



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA**

KEICYANE AGUIAR DA SILVA

**PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA E DOR NEUROPÁTICA: PERSPECTIVA
TERAPÊUTICA**

BRASÍLIA, DF

2018

KEICYANE AGUIAR DA SILVA

**PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA E DOR NEUROPÁTICA: PERSPECTIVA
TERAPÊUTICA**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada
como requisito parcial para obtenção do grau de
Farmacêutico, na Universidade de Brasília,
Faculdade de Ceilândia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento

BRASÍLIA, DF

2018

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

SS1586p Silva, Keicyane Aguiar
Prospecção tecnológica e dor neuropática: Perspectiva
terapêutica / Keicyane Aguiar Silva, orientador Paulo
Gustavo Barboni Dantas. -- Brasília, 2018.
40 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, 2018.

1. . I. Barboni Dantas, Paulo Gustavo , orient. II.
Título.

KEICYANE AGUIAR DA SILVA

**PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA E DOR NEUROPÁTICA: PERSPECTIVA
TERAPÊUTICA**

BANCA EXAMINADORA

Orientador(a): Prof. Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento
(FCE/ Universidade de Brasília)

Prof(a). Camila Alves Arede
(FCE/ Universidade de Brasília)

Prof. Eduardo Antônio Ferreira
(FCE/ Universidade de Brasília)

BRASÍLIA, DF

2018

Dedico este trabalho a minha filha
Cecília Silva, meu esposo Jonatas
Rodrigues, aos meus avós e toda
minha família, principalmente meus
pais.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, que iluminou meu caminho, pela força e coragem, durante esta longa caminhada.

Agradeço também ao meu esposo, Jonatas, que de forma especial e carinhosa me deu força e coragem, me apoiando nos momentos de dificuldades, quero agradecer também a minha filha, Cecília, que embora não tenha conhecimento disto, iluminou de maneira especial os meus pensamentos me levando a buscar mais conhecimentos.

E não deixando de agradecer de forma grata e grandiosa meus pais, Bismark e Eleneide, por me ajudaram a ser quem sou e por me tornarem uma pessoa melhor a cada dia, a quem eu agradeço todas as noites pela minha existência. Aos meus irmãos Klevisson e Kleuber por terem me apoiado e encorajado durante toda a graduação.

A todos os amigos que fiz durante a graduação, pelas alegrias, tristezas e dores compartilhadas, em especial aos meus amigos Andresa, Kennedy, Lucas, Vinícius, Uda, Andrea e Cleyciane por terem me suportado esses meses e não me deixarem desistir.

Ao professor Paulo, companheiro de caminhada ao longo do curso de farmácia, pela paciência na orientação e incentivo que tornaram possível a conclusão desta monografia. Muito obrigada pela dedicação.

Aos professores Camila e Eduardo por terem aceitado fazer parte desse dia especial.

A todos que me ajudaram e me apoiaram, que de alguma forma estiveram e estão próximos de mim, fazendo a vida valer cada dia mais apena. Obrigada a todos.

RESUMO

A dor neuropática manifesta-se como consequência de lesões no sistema nervoso, causadas por doenças ou infecções. É uma dor crônica que afeta os nervos periféricos, a medula espinhal ou cérebro e resulta na sensação dolorosa em várias partes do corpo. Existem alguns tipos de dor neuropática, as mais comuns são: neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética dolorosa ou dor pós acidente vascular cerebral. Os nervos afetados ainda são capazes de produzir dor, que são causadas por lesões, mas possui mecanismos diferente de condução da dor comparada aos nervos saudáveis (originados a partir de lesões nos tecidos). O tratamento também se difere dos com tecidos lesionados, medicamentos analgésicos comuns como paracetamol e anti-inflamatórios como ibuprofeno são ineficazes na dor neuropática e ainda assim são muito utilizados por várias pessoas pelo mundo como alternativa de tratamento. Analgésicos opioides trazem um alívio considerado aos pacientes, porém os efeitos adversos acabam prejudicando o tratamento. No entanto medicamentos anticonvulsivantes e antidepressivos trazem maior eficácia para os pacientes com a dor neuropática. O manejo clínico mostra que esses medicamentos trazem resultados positivos aos pacientes com dor neuropática, mas ainda não foi possível ter evidências de sua eficácia comprovada em estudos. Desse modo, este trabalho busca avaliar as condições de mercado para desenvolvimento de novos medicamentos, através de um estudo de prospecção tecnológica, feito por pesquisas em banco de dados de patentes vigentes no momento. Para isso foram analisadas 658 patentes de medicamentos usados no tratamento da dor neuropática em todo o mundo, entre os anos de 2006 a 2017. As classes de medicamentos presentes nas patentes desse estudo são: analgésicos, anti-inflamatórios, ansiolíticos, antidepressivos, anticonvulsivantes e canabidiol. Derivados do Canabidiol (CBD) vem se destacando, além de novos anti-inflamatórios e analgésicos baseado no reaproveitamento, como nova alternativa mais específicas de tratamento na dor neuropática.

