

## **Prospecção científica e tecnológica de norbixina e dapsona com ênfase em cicatrização de feridas**

Scientific and technological prospection of norbixin and dapsona with emphasis on wound healing

Prospección científica y tecnológica de norbixina y dapsona con énfasis en cicatrización de heridas

Recebido: 14/03/2022 | Revisado: 21/03/2022 | Aceito: 20/05/2022 | Publicado: 27/05/2022

### **Abraão Leal Alves**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8877-362X>  
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí, Brasil  
E-mail: [abraao.alves@ifpi.edu.br](mailto:abraao.alves@ifpi.edu.br)

### **Leiz Maria Costa Vêras**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3422-2878>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [leiz.veras@gmail.com](mailto:leiz.veras@gmail.com)

### **Vicente Galber de Freitas Viana**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3863-6974>  
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí, Brasil  
E-mail: [galber@ifpi.edu.br](mailto:galber@ifpi.edu.br)

### **Tetisuelma Leal Alves**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0471-4428>  
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão, Brasil  
E-mail: [tetisuelma.alves@ifma.edu.br](mailto:tetisuelma.alves@ifma.edu.br)

### **Paulo Sérgio de Araújo Sousa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8764-4455>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [psergio.araujosousa@gmail.com](mailto:psergio.araujosousa@gmail.com)

### **Leandro Josuel da Costa Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6051-2540>  
Universidade Federal da Paraíba, Brasil  
E-mail: [leandrosantos.educ@gmail.com](mailto:leandrosantos.educ@gmail.com)

### **Deuzuita dos Santos Freitas Viana**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1902-6505>  
Universidade Estadual do Maranhão, Brasil  
E-mail: [deuzuitasfv@gmail.com](mailto:deuzuitasfv@gmail.com)

### **José Roberto da Cunha Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2654-5757>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [jrcunhalima@gmail.com](mailto:jrcunhalima@gmail.com)

### **Resumo**

A cicatrização de feridas é um processo complexo, que depende de muitos fatores. Por isso, a busca por rapidez e eficiência no reparo de lesões que caracterizam a cicatrização sempre foi alvo de interesse da medicina. Este trabalho teve como objetivo mapear informações sobre a atividade biológica do carotenoide norbixina e do fármaco dapsona, visando o tratamento de cicatrização de feridas, por meio de prospecção científica e tecnológica em bases de dados de publicação de artigos e depósitos de patentes. Foram utilizadas as palavras-chave “norbixina”, “dapsona” e “cicatrização de feridas”, em português e inglês, com o auxílio do operador booleano AND. Os resultados obtidos reportaram maior quantidade de publicações para a palavra-chave “cicatrização de feridas” (>95% para artigos, >98% para patentes). As buscas envolvendo a palavra-chave “norbixina” evidenciam a existência de produções científicas e tecnológicas que exploram o uso desse carotenoide em aplicações biotecnológicas, porém, apenas dois artigos e uma patente relatam o uso desse produto natural para fins cicatrizantes. Quinze artigos destacaram o potencial cicatrizante do fármaco dapsona, associado a outros medicamentos, em feridas decorrentes de doenças raras. Nenhuma patente foi encontrada apresentando tecnologia que fizesse uso desse fármaco como agente cicatrizante. As pesquisas desenvolvidas sobre os compostos norbixina e dapsona contribuem de forma significativa para a abertura de possibilidades de novas formulações e aplicações dessas substâncias e, embora ainda existam poucas produções relacionando essas substâncias à cicatrização de feridas, o cenário científico e tecnológico se mostra promissor para o desenvolvimento de estudos e tecnologias para fins cicatrizantes.

**Palavras-chave:** Cicatrização de feridas; Norbixina; Dapsona.

### Abstract

The wound healing is a complex process that depends on many factors. Thus, the search for speed and efficiency in the repair of injuries that characterize the healing has always been a target of interest in medicine. This study has as goal to map information about the biological activity of the carotenoid norbixin and the drug dapsone, aiming at the treatment of wound healing, through scientific and technological prospection in databases of publication of articles and patent deposits. The keywords “norbixin”, “dapsone” and “wound healing”, in Portuguese and English, were used with the help of the boolean operator AND. The results obtained reported a greater number of publications for the keyword “wound healing” (>95% for articles, >98% for patents). Searches involving the keyword “norbixin” show the existence of scientific and technological productions that explore the use of this carotenoid in biotechnological applications. However, just two articles and one patent report the use of this natural product for healing purposes. Fifteen articles highlighted the healing potential of the drug dapsone, associated with other drugs, in wounds resulting from rare diseases. No patent was found showing technology that had made use of this drug as a healing agent. The research developed about the compounds norbixin and dapsone contribute significantly to the opening of possibilities for new formulations and applications of these substances and, although there are still few productions relating these substances to wound healing, the scientific and technological scenario show hope for the development of studies and technologies for healing purposes.

**Keywords:** Wound healing; Norbixin; Dapsone.

### Resumen

La cicatrización de heridas es un proceso complejo que depende de muchos factores. Así, la búsqueda de rapidez y eficacia en la reparación de lesiones que caracterizan la cicatrización siempre ha sido objeto de interés en la medicina. Este estudio tuvo como objetivo mapear informaciones sobre la actividad biológica del carotenoide norbixina y del fármaco dapsona, visando el tratamiento de la cicatrización de heridas, a través de prospección científica y tecnológica en bases de datos de publicación de artículos y depósitos de patentes. Las palabras clave “norbixina”, “dapsona” y “cicatrización de heridas”, en portugués e inglés, fueron utilizadas con la ayuda del operador booleano AND. Los resultados obtenidos reportaron un mayor número de publicaciones para la palabra clave “cicatrización de heridas” (>95% para artículos, >98% para patentes). Las búsquedas con la palabra clave “norbixina” muestran la existencia de producciones científicas y tecnológicas que exploran el uso de este carotenoide en aplicaciones biotecnológicas. Sin embargo, solo dos artículos y una patente reportan el uso de este producto natural con fines curativos. Quince artículos destacaron el potencial curativo del fármaco dapsona, asociado a otros fármacos, en heridas resultantes de enfermedades raras. No se encontró ninguna patente que mostrara tecnología que hubiera hecho uso de este fármaco como agente curativo. Las investigaciones desarrolladas sobre los compuestos norbixina y dapsona contribuyen significativamente a la apertura de posibilidades para nuevas formulaciones y aplicaciones de estas sustancias y, aunque todavía existen pocas producciones que relacionen estas sustancias con la cicatrización de heridas, el escenario científico y tecnológico muestra esperanzas para el desarrollo de estudios y tecnologías con fines curativos.

**Palabras clave:** Cicatrización de heridas; Norbixina; Dapsona.

## 1. Introdução

O tecido cutâneo é a primeira barreira de proteção dos órgãos internos do ser humano. A pele protege o corpo de lesões externas que podem ser causadas por diversos agentes químicos, físicos ou microbiológicos, além de apresentar diversas outras funções essenciais à vida como manter o equilíbrio entre a ingestão e a perda de água, manter a concentração ideal de eletrólitos e macromoléculas, dentre outros (Berce et al., 2018).

Mediante um ferimento no tecido cutâneo, inicia-se um processo de restauração da pele que envolve uma sequência de eventos dinâmicos e complexos, uma combinação de fenômenos físicos, químicos e biológicos, que visam promover o reparo da lesão, caracterizando a cicatrização (Neto et al., 2006). Esse processo depende de vários fatores, que variam de um indivíduo para outro, que também são influenciados pelas características de cada tipo de lesão (Berce et al., 2018). De acordo com a profundidade da lesão, as feridas cutâneas podem ser classificadas como epidérmicas, dérmicas e dermoepidérmicas ou profundas (Shevchenko et al., 2010). Feridas causadas por doenças crônicas, queimaduras ou traumas pós-operatórios podem até ser fatais, se infectadas por bactérias e micróbios resistentes (Okur et al., 2019).

