios de inclusão e exclusão	39
5.3.1	Critérios de inclusão	39
5.3.2	Critérios de exclusão	40
5.4	Análise de dados	40
6	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	41
6.1	Resultados da pesquisa em base de dados de patentes.....	41
6.2	País de aplicação.....	43
6.3	País de prioridade	46
6.4	Status das patentes selecionadas	47
6.5	Histórico temporal de publicação das patentes	49
6.6	Quantidade de patentes por depositantes	50
6.7	País de origem dos depositantes.....	51
6.8	Perfil dos depositantes.....	53
6.9	Classificação Internacional das patentes.....	58
6.10	Plantas utilizadas para obtenção de extrato, fração ou isolamento de composto ativo.....	64

6.10.1	<i>Adiantum capillus-veneris</i> , <i>Cyatheaceae</i> , <i>Polystichum acrostichoides</i> , <i>Selaginella</i> , <i>Sphagnum</i>	66
6.10.2	<i>Ananas Comosus</i>	71
6.10.3	<i>Cannabis sp.</i>	72
6.10.4	<i>Chelidonium majus</i>	85
6.10.5	<i>Citrullus Colocynthis</i>	86
6.10.6	<i>Curcuma longa</i>	87
6.10.7	<i>Euphorbia Lathyris</i>	88
6.10.8	<i>Opuntia Ficus-indica</i>	88
6.10.9	<i>Phellodendron Amurense</i> , <i>Platycodon Grandiflorum A.</i> , <i>Rubus Coreanus</i> , <i>Scutellaria</i> <i>Baicalensis</i>	90
6.10.10	<i>Pleurospermum Brunonis</i>	92
6.10.11	<i>Solanum Melongena</i>	92
6.10.12	<i>Solanum Paludosum</i>	93
7	CONCLUSÃO	97
	REFERÊNCIAS	98

1 INTRODUÇÃO

O glioblastoma é um câncer cerebral primário bastante agressivo. É um dos gliomas de alto grau mais comuns em adultos. Apresenta alta letalidade e a taxa de sobrevida geralmente é baixa, mesmo após a realização do tratamento padrão. A depender dos fatores prognósticos, os pacientes apresentam uma sobrevida global média de 8 meses (Ostrom *et al.*, 2020).

É uma das neoplasias originárias das células da glia, que é classificada como difusa, justamente pelo aspecto de má delimitação frente ao tecido nervoso, crescimento rápido, invasividade e alta taxa de recorrência. Possui tendências infiltrativas, o que justifica as altas taxas de recidivas pós-cirúrgicas (Bocceato; Rehm, 2022), além de apresentar áreas de necrose e proliferação microvascular (OMS, 2021).

As manifestações clínicas do glioblastoma apresentam-se como sintomatologias neurológicas subagudas progressivas, que variam conforme a localização e o tamanho do tumor no cérebro, sendo consequência do fator compressivo decorrente do rápido crescimento e edema subjacente (Velásquez Veja *et al.*, 2020; Van Den Bent *et al.*, 2017). Seu diagnóstico é feito por meio de uma ressonância magnética frente a uma suspeita, e o diagnóstico definitivo é dado sob análise histopatológica e molecular (Velázquez Vega *et al.*, 2020; Louis *et al.*, 2021).

A primeira linha terapêutica para pacientes adultos com essa doença envolve a máxima ressecção segura do tumor, com o fim confirmatório do diagnóstico e alívio de sintomas, com atenção à preservação da função neurológica do paciente (Revilla-Pacheco *et al.*, 2021), radioterapia concomitante por seis semanas e seis ciclos de tratamento adjuvante com temozolomida (TMZ) (Ministério da Saúde, 2020).

Um conjunto de dados observacionais sugere que a extensão da ressecção é um forte fator prognóstico em pacientes que possuem gliomas de alto grau, visto o seu caráter infiltrativo, que demanda intervenções invasivas, como a remoção do tumor e do tecido cerebral envolvido (Ma; Taphoorn; Plaha, 2021; Revilla-Pacheco *et al.*, 2021). Em muitos estudos, a ressecção total bruta trouxe vantagens maiores que a subtotal, podendo angariar maior taxa de sobrevida global aos pacientes (Domino *et al.*, 2020).

Ainda que o tratamento inclua ressecção cirúrgica, vários ciclos de quimioterapia e radioterapia, o glioblastoma continua sendo uma neoplasia com prognóstico ruim, pois não apresenta boas taxas de resposta total a esses tratamentos. Além da resistência às terapias, ele possui uma capacidade fácil e rápida de multiplicação, de modo que uma pequena porcentagem

infiltrada que tenha restado após a ressecção pode crescer e retornar ao tamanho anterior em pouco tempo (Santos Junior *et al.*, 2014).

Diante da realidade desafiadora e da escassez de tratamentos eficazes para o glioblastoma, é necessário buscar alternativas terapêuticas inovadoras. Uma dessas possibilidades está nos compostos de plantas medicinais, especialmente considerando o crescente número de estudos que apontam o potencial anticancerígeno de diversas plantas (Feitoza *et al.*, 2021). Os produtos naturais sempre desempenharam papel fundamental no histórico do desenvolvimento de fármacos antineoplásicos se apresentando como agentes terapêuticos diretos ou até mesmo como modelos estruturais para o desenvolvimento de novos medicamentos (Naeem *et al.*, 2022).

O primeiro medicamento antineoplásico obtido de fonte natural vegetal foi a vincristina, em 1958, sendo aprovado para uso clínico em 1963 para tratamento de leucemias e linfomas, com ampla utilização até os dias atuais. A vincristina é um alcaloide obtido da planta *Catharanthus roseus*, conhecida popularmente como vinca (Valente *et al.*, 2022). Além da vincristina, a vimblastina também é um alcaloide obtido dessa mesma planta, sendo mais efetiva no tratamento de câncer de testículos, bexiga, linfoma, mama e cérvico-uterino (Ribeiro; Santos; Lovo, 2023).

Além dos alcaloides obtidos da vinca, outros medicamentos antitumorais de origem vegetal, como o paclitaxel e o etoposídeo, têm sido amplamente utilizados na prática clínica. O paclitaxel é um metabólito secundário produzido principalmente pela planta *Taxus* sp., e foi identificado na década de 1960 por um programa desenvolvido pelo NCI e pelo Departamento de Agricultura dos EUA para triagem de agentes antitumorais provenientes do reino vegetal (Arnst, 2020).

Os ensaios clínicos com o paclitaxel iniciaram-se em 1984 e, logo, a alta demanda levou a uma grande depleção de sua matéria-prima, a planta *T. brevifolia*, o que estimulou o desenvolvimento de uma rota de síntese química para o paclitaxel, que foi finalmente concluída em 1994 (Walsh, Goodman; 2002; McPhail *et al.*, 1971; Nicolaou *et al.*, 1994). É utilizado no tratamento de uma ampla variedade de cânceres, entre eles o de mama, ovário, bexiga, pulmão, próstata, melanoma, esôfago e sarcoma de Kaposi (Awosika; Farrar; Javobs, 2023).

Outro antineoplásico que tem sido utilizado no tratamento do câncer há mais de 40 anos é o etoposídeo. Ele é um derivado do precursor da podofilotoxina, comumente isolada das raízes

e rizomas da planta medicinal *Sinopodophyllum hexandrum* ou de outras espécies do gênero *Podophyllum*, como *P. peltatum* (Shah *et al.*, 2021; Patyra *et al.*, 2022). Foi aprovado pela FDA em 1983 para tratamento de carcinoma testicular e, atualmente, também é utilizado no tratamento de outros tipos de câncer, como o câncer de pulmão de pequenas células e tumores onco-hematológicos (Montecucco; Zanetta; Biamonti, 2015).

Grandes pesquisas têm sido realizadas com o propósito de identificar novos ativos que possam ser utilizados no tratamento do câncer. Entre os compostos que têm apresentado resultados promissores em estudos *in vivo* e ensaios clínicos estão o resveratrol no tratamento do câncer de mama, pulmão e melanoma; a curcumina para tratar câncer de mama, câncer cervical e câncer de cólon; e extrato de ginseng no tratamento do câncer de mama e no câncer de pulmão (Dehelean *et al.*, 2021).

Dessa forma, objetivou-se, através desta pesquisa, desenvolver um prospecto tecnológico por meio de uma análise em bancos de patentes, visando identificar extratos, frações e isolados de plantas que exibem atividade biológica promissora contra o glioblastoma. Nesse aspecto, documentos de patentes emergem como fontes valiosas de conhecimento científico e tecnológico, pois refletem o estado atual da arte em diversas áreas, incluindo às relacionadas ao desenvolvimento de novos fármacos antineoplásicos a partir de plantas medicinais (Pimenta, 2017). Assim, almeja-se identificar, através deste estudo, potenciais candidatos que possam ser explorados no desenvolvimento de novos medicamentos para tratar glioblastoma, que apresenta prognóstico desfavorável diante das opções terapêuticas atualmente disponíveis.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Câncer cerebral

Os tumores cerebrais são definidos como um conjunto de neoplasias que surgem dentro do cérebro e dos tecidos circundantes (tumores primários). Também recebem essa denominação aqueles de origem sistêmica que metastatizaram para o cérebro (tumores metastáticos) (Byun *et al.* 2024).

O câncer do Sistema Nervoso Central (SNC) representa de 1,4 a 1,8% de todos os tumores malignos no mundo, tendo como principal localização o cérebro (INCA, 2022). Apesar da maior incidência em idosos, esse câncer também pode afetar adultos jovens, geralmente na faixa etária de 20 a 40 anos, período em que é mais comum o aparecimento de gliomas, meningiomas, tumores de células germinativas, craniofaringiomas e metástases de outros cânceres (Trevisan *et al.*, 2024).

As neoplasias cerebrais podem ser do tipo benigna ou maligna. As benignas se apresentam como massas de células que se multiplicam de forma lenta e se assemelham ao tecido original. Já as malignas possuem como principal característica o crescimento desordenado de células, além da tendência à invasão de tecidos e órgãos (Gomes *et al.*, 2023). Independentemente de serem benignas ou malignas, as neoplasias cerebrais podem ser ameaçadores à vida, já que podem comprimir e comprometer estruturas cerebrais importantes (Trevisan *et al.*, 2024).

Ao contrário dos outros cânceres que tendem a ser estadiados, os tumores cerebrais primários e outros no SNC não seguem esse esquema, sendo classificados de acordo com a Classificação de Tumores do SNC da Organização Mundial da Saúde (OMS). A última revisão ocorreu em 2021 e introduziu diversas mudanças na classificação, sendo as principais advindas do estabelecimento de um diagnóstico integrado que combina dados histológicos e moleculares. Historicamente, o diagnóstico histológico era suficiente para realizar essa classificação, mas com essa nova atualização, a caracterização molecular se torna essencial para o diagnóstico definitivo de alguns tumores cerebrais (Louis *et al.*, 2021).

Nessa mesma classificação da OMS, os tumores cerebrais podem ainda ser classificados em grau de malignidade, de acordo com o comportamento clínico analisado, baseado no estado funcional do paciente e nas características das células tumorais (OMS, 2021). Os tumores classificados como grau 1 apresentam baixa taxa proliferativa. Os de grau 2, embora também

apresentem baixa proliferação, possuem atipias citológicas e alta capacidade de infiltrar o parênquima cerebral. Os de grau 3 apresentam características histopatológicas malignas, como atipia nuclear, alta atividade mitótica e anaplasia. Já os de grau 4, além das características apresentadas pelo grau 3, apresentam ainda extensas áreas de necrose e de proliferação microvascular, sendo associados a uma rápida evolução da doença (Louis *et al.*, 2021).

Entre os tipos de tumores do SNC mais comuns estão os gliomas, que se originam das células gliais, responsáveis por dar suporte ao SNC (Alves-Guerrero; Lopes-Revilla, 2021). Os tumores gliais mais frequentes incluem astrocitomas, oligodendrogliomas e glioblastoma. Em termos de localização, a maioria dos gliomas ocorre na região supratentorial, que abrange os lobos frontal, temporal, parietal e occipital (Louis *et al.*, 2016).

Alguns fatores de risco têm sido associados ao aparecimento do câncer cerebral, entre eles a exposição à radiação ionizante e a existência de síndromes hereditárias, como as síndromes de Cowden, Turcot, Li-Fraumeni, neurofibromatose e esclerose tuberosa (Pereira, 2017). Além desses fatores, a deficiência imunológica causada pela infecção do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) ou por uso de imunossupressores, bem como a exposição ocupacional a arsênico, chumbo, mercúrio, óleo mineral, agrotóxicos, solventes, diesel e poeira também têm sido associadas ao surgimento de gliomas (INCA, 2022).

Os sintomas clínicos manifestam-se de acordo com a área atingida pelo tumor. Entre os sintomas mais comuns estão a perda de funções neurológicas, cefaleias, náuseas, vômitos em jato, crises convulsivas, dificuldades de equilíbrio, visão turva e perda de consciência. Somente na ocorrência de sinais e sintomas suspeitos é que exames investigativos devem ser realizados, já que o rastreio de neoplasias cerebrais não é indicado, devido não haver evidências de que sua utilização traga mais benefícios que riscos (INCA, 2022).

2.2 Gliomas difusos: classificação e características histológicas e moleculares

A classificação de tumores do SNC foi, historicamente, baseada na aparência histológica e no comportamento clínico da doença. Contudo, com o avanço da biologia molecular, as alterações moleculares passaram a desempenhar um papel fundamental no diagnóstico e na classificação desses tumores. Mais recentemente, a OMS incorporou aspectos moleculares em sua classificação de tumores cerebrais, tornando a categorização desses tumores ainda mais precisa (Louis *et al.*, 2021).

No contexto da classificação atual de tumores do SNC da OMS, os gliomas são subdivididos em diferentes tipos, com base em características moleculares e histológicas. O glioblastoma, que é o foco desse estudo, é classificado como um glioma difuso. Os gliomas difusos são assim denominados por possuírem alta capacidade de infiltração no tecido cerebral adjacente. Os gliomas difusos do tipo adulto podem ser classificados como astrocitoma isocitrato desidrogenase (IDH)-mutante, oligodendroglioma IDH-mutante e codeletado 1p/19q e glioblastoma IDH-selvagem (Perez; Huse, 2021). No quadro 1, é possível verificar a classificação dos gliomas.

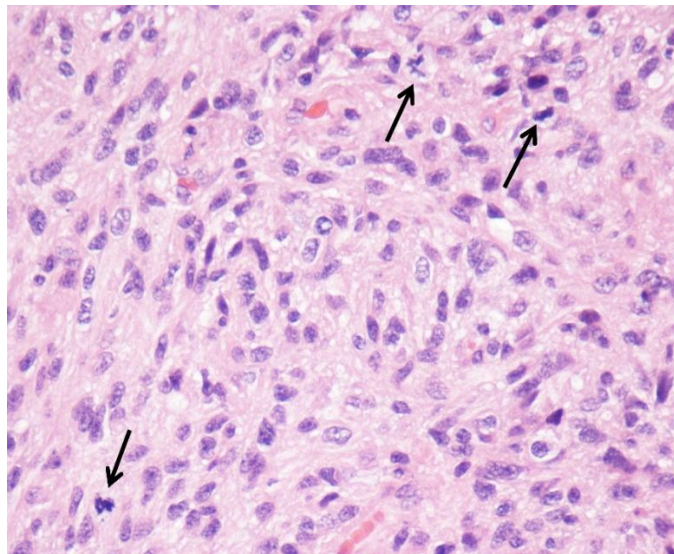
Quadro 1 - Classificação dos gliomas

CLASSIFICAÇÃO DOS GLIOMAS	
Gliomas difusos do tipo adulto	Astrocitoma IDH-mutante
	Oligodendroglioma IDH-mutante e codeletado 1p/19q
	Glioblastoma IDH-selvagem
Gliomas difusos de baixo grau do tipo pediátrico	Astrocitoma difuso, <i>MYB</i> - ou <i>MYBL1</i> – alterado
	Glioma angiocêntrico
	Tumor neuroepitelial de baixo grau polimorfo do jovem
	Glioma difuso de baixo grau, via MAPK alterada
Gliomas difusos de alto grau do tipo pediátrico	Glioma difuso da linha média, H3 K27 alterado
	Glioma difuso do hemisfério, mutante H3 G34
	Glioma pediátrico difuso de alto grau, H3-tipo selvagem e IDH-tipo selvagem
	Glioma hemisférico do tipo infantil
Gliomas astrocíticos circunscritos	Astrocitoma pilocítico
	Astrocitoma de alto grau com características pilóides
	Xantoastrocitoma pleomórfico
	Astrocitoma subependimário de células gigantes
	Glioma cordoide
	Astroblastoma, <i>MNI</i> -alterado

Fonte: Adaptado de Louis *et al.*, 2021

Os astrocitomas IDH-mutantes são mais prevalentes em adultos, e a sobrevida diminui conforme o aumento do grau do tumor, sendo de 6 a 8 anos para astrocitomas IDH-mutantes de grau 2, de 3 a 5 anos para os de grau 3 e de 8 a 16 meses para os de grau 4. Apesar desses tumores de grau 4 apresentarem uma sobrevida similar ao glioblastoma IDH-selvagem, apresentam curso clínico mais favorável. Na análise histopatológica, são observadas células gliais tipicamente fibrilares infiltrando-se difusamente no parênquima cerebral, formando uma matriz microcística comum. Há também a presença de proliferação microvascular e necrose em tumores de grau 4. Quanto às características moleculares, há a presença de mutação IDH1/2 e pode haver mutações de perda de função envolvendo a proteína tumoral 53 (TP53) e o gene ATRX. Existe um pior prognóstico na ocorrência de deleções homozigóticas do gene CDKN2A/B (Perez; Huse, 2021). Na figura 1 é possível observar o aspecto histológico de um astrocitoma IDH mutante de grau III, o qual exibe pleomorfismo (células com tamanho e formas variadas), atipia nuclear (tamanho, forma e cor irregular) e várias figuras mitóticas (sinalizadas com setas).

Figura 1 – Aspecto histológico do astrocitoma grau III

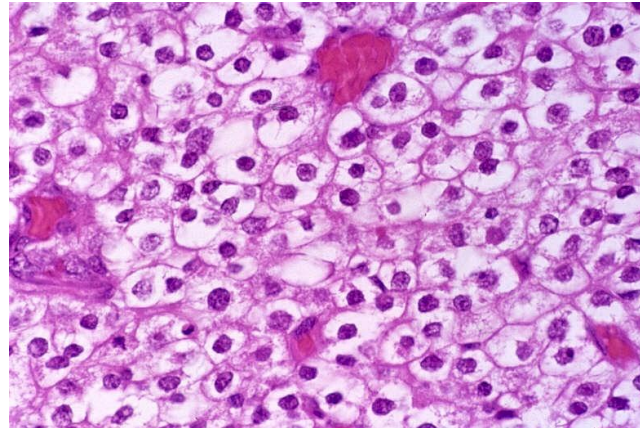


Fonte: Keller, Woulfe, 2023

Os oligodendrogliomas IDH-mutante e codeletado 1p/19q são tumores de crescimento lento. O pico de incidência ocorre entre 35 e 44 anos e a sobrevida global é relativamente prolongada para tumores de grau 2 e significativamente mais curta para tumores de grau 3 (Perez; Huse, 2021). Na análise histológica, apresentam células tumorais com núcleos monomórficos e redondos, e clareamento citoplasmático. Também há a presença de microcalcificações e de uma delicada rede capilar ramificada comum. Na análise molecular, consta mutação IDH1/2 e codeleção 1p/19q (Perez; Huse, 2021). Na figura 2, observa-se as

características histológicas de um oligodendroglioma. É possível visualizar células uniformes, arredondadas e sem prolongamento e a presença de um vacúolo perinuclear, dando à célula o chamado “aspecto de ovo frito”.

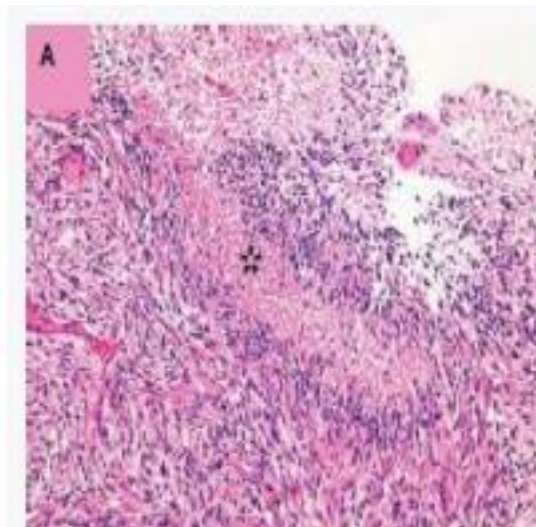
Figura 2 – Aspecto histológico do oligodendroglioma



Fonte: Anatomia patológica da Unicamp, 2025

O glioblastoma IDH-selvagem é o mais agressivo de todos os gliomas difusos do tipo adulto. Acomete adultos de idade mais avançada e a maioria dos casos é fatal dentro de 18 meses após o diagnóstico. Histologicamente, apresenta-se altamente infiltrante, geralmente com morfologia astrocítica, pleomorfismo nuclear, atividade mitótica elevada, proliferação microvascular e necrose. Na figura 3, é possível observar o aspecto histológico de um glioblastoma com a coloração por hematoxilina e eosina apresentando pleomorfismo nuclear, celularidade densa e necrose pseudopalisante (asterisco).

Figura 3 – Aspecto histológico do glioblastoma



Fonte: Cortesia de Ali, G. e Saad, M. D., Departamento de Patología, Brigham and Women's Hospital, adaptado de Paredes e Silva, 2020

Para ser classificado como glioblastoma IDH-selvagem, deve possuir como características moleculares a ausência de mutação IDH1/2 e pelo menos mais um dos seguintes critérios: amplificação do EGFR (Receptor do Fator do Crescimento Epidérmico), mutação do promotor da TERT (Telomerase Reversa Transcriptase) e ganho de todo o cromossomo 7 e perda de todo o cromossomo 10 (+7/-10) (Perez; Huse, 2021). No quadro 2, é possível observar as características relacionadas aos genes e perfis moleculares alterados nos gliomas difusos do tipo adulto.

Quadro 2 - Principais genes, moléculas, vias e/ou combinações de diagnóstico em tumores primários do SNC

TIPO DE TUMOR	GENES/PERFIS MOLECULARES ALTERADOS
Astrocitoma IDH-mutante	IDH1, IDH2, ATRX, TP53, CDKN2A/B
Oligodendroglioma IDH-mutante e codeletado 1p/19q	IDH1, IDH2, 1p/19q, promotor TERT, CIC, FUBP1, NOTCH1
Glioblastoma IDH-selvagem	IDH-tipo selvagem, promotor TERT, cromossomos 7/10, EGFR

Fonte: Adaptado de Louis *et al.*, 2021

A OMS, em 2021, realizou mudanças na classificação dos tumores do SNC. Anteriormente, o glioblastoma poderia ser classificado como IDH-selvagem ou IDH-mutante, com base na existência de mutação na IDH. No entanto, com a atualização da classificação dos tumores cerebrais em 2021, a nova denominação utilizada para o anteriormente denominado glioblastoma IDH-mutante é astrocitoma IDH-mutante, não reconhecendo mais as variantes de astrocitomas IDH-mutantes de grau 4 como glioblastoma. Dessa forma, o diagnóstico de glioblastoma fica reservado para tumores de grau 4 que são IDH-selvagem, ou seja, não apresentam mutações IDH1/2 (Louis *et al.*, 2021). O que a OMS classificava na 4ª edição da classificação de tumores do SNC como astrocitoma IDH-mutante, com as subclassificações astrocitoma difuso (grau II), astrocitoma anaplásico (grau III) e glioblastoma (grau IV), agora é classificado como astrocitoma IDH mutante, e atribui-se o grau correspondente (Perez; Huse, 2021). O termo glioblastoma também não é mais utilizado no contexto de uma neoplasia pediátrica. Atualmente, os gliomas pediátricos são subclassificados nas categorias de “gliomas difusos de baixo grau do tipo pediátrico” e “gliomas difusos de alto grau do tipo pediátrico” (Louis *et al.*, 2021).

Para além da classificação morfológica e molecular, aos gliomas e aos outros tumores do SNC pode-se atribuir graus de 1 a 4, em ordem ascendente de malignidade. Outra mudança introduzida foi quanto a possibilidade de enquadrar um tipo de tumor em diferentes graus, conforme pode ser observado no quadro 3, que especifica os possíveis graus dos gliomas difusos do tipo adulto (Louis *et al.*, 2021).

Quadro 3 – Graus dos gliomas difusos do tipo adulto

GLIOMAS DIFUSOS DO TIPO ADULTO	GRAUS
Astrocitoma IDH-mutante	2,3,4
Oligodendroglioma IDH-mutante e codeletado 1p/19q	2,3
Glioblastoma IDH selvagem	4

Fonte: Adaptado de Louis *et al.*, 2021

Anteriormente, a classificação era baseada em graus fixos. Essa alteração possibilitou uma maior flexibilidade e precisão na classificação, considerando principalmente similaridades biológicas entre tumores de um mesmo tipo, em vez de idealizar um determinado comportamento clínico estático baseado nessa classificação (Louis *et al.*, 2021).

Por fim, outra mudança foi a utilização de algarismos arábicos em vez de romanos para classificar os graus dos tumores. A justificativa foi tornar a classificação de tumores cerebrais similar às classificações para outros sistemas de órgãos. Também, anteriormente, os algarismos romanos utilizados poderiam ser confundidos devido à sua semelhança, o que poderia levar a consequências clínicas decorrentes de um diagnóstico equivocado (Louis *et al.*, 2021).

2.3 Glioblastoma

É um glioma considerado um dos tumores primários malignos mais comuns e agressivos do SNC, sendo classificado como um tumor de grau 4 na classificação da OMS (Drumm *et al.*, 2020; Ostrom *et al.*, 2017; Louis *et al.*, 2021). O glioblastoma pode acometer qualquer estrutura neuroanatômica, no entanto, é mais comum o acometimento da substância branca subcortical dos hemisférios cerebrais (Calinescu *et al.*, 2021; Grech *et al.*, 2020). Metade dos glioblastomas afeta mais de um lobo, o que pode ser justificado por sua natureza infiltrante (Alifieris; Trafalis, 2015).

A incidência do glioblastoma é entre 2 a 3 casos para 100.000 indivíduos. É responsável por, aproximadamente, 14,9% dos tumores cerebrais primários, 51% dos gliomas e 2% de todos

os outros tipos de cânceres. A incidência aumenta conforme a idade, apresentando um aumento de casos após os 40 anos e um pico entre 75 e 80 anos, com 15,3 casos para cada 100.000 pessoas (Batista Netto; Silva; Nascimento, 2019).

Caracteriza-se como um tumor do tipo difuso e infiltrativo, apresentando caráter invasivo de maneira dispersa, com heterogeneidade celular, colonização de todo o cérebro, com tendência a necrose, angiogênese e resistência à terapia (Drumm *et al.*, 2020; Tan *et al.*, 2020; Cha *et al.*, 2020), o que contribui para sua alta malignidade e para as piores taxas de sobrevida dentre todos os cânceres humanos (Ostrom *et al.*, 2017).

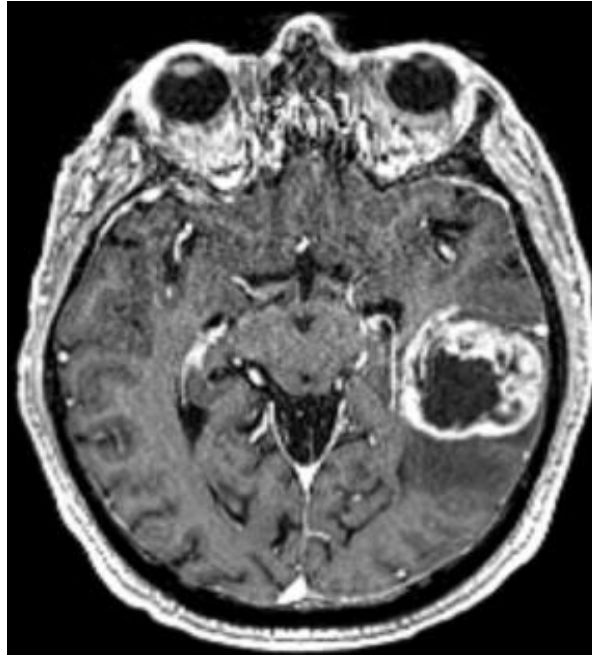
Quanto ao diagnóstico, se dá mediante a combinação de dados clínicos, exames de imagem e análise histopatológica e molecular. As manifestações clínicas são decorrentes dos efeitos compressivos do crescimento do tumor, do edema peritumoral ou ainda do efeito tóxico de produtos necróticos provenientes da massa tumoral. Entre os sinais e sintomas gerais iniciais estão cefaleia, náuseas, vômitos e alterações do nível de consciência, assim como acontece com outros tumores cerebrais. A intensidade dos sintomas irá depender do tamanho, da localização e da taxa de crescimento do tumor (Santos Junior *et al.*, 2014). Devido sua alta agressividade, em pouco tempo aparecem os sintomas neurológicos decorrentes do efeito da massa tumoral, os quais simulam sinais de acidente vascular encefálico como perda de controle motor, paresias, parestesias e plegia (Sousa *et al.*, 2021).

A ressonância magnética com contraste é tida como padrão ouro para o início do diagnóstico do glioblastoma frente a uma suspeita (Janjua *et al.*, 2021). Normalmente, capta-se imagens antes e após a administração de contraste. Se o tumor capta o contraste, fica brilhante nas imagens, e, quanto maior for a captação de contraste, mais alto é o seu grau (AANS, 2024). Um estudo que avaliou a sensibilidade da ressonância magnética no diagnóstico do glioblastoma identificou as seguintes características nas imagens de 24 pacientes com diagnóstico confirmado para glioblastoma: paredes irregulares, característica infiltrativa, captação heterogênea de contraste, necrose central e edema vasogênico (Rodio; Napoli, 2023). Na Figura 3, é possível observar uma imagem característica do glioblastoma por meio do método de ressonância magnética com contraste (AANS, 2024).

A ressonância magnética funcional, a espectroscopia por ressonância magnética e a tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) também são métodos diagnósticos que permitem a realização de estudos com maior precisão (Janjua *et al.*, 2021). Como já ressaltado anteriormente, os exames histológicos e moleculares são métodos que irão se complementar

aos exames clínicos e de imagem para que o diagnóstico possa ser concluído (Louis *et al.*, 2021).

Figura 4 – Imagem de ressonância magnética com contraste exibindo um glioblastoma com forte realce de contraste e necrose central



Fonte: AANS, 2024

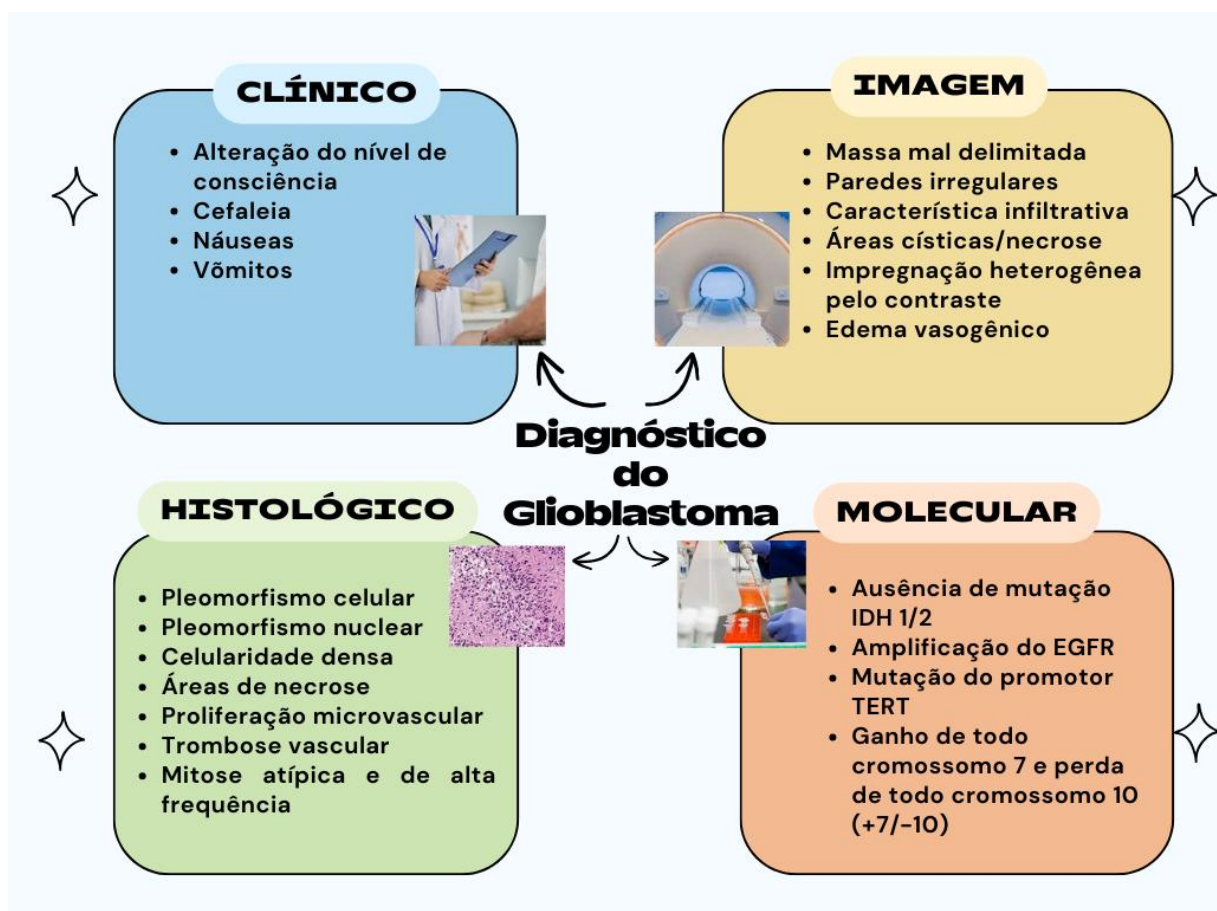
As características que definem o diagnóstico histológico do glioblastoma, de acordo com a OMS, são a presença de células de linhagem astrocítica, que exibem pleomorfismo, alta atividade mitótica, com a presença de uma ou mais das seguintes características: necrose, trombozes e hiperplasia endotelial capilar. Alguns achados histológicos do glioblastoma também incluem: celularidade densa (consequência de uma elevada atividade mitótica), áreas de necrose e uma importante infiltração difusa e generalizada de células individuais no parênquima circundante (Manriquez, 2021).