Palavras-chave: Dor Neuropática. Neuropatia. Dor. Prospecção Tecnológica. Desenvolvimento Farmacêutico.

ABSTRACT

Neuropathic pain manifests itself as a consequence of injuries to the nervous system caused by diseases or infections. It is a chronic pain that affects the peripheral nerves, the spinal cord or brain and results in painful sensation in various parts of the body. There are some types of neuropathic pain, the most common are: post-herpetic neuralgia, diabetic neuropathy painful or pain post stroke. The affected nerves are still capable of producing pain, which are caused by injuries, but have different mechanisms of conduction of pain compared to healthy nerves (originating from tissue damage). The treatment also differs from those with injured tissues, common analgesic drugs like paracetamol and anti-inflammatories like ibuprofen are ineffective in neuropathic pain and yet are widely used by several people around the world as an alternative treatment. Opioid analgesics bring a considered relief to the patients, but the adverse effects end up harming the treatment. However anticonvulsive medications and antidepressants bring greater efficacy to patients with neuropathic pain. Clinical management shows that these drugs deliver positive results for patients with nerve pain, but it has not yet been possible to have evidence of its proven efficacy in studies. Thus, this work seeks to evaluate the market conditions for the development of new drugs, through a study of technological prospecting, done by research in current patent database. For this, 658 patents of drugs used in the treatment of neuropathic pain worldwide were analyzed between 2006 and 2017. The classes of drugs present in the patents of this study are: analgesics, anti-inflammatories, anxiolytics, antidepressants, neuroprotectors, anticonvulsants and cannabidiol. Cannabidiol derivatives (CBD) have been highlighting in addition to new anti-inflammatory and analgesic based on reuse, as new alternative more specific treatment in neuropathic pain.

Keywords: Neuropathic Pain. Neuropathy. Pain. Technological Prospecting. Pharmaceutical Development.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Patentes Farmacêuticas por Países.....	14
Tabela 2. Quantidade de patente de medicamentos por ano.....	16
Tabela 3. Patentes encontradas para classe de fármacos do estudo.....	17
Tabela 4. Ranking Mundial.....	20

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mapa mundial ilustrando as patentes por países.....	15
Figura 2. Classe de medicamentos por patentes depositadas.....	18
Figura 3. Domínios por palavra-chave utilizada na busca de patentes.....	19

LISTA DE ANEXO

Anexo 1. NORMAS DE SUBMISSÃO DA REVISTA CADERNOS DE PROSPECÇÃO.....	23
--	----

LISTA DE SIGLAS

EUA – Estados Unidos da América

TENS – Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation

SOBRAMID – Sociedade Brasileira de Médicos Intervencionistas em Dor

OMPI – Organização Mundial da Propriedade Intelectual

IPC – International Patente Classification

PCT – Patent Cooperation Treaty

INTERFARMA – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa

SUMÁRIO

REVISÃO BILIOGRÁFICA.....	1
1. DOR	1
2. DOR NEUROPÁTICA	1
JUSTIFICATIVA.....	4
OBJETIVOS.....	4
REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA.....	5
ARTIGO.....	7
RESUMO.....	8
ABSTRACT.....	9
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. METODOLOGIA.....	12
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	13
4. CONCLUSÃO.....	22
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23
ANEXO 1 – NORMAS DE FORMATAÇÃO.....	25