O homem sempre buscou maneiras de tornar mais rápido e eficiente o tratamento relacionado à cicatrização de feridas, visando obter os melhores resultados, não só de cura, mas também estéticos. Em virtude disso, são crescentes os

estudos envolvendo a busca e utilização de novos materiais para fins cicatrizantes, seja mediante a descoberta de novas aplicações para fármacos pré-existentes ou a pesquisa por novos produtos naturais com as características desejáveis.

A dapsona, um medicamento que possui atividade anti-inflamatória/imunomoduladora e antibacteriana, é utilizada, de forma única ou associada, no tratamento de doenças como a hanseníase e a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e doenças inflamatórias crônicas, especialmente na área da dermatologia, como a dermatite herpetiforme e a acne (Cohen, 2002). No entanto, ainda é pouco utilizada no intuito de acelerar ou influenciar beneficemente o processo de cicatrização de feridas.

A utilização de plantas para fins medicinais sempre foi algo de destaque e durante vários séculos constituiu a base terapêutica da prática médica (Neto et al., 2006). Uma planta muito comum na cultura brasileira, usada em especial como corante alimentício, mas que também costuma ser utilizada na medicina popular para o tratamento de diabetes, infecções cutâneas, queimaduras, dentre outras enfermidades, é o urucum (*Bixa orellana* L.) (Lourido Perez & Martínez Sánchez, 2010). A norbixina, um carotenoide extraído da semente do urucum, possui propriedades antioxidantes, atuando contra radicais livres, antimicrobianas e antitumorais, as quais podem influenciar e otimizar processos de cicatrização tecidual (Cardoso et al., 2020; Muthukumar et al., 2014). Além disso, estudos em animais relataram a ausência de efeitos genotóxicos e mutagênicos desse carotenoide (Alves de Lima et al., 2003). Desta forma, torna-se interessante o mapeamento de informações acerca das características e propriedades da norbixina e dapsona, mediante a prospecção científica e tecnológica em sites de publicações de artigos e patentes nacionais e internacionais. Este trabalho tem por objetivo identificar os principais estudos e aplicações tecnológicas desenvolvidas com o carotenoide norbixina e com o fármaco dapsona, com ênfase na atividade cicatrizante.

## 2. Metodologia

O estudo de prospecção científica e tecnológica desenvolvido nesse trabalho refere-se a um mapeamento envolvendo o carotenoide norbixina, o fármaco dapsona e a atividade cicatrizante relacionada a cada um deles (Bastos et al., 2021; Sousa et al., 2021). Trata-se de uma pesquisa de caráter quantitativo, do tipo documental e exploratória, partindo da identificação, seleção e avaliação de produções científicas relevantes, como suporte teórico para classificação, descrição e análise dos resultados (De Carvalho et al., 2020). É uma revisão de literatura integrativa, que buscou responder quais as principais formas de utilização da norbixina e dapsona para fins cicatrizantes, sintetizando estudos já divulgados, gerando novos conhecimentos, pautados nos resultados apresentados pelas publicações anteriores, além de identificar lacunas que direcionam para o desenvolvimento de futuras pesquisas (Botelho et al., 2011).

Para a realização das buscas, foram consultadas bases de dados nacionais e internacionais de publicação de artigos e patentes. Em relação a prospecção científica, as seguintes bases foram consultadas: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Science Direct, Nacional Center for Biotechnology information (PubMed) e Thompson Reuters (Web of Science). A prospecção de patentes foi realizada nas plataformas: Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), Europe's Network of Patents databases (Espacenet), United States Patent and Trademark Office (USPTO) e World Intellectual Property Organization (WIPO). Foram empregados os descritores “norbixina”, “norbixin”, “dapsona”, “dapsone” e “cicatrização de feridas”, “wound healing”, sem restrições e sem limite de datas de publicação. A busca foi feita considerando-se apenas documentos que continham os descritores no título e/ou resumo (title/abstract). Os termos foram usados em português e inglês, de acordo com a base (Møller et al., 2019; Hindka et al., 2020).

Os dados prospectados, durante o período 01/11/2021 a 31/01/2022, foram obtidos levando-se em consideração todos os artigos publicados e/ou registros de patentes encontrados até a data da realização da pesquisa. Não houve limitações quanto ao idioma e linha temporal. Em todas as bases consultadas, a fim de especificar o alcance das buscas, foram realizadas combinações com as palavras-chave por meio do operador booleano AND (Amparo et al., 2012).

Como critério de inserção dos artigos e patentes no trabalho, foram considerados apenas aqueles que apresentavam correlações com o tema de pesquisa e/ou que elucidavam a presença de tecnologias ou processos relacionados a mecanismos de ação dos compostos norbixina e/ou dapsona na cicatrização de feridas. Além disso, o conteúdo científico abordado e o ano de publicação do trabalho acadêmico também foi levado em consideração para a prospecção científica dos artigos. Em relação aos dados prospectados das patentes depositadas, avaliou-se a Classificação Internacional de Patentes (CIP), ano e país de depósito (Sousa, Rodrigues & Alvarenga, 2020).

### 3. Resultados e Discussão

Este trabalho, através da prospecção científica e tecnológica em bases nacionais e internacionais de publicação de artigos e de depósitos de patentes, permite elucidar as tecnologias e estudos desenvolvidos acerca da utilização do carotenoide norbixina e do fármaco dapsona, em especial as pesquisas sobre a utilização desses compostos na cicatrização de feridas. Os resultados obtidos a partir dos dados prospectados são apresentados e discutidos a seguir.

#### 3.1 Prospecção Científica

As buscas nas bases de dados SciELO, Science Direct, PubMed e Web of Science™ reportaram inúmeros artigos para as palavras-chave utilizadas. Os dados referentes aos resultados obtidos encontram-se sumarizados na Tabela 1. A quantidade de publicações encontrada na prospecção científica se mostrou muito superior à encontrada na prospecção tecnológica.

**Tabela 1** – Quantidades de artigos encontrados nas bases de dados e suas respectivas porcentagens.

| Palavras-chave e combinações                                 | SciELO     |      | Science Direct |       | PubMed     |        | Web of Science™ |       |
|--|------------|------|----------------|-------|------------|--------|-----------------|-------|
|  | Quantidade | %    | Quantidade     | %     | Quantidade | %      | Quantidade      | %     |
| Norbixina/Norbixin   | 14         | 1,3  | 78             | 0,28  | 101        | 0,125  | 172             | 0,20  |
| Dapsona/Dapsone  | 107        | 10,1 | 1.228          | 4,48  | 4.548      | 5,600  | 2.601           | 3,18  |
| Cicatrização de feridas/Wound healing                        | 936        | 88,2 | 26.126         | 95,22 | 76.565     | 94,274 | 78.907          | 96,60 |
| Norbixina/Norbixin AND Dapsona/Dapsone                       | –*         | –    | –              | –     | –          | –      | –               | –     |
| Norbixina/Norbixin AND Cicatrização de feridas/Wound healing | 2          | 0,2  | –              | –     | 1          | 0,001  | –               | –     |
| Dapsona/Dapsone AND Cicatrização de feridas/Wound healing    | 2          | 0,2  | 5              | 0,02  | –          | –      | 15              | 0,02  |