Com a nova classificação dos tumores do SNC da OMS de 2021, a identificação de características moleculares é imprescindível para o diagnóstico de glioblastoma (Louis *et al.*, 2021). Segundo essa classificação, para que o tumor seja identificado como glioblastoma IDH-selvagem, deve haver a ausência de mutação IDH1/2 e a presença de um ou mais dos seguintes parâmetros genéticos: amplificação do EGFR, mutação no promotor do gene da Transcriptase reversa da telomerase (TERT) e ganho de todo o cromossomo 7 e perda de todo o cromossomo 10 (+7/-10) (Perez; Huse, 2021). Importante ressaltar que o glioblastoma IDH-selvagem é a

única classificação atual do glioblastoma (Louis *et al.*, 2021). Na Figura 5, é possível observar a esquematização do diagnóstico do glioblastoma.

A ocorrência de metástase extracraniana é rara, e sua ocorrência tem sido atribuída às células tumorais que alcançam a corrente sanguínea por meio das lesões e de operações intracranianas anteriores, sendo o pulmão e a pleura os locais mais comuns de aparecimento dessas metástases (Ostrom *et al.*, 2017; Luan *et al.*, 2021).

Figura 5 – Características identificadas no diagnóstico clínico, de imagem, histológico e molecular do glioblastoma



Fonte: Elaborada pela autora, 2025

O prognóstico do glioblastoma geralmente é muito ruim devido ao alto grau de malignidade dessa neoplasia. Ainda que se utilize um tratamento agressivo multimodal com ressecção cirúrgica, radioterapia local e quimioterapia sistêmica, bancos de dados relatam que o tempo médio de sobrevida após o diagnóstico é por volta de 6 a 10 meses (Ostrom *et al.*, 2020; Ostrom *et al.*, 2017).

Um estudo buscou identificar fatores que possam estar relacionados a prognósticos mais favoráveis ou desfavoráveis no glioblastoma. Foi constatado que a doença apresenta prognóstico ruim em todas as idades, no entanto, pacientes idosos apresentam menores taxas de sobrevivência em comparação aos mais jovens. Quando a cirurgia primária ocorre para ressecção do tumor, e não somente para biópsia, e também quando a ressecção é do tipo total, há melhores estimativas. A quimioterapia adjuvante e a presença de tumor em lobo único também melhoram as taxas de sobrevida (Santos Junior *et al.*, 2014). Além disso, a metilação do promotor do gene MGMT (O6-metilguanina-DNA metiltransferase) também se constitui um importante preditor de melhor prognóstico, já que é um biomarcador que pode prever o benefício quanto ao uso do quimioterápico TMZ (Sturm *et al.*, 2014).

2.3.1 Tratamento do glioblastoma

A terapia padrão para glioblastoma consiste na combinação da ressecção cirúrgica e quimiorradioterapia, com TMZ utilizada como adjuvante. Apesar da agressividade desse tratamento, quase todos os tumores costumam apresentar recorrência local (Ringel *et al.*, 2016).

Sempre que possível, a primeira intervenção a ser realizada é a ressecção máxima segura, pois, além de permitir a obtenção de amostras de tecido para diagnóstico histológico e genético molecular, também reduz o volume tumoral, alivia a pressão no cérebro causada pelo tumor, diminui os sintomas neurológicos e fornece um ambiente mais favorável à ação da terapia adjuvante (Youngblood; Stupp; Sonabend, 2021; Ma; Taphoorn; Plaha, 2021).

A extensão com que é feita a ressecção é correlacionada positivamente com o tempo de sobrevida do paciente (Bastos *et al.*, 2024). No entanto, a ressecção cirúrgica total do glioblastoma é altamente desafiadora, pois, devido seu caráter difuso e infiltrativo, as células tumorais tendem a se misturar com o tecido cerebral saudável, dificultando a visualização de um tumor/margem cerebral distinta, o que compromete a remoção de todas as células cancerosas sem danificar o tecido cerebral normal. Ademais, pode haver um equilíbrio funcional-oncológico, no qual a ressecção total poderá causar um déficit neurológico permanente (Ma; Taphoorn; Plaha, 2021).

Como forma de facilitar o processo cirúrgico, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética são exames de imagem utilizados para identificar margens e localizar estruturas cerebrais próximas (Villanueva-meyer; Mabray; Cha, 2017). Além disso, a realização da ressonância magnética com contraste, de forma intraoperatória, após a ressecção do tumor,

auxilia na identificação de câncer residual e possibilita remanejamento na mesma cirurgia (Pichierri; Bradley; Iyer, 2019).

É importante ressaltar que existem limitações na realização da ressecção cirúrgica de alguns subgrupos de tumores. No entanto, novas técnicas cirúrgicas têm possibilitado a ressecção de tumores que eram tradicionalmente considerados inoperáveis, aumentando a sobrevida dos pacientes (Darko; Amuah; Kelly, 2018). Ainda nesse contexto, a cirurgia para glioblastoma recorrente não era vista como uma possibilidade de tratamento. Todavia, já existem evidências de que a repetição da cirurgia proporciona vantagens crescentes na sobrevida (Ma; Taphoorn; Plaha, 2021).

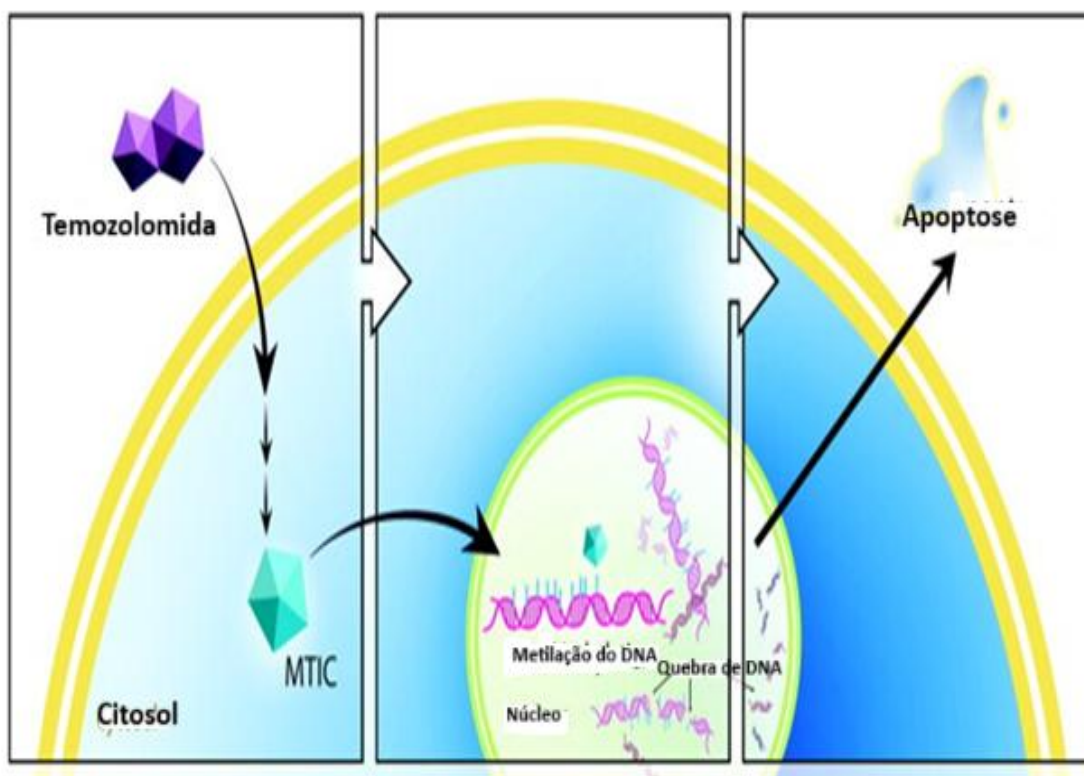
Ainda que seja o tratamento inicial padrão e forneça benefícios terapêuticos, a ressecção tumoral não é capaz de curar o paciente, pois há fatores que contribuem para um prognóstico ruim, como a ampla possibilidade de auto-renovação celular potencialmente mais agressiva e resistente à quimioterapia e à radioterapia (Garnier *et al.*, 2019; Prager *et al.*, 2020).

Após a abordagem cirúrgica, o seguimento do tratamento geralmente é realizado com quimioterapia adjuvante à radioterapia. Desse modo, o regime padrão de tratamento pós-cirúrgico inclui 6 semanas de administração de TMZ, 7 dias por semana, e radiação, seguindo de uma fase de manutenção de seis ciclos de TMZ adjuvante a cada 28 dias, sendo utilizada durante 5 dias na semana. A depender do protocolo institucional, esse tempo da fase de manutenção pode ser estendido por 12 meses (Ministério da Saúde, 2020).

TMZ é o medicamento quimioterápico de primeira linha quando se trata de glioblastoma. Pertencente à classe dos agentes alquilantes do DNA, apresenta ação citotóxica através da metilação das bases purinas do DNA, resultando em dano direto a ele (Syro *et al.*, 2018). É estável em pH ácido e é ativada em pH fisiológico, no qual é convertida em seu metabólito ativo 5-(3-metiltriazen-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC) (Stupp *et al.*, 2017). MTIC adiciona grupos metil (-CH₃) em bases específicas no DNA da célula, com predileção pelas posições N7 da guanina, O3 da adenina e O6 da guanina. A metilação da posição O6 da guanina é a mais citotóxica, pois sua alquilação leva à formação de adutos O6-metilguanina, que resulta na inserção de resíduos de timina em vez de citosina. Como consequência, ocorrem quebras de DNA de fita simples e dupla, o que ocasiona a parada do ciclo celular em G2/M e apoptose (Lee, 2016). Na Figura 6, é possível observar o mecanismo de ação da temozolomida.

Quanto à farmacocinética, a TMZ é uma substância que é 100% absorvida via oral e é eliminada após cerca de 8 horas da ingestão. Por ter um pequeno tamanho e característica lipofílica, atravessa a barreira hematoencefálica, o que é uma característica desejável para fármacos que tem ação em tumores cerebrais. Seu principal efeito colateral é a toxicidade hematológica, podendo cursar com trombocitopenia em até 20% dos pacientes (Ortiz *et al.*, 2021).

Figura 6 – Ilustração do mecanismo de ação da temozolomida



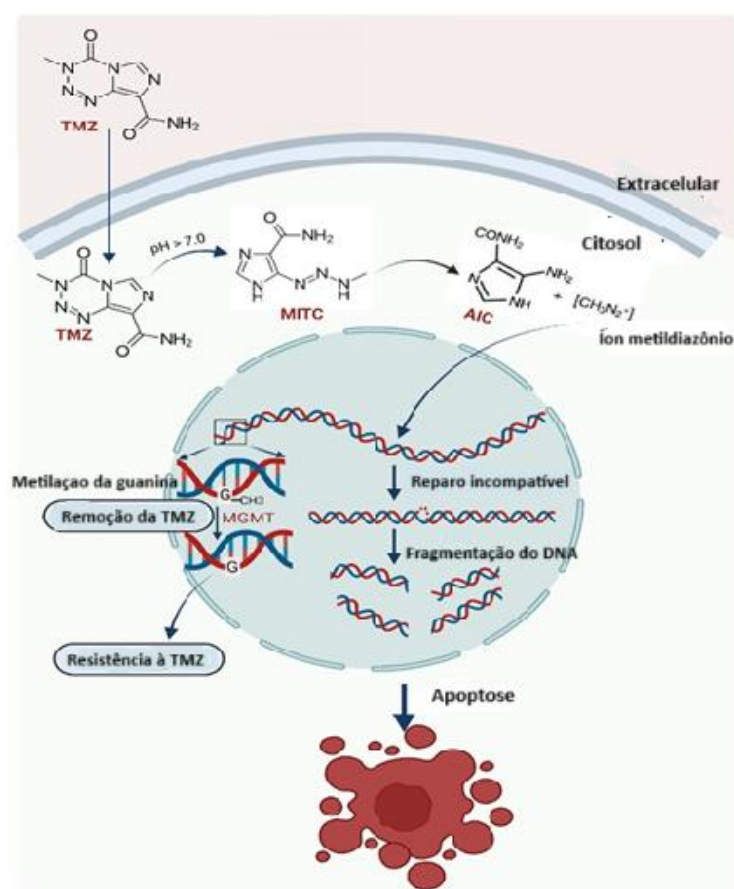
Fonte: Adaptado de Wesolowski; Rajdev; Mukherji, 2010

Nota: Representação esquemática do mecanismo de ação da temozolomida. A temozolomida é uma pró-droga que, em pH fisiológico (~7,4), sofre hidrólise espontânea no citosol, formando o composto ativo MTIC (5-(3-metiltriazen-1-il)imidazol-4-carboxamida). MTIC adiciona grupos metil ao DNA, preferencialmente na posição O6 da guanina, o que leva a erros na replicação e resulta em apoptose.

Um importante biomarcador de resposta ao tratamento com o quimioterápico TMZ no glioblastoma é o estado de metilação do gene MGMT (Mansouri *et al.*, 2019). O gene MGMT codifica a proteína MGMT, a qual é essencial na reparação do evento mais tóxico realizado pela temozolomida, que é a alquilação do grupo O6 da guanina. A MGMT transfere para si a porção metila que estava anteriormente nas bases de purina do DNA, o que torna as células cancerosas

resistentes à ação da TMZ. Estudos apontam que a hipermetilação do promotor de MGMT resulta em redução ou silenciamento da expressão da enzima MGMT. Por consequência, haverá uma menor capacidade das células tumorais de reparar o dano causado pela TMZ, aumentando a eficácia do tratamento. Portanto, pacientes com tumores que apresentam hipermetilação do gene MGMT apresentam melhor resposta ao tratamento com temozolomida (Brigliadori *et al.*, 2016). Na Figura 7, é possível observar como a MGMT contribui para a resistência ao fármaco.

Figura 7 – Atuação da MGMT no mecanismo de resistência do glioblastoma à temozolomida



Fonte: Adaptada de Tomar *et al.*, 2021

Nota: Representação esquemática do mecanismo de resistência do glioblastoma à temozolomida. A MGMT é uma enzima reparadora que remove o grupo metil da posição O6 da guanina, revertendo o dano causado pela TMZ antes que ele possa induzir apoptose.

Já existem discussões sobre a restrição do uso de TMZ apenas para pacientes com MGMT metilado. Em 2017, a Associação Europeia de Neuro-oncologia emitiu uma diretriz que recomendou a utilização do teste MGMT como prática padrão em pacientes idosos (>65-70 anos). Nessa diretriz, há a sugestão de utilização da TMZ como parte de regime de tratamento para pacientes com MGMT metilado, enquanto que os pacientes com MGMT não metilado

deveriam ter seu tratamento adjuvante restrito à radioterapia hipofracionada (Weller *et al.*, 2017). No entanto, não há evidências robustas que realmente contraindiquem TMZ para pacientes com perfis MGMT não metilado. Existe, inclusive, estudos que indicam que há um aumento notável da sobrevida em pacientes idosos quando utilizada a TMZ, ainda que estes possuam o status de MGMT não metilado (Perry *et al.*, 2017).

Existem outras opções terapêuticas que podem ser utilizadas como tratamento de segunda linha quando há resistência à TMZ, não tolerabilidade a esse fármaco ou quando há recorrência do tumor (Ministério da Saúde, 2020). As Diretrizes diagnósticas e terapêuticas de tumor cerebral no adulto do Ministério da Saúde elenca como opções medicamentosas, para o caso de quimioterapia paliativa de gliomas de alto grau recorrente, carmustina ou TMZ em dose protaída (50 mg/m²), lomustina ou irinotecano associado ao bevacizumabe. O uso de esquemas em monoterapia ou poliquimioterapia utilizando carmustina, lomustina, irinotecano, TMZ, bevacizumabe, procarbazina, carboplatina e vincristina em terapia paliativa também está previsto nas diretrizes (Ministério da Saúde, 2020).

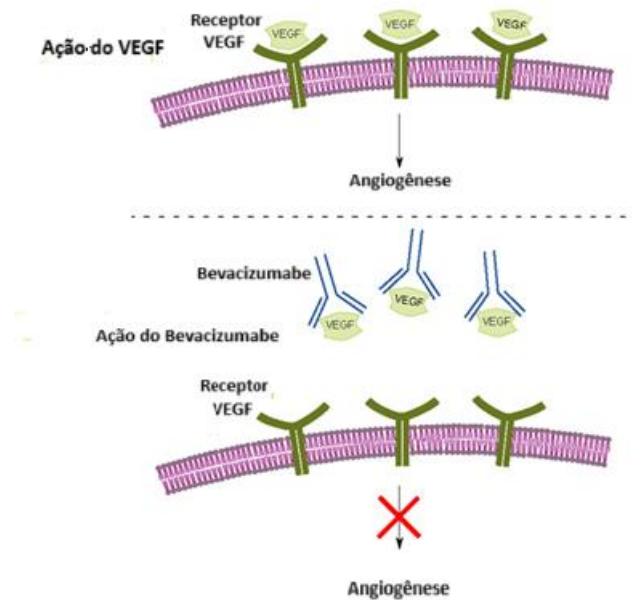
A terapia direcionada tem sido realizada com bevacizumabe, conhecido comercialmente como avastin. Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado, direcionado ao Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), o qual tem seu uso aprovado para glioblastoma recorrente nos EUA (Zhang; Xin; kang, 2021).

O glioblastoma promove a liberação do VEGF, uma proteína que induz a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese) ao se ligar ao seu receptor VEGFR. Essa ativação do VEGF também contribui para a alteração da vasculatura tumoral, tornando-a anormalmente permeável. Esse aumento da permeabilidade ocasiona o vazamento de líquido do espaço intravascular para o parênquima cerebral, o que resulta em edema cerebral vasogênico e em aumento da pressão do líquido intersticial (Ohmura; Tomita; Hara, 2023). Esse aumento da pressão do líquido intersticial tem um papel importante na resistência ao tratamento, pois impede a penetração adequada dos agentes quimioterápicos no tumor (Tamura *et al.*, 2017).

O bevacizumabe age interrompendo a via de sinalização do VEGF, impedindo sua ligação aos receptores endoteliais dos vasos sanguíneos VEGFR, por meio de sua ligação ao VEGF, resultando em redução da formação de novos vasos sanguíneos, o que limita o suprimento de sangue e nutrientes para o tumor (Funakoshi *et al.*, 2020). Dessa forma, o bevacizumabe pode retardar o crescimento e a disseminação do glioblastoma. Além disso, diminui o edema peritumoral, o que contribui para uma melhor resposta aos agentes

quimioterápicos utilizados (Tamura *et al*, 2017). O mecanismo de ação do bevacizumab pode ser observado na Figura 8.

Figura 8 – Mecanismo de ação do Bevacizumab



Fonte: adaptada de Karpinska *et al.*, 2023

Nota: Representação esquemática do mecanismo de ação do bevacizumabe. O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal que se liga especificamente ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), impedindo sua interação com os receptores VEGFR nas células endoteliais. Com isso, há inibição da ativação dos receptores e bloqueio das cascatas de sinalização que estimulam a proliferação, a migração celular e a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese).

Apesar do bevacizumabe apresentar benefícios no tratamento do glioblastoma, como redução do edema cerebral, alívio dos sintomas e redução do uso de corticosteroides, ainda não há evidências de benefício na sobrevida global (Ramos; Matsuda; Czepula, 2024). Além disso, pode ocasionar eventos adversos graves e ameaçadores à vida, como hipertensão, trombose arterial e venosa, hemorragia intracerebral, proteinúria e perfuração gastrointestinal (Zhang; Xin; Kang, 2021).

Novas abordagens têm sido implementadas no tratamento do glioblastoma, entre elas os campos de tratamento de tumores (TTFields), que são utilizados como adjuvantes. Trata-se de uma terapia antimitótica, que fornece campos elétricos alternados de baixa intensidade e frequência intermediária (200 KHz). Sua ação se dá por meio de transdutores colocados no couro cabeludo. Os campos elétricos alternados provocam a interrupção da mitose celular na

transição metáfase-anáfase, ocasionando a parada do ciclo celular e apoptose (Stupp *et al.*, 2017). Foi licenciado para uso nos EUA, mas os estudos a respeito dessa nova terapia são controversos, não mostrando qualquer vantagem de sobrevivência, o que motivou baixa adesão (Ma; Taphoorn; Plaha, 2021).

Dessa forma, existe a necessidade da realização de estudos que forneçam novas abordagens de tratamento para o glioblastoma, visto que as disponíveis atualmente não apresentam resultados muito satisfatórios.

2.3.2 Plantas com atividade antitumoral contra o glioblastoma

Planta medicinal é aquela que apresenta substâncias que podem prevenir, curar e tratar doenças ou sintomatologias, sendo frequentemente relacionada à tradição de uso popular. A partir dela pode ser produzido o fitoterápico, o qual é obtido exclusivamente de matérias-primas vegetais. Aqui no Brasil são regulamentados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), passando por rigorosos testes que garantem sua segurança e eficácia (ANVISA, 2022).

As plantas medicinais e os fitoterápicos são constituídos de misturas de substâncias químicas que produzem variadas ações terapêuticas, as quais podem ser explicadas pela interação entre elas. Esses efeitos podem ser aditivos, antagônicos ou sinérgicos, resultantes da interação de vários constituintes químicos ativos em diversos sítios de ação e em diferentes órgãos e tecidos (Vaou *et al.*, 2022).

Pesquisas recentes têm explorado o uso potencial de plantas medicinais no tratamento de tumores diversos como forma de driblar as resistências terapêuticas, tendo vários exemplares como foco de estudo (Mian; Nambiar; Kaliaperumal, 2022). Evidências demonstram que compostos que incluem flavonoides, canabinoides e terpenos, presentes em diversas espécies botânicas, apresentam efeitos significativos em experimentos (Kim *et al.*, 2016; Khan I *et al.*, 2020)

As espécies do gênero *Artemisia L.*, por exemplo, apresentam atividade antitumoral caracterizada pela inibição da proliferação das células tumorais, o que ocorre por meio da diidroartemisinina (DHA), seu metabólito ativo (Trogrlic *et al.*, 2018; Z-S *et al.*, 2015). A DHA é capaz de ultrapassar a barreira hematoencefálica e alguns de seus possíveis efeitos relatados em relação aos tumores cerebrais é o aumento da sensibilidade das células do glioblastoma à

radioterapia e a maximização dos efeitos da TMZ em células de glioma de ratos (Zhang *et al.*, 2015; Berte *et al.*, 2016; Efferth, 2017).

Estudos recentes indicam um efeito notável dos endocanabinoides no tratamento desse tipo de câncer, demonstrando atividade antitumoral significativa (Rosa, 2020). Essas substâncias desempenham papel crucial na modulação do desenvolvimento, regulação, migração e maturação das células cerebrais neurais (Citti *et al.*, 2018). Além disso, foi observado que os endocanabinoides potencializam o processo apoptótico. Essa capacidade é mediada pela ativação da proteína quinase C (PKC) e regulação da motilidade relacionada ao progenitor neural, podendo resultar em efeito sinérgico na supressão da migração de células cancerígenas (Byrne *et al.*, 2021).

Além desses, Berberina (BRB), composto alcaloide encontrado em diversas plantas como a bérberis europeia e a goldenseal (*Hydrastis canadensis*), foi descrita como um importante agente anti-inflamatório e antineoplásico, capaz de diminuir a viabilidade celular, assim como induzir apoptose (Liu *et al.*, 2016; Palma *et al.*, 2020). Um estudo clínico demonstrou que essas ações nas células cancerígenas do glioblastoma ocorrem de maneira dependente da concentração e do tempo, de modo a aumentar o estresse oxidativo e diminuir a proliferação celular (Palma *et al.*, 2020).

Dessa forma, verifica-se a necessidade e a importância de se estudar plantas medicinais e compostos fitoterápicos com ações antineoplásicas que possam atuar no tratamento de neoplasias, principalmente de tumores com alta gravidade como o glioblastoma. Assim, esse estudo almeja contribuir significativamente para a identificação de novas abordagens terapêuticas no tratamento do glioblastoma, através da investigação no campo de pesquisa de compostos naturais com potencial antitumoral, identificando e analisando informações presentes nas patentes. Com isso, haverá uma maior compreensão do potencial terapêutico de plantas medicinais no tratamento do glioblastoma e a pesquisa fornecerá o panorama do desenvolvimento de fármacos inovadores.

3 HIPÓTESES

- Plantas medicinais podem ser fontes de compostos ativos com atividade contra o glioblastoma.
- Produtos tecnológicos provenientes de extratos, frações e isolados de plantas são promissores para o desenvolvimento de novos tratamentos contra o glioblastoma.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Realizar uma prospecção tecnológica em bancos de dados de patentes visando identificar extratos, frações e isolados de plantas com atividade biológica contra o glioblastoma.

4.2 Objetivos específicos

- a) Identificar as patentes relacionadas a extratos, frações ou substâncias isoladas de plantas para utilização no tratamento do glioblastoma;
- b) Caracterizar o perfil das patentes selecionadas para estudo, quanto ao número de patentes analisadas e quantas foram incluídas, ao status da patente, ao ano de publicação, ao país de aplicação, ao país de prioridade, aos depositantes, a origem e perfil dos depositantes e à classificação internacional de patentes (IPC);
- c) Compactar informações contidas nas patentes sobre potenciais tratamentos contra o glioblastoma, provenientes de extratos, frações ou isolados de plantas, bem como resultados que indiquem sua atividade biológica *in vivo* ou *in vitro*;
- d) Identificar, nos documentos de patentes, possíveis mecanismos de ação envolvidos na atividade antitumoral das preparações;
- e) Verificar a perspectiva de opções terapêuticas mais eficazes para o tratamento do glioblastoma através da utilização de compostos naturais.

5 MÉTODOS

5.1 Tipo de estudo

O estudo consistiu em uma prospecção tecnológica realizada por meio de procedimento sistemático e estruturado visando identificar, coletar, organizar e analisar informações relevantes provenientes de bancos de dados de patentes sobre o uso de plantas no tratamento do glioblastoma.

5.2 Coleta de dados

A coleta de dados foi iniciada a partir da busca de documentos de patentes nos bancos de dados Espacenet, da European Patent Office (EPO), Patentscope, da World Intellectual Property Organization (WIPO), United States Patent and Trademark Office (USPTO), Lens e Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI).

Quanto ao levantamento dos dados, foi realizado no período de setembro de 2023 até dezembro de 2023 e janeiro de 2025. Foram analisados documentos de patentes publicados de 01/01/2013 até 31/12/2024. Para a busca desses documentos foi utilizada a combinação do descritor “glioblastoma” e os descritores "plant extract", "natural extract", phytochemical, “antineoplastic activity” and plants, “natural compound” and plants, sendo utilizado o operador booleano *AND* e realizada a busca com os descritores em todos os campos. Por possuir um número menor de patentes, a pesquisa no INPI foi realizada utilizando apenas o descritor glioblastoma, sendo realizada a busca no título.

Mediante uma análise exploratória dos títulos, resumos e reivindicações dos documentos de patentes, foram selecionados os documentos que satisfaziam os critérios de inclusão e exclusão da pesquisa.

5.3 Critérios de inclusão e exclusão

5.3.1 Critérios de inclusão

- a) Documentos de patentes publicados de 01/01/2013 a 31/12/2024;
- b) Documentos de patentes sobre extratos, frações ou isolados de plantas para tratamento do glioblastoma.

5.3.2 Critério de exclusão

- a) Documentos de patentes repetidos e pertencentes a mesma família de patentes, sendo mantidos os de data de publicação mais antiga.

5.4 Análise dos dados

Durante a coleta de dados, os documentos incluídos no estudo tiveram suas informações de número de patente, título da patente, ano de publicação, país de aplicação, país de prioridade, classificação IPC, status legal, depositante e origem de depositantes inseridos manualmente no programa Microsoft Office Excel, versão 2019. Através dessas informações, confeccionou-se uma tabela, quadros e gráficos para melhor visualização e compreensão dos resultados. Também foram coletadas informações sobre os extratos, frações ou substâncias isoladas quanto às indicações, mecanismos de ação e aos experimentos realizados para comprovar sua atividade biológica.

6 RESULTADOS E DISCUSSÕES

6.1 Resultados da pesquisa em base de dados de patentes

A pesquisa realizada nas bases de dados, com a utilização dos descritores estabelecidos, resultou em um universo de registros de 11.191 documentos de patentes, conforme ilustra a Tabela 1. A plataforma que mais retornou documentos foi a da WIPO com um total de 6200 documentos, seguido pela USPTO com 3954, a da EPO com 749, a LENS com 273, e o INPI com 15.

Tabela 1- Distribuição dos resultados da pesquisa nas bases de dados de patentes

DESCRITORES	WIPO	USPTO	EPO	LENS	INPI
“glioblastoma” and "plant extract"	1529	875	318	68	*
“glioblastoma” and "natural extract"	568	357	93	0	*
"glioblastoma" and phytochemical	627	474	138	28	*
“glioblastoma” and “natural compound” and plants	2742	1800	119	142	*
“glioblastoma” and “antineoplastic activity” and plants	734	448	81	35	*
“glioblastoma”	*	*	*	*	15
TOTAL DE PATENTES	6200	3954	749	273	15

Fonte: Elaborada pela autora, 2025

Nota:* Palavra chave não utilizada na base de dados de patentes

Logo após, aplicou-se o critério de inclusão temporal, sendo selecionados os documentos de patentes com data de publicação de 01/01/2013 até 31/12/2024, obtendo -se os valores que constam na tabela 2. Conforme pode ser observado, a WIPO continuou tendo o maior número de patentes, com um total de 3231, seguido pela USPTO com 970, a EPO com 542, a Lens com 177 e o INPI com 12 patentes.

Tabela 2- Documentos de patentes publicados de 01/01/2013 até 31/12/2024

DESCRITORES	WIPO	USPTO	EPO	LENS	INPI
“glioblastoma” and "plant extract"	952	268	234	48	*
“glioblastoma” and "natural extract"	313	64	75	7	*
"glioblastoma" and phytochemical	478	185	102	20	*
“glioblastoma” and “natural compound” and plants	1069	320	82	70	*
“glioblastoma” and “antineoplastic activity” and plants	419	133	49	32	*
“glioblastoma”	*	*	*	*	12
TOTAL DE PATENTES	3231	970	542	177	12

Fonte: Elaborada pela autora, 2025

Nota: * Palavra chave não utilizada na base de dados de patentes

Depois da aplicação do critério temporal, foi utilizado o segundo critério de inclusão, sendo selecionadas as patentes que tratassem sobre extratos, frações ou isolados de plantas para tratamento do glioblastoma. Para isso, foi realizada a leitura do título, resumo e reivindicações dos documentos de patentes. Assim, obteve-se os valores que constam na Tabela 3, restando um total de patentes de 82 na WIPO, 24 na EPO, 16 na USPTO, 4 na LENS e 1 no INPI.

Tabela 3- Documentos de patentes que tratam de extratos, frações ou isolados de plantas para o tratamento do glioblastoma

DESCRITORES	WIPO	EPO	USPTO	LENS	INPI
“glioblastoma” and “plant extract”	47	11	10	2	*
“glioblastoma” and “natural extract”	2	1	1	0	*
“glioblastoma” and phytochemical	14	6	2	0	*
“glioblastoma” and “natural compound” and plants	18	4	3	1	*
“glioblastoma” and “antineoplastic activity” and plants	1	2	0	1	*
“Glioblastoma”	*	*	*	*	1
TOTAL DE PATENTES	82	24	16	4	1

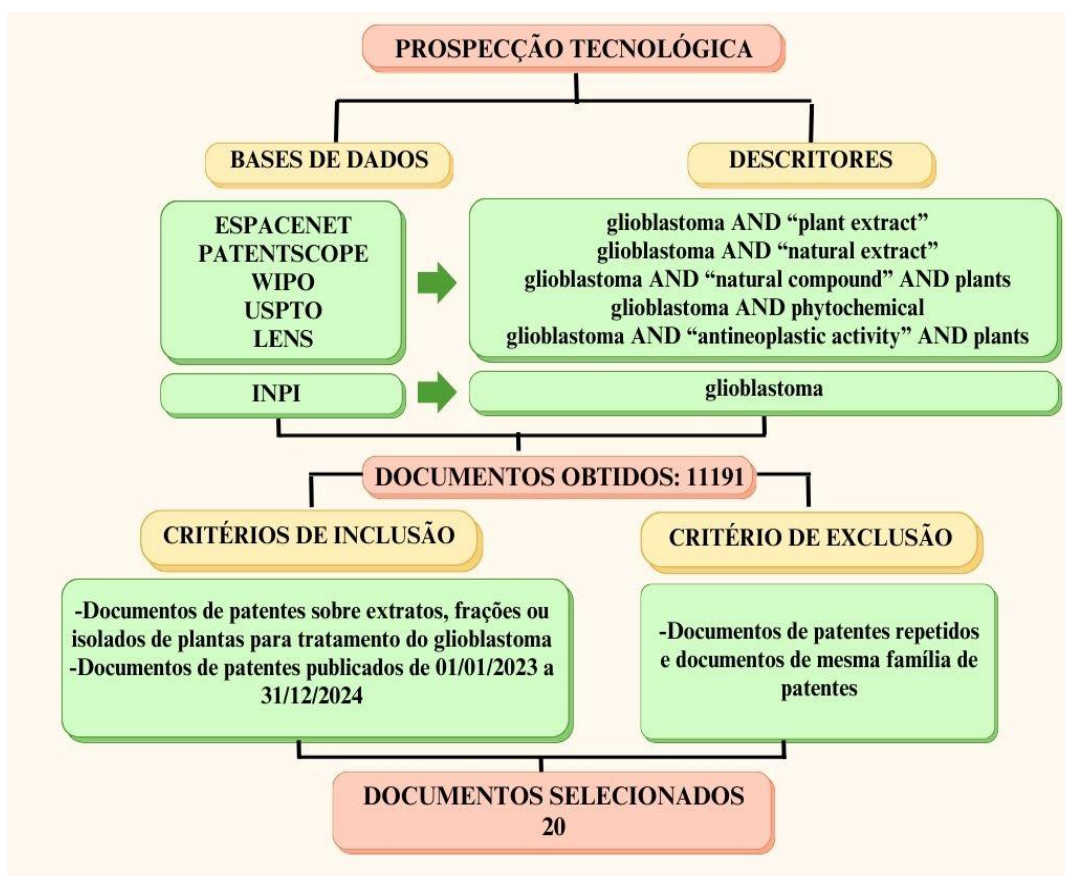
Fonte: Elaborada pela autora, 2025

Nota: * Palavra chave não utilizada na base de dados de patentes

Após a exclusão dos documentos de patentes duplicados e dos pertencentes a mesma família de patentes, restou um total de 20. Essas patentes foram examinadas de forma minuciosa, buscando os dados estabelecidos nos objetivos. A metodologia adotada na pesquisa está descrita na Figura 9.