REVISÃO BIBLIOGRAFICA

DOR

A dor pode ser definida como a percepção desagradável de uma sensação nociceptiva, e é classificada em nociceptiva, quando é causada pela presença de um estímulo doloroso em nociceptores, sensores da dor encontrados em todo o organismo. São receptores em terminações nervosas responsáveis por enviar o sinal que é transmitido ao sistema nervoso central, levando a percepção da dor em resposta a um estímulo com dano potencial. A nocicepção é uma das duas manifestações de dor persistente, a outra é a dor neuropática, que acontece quando nervos do sistema nervoso central ou periférico já não funcionam corretamente, desencadeada a partir de uma lesão que é a própria doença (CUNHA et al, 2017; FERREIRA et al, 2008).

A classificação da dor pode ser em aguda: com duração menor que três meses, funciona como um alerta, permitindo que o indivíduo se proteja do causador do estímulo doloroso e a dor crônica: duração maior que três meses, envolvendo na sua fisiopatologia mecanismos de memória, cujas causas podem continuar ativas mesmo sem a presença do estímulo doloroso (PALLADINI, 2015).

DOR NEUROPÁTICA

A dor neuropática é uma lesão primária do sistema nervoso periférico e central, uma dor crônica, que comparada com outras dores possui algumas características: uma dor intensa associada a incapacidade e grande diminuição na qualidade de vida, e pode se desenvolver através de uma lesão, em qualquer nível do sistema nervoso central, ou seja, em nervos periféricos, medula espinhal ou cérebro, provocada por infecções e até mesmo doenças, causando a neuropatia diabética periférica (COSTA, 2009; SBED).

Para que possamos chamar a dor de sensação é necessária uma parte do sistema nervoso que seja especializada nesse processo. Esse processo é chamado nociceptivo e possui fibras nervosas, podendo através dos sintomas saber em qual fibra ocorre a lesão. As fibras A-delta (fibras grossas) são mielinizadas enquanto as fibras C (fibras finas) não são. Assim devido a presença da bainha de mielina, as primeiras transmitem estímulos mais rapidamente, enquanto as últimas são neurônios de transmissão lenta (FERREIRA et al, 2008).

Os sintomas mais comuns da dor neuropática são: terrível sensação de queimação, dor em choque, como se cortasse a carne e osso, dor de grande intensidade, sensações de parestesias (formigamento e adormecimento), sensações de aperto em membros inferiores, incomodo de centenas de agulhas perfurando o corpo ao mesmo tempo e ferroadas, é uma combinação de sensações alteradas. Embora tenha sintomas e causas diferentes a dor neuropática possuem a mesma origem, que são problemas no sistema nervoso. Algumas das causas da dor neuropática podem ser: A partir de infecções, como herpes zoster, doenças como diabetes mellitus, Alcoolismo, deficiência nutritiva e de certas vitaminas, traumas e acidentes (SBED; PALLADINI, 2015).

Existem ainda, duas maneiras de manifestação da dor neuropática, as mononeuropatias e as polineuropatias, a principal diferença é a mudança no trajeto nervoso, diferenciando os caminhos dos estímulos de dor afetados. Na mononeuropatia tem apenas um trajeto nervoso afetado, assim a dor se torna localizada em um lado do corpo ou em um membro. Mais de um nervo pode estar envolvido no processo levando a mononeuropatia múltipla, com dores em mais de uma parte do corpo. As polineuropatias possuem vários trajetos nervosos afetados, ocorrendo uma dor generalizada e difusa. Dessa forma o paciente pode sentir ao mesmo tempo um incômodo nos braços, nas pernas e no tronco por exemplo (NETO e colaboradores, 2009; COSTA, 2009; SBED).

Alguns casos podem ter alodinia, que é dor após um estímulo não doloroso, um pequeno estímulo que