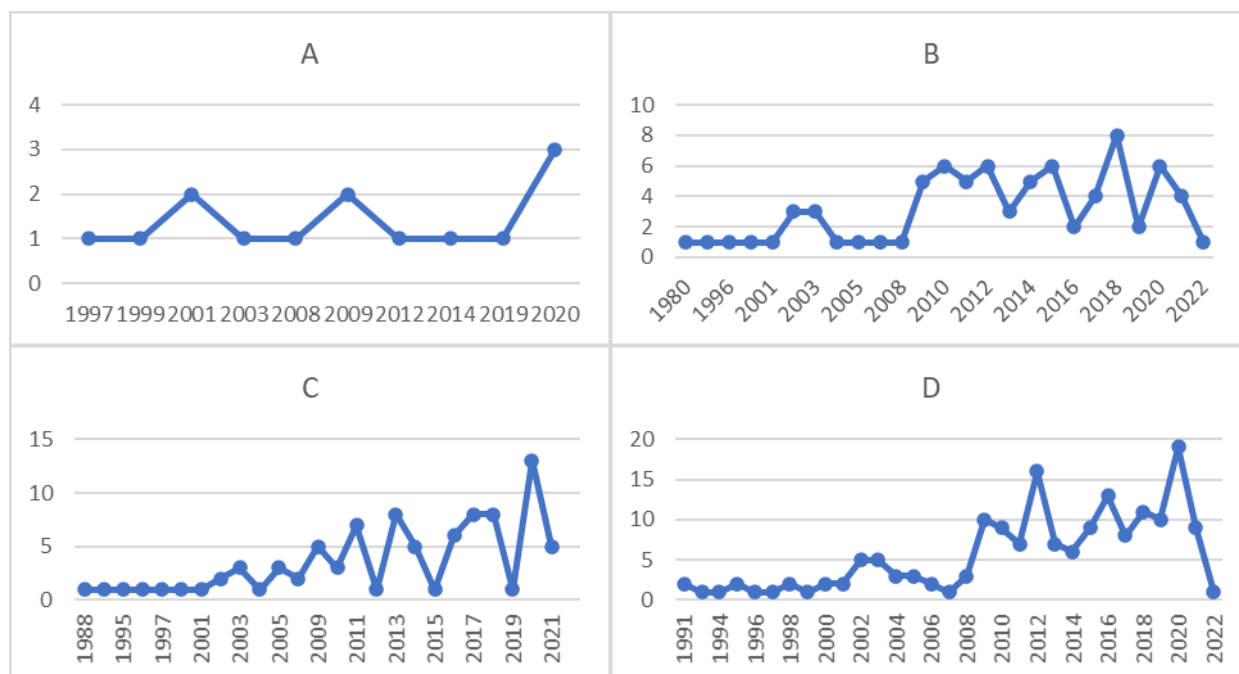
–\* é utilizado nesta tabela como um indicativo de que não houve nenhum resultado retornado para a busca. Fonte: Autoria própria (2022).

Conforme observado na Tabela 1, embora se tenha uma quantidade numérica significativa de publicações, a grande maioria se difere por apresentar apenas um termo descritor, não compreendendo muitos artigos que trazem evidências sobre a utilização da norbixina e dapsona na cicatrização de feridas.

Em relação a palavra-chave “norbixin”, na maioria das bases consultadas as produções expressaram um pico no ano de 2020 (Figura 1), principalmente as publicações da base Web of Science™ (Figura 1.D). Assim, pode-se afirmar que existem

e estão sendo elaboradas pesquisas a respeito da utilização tecnológica desse carotenoide, antes utilizado apenas como corante alimentício.

**Figura 1** – Gráficos da relação entre ano de publicação e quantidade de artigos publicados em cada base científica com o descritor “norbixina/norbixin”. (A) SciELO. (B) Science Direct. (C) PubMed. (D) Web of Science™.



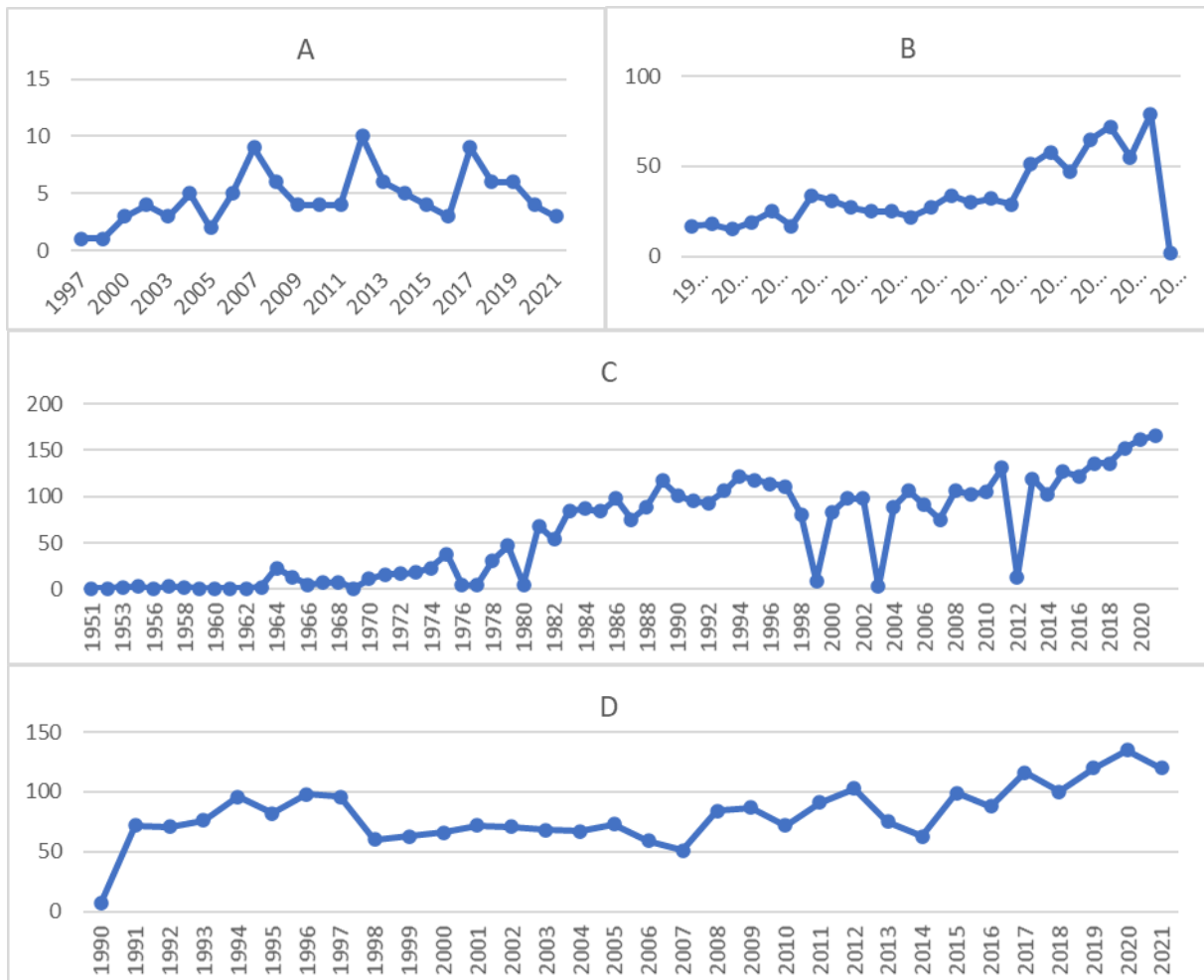
Fonte: Autoria própria (2022).