Quanto às bases de buscas, a WIPO foi a que teve maior representatividade na pesquisa. A WIPO é uma entidade internacional de Direito Internacional Público com sede em Genebra, integrante do Sistema das Nações Unidas. É responsável pela gestão de sistemas de registro internacional, que simplificam o processo de registro e proteção dos direitos de propriedade intelectual em diversos países. Existe um Tratado de Cooperação em matéria de Patentes (PCT), que prevê a possibilidade de obtenção de patentes a nível internacional através de um único procedimento racionalizado. É possível depositar um pedido PCT em uma só língua e em um único instituto e esse único pedido terá o mesmo efeito jurídico que o depósito de pedidos separados nos mais de 150 países membros do PCT (WIPO, 2023). Dessa forma, o retorno de um número maior de patentes na WIPO já era esperado, devido a sua abrangência geográfica ser internacional, englobando um grande número de escritórios de patentes, além das publicações do PCT.

Figura 9 – Fluxograma da metodologia aplicada na pesquisa



Fonte: elaborada pela autora, 2025

A EPO e a Lens também são plataformas de busca internacional e incluem informações de escritórios de patentes de todo o mundo. Já a USPTO e o INPI são escritórios de patentes nacionais, nos quais é possível, respectivamente, encontrar patentes que foram depositadas nos Estados Unidos e no Brasil (Pires; Ribeiro; Quintella, 2020).

É relevante destacar que, apesar do uso de um descritor mais abrangente na busca, o INPI retornou apenas 15 documentos de patentes. Isso demonstra que mesmo o Brasil sendo detentor de uma extensa biodiversidade, apenas uma pequena parte de suas potencialidades é explorada. O baixo número de documentos de patentes no INPI revela que ainda há um vasto campo de pesquisa com plantas medicinais a ser explorado no país, pois as plantas medicinais e seus metabólitos secundários podem ser úteis na obtenção de novos medicamentos para tratamentos eficazes (Sousa *et al.*, 2017).

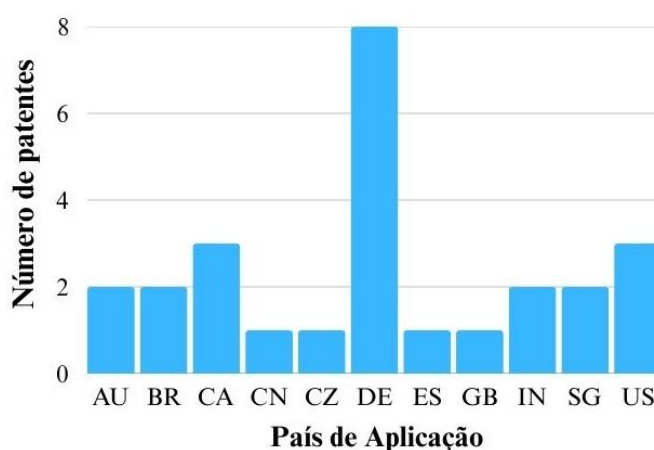
6.2 País de aplicação

As patentes incluídas nesse estudo foram examinadas quanto ao país de aplicação, que é aquele onde a patente foi solicitada e onde a proteção legal da invenção será válida após ser concedida. Existe um Tratado de Cooperação em matéria de Patentes (PCT), que prevê a possibilidade de obtenção de patentes a nível internacional através de um único procedimento racionalizado. É possível depositar um pedido PCT em uma só língua e em um único instituto e esse único pedido terá o mesmo efeito jurídico que o depósito de pedidos separados nos mais de 150 países membros do PCT. No entanto, cada país onde o patenteamento é desejado precisa ser tratado como um "país de aplicação", e o requerente deve seguir o procedimento local para garantir a validade da patente (WIPO, 2023).

O Escritório Europeu de Patentes (EPO) permite que os depositantes obtenham proteção para suas invenções em até 44 países por meio de um procedimento centralizado e uniforme que requer apenas um pedido em seu escritório. É similar a WIPO no sentido de simplificação na maneira de se obter simplificação no depósito da invenção, no entanto, tem uma abrangência inferior a WIPO (Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação, 2022).

O país de aplicação com o maior número de patentes deste estudo foi a Alemanha, com um total de 8 patentes, seguida por Canadá e Estados Unidos com 3 patentes. Austrália, Brasil, Índia e Singapura tiveram 2 patentes cada. China, República Checa, Espanha e Reino Unido tiveram apenas 1 patente (Figura 10).

Figura 10 – Quantidade de patentes por país de aplicação



Fonte: elaborada pela autora, 2025

Legenda: Abreviações por código internacional de países: AU- Austrália, BR-Brasil, CA – Canadá, CN – China, CZ – República Checa, DE – Alemanha, ES- Espanha, GB – Reino Unido, IN – Índia, SG – Singapura, US –Estados Unidos

A Alemanha, em 2024, alcançou o título de 3º maior economia do mundo em termo de PIB nominal, de acordo com o Fundo Monetário Internacional. Com um PIB de 4,71 trilhões, possui uma força de trabalho altamente qualificada, o que contribui para os ótimos resultados do seu PIB e para um maior desenvolvimento em inovação (Reis, 2024; Mamede *et al.*, 2016). Destaca-se como um país inovador no setor farmacêutico, com a realização de pesquisas e desenvolvimento de medicamentos, sendo o 4º maior produtor de medicamentos no mundo (Nagao, 2025; Akkari *et al.*, 2016).

Historicamente, a política industrial e de inovação na Alemanha avançou a partir do final dos anos 80, quando foram instituídas iniciativas políticas federais e estaduais de incentivo às indústrias. Em meados dos anos 90, foram criados programas de financiamento (Rita *et al.*, 2015).

O sistema de pesquisa alemão é parte importante do sistema de inovação do país, sendo responsável pela dinâmica do crescimento econômico da Alemanha. A Pesquisa e a inovação são prioridade do governo alemão e são alicerçadas em uma vasta estrutura de laboratórios em diversas instituições públicas e privadas (Moreira, 2015). Há um alto índice de desenvolvimento de pesquisa e inovação pelas empresas alemãs e suas instituições de pesquisa são mundialmente conhecidas por sua excelência. Por consequência, a Alemanha possui um elevado número de registro de patentes (Rita *et al.*, 2015).

Possui eficiência na formação profissional, com investimentos em educação na ordem de 5,4 % do PIB (Rita *et al.*, 2015). O ensino superior possui cerca de 400 instituições e é caracterizado pelo tripé formado por ensino, aprendizagem e pesquisa, o que amplia possibilidades para a inovação tecnológica. As academias alemãs de ciência e humanidades orientam os tomadores de decisões políticas e representam a comunidade científica alemã em comitês internacionais (Moreira, 2015).

A indústria alemã está entre as mais inovadoras do mundo e se destaca no financiamento de pesquisas em conjunto com o governo federal e o governo estadual. A indústria automotiva é responsável pelo aporte de 30% das despesas com pesquisa e desenvolvimento. Os setores de média-alta tecnologia como o de máquinas, equipamentos e produtos químicos representam 50% das despesas das empresas em pesquisa e desenvolvimento. Investimentos mais baixos são realizados no setor farmacêutico e em equipamentos e instrumentos de comunicação (Rita *et al.*, 2015).

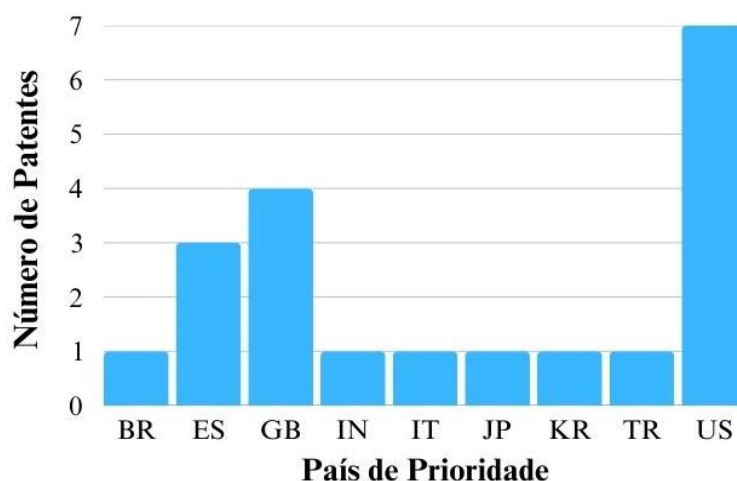
Outros incentivos governamentais que contribuem para o crescimento da atividade inovadora são a redução da burocracia, um eficiente aparato jurídico e regulamentar e facilidade de acesso ao crédito bancário (Rita *et al.*, 2015). Dessa forma, apesar da indústria farmacêutica não ser o foco principal de investimento na Alemanha, seu elevado índice de inovação pode ter despertado o interesse pelo depósito de patentes nesse país.

Nesta pesquisa, observou-se um número maior de países de aplicação do que de países de prioridade, em razão de algumas patentes terem sido depositadas por meio do Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (PCT), o que viabiliza a solicitação da mesma patente em diversos países após a fase internacional.

6.3 País de prioridade

Quanto ao país de prioridade, os EUA aparecem como o principal país, tendo um total de 7 publicações, seguido pelo Reino Unido e a Espanha, com, respectivamente, 4 publicações e 3 publicações. Os países Coreia do Sul, Turquia, Japão, Brasil, Índia e Itália contabilizaram apenas 1 documento de patente (Figura 11).

Figura 11 – Número de patentes por país de prioridade



Fonte: elaborada pela autora, 2025

Legenda: Abreviações por código internacional de países: BR-Brasil, ES – Espanha, GB – Reino Unido, IN – Índia, IT – Itália, JP – Japão, KR – Coreia do Sul, TR – Turquia, US – Estados Unidos

Como pode ser observado na Figura 11, os EUA foram o país de prioridade com o maior número de depósitos de patentes. Isso pode ser justificado pela alta capacidade inventiva do país. Como grande potência mundial, ocupou em 2023 o 3º lugar no ranking de inovação global,

auferido segundo o Índice Global de Inovação (IGI), ficando atrás somente da Suíça e da Suécia (WIPO, 2023b, Rodrigues, 2023). O IGI mede de maneira multifacetada a inovação em cerca de 120 países nos cinco continentes, utilizando-se de oitenta indicadores agrupados em sete pilares, sendo cinco de insumos (*inputs* para inovação), e dois de produtos/resultados (*outputs* para inovação). Os cinco *inputs*, que são os cinco pilares para o desenvolvimento de inovação, são as instituições, os recursos humanos e pesquisa, a infraestrutura, a sofisticação de mercado e a sofisticação empresarial. Já os dois *outputs*, que são os resultados gerados como consequência dos *inputs*, são os produtos de conhecimento e tecnologia e os produtos criativos (WIPO, 2023b).

A estrutura do Sistema Nacional de Inovação dos Estados Unidos vem se formando a longo prazo. Segundo Atkinson (2014), a história da política do Sistema de Inovação norte americano vem desde o século dezenove, quando o país optou por investir em infraestrutura para expansão do mercado, como canais e ferrovias. Investimento em faculdades de pesquisa agrícola, um robusto sistema de patentes incorporado na Constituição do país e leis que favoreceram o estímulo à concorrência também foram historicamente essenciais para o incentivo à inovação no país.

Um fato muito importante, que coloca os EUA como o 3º principal país em inovação, é que dez das maiores vinte e cinco empresas do mundo são dos EUA. Além disso, o país é detentor de ¼ dos cem principais conglomerados de ciência e tecnologia do planeta. As políticas públicas adotadas no país contribuem também para esse desenvolvimento inventivo. Nas últimas décadas, o governo americano tem financiado a iniciativa privada e concentrado incessantemente os seus esforços em comercializar novas tecnologias. Também tem se utilizado do seu poder de compras públicas para encomendar soluções inovadoras. Uma das políticas adotadas nos EUA é o *Small Business Innovation Research* (SBIR), que oferece um fluxo de financiamento antecipado e certifica empreendedores iniciantes para que desenvolvam tecnologias inovadoras. As isenções e incentivos fiscais também figuram como grandes estimuladores da inovação e incentivam investimentos em pesquisa e desenvolvimento no país (Cavalcante, 2022).

Duas outras iniciativas se destacam na política dos EUA como forma de enfrentar a ascensão das empresas chinesas e o avanço de suas capacidades inovadoras. A primeira é a *Manufacturing USA* (MUSA), que consiste em uma rede de institutos de pesquisa com a função de desenvolver tecnologias avançadas por meio de parcerias público-privadas entre indústria,

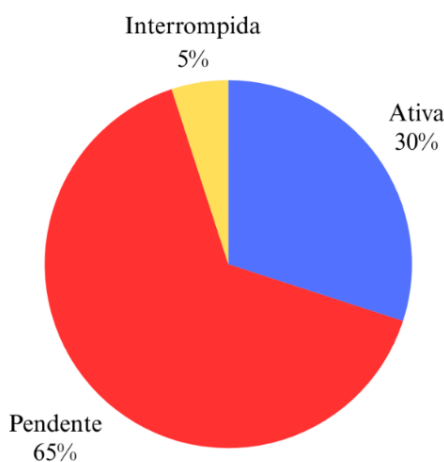
universidades e agências do governo americano. A segunda iniciativa é o *Lab to Market*, que tem entre seus objetivos o fortalecimento do empreendedorismo em organizações de pesquisa e a melhoria das práticas de transferência de tecnologias (Cavalcante, 2022).

Portanto, o maior número de depósitos de prioridade nos Estados Unidos pode ser explicado, uma vez que a proteção é solicitada principalmente em locais que costumam ser pioneiros em inovação, onde podem surgir invenções semelhantes ou idênticas. Caso a proteção não seja solicitada, ela pode ser perdida, pois outras partes já podem se antecipar ao pedido de patenteamento da invenção.

6.4 Status das patentes selecionadas

As patentes selecionadas para esta prospecção tecnológica foram analisadas quanto ao seu status jurídico, sendo verificado se estavam classificadas como ativas, inativas, pendentes ou interrompidas. Uma patente ativa é aquela que teve seu pedido de proteção inventiva concedido e será assim classificada durante o período de sua vigência, que começa na data de concessão até um período definido de tempo, de acordo com leis de propriedade intelectual do país onde a patente foi concedida. No final do período concedido, se o interessado almejar manter a concessão, deverá providenciar a prorrogação do prazo. Inativa é a patente concedida que não está em vigor devido a caducidade, falta de pagamento, entre outros motivos, e pode voltar a ser ativa se não atingiu a data de validade. Interrompida é a patente que teve seu pedido descontinuado, retirado ou rejeitado, ou seja, quando houve a interrupção durante do processo antes da concessão. Pendente é a patente que ainda está em fase de análise para uma possível concessão (The Lens, 2023).

Figura 12 – Status jurídico das patentes incluídas na pesquisa



Fonte: elaborada pela autora, 2025

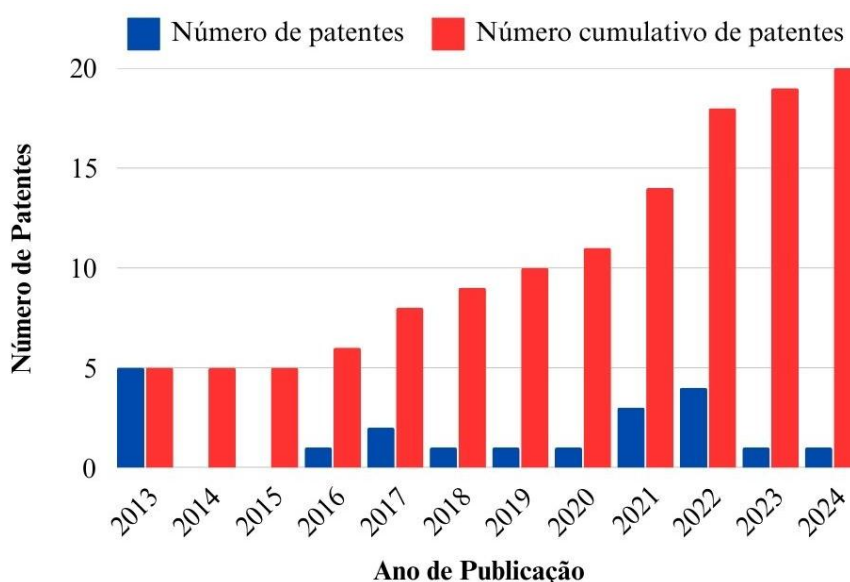
Dentre as patentes selecionadas para esta prospecção tecnológica, 30% estavam ativas (6 patentes), 65% estavam pendentes (13 patentes), 5% estavam interrompidas (1 patente) e nenhuma estava com o status legal de inativa (Figura 12).

Assim, constata-se que houve predominância de documentos com status pendente, ou seja, ainda em processo de obtenção de concessão de patente. Algumas patentes estavam classificadas como ativas, enquanto apenas uma estava classificada como interrompida. Ao analisar os motivos da interrupção, verificou-se que foi devido a não apresentação de recurso no prazo estabelecido.

6.5 Histórico temporal de publicação das patentes

Nesta prospecção tecnológica, foi analisada a distribuição anual das publicações das patentes selecionadas para esse estudo, conforme ilustra a Figura 13. Um maior número de patentes foi publicado no ano de 2013, com um total de 5 patentes. Já em 2021 e 2022 foram publicadas, respectivamente, 3 e 4 patentes. Em 2017, 2 patentes, e nos anos de 2016, 2018, 2019, 2020, 2023 e 2024, apenas uma patente. Em 2014 e 2015 não houve publicações.

Figura 13 - Número de depósitos de patentes e número acumulado de patentes por ano



Fonte: elaborada pela autora, 2025

Observa-se que não houve grandes variações na quantidade de documentos publicados ao longo dos anos, mantendo-se um número de publicações anuais que variou entre zero e cinco. O ano de 2013 registrou o maior número de publicações. Já os anos de 2021 e 2022

demonstraram um aumento, após um longo período com números de publicações baixos. Uma justificativa para isso pode ter sido a maior dificuldade para realização de novas pesquisas científicas durante a pandemia de Covid-19, que perdurou entre março de 2020 e maio de 2023. Com o fechamento ou redução do uso de laboratórios científicos, devido ao corte de verbas, a indisponibilidade de recursos laboratoriais, a necessidade de isolamento social e a restrição de deslocamento, enfrentou-se dificuldades para o desenvolvimento de novos experimentos (Queiro

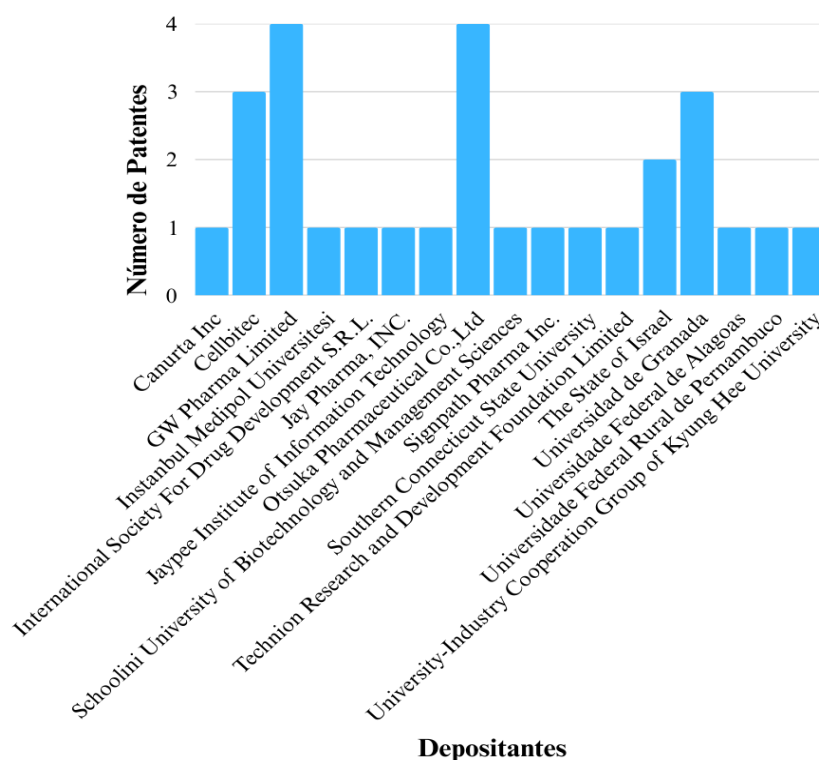
z, 2023). Inclusive, a Espanha foi o país que mais publicou patentes desse estudo entre os anos de 2021 e 2022. O distanciamento social na Espanha foi bastante rígido, com confinamentos por longos períodos (Badcock, 2020). Como resultado, pode ter havido a concentração de esforços na redação e submissão de patentes de invenções já desenvolvidas, mas ainda não patenteadas, uma vez que o trabalho remoto facilitou o desenvolvimento dessas atividades.

6.6 Quantidade de patentes por depositantes

Em relação ao número de depósitos de patentes, a GW Pharma Limited e a empresa Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd destacaram-se com 4 depósitos. A Universidade de Granada e Cellbitech realizaram 3 depósitos cada. O Estado de Israel depositou 2 patentes. Os demais depositaram apenas 1 patente (Figura 14). Ao caracterizar os depositantes com maior número de patentes, percebe-se que são empresas do ramo farmacêutico ou universidade.

A GW Pharmaceuticals Limited é uma empresa farmacêutica britânica que atua na fabricação de produtos farmoquímicos e farmacêuticos. Está sediada no Reino Unido e, ao longo dos últimos 20 anos, estabeleceu uma posição de liderança mundial na ciência dos canabinoides e no desenvolvimento de medicamentos derivados da *Cannabis*. Em outubro de 2018, as suas conquistas foram reconhecidas pela revista TIME que nomeou a GW como uma das 50 maiores empresas geniais de 2018 que estão inventando o futuro (GW Pharmaceuticals, 2018)

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd foi fundada em 1964 no Japão. É uma empresa farmacêutica que pesquisa e desenvolve produtos farmacêuticos para diagnóstico e tratamento de doenças e produtos nutracêuticos. Atua com foco na criação de produtos farmacêuticos e nutracêuticos inovadores e totalmente originais, fornecendo tratamentos inovadores para pacientes em todo o mundo (Otsuka, 2024).

Figura 14 – Número de patentes por depositantes

Fonte: elaborada pela autora, 2025

A Universidade de Granada está classificada entre as 300 melhores universidades do mundo e a primeira da Espanha, segundo o Shanghai Academic Ranking of World Universities de 2023 (Shanghai, 2024). Ela contribui não só para o desenvolvimento socioeconómico regional, mas também nacional e internacional, através da educação universal, da investigação de alto nível, da prestação de serviços de alta qualidade e da colaboração estreita com a administração e com empresas locais. Com foco em pesquisa técnica, transferência de conhecimento e comprometimento socioeconómico, criou 82 spin-offs, possui cerca de 580 projetos de investigação ativos e lançou mais de 200 produtos patenteados nos últimos anos (Espanha, 2024).

Já a empresa Cellbitech tem como principal objetivo evoluir os seus compostos fitoquímicos patenteados para transformá-los em produtos biofarmacêuticos e nutracêuticos, destinados a atender necessidades clínicas e nutricionais (Cellbitech, 2023).

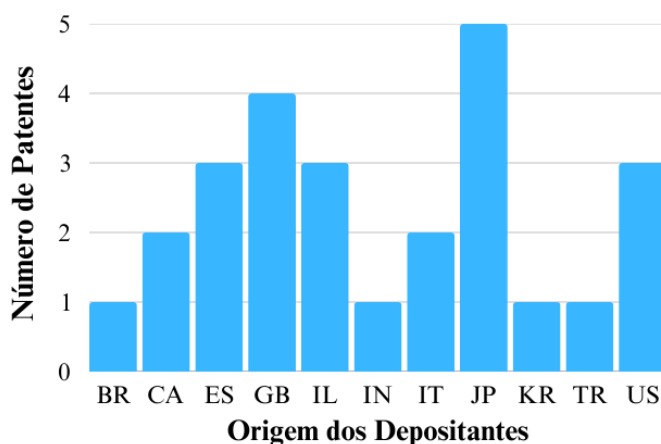
Considerando que entre os inventores estão grandes indústrias de medicamentos que muito investem em inovação, há perspectiva de que as formulações das patentes depositadas poderão ser utilizadas para pesquisas clínicas em humanos, possibilitando o desenvolvimento de novos medicamentos para tratamento do glioblastoma.

6.7 País de origem dos depositantes

Quanto aos países de origem dos depositantes, o Japão aparece como o principal país, tendo um total de 5 depósitos, seguido pelo Reino Unido com 4 depósitos, a Espanha, os EUA e Israel com 3 depósitos e Itália e o Canadá com 2 depósitos. Os países Coreia do Sul, Turquia, Brasil e Índia contabilizaram apenas 1 depósito de patente (Figura 15).

O Japão é referência em sofisticação tecnológica e possui uma estrutura produtiva marcada pela diversificação, com prevalência na exportação de equipamentos eletrônicos de alta tecnologia (Marca *et al.*, 2021). No ranking publicado em 2024, o Japão foi o 3º país com o maior número de depósitos de patentes, o que é proveniente de sua alta capacidade inventiva. Toda essa tecnologia desenvolvida é um dos fatores que reflete na expectativa de vida do povo japonês, que hoje é ligeiramente inferior a 84 anos, enquanto em outros países é de cerca de 55 anos (WIPO, 2024).

Figura 15 – Número de patentes por país de origem dos depositantes



Fonte: elaborada pela autora, 2025

Legenda: Abreviações por código internacional de países: BR-Brasil, CA – Canadá, ES – Espanha, GB – Reino Unido, IL – Irlanda, IN – Índia, IT- Itália, JP – Japão, KR – Coreia do Sul, TR – Turquia, US – Estados Unidos

Ainda analisando o número de patentes selecionadas para a pesquisa, esperava-se que o Brasil fosse possuidor de um maior número de publicações, já que possui uma vasta biodiversidade de espécies vegetais que ainda não tem sua ação terapêutica conhecida (Hasenclever *et al.*, 2017). No entanto, esse fato não ocorreu, tendo apenas 1 patente publicada

com os critérios que satisfazem esse estudo, o que demonstra que há um vasto espaço de pesquisa a ser explorado.

Algumas estratégias vêm sendo adotadas para que haja um crescimento na pesquisa e um maior desenvolvimento tecnológico no Brasil. Um marco legal importante para o desenvolvimento tecnológico no país foi a Lei nº 10.973 de 2 de dezembro de 2004, que dispôs sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo (Brasil, 2004). Essa lei previu incentivos visando estimular a criação de novas tecnologias, tais como o estímulo ao estabelecimento de parcerias público-privadas, nas quais instituições científicas e tecnológicas (ICTs) firmam parcerias com empresas para desenvolver pesquisas e inovações, a criação de ambientes colaborativos, como parques tecnológicos e startups, e a regulamentação da propriedade intelectual de invenções provenientes de pesquisas que foram realizadas em ICTs. Além disso, previu apoio financeiro e subsídios, com facilitação à obtenção de crédito para investimentos em inovação (Brasil, 2004).

Um dos problemas que existe no Brasil, no campo do desenvolvimento tecnológico e de proteção, é que muito do que se tem hoje ainda não é regulamentado e protegido por patentes (Hasenclever *et al.*, 2017). Uma pesquisa realizada em 2016 com empresas, pesquisadores e gestores públicos, com o objetivo de avaliar o desenvolvimento tecnológico relacionado a plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil, identificou os principais gargalos que impedem uma maior produção e o desenvolvimento de inovações. Os principais desafios encontrados foram falta de estímulo no desenvolvimento das pesquisas, inadequação da lei de acesso ao patrimônio genético, as dificuldades na cadeia logística de produção de insumos e a falta de harmonização na regulamentação ao longo de toda a cadeia produtiva da indústria de plantas medicinais e fitoterápicos. Outro fator determinante para a falta de ascensão tecnológica é a morosidade na implantação de políticas públicas para a indústria, tanto das atividades produtivas com fitoterápicos quanto das atividades de pesquisa com plantas medicinais. Uma vez que a pesquisa é prejudicada, novas tecnologias têm seu desenvolvimento anulado ou evoluem mais lentamente (Hasenclever *et al.*, 2017).

Ao analisar a posição no ranking de inovação global, observa-se que o Brasil tem ocupado melhores posições nos últimos 4 anos, tendo atingido em 2023 a 49ª posição e em 2024 a 50ª posição. A melhora em alguns indicadores é responsável por esses melhores posicionamentos, tais como serviços governamentais on-line, marcas registradas e a existência de startups unicórnios. Os serviços on-line do governo brasileiro estão entre os 15 melhores do

mundo. Já as principais marcas de alto valor aqui no Brasil são o Itaú e o Banco do Brasil. Quanto às startups unicórnios, foram representadas por 16 empresas, sendo as mais destacadas o QuintoAndar, o C6 Bank e a Credits (WIPO, 2023b; WIPO, 2024).

É importante destacar que mesmo o Brasil tendo evoluído no ranking nesses últimos anos em relação a períodos anteriores, ainda há muitos desafios a serem superados para alcançar melhores resultados em inovação. Para que continue crescendo no ranking, são necessárias algumas ações, tais como melhorias na educação e na qualificação profissional, investimento em pesquisa e desenvolvimento no setor público e privado, desburocratização do sistema tributário brasileiro e maiores incentivos fiscais como meio de estímulo a empresas inovadoras (Buainain; Souza, 2019).

6.8 Perfil dos depositantes

Ao analisar o perfil dos depositantes, constata-se que é possível categorizá-los em cinco grupos distintos: indústria farmacêutica, universidades, um país, um instituto de pesquisa e uma fundação de apoio à pesquisa. O grupo que teve maior representatividade foi o das indústrias farmacêuticas e das universidades, correspondendo, respectivamente, a 35,3% e 47,1% dos depositantes, um total de 6 indústrias e 8 universidades. Houve a presença de um país, um instituto de pesquisa e uma fundação de apoio à pesquisa como depositante (Figura 16).

Figura 16 - Perfil dos depositantes das patentes



Fonte: elaborada pela autora, 2025

Ao discutir inovação tecnológica, é imprescindível a participação de indústrias nesse processo. Salerno (2017) traz uma explicação importante sobre a diferença entre invenção e inovação e a importância das indústrias como elo entre esses dois fenômenos. A invenção se caracteriza como um constructo físico ou intelectual, no entanto, não é sinônimo de produto transacionável no mercado. Já a inovação é conceito econômico, a qual se realiza no mercado e o agente de inovação nesse processo é a empresa, a qual tem a função de produzir o invento e comercializá-lo. Ao comercializar o produto, é de seu interesse possuir a proteção do invento através de patentes, o que lhe permite deter exclusividade sobre a sua produção e venda (Salerno, 2017).

Um número de depósitos tão significativo apresentado pelas indústrias pode ser explicado pela sua atuação que vai além da produção, abrangendo também atividades de pesquisa científica e desenvolvimento de novos medicamentos. Essa atuação pode se dar de forma unilateral ou por meio de parcerias. Aqui no Brasil, temos como exemplo a Libbs (Biotec) e a Bionovis. A Libbs tem entre seus objetivos produzir e desenvolver medicamentos biológicos à base de anticorpos monoclonais para tratamento do câncer e de doenças autoimunes e, para isso, conta com um investimento de até R\$ 500 milhões. A Bionovis tem como objetivo promover no Brasil a pesquisa, o desenvolvimento, a produção e a comercialização de biofármacos. Possui parceria com laboratórios públicos como o Bio-Manguinho e o Instituto Vital Brasil (Salerno; Matsumoto; Ferraz, 2017).

Entre as patentes desse estudo, apenas uma é de origem brasileira, tendo como depositantes a Universidade Federal de Alagoas (UFAL) e a Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE). A UFAL e a UFRPE possuem Núcleos de Inovação Tecnológica (NITs), que têm por objetivo apoiar ações voltadas à inovação tecnológica em todos os segmentos da ciência e tecnologia. Além disso, a UFAL possui o Programa de Pós Graduação em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação (PROFNIT), que se dedica a formar profissionais para atuar nas competências dos NITs e nos ambientes promotores de inovação nos diversos setores acadêmicos, empresariais, governamentais, entre outros (UFAL, 2024.a; UFAL, 2024.b; UFPE, 2024). No ranking de 2023 do INPI, dos 50 depositantes residentes no Brasil que mais realizaram depósito de patentes, a Universidade Federal Rural de Pernambuco estava presente, ficando em 19º lugar, empatado com a Universidade Federal da Paraíba, com um total de 24 depósitos de patentes (INPI, 2024.a).

Vale ressaltar que as Universidades Brasileiras se caracterizam como grandes Institutos de Ciência e Tecnologia (ICTs). Define-se ICTs como órgãos ou entidades da administração pública direta ou indireta, ou pessoa jurídica de direito privado sem fins lucrativos, legalmente constituídas sob as leis brasileiras, com sede e foro no País, que inclua em sua missão institucional ou em seu objetivo social ou estatutário a pesquisa básica ou aplicada de caráter científico ou tecnológico, ou o desenvolvimento de novos produtos, serviços ou processos. Em outras palavras, são organizações dedicadas à produção de conhecimento científico e tecnológico, bem como à promoção da inovação e transferência de tecnologia para a sociedade e o setor produtivo (Brasil, 2004).