Os artigos encontrados na base SciELO com a palavra-chave “norbixin” foram publicados entre o período de 1997 a 2020 (Figura 1.A). Dentre os artigos encontrados nessa base, dois deles apresentaram a associação dos descritores “norbixin” e “wound healing” no título/resumo. Em um dos trabalhos foi avaliado o processo de reparo cicatricial de feridas cutâneas abertas em ratos, tratadas com extrato aquoso de urucum contendo 2,5% de norbixina. De acordo com os autores o extrato demonstrou não ser inócua aos tecidos cutâneos, além de possuir efeitos pró-inflamatórios e pró-angiogênicos durante o processo de reparo tecidual cutâneo, interferindo no processo fisiológico de cicatrização (Santos et al., 2014). Porém, no segundo artigo, uma membrana de poli (hidroxibutirato) (PHB) e norbixina demonstrou não ser genotóxica e, a partir de testes in vivo em camundongos, apresentou resultados que sugerem sua eficácia como guia para regeneração de tecidos (Sousa & Carvalho et al., 2020).

Na base de dados da Science Direct, a busca envolvendo a palavra-chave “norbixin” identificou artigos publicados no período de 1980 a 2022 (Figura 1.B). Com a mesma palavra-chave, a busca retornou publicações entre os anos de 1991 e 2022 na Web of Science™ (Figura 1.D). No entanto, nenhum trabalho foi encontrado nessas duas bases mediante a correlação dos descritores “norbixin” e “wound healing”. Já os resultados obtidos na base de dados PubMed identificaram artigos publicados desde 1988 até 2021 com a palavra-chave “norbixin” (Figura 1.C). Quando associados os descritores “norbixin” e “wound healing”, a busca retornou apenas um artigo, que também foi encontrado na base da SciELO.

Em virtude da quantidade de publicações e o período desde quando os estudos começaram a ser relatados sobre a dapsona (Figura 2), pode-se afirmar que esse medicamento é bastante conhecido e utilizado no campo da saúde, em especial no tratamento de doenças de pele. As buscas envolvendo o descritor “dapsona” expressaram, na maioria das bases consultadas, uma maior quantidade de trabalhos divulgados nos anos mais recentes de 2019 a 2021 (Figura 2). Desta forma, nota-se que ainda há muito campo de pesquisa a respeito das possibilidades de utilização deste fármaco.

**Figura 2** – Gráficos da relação entre ano de publicação e quantidade de artigos publicados em cada base científica com o descritor “dapsona”. (A) SciELO. (B) Science Direct. (C) PubMed. (D) Web of Science™.



Fonte: Autoria própria (2022).

Os resultados da busca científica na base do SciELO para a palavra-chave “dapsona” reportaram artigos publicados entre os anos de 1997 e 2021 (Figura 2.A). Dois artigos continham os termos “dapsona” e “wound healing” no resumo/título. Ambos os trabalhos relataram o uso de dapsona, associado a outros fármacos, com bons resultados, no tratamento do pioderma gangrenoso, uma doença inflamatória rara da pele, caracterizada por ulceração cutânea progressiva e recorrente (Alese & Irabor, 2008; Calderon et al., 2013).

As investigações no Science Direct para o descritor “dapsona” reportaram artigos publicados entre 1998 e 2022 (Figura 2.B). Em relação a combinação das palavras-chave “dapsona” e “wound healing”, três dos artigos encontrados trouxeram relatos de casos do uso de dapsona, associada a outros fármacos, no tratamento de feridas cutâneas causadas por picada da aranha reclusa marrom (*Loxosceles reclusa*) (Rees et al., 1987; Beilman et al., 1994; Wright et al., 1997) e os outros dois trabalhos abordaram relatos de caso de pacientes com pioderma gangrenoso tratados por dapsona e outros medicamentos (Brown et al., 1993; Bernstein & Wetzel, 2021).

Dentre as bases pesquisadas, a PubMed apresentou a maior quantidade de artigos publicados com a palavra-chave “dapsona”, abrangendo o período de 1951 a 2021 (Figura 2.C). No entanto, nenhum trabalho foi encontrado mediante a correlação dos descritores “dapsona” e “wound healing”.

Na Web of Science o descritor “dapsona” reportou artigos de 1990 a 2021 (Figura 2.D), além do maior número de produções com a associação das palavras-chave “dapsona” e “wound healing” entre as bases selecionadas (Tabela 1). A

maioria dos trabalhos encontrados refere-se ao uso da dapsona no tratamento de pioderma gangrenoso (PG), porém, o tratamento de feridas associadas a outras enfermidades também é relatado. Conforme Din et al. (2018), a terapia com o fármaco dapsona pode representar um tratamento adjuvante não imunossupressor eficaz e tolerável para a cicatrização de feridas de PG. A cicatrização de feridas é frequentemente prejudicada em pacientes com diabetes. Visto que a redução da infiltração de neutrófilos está associada a um aumento da cicatrização, Lan et al. (2013) utilizaram a dapsona, um agente conhecido por inibir a função dos neutrófilos, no tratamento de ratos diabéticos, resultando na melhoria do processo de cicatrização. Mervak et al. (2017), em um estudo de caso de pacientes com dermatose erosiva pustular (DPE) facial, uma condição rara que geralmente afeta a pele do couro cabeludo danificada por ação actínica, caracterizada por pústulas estéreis, erosões e crostas, de difícil de tratamento e cura lenta, relataram a utilização de uma combinação de terapias tópicas e sistêmicas, como corticosteroides, dapsona, isotretinoína e/ou antibióticos no tratamento aplicado. A dapsona também tem mostrado efeitos benéficos na interrupção do fenômeno inflamatório e na aceleração da recuperação para o loxoscelismo cutâneo (LC) (Guglielmetti et al., 2019). Joshi (2004) reportou um caso de um paciente com síndrome de Behçet (SB), uma doença multissistêmica rara pertencente a um grupo de dermatoses neutrofílicas, que foi tratado eficazmente com dapsona, antibióticos e tratamento local para feridas.

A palavra-chave “wound healing”, dentre os descritores utilizados, é o termo presente no maior número de publicações em todas as bases científicas pesquisadas (Tabela 1), reportando maior quantidade de trabalhos divulgados nos anos mais recentes de 2019, 2020 e 2021. Os resultados na Scielo apresentaram artigos publicados desde 1991 a 2022. A prospecção científica na base da Science Direct identificou artigos publicados no período de 1998 a 2022 e na PubMed as publicações datam de 1914 a 2022. A maior quantidade de trabalhos publicados com o referido descritor se encontra na Web of Science, no período 1957 a 2022.

Os resultados obtidos revelaram uma quantidade significativa de produções, porém, nenhuma das bases pesquisadas identificou artigos contendo ambas as palavras-chave “norbixin” e “dapsona”, de forma que não foi identificado nenhum trabalho que tenha apresentado evidências da utilização do fármaco dapsona associado à norbixina em seus estudos, apesar de tanto o carotenoide como o fármaco em questão já terem sido utilizados no tratamento de feridas em associação a outras substâncias, além do fármaco dapsona ter conhecida aplicação no tratamento de doenças de pele.

### **3.2 Prospecção Tecnológica**

Os resultados das buscas de patentes, em bases nacionais e internacionais, reportaram a presença de tecnologias e/ou processos relacionados a norbixina, dapsona e a cicatrização de feridas. As quantidades de patentes identificadas em cada base estão sumarizadas na Tabela 2.

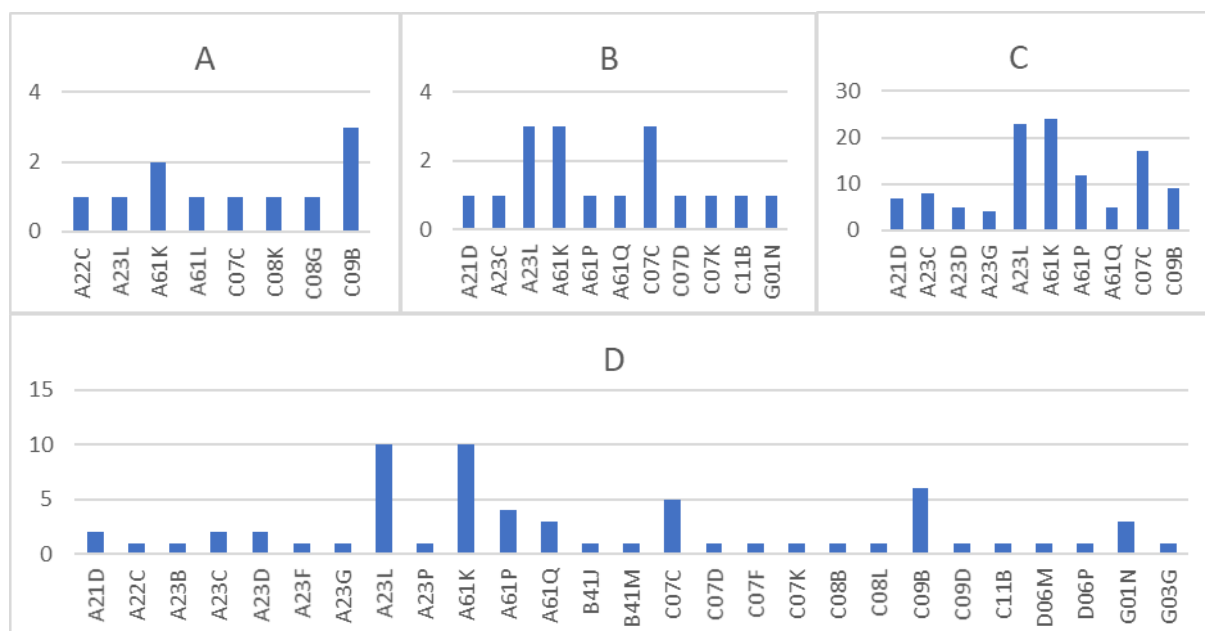
**Tabela 2** – Quantidades de patentes encontradas nas bases de dados e suas respectivas porcentagens.

| Palavras-chave e combinações                                 | INPI       |      | USPTO      |      | Espacenet  |      | WIPO       |      |
|--|------------|------|------------|------|------------|------|------------|------|
|  | Quantidade | %    | Quantidade | %    | Quantidade | %    | Quantidade | %    |
| Norbixina/Norbixin   | 11         | 4,8  | 7          | 0,3  | 30         | 0,2  | 62         | 0,2  |
| Dapsona/Dapsone  | 6          | 2,6  | 22         | 1,0  | 90         | 0,5  | 234        | 1,0  |
| Cicatrização de feridas/Wound healing                        | 213        | 92,2 | 2.288      | 98,7 | 17.055     | 99,3 | 24.480     | 98,8 |
| Norbixina/Norbixin AND Dapsona/Dapsone                       | –*         | –    | –          | –    | –          | –    | –          | –    |
| Norbixina/Norbixin AND Cicatrização de feridas/Wound healing | 1          | 0,4  | –          | –    | –          | –    | –          | –    |
| Dapsona/Dapsone AND Cicatrização de feridas/Wound healing    | –          | –    | –          | –    | –          | –    | –          | –    |

–\* é utilizado nesta tabela como um indicativo de que não houve nenhum resultado retornado para a busca. Fonte: Autoria própria (2022).

As buscas tecnológicas na base de depósito de patentes do INPI para a palavra-chave “norbixina” (Tabela 2), apresentou depósitos de patentes entre os anos de 1989 e 2019, em diversas classificações CIP diferentes (Figura 3.A), mas com maior número de depósitos com a classificação C09B (27,3%) e A61K (18,2%). As maiores quantidades de depósitos ocorreram nos anos de 2016, 2017 e 2019 (18,2% cada), sendo que o principal país depositante foi o Brasil (63,6%). Uma das patentes identificadas descreveu o processo de obtenção de um filme cicatrizante de um compósito polimérico de amido-melamina com extrato de *Bixa orellana* L., que apresenta em sua composição a bixina e a norbixina, considerados agentes cicatrizantes (Santos Junior & Rodrigues, 2019).

**Figura 3** – Depósito de patentes, de acordo com a CIP, para a palavra-chave “norbixina/norbixin”, publicados em cada base tecnológica. (A) INPI. (B) USPTO. (C) WIPO. (D) Espacenet.



Fonte: Autoria própria (2022).

Na base da USPTO, poucos pedidos de patentes foram encontrados com a palavra-chave “norbixin” (Tabela 2). As publicações tecnológicas datam de 1982 a 2020, classificadas principalmente como C07C, A23L e A61K (42,8% cada) (Figura 3.B). Uma dessas invenções, a patente US 5935581A, de 2001, classificação G01N e A61K, apresenta um método de



prevenção da inflamação do tecido epidérmico em decorrência de exposição a um produto químico. A aplicação tópica de uma solução de acetona, contendo o corante natural cis-norbixina, no tecido exposto, é utilizado para inibir a carcinogênese (Kapadia et al., 2001).

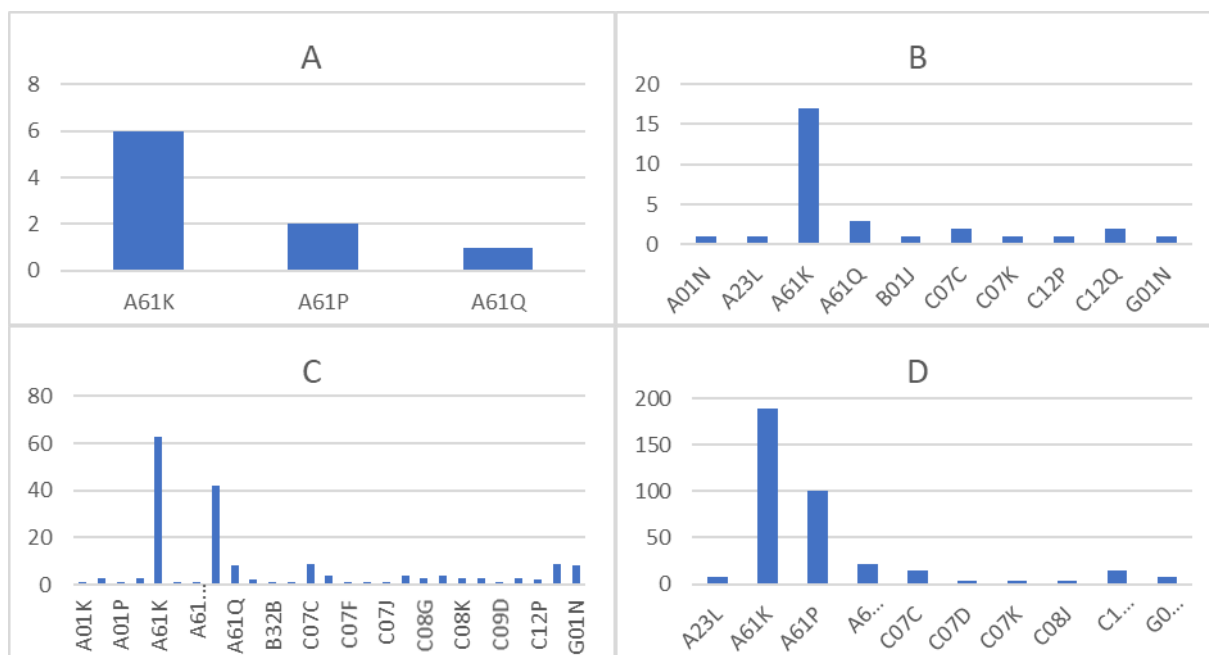
Vários resultados foram obtidos nas bases tecnológicas da Espacenet e da WIPO com a palavra-chave “norbixin” (Tabela 2). As produções encontradas nas duas bases compreendem o período de 1956 até 2021. Na Espacenet o maior número de depósitos de patentes ocorreu nos anos de 2020 (30%) e 1991 (23,3%), tendo como principais países depositantes Japão (40%), Estados Unidos (16,7%) e China (13,3%). Em relação as classificações das patentes, as CIP mais recorrentes nessa base de dados foram a A23L (33,3%) e a A61K (33,3%) (Figura 3.D). Nos dados prospectados na Patenscope, a base da WIPO, a maior quantidade de depósitos ocorreu no ano de 2020 (12,9%). Destacam-se os Estados Unidos (14,5%), China (11,3%) e Japão (11,3%) como principais países depositantes e A61K (38,7%), A23L (37%), C07C (27,4%), como as classificações CIP mais reportadas (Figura 3.C).