Alguns incentivos foram criados no Brasil para estimular o crescimento em inovação e tecnologia, tanto no ambiente acadêmico quanto no ramo empresarial. Entre esses incentivos estão algumas normativas como a Lei de Inovação (Lei nº 10.973/2004), a Lei do Bem (Lei nº 11.196/2005) e o Marco Legal da Ciência, Tecnologia e Inovação (Lei nº 13.243/2016).

A Lei de Inovação foi um marco importante para impulsionar o desenvolvimento de tecnologias nas Universidades brasileiras, pois trouxe, entre suas vertentes, o fortalecimento da inovação no país e a previsão de financiamento para projetos que busquem aumentar a interação entre o setor público e o privado. Além disso, possibilitou o desenvolvimento de mecanismos legais de transferência de tecnologia, estimulando a inovação e o desenvolvimento econômico e social (Brasil, 2004a).

A Lei do Bem é o principal instrumento de estímulo às atividades de Pesquisa e Desenvolvimento nas empresas brasileiras. Fornece a possibilidade de uso de alguns incentivos fiscais como forma de estimular investimentos privados em pesquisa e desenvolvimento tecnológico. Para receber esses incentivos, as empresas devem agregar novas funcionalidades ou características aos produtos, com efetivo ganho de qualidade ou produtividade (Brasil, 2005).

O Marco Legal da Ciência, Tecnologia e Inovação estabeleceu medidas de incentivo à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo, com vistas à capacitação tecnológica, ao alcance da autonomia tecnológica e ao desenvolvimento do sistema produtivo nacional e regional do País. Previu a criação dos NITs e trouxe mecanismos de facilitação da cooperação entre universidades, institutos de pesquisa e empresas. Também incentivou a transferência de tecnologias (Brasil, 2016).

As universidades desempenham um papel central na transformação da sociedade, agindo de forma estratégica, mediante a interação com órgãos governamentais, indústrias e entes sociais, fomentando uma sociedade do conhecimento, inovadora, desenvolvida e colaborativa (Torlig; Resende Junior, 2018).

Estatísticas retratam que, no Brasil, as Universidades Federais são responsáveis pela maior parte da atividade inventiva do país. Dados do INPI, referentes ao ranking de depositantes de patentes de invenção em 2023, mostram que entre os 50 depositantes brasileiros com maiores quantidades de depósito no INPI, 64% correspondem às Universidades, sendo 32 no total, 28 federais e 4 estaduais. O primeiro lugar no ranking é da empresa Petrobras com 125 depósitos. Em segundo lugar, com 101 pedidos, está a Universidade Federal de Campina Grande (INPI, 2024.a).

Embora as universidades gerem conhecimentos e inovações, esse capital intelectual, em sua maioria, fica restrito ao ambiente de ensino e pesquisa. Uma solução para essa problemática é a transferência das tecnologias geradas pelas universidades para as empresas, pois estas estão mais preparadas para produzir em escala e acessar os mercados. Essa transferência no Brasil é registrada junto ao INPI, por meio da averbação dos respectivos contratos de licença de direito de propriedade industrial, de fornecimento de tecnologia, de prestação de serviços de assistência técnica e científica, ou ainda, de contratos de franquia empresarial (Soares *et al.*, 2022).

Etzkowitz e Leydesdorff (1995) desenvolveram um modelo conceitual que recebeu o nome de Tríplice Hélice, que representa toda essa perspectiva de transferência de tecnologias. Nesse modelo, as hélices representam o governo, a universidade e a indústria. Cada hélice cumpre um papel relevante: os governos são responsáveis pelo fornecimento de incentivos fiscais e pela criação de políticas públicas em prol do desenvolvimento econômico e social, as universidades contribuem com o capital intelectual, formando especialistas e gerando novos conhecimentos, e o setor privado desenvolve produtos e serviços inovadores, liderando processos de mudança do mercado (Mineiro *et al.*, 2018).

Vale salientar que a ideia dessa teoria não é fazer com que as universidades públicas abram mão de sua autonomia na produção acadêmica e pesquisa básica, mas que as parcerias com o setor privado promovam o empreendedorismo, transformando ciência em tecnologia e facilitando o desenvolvimento de novos produtos ou soluções inovadoras. Isso beneficia a sociedade e contribui para o avanço regional (Closs; Ferreira, 2012).

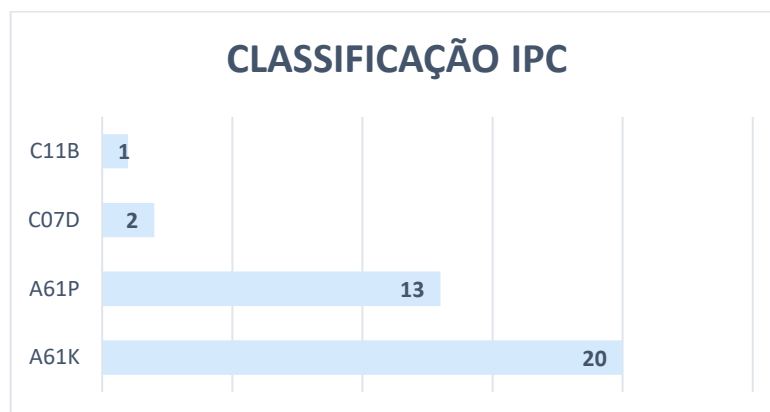
Um fato relevante observado nos resultados é o de que nenhuma indústria brasileira figura como depositante. Salerno (2017) relata que, historicamente, a indústria Brasileira ficou fora dos diversos saltos tecnológicos que impulsionaram a indústria e o crescimento econômico de outros países. Mesmo com a criação de políticas públicas, estimulando o desenvolvimento inovador e tecnológico, não houve muito progresso. Isso pode ser consequência de uma trajetória histórica focada em manufatura e de pouca preocupação com as atividades de concepção, projeto e produção inovadora. Ainda cita que esse modelo de produção é resultado de fatores que caracterizam o tecido industrial brasileiro, como: cadeias produtivas dominadas por multinacionais que exploram o mercado interno sem competição, estrutura industrial marcadamente metalmeccânica, sem incorporação de setores como eletrônica, química fina, biotecnologia e outros desenvolvimentos pós-1970, pouca presença de profissionais com formação em ciências exatas ou engenharia nas empresas e baixíssima atividade de pesquisa, desenvolvimento e engenharia de produto.

Outro fator que impede o crescimento da inovação é a pouca utilização de compras governamentais para impulsionar o desenvolvimento de produtos e processos tecnológicos de interesse. As compras públicas funcionam como ferramenta de intervenção pública que se utiliza do mercado consumidor para impulsionar o desenvolvimento por meio da inserção no mercado de inovações desejáveis (Rauen; Paiva, 2019).

Mediante esse cenário, é necessário que haja uma transformação da base industrial brasileira, para que ocorra uma produção com maior conteúdo tecnológico, com tecnologias novas e emergentes que revolucionem os meios de produção e os produtos, e assim, a indústria brasileira tenha uma maior representatividade no depósito de patentes (Salerno, 2017).

6.9 Classificação Internacional das patentes

A Classificação Internacional de Patentes (IPC) é utilizada para classificar o conteúdo técnico de um documento de patente ou outra invenção, auxiliando, assim, na investigação do estado da técnica em determinadas áreas de conhecimentos (INPI, 2024.b). Uma única patente pode receber mais de uma classificação, de acordo com as áreas que a invenção se relaciona. Na Figura 17, constam as classificações presentes nas patentes do estudo e o número de patentes por classificação.

Figura 17 – Número de patentes por classificação IPC

Fonte: elaborada pela autora, 2025

A IPC que esteve mais frequente nos documentos de patentes foi a A61K, com 100% das patentes contendo essa classificação. A segunda classificação mais presente foi a A61P, correspondendo a 65% das patentes, com um número de 13. Já a classificação C07D esteve presente em 2 patentes e a C11B esteve presente em 1. As definições de cada classificação podem ser observadas no Quadro 4.

Quadro 4 – Classificação das patentes incluídas no estudo

CLASSIFICAÇÃO	DESCRIÇÃO
A61K	Preparações para fins médicos, dentários ou de higiene pessoal
A61P	Atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais
C07D	Compostos heterocíclicos
C11B	Produção de óleos ou gorduras

Fonte: Elaborado pela autora, 2025

Já era esperada uma maior representatividade das classificações A61K e A61P, já que se referem, respectivamente, a preparações para fins médicos e à atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais. A classificação C07D também foi aplicada, pois no decorrer da patente foram citadas evidências nas quais foram utilizados compostos heterocíclicos inibidores do receptor de tirosina quinase b (Trk-b). Quanto à classificação C11B, foi utilizada em apenas uma patente, referente a produção de um óleo medicinal.

6.10 Plantas utilizadas para obtenção do extrato, fração ou isolamento do composto ativo

Os 20 documentos de patentes incluídos na pesquisa foram analisados individualmente, a fim de identificar quais plantas foram utilizadas para produção do extrato, fração ou para isolamento de composto ativo. O Quadro 5 detalha quais os documentos de patentes incluídos.

Quadro 5 – Documentos de patentes selecionados para a pesquisa

DOCUMENTO	TÍTULO	ANO	PAÍS DE APLICAÇÃO	PAÍS DE PRIORIDADE	IPC	STATUS LEGAL	DEPOSITANTE	ORIGEM DOS DEPOSITANTES
AU2021361220	Ethanollic extract of seeds of <i>Solanum melongena</i> , method for obtaining it, pharmaceutical composition containing it and use thereof as an antitumour agent	2022	AU	ES	A61K A61P	Pendente	Universidad de Granada, Cellbitec	ES
BR1020170229564A2	Process for obtaining flavonoids from <i>Solanum paludosum</i> with activities on the human topoisomerase II- α enzyme and on human glioblastoma (antitumor)	2019	BR	BR	A61K A61P	Interrompida	Universidade Federal de Alagoas, Universidade Federal Rural de Pernambuco	BR
CA 2940470	Use of a combination of a curcuminoid and a chemotherapeutic agent for use in treatment of glioblastoma	2017	CA	US	A61K	Ativa	Signpath Pharma Inc.	EUA
EP2544682	Phytocannabinoids in the treatment of cancer	2013	CN	GB	A61K	Ativa	Otsuka Pharmaceutical Co.,Ltd.,; GW Pharma Limited	JP GB
ES2906476A1	Ethanollic extract of <i>Citrullus colocynthis</i> seeds, method to obtain it, pharmaceutical composition that contains it and its use as an antitumor agent	2022	ES	ES	A61K A61P	Ativa	Universidad de Granada, Cellbitec	ES

Continuação

DOCUMENTO	TÍTULO	ANO	PAÍS DE APLICAÇÃO	PAÍS DE PRIORIDADE	IPC	STATUS LEGAL	DEPOSITANTE	ORIGEM DOS DEPOSITANTES
IN201911047575	Synergistic effect of temozolomide and phytocompound in human glioblastoma multiforme cell lines	2021	IN	JP	A61K	Ativa	Jaypee Institute of Information Technology	JP
IN202011055559	A composition of essential oil of <i>Pleurospermum brunonis</i> as effective cell cycle inhibitor and anti-cancer agent against cancer cells and method of use thereof	2022	IN	IN	A61K C07D C11B	Pendente	Shoolini University of Biotechnology and Management Sciences	IN
SG191643	Cannabinoids in combination with non-cannabinoid chemotherapeutic agents (E.G. SERM or Alkilanting agents)	2013	SG	GB	A61K	Pendente	Otsuka Pharmaceutical Co.,Ltd.,; GW Pharma Limited	JP GB
SG191644	Anti-tumoural effects of cannabinoid combinations	2013	SG	GB	A61K A61P	Pendente	Otsuka Pharmaceutical Co.,Ltd.,; GW Pharma Limited	JP GB
US2013330372	Formulations Comprising Extracts From Primitive Plant Species (Mosses, Ferns and Lichens) to Treat and Prevent Cancers	2013	US	US	A61K	Ativa	Southern Connecticut State University	EUA
US20200345802	Composition for preventing or treating glioblastoma comprising <i>Platycodon grandiflorum</i> A. De Candolle, <i>Scutellaria baicalensis</i> , <i>Phellodendron amurense</i> Ruprecht or <i>Rubus coreanus</i>	2020	US	KR	A61K	Ativa	University-Industry Cooperation Group of Kyung Hee University	KR

Continuação

DOCUMENTO	TÍTULO	ANO	PAÍS DE APLICAÇÃO	PAÍS DE PRIORIDADE	IPC	STATUS LEGAL	DEPOSITANTE	ORIGEM DOS DEPOSITANTES
EUA20240165135A1	Compositions and methods for the treatment of cancer	2024	US	US	A61K A61P	Pendente	The State of Israel, Ministry of Agriculture & Rural Development	IL
WO2013038157	Phytocannabinoids for use in the treatment of câncer	2013	DE	GB	A61K A61P	Pendente	Otsuka Pharmaceutical Co.,Ltd.,; GW Pharma Limited	JP GB IT
WO2016120839	Combination anticancer endowed with antitumor activity, comprising alkaloids of Chelidonium majus	2016	DE	IT	A61K	Pendente	International Society for Drug Development S.R.L. Advanced Molecular Biological Computation S.R.L.	IT
WO2017072773	Compositions comprising cannabidiol and second therapeutic agents for the treatment of cancer	2017	CA BR DE AU CZ	US	A61K A61P	Pendente	Jay Pharma, inc.	CA
WO2018163164	Compositions and methods for treating câncer	2018	CA DE	ES	A61K A61P	Pendente	The State of Israel, Ministry of Agriculture & Rural Development	IL
WO2021133362	Use of specific fractions obtained from the cladodes of opuntia ficus-indica plant for treating cancer	2021	DE	TR	A61K A61P	Pendente	Istanbul Medipol Universitesi	TR

Continuação

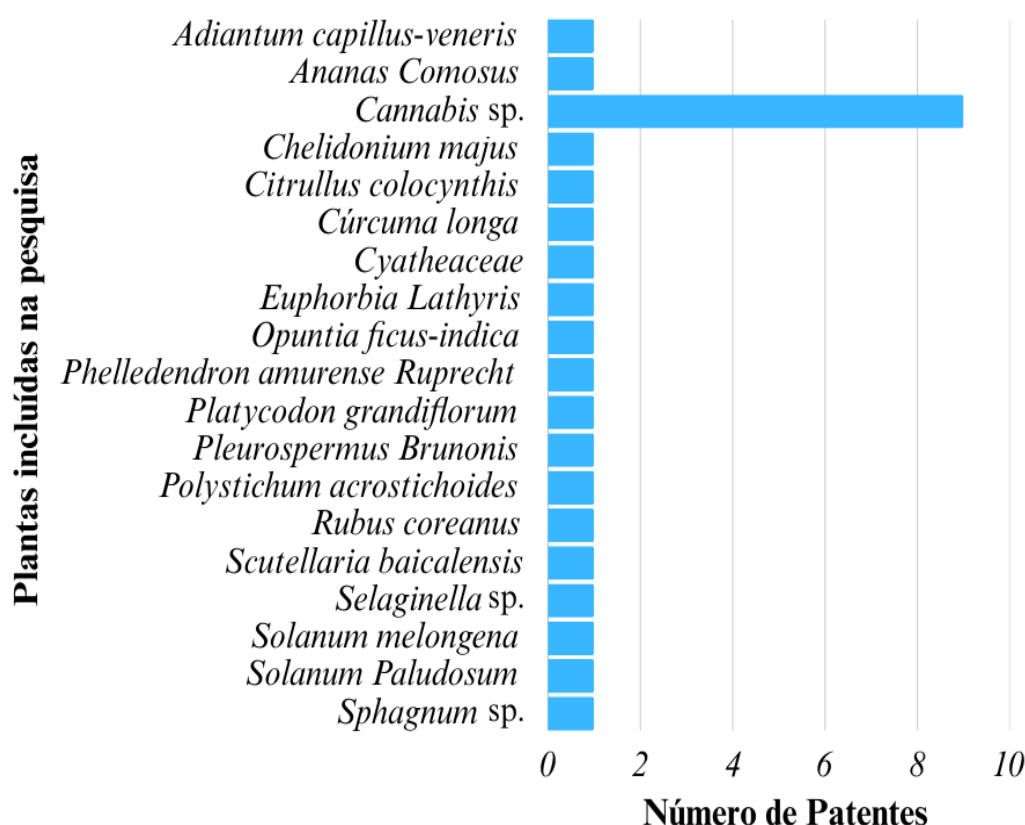
DOCUMENTO	TÍTULO	ANO	PAÍS DE APLICAÇÃO	PAÍS DE PRIORIDADE	IPC	STATUS LEGAL	DEPOSITANTE	ORIGEM DOS DEPOSITANTES
WO2021233681	Drug delivery system based on calcium phosphate nanoparticles functionalized with bioactive compounds from Euphorbia extract and its uses	2021	DE	ES	A61K A61P	Pendente	Universidad de Granada, Cellbitec	ES
WO2022101917	Cannabinoids, pharmaceutical compositions comprising same and uses thereof	2022	DE	US	A61K A61P	Pendente	Technion Research and Development Foundation Limited	IL
WO2023141695	Cannabis-derived flavonoids and related methods	2023	DE	US	A61K A61P C07D	Pendente	Canurta Inc	CA

Abreviações por código internacional de países: AU- Austrália, BR-Brasil, CA – Canadá, CN – China, CZ -República Tcheca, DE – Alemanha, ES – Espanha, GB – Reino Unido, IN – Índia, IT – Itália, JP – Japão , KR –Coreia do Sul, SG – Singapura, TR – Turquia, US –Estados Unidos

Fonte: elaborado pela autora, 2025

Nas patentes analisadas, um total de 19 plantas foram identificadas. A planta mais prevalente foi a pertencente ao gênero *Cannabis*, encontrada em um total de 9 documentos de patentes. As demais plantas estavam presentes em apenas 1 documento cada. A Figura 18 apresenta gêneros e espécies de plantas que foram incluídas neste estudo e em quantos documentos de patentes elas estavam presentes.

Figura 18 – Plantas utilizadas para obtenção do extrato, fração ou para isolamento de composto ativo e sua ocorrência nos documentos de patente selecionados para o estudo



Fonte: elaborada pela autora, 2025

No decorrer do estudo, foi realizada a leitura integral dos documentos de patentes incluídos na pesquisa, com a finalidade de identificar dados que comprovassem a atividade terapêutica das plantas e quais possíveis mecanismos de ação envolvidos. No Quadro 6, é possível verificar os mecanismos de ação identificados, e nas próximas subseções, quais plantas constavam nos documentos da pesquisa.

Quadro 6 – Mecanismos de ação identificados nas patentes

PATENTE	EXTRATO, FRAÇÃO OU SUBSTÂNCIA ISOLADA	MECANISMO DE AÇÃO
AU2021361220	Extrato etanólico funcional das sementes desengorduradas de <i>Solanum melongena</i>	Ativa a via de caspases, tanto a via intrínseca quanto a extrínseca, que ocasiona morte celular por apoptose. Age nos microtúbulos celulares, ocasionando uma desordem na polimerização/despolimerização dos microtúbulos celulares. Ativa vias autofágicas e interferem no processo de angiogênese.
BR1020170229564A2	Flavonoides obtidos do extrato de <i>Solanum paludosum</i>	Inibe a enzima topoisomerase II humana, causando quebras no DNA e impedindo a célula de repará-las, resultando em apoptose e bloqueio da divisão celular, impedindo assim o crescimento tumoral.
CA2940470	Nanopartículas de Curcumina isolada da <i>Curcuma longa</i>	Aumenta a produção de ceramida da célula de glioblastoma, o que pode resultar em efeitos pró-apoptóticos, inibição da proliferação celular e supressão da formação de novos vasos sanguíneos. Também reduz células-tronco tumorais.
SG191644	THC isolado da <i>Cannabis</i>	Induz a morte celular programada e autofagia, utilizando uma rota de sinalização envolvendo o gene relacionado a autofagia -1 (ATG1) e pan-caspase.
SG191644	THC e CBD isolados da <i>Cannabis</i>	Inibe a atividade da mTORC1 (complexo alvo da rapamicina em mamíferos) e promove o acúmulo da forma lipídica da "proteína associada a microtúbulos 1A/1B-cadeia leve 3" (LC3).
US2013330372	Extrato das plantas <i>Sphagnum</i> sp., <i>Selaginella</i> sp., <i>Cyatheaceae</i> , <i>Adiantum capillus-veneris</i> e <i>Polystichum acrostichoides</i>	Age no citoesqueleto de actina, interferindo na estrutura e função desses filamentos, culminando na ruptura da rede citoesquelética e, por consequência, interrompendo os processos celulares essenciais para a sobrevivência e proliferação das células tumorais, resultando em morte celular.
US20200345802	Extrato de <i>Scutellaria baicalensis</i> , <i>Phellodendron amurense</i> Ruprecht, <i>Rubus coreanus</i>	Inibe o crescimento do glioblastoma através da inibição da expressão do receptor tirosina quinase AXL.
US20200345802	Baicalina isolada da planta <i>Phellodendron amurense</i> e Quercetina isolada da planta <i>Rubus coreanus</i>	Inibe o crescimento do glioblastoma através da inibição da expressão do receptor tirosina quinase AXL.
US20240165135A1	Frações obtidas a partir do Extrato metanólico de <i>Cannabis sativa</i> , com alto teor de THC	Age em CB2 e interfere na polimerização da actina.
WO2018163164	Fração F7 da <i>Cannabis</i> contendo mais de 80% de THC	Atua em receptores canabinoides tipo 2 (CB2), inibindo a fosforilação a PKb (proteína quinase b).
WO2023141695	Canflavina A, Canflavina B, Canflavina C da <i>Cannabis</i>	Inibe a atividade do receptor tirosina quinase (Trk) neurotrófica.
WO2023141695	Canflavina A, Canflavina B da <i>Cannabis</i>	Diminui a ativação das vias a jusante do receptor tirosina quinase B (TrkB), interrompendo as vias de fosforilação de sinalização de quinases ou proteínas a jusante.

Fonte: elaborado pela autora, 2025

6.10.1 *Adiantum capillus-veneris*, *Cyatheaceae*, *Polystichum acrostichoides*, *Selaginella* sp. e *Sphagnum* sp.

A patente US2013330372 trata de formulações compreendendo extratos de espécies vegetais primitivas. Esses extratos foram avaliados quanto às propriedades anticancerígenas em diversos tipos de linhagens celulares cancerosas humanas *in vitro*, incluindo glioblastoma resistente à quimioterapia convencional. Foram preparados 17 extratos de plantas (Quadro 7). Esses extratos apresentaram maior atividade anticancerígena quando foram preparados com solventes menos polares, tais quais o DMSO (dimetilsulfóxido) e o metanol (Crawford, 2013).

A atividade anticancerígena dos extratos foi avaliada em culturas bidimensionais em monocamadas e em esferoides tumorais sólidos multicelulares tridimensionais (EMT), baseada nas respostas de indução de morte celular.

O efeito da exposição de uma cultura de células de glioblastoma em monocamada por 72 horas aos extratos etanólicos de musgo esfagno (*Sphagnum spp.*), musgo do clube (*Selaginella spp*) e samambaia de natal (*P. acrostichoides*) foi avaliado. A patente não especifica qual linhagem celular de glioblastoma foi utilizada. O percentual de morte celular foi determinado utilizando os extratos em quatro réplicas. O extrato nº 6 de musgo esfagno, nas concentrações de 1 mg/mL, 5 mg/mL, 25 mg/mL e 38 mg/mL, apresentou médias de morte celular de 14%, 40%, 29% e 79,75%, respectivamente. O extrato nº 12 de musgo do clube, nas concentrações de 12,5 mg/mL, 25 mg/mL e 38 mg/mL, apresentou percentuais médios de morte celular de 41,5%, 55% e 74,5%, respectivamente. O efeitos da exposição de três dias aos extratos de musgo do clube (extrato nº 10 e nº 11) e ao extrato nº 13 de samambaia de Natal, utilizados de forma concomitante, também foram avaliados nas concentrações de 25 mg/mL e 50 mg/mL, resultando em percentuais médios de morte celular de 22,5% e 21%, respectivamente.

O extrato nº 6 demonstrou um efeito de morte celular que não seguiu um padrão linear com o aumento da concentração. Na concentração de 1 mg/mL, a morte celular foi de 14%, e quando aumentou a concentração para 5 mg/mL, observou-se um aumento para 40%. No entanto, quando ocorreu outro aumento para 25 mg/mL, houve uma redução para 29%, seguida por um aumento significativo para 79,75% em 38 mg/mL. Esses dados sugerem que o aumento da toxicidade celular não é diretamente proporcional à concentração utilizada. O extrato nº 12 apresentou uma relação dependente entre concentração e morte celular. Já o efeito do uso combinado do extrato nº 10, nº 11 e nº 13 resultou em percentuais de morte celular menores que o uso individual, indicando a possibilidade de interação entre os compostos, que reduz a eficácia

individual de cada um ou de competição por mecanismos celulares que afetam a indução da morte celular (Crawford, 2013).

Quadro 7 – Plantas utilizadas para obtenção dos extratos aplicados nos experimentos

Extrato	Planta utilizada
Extrato nº 1	Musgo esfagno
Extrato nº 2	Musgo esfagno
Extrato nº 3	Musgo esfagno
Extrato nº 4	Musgo esfagno
Extrato nº 5	Musgo esfagno
Extrato nº 6	Musgo esfagno
Extrato nº 7	Samambaia avenca
Extrato nº 8	Samambaia arbórea
Extrato nº 9	Musgo do clube
Extrato nº 10	Musgo do clube
Extrato nº 11	Musgo do clube
Extrato nº 12	Musgo do clube
Extrato nº 13	Samambaia de natal
Extrato nº 14	Líquen
Extrato nº 15	Musgo esfagno
Extrato nº 17	Musgo do clube
Extrato nº 18	Musgo do clube
Extrato nº 19	Samambaia de Natal

Fonte: Adaptado de Crawford, 2013

Além dos resultados observados com os extratos individuais e combinados, células de glioblastoma em uma cultura de monocamada foram expostas aos extratos nº 1, nº 2 e nº 3 de musgo esfagno, individualmente, na concentração de 50 mg/mL, e incubadas por 3 dias. Após a incubação, a amostra foi dividida em duas porções, tendo uma sido corada com azul de tripano e avaliada microscopicamente, e a outra replaqueada para um ensaio de recuperação em 3 e 5

dias (Crawford, 2013). Como resultado, o controle apresentou uma média de 20,3% de células mortas após a exposição de três dias, com um ligeiro aumento para 22,8% e 23,6% após as recuperações de três e cinco dias, respectivamente. O extrato nº 1 resultou em uma média de 36,6% de células mortas após a exposição inicial, e 41,6% após cinco dias de recuperação. Já o extrato nº 2 causou 39,2% de morte celular após três dias de exposição, tendo aumentado para 49% após três dias de recuperação e caído ligeiramente para 35,2% após cinco dias. O Extrato nº 3 causou 36,6% de morte celular após a exposição inicial, subindo para 53% após três dias de recuperação, e mantendo-se elevado com 41,9% após cinco dias. Dessa forma, é possível constatar que, em comparação com o controle, todos os extratos de musgo esfagno apresentaram um efeito citotóxico significativo. No entanto, o efeito citotóxico dos extratos nº 2 e nº 3 foi mais pronunciado e persistente, mesmo após a remoção do agente, o que se deve, possivelmente, a efeitos cumulativos ou prolongados nas células (Crawford, 2013).

A morte celular em cultura de monocamada de glioblastoma após 2 dias de exposição à concentração de 50 mg/mL dos extratos de nº 1 ao nº 9 também foi determinada, assim como a recuperação dessas células. Foi realizado o replaqueamento, e a recuperação foi avaliada em 24 horas. A exposição por 2 dias aos extratos de nº 1 ao nº 9, na concentração de 50 mg/mL, resultou em diferentes níveis de citotoxicidade em culturas de glioblastoma. Os extratos nº 1, nº 2 e nº 3 exibiram efeitos de moderados a baixos, enquanto os extratos nº 4 a nº 8 mostraram citotoxicidade elevada, com taxas de morte celular muito altas, acima de 90%. Além disso, não houve recuperação relevante após 24 horas com nenhum desses extratos, o que indica um efeito letal significativo e potencialmente irreversível nessas condições. O extrato nº 9 apresentou uma resposta intermediária, com uma taxa de morte celular de aproximadamente 50%, seguida por uma recuperação parcial, resultando em cerca de 35% de morte celular. Isso sugere que parte das células pode se recuperar após a remoção do agente. Assim, esses resultados indicam que alguns desses extratos, principalmente os de nº 4 ao nº 8, contêm compostos com alta atividade citotóxica contra células de glioblastoma, que pode ser potencialmente irreversível (Crawford, 2013).

Seguindo com os experimentos, a morte celular também foi avaliada após 20 horas de exposição a 50 mg/mL dos extratos de nº 10 (musgo do clube), nº 11 (musgo do clube), nº 12 (musgo do clube) e nº 13 (samambaia de natal). O extrato nº 13 foi o mais potente, resultando em 86,6% de morte celular, seguido pelo extrato nº 12, com 58,5%. Os extratos nº 10 e nº 11 apresentaram atividade moderada, com percentuais de morte celular de, respectivamente,

34,9% e 39,4%, visto que ocasionaram mais que o dobro de morte celular quando comparados ao controle (Crawford, 2013).

O efeito de quimioprevenção também foi avaliado após 20 horas de exposição à concentração de 50 mg/mL dos extratos nº 10 (musgo do clube), nº 11 (musgo do clube), nº 12 (musgo do clube), nº 13 (samambaia de natal), nº 14 (líquen), nº 4 (musgo esfagno), nº 5 (musgo esfagno) e nº 6 (musgo esfagno). Para isso, as células de glioblastoma e os extratos foram adicionados ao mesmo tempo a uma placa revestida com um suporte de laminina. Após 20 horas, verificou-se o percentual de morte celular. Os extratos nº 12 (musgo do clube), nº 5 (musgo esfagno) e nº 6 (musgo esfagno) foram os mais eficazes, apresentando as taxas mais altas de morte celular, o que indica seu forte potencial para impedir a sobrevivência das células tumorais, mesmo em condições que imitam o ambiente natural dessas células. Os demais extratos também tiveram algum efeito preventivo no crescimento tumoral, mas em menores proporções. Essa análise sugere que os extratos de musgo esfagno (nº 5 e nº 6) e musgo do clube (nº 12) são promissores como agentes quimiopreventivos, particularmente no contexto de tratamento do glioblastoma, e os demais extratos podem ter algum efeito preventivo no crescimento tumoral, mas talvez em uma escala menor ou em combinação com outros tratamentos (Crawford, 2013).

Compostos com atividade antitumoral já conhecida, sendo eles a carmustina, berberina, curcumina, o éster fenílico do ácido cafeico (CAPE) e o ácido abscísico (ABA) e uma amostra de extrato nº 13 foram utilizados, individualmente e em várias combinações, para avaliar a promoção de respostas de morte celular *in vitro* em uma linhagem celular de glioblastoma DBTRG-glioblastoma. A linhagem foi cultivada como monocamada e na forma de esferoides tumorais multicelulares tridimensionais (MTS) (Crawford, 2013). Os esferoides tumorais multicelulares tridimensionais compartilham muitas semelhanças com tumores sólidos *in vivo*, sendo comparáveis à formação de lesões micrometastáticas e fornecem resultados que se acredita serem representativos do que pode ser esperado durante o tratamento *in vivo* (Batista; Silva; Klamt, 2023).

As placas de cultura de monocamada e de esferoides MTS de células de glioblastoma foram tratadas com concentrações moderadamente baixas de carmustina (50 μ M), curcumina (20 μ M), CAPE (20 μ M), ABA (400 μ M) e com a amostra de extrato 13 (10 mg/mL). Foram utilizadas dosagens subótimas projetadas para permitir melhor avaliação dos resultados do agente combinado. A viabilidade inicial para cada cultura tratada foi de 100% (Crawford, 2013).

Quando utilizada sozinha, a carmustina produziu apenas citotoxicidade de baixo nível, tanto na monocamada de glioblastoma, quanto em culturas de células MTS, mesmo nas concentrações mais altas testadas. O tratamento de curto prazo e baixa concentração com curcumina, CAPE, ABA ou amostra de extrato 13 (samambaia de natal) usadas sozinhas não conseguiu produzir respostas citotóxicas significativas em monocamada ou esferoides MTS (Crawford, 2013).

Mediante a constatação de que resultados satisfatórios não foram obtidos com o uso individual das substâncias utilizadas, uma placa de cultura de esferoide MTS foi tratada com diferentes combinações de dois a três agentes, incluindo curcumina e amostra de extrato 13, carmustina e amostra de extrato 13, carmustina e curcumina, e carmustina, curcumina e amostra de extrato 13, nas mesmas concentrações utilizadas no teste de agente único. Como resultado, obteve-se 18% de células mortas com a não utilização de agentes, 11% com a Curcumina e a amostra do extrato 13, 14% com a carmustina e a amostra do extrato 13, 28% com a carmustina e a curcumina e 47% com a carmustina, curcumina e a amostra 13. Dessa forma, a combinação de carmustina e curcumina foi mais eficaz na eliminação de células esferoides tumorais multicelulares de glioblastoma do que o uso individual de cada uma delas. A adição do extrato de samambaia de natal (extrato nº 13) na combinação de carmustina e curcumina aumentou cerca de 50% a atividade citotóxica (Crawford, 2013).

Quanto ao mecanismo de ação envolvido na atividade anticancerígena desses extratos, a patente traz a hipótese de que ocorre a interrupção da organização citoesquelética nas células tumorais malignas. Os componentes biológicos ativos parecem ter como alvo o citoesqueleto de actina, interferindo na estrutura e função desses filamentos, o que culmina na ruptura da rede citoesquelética e na interrupção dos processos celulares essenciais para a sobrevivência e proliferação das células tumorais, resultando em morte celular (Crawford, 2013).

O citoesqueleto de actina consiste em uma rede dinâmica de filamentos de actina, a qual desempenha um papel importante nos eventos celulares de motilidade, diferenciação e divisão. Por consequência, alterações no citoesqueleto de actina estão associadas ao câncer, uma vez que essas mudanças podem afetar a migração celular, a invasão e contribuir para a ocorrência de metástases (Fife; Carroll; Kavallaris, 2014).