Com a associação dos descritores “noxbixina” e “cicatrização de feridas”, apenas uma patente foi encontrada, na base de dados do INPI, depositada pelo Brasil em 2017. A referida patente, identificada com número de pedido BR1020170286401A2, apresenta classificação CIP A61L. A tecnologia identificada refere-se à obtenção de uma membrana de polihidroxibutirato e norbixina como biomaterial utilizado na regeneração tecidual de feridas cutâneas e reparo ósseo (Carvalho et al., 2017).

Em relação à palavra-chave “dapsona”, na base do INPI foram identificados alguns pedidos de patentes entre os anos de 2002 e 2020. As patentes reportadas apresentaram como principais classificações A61K (100%) e A61P (33,3%) (Figura 4.A). A maior quantidade de depósitos foi efetuada pelos Estados Unidos (50%) e Brasil (33,3%).

Para a prospecção na base da USPTO, utilizando a palavra-chave “dapsone”, os pedidos de patentes datam de 1981 a 2021, com maior quantidade de publicações em 2016 (18,2%), os Estados Unidos (54,5%) como principal país depositante e A61K (77,3%) a classificação CIP mais comum (Figura 4.B). Ainda com a referida palavra-chave, na base tecnológica da Espacenet, as publicações reportadas envolvem o período de 1962 a 2021, com pico de depósitos no ano de 2014 (35,6%), e as CIP mais recorrentes são A61K (70%) e A61P (46,7%) (Figura 4.C), com maior quantidade de depósitos dos EUA (33,3%) e China (38,9%).

**Figura 4** – Depósito de patentes, de acordo com a CIP, para a palavra-chave “dapsona/dapsone”, publicados em cada base tecnológica. (A) INPI. (B) USPTO. (C) Espacenet. (D) WIPO.



Fonte: Autoria própria (2022).

Na base da WIPO, ainda com o descritor “dapsona”, as patentes depositadas compreendem o período de 1962 até 2021, sendo o ano de 2014 (9,4%) o de maior número de depósitos e os países Estados Unidos (22,6%) e China (12,4%) os maiores depositantes. As classificações CIP mais recorrentes são A61K (189) e A61P (100), conforme expresso na Figura 4.D.

Nenhuma das bases tecnológicas pesquisadas apresentou depósito de patentes com a associação dos descritores “dapsona/dapsone” e “cicatrização de feridas/wound healing”. Apesar disso, diversas patentes, identificadas em todas as bases, destacaram a eficácia do fármaco dapsona no tratamento de várias doenças de pele. Associada a outros fármacos ou não, em formulações diversificadas, de acordo com as tecnologias reportadas, a dapsona é utilizada no tratamento de enfermidades como hanseníase (Aberg et al., 2003), rosácea (Garret, 2009), numa composição farmacêutica antibacteriana para tratar pé de atleta ou eczema (Oh, 2008), no tratamento da acne (Osborne, 2003; Menting & Li, 2017), para proteção a danos a pele por radiação UV (Osborne, 2004). Uma das patentes identificadas também destaca o uso da dapsona no tratamento de feridas crônicas em humanos por administração tópica de uma composição dermatológica compreendendo várias substâncias, como a combinação de um antagonista de fator de necrose tumoral (TNF) e/ou inibidor de quimioembolização transarterial (TACE) e um antagonista de neutrófilos, no qual a dapsona está incluído (Bell, 2006).

Assim como na prospecção científica, na prospecção tecnológica a palavra-chave “cicatrização de feridas/wound healing” é o termo presente no maior número de publicações em todas as bases pesquisadas (Tabela 2). A maior quantidade de depósitos ocorreu nos anos de 2018 a 2020, com China e Estados Unidos como principais países depositantes. Na base do INPI, que reporta patentes depositadas entre os anos de 1991 e 2021, as classificações CIP mais encontradas foram a A61K e a A61L. Nas bases da USPTO, abrangendo o período de 1931 até 2022, Espacenet e WIPO, entre os anos de 1901 e 2021, as CIP mais reportadas foram A61K e A61P.

Embora uma grande quantidade de patentes depositadas tenha sido encontrada, em nenhuma das bases tecnológicas pesquisadas foram identificadas patentes contendo ambas as palavras-chave “norbixina/norbixin” e “dapsona/dapsone”, não havendo evidências da existência de tecnologia utilizando o referido fármaco associado ao carotenoide. No entanto, como já discutido, para cada substância em específico, pelo menos uma patente foi identificada relatando o seu uso tecnológico, em

associação a outros medicamentos, no tratamento de feridas. Estas patentes demonstram que os compostos estudados apresentam potencial biotecnológico como agentes cicatrizantes de feridas. Além disso, várias publicações científicas e tecnológicas relataram inúmeras formulações diferentes existentes com esses compostos, inclusive formulações poliméricas com diversas substâncias (Zhu et al., 2008).

#### 4. Considerações Finais

Mediante o trabalho de prospecção científica nas bases de publicações de artigos, diversas produções foram identificadas com as palavras-chave utilizadas, em especial para o descritor “cicatrização de feridas/wound healing”.

As produções científicas sobre o carotenoide norbixina destacam que seu potencial de utilização vai muito além da indústria alimentícia. Sua característica de não toxicidade, propriedade antioxidante, antimicrobiana e antitumoral, além da capacidade de utilização em formulações poliméricas, permite sua aplicação em vários campos diferentes, como a medicina, por exemplo. Os artigos identificados sobre o fármaco dapsona demonstram sua utilização no tratamento de várias enfermidades, principalmente doenças de pele, em virtude de sua atividade antibacteriana e anti-inflamatória/imunomoduladora. A utilização da norbixina na composição de uma membrana polimérica não genotóxica, testada em camundongos, sugerindo sua eficácia na regeneração de tecidos, bem como o uso eficiente da dapsona, associada a outros fármacos, no tratamento de algumas doenças raras, como também testes realizados em ratos diabéticos, demonstrando o potencial dessa substância no processo de cicatrização de feridas cutâneas, fomentam a hipótese de que ambos os compostos podem ser utilizados com maior ênfase no tratamento visando a cicatrização de feridas cutâneas causadas pelos mais variados motivos.

As buscas tecnológicas também identificaram uma boa quantidade de publicações envolvendo os descritores utilizados, embora tenha reportado apenas um resultado mediante as combinações das palavras-chave. Diversas aplicações foram identificadas para os compostos estudados. Estados Unidos e China são os principais países depositantes de patentes. A61K e A61P, que se referem a preparação de novas formulações farmacêuticas com compostos químicos que apresentam atividade terapêutica, foram as classificações CIP mais reportadas.

Ainda não existem patentes que resguardam produções tecnológicas empregando norbixina e dapsona associados na cicatrização de feridas. No entanto, duas tecnologias encontradas relatando o uso do carotenoide em uma combinação polimérica, sendo utilizado como filme cicatrizante e na regeneração tecidual de feridas cutâneas e reparo ósseo, e uma tecnologia utilizando dapsona, em associação a outros fármacos, no tratamento de feridas crônicas em humanos, reforçam o potencial desses compostos como agentes cicatrizantes.

Conclui-se que existem poucos estudos e tecnologias desenvolvidas a partir do carotenoide norbixina e do fármaco dapsona com ênfase na cicatrização de feridas e ainda há muitos caminhos a seguir relacionados à utilização dessas substâncias nesse campo de pesquisa, tornando assim o cenário científico e tecnológico próspero para a realização de novos estudos e a construção de novas tecnologias, em virtude das características e do potencial tecnológico apresentado por esses compostos.

Para trabalhos futuros, buscar-se-á a realização de estudos através de testes *in vitro* e *in vivo*, sobre a eficácia da atividade cicatrizante das duas substâncias (dapsona e norbixina), em conjunto, associados em uma forma polimérica.

#### Referências

- Aberg, A. K. G., Zolotoy, A., & Bain, A. I. (2003). *Galenic preparations of dapsona and related sulphones, and method of therapeutic and preventative treatment of disease* (U.S. Patente N° 2003092635A1). <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/026846473/publication/US2003092635A1?q=pn%3DUS2003092635A1>.
- Alese, O. B., & Irabor, D. O. (2008). Pyoderma gangrenosum and ulcerative colitis in the tropics. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 41 (6), 664 – 667. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822008000600020>.

- Alves de Lima, R. O., Azevedo, L., Ribeiro L. R., & Salvadori D. M. F. (2003). Study on themutagenicity and antimutagenicity of a natural food colour (annatto) in mouse bone marrow cells. *Food and Chemical Toxicology*, 41, 189–192. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(02\)00208-9](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(02)00208-9).
- Amparo, K. K. D. S., Ribeiro, M. D. C. O., & Guarieiro, L. L. N. (2012). Estudo de caso utilizando mapeamento de prospecção tecnológica como principal ferramenta de busca científica. *Perspectivas em Ciência da Informação*, 17 (4), 195-209. <https://www.scielo.br/j/pci/a/TqkZ6MwqNMX7dSrsPvDwvLn/?format=pdf&lang=pt>.
- Bastos, R. S., Araújo, J. L., Azevedo, V. S., Ferreira, M. D. L. D. A. S., Lima, L. R. D., & Rocha, J. A. (2021). Cadmio complexes with biological activity: Scientific and technological prospection. *Research, Society and Development*, 10 (5). <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i5.15152>.
- Berce, C., Muresan, MS., Soritau, O., Petrushev, B., Tefas, L., Rigo, I., Ungureanu, G., Catoi, C., Irimie, A., & Tomuleasa, C. (2018). Cutaneous wound healing using polymeric surgical dressings based on chitosan, sodium hyaluronate and resveratrol. A preclinical experimental study. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 163, 155-166. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.12.041>.
- Beilman, G. J., Winslow, C. L., & Teslow, T. W. (1994). Experimental brown spider bite in the guinea pig: Results of treatment with dapsone or hyperbaric oxygen. *Journal of Wilderness Medicine*, 5 (3), 287-294. <https://doi.org/10.1580/0953-9859-5.3.287>.
- Bell, K. A. (2006). *Topical compositions for the treatment of chronic wounds* (U.S. Patente N°. 2006286108A1). <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/037573583/publication/US2006286108A1?q=pn%3DUS2006286108A1>.
- Bernstein, M. L., & Wetzel, S. L. (2021). Clinical pathologic conference case 3: multiple deep oral ulcers. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 131 (1), 29-33. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.09.016>.
- Botelho, L. L. R., Cunha, C. J. C. A., & Macedo, M. (2011). O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Revista Eletrônica Gestão e Sociedade*, 5 (11), 121-136. <https://doi.org/10.21171/ges.v5i11.1220>.
- Brown, R. E., Lay, L., & Graham, D. (1993). Bilateral Pyoderma Gangrenosum of the Hand: Treatment with Dapsone. *Journal of Hand Surgery*, 18 (1), 119-121. [https://doi.org/10.1016/0266-7681\(93\)90209-X](https://doi.org/10.1016/0266-7681(93)90209-X).
- Calderon, O. W., Cisternas, V. J. P., Calderón, M. D., Eulufi, M. A., Guler, G. K., Jaramillo, R. L., Tapia, L. R., & Saavedra U. T., (2013). Pioderma gangrenoso en mamoplastía de reducción con pedículo inferior. *Revista Chilena de Cirugía*, 65 (6), 541-548. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262013000600013>.
- Carvalho, L. F. M., Viana, V. G. F., Sousa, R. C., Costa, C. L. S., & Viana, D. S. F. (2017). *Obtenção de membrana de polihidroxibutirato e norbixina como biomaterial para fins cicatrizantes* (BR. Patente N°. 10 2017 028640 1 A2). <https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/ImagemDocumentoPdfController?CodDiretoria=200&NumeroID=7d261ded140864228d49d83d581cb1d909458ff4b34624cfc53905c74d3f61a&certificado=undefined&numeroProcesso=&ipiasDoc=undefined&codPedido=1441084>.
- Cohen, J. B. (2002). Cutaneous involvement of dermatomyositis can respond to dapsone therapy. *Int J Dermatol*, 41, 182-184. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2002.01409.x>.
- De Carvalho Vieira, T., Nascimento, M. G. P., Bittencourt, C. B., & de Andrade, I. M. (2020). Prospecção Científica e Tecnológica de Malpighia emarginata DC.(Malpighiaceae): espécie economicamente importante do Brasil. *Cadernos de Prospecção*, 13 (3), 862-862. <https://doi.org/10.9771/cp.v13i2.32946>.
- Din, R. S., Tsiaras W. G., Li D. G., & Mostaghimi A. (2018). Efficacy of Systemic Dapsone Treatment for Pyoderma Gangrenosum: A Retrospective Review. *Journal of Drugs in Dermatology*, 17 (10), 1058-1060. <https://jdonline.com/articles/efficacy-of-systemic-dapsone-treatment-for-pyoderma-gangrenosum-a-retrospective-review-S1545961618P1058X/>.
- Garrett, J. S. (2009). *Dapsone to treat rosacea* (WO. Patente N°. 2009/108147 A1). [https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=EP1199189&\\_cid=P10-KY1XO5-08071-1](https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=EP1199189&_cid=P10-KY1XO5-08071-1).
- Guglielmetti, A; Jahr, C., & Gompertz-mattar, M. (2019). Autologous fibroblasts for the treatment of cutaneous loxoscelism: First experience. *International Wound Journal*, 16 (6), 1503-1505. <https://doi.org/10.1111/iwj.13222>.
- Hindka, A., Huynh, D., & Verghese, P. S. (2021). Dapsone-induced methemoglobinemia in pediatrics post-renal transplant. *Pediatric Transplantation*, 25 (3). <https://doi.org/10.1111/ptr.13921>.
- Joshi, A. M. (2004). Behcet's syndrome with pyoderma-gangrenosum-like lesions treated successfully with dapsone monotherapy. *Journal of Dermatology*, 31 (10), 806-810. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2004.tb00604.x>.
- Kapadia, G. J., Tokoda, H., Konoshima, T., Takasaki, M., & Nishino, H. (2001). *Inhibitory effect of synthetic and natural colorants on carcinogenesis* (U.S. Patente N°. 5935581A). [https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=US39345087&\\_cid=P20-KZY8BQ-08005-1](https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=US39345087&_cid=P20-KZY8BQ-08005-1).
- Lan, CC. E., Wu, CS., Huang, SM., Wu, IH., & Chen, GS. (2013). High-Glucose Environment Enhanced Oxidative Stress and Increased Interleukin-8 Secretion From Keratinocytes: New Insights Into Impaired Diabetic Wound Healing. *Diabetes*, 62 (7), 2530-2538. <https://doi.org/10.2337/db12-1714>.
- Lourido Perez, H. de la C., & Martínez Sánchez, G. (2010). La *Bixa orellana* L. en el tratamiento de afecciones estomatológicas, un tema aún por estudiar. *Revista Cubana de Farmacia*, 44 (2), 231-244. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152010000200012](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152010000200012).
- Mark, L. B., & Stephanie, L. W. (2021). Clinical pathologic conference case 3: multiple deep oral ulcers. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 131, 29-33. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.09.016>.
- Mervak, J. E., Gan, S. D., Smith, E.H., & Wang, F. (2017). Facial Erosive Pustular Dermatitis After Cosmetic Resurfacing. *Jama Dermatology*, 153 (10), 1021-1025. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.2880>.
- Menting, Z., & Li. M. (2017). *Dapsone-containing gel preparation and preparation method thereof* (CN. Patente N°. 106265489A).