Mediante esses dados, conclui-se que, embora não haja dados *in vivo*, os resultados obtidos com as culturas *in vitro*, inclusive com a utilização de esferoides tumorais

multicelulares tridimensionais, são indicativos do desempenho dos extratos, com alguns apresentando potente atividade anticancerígena (Crawford, 2013).

6.10.2 *Ananas Comosus*

A patente IN201911047575 descreve uma combinação sinérgica de TMZ com o fitoquímico bromelaína, uma mistura de enzimas proteolíticas encontrada no caule da planta *A. comosus*, conhecida popularmente como abacaxi. A bromelaína é capaz de inibir o crescimento de células de glioblastoma humano, incluindo as linhagens U87MG e LN229, sendo que esta última é resistente ao medicamento TMZ (Hikisz; Bernasinska-Slomczewska, 2021; Gautam; Gabrani, 2021).

Nos experimentos relacionados a essa invenção, foi constatado que a combinação sinérgica de bromelaína com a TMZ é mais eficaz na restrição do crescimento da linhagem celular U87MG do que quando utilizada de forma individual. Os valores de concentração inibitória de 50% (CI₅₀) foram menores quando a bromelaína e a TMZ foram utilizadas em combinação do que quando usadas individualmente. A combinação de TMZ e o fitoquímico também foi eficaz em células LN229 resistentes à TMZ. O sinergismo entre os dois compostos inibiu a proliferação de células resistentes em concentrações mais baixas do que quando utilizados separadamente. Por possuírem diferentes mecanismos de ação, essa combinação pode ser útil para reduzir a resistência a medicamentos. Ainda há ganhos na minimização da toxicidade, pois, há diminuição das concentrações necessárias para ser eficaz, reduzindo os efeitos colaterais (Gautam; Gabrani, 2021).

O ensaio de fluorescência também foi realizado com o objetivo de avaliar a apoptose nas células tratadas com os fármacos, utilizando laranja de acridina como marcador fluorescente. Uma maior intensidade fluorescente foi constatada nas células tratadas com a combinação de TMZ e bromelaína, indicando um aumento significativo na apoptose, em comparação com o tratamento individual com cada composto (Gautam; Gabrani, 2021).

Foi realizado um ensaio de Scratch com a finalidade de identificar uma possível atividade inibitória da migração celular. O fechamento da lacuna foi significativamente reduzido nas células tratadas com a combinação de TMZ e bromelaína, em comparação com o uso isolado de cada agente. Isso indica que a combinação é mais eficaz na inibição da migração das células tumorais. A migração celular está diretamente associada ao processo de metástase. Dessa forma, a redução observada sugere um potencial terapêutico na prevenção da disseminação metastática do câncer (Gautam; Gabrani, 2021).

Por fim, foi realizado o ensaio de formação de colônias em ágar macio. As células tumorais podem adquirir a capacidade de crescer sem a necessidade de aderir a uma superfície, o que é uma característica crítica na metástase. Esse ensaio avalia a capacidade das células de proliferar e formar colônias em um ambiente que simula condições sem suporte físico. Como resultado, foi observada uma redução no número de colônias formadas pelas células tumorais de glioblastoma após o tratamento com TMZ e bromelaína, tanto isoladamente quanto em combinação, o que indica uma inibição do crescimento independente de ancoragem. Foi calculado também o índice de redução da concentração, que mede o quão eficaz é a combinação de drogas na redução da concentração necessária para alcançar determinado efeito, em comparação com o uso de cada droga isoladamente. Os resultados mostraram um índice superior a 1, indicando uma promissora redução da concentração de TMZ, quando utilizada em combinação com a bromelaína. Uma concentração 14 vezes menor foi suficiente para induzir a morte de mais de 90% das células resistentes à TMZ. Dessa forma, houve uma maior atividade quando a bromelaína e a TMZ foram utilizadas de forma concomitante, aproveitando a atividade sinérgica de ambas (Gautam; Gabrani, 2021).

O extrato de bromelaína, além de vários tipos de endopeptidases, também inclui outros componentes, como fosfatases, glucosidases, celulasas, peroxidases, glicoproteínas, carboidratos e vários inibidores de protease e Ca^{2+} ligados organicamente (Hatano; Takahashi; Tanokura, 2018; Chakraborty *et al.*, 2021). Estudos com a utilização de modelos animais e com o uso de células cancerígenas têm revelado uma atividade anticâncer da bromelaína, a qual é atribuída predominantemente aos seus componentes protease (Pezzani *et al.*, 2023). A bromelaína tem mostrado ser útil no tratamento de doenças cardiovasculares, distúrbios da coagulação sanguínea, fibrinólise, infecções bacterianas e parasitárias e tem ação imunomodeladora (Hikisz; Bernasinska-Slomczewska, 2021).

6.10.3 *Cannabis sp.*

As plantas do gênero *Cannabis sp.* foram as que estiveram presentes em um maior número de documentos incluídos neste estudo, correspondendo a 37,5% dos documentos. A principal espécie representante desse gênero é a *C. sativa*. É popularmente conhecida como maconha e já existe um grande número de estudos que relatam suas atividades terapêuticas. É uma planta que biossintetiza os canabinoides terpenofenólicos ou fitocanabinoides, os quais se concentram principalmente nos tricomas glandulares da planta (Elsohly *et al.*, 2017).

A patente SG191644, descrita por Diez *et al.* (2013), trata da utilização de uma combinação de canabinoides na formulação de um medicamento para tratar glioblastoma. Extratos brutos de *Cannabis* e os canabinoides THC e CBD foram avaliados quanto ao seu potencial citotóxico nas células de glioblastoma U87, sendo determinada a CI_{50} do crescimento dessas células. Foi observado que o extrato bruto de THC apresentou uma CI_{50} de 0,64 μ M, enquanto que o THC puro teve CI_{50} de 0,37 μ M. Já o extrato com CBD apresentou uma CI_{50} de 0,72 μ M, enquanto que o CBD puro teve CI_{50} de 0,47 μ M. Dessa forma, tanto os compostos puros quanto os extratos apresentaram atividade biológica contra as células U87 de glioblastoma. Os canabinoides THC e CBD foram equipotentes, assim como os dois extratos testados (Diez *et al.*, 2013). O teste de viabilidade celular também foi realizado com a utilização dos extratos de THC e CBD em combinação. A combinação dos extratos resultou em uma maior redução da viabilidade celular em comparação com o tratamento apenas com o extrato de THC ou CBD separadamente (Diez *et al.*, 2013). Não há informações na patente quanto às concentrações utilizadas de cada composto nesse experimento.

Também foram realizados experimentos *in vivo*, no qual células de astrocitoma U87MG foram xenoenxertadas em camundongos, e os compostos teste foram injetados peritumoralmente na dose de 15 mg/kg por dia. Após 15 dias, obteve-se um volume tumoral de $5,1 \pm 0,4 \text{ cm}^3$ com THC puro, $6,6 \pm 0,3 \text{ cm}^3$ com o extrato de THC e $4,8 \pm 0,3 \text{ cm}^3$ com o extrato de THC:CBD (1:1). Dessa forma, o volume tumoral após o tratamento com a combinação dos extratos de THC e de CBD foi menor do que com o THC puro ou com o extrato de THC separadamente, o que indica um potencial sinérgico entre o THC e o CBD, que pode ser explorado em tratamentos anticâncer (Diez *et al.*, 2013).

Por fim, avaliou-se a ação dos canabinoides THC e CBD usados em combinação, em uma proporção de 1:1, bem como o efeito de cada composto isoladamente nas concentrações 0,1 μ g /mL, 0,25 μ g /mL, 0,4 μ g /mL e 0,5 μ g /mL nas linhagens celulares U87MG e T98G. Em ambas linhagens, a combinação de THC e CBD levou a uma diminuição estatisticamente significativa na viabilidade celular. Concentrações ineficazes/subótimas de THC e CBD ocasionaram uma diminuição estatisticamente significativa na viabilidade celular quando utilizadas em combinação. Além disso, os dados mostraram que essa diminuição foi concentração-dependente, com maior citotoxicidade observada a 0,25 μ g/mL na linhagem U87 e 0,5 μ g/mL na linhagem T98 (Diez *et al.*, 2013).

Quanto ao mecanismo de ação, os experimentos indicaram que o THC induziu a morte celular utilizando uma rota de sinalização envolvendo o gene ATG1 e pan-caspase, que estão envolvidos, respectivamente, na regulação da autofagia e na morte celular programada (Diez *et al.*, 2013; Rao *et al.*, 2016; Nikolettou *et al.*, 2013).

Também foi observado que a combinação de THC e CBD inibiu a atividade do mTORC1, determinada pelos níveis de fosforilação de S6, e promoveu o acúmulo da forma lipídica LC3, uma marca da autofagia (Diez *et al.*, 2013).

A via de sinalização do mTORC1 encontra-se hiperativa em uma alta porcentagem de cânceres humanos, o que resulta em uma estimulação excessiva do crescimento celular e na supressão da autofagia (Saxton; Sabatini, 2017). Alguns inibidores de mTORC encontram-se disponíveis no mercado farmacêutico, entre eles estão o temsirolimo (Pfizer) e o everolimo (Novartis), que são inibidores seletivos do complexo mTORC1. A inibição de mTORC1 induz a autofagia (Saxton; Sabatini, 2017).

Ocorre que a autofagia pode apresentar um papel duplo, pois, ao mesmo tempo que suprime a formação de novos tumores e reduz o estresse oxidativo, também fornece suporte ao tumor, através da entrega de nutrientes essenciais reciclados, o que contribui para a manutenção da sobrevivência das células cancerígenas em ambientes pouco vascularizados e com pobreza de nutrientes, como nos tumores pancreáticos. Com isso, dados sugerem que inibidores de mTORC apresentam melhor eficácia quando associados a inibidores de autofagia, pois, além das vias autofágicas, a inibição de mTORC também estimula vias de sinalização que induzem apoptose, um processo de morte celular programada (Saxton; Sabatini, 2017).

A patente SG191643 refere-se à formulação de um medicamento para tratar glioblastoma, utilizando THC em combinação com os agentes quimioterápicos tamoxifeno e cisplatina, tratando-se de um incremento da patente anterior (Diez *et al.*, 2013).

O tamoxifeno pertence à classe dos moduladores seletivos do receptor de estrogênio (ERMs). Os ERMs são amplamente utilizados no tratamento do câncer de mama ER-positivo, no qual atua ligando-se aos receptores de estrogênio nas células, competindo com os estrogênios endógenos. Ao se ligar a esses receptores, bloqueiam a ação do estrogênio nas células mamárias, resultando em uma diminuição da proliferação celular e do crescimento tumoral (Rivera *et al.*, 2023). Já a cisplatina é um agente de platina e seu mecanismo de ação se dá através da ligação

do composto ao DNA, formando adutos que impedem o mecanismo de transcrição e replicação celular, o que resulta em parada no ciclo celular e morte por apoptose (Florea *et al.*, 2011).

Foram realizados testes de viabilidade celular com o extrato de *Cannabis* contendo THC em combinação com tamoxifeno e cisplatina. Os resultados mostraram que a combinação do extrato com ambos os fármacos antitumorais foi mais eficaz na redução da viabilidade celular do que o uso isolado de cada um dos agentes quimioterápicos. Na patente, não há informações das concentrações utilizadas de cada composto (Diez *et al.*, 2013).

A patente WO2013038157 refere-se ao uso de fitocanabinoides no tratamento do câncer, especificamente do glioblastoma e do câncer de mama. Foi avaliada a atividade biológica dos fitocanabinoides tetraidrocanabivarina (THCV), cannabidivarina (CBDV), CBD e canabigerol (CBG) na linhagem celular U87MG e T98G de glioblastoma (Ross; Parolaro, 2013).

Os canabinoides CBDV, CBG e THCV foram avaliados quanto ao seu potencial citotóxico para células de glioblastoma U87, sendo determinada as CI_{50} do crescimento dessas células, que corresponderam, respectivamente, a 24,17 μ M, 12,05 μ M e 13,80 μ M. Adicionalmente, foram realizados experimentos para avaliar o envolvimento de receptores canabinoides (CB1 e CB2) e vaniloides TRPV1 (Receptor transitório vaniloide - 1) no efeito antiproliferativo dos fitocanabinoides CBG, CBDV e THCV, através do uso de antagonistas farmacológicos (Ross; Parolaro, 2013).

O antagonista CB1 AM 251 foi capaz de antagonizar a ação inibitória do CBG sobre o crescimento celular, no entanto, só teve essa ação quando utilizadas concentrações mais altas (19 μ M e 25 μ M de CBG). Isso sugere que, em concentrações mais elevadas, o efeito antiproliferativo do CBG pode estar parcialmente mediado pelo receptor canabinoide CB1. O antagonista do receptor CB2 SR 144528 (0,5 μ M) e o antagonista do receptor vaniloide capsazepina (0,625 μ M) não conseguiram antagonizar o efeito antiproliferativo do composto, o que indica que os receptores CB2 e TRPV1 não parecem desempenhar um papel importante nos efeitos antiproliferativos do CBG nas células de glioma (Ross; Parolaro, 2013).

Experimentos semelhantes foram realizados com CBDV. Resultados diferentes foram obtidos, pois tanto o antagonista do receptor canabinoide CB1, AM251 (0,5 μ M), quanto o antagonista do receptor canabinoide CB2, AM630 (0,5 μ M), quando adicionados às células tratadas com CBDV, foram capazes de aumentar significativamente a ação inibitória do CBDV

no crescimento de células de glioma, em concentrações de 19, 40 e 50 μM . Quando o antagonista do receptor vaniloide (TRPV1) capsazepina (0,625 μM) foi utilizado, observou-se um aumento significativo da ação inibitória do CBDV apenas em 14 e 19 μM . Esses resultados indicam que, ao contrário do CBG, a eficácia do CBDV em inibir o crescimento das células de glioma é aumentada quando os receptores CB1, CB2 e TRPV1 são bloqueados. Portanto, o CBDV pode ter um mecanismo de ação que é potencializado quando esses receptores estão inativos. Esses resultados supõem novas possibilidades terapêuticas, como, por exemplo, a combinação do CBDV com antagonistas específicos, para que se tenha uma maximização de sua eficácia no tratamento de gliomas (Ross; Parolaro, 2013).

Quanto ao THCV, nenhum dos antagonistas foi eficaz em reverter ou potencializar o efeito do fitocanabinoide em quaisquer das concentrações testadas. Isso indica que não há envolvimento de receptores canabinoides ou vaniloides na ação de inibição do crescimento celular pelo THCV (Ross; Parolaro, 2013).

Dessa forma, os resultados mostraram que os diferentes canabinoides parecem agir através de diferentes mecanismos, e devido a esse fato, o uso em combinação pode ser mais benéfico. Com base nesses dados, foram realizados testes para avaliar o efeito antiproliferativo e apoptótico induzido pela associação de CBD e THCV. Foram utilizadas concentrações subefetivas (5 μM + 5 μM) para determinar se havia algum efeito aditivo/sinérgico na inibição da proliferação. A exposição das células a concentrações ineficazes de THCV e CBD, usadas de modo concomitante, causou uma redução significativa na viabilidade das células tumorais. Quando a concentração efetiva de 10 μM de THCV foi utilizada juntamente com a concentração ineficaz de CBD (5 μM), também foi observado um aumento significativo nas propriedades inibitórias do THCV, indicando maior efetividade do uso combinado (Ross; Parolaro, 2013).

Quanto ao efeito apoptótico, a exposição das células U87 às concentrações de THCV (5 μM e 10 μM) e CBD (5 μM), isoladamente, não resultou em apoptose. Já a concentração de 9 μM de CBD causou uma indução significativa da apoptose. Quando a concentração não apoptótica de 5 μM ou 10 μM de THCV foi usada em combinação, tanto com a concentração não apoptótica de CBD (5 μM) quanto com a concentração pró-apoptótica de CBD (9 μM), foi observado um aumento significativo na apoptose. Dessa forma, a associação de CBD com THCV foi benéfica, pois, além de diminuir a viabilidade celular, aumentou também a atividade apoptótica (Ross; Parolaro, 2013).

A capacidade migratória e invasiva foi avaliada utilizando o THCV e o CBDV. Mesmo quando utilizadas concentrações menores que as necessárias para inibir a proliferação celular, o THCV e o CBDV foram capazes de inibir a migração/invasão de células de glioma. O efeito do THCV na invasão e motilidade das células de glioma U87 foi determinado pelo ensaio da câmara de Boyden. O THCV inibiu em 55% a migração das células através dos filtros revestidos de gelatina, independentemente das concentrações utilizadas, sendo esse efeito evidente até mesmo em concentrações tão baixas quanto 0,25 μM . O ensaio de invasão do matrigel também foi realizado para examinar melhor o efeito do THCV na invasividade das células de glioma U87. Como resultado, verificou-se que o tratamento com THCV causou uma inibição significativa da invasividade celular, cerca de 35%, em concentrações tão baixas quanto 0,5 μM e 1 μM e de 55% a 5 μM . (Ross; Parolaro, 2013). Da mesma forma, houve também uma inibição significativa na migração das células através dos filtros revestidos de gelatina quando o CBDV foi utilizado, ainda que em concentrações tão baixas quanto 1 μM . O ensaio de invasão de matrigel mostrou que o número de células U87 capaz de invadir as câmaras foi significativamente diminuído pela exposição ao CBDV, com um efeito médio de 45%, já evidente em concentrações tão baixas quanto 1 μM (Ross; Parolaro, 2013).

O potencial citotóxico de CBDV, CBG e THCV também foi avaliado em células de glioblastoma T98G, sendo determinada para esses compostos a CI_{50} do crescimento celular. Os três compostos apresentaram, respectivamente, uma CI_{50} de 27,13 μM , 17,33 μM e 16,07 μM (Ross; Parolaro, 2013).

O efeito do CBDV na invasão e motilidade das células de glioma T98G também foi determinado através do ensaio da câmara de Boyden. Houve uma inibição de 55% na migração das células através dos filtros, independentemente das concentrações utilizadas, sendo esse efeito evidente até mesmo em concentrações tão baixas quanto 0,5 μM . Adicionalmente, foi realizado o ensaio de invasão de matrigel, utilizando o CBDV, o CBG e o THCV. Como resultado, o tratamento com CBDV causou uma inibição significativa da invasividade celular, em cerca de 70%, na faixa de concentração de 0,5 a 12 μM . O THCV causou inibição na migração e na invasão, no entanto, de forma menos significativa que o CBDV. A migração foi reduzida em cerca de 50%, independentemente da concentração utilizada. Por outro lado, o CBG não inibiu nem a migração nem a invasão nas linhagens utilizadas (Ross; Parolaro, 2013). Os resultados obtidos com o uso do CBDV e do THCV são muito positivos, visto que o

glioblastoma apresenta uma grande capacidade migratória, o que dificulta o tratamento e favorece a recorrência (Armento *et al.*, 2017).

A patente EP2544682 descreve uma invenção que consiste em uma combinação dos fitocanabinoides THC e CBD, obtidos da *C. sativa*, juntamente com a TMZ, para uso no tratamento de glioblastoma. Em todos os experimentos foram utilizadas células de glioblastoma U87 (Parolaro *et al.*, 2013).

Foram estabelecidos os valores de viabilidade celular com o uso de THC, CBD e TMZ, tanto isoladamente quanto em combinação, na linhagem celular U87 de glioblastoma. A viabilidade celular com 1 pM de THC e CBD foi de 115% e 98%, respectivamente. Já com a concentração de 100 pM de TMZ, foi de 82%. A combinação das concentrações subeficazes de THC (1 pM) e CBD (1 pM) resultou em uma redução acentuada da viabilidade celular, atingindo 55%. Além disso, a combinação de concentrações subeficazes de 1 pM de THC com 100 pM de TMZ e de 1 pM de CBD com 100 pM de TMZ reduziu a viabilidade para 70% e 65%, respectivamente. Por fim, quando THC (1pM) e CBD (1pM) foram utilizados na proporção 1:1, em conjunto com 100 pM de TMZ, a viabilidade celular caiu para 38% (Parolaro *et al.*, 2013). Portanto, os resultados sugerem que, embora o THC e o CBD utilizados isoladamente não apresentem efeitos citotóxicos substanciais, sua combinação resulta em aumento considerável da citotoxicidade. Além disso, a adição da TMZ, ainda que em concentração subeficaz, amplifica ainda mais esse efeito, indicando um potencial sinérgico entre os canabinoides e a TMZ, que pode ser explorado em futuras abordagens terapêuticas para o tratamento do glioblastoma, com a possibilidade de reduzir as doses de quimioterápicos como a TMZ, minimizando seus efeitos colaterais (Parolaro *et al.*, 2013).

A patente também relata a utilização de experimentos *in vivo*, nos quais, os fitocanabinoides THC e CBD foram testados sozinhos e em combinação entre si em tumores de xenoenxerto de glioma humano (controle 10,3 cm³), com a utilização das doses de 3,7 mg/Kg, 7,5 mg/Kg e 15 mg/Kg de THC, de CBD e de THC:CBD. Na dose de 3,7 mg/Kg, o volume tumoral foi, respectivamente, de 8,7, 9,1 e 8,9 cm³. Na dose de 7,5 mg/Kg foi, respectivamente, 8,5, 8,9 e 5,7 cm³. Por fim, na dose de 15 mg/Kg, foram testados apenas o THC e o CBD, e obteve-se um volume tumoral de 5,8 e 7,6 cm³, respectivamente. Dessa forma, o uso concomitante de THC:CBD (1:1) foi capaz de reduzir consideravelmente o volume tumoral na dose de 7,5 mg/Kg. Caso fosse utilizado de forma isolada, somente na dose de 15 mg/kg que o THC seria capaz de apresentar uma diminuição de volume tumoral equivalente.

Assim, a interação de THC e CBD pode ser útil na diminuição da dose necessária para se obter a atividade biológica desses compostos (Parolaro *et al.*, 2013).

Por fim, o volume tumoral também foi avaliado com a utilização de TMZ (100 pM), isoladamente e em combinação com THC:CBD (3,7 mg/Kg cada). Conforme visto anteriormente, o volume tumoral foi reduzido para 8,9 cm³ quando utilizados THC:CBD na dose de 3,7 mg/Kg cada (controle 10,3 cm³). A TMZ na dose de 100 pM foi capaz de reduzir o volume tumoral para 4,1 cm³. Já o THC:CBD (3,7 mg/Kg cada), juntamente com a TMZ (100 pM), reduziu o tumor para um volume de 2,6 cm³. Assim, a combinação de THC:CBD com TMZ mostrou um efeito sinérgico notável, apresentando um impacto mais robusto na inibição do crescimento tumoral (Parolaro *et al.*, 2013).

A invenção da patente WO2018163164 consiste em um método de tratamento de neoplasias malignas, tais como o câncer de cólon, o câncer de mama e o glioblastoma, utilizando frações obtidas por cromatografia líquida da planta *C. sativa*. Inicialmente foram obtidos extratos polares de flores de cannabis frescas que exibiram atividade específica para células cancerígenas. Os extratos foram fracionados em frações distintas, e as que mostraram atividade específica para o glioblastoma foram as frações F3 e F7 (Koltai *et al.*, 2018).

A fração F3 compreende mais de 94% de ácido canabigerólico (CBGA), mas também tem como componentes os canabinoides ácido canabicromênico (CBCA) e canabinol (CBN), além de diferentes terpenos, terpenos álcoois, fitoesterol e ácidos graxos. A fração F7 compreende de 80% a 85% de ácido tetrahydrocanabinóico (THCA), mas também contém THC, CBD, CBN e outros compostos como ácido palmítico, ácido málico e ácido araquidônico (Koltai *et al.*, 2018). O THCA é um precursor do THC e seus efeitos antiproliferativos são conhecidos em células de câncer de mama MCF-7 e MDA-MB-231 e células de câncer de próstata DU-145 (Kovalchuk; Kovalchuk, 2020).

Foi determinada a CI₅₀ e a viabilidade celular das frações F3 e F7 para células de glioblastoma A172. Obteve-se um valor de 34,47 µg/mL com o uso de F3 e 10,79 µg/mL quando F7 foi adicionado a F3. Já com a utilização de F7, a CI₅₀ foi de 21,7 µg/mL, e quando adicionado F3 à F7 a CI₅₀ reduziu para 1,88 µg/mL (Lalonde *et al.*, 2023). Dessa forma, houve um aumento no efeito citotóxico quando as frações foram utilizadas em combinação (Koltai *et al.*, 2018). Foi verificado que a redução da CI₅₀ foi decorrente do efeito sinérgico apresentado por F3 e F7. A combinação de F3 e F7 parece ter um efeito dependente da concentração, sendo mais eficaz

na diminuição da viabilidade celular em concentrações mais altas de F3, indicando um sinergismo entre as frações (Koltai *et al.*, 2018).

Quanto ao mecanismo de ação envolvido, a atividade citotóxica dos compostos interagentes (F3:F7) induziu a parada do ciclo celular em G0/G1 e a morte celular apoptótica. A Fração F7, provavelmente, atua em receptores canabinoides tipo 2 (CB2) (Koltai *et al.*, 2018). Os receptores CB2 foram detectados em gliomas humanos e pesquisas têm sido realizadas a fim de verificar o papel do receptor CB2 como um possível alvo farmacológico para neutralizar o crescimento do tumor glial (Cioni *et al.*, 2019). Estudos evidenciam que os agonistas CB2 inibem a fosforilação de PKB, a qual é uma molécula sinalizadora chave no controle da sobrevivência, migração e apoptose celular (Han *et al.*, 2022).

A patente WO2023141695 relata um método de terapia de diversos tipos de câncer, incluindo o glioblastoma, através da administração de composições farmacêuticas à base de flavonoides específicos de *C. sativa*, como canflavina A, canflavina B e/ou canflavina C. Esses flavonoides têm a capacidade de inibir a atividade do receptor Trk de fatores neutróficos, indicando possuir potencial terapêutico para o tratamento de cânceres associados a essa proteína (Lalonde *et al.*, 2023).

Estudos mostram que as proteínas da família Trk estão envolvidas no desenvolvimento do sistema nervoso. Os receptores Trk ligam-se às neurotrofinas, tais quais o fator de crescimento nervoso (NGF), o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e a neurotrofina-3 (NT-3), que ativam as vias de sinalização celular importantes para a sobrevivência, o crescimento e a diferenciação celular neuronal (Wang *et al.*, 2020).

Ocorre que pode haver mutações ou rearranjos genéticos, com fusão entre os genes NTRK (Receptor Tirosina quinase neurotrófica) e outros genes, resultando em proteínas quiméricas que possuem atividade de tirosina quinase constitutiva e levam à ativação constante dos receptores Trk, os quais promovem a proliferação celular incontrolada e a formação de tumores (Cocco; Scaltriti; Drilon, 2018).

Estudos pré-clínicos evidenciaram que as fusões anormais de genes da família Trk são potenciais mutações que podem ocasionar gliomas de alto grau (Wang *et al.*, 2020). Dessa forma, os inibidores de Trks têm sido estudados como potenciais opções para o tratamento do câncer (Cocco; Scaltriti; Drilon, 2018). Foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), o medicamento Larotrectinibe (Vitrakvi®, Bayer), inibidor seletivo de Trk, para o

tratamento de cânceres com fusão Trk. Estes inibidores agem bloqueando a atividade da tirosina quinase, interrompendo a sinalização de crescimento celular e ocasionando a morte das células tumorais. Sua aprovação no Brasil, pela Anvisa, ocorreu em 2019. Entretanto, ainda não foi incorporado como opção terapêutica no SUS (ANVISA, 2019).

Durante os estudos realizados no desenvolvimento da composição farmacêutica, objeto desta patente, foi verificado que as canflavinas A e B diminuem a ativação das vias a jusante do TrkB, interrompendo as vias de fosforilação das quinases ou proteínas a jusante, inibindo os mecanismos de sobrevivência celular, crescimento e proliferação (Lalonde *et al.*, 2023). A via a jusante de TrkB está relacionada aos eventos de sinalização celular, que ocorrem após a ativação do receptor TrkB, o qual pertence à família dos receptores de fator neurotrófico (Trk), especificamente ligado ao BDNF (Taylor *et al.*, 2023).

A viabilidade celular foi determinada, mediante o uso de ANA 12 (inibidor seletivo do TrkB), Canflavina A e Canflavina B. As concentrações de 10 μ M, 50 μ M e 100 μ M foram utilizadas para ANA 12, e de 10 μ M, 20 μ M e 50 μ M foram utilizadas para Canflavina A e Canflavina B. A viabilidade celular foi avaliada em 24 h, 48 h e 72 h. Nos resultados, foi constatado que, na maioria dos experimentos, houve uma redução da viabilidade celular de forma dependente da concentração e do tempo. Referente ao composto ANA12, houve diminuição significativa da viabilidade celular com o aumento de sua concentração. O melhor resultado foi obtido em 72 h, na linhagem A172, com a concentração de 100 μ M, que reduziu a viabilidade celular para cerca de 20%. A Canflavina A apresentou maior atividade na linhagem A172, atingindo menos de 10% de viabilidade com 50 μ M de Canflavina A. Na linhagem U87, a Canflavina A foi capaz de reduzir significativamente a viabilidade celular apenas na concentração de 50 μ M. Por fim, com o uso da Canflavina B, observou-se maior redução da viabilidade celular na concentração de 50 μ M após 72 h, em ambas as linhagens (Lalonde *et al.*, 2023).

Dessa forma, os resultados indicam que ambas as linhagens mostram uma resposta consistente aos tratamentos, mas a linhagem A172 parece ser ligeiramente mais sensível aos compostos testados, especialmente em concentrações mais altas e em tempos prolongados (Lalonde *et al.*, 2023).

A patente também relata que as canflavinas A e B reduziram a migração e a invasão em ambas as células de glioblastoma testadas sem ocasionar necrose celular. Todos esses resultados

sugerem que as canflavinas têm potencial terapêutico para serem empregadas no tratamento do glioblastoma (Lalonde *et al.*, 2023).

A patente EUA20240165135A1 descreve a utilização de um extrato metanólico de *C. sativa* com alto teor de THC e frações obtidas a partir desse extrato. Avaliou-se a citotoxicidade, a composição do extrato e das frações, o mecanismo de ação, a capacidade de migração e invasão, assim como a citotoxicidade em células-tronco de glioblastoma (Koltai; Nurit; Hadar, 2024).

Para avaliação do efeito citotóxico do extrato, foi utilizada a linhagem celular A172 de glioblastoma, na qual obteve-se uma CI_{50} de 10,17 μ M após tratamento de 48 horas. A partir desse extrato, foram obtidas 11 frações (F1-F11) por meio de métodos cromatográficos. As frações F4, F5, F6 e F7 mostraram atividade citotóxica significativa, resultando em aproximadamente 90% de morte celular. A CI_{50} foi determinada para essas frações, obtendo-se, respectivamente, valores de 9,81 μ g/mL, 7,01 μ g/mL, 7,25 μ g/mL, 10,22 μ g/mL. As frações F4 e F5 também apresentaram atividade na linhagem U87, entretanto, foram necessárias concentrações mais altas em comparação com as utilizadas na linhagem A172 (Koltai; Nurit; Hadar, 2024).

Quanto à composição do extrato bruto e das frações, foi constatado que o teor de fitocanabinoides no extrato bruto foi de 55,2%, enquanto que os terpenos constituíram aproximadamente 32% do extrato bruto. Já o conteúdo de fitocanabinoides nas frações variou de 60% a 65% em média, e os principais constituintes dessas frações foram canabigerol (CBG) na fração F4, THC nas frações F5 e F6, e THC e canabicromeno (CBC) na fração F7 (Koltai; Nurit; Hadar, 2024).

Quanto ao mecanismo de ação, constatou-se que o receptor CB2 é um alvo relevante na atividade terapêutica das frações F4 e F5. Essas frações interferem na polimerização da actina, processo essencial para a dinâmica celular em processos tumorais. Essa interferência resulta no bloqueio da progressão tumoral. Observou-se que também houve apoptose em 70,8% e 44,3% das células, com o uso, respectivamente, de F4 e F5. Também foi constatado que o tratamento das células A172 com F4 por 24 horas resultou em um aumento significativo no percentual de células na fase G1 do ciclo celular (84,5%), em comparação com o controle (65,2%). Já F5 aumentou em 18,8% as células na fase G2, enquanto que a doxorrubicina aumentou 11,6%. As frações F4 e F5 também reduziram em 6,5% e 11%, respectivamente, o percentual de células na fase S, em comparação ao controle, que reduziu 23,5% (Koltai; Nurit; Hadar, 2024).

Para avaliação da migração celular, foi realizado o ensaio de Scratch, utilizando concentrações subletais de F4 e F5 em linhagens celulares A172. Observou-se que o tratamento por um período de 36 horas resultou em uma inibição significativa da migração celular de 37,7% e 61,6%, respectivamente, em comparação com o controle (Koltai; Nurit; Hadar, 2024).

O efeito do tratamento com F4 ou F5 na invasão celular na linhagem A172 foi determinado usando o ensaio transwell. Em concentrações subletais, os tratamentos com F4 e F5 reduziram substancialmente a invasão celular em, respectivamente, 43,6% e 18,6%. Quanto à inibição da formação de colônias nas linhagens A172, F4 foi capaz de reduzi-la significativamente, enquanto F5 a aboliu completamente (Koltai; Nurit; Hadar, 2024).

Por fim, avaliou-se a citotoxicidade de F5 nas células-tronco de glioblastoma. Observou-se que F5 exerceu efeito citotóxico mais forte, ainda com 24 horas de tratamento. Com 48 horas de tratamento a maioria das células tratadas exibiram morte celular. A ocorrência desse efeito citotóxico em células-tronco de glioblastoma é importante para prevenção e recorrência do tumor, pois o prognóstico sombrio do glioblastoma é parcialmente atribuído à presença dessas células-tronco, pois as mesmas possuem habilidades de auto-renovação, resistência à radiação e à quimioterapia e estão envolvidas na infiltração e recorrência do tumor (Koltai; Nurit; Hadar, 2024).

A patente WO2022101917 descreve o uso do fitocanabinoide CBD puro e dos extratos etanólicos de *Cannabis*, CAN12 e CAN26, em células de glioblastoma DBTRG-05MG, que apresentam uma mutação no gene NOTCH 4. Esse gene codifica uma proteína do sistema de sinalização NOTCH, responsável por processos biológicos como diferenciação celular, proliferação, apoptose e migração. A mutação pode resultar em uma atuação excessiva ou inadequada do sistema NOTCH, resultando na proliferação celular descontrolada, inibição da diferenciação celular, no aumento da migração celular e na invasão de células tumorais (Meiri *et al.*, 2022).

Quanto à constituição dos extratos CAN 12 e CAN 26, foi determinado o teor médio dos canabinoides CF1, CBD e CBDV. Em CAN 12, os percentuais encontrados foram de, respectivamente, 2,7%, 53,4% e 2,9% e em CAN 26, 1,1%, 52,2% e 0,07%. Dessa forma, há um alto teor de CBD em ambos extratos (Meiri *et al.*, 2022).

Foram realizados experimentos com o CBD e com os extratos CAN 12 e CAN 26 em concentrações de 1 a 4 µg/mL, obtendo-se como resultado cerca de 60% de morte celular com

o uso de CAN 12, CAN 26 E CBD, na concentração de, respectivamente, 2 µg/mL, 4 µg/mL e 3 µg/mL. Dessa forma, o CBD e o extrato CAN 12 exibiram uma maior atividade citotóxica (Meiri *et al.*, 2022).

Em outro experimento, as células DBTRG-05M foram tratadas por 24 horas com CBD, CBDV e CF1, principais constituintes dos extratos CAN 12 e CAN 26. Observou-se um aumento do percentual de morte celular com o uso desses compostos. Além disso, houve um aumento do efeito citotóxico quando o CBDV foi combinado com o CBD e quando o CF1 foi adicionado ao CBD. A combinação de CBD, CBDV e CF1 apresentou uma atividade comparável, ou até ligeiramente superior aos extratos (Meiri *et al.*, 2022).

A patente US20220054429A1 trata do uso fitocanabinoide CBD e de Clomifeno, um inibidor da colesterol-5,6-epóxido hidrolase (chEH), na linhagem celular de glioblastoma A172. Os inibidores de chEH/AEBS compreendem diferentes classes farmacológicas de compostos naturais ou sintéticos. A ChEH está envolvida na regulação da biossíntese de colesterol e no crescimento, diferenciação e morte das células tumorais, bem como na progressão do câncer. AEBS é um sítio de ligação associado à chEH, que pode ser alvo de compostos farmacológicos para modular sua atividade (Nathan *et al.*, 2017).

O efeito da exposição ao CBD na viabilidade da linhagem celular A172, *in vitro*, foi avaliado utilizando concentrações de CBD de 5, 10, 15, 20 e 30 µM por 48 horas. Os valores de viabilidade celular obtidos foram, respectivamente, cerca de 97%, 70%, 30%, 20% e 10%. O uso do clomifeno na linhagem celular A172 também foi avaliado após 48 horas de exposição, resultando em uma redução da viabilidade celular mediante o aumento da concentração. As concentrações de 5 µM, 10 µM e 15 µM resultaram em viabilidade celular de 80%, 40%, 20%, respectivamente. Já as concentrações de 20 e 30 µM apresentaram um percentual de morte celular abaixo de 5%. A CI_{50} do clomifeno foi de 11 µM. Por fim, avaliou-se o uso concomitante de CBD e clomifeno, no qual foi observada uma redução sinérgica da viabilidade com maiores concentrações. A partir da concentração de 5 µM de CBD e de 10 µM de clomifeno, a viabilidade celular foi inferior a 40% (Nathan *et al.*, 2017).

Portanto, a análise de todas as patentes que se referem aos extratos, frações e compostos isolados da planta *Cannabis* indica um grande potencial dessa planta no tratamento do glioblastoma. Os experimentos confirmaram suas diversas atividades biológicas, como citotoxicidade celular, inibição do crescimento celular e diminuição da migração e da invasão

de células cancerígenas, sendo promissor o desenvolvimento de formulações antineoplásica com a utilização dos constituintes dessa planta.

6.10.4 *Chelidonium majus*

A patente WO2016120839 trata do uso dos alcaloides berberina, quelidonina ou protopina, obtidos da planta *C. majus*, associados com o agente quimioterápico MTIC, metabólito ativo da TMZ. A combinação de cada alcaloide com MTIC aumenta a eficácia deste último, sugerindo que o uso combinado pode ser útil na redução da toxicidade do tratamento, uma vez que é possível utilizar doses menores de temozolomida para alcançar o efeito desejado (Batistoni *et al.*, 2016).

A viabilidade na linhagem celular U343 foi avaliada com o uso da berberina, tanto de forma individual quanto em combinação com MTIC. Na utilização isolada de berberina, nas concentrações de 0,465 μM , 2,154 μM e 10 μM , obteve-se, respectivamente, cerca de 90%, 83% e 60% de viabilidade celular. Com a utilização de MTIC na concentração 20 μM , obteve-se uma viabilidade celular de 70%. Já com o uso combinado de 20 μM de MTIC e berberina nas concentrações de 0,464 μM , 2,154 μM e 10 μM , a viabilidade celular foi, respectivamente, cerca de 60%, 40% e 42%, o que indica que o uso combinado foi capaz de reduzir acentuadamente a viabilidade (Batistoni *et al.*, 2016).

Ensaio utilizando fibroblastos dérmicos humanos também foram realizados com o objetivo de averiguar o nível de toxicidade de berberina e MTIC em células saudáveis. Com as concentrações de berberina 0,464 μM , 2,154 μM e 10 μM , obteve-se, respectivamente, cerca de 80%, 70% e 68% de viabilidade celular. Já com o uso de 20 μM de MTIC, a viabilidade foi cerca de 100%. O uso combinado de 20 μM de MTIC com berberina, nas concentrações de 0,464 μM , 2,154 μM e 10 μM , resultou, respectivamente, em uma viabilidade de cerca de 78%, 78% e 85%. Assim, o uso combinado de MTIC e berberina não aumentou consideravelmente a toxicidade em células saudáveis em comparação com uso individual de berberina. Ao mesmo tempo que o uso combinado apresentou maior toxicidade em células tumorais que em células saudáveis (Batistoni *et al.*, 2016).

Dessa forma, a citotoxicidade produzida em células U343 pela associação de MTIC com berberina é significativamente mais acentuada que a citotoxicidade produzida pela mesma associação no modelo de célula saudável, em comparação com os efeitos resultantes dos usos individuais de MTIC e berberina (Batistoni *et al.*, 2016).

A atividade metabólica em células U343 foi determinada com o uso de berberina, quelidonina e protonina, bem como com a utilização de MTIC. Observou-se que a administração de MTIC aumentou a atividade metabólica celular em cerca de 115% a 130%, dependendo da concentração de MTIC. Já a administração de berberina isoladamente causou um aumento na atividade metabólica, variando de 110% a 136%. Quando combinados, MTIC e berberina reduziram acentuadamente a atividade metabólica celular, com reduções de cerca de 90 a 70%. A administração de quelidonina isolada reduziu a atividade metabólica em 5 concentrações, e a combinação equimolar de MTIC e quelidonina resultou em uma redução significativa do metabolismo celular em cerca de 85% a 45%, a depender das concentrações utilizadas. Por fim, a protonina causou um ligeiro aumento na atividade metabólica em cerca de 130%, enquanto que, quando utilizada juntamente com MTIC, houve uma diminuição da atividade metabólica em cerca de 80% a 50%, a depender das concentrações testadas (Batistoni *et al.*, 2016).

Assim, os experimentos sugerem que a combinação dos alcaloides berberina, quelidonina ou protopina com MTIC aumentou a eficácia do tratamento quimioterápico. Essa combinação contribuiu para uma diminuição da toxicidade da temozolomida, por permitir o uso de concentrações menores para alcançar sua atividade terapêutica. Dessa forma, o uso combinado dessas substâncias pode representar uma estratégia promissora para melhorar a eficácia e reduzir os efeitos colaterais da TMZ no tratamento do câncer (Batistoni *et al.*, 2016).

6.10.5 *Citrullus colocynthis*

A patente ES2906476A1 refere-se à invenção de um extrato etanólico da farinha de sementes maduras de duas variedades de *C. colocynthus* (S4101 e S4102), com alto teor de polifenóis, para ser utilizado como agente antitumoral. Foram identificados os compostos bioativos citrifolinina B epímero B, quercetina, soforosídeo, tectoridina, cucurbitacina A e withangolida H, que apresentam atividade antioxidante e antiproliferativa (Pérez *et al.*, 2022b).

A CI_{50} foi determinada para os extratos das variedades S4101 e S2402, com o uso da linhagem celular de glioblastoma A172 e LN229, sendo esta última uma linhagem de glioblastoma resistente à quimioterapia. Na linhagem A172, os valores da CI_{50} foram, respectivamente, 71,02 e 25,28 $\mu\text{g/mL}$. Já na linhagem LN-229, os valores obtidos foram 32,71 e 38,82 $\mu\text{g/mL}$. A variedade S4102 apresentou maior eficácia citotóxica na linhagem A172. Já na linhagem LN-229, ambas variedades foram equipotentes (Pérez *et al.*, 2022b).

A *C. colocynthis* é uma planta típica do deserto e tem entre seus constituintes óleos essenciais, glicosídeos, flavonoides, alcaloides e ácidos graxos, responsáveis por suas atividades terapêuticas (Hussain *et al.*, 2014). Estudos científicos realizados com essa planta têm constatado atividade antibacteriana, antifúngica, antidiabética, hipoglicemiante e anticancerígena (Hameed *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2021).

Quanto a sua ação anticancerígena, um estudo demonstrou que os extratos da semente e de polpa da *C. colocynthis* são eficazes contra várias linhagens de células cancerosas, enquanto as células normais, que apresentam menor velocidade de divisão celular, são afetadas minimamente (Joshi *et al.*, 2019).

6.10.6 *Curcuma longa*

A patente CA2940470 trata de uma composição de curcumina ou curcuminoides, obtidos da planta *C. longa*, em um ou mais lipossomas para tratar glioblastoma em humanos ou em animais. Também pode ser utilizada concomitante a um agente quimioterápico para tratar o glioblastoma que se tornou resistente ao tratamento de primeira linha. Entre os quimioterápicos que podem ser utilizados estão a TMZ, o etoposídeo, a doxorrubicina, a cisplatina e o paclitaxel (Sordillo, 2017).

A inclusão de lipossomas na formulação elimina o prolongamento do intervalo QT, que é causado pela curcumina ou pelos curcuminoides quando usados isoladamente. Esse efeito adverso impede o uso intravenoso desses compostos. Assim, o desenvolvimento dessa formulação pode viabilizar a administração intravenosa segura da curcumina (Sordillo, 2017).

Nessa preparação, foi observado que as nanopartículas de curcumina aumentam a produção de ceramida na célula de glioblastoma, o que pode resultar em efeitos pró-apoptóticos, inibição da proliferação celular e supressão da formação de novos vasos sanguíneos. Isso contribui para a supressão do crescimento tumoral e aumenta a eficácia do tratamento contra o glioblastoma (Sordillo, 2017; Li; Zhang, 2016).

O uso de nanopartículas de curcumina também pode retardar o crescimento de células do glioblastoma por meio da inibição da proliferação celular e de uma redução de células-tronco tumorais (Sordillo, 2017). A presença de células-tronco tumorais geralmente resulta em um mal prognóstico, pois está associada a uma rápida progressão do câncer, resistência à terapia e maior recorrência do tumor (Afonso, 2011).

O uso associado desta preparação com um quimioterápico é justificado, pois, estudos anteriores demonstraram que a curcumina aumenta o potencial terapêutico da TMZ e do etoposídeo em linhagens de células tumorais do cérebro (Ramachandran *et al.*, 2012). Além disso, potencializa os efeitos citotóxicos da doxorrubicina e da cisplatina sobre as células de glioblastoma (Zanotto-Filho *et al.*, 2012). O paclitaxel também tem sua atividade terapêutica incrementada, quando utilizado em associação com essa preparação (Hossain; Banik; Ray, 2012).

Apesar da patente trazer todas essas informações quanto ao potencial terapêutico dessa formulação, não há referência à sua forma de obtenção, nem detalha os experimentos que foram realizados para averiguar seu efeito antineoplásico.

6.10.7 *Euphorbia lathyris*

A patente WO2021233681 refere-se a um sistema de liberação de fármacos composto por nanopartículas de fosfato de cálcio não tóxicas e biodegradáveis, carregadas com moléculas de esculetina e eufobertina obtidas através de um extrato de *E. lathyris*. Essa formulação permite que uma substância atinja seletivamente seu local de ação, sem que atinja células, órgãos ou tecidos não alvo (Pérez *et al.*, 2021b).

A esculetina faz parte da classe das cumarinas. Existem evidências da atividade antitumoral da esculetina no câncer de pulmão. Os experimentos indicam que a esculetina atenua o crescimento de células cancerígenas pulmonares através da regulação negativa dos genes direcionados ao Wnt e suprimindo o NF-kB (Zhu; Gu; Qian, 2018). Outro estudo demonstrou que a esculetina também tem ação contra células cancerígenas da próstata humana, e age induzindo a apoptose e interrompendo o ciclo celular na fase G1 (Turkekul *et al.*, 2018). Não foram encontradas referências que tratassem da atividade biológica da euforbetina.

A patente sugere que a formulação seja utilizada para o tratamento de câncer, preferencialmente colorretal, pancreático ou glioblastoma, no entanto, não descreve experimentos nem cita as melhorias obtidas com o uso de nanopartículas na formulação (Pérez *et al.*, 2021b).

6.10.8 *Opuntia ficus-indica*

A invenção do documento de patente WO2021133362 refere-se a uma preparação obtida por meio do extrato alcoólico de cladódios de *O. ficus-indica* ou frações bioativas deste,

utilizando diclorometano e etilacetato como extratores, com o objetivo de tratar glioblastoma (Nihal *et al.*, 2021).

Foi avaliada a viabilidade celular nas linhagens U87 e LN229 de glioblastoma após exposição ao extrato e frações de *O. ficus-indica*. Os compostos testados incluíram o extrato metanólico, as frações de etilacetato (EA), diclorometano (DM), além das subfrações de EA (EA-1 e EA-2) e as subfrações de DM (DM-1, DM-3, DM-4, DM-6, DM-7) (Nihal *et al.*, 2021).

Para determinar o efeito do extrato metanólico nas células U87 após 48 horas, foi realizada a análise de viabilidade celular utilizando as concentrações de 1 mg/mL, 5 mg/mL, 10 mg/mL e 50 mg/mL. Como resultado, foi observado que a taxa de viabilidade celular diminuiu mediante o aumento da concentração do extrato, tendo reduzido significativamente para 22% quando utilizado na concentração de 50 mg/mL (Nihal *et al.*, 2021).

A viabilidade celular, com a utilização das frações de EA e DM obtidas de *O. ficus-indica* nas concentrações de 1 mg/mL, 5 mg/mL, 10 mg/mL e 50 mg/mL, foi determinada utilizando as linhagens celulares U87 e LN229 (Nihal *et al.*, 2021). Nas concentrações mais baixas (1 mg/mL e 5 mg/mL), a fração EA apresentou um efeito leve nas células U87, reduzindo a viabilidade celular, respectivamente, para 80% e 60%, enquanto que a fração DM não foi capaz de reduzir a viabilidade nessas concentrações. Na concentração de 10 mg/mL, a fração EA continuou apresentando melhores resultados do que a fração DM, com menos de 40% de viabilidade celular contra 60% observados com o uso da fração DM. Na concentração de 50 mg/mL, não foram detectadas células viáveis com o uso de ambas as frações. Quanto à linhagem LN229, ambas as frações exibiram pouca atividade nas concentrações de 1 mg/mL e 5 mg/mL. Na concentração de 10 mg/mL a fração etilacetato não apresentou atividade considerável, enquanto a fração diclorometano reduziu para menos de 40% a viabilidade celular. Assim como ocorreu com a viabilidade das células U87, na concentração de 50 mg/mL, não foram detectadas células viáveis com o uso de ambos extratos (Nihal *et al.*, 2021).

Também foi determinada a viabilidade celular com a utilização das subfrações EA-1 e EA-2 sobre as células U87 e LN229, nas concentrações de 1 mg/mL, 5 mg/mL, 10 mg/mL e 50 mg/mL. Em ambas linhagens, as subfrações EA-1 e EA-2 não tiveram efeito significativo na faixa de 1 mg/mL a 10 mg/mL. Já na concentração de 50mg/mL, a subfração EA-1 foi completamente tóxica, reduzindo a viabilidade para 0-1% em células U87 e LN229, enquanto que a subfração EA-2 reduziu a viabilidade para aproximadamente 70% nas células U87 e 50% nas células LN229 (Nihal *et al.*, 2021).

Para investigar os efeitos das subfrações DM na viabilidade celular de U87 e LN229, foram utilizadas as concentrações 10 µg/mL, 100 µg/mL, 500 µg/mL e 1 mg/mL. Nas células U87, foi detectada uma diminuição significativa na viabilidade celular, especialmente na subfração DM-3, que na concentração 500 µg/mL reduziu para 49% e na concentração de 1 mg/mL reduziu para menos de 3%. Da mesma forma, nas células LN229, especialmente com o uso da subfração DM-3, houve uma diminuição significativa da viabilidade celular, obtendo-se 50% de viabilidade com o uso de 500 µg/mL e de menos de 5% com o uso de 1 mg/mL (Nihal *et al.*, 2021).

Por fim, por apresentar melhores resultados, a subfração DM-3 foi testada novamente nas células U87 e LN229 e em células de fibroblastos humanos saudáveis, utilizadas como controle no experimento. Os melhores resultados foram obtidos na concentração 500 µg/mL, pois houve uma diminuição significativa nas taxas de viabilidade das células, tendo diminuído em 49% na linhagem U87 e 50% na linhagem LN229, sem apresentar uma toxicidade considerável nas células de fibroblastos, nas quais obteve-se viabilidade de 96%. Apesar de exibir um maior efeito tóxico na concentração de 1 mg/mL em U87 e LN229, a subfração também apresentou toxicidade elevada nas células de fibroblastos. Isso indica que a subfração DM-3 tem um efeito citotóxico significativo nas células tumorais U87 e LN229, com toxicidade reduzida para células saudáveis até a concentração de 500 µg/mL. Dessa forma, DM-3 pode ser um candidato promissor em determinadas concentrações, pois possui maior seletividade contra células cancerosas, minimizando o impacto em células normais (Nihal *et al.*, 2021).

Portanto, os extratos, frações e subfrações exibiram efeitos variáveis na diminuição da viabilidade celular das linhagens U87 e LN22. Quanto maior a concentração dos extratos, frações e subfrações, maior toxicidade para essas células foi constatada.

6.10.9 *Phellodendron Amurense*, *Platycodon Grandiflorum A.*, *Rubus Coreanus* e *Scutellaria Baicalensis*

A patente US20200345802 investiga mecanismos de ação referentes a um extrato ou uma fração de pelo menos uma das plantas *P. amurense* Ruprecht, *P. grandiflorum*, *R. coreanus* e *S. baicalensis*. Os mecanismos da Platycodina, (um ativo da *P. grandiflorum*), baicalina (um ativo da *S. baicalensis*) e quercetina (um ativo da *R. coreanus*) também foram investigados (Seong, 2020).

O extrato ou uma fração de *P. grandiflorum* e a platicodina D tem atividade no tratamento do glioblastoma. Experimentos sugerem que o mecanismo de ação se relaciona à indução da expressão de receptores de lipoproteína de baixa densidade (LDLRs), através de uma ação inibidora de autofagia (Seong, 2020). A autofagia é um processo celular que promove a degradação e a reciclagem de componentes celulares danificados ou não necessários. A supressão da autofagia pode afetar a capacidade das células de se ajustarem a condições estressantes e de sobreviverem em ambientes desfavoráveis (Lee *et al.*, 2022).

Experimentos foram realizados com a utilização de extratos aquosos de 26 tipos de plantas, a fim de identificar quais deles reduziam a expressão do receptor tirosina quinase AXL nas linhagens celulares U87MG e U373MG. O nível de expressão de AXL foi confirmado por western blot. Como resultado, verificou-se que os extratos de *R. coreanus*, *S. baicalensis* ou *P. amurense* Ruprecht reduziram a espessura das bandas proteicas, inibindo ou reduzindo a expressão de AXL. Os extratos de *P. amurense* Ruprecht e *S. baicalensis* diminuíram a taxa de crescimento celular e reduziram a atividade do Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição 3 (STAT3). A atividade do STAT 3 no sistema de sinalização é reduzida no glioblastoma quando o nível de AXL é diminuído (Seong, 2020). O receptor tirosina quinase AXL pertence à família TAM e tem como ligantes o gene 6 específico para parada de crescimento (GAS6) e a proteína S (PROS1) (Seong, 2020; Rankin; Giaccia, 2016). A sinalização do receptor tirosina quinase AXL resulta em proliferação tumoral, sobrevivência, fenótipo de células-tronco cancerígenas, metástase e resistência à terapia do câncer (Rankin; Giaccia, 2016).

Adicionalmente, avaliou-se a ação de deleção de AXL com os compostos naturais baicalina (isolada da *P. amurense* Ruprecht) e quercetina (isolada da *R. coreanus*). Os resultados confirmaram que esses compostos reduzem a expressão de AXL nas células, confirmando seu potencial anticancerígeno (Seong, 2020).

Dessa forma, a patente sugere que esses compostos inibem mecanismos-chave envolvidos na proliferação e sobrevivência das células tumorais, como a expressão do receptor tirosina quinase AXL e a modulação da autofagia. Esses achados indicam que esses extratos e compostos podem ser candidatos promissores para o desenvolvimento de novas terapias contra o glioblastoma.

6.10.10 *Pleurospermum Brunonis*

A patente IN202011055559 trata da formulação de um óleo essencial de *Pleurospermum Brunonis* como inibidor eficaz do ciclo celular e agente anticâncer contra células cancerosas de glioblastoma (Srivastava et al., 2022).

Foi observado que o óleo essencial apresentou efeito citotóxico nas linhagens A172 e U87 de glioblastoma com Índice de Seletividade (IS), respectivamente, de 4,95 e 2,02, o que demonstra boa especificidade para as linhagens celular de glioblastoma (Srivastava et al., 2022).

O óleo essencial de *P. brunonis* é rico em flavonas. Estudos pré clínicos têm documentado atividades biológicas do óleo de *P. brunonis*, entre elas estão as atividades antimicrobiana, antioxidante, antiinflamatória e anticancerígena, constatadas em uma variedade de modelos celulares e animais. No entanto, há escassez de estudo em humanos, o que limita o potencial dos óleos essenciais como agentes fitoterápicos (Joshi et al., 2023).

6.10.11 *Solanum melongena*

A invenção da patente AU2021361220 trata da obtenção de um extrato etanólico de origem vegetal para ser utilizado como agente antitumoral, a partir da semente madura de *S. melongena* não desengordurada e desengordurada (Pérez et al., 2022a). Entre os fitoquímicos presentes nos extratos obtidos de diferentes variedades de *S. melongena* estão os alcaloides, flavonoides, taninos, terpenoides, esteroides e saponinas (Ahmed; Mubassara; Sultana, 2016). Nesta invenção é utilizada especificamente a semente madura da planta. Sabe-se que as sementes possuem um alto teor de polifenóis, em especial ácido gálico (Pérez et al., 2022a).

Os compostos fenólicos quando utilizados na espécie humana apresentam atividade antioxidante, antiviral, anti-inflamatória, antidiabética e anticancerígena (Xie; Wei, 2022; Yay-Syan et al., 2021). O ácido gálico é um dos ácidos fenólicos mais abundantes no reino vegetal. Entre as suas atividades biológicas estão a antimicrobiana e a anticâncer. Também age nas doenças gastrintestinais, doenças vasculares, doenças metabólicas e doenças neuropsicológicas (Kahkeshani et al., 2019).

Segundo o protocolo de extração descrito na patente, extratos etanólicos foram obtidos a partir da farinha de sementes maduras desengorduradas e não desengorduradas de quatro variedades de *S. melongena*, sendo elas S0503, S0504, S0505 e a S0506. Os extratos etanólicos das farinhas desengorduradas e não desengorduradas apresentaram valores bastante

homogêneos em relação aos polifenóis totais, com exceção da amostra S0505, a qual apresentou maior teor nos extratos etanólicos de sementes maduras desengorduradas. Foi verificado que o processo de eliminação de compostos lipídicos, além de aumentar o desempenho dos extratos funcionais, não altera ou elimina os compostos bioativos de interesse e pode contribuir na purificação do extrato funcional (Pérez *et al.*, 2022a).

Em relação ao mecanismo de ação que resulta em atividade antitumoral do extrato das sementes desengorduradas de *S. melongena*, os experimentos sugeriram que há o envolvimento e a ativação da via de caspases, tanto a intrínseca quanto a extrínseca, que causa morte celular por apoptose. Também foi verificado que o extrato ocasiona uma desordem na polimerização/despolimerização dos microtúbulos celulares (Pérez *et al.*, 2022a). A dinâmica de polimerização e despolimerização dos microtúbulos celulares é essencial para várias funções, incluindo a divisão celular, a motilidade e o transporte de proteínas e organelas (Loonge; Yeo, 2014). O envolvimento da macroautofagia, embora em menor grau, também foi observado. Além disso, foi constatada a redução da angiogênese por meio da interrupção da comunicação adequada entre as células tumorais e as células endoteliais (Pérez *et al.*, 2022a).

Foram realizados experimentos com o objetivo de avaliar a resposta antitumoral dos extratos etanólicos da farinha desengordurada e não desengordurada contra as linhagens celulares A172 e LN229 (linhagem celular de glioblastoma humano), SF-268 e SK-N-SH (linhagens celulares de glioblastoma humano resistente à quimioterapia). Houve a determinação da CI_{50} de cada extrato e os valores variaram entre 21,22 e 49,23 $\mu\text{g/mL}$. Constatou-se que ambos extratos são eficazes na inibição das células cancerígenas, no entanto, os extratos desengordurados tendem a apresentar valores mais baixos de CI_{50} que os extratos não desengordurados, sugerindo que o desengorduramento parece tornar os extratos mais eficazes (Pérez *et al.*, 2022a). Assim, apesar de ambos os extratos possuírem atividade antitumoral contra linhagens de células de glioblastoma, os extratos desengordurados parecem, em geral, ser os mais promissores (Pérez *et al.*, 2022a).

6.10.12 *Solanum paludosum*

A patente que trata da invenção que utiliza a planta *S. paludosum*, com nome popular “jurubeba-roxa”, é a BR1020170229564A2, a qual descreve um método para extrair flavonoides bioativos dos seus galhos secos a partir do extrato etanólico bruto, utilizando uma metodologia de extração padronizada por métodos cromatográficos. Foi avaliada a atividade

antitumoral por meio da viabilidade de células de glioblastoma humano e da inibição da enzima topoisomerase II- α humana (Silva *et al.*, 2019).

Especificamente, os flavonoides de interesse da invenção foram o 3,4',7,8-tetra-O-metilgossipetina (SP1), 7-O-metilcanferol (ramnocintina, SP2), 3,7-O-dimetilcanferol (kumatakenina, SP3), 3,7,4',5'-tetra-O-metilmiricetina (SP4), 3,3',4',7,8-penta-O-metilgossipetina (SP5) e 3,3',4',7-tetra-O-metilquercetina (retusin, SP7) (Silva *et al.*, 2019).

A fração etilacetato e esses flavonoides isolados foram testados para analisar o efeito antiproliferativo sobre a viabilidade do glioblastoma humano e sobre a ação da enzima topoisomerase II humana, tendo como controle comparativo a TMZ e o etoposídeo. Foi determinada a viabilidade celular e avaliadas a atividade tóxica, migratória tumoral e inibitória sobre a enzima topoisomerase II- α humana (Silva *et al.*, 2019).

A técnica de MTT foi utilizada para avaliar a atividade citotóxica e determinar o efeito máximo com a utilização dos flavonoides, da fração etilacetato, do etoposídeo e da TMZ (Silva *et al.*, 2019). Todos os compostos testados reduziram significativamente a atividade metabólica mitocondrial em todos os tempos, exceto a Sp4 em 24h. Os flavonoides Sp1, Sp2, Sp3 e Sp4 foram os que apresentaram maiores reduções, as quais ocorreram no tempo de 72h, reduzindo, respectivamente, em cerca de 45,1%, 46,5%, 46,7% e 40,5%. A fração etilacetato apresentou atividade ainda mais elevada, com redução de 61,7% (Silva *et al.*, 2019).

Foi realizado o ensaio de viabilidade celular, através da coloração com azul de tripan, utilizando SP1, SP2 e SP3 na concentração de 50 μ M, 60 μ M da fração etilacetato, 40 μ M de etoposídeo e 250 μ M de temozolomida por 24 h, 48 h e 72 h. Para realizar a contagem de células viáveis e não viáveis, utilizou-se a câmara de Neubauer. As análises sugeriram que, a partir de 48h de tratamento, todos os flavonoides inibiram de forma significativa o crescimento celular do glioblastoma, o que demonstra notória atividade antiproliferativa. Entretanto, não aumentou significativamente a quantidade de células inviáveis, o que indica um possível efeito citostático desses compostos (Silva *et al.*, 2019).

Para avaliar a atividade migratória tumoral, foi realizado o ensaio de Scratch. Neste experimento, as frações SP1, SP2 e SP3 foram testadas na concentração de 50 μ M, enquanto o etoposídeo foi utilizado a 40 μ M e a temozolomida a 250 μ M. Após 24h de tratamento, observou-se que todos os compostos, exceto a TMZ, reduziram significativamente a capacidade migratória tumoral. Observou-se ainda que nos tratamentos com etoposídeo, Sp1 e Sp2 houve um aumento da área do risco, sugerindo uma possível retração celular (Silva *et al.*, 2019).

Foi realizado um ensaio com a fração etilacetato e com os flavonoides isolados, para avaliar a atividade inibitória da enzima topoisomerase II- α humana. Foi verificado que a fração etilacetato e os flavonoides isolados apresentaram atividade inibitória sobre a enzima, inclusive, os três flavonoides ativos contra o glioblastoma (SP1, SP2 e SP3) apresentaram atividade semelhante ao etoposídeo, com o aparecimento da banda correspondente ao DNA circular, o que indica a inibição da topoisomerase II e a interferência na sua capacidade de cortar e religar o DNA de forma eficiente, fato que resulta em manutenção de estruturas de DNA circulares. Esse resultado é muito importante, pois demonstra o potencial antitumoral das amostras, que provavelmente está relacionado à inibição da topoisomerase II- α humana (Silva *et al.*, 2019).

Os inibidores de topoisomerase são amplamente utilizados na terapia do câncer (Busatto, 2019). Medicamentos quimioterápicos como etoposídeo, doxorrubicina e mitoxantrona têm como alvo a topoisomerase II. Apesar de sua eficácia anticancerígena, foi observado que o tratamento clínico com medicamentos direcionados à topoisomerase II pode resultar na terrível consequência de malignidades secundárias (Busatto, 2019).

A topoisomerase é uma enzima responsável por controlar o enrolamento e o desenrolamento do DNA durante processos celulares como replicação, transcrição e recombinação. Ela modifica a topologia do DNA, promovendo o desenrolamento dos filamentos, seu corte e posterior religamento. Os inibidores da topoisomerase II, em particular, atuam impedindo o religamento dos filamentos de DNA. Isso provoca danos ao DNA, levando à morte celular programada (apoptose) ou ao bloqueio da divisão celular, o que impede o crescimento tumoral. No contexto do câncer, os inibidores da topoisomerase são utilizados como agentes terapêuticos, pois interferem na capacidade das células cancerosas de dividir-se e proliferar (Yakkala *et al.*, 2023).

Com base nos achados apresentados, os flavonoides investigados neste estudo apresentaram uma eficácia significativa na redução da viabilidade celular do glioblastoma e na supressão da migração tumoral. Ademais, observou-se que esses compostos também exibiram atividade inibitória sobre a enzima topoisomerase II- α humana, ressaltando sua promissora contribuição na busca por novos agentes com potencial antitumoral (Silva *et al.*, 2019). Esses resultados afirmam a relevância da investigação desses compostos naturais no contexto do desenvolvimento de terapias inovadoras para o tratamento do câncer.

Dessa forma, essa prospecção tecnológica mostrou o panorama atual de inovações relacionadas a extratos, frações e isolados de plantas com atividade biológica contra o

glioblastoma. As plantas medicinais analisadas neste estudo demonstraram uma potente atividade anticancerígena, atuando por meio de efeitos citotóxicos, antiproliferativos e antiangiogênicos. Os dados experimentais descritos nas patentes evidenciaram que essas plantas exercem sua atividade antitumoral por meio de diversos mecanismos de ação, destacando-se como potenciais fontes para o desenvolvimento de novos medicamentos voltados ao tratamento do glioblastoma. A combinação sinérgica de espécies botânicas com atividade biológica contra o glioblastoma e medicamentos já utilizados no tratamento demonstrou, de forma geral, efeito benéfico, potencializando a atividade terapêutica e restringindo o crescimento das células de glioblastoma.

7 CONCLUSÃO

A caracterização do perfil das patentes revelou avanços recentes na área e identificou os principais depositantes e países que estão investindo nessa linha de pesquisa, ajudando a mapear onde está ocorrendo o desenvolvimento de terapias inovadoras. Além disso, a investigação dos possíveis mecanismos de ação das preparações extraídas de plantas forneceu perspectivas importantes, elucidando como os compostos podem atuar contra o glioblastoma.

Este estudo revelou-se importante e inédito, uma vez que não foram encontrados trabalhos anteriores de prospecção tecnológica voltados a compostos naturais com atividade contra o glioblastoma, sendo identificado apenas um estudo relacionado a compostos sintéticos.

Portanto, essa prospecção tecnológica mostrou um panorama atual de inovações relacionadas a extratos, frações e isolados de plantas com atividade biológica contra o glioblastoma, servindo como incentivo para o crescimento de pesquisas que busquem alternativas de terapias farmacológicas para um melhor prognóstico da doença. O impulso proporcionado por essa investigação abre novos horizontes para a busca de terapias inovadoras, para que em um futuro próximo o tratamento do glioblastoma seja mais eficaz e possa alcançar aumentos de sobrevida ou a tão almejada cura.