<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/057713260/publication/CN106265489A?q=pn%3DCN106265489A>.

Møller, A. H., Jahangiri, A., Danielsen, M., Madsen, B., Joernsgaard, B., Vaerbak, S., Hammershøj, M., & Dalsgaard, T. K. (2020). Mechanism behind the degradation of aqueous norbixin upon storage in light and dark environment. *Food Chemistry*, 310, 125967. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125967>.

Muthukumar, T., Dharmalingam, S., Selvi T., & Sastry, T. P. (2014). Preparation, characterization, and *in vitro* bioactivity of Bixa Orellana extract-impregnated collagen microspheres. *Journal of Materials Science*, 49, 5730-5737. <https://doi.org/10.1007/s10853-014-8291-3>.

Neto, M. L. C. B., Filho, J. M. R., Malafaia, O., Oliveira Filho, M. A., Czczeko, N. G., Aoki, S., Cunha, R., Fonseca, V. R., Teixeira, H. M., & Farion, L. R. (2006). Avaliação do extrato hidroalcoólico de Aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) no processo de cicatrização de feridas em pele de ratos. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 21, 17-22. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502006000800004>.

Oh, K. C. (2008). *Antifungal pharmaceutical compositions containing dapsone as efficacious component* (KR. Patente N°. 100806051B1). <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/039382912/publication/KR100806051B1?q=pn%3DKR100806051B1>.

Okur, N. Ü., Hökenek, N., Okur, M. E., Ayla, Ş., Yoltaş, A., Siafaka P. I., & Cevher E. (2019). An alternative approach to wound healing field; new composite films from natural polymers for mupirocin dermal delivery. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27, 738-752. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.04.010>.

Osborne, D. W. (2004). *A protectant for uv-induced skin damage* (WO. Patente N°. 2004041178A2). <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/032174931/publication/WO2004041178A2?q=pn%3DWO2004041178A2>.

Osborne, D. W. (2003). *Topical dapsone for the treatment of acne* (WO. Patente N°. 03072071A1). <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/027733245/publication/WO03072071A1?q=pn%3DWO03072071A1>.

Rees, R., Campbell, D., Rieger, E., & King, L. E. (1987). The diagnosis and treatment of brown recluse spider bites. *Annals of Emergency Medicine*, 16 (9), 945-949. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(87\)80738-2](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(87)80738-2).

Santos Junior, J. R., & Rodrigues, J. S. (2019). Processo de obtenção de filme amido-melamina com extrato de Bixa Orellana L., filme amido-melamina com extrato de Bixa Orellana L. e sua aplicação como cicatrizante em lesões cutâneas (BR. Patente N°. 10 2019 004032 7 A2). <https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/ImagemDocumentoPdfController?CodDiretoria=200&NumeroID=fad5a9aa406c6e297a274d5171c4a5ee8d233e2f9e2b2f6f0eb9b6e78f1d5442&certificado=undefined&numeroProcesso=&ipasDoc=undefined&codPedido=1503626>.

Santos, J. A. A., Sousa, M. F. A. M., Silva, E. L. V., & Aguiar Júnior, F. C. A. (2014). Avaliação histomorfométrica do efeito do extrato aquoso de urucum (norbixina) no processo de cicatrização de feridas cutâneas em ratos. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 16 (3), 637 – 643. [https://doi.org/10.1590/1983-084x/12\\_120](https://doi.org/10.1590/1983-084x/12_120).

Shevchenko, R. V., James, S. L., & James, S. E. (2010). A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction. *JR Soc. Interface*, 7, 229 – 258. <https://doi.org/10.1098/rsif.2009.0403>.

Sousa, P. S. De A., Nogueira, S. S., Ayala, K. N. R., Silva, P. C., Santos, E. Da S., Sá, R. E., De Lima Neto, F. E. M., Lima, J. R. Da C., Rodrigues, K. A. Da F., Rocha, J. A., & Vêras, L. M. C. (2021). Prospecção científica e tecnológica de *Pilocarpus microphyllus* e do alcalóide epiisopiloturina com ênfase na atividade antileishmania. *Research, Society and Development*, 10 (7), e59810716984. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i7.16984>.

Sousa, P. S. A., Rodrigues, M. G., & Alvarenga, E. M. (2020). Prospecção Tecnológica, com Ênfase nas Atividades Biológicas Nematicida e Larvicida, do Óleo Essencial do Cravo-da-Índia e do Eugenol. *Cadernos de Prospecção*, 13 (1), 154-170. <https://doi.org/10.9771/cp.v13i1.29624>.

Sousa, R. C., Carvalho, L. F. M., Maia Filho, A. L. M., Ferreira, D. C. L., Amaral, F. P. M. D., Mendes, L. M. S., & Viana, V. G. F. (2020). Characterization and assessment of the genotoxicity and biocompatibility of poly (hydroxybutyrate) and norbixin membranes. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 35 (7), e202000706. <https://doi.org/10.1590/s0102-865020200070000006>.

Wright, S. W., Wrenn, K. D., Murray, L., & Seger D. (1997). Clinical Presentation and Outcome of Brown Recluse Spider Bite. *Annals of Emergency Medicine*, 30 (1), 28-32. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(97\)70106-9](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(97)70106-9).

Zhu, D., Yang, Z., Zhang, C., Wu, Z., & Wei, Y. (2008). *Flexible transparent polyimide film material and method for producing the same* (CN. Patente N°. 101195682A). <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/039546320/publication/CN101195682A?q=pn%3DCN101195682A>.