REFERÊNCIAS

- AANS - American Association of Neurological Surgeons. **Glioblastoma multiforme**. 2024. Disponível em: <https://www.aans.org/patients/conditions-treatments/glioblastoma-multiforme/>. Acesso em 09 ago. 2024.
- AFONSO, R.C.H. **Caracterização de células-tronco tumorais em glioblastoma humano**. 2011. 113 f. Dissertação (Mestrado em Anatomia Patológica) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/sus-33210>. Acesso em: 12 mar. 2024.
- AHMED, F. A.; MUBASSARA, S.; SULTANA, T. Phytoconstituents, bioactivity and antioxidant potential of some commercial brinjal (*Solanum melongena* L.) cultivars of Bangladesh. **Jahangirnagar University J. Biol. Sci.**, v. 5, n. 2, p. 41-50, 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/317534329_Phytoconstituents_bioactivity_and_antioxidant_potential_of_some_commercial_brinjal_Solanum_melongena_L_cultivars_of_Bangladesh. Acesso em: 05 mar. 2024.
- AKKARI, A. C. S.; MUNHOZ, I. P.; TOMIOKA, J.; SANTOS, N. M. B. F.; SANTOS, R. F. Inovação tecnológica na indústria farmacêutica: diferenças entre a Europa, os EUA e os países firmaemergentes. **Gest. Prod.**, v. 23, n. 2, 2016. DOI: 10.1590/0104-530X2150-15.
- ALIFIERIS, C.; TRAFALIS, D. T. Glioblastoma multiforme: pathogenesis and tratamento. **Pharmacol. Ther.**, v. 152, p.63-82, 2015. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.05.005.
- ALVAREZ-GUERRERO, A. F.; LOPEZ-REVILLA, R. Biomarkers of gliomas and their impact on diagnosis, prognosis and treatment. **Rev. Mex. Neurocienc.**, v. 22, n. 1, p 22-29, 2021. DOI: 10.24875/RMN.20000029.
- ANATOMIA PATOLÓGICA DA UNICAMP. **Oligodendroglioma**. Disponível em: <https://anatpat.unicamp.br/bineuoligodendroglioma.html>. Acesso em: 08 abr. 2025.
- ANVISA. **Registro do medicamento Vitrakvi (sulfato de larotrectinibe)**. 2019. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351566250201896/?nomeProduto=Vitrakvi>. Acesso em: 16 abr. 2024.
- ANVISA. **Orientações sobre o uso de fitoterápicos e plantas medicinais**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/orientacoes-sobre-o-uso-de-fitoterapicos-e-plantas-medicinais.pdf>. Acesso em: 24 jun. 2024.
- ARMENTO, A.; EHLERS, J.; SCHOTTRL, S.; NAUMANN, U. Molecular Mechanisms of Glioma Cell Motility. In: DE VLEESCHOUWER, S. (org.). **Glioblastoma**. Brisbane: Codon Publications, 2017. DOI: 10.15586/codon.glioblastoma.2017.ch5.
- ARNST, J. When taxol met tubulin. **JBC**, v. 295, n. 41, p. 13994-13995, 2020. DOI: 10.1074/jbc.CL120.015923.

ATKINSON, R. D. Understanding the U.S. National Innovation System. **The information technology & innovation foundation**, p.1-27, 2014. DOI: 10.2139/ssrn.3079822.

AWOSIKA, A. O.; FARRAR, M. C.; JACOBS, T. F. Paclitaxel. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**, 2025. PMID: 30725602.

BADCOCK, J. Coronavírus: por que a Espanha enfrenta nova onda de infecções após quarentena rigorosa. **BBC News Brasil**: 2020. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/internacional-53861481>. Acesso em: 30 jan. 2025.

BAILLY, C. Etoposide: A rider on the cytokine storm. **Cytokine**, v. 168, 2023. DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156234.

BASTOS, A. P. S. B.; SILVA JUNIOR, B. A.; GONÇALVES, F. G. A.; MOUSINHO, A. R. P.; VAL, H. M. C.; AGUIAR, L. N. O.; FUENTES, H. B.; MARTINS, T. A.; BATISTAS, R. C. R.; RODRIGUES, L. A. C.; MARGOTTO, L. B. P.; MORAIS, F. G. M.; SANTANA, E. G.; ALMEIDA, R. A.; SILVA, F. B. F. Fatores prognósticos para glioblastoma e sua relação com a sobrevida global de seus portadores. **Revista CPAQV – Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida**, v. 16, n. 2, p. 2, 2024. DOI: 10.36692/V16N2-11R.

BATISTA, J. E. S.; SILVA, V. S., KLAMT, F. O uso de modelos celulares 3d de esferoides tumorais como uma plataforma alternativa pré-clínica entre o cultivo de células em monocamadas e o uso de modelos animais na pesquisa e triagem de novas terapias anticâncer. In: SILVA, E. **Principais temas da pesquisa em ciências biológicas 2**, capítulo 4, p. 53-61. Ponta Grossa: Atena, 2023.

BATISTA NETTO, J.; SILVA, T. F.; NASCIMENTO, G. V. F. Glioblastoma: patogênese e tratamento. Revisão da literatura. **J. Bras. Neurocirur.**, v. 30, n. 3, p. 233-243, 2019. DOI: 10.22290/jbnc.v30i3.1845.

BATISTONI, R.; BIANUCCI, A. M. P; FERRARI, A.; MADAU, P.; LUBINU, G.; MARRACI, S.; NATALI, M.; PURICELLI, G. Combination anticancer endowed with antitumor activity, comprising alkaloids of *Chelidonium majus*. Patent: WO2016120839. **International Society for Drug Development S.R.L.**; 2016. Disponível em: https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2016120839&_cid=P12-M66WRN-75666-4. Acesso em: 08 jan. 2025.

BERTE, N.; LOKAN, S.; EICH, M.; KIM, E.; KAINA, B. Artesunate enhances the therapeutic response of glioma cells to temozolomide by inhibition of homologous recombination and senescence. **Oncotarget.**, v. 7, p. 67235-67250, 2016. DOI: 10.18632/oncotarget.11972.

BOCCELLATO, C.; REHM, M. Glioblastoma, from disease understanding towards optimal cell-based *in vitro* models. **Cell Oncol.**, v. 45, p. 527-541, 2022. DOI: 10.1007/s13402-022-00684-7.

BRASIL. **Lei n.º 10.973, de 2 de dezembro de 2004.** Dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 3 dez. 2004. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2004/lei/110.973.htm. Acesso em: 15 nov. 2023.

BRASIL. **Lei nº 11.196, de 21 de novembro de 2005.** Institui o Regime Especial de Tributação para a Plataforma de Exportação de Serviços de Tecnologia da Informação - REPES, o Regime Especial de Aquisição de Bens de Capital para Empresas Exportadoras - RECAP e o Programa de Inclusão Digital; dispõe sobre incentivos fiscais para a inovação tecnológica [...]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 21 nov. 2005. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2004/lei/110.973.htm. Acesso em: 15 nov. 2023.

BRASIL. **Lei nº 13.243, de 11 de janeiro de 2016.** Dispõe sobre estímulos ao desenvolvimento científico, à pesquisa, à capacitação científica e tecnológica e à inovação e altera leis. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 11 jan. 2016. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2016/Lei/L13243.htm. Acesso em: 21 jul. 2024.

BRASIL. **Lei n.º 11.196, de 2 de dezembro de 2004.** Institui o Regime Especial de Tributação para a Plataforma de Exportação de Serviços de Tecnologia da Informação - REPES, o Regime Especial de Aquisição de Bens de Capital para Empresas Exportadoras - RECAP e o Programa de Inclusão Digital; dispõe sobre incentivos fiscais para a inovação tecnológica; altera leis. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 21 nov. 2005. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2005/lei/111196.htm. Acesso em: 31 jul. 2024.

BRIGLIADORI, G.; FOCA, F.; DALL'AGATA, M.; RENGUCCI, C.; MELEGARI, E.; SERENELLA, C.; AMADORI, D.; CALISTRI, D.; FAEDI, M. Defining the cutoff value of MGMT gene promoter methylation and its predictive capacity in glioblastoma. **J. Neurooncol.**, v. 128, n. 2, p. 333–339, 2016. DOI: 10.1007/s11060-016-2116-y.

BYRNE, K. F.; PAL, A.; CURTIN, J. F.; STEPHENS, J. C.; KINSELLA, G. K. G-protein-coupled receptors as therapeutic targets for glioblastoma. **Drug Discov Today**, v. 26, n. 12, p. 2858-2870, 2021. DOI: 10.1016/j.drudis.2021.07.008.

BYUN, Y. H.; HÁ, J.; KANG, H.; KEE, P. C.; JUNG, K. W.; YOO, H. Changes in the Epidemiologic Pattern of Primary CNS Tumors in Response to the Aging Population: An Updated Nationwide Cancer Registry Data in the Republic of Korea. **JCO Glob Oncol.**, v. 10, 2024. DOI: 0.1200/GO.23.00352.

BUAINAIN, A. M.; SOUZA, R. F. **Propriedade Intelectual e Desenvolvimento no Brasil.** Associação Brasileira da Propriedade Intelectual. Rio de Janeiro: Idea D, 2019. Disponível em: <https://www.eco.unicamp.br/images/publicacoes/Livros/docentes/antonio-buainain/propriedade-intelectual-e-desenvolvimento-no-brasil.pdf>. Acesso em: 24 jul. 2024.

BUSSATO, F. F. **Relação entre as vias de reparo de quebras duplas e excisão de nucleotídeos em resposta às lesões induzidas por inibidores de Topoisomerase 2**. 2019. 156 f. Dissertação (Doutorado em biologia celular e molecular) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2019. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/203950>. Acesso em: 15 mar. 2024.

CALINESCU, A. A.; KAUSS, M. C.; SULTAN, Z.; AL-HOLOU, W. N.; O'SHE, S. K. Stem cells for the treatment of glioblastoma: a 20- year perspective. **CNS Oncol.**, v. 10, n. 2, 2021. DOI: 10.2217/cns-2020-0026.

CAVALCANTE, P. L. Governança da política de inovação no Brasil e nos EUA: uma abordagem comparada. **IX Encontro Brasileiro de Administração Pública**. Sociedade Brasileira de Administração Pública. ISSN: 2594-5688. 2022. Disponível em: <https://sbap.org.br/ebap-2022/436.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2024.

CELLBITEC. **Cellbitec Biopharma Division**. 2023. Disponível em: <https://www.cellbitec.com/>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

CHA, G. D.; KANG, T.; BAIK, S.; KIM, D.; CHOI, S. H.; HYEON, T.; KIM, D. Advances in drug delivery technology for the treatment of glioblastoma multiforme. **J. Control. Release**, v. 328, p. 350-367, 2020. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.09.002.

CHAKRABORTY, A. J.; MITRA, S.; TALLEI, T. E.; TAREQ, A. M.; NAINU, F.; CICIA, D.; DHAMA, K.; EMRAN, T. B.; SIMAL-GANDARA, J.; CAPASSO, R. Bromelain a Potential Bioactive Compound: A Comprehensive Overview from a Pharmacological Perspective. **Life (Basel)**, v. 11, n. 4, p.317, 2021. DOI: 10.3390/life11040317.

CIONI, C.; TASSI, M.; MAROTTA, G.; MUGNAINI, C.; CORELLI, F.; ANNUNZIATA, P. A Novel Highly Selective Cannabinoid CB2 Agonist Reduces *in vitro* Growth and TGF-beta Release of Human Glial Cell Tumors. **Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.** v. 19, n. 3, p. 206-214, 2019. DOI: 10.2174/1871524919666190923154351.

CITTI, C.; PACCHETTI, B.; VANDELLI, M. A.; FORNI, F.; CANNAZZA, G. Analysis of cannabinoids in commercial hemp seed oil and decarboxylation kinetics studies of cannabidiolic acid (CBDA). **J. Pharm. Biomedical Anal.**, v. 149, p. 532-540, 2018. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.11.044.

CLOSS, L. Q.; FERREIRA, G. C. A transferência de tecnologia universidade-empresa no contexto brasileiro: uma revisão de estudos científicos publicados entre os anos 2005 e 2009. **Gest. Prod.**, São Carlos, v.19, n.2, p.419-432, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/gp/a/Z4Xqfg7djc7KfrgBcmdfLjF/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 25 out. 2023.

COCO, E.; SCALTRITI, M.; DRILON, A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. **Nat. Rev. Clin. Oncol.**, v. 15, n. 12, p. 731-747, 2018. DOI: 10.1038/s41571-018-0113-0.

CRAWFORD, S. **Formulations Comprising Extracts From Primitive Plant Species (Mosses, Ferns and Lichens) to Treat and Prevent Cancers**. Patent: US2013330372.

Southern Connecticut State University; 2013. Disponível em:

https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=US95571634&_cid=P12-M66QVT-13901-5. Acesso em: 15 out. 2023.

DARKO, M. O.; AMUAH, J. E.; KELLY, J. J. P. Surgical Resection of Anterior and Posterior Butterfly Glioblastoma. **World Neurosurg.**, v. 110, p. 612-620, 2018. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.11.059.

DEHELEAN, C. A.; MARCOVICI, I.; SOICA, C.; MIOC, M.; CORICOVAC, D.; IURCIUC, S. CRETU, OM.; PINZARU, I. Plant-Derived Anticancer Compounds as New Perspectives in Drug Discovery and Alternative Therapy. **Molecules**, v. 26, n.4, 2021. DOI: 10.3390/molecules26041109.

DIEZ, G. V.; PASTOR, M. G.; LORENTE, M.; TORRES, S.; RODRIGUEZ, F. **Anti-tumoural effects of cannabinoid combinations**. Patent: SG191644. Otsuka Pharmaceutical Co.,Ltd., GW Pharma Limited; 2013. Disponível em:

https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=SG105962099&_fid=SG105962099. Acesso em: 21 out. 2023.

DIEZ, G. V.; PASTOR, M. G.; LORENTE, M.; TORRES, S.; RODRIGUEZ, F. **Cannabinoids in combination with non-cannabinoid chemotherapeutic agents (E.G. SERM or Alkylating agents)**. Patent: SG191643. Otsuka Pharmaceutical Co.,Ltd., GW Pharma Limited; 2013. Disponível em:

https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=SG105962098&_cid=P12-M66KNX-22387-5. Acesso em: 21 out. 2023.

DOMINO, J. S.; ORMOND, R.; GERMANO, I. M.; SAMI, M.; RYKEN, T. C.; OLSON, J. J. Cytorreductive surgery in the treatment of newly diagnosed glioblastoma in adults: a systematic review and update of evidence-based clinical practice guidelines. **J. Neurooncol.**, v. 150, n. 2, p. 121-142, 2020. DOI: 10.1007/s11060-020-03606-5.

DRUMM, M. R.; DIXIT, K. S.; GRIMM, S.; KUMTHEKAR, P.; LUKAS, R. V.; RAIZER, J. J.; STUPP, R.; CHHEDA, M. G.; KAM, K. L.; MCCORD, M.; SACHDEV, S.; KRUSER, T.; STEFFENS, A.; JAVIER, R.; MCCORTNEY, K.; HORBINSKI, C. Extensive brainstem infiltration, not mass effect, is a common feature of end-stage cerebral glioblastomas. **Neuro. Oncol.**, v. 22, n. 4, p. 470-479, 2020. DOI: 10.1093/neuonc/noz216.

EFFERTH T, SCHÖTTLER U, KRISHNA S, SCHMIEDEK P, WENZ F, GIORDANO FA. Hepatotoxicity by combination treatment of temozolomide, artesunate and Chinese herbs in a glioblastoma multiforme patient: case report review of the literature. **Arch. Toxicol.**, v. 91, n. 4, p 1833-1846, 2017. DOI: 10.1007/s00204-016-1810-z.

ELSOHLY, M. A.; RADWAN, M. M.; GUL, W.; CHANDRA, S.; GALAL, A. Phytochemistry of *Cannabis sativa* L. **Prog. Chem. Org. Nat. Prod.**, v. 103. n. 1, p. 1-36, 2017. DOI:10.1007/978-3-319-45541-9_1.

ESPANHA. La Universidad hoy. **Universidad de Granada**. Disponível em: <https://www.ugr.es/universidad/historia/la-universidad-hoy>. Acesso em: 18 mar. 2024.

ETZKOWITZ, H. The Triple Helix—University-Industry-Government relations: A laboratory for knowledge based economic development. **EASST Review**, v. 14, n.1, p. 14-19, 1995. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/241858820_The_Triple_Helix_-_University-Industry-Government_Relations_A_Laboratory_for_Knowledge_Based_Economic_Development. Acesso em: 10 dez. 2023.

FEITOZA, L. Q.; TERRA, F. S.; GRASSELLI, C. S. M. Medicinal Plants and their Compounds with Therapeutic Potential in the Treatment of Cancer: an Integrative Review. **Rev. Bras. Cancerol.**, v. 67, n. 1, 2021. DOI: 10.32635/2176-9745.rbc.2021v67n1.1114.

FIFE, C. M.; MCCARROLL, J. A.; KAVALLARIS, M. Movers and shakers: cell cytoskeleton in cancer metastasis. **Br. J. Pharmacol.**, v. 171, n. 24, p. 5507-5523, 2014. DOI: 10.1111/bph.12704.

FLOREA, A. M.; BUSSELBERG, D. Cisplatin as an anti-tumor drug: A review. **Curr. Med. Chem.**, v. 18, n.4, p. 486-495, 2011. DOI: 10.3390/cancers3011351.

FULORIA, S.; MEHTA, J.; CHANDEL, A.; SEKAR, M.; RANI, N. N. I. M.; BEGUM, Y.; SUBRAMANIYAN, V.; CHIDAMBARAM, K.; THANGAVELU, L.; NORDIN, R.; WU, Y. S.; SATHASIVAM, K. V.; LUM, P. T.; MEENAKSHI, D. U.; KUMARASAMY, V.; AZAD, A. K.; FULORIA, N. K. Uma revisão abrangente sobre o potencial terapêutico da *Curcuma longa* Linn. em relação ao seu principal constituinte ativo, a curcumina. **Frente. Pharmacol.**, v. 13, 2022. DOI: 10.3389/fphar.2022.820806.

FUNAKOSHI, Y.; HATA, N.; KUGA, D.; HATAE, R.; SANGATSUDA, Y.; FUJIOKA, Y.; TAKIGAWA, K.; MIZOGUCHI, M. Update on Chemotherapeutic Approaches and Management of Bevacizumab Usage for Glioblastoma. **Pharmaceuticals (Basel)**, v. 13, n. 12, 2020. DOI: 10.3390/ph13120470.

GARNIER, D.; RENOULT, O.; ALVES-GUERRA, M. C.; PARIS, F.; PECQUEUR, C. Glioblastoma stem-like cells, metabolic strategy to kill a challenging target. **Front. Oncol.**, v. 9, n. 118. 2019. DOI: 10.3389/fonc.2019.00118.

GAUTAM, M.; GABRANI, R. **Synergistic effect of temozolomide and phytocompound in human glioblastoma cell lines**. Patent: IN201911047575. Jaypee Institute of Information Technology; 2021. Disponível em: https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=IN339085812&_cid=P20-LQZ8R3-90342-1. Acesso em: 10 jan. 2024.

GOMES, S. R.; PEREIRA, I.; CASTRO, R.; MOTTA DOS ANJOS, J. L. Correlação entre estado cognitivo e independência funcional em indivíduos com neoplasia cerebral. **Dial. poss.**, v. 22, n. 1, p. 256-271, 2023. Disponível em: <https://revista.grupofaveni.com.br/index.php/dialogospossiveis/article/view/1533/882>. Acesso em: 07 jul. 2024.

GRECH, N.; DALLI, T.; MIZZI, S.; MEILAK, L.; CALLEJA, N.; ZRINZO, A. Rising Incidence of Glioblastoma Multiforme in a Well-Defined Population. **Cureu**, v. 12, n. 5, 2020. DOI: 10.7759/cureus.8195.

GW PHARMACEUTICALS. **Annual Report an Accounts 2018**. Disponível em: <https://www.annualreports.com/Company/gw-pharmaceuticals-plc>. Acesso em: 18 nov. 2023.

HAMEED, B.; ALI, Q.; HAFEEZ, M. M.; MALIK., A. Antibacterial and antifungal activity of fruit, seed and root extracts of *citrullus colocynthis* plant. **Biol. Clin. Sci. Res. J.**, v. 33, 2020. DOI: 10.47264/bcsrj0101033.

HAN, Q. W.; SHAO, Q. H.; WANG, X. T.; MA, K.; CHEN, N.; YUAN, Y. CB2 receptor activation inhibits the phagocytic function of microglia through activating ERK/AKT-Nurr1 signal pathways. **Acta Pharm. Sin.**, v. 24, p. 2253-2266, 2022. DOI: 10.1038/s41401-021-00853-8.

HANSENCLEVER, L.; PARANHOS, J.; COSTA, C. R.; VIEIRA, D. A indústria de fitoterápicos brasileira: desafios e oportunidades. **Ciênc. e Saúde Colet.**, v. 22, n. 8, p. 2559-2568, 2017. DOI: 10.1590/1413-81232017228.29422016.

HUSSAIN, A. I.; RATHORE, H. A.; SATTAR, M. Z.; CHATHA, S. A.; SARKER, S. D.; GILANI, A. H. *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad (fruta da maçã amarga): uma revisão de sua fitoquímica, farmacologia, usos tradicionais e potencial nutricional. **J. Ethnopharmacol.**, v. 155, v. 1, p. 54–66, 2014. DOI:10.1016/j.jep.2014.06.011.

HATANO, K. I.; TAKAHASHI, K.; TANOKURA, M. BROMELAIN, Bromelín, a Bromelain Inhibitor from Pineapple Stem: Structural and Functional Characteristics. **Protein Pept. Lett.**, v. 25, n. 9, p. 838–852, 2018. DOI: 10.2174/0929866525666180821115432.

HIKISZ, P.; BERNASINSKA-SLOMCZEWSKA, J. Beneficial Properties of Bromelain. **Nutrients**, v. 13, n. 12, p. 4313, 2021. DOI: 10.3390/nu13124313.

HOSSAIN, M. M.; BANIK, N. K.; RAY, S. K. Synergistic anti-cancer mechanisms of curcumin and paclitaxel for growth inhibition of human brain tumor stem cells and LN18 and U138MG cells. **Neurochem. Int.**, v. 61, p. 1102-1111, 2012. DOI: 10.1016/j.neuint.2012.08.002.

INPI. **Ranking depositantes residentes - 2023**. 2024.a. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/central-de-conteudo/noticias/RankingdeDepositantesResidentes2023.pdf>. Acesso em: 18 jul. 2024.

INPI. **Classificação de patentes**. 2024.b. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/classificacao>. Acesso em: 12 ago. 2024.

INCA. **Câncer do sistema nervoso central**: versão para Profissionais de Saúde. 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-sistema-nervoso-central/profissional-de-saude>. Acesso em: 18 Dez 2021.

JANJUA, T. I.; REWATKAR, P.; AHMED COX, A.; SAEED, I.; MANSFELD, F. M.; KULSHRESHTHA, R.; KUMERIA, T.; ZIEGLER, D. S.; KAVALLARIS, M.; MAZZIERI, R.; POPAT, A. Frontiers in the treatment of glioblastoma: Past, present and emerging. **Adv. Drug deliv. Rev.**, v. 171, p. 108-138, 2021. DOI: 10.1016/j.addr.2021.01.012.

JOSHI, G.; KAUR, J.; SHARMA, P.; KAUR, G.; BHANDARI, Y.; KUMAR, R.; SINGH, S. p53-mediated anticancer activity of *citrullus colocynthis* Extracts. **Nat. Prod. J.**, v.9, n.4, p. 303-311, 2019. DOI: 10.2174/2210315509666181203114329.

JOSHI, R. K.; LAURINDO, L. F.; ARAÚJO, A. C.; RODRIGUES, V. D.; BARBALHO, S. M. Essential Oil Composition, Biological Activities and EthanoPharmacological Potential of Genus *Pleurosporum*: An Updated Overview. **Rec. Agric. Food. Chem.**, v. 3, n.2, 2023. DOI: 10.25135/rfac.18.2308.2879.

KAHKESHANI, N.; FARZAEI, F.; FOTOUHI, M.; ALAVI, S. S.; BAHRAMSOLTANI, R.; NASERI, R.; MOMTAZ, S.; ABBASABADI, Z.; RAHIMI, R.; FARZAEI, M. H.; BISHAYEE, A. Pharmacological effects of gallic acid in health and diseases: A mechanistic review. **Iran J. Basic Med. Sci.**, v. 22, n. 3, p. 225–237, 2019. DOI: 10.22038/ijbms.2019.32806.7897.

KARPINSKA, A.; MAGIERA, G.; KWAPISZEWSKA, K. Cellular uptake of Bevacizumab in Cervical and Breast Cancer Cells Revealed by Single-Molecule Spectroscopy. **J. Phys. Chem. Lett.**, v. 14, v. 5, p. 1272-1278, 2023. DOI: 10.1021/acs.jpcclett.2c03590.

KELLER, B.; WOULFE, J. Astrocytoma IDH mutant CNS WHO grade 3. **MyPathologyReport.ca**. 2023. Disponível em: Astrocytoma IDH mutant CNS WHO grade 3. Acesso em: 08 abr. 2025.

KHAN, I.; MAHFOOZ, S.; HATIBOGLU, M. A. Herbal Medicine for Glioblastoma: Current and Future Prospects. **Med. Chem.**, v. 16, n. 8, p. 1022-1043, 2020. DOI: 10.2174/1573406416666200130100833.

KIM, B.; JUNG, N.; LEE, S.; SOHNG, J. K.; JUNG, H. J. Apigenin inhibits cancer stem cell-like phenotypes in human glioblastoma cells via suppression of c-met signaling. **Phyther Res.**, v. 30, n. 11, p. 1833–1840, 2016. DOI: 10.1002/ptr.5689.

KOLTAI, H.; KAPULNIK, Y.; NAMDAR, D.; MAZUZ, M.; LAISH, I.; NAFTALI, T. **Compositions and methods for treating câncer**. Patent: WO2018163164. The State of Israel, Ministry of Agriculture & Rural Development; 2018. Disponível em: https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2018163164&_cid=P12-M66QVT-13901-3. Acesso em: 25 jan. 2024.

KOLTAI, H.; NURIT, S.; HADAR, P. **Compositions and methods for the treatment of câncer**. Patent: EUA20240165135A1. The State of Israel, Ministry of Agriculture e Rural development; 2024. Disponível em: <https://ppubs.uspto.gov/pubwebapp/>. Acesso em: 05 jan. 2025.

KOVALCHUK, O.; KOVALCHUK, I. Cannabinoids as anticâncer therapeutic agentes. **Cell Cycle**, v. 19, n. 9, p. 961–989, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1080/15384101.2020.1742952>.

- LALONDE, J.; ALURAL, B.; WALCZYK-MOORADALLY, A. H.; HOLBORN, J. **Cannabis-derived flavonoids and related methods**. Patent: WO2023141695. Canurta Inc; 2023. Disponível em: https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2023141695&_cid=P20-LQZ8R3-90342-1. Acesso em 15 jan. 2024.
- LEE, S. Y. Temozolomide resistance in glioblastoma multiforme. **Genes Dis.**, v. 3, n. 3, p. 198-210, 2016. DOI: 10.1016/j.gendis.2016.04.007.
- LEE, E. J.; YANG, J. H.; CHOI, J. G.; CHUNG, H. S. Augmented Antitumor Effect of Unripe *Rubus coreanus* Miquel Combined with Oxaliplatin in a Humanized PD-1/PD-L1 Knock-In Colorectal Cancer Mouse Model. **Cells.**, v. 11, n. 18, p.2876, 2022. DOI: 10.3390/cells11182876.
- LI, Q.; MUNAWAR, M.; SAID, M.; SHEN, J.; KHAN, M. S.; NOREEN, S.; ALAGAWANY, M.; NAVEED, M.; MADNI, A.; LI, C. *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad (Bitter Apple Fruit): Promising Traditional Uses, Pharmacological Effects, Aspects, and Potential Applications. **Front. Pharmacol.**, v. 12, 2021. DOI: 10.3389/fphar.2021.791049.
- LI, F.; ZHANG, N. Ceramide: Therapeutic Potential in Combination Therapy for Cancer Treatment. **Curr. Drug Metab.**, v. 17, n. 1, p. 37-51, 2016. DOI: 10.2174/1389200216666151103120338.
- LIU, C. S.; ZHENG, Y. R.; ZHANG, Y. F.; LONG, X. Y. Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability. **Fitoterapia**, v. 109, p. 274-82, 2016. DOI: 10.1016/j.fitote.2016.02.001.
- LOONGE, H. H.; YEO, W. Microtubule-targeting agents in oncology and therapeutic potential in hepatocellular carcinoma. **Onco. Targets Ther.**, v. 7, p. 575-585, 2014. DOI: 10.2147/OTT.S46019.
- LOUIS, D. N.; PERRY, A.; REIFENBERGER, G.; VON DEIMLING, A.; FIGARELLA-BRANGER, D.; CAVENEE, W. K.; OHGAKI, H.; WIESTLER, O. D.; KLEIHUES, P.; ELLISON, D. W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary. **Acta Neuropathol.**, v. 131, n. 6, p. 803–820, 2016. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- LOUIS, D. N.; PERRY, A.; WESSELING, P.; PIRRALHO, D. J.; CREE, I. A.; FIGARELLA-BRANGER, D.; HAWKINS, C.; NG, H. K.; PFISTER, S. M.; REIFENBERG, G.; SOFFIETI, R.; DEIMLING, A. V.; ELLISON, D. W. The 2021 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary. **Neuro Oncol.**, v. 23, n. 8, p. 1231-1251, 2021. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
- LUAN, X. Z.; WANG, H. R.; XIANG, W.; LI, S. J.; HE, H.; CHEN, L. G. Extracranial multiorgan metastasis from primary glioblastoma: a case report. **World J. Clin. Cases.**, v. 9, n. 33, p. 10300–10307, 2021. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i33.10300.
- MA, R.; TAPHOORN, M. J. B.; PLAHA, P. Advances in the management of glioblastoma. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.**, v. 92, n. 10, p. 1103-1111, 2021. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325334.

MAMEDE, M.; RITA, L. P. S.; OLIVEIRA SÁ, E. M.; RADAELI, V.; GADELHA, D. P.; SOUZA JÚNIOR, C. C.; UGGIONI, N. Sistema nacional de inovação: uma análise dos sistemas na Alemanha e no Brasil. **Rev. Gest. Tecnol.**, v. 6, n. 4, p. 6-25, 2016. DOI: 10.22279/navus.2016.v6n4.p06-25.389.

MANRÍQUEZ, L. A. T. Tese. **Evaluación de variantes histológicas y características microscópicas de riesgo em casos de glioblastoma**. 2021. 24 f. Tese (especialidad en medicina - anatomia patológica) - Facultad de Medicina. Hospital General de México “Dr Eduardo Liceaga”, México, 2021. Disponível em : <https://ru.dgb.unam.mx/bitstream/20.500.14330/TES01000817137/3/0817137.pdf>. Acesso em: 22 jul. 2024.

MANSOURI, A.; HACHEM, L. D.; MANSOURI, S.; NASSIRI, F.; LAPIERRE, N. J.; XIA, D.; LINDEMAN, N. I.; WEN, P. Y.; CHAKRAVARTI, A.; MEHTA, M. P.; HEGI, M. E.; STUPP, R.; ALDAPE, K. D.; ZADEH, G. MGMT promoter methylation status testing to guide therap for glioblastoma: refining the approach based on emerging evidence and current challenges. **Neuro Oncol.**, v. 21, n. 2, p. 167–178, 2019. DOI: 10.1093/neuonc/noy132.

MARCA, L.; SILVA FILHO, E. J. O.; BERTOL, M. E.; FRITZ FILHO, L. F.; CRUZ, C. M. L. Estruturalismo latino-americano e complexidade econômica: uma análise comparativa da estrutura produtiva do Japão, Coreia do Sul, Cingapura e Brasil. **Rev. Teor. Evid. Econ.**, v. 27, n. 56, p. 7-32, 2021. DOI: 10.5335/rtee.v27i56.11760.

MCPHAIL, A.T.; TAYLOR, H.L.; WALL, M.E.; COGGON, P.; WANI, M.C. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of Taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 243, p. 2325–2327, 1971. DOI: 10.1021/ja00738a045.

MEIRI, D.; BESSER, E.; LEWITUS, G. M.; BERMAN, P. Cannabinoids Pharmaceutical compositions comprising same and uses thereof. Patent: WO2022101917. **Technion Research and Development Foundation Limited.**; 2022. Disponível em: https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2022101917&_cid=P12-M66WRN-75666-1. Acesso em: 05 jan. 2025.

MIAN, S. Y.; NAMBIAR, A.; KALIAPERUMAL, C. Phytotherapy for the Treatment of Glioblastoma: A Review. **Front Surg.**, v. 25, n. 9, 2022. DOI: 10.3389/fsurg.2022.844993.

MINEIRO, A. A. C.; SOUZA, D. L.; VIEIRA, K. C.; CATRO, C. C.; BRITO, M. J. Da hélice tripla a quintupla: uma revisão sistemática. **Rev. Econ. e Gest.**, v. 18, n. 51, p. 77-93, 2018. DOI: 10.5752/P.1984-6606.2018v18n51p77-93.

MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÕES. **Patentes - EPO - Escritório Europeu**. 2022. Disponível em: https://antigo.mctic.gov.br/mctic/opencms/indicadores/detalhe/Patentes/EPO/6_3_13.html. Acesso em: 30 jan. 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes diagnósticas e terapêuticas de tumor cerebral no adulto**. Brasília – DF, 2020. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/20201218_pcdt_tumor_cerebral_em_adulto_isbn.pdf. Acesso em: 10 mar. de 2024.

MONTECUCCO A, ZANETTA F, BIAMONTI G. Molecular mechanisms of etoposide. **Excli J.** v. 14, p. 95-108, 2015. DOI: 10.17179/excli2015-561.

MOREIRA, S. V. O sistema de pesquisa e de inovação da Alemanha. **Radar**, v. 42, 2015. Disponível em: <https://www.ipea.gov.br/portal/radar/temasradar/politicas-publicas2/14491-o-sistema-de-pesquisa-e-de-inovacao-na-alemanha>. Acesso em 08 abr. 2025.

NAEEM, A.; HU, P.; YANG, M.; ZHANG, J.; LIU, Y.; ZHU, W.; ZHENG, Q. Natural Products as Anticancer Agents: Current Status and Future Perspectives. **Molecules**, v. 27, n.23, 2022. DOI: 10.3390/molecules27238367.

NAGAO, A. C. **Estudo traz os dez países que mais produzem medicamentos**. 2024. Disponível em: <https://panoramafarmaceutico.com.br/paises-paises-que-mais-produzem-medicamentos/> Acesso em 09 fev. 2025.

NATHAN, I; UPPALAPATI, L. N.; VOGEL, Z.; GERALNIK, A. J. Compositions comprising cannabidiol and second therapeutic agents for the treatment of câncer. Patent: WO2017072773. **Jay Pharma Inc.**; 2017. Disponível em: https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2017072773&_cid=P12-M66WRN-75666-4. Acesso em: 26 jan. 2025.

NICOLAOU, K.C.; YANG, Z.; LIU, J.J.; UENO, H.; NANTERMET, P.G.; GUY, R.K.; CLAIBORNE, C.F.; RENAUD, J.; COULADOUROS, E.A.; PAULVANNAN, K. et al. Total synthesis of Taxol. **Nature**, v. 367, p. 630–634, 1994. DOI: 10.1038/367630a0.

NIHAL, K.; EVREN, O. M.; ESRA, K. A.; CIÇEK, P. D.; DAMLA, U. **Use of specific fractions obtained from the cladodes of *opuntia ficus-indica* plant for treating câncer**. Patent: WO2021133362. Istanbul Medipol Universitesi; 2021. Disponível em: https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2021133362&_cid=P12-M66UXH-24770-1. Acesso em: 15 jan. 2024.

NIKOLETOPOULOU, V.; MARKAKI, M.; PALIKARAS, K.; TAVERNARAKIS, N. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1833, n.1, p. 3448-3459, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2013.06.001>.

OHMURA, K.; TOMITA, H.; HARA, A. Peritumoral edema in gliomas: a review of mechanisms and management. **Biomedicines**, v. 11, n. 10, 2023. DOI: 10.3390/biomedicines11102731.

OMS. Classification of Tumours Editorial Board. **Central Nervous System Tumours**. WHO Classification of Tumours. 5th ed. Volume 6. International Agency for Research on Cancer; Lyon, eFrance: 2021. Disponível em: <https://publications.iarc.fr/601>. Acesso em: 20 mar. 2024.

ORTIZ, R.; PERAZZOLI, G.; CABEZA, L.; JIMÉNEZ-LUNA, C.; LUQUE, R.; PRADOS, J.; MELGUIZO, C. Temozolomide: na updated overview of resistance mechanisms, nanotechnology advances and clinical applications. **Curr Neuropharmacol.**, v. 19, n. 4, p. 513-537, 2021. DOI: 10.2174/1570159X18666200626204005.

OSTROM, Q. T.; PATIL, N.; CIOFFI, G.; WAITE, K.; KRUCHKO, C.; BARNHOLTZ-SLOAN, J. S. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017. **Neuro Oncol.**, v. 22, 12 Suppl 2, p. 1-96, 2020. DOI: 10.1093/neuonc/noaa200.

OSTROM, Q. T.; GITTLEMAN, H.; LIÃO, P.; VECCHIONE-KOVAL, T.; WOLINSKY, Y.; KRUCKKO, C.; BARNHOLTZ-SLOAN, J. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. **Neuro Oncol.**, v. 19, n. 5, 2017. DOI: 10.1093/neuonc/nox158.

OTSUKA. **Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd**: Our two core businesses and products. Disponível em: <https://www.otsuka.co.jp/en/>. Acesso em: 18 mar. 2024.

PALMA, T. V.; LENS, L. S.; BOTTARI, N. B.; PEREIRA, A.; SCHETINGER, M. R. C.; MORSCH, V. M. Berberine induces apoptosis in glioblastoma multiforme U87MG cells via oxidative stress and independent of AMPK activity. **Mol. Biol. Rep.**, v. 47, p. 4393–4400, 2020. DOI:10.1007/s11033-020-05500-9.

PAREDES, L. F. P.; SILVA, C. Gliomas de alto grado del adulto: biologia molecular (parte 1). **Rev. Oncol. Ecu**, v. 30, n. 3, p. 249-279, 2020. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/05/1222453/glioma-de-alto-grado.pdf>. Acesso em 08 set. 2024.

PAROLARO, D.; MASSI, P.; IZZO, A. A.; BORELLI, F.; AVIELLO, G.; VICENZO, M.; PETROCELLIS, L.; MORIELLO, A. S.; LIGRESTI, A.; ROSS, R. A.; FORD, L. A.; ANAVI-GOFFER, S.; PATOE, M. G.; VELAASCO, G.; LORENTE, M.; TORRES, S.; KIKUCHI, T.; GUY, G.; STOTT, V.; WRIGHT, S.; SUTTON, A.; POTTER, D.; MEIJER, E. **Phytocannabinoids in the treatment of câncer**. Patent: EP2544682. GW Pharma Limited, Otsuka Pharmaceutical CO.,Ltd.; 2013. Disponível em: https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=EP75629209&_cid=P12-M66PLN-74909-5. Acesso em: 15 jan. 2024.

PATYRA, A.; KOŁTUN-JASION, M.; JAKUBIAK, O.; KISS, A. K. Extraction Techniques and Analytical Methods for Isolation and Characterization of Lignans. **Plants** (Basel), v. 11, n. 17, (2022). DOI: 10.3390/plants11172323.

PEREIRA, M.S.L. **Busca por potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos em tumores cerebrais**: papel dos receptores metabotrópicos de glutamato. Tese de Doutorado (Doutorado em Bioquímica) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017. Disponível em: https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConclusao.jsf?popUp=true&id_trabalho=5015083. Acesso em: 07 ago. 2024.

PEREZ, A.; HUSE, J. T A classificação em evolução dos gliomas difusos: atualizações da Organização Mundial da Saúde para 2021. **Curr. Neurol. Neurosci. Rep.** **21**, v. 67, 2021. DOI: 10.1007/s11910-021-01153-8.

PÉREZ, F. B.; SALAZAR, J. C. P.; ALONSO, C. M.; FOULQUIE, J. M. P.; HERNÁNDEZ, C. M.; MARTÍNEZ, R.; MOYA, M. G.; QUESADA, O. R.; MONTILLA, L. C.; LA CRUZ, M. L. J. R.; CANCHO, A. F. M.; LÓPEZ, M. D.; GARÇAS, R.; RODRIGUEZ, G. B. R. **Drug delivery system based on calcium phosphate nanoparticles functionalized with bioactive compounds from Euphorbia extract and its uses.** Patent: WO2021233681.

Universidad de Granada, Cellbitec; 2021.b. Disponível em:

https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2021233681&_cid=P12-M66QMT-06356-2. Acesso em: 15 jan. 2024.

PÉREZ, F. B.; SALAZAR, J. C. P.; ALONSO, C. M.; FOULQUIE, J. M. P.; HERNÁNDEZ, C. M.; MARTÍNEZ, R.; MOYA, M. G.; QUESADA, O. R.; MONTILLA, L. C.; LA CRUZ, M. L. J. R. **Ethanol extract of seeds of *Solanum melongena*, method for obtaining it, pharmaceutical composition containing it and use thereof as an antitumour agent.**

Patent: AU2021361220. Universidad de Granada, Cellbitec; 2022a. Disponível em:

https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=AU398857519&_cid=P12-M66QVT-13901-1. Acesso em: 15 jan. 2024.

PÉREZ, F. B.; SALAZAR, J. C. P.; ALONSO, C. M.; FOULQUIE, J. M. P.; HERNÁNDEZ, C. M.; MARTÍNEZ, R.; MOYA, M. G.; QUESADA, O. R.; MONTILLA, L. C.; LA CRUZ, M. L. J. R. **Ethanol extract of *Citrullus colocynthis* seeds, method to obtain it, pharmaceutical composition that contains it and its use as an antitumor agente.** Patent: ES2906476A1.

Universidad de Granada, Cellbitec; 2022b. Disponível em:

<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/081212459/publication/ES2906476A1?q=nftxt%20%3D%20%22glioblastoma%22%20AND%20nftxt%20%3D%20%22phytochemical%22>. Acesso em: 15 jan. 2024.

PERRY, J. R.; LAPERRIERE, N.; O'CALLAGHAN, C. J.; BRANDES, A. A.; MENTEN, J.; PHILLIPS, C.; FAY, M.; NISHIKAWA, R.; CAIRNCROSS, J. G.; ROA, W.; OSOBA, D.; ROSSITER, J. P.; SAHGAL, A.; HIRTE, H.; LAIGLE-DONADEY, F.; FRANCESCHI, E.; CHINOT, O.; GOLFINOPOULOS, V.; FARISELLI, L.; WICK, A.; FEUVRET, L.; BACK, M.; TILLS, M.; WINCH, C.; BAUMERT, B. G.; WICK, W.; DING, K.; MASON, W. P.; TRIAL INVESTIGATORS. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. **N. Engl. J. Med.**, v. 376, n. 11, p. 1027–1037, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1611977.

PEZZANI, R.; JIMÉNEZ-GARCIA, M.; CAPÓ, X.; GÜRER, E. S.; SHAROPOV, F.; RACHEL, T. Y. L.; WOUTOUOBA, D. N.; RESCIGNO, A.; PEDDIO, S.; ZUCCA, P.; FOKOU, P. V. T.; MARTORELL, M.; GULSUNOGLU-KONUSKAN, Z.; YDYRYS, A.; BEKZAT, T.; GULMIRA, T.; HANO, C.; SHARIFI-RAD, J.; CALINA, D. Propriedades anticancerígenas da bromelaína: estado da arte e tendências recentes. **Front. Oncol.**, v. 12, 2023. DOI: 10.3389/fonc.2022.1068778.

PICHIERRI, A; BRADLEY, M; IYER, V. Intraoperative Magnetic Resonance Imaging-Guided Glioma Resections in Awake or Asleep Settings and Feasibility in the Context of a Public Health System. **W. Neurosurg.**, v. 3, 2019. DOI: 10.1016/j.wnsx.2019.100022.

PIMENTA, F. P. A patente como fonte de informação (des)necessária para a Biotecnologia em Saúde. **TrasnInformação**, v. 29, n. 3, p.323-332, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/2318-08892017000300009>.

PIRES, A. E.; RIBEIRO, N. M.; QUINTELLA, C. M. Sistema de busca de patentes: análise comparativa entre Espacenet, Patentscope, Patentes do google, Lens, Índice de inovação Derwer e Inteligência Órbita. **CP**, Salvador, v. 13, n.1, p. 13-29, 2020. DOI: 10.9771/cp.v13i1.35147.

PRAGER, B. C.; BHARGAVA, S.; MAHADEV, V.; HUBERT, C. G.; RICH, J. N. Glioblastoma Stem Cells: Driving Resilience through Chaos. **Trends Cancer**, v. 6, n. 3, p. 223–235, 2020. DOI: 10.1016/j.trecan.2020.01.009.

QUEIROZ, C. Avanço interrompido. **Pesquisa FAPESP 331**, p. 28-31, 2023. Disponível em: https://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2023/08/028-031_producao-cientifica_331.pdf. Acesso em: 20 jul. 2024.

RAMOS, R. N. A.; MATSUDA, T. Y. L.; CZEPULA, A. Terapias-alvo no tratamento do glioblastoma em adultos: Uma revisão de escopo. **Res. Soc. Dev.**, v. 13, n. 4, 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v13i4.45474>.

RAMACHANDRAN, C.; NAIR, S. M. ESCALON, E.; MELNICK, S. J. Potentiation of etoposide and temozolomide cytotoxicity by curcumin and turmeric force in brain tumor cell lines. **J. Complement. Integr. Med.**, v. 9, article 20, 2012. DOI: 10.1515/1553-3840.1614.

RANKIN, E. B.; GIACCIA, A. J. The receptor tyrosine kinase AXL in Cancer Progression. **Cancers**, v. 8, n. 11, 2016. DOI: 10.3390/cancers8110103.

RAO, Y.; PERNA, M. G.; HOFMANN, B.; BEIER, V.; WOLLERT, T. The Atg1-kinase complex tethers Atg9-vesicles to initiate autophagy. **Nat. Commun**, v. 12, n.7, 2016. DOI: 10.1038/ncomms10338.

RAUEN, A. T.; PAIVA, B. S. **Impacts of public procurement on business R&D efforts: the Brazilian case**. Brasília: Ipea, Oct. 2019. (Discussion Paper, n. 246). Disponível em: https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/9587/1/dp_246.pdf. Acesso em: 30 jul. 2024.

REIS, T. **Maiores economias do mundo em 2024**: lista atualizada. In: Suno, 2024. Disponível em: <https://www.suno.com.br/guias/maiores-economias-do-mundo/>. Acesso em: 09 fev. 2025.

REVILLA-PACHECO, FRANCISCO; RODRÍGUEZ-SALGADO, PAMELA; BARRERA-RAMÍREZ, MÓNICA; MORALES-RUIZ, MARÍA PAULA; LOYO-VARELA, MAURO; RUBALCAVA-ORTEGA, JOHNNATAN; HERRADA-PINEDA, TENOCH. Extent of resection and survival in patients with glioblastoma multiforme: Systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v.100, n. 25, 2021. | DOI: 10.1097/MD.00000000000026432.

RIBEIRO, K. R.; SANTOS, D. M.; LOVO, C. B. Alcaloides vincristina e vimblastina extraídos da *Cantharanthus roseus* para o tratamento oncológico. **Rev. FIMCA**, v. 10, n.1, 2023. DOI: 10.37157/fimca.v10i1.720.

RINGEL, F.; PAPE, H.; SABEL, M.; KREX, D.; BOCK, H. C.; MISCH, M.; WEYERBROCK, A.; WESTERMAIER, T.; SENFT, C.; SCHUCHT, P.; MEYER, B.; SIMON, M.; GRUPO SNS. Clinical benefit of resection of recurrent glioblastomas: results of a multicenter study including 503 patients with recurrent glioblastomas who underwent surgical resection. **Neuro Oncol.**, v. 18, n. 1, p. 96–104, 2016. DOI: 10.1093/neuonc/nov145.

RITA, L. P. S.; OLIVEIRA DE SÁ, E. M.; RADAELLI, V.; GADELHA, D. P.; SOUSA JUNIOR, C. C.; UGGIONI, N.; FAIAD, M. M. Sistema Nacional de Inovação: uma análise dos sistemas na Alemanha e no Brasil. **XVI Congresso Latino-Iberoamericano da Gestão da Tecnologia**, Porto Alegre, Rio grande do SUS, 2015. Disponível em: <https://repositorio.altecasociacion.org/bitstream/handle/20.500.13048/1182/63.223.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 08 abr. 2025.

RIVERA, J. G. B.; QUEMEL, G. K. C.; ABRANTES, G. F.; SANTOS, G. R.; SILVA, M. J.; AMADOR, R. O. Aspectos toxicológicos do uso do tamoxifeno em pacientes com câncer de mama. **Rev. JRG Est. Acad.**, v. 7, ano 6, n. 13, 2023. DOI: 10.5281/zenodo.8388090.

RODIO, E. R.; NAPOLI, P. R. sensitivity of magnetic resonance in the diagnosis of glioblastoma multiforme. **Arch. Med. Health Educ.**, v. 1, n. 2, p. 174-181, 2023. Disponível em: https://amse-revista.santamarcelina.edu.br/wp-content/uploads/2024/03/14_SENSIBILIDADE_DA_RESSONANCIA_MAGNETICA_NO_DIAGNOSTICO_DE_GLIOBLASTOMA_MULTIFORME.pdf Acesso em: 10 set. 2024.

RODRIGUES, J. C. Brasil avança cinco posições em ranking global de inovação. **Revista Fapesp**, 2023. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/brasil-avanca-cinco-posicoes-em-ranking-global-de-inovacao/>. Acesso em: 20 jul. 2024.

ROSA, C. B. Dissertação. **Efeito anti tumoral dos canabinoides em glioblastoma: modulação pela adenosina**. 2020. 132 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biomédicas) – Universidade Beira Interior, Portugal, 2020. Disponível em: https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/10547/1/7626_16155.pdf. Acesso em: 22 jul. 2024.

ROSS, R. A.; PAROLARO, D. **Phytocannabinoids for use in the treatment of câncer**. Patent: WO2013038157. Otsuka Pharmaceutical Co.,Ltd., GW Pharma Limited; 2013. Disponível em: https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2013038157&_cid=P12-M66KNX-22387-5. Acesso em: 16 jan. 2024.

SALERNO, M. S. **Políticas de inovação no Brasil: desafios da formulação, financiamento e implantação**. Editor (s): COUTINHO, D. R.; FOSS, M. C.; MOUALLEN, P. S. B. Inovação no Brasil: avanços e desafios jurídicos e institucionais, São Paulo, p. 79-96, 2017. DOI: 10.5151/9788580392821-03.

SALERNO, M. S.; MATSUMOTO, C.; FERRAZ, I. **Biofármacos no Brasil: características, importância e delineamento de políticas públicas para o seu desenvolvimento**. São Paulo: IPEA, 2017. Disponível em: <https://www.econstor.eu/bitstream/10419/211349/1/1028069499.pdf>. Acesso em: 29 jul. 2024.

SANTOS JUNIOR, V. P.; CHAVES, T. M. F.; YANAGIURA, M. T.; ARAÚJO, A. A.; CÂMARA, R. L. B. Fatores prognóstico favorável em pacientes com glioblastoma. **Rev. Ciênc. Méd.**, Campinas, v. 23, n. 1, p. 41-51, 2014. DOI: 10.24220/2318-0897v23n1a2414.

SAXTON, R. A.; SABATINI, D. M. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. **Cell**, v. 168, n. 6, p. 960-976, 2017. DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.004.

SEONG-GYU, K. **Composition for preventing or treating glioblastoma comprising *Platycodon grandiflorum* A. De Candolle, *Scutellaria baicalensis*, *Phellodendron amurense* Ruprecht or *Rubus coreanus***. Patent: US20200345802. University-Industry Cooperation Group of Kyung Hee University; 2020. Disponível em: https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=US310541648&_cid=P12-M66UH3-12353-2. Acesso em: 15 jan. 2024.

SHAH Z, GOHAR UF, JAMSHED I, MUSHTAQ A, MUKHTAR H, ZIA-UI-HAQ M, TOMA SI, MANEA R, MOGA M, POPOVICI B. Podophyllotoxin: History, Recent Advances and Future Prospects. **Biomolecules**, v. 11, n. 4, 2021. DOI: 10.3390/biom11040603.

SHANGHAI. **Shanghai Academic Ranking of world Universities de 2023**. 2024. Disponível em: <https://www.universityrankings.ch/results?ranking=Shanghai®ion=World&year=2023&q=University+of+Granada>. Acesso em: 22 fev. 2024.

SHISHTI, S; KULSHRESHTHA, R.; DIKSHA; KRITIKA; NIDHI, P; ROLTA, R.; DEV, K.; SOURITAJAN. A composition of essential oil of *Pleurospermum brunonis* as effective cell cycle inhibitor and anti-cancer agent against cancer cells and method of use thereof. Patent: IN202011055559. **Schoolini University of Biotechnology and Management Sciences**; 2022. Disponível em: https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=IN367112709&_cid=P12-M66WRN-75666-1. Acesso em: 8 jan. 2025.

SILVA, T. M. S.; SILVA, G. R.; SILVA, A. F. F.; MOREIRA, M. S. A.; OLIVEIRA, M. A. R.; ARAUJO, M. V.; LEITE, A. B.; NETO, J. C.; CAMARA, C. A. **Processo para obtenção de flavonóides de *solanum paludosum* com atividades na enzima topoisomerase ii-alfa humano e em glioblastoma humano (antitumoral)**. Patente: BR1020170229564A2. Universidade Federal de Alagoas, Universidade Federal Rural de Pernambuco; 2019.

SOARES, A. V. A; PIRES, P. H. C.; MELO, L. R.; GHESTI, G. F. Transferência de tecnologia da Universidade para o Mercado: estudo de caso de patente de processo de reciclagem de filtros de cigarro. **CP**, v. 15, n. 2, p. 396-410, 2022. DOI: 10.9771/cp.v15i2.46876.

SORDILLO, L. A.; SORDILLO, P. P.; HELSON, L. **Use of a combination of a curcuminoid and a chemotherapeutic agent for use in treatment of glioblastoma.** Patent: CA2940470.

Signpath Pharma Inc.; 2017. Disponível em:

[https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/056926053/publication/EP3144006A1?f=pd%3Ain%3D20130101-](https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/056926053/publication/EP3144006A1?f=pd%3Ain%3D20130101-20230831&q=%22Glioblastoma%20multiforme%22%20AND%20phytochemical)

20230831&q=%22Glioblastoma%20multiforme%22%20AND%20phytochemical. Acesso em: 12 jan. 2024.

SOUSA, G. C.; SCANTAMBURLO JUNIOR, D.; SIMONATO, L. E. A heterogeneidade do glioblastoma e tratamentos. **Rev. Iberoam. Humanid. Ciênc. Educ.**, v. 7, n. 12, p. 194–205, 2021. DOI: 10.51891/rease.v7i12.3387.

SOUSA, I. J. O.; ARAÚJO, S.; NEGREIROS, P. S.; FRANÇA, A. R. S.; ROSA, G. S.; NEGREIROS, F. S.; GONÇALVES, R. L. G. A diversidade da flora brasileira no desenvolvimento de recursos de saúde. **Rev. UNINGÁ**, v. 31, n. 1, p. 35-39, 2017. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/2048>. Acesso em: 10 fev. 2024.

SRIVASTAVA, S.; KULSHRESHTHA, R.; DIKSHA; KRITIKA; NIDHI, P; ROLTA, R.; DEV, KAMAL; SOURIRAJAN, A. **A composition of essential oil of Pleurospermum brunonis as effective cell cycle inhibitor and anti-cancer agente Against câncer cells and method of use thereof.** Patent: IN202011055559. Shoolini University of biotechnology and management Science; 2022. Disponível em:

https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=IN367112709&_cid=P12-M66WRN-75666-1. Acesso em 03 jan. 2025.

STUPP, R.; TAILLIBERT, S.; KANNER, A.; READ, W.; STEINBERG, D. M.; LHERMITTE, B.; TOMS, S.; IDBAIH, A.; AHLUWALIA, M. S.; FINK, K.; DI MECO, F.; LIEBERMAN, F.; ZHU, J.; STRAGLIOTTO, G.; TRAN, D. D.; BREM, S.; HOTTINGER, A. F.; KIRSON, E. D.; LAVY-SHAHAF, G.; WEINBERG, U.; KIM, C.; PAEK, S.; NICHOLAS, G.; BRUNA, J.; HIRTE, H.; WELLER, M.; PALT, Y.; HEGI, M. E.; RAM, Z. **Jama**, v. 318, n. 23, p. 2306-2316, 2017. DOI: 10.1001/jama.2017.18718.

STURM, D.; BENDER, S.; JONES, D. T.; LICHTER, P.; GRILL, J.; BECHER, O.; HAWKINS, C.; MAJEWSKI, J.; JONES, C.; COSTELLO, J. F.; IAVARONE, A.; ALDAPE, K.; BRENNAN, C. W.; JABADO, N.; PFISTER, S. M. Paediatric and adult glioblastoma: multiform (epi)genomic culprits emerge. **Nat. Rev. Câncer.**, v. 14, n. 2, p. 92–107, 2014. DOI: 10.1038/nrc3655.

SYRO, L. V.; ROTONDO, F.; CAMARGO, M.; ORTIZ, L. D.; SERNA, C. A.; KOVACS, K. Temozolomide and Pituitary Tumors: Current Understanding, Unresolved Issues, and Future Directions. **Front. Endocrinol.** v. 9, p. 318, 2018. DOI: 10.3389/fendo.2018.00318

TAMURA, R.; TANAKA, T.; MIYAKE, K.; YOSHIDA, K.; SASAKI, H. Bevacizumab for malignant gliomas: current indications, mechanisms of action and resistance, and markers of response. **Brain Tumor Pathol.**, v. 34, p. 62-77, 2017. DOI: 10.1007/s10014-017-0284-x.

TAYLOR, K. R.; BARRON, T.; HUI, A.; SPITZER, A.; YALCIN, B.; IVEC, A. E.; GERAGHTY, A. C.; HARTMANN, G. G.; ARZT, M.; GILLESPIE, S. M.; KIM, Y. S.; JAHAN, S. M.; ZHANG, H.; SHAMARDANI, K.; SU, M.; NI, L.; DU, P. P.; WOO, P. J.; SILVA-TORRES, A.; VENKATESH, H. S.; MANCUSI, R.; PONNUSWAMI, A.; MULINYAWE, S.; KEOUGH, M. B.; CHAU, I.; AZIZ-BOSE, R.; TITOSH, I.; SUVA, M. L.; MONJE, M. Glioma synapses recruit mechanisms of adaptive plasticity. **Nature**, v. 623, p. 366-374, 2023. DOI: 10.1038/s41586-023-06678-1.

THE LENS. **Descrição do status legal da patente**. 2023. Disponível em: <https://www.lens.org/>. Acesso em: 15 ago. 2023.

TOMAR, M. S.; KUMAR, A.; SRIVASTAVA, C.; SHUVASTAVA, A. T. Elucidating the mechanisms of Temozolomide resistance in gliomas and the strategies to overcome the resistance. **BBA - Rev. Cancer**, v. 1876, n. 2, 2021. DOI: 10.1016/j.bbcan.2021.188616.

TORLIG, E. G. S.; RESENDE JUNIOR, P. C. Uma discussão sobre o papel das universidades nos ecossistemas de inovação. In: **TMS ALGARVE 2018: TOURISM & MANAGEMENT STUDIES INTERNATIONAL CONFERENCE**, 2018, Algarve. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/328792111_Uma_Discussao_sobre_o_Papel_das_Universidades_nos_Ecossistemas_de_Inovacao/link/5c07e755299bf139c741aa5a/download?_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIiwicGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIn19. Acesso em: 19 out. 2023.

TREVISAN, R. C.; MEDEIROS, A. J. G.; FERREIRA, M. B.; MEDRADO, A. A.; COSTA, L. V. G. T. Tumores cerebrais em adultos jovens: avaliação clínica e tratamento. **Rev. Ibero-Am. Humanid. Ciênc. Educ.**, v. 10, n. 4, 2024. DOI: 10.51891/rease.v10i4.13452.

TROGRLIĆ I; TROGRLIĆ D; TROGRLIĆ D; TROGRLIĆ, A. K. Treatment of glioblastoma with herbal medicines. **World J. Surg. Oncol.**, v.16, n.28, 2018. DOI: 10.1186/s12957-018-1329-2.

TURKEKUL, K.; COLPAN, R. D.; BAYKUL, T.; OZDEMIR, M. D.; ERDOGAN, S. Esculetin Inhibits the Survival of Human Prostate Cancer Cells by Inducing Apoptosis and Arresting the Cell Cycle. **J. Cancer Prev.**, v. 23, n.1, p.10-17, 2018. DOI: 10.15430/JCP.2018.23.1.10.

UFAL. **Núcleo de Inovação tecnológico**. Disponível em: <https://ufal.br/ufal/pesquisa-e-inovacao/inovacao-tecnologica/nucleo-de-inovacao-tecnologica>. Acesso em: 29 jul. 2024.a.

UFAL. **PROFNIT**. Disponível em: <https://iqb.ufal.br//pt-br/pos-graduacao/profnit>. Acesso em: 29 jul. 2024.b.

UFPE. **Política de Inovação da UFPE é aprovada pelo Conselho Universitário.**

Disponível em:

https://www.ufpe.br/busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=1969096&_101_type=content&_101_groupId=40615&_101_urlTitle=politica-de-inovacao-da-ufpe-e-aprovada-pelo-conselho-universitario&_101_redirect=https%3A%2F%2Fwww.ufpe.br%2Fbusca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3DNIT%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true. Acesso em: 29 jul. 2024.

VALENTE, P. M. S.; ALMEIDA, N. L.; ROBBS, B. K.; CASTILHO, S. R. Vincristina: perfil farmacológico, história e Perspectiva. Passado, presente e futuro. **IJDR**, v. 12, n. 6, p. 57007-57011, 2022. DOI: 10.37118/ijdr.22748.06.2022.

VAN DEN BENT, M. J.; WELLER, M.; WEN, P. Y.; KROS, J. M.; ALDAPE, K.; CHANG, S. A clinical perspective on the 2016 WHO brain tumor classification and routine molecular diagnostics. **Neuro Oncol.**, v. 19, n. 5 p. 614-624, 2017. DOI: 10.1093/neuonc/now277.

VAOU, N; STAVROPOULOU, E.; VOIDAROU, C. C; TSAKRIS, Z.; ROZOZ, G.; TSIGALOU, C.; BEZIRTZOGLU, E. Interations between medical plant-derived bioactive compounds: focus on antimicrobial combination effects. **Antibiotics**, v. 11, n. 8, 2022. DOI: 10.3390/antibiotics11081014.

VELÁZQUEZ VEJA, J. E.; BRAT, D. J.; RYKEN, T. C.; OLSON, J. J. The role of neuropathology in the management of newly diagnosed glioblastoma: a systematic review and evidence-based clinical practice guidelines. **J. Neurooncol.**, v. 150, n. 2, p. 143-164, 2020. DOI: 10.1007/s11060-020-03616-3.

VILLANUEVA-MEYER, J. E.; MABRAY, M. C.; CHA, S. Current clinical picture of brain tumor. **Neurosurgery.**, v. 81, n. 3, p. 397–415, 2017. DOI: 10.1093/neuros/nyx103.

WALSH, V.; GOODMAN, J. From Taxol to Taxol®: The changing identities and ownership of an anti-cancer drug. **Med. Anthr. Cross Cult. Stud. Health Illn.** v. 21, p. 307–336, 2002. DOI: 10.1080/01459740214074

WANG, Y.; LONG, P.; WANG, Y.; MA, W. NTRK Fusões and TRK Inhibitors: Potential Targeted Therapies for Adult Glioblastoma. **Front. Oncol.** v. 10, n.1, 2020. DOI: 10.3389/fonc.2020.593578.

WELLER, M.; VAN DEN BENT, M.; TONN, J. C.; STUPP, R.; PREUSSER, M.; COHEN-JONATHAN-MOYAL, E.; HENTIKSSON, R.; RHUN, E. L.; BALANA, C.; CHINOT, O.; BENDSZUS, M.; REIJNEVELD, J. V.; DHERMAIN, F.; FRENCH, P.; MAROSI, C.; WATTS, C.; OBERG, I.; PILKINGTON, G.; BAUMERT, B. G.; TAPHOORN, M. J. B.; HEGI, M.; WESTPHAL, M.; REIFENBERGUER, G.; SOFFIETI, R.; WICK, W.; European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. **Lancet. Oncol.**, v. 18, n. 6, p. e315–e329, 2017. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30194-8.

WESOŁOWSKI, J. R.; RAJDEV, P.; MUKHERJI, S. K. Temozolomide (Temodar). **AJNR AM J Neuroradiol.**, v. 31, n. 8, pag. 1383-1384, 2010. DOI: 10.3174/ajnr.A2170.

WIPO. **PCT**: O Sistema Internacional de Patentes. 2023a. Disponível em: <https://www.wipo.int/pct/pt/>. Acesso em: 15 de agosto de 2023.

WIPO. **Global Innovation Index 2023**: Innovation in the face uncertainty. 2023b. Disponível em: <https://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/wipo-pub-2000-2023-en-main-report-global-innovation-index-2023-16th-edition.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2024.

WIPO. **Global Innovation Index 2024**: Innovation in the face uncertainty. 2024. Disponível em: <https://www.wipo.int/web-publications/global-innovation-index-2024/en/>. Acesso em: 20 jan. 2025.

XIE, L.; WEI, Y. Curcumin combined with photodynamic therapy, promising therapies for cancer treatment. **Biomed. Pharmacother.**, v. 146, 2022. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112567.

YAKKALA, P. A.; PENUMALLU, N. R.; SHAFI, S.; KAMAL, A. Prospects of topoisomerase inhibitors as promising anti-cancer agentes. **Pharmaceuticals (Basel)**, v. 16, n. 10, p. 1456, 2023. DOI: 10.3390/ph16101456.

YAY-SYAN, F.; TING-HSU, C.; WENG, L.; HUANG, L.; LAIS, D.; CHING-FENG, W. Pharmacological properties and underlying mechanisms of curcumin and prospects in medicinal potential. **Biomed. & Pharm.**, v. 141, 2021. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111888.

YOUNGBLOOD, M. W.; STUPP, R.; SONABEND, A. M. Role of Resection in Glioblastoma Management. **Neurosurg. Clin. N. Am.**, v. 32, n.1, p. 9-22, 2021. DOI: 10.1016/j.nec.2020.08.002.

ZANOTTO-FILHO, A.; BRAGANHOL, E.; EDELWEISS, M. I.; BEHR, G. A.; ZANIN, R.; SCHRÖDER, R.; SIMÕES-PIRES, A.; BATTASTINI, A. M.; MOREIRA, J. C. The curry spice curcumin selectively inhibits cancer cells growth *in vitro* and in preclinical model of glioblastoma. **J. Nutr. Biochem.**, v. 23, n. 6, p. 591-601, 2012. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2011.02.015.

ZHANG, Z.-S.; WANG, J.; SHEN, Y.-B.; GUI, C.-C.; SAI, K. E.; CHEN, F.-R.; MEI, X.; HAN, F. U.; CHEN, Z.-P. Dihydroartemisinin increases temozolomide efficacy in glioma cells by inducing autophagy. **Oncol. Lett.**, v. 10, n. 1, p. 379–383, 2015. DOI: 10.3892/ol.2015.3183.

ZHANG, T.; XIN, Q.; KANG, J. M. Bevacizumab for recurrent glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. **Eur. Rev. For Med. and Pharmacol. Sci.**, v. 25, p. 6480-6491, 2021. DOI: 10.26355/eurrev_202111_27092.

ZHU, X.; GU, J.; QIAN, H. Esculetin Attenuates the Growth of Lung Cancer by Downregulating Wnt Targeted Genes and Suppressing NF-Kb. **Arch. de Bronc.**, v. 54, n. 3, p. 128-133, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2017.09.012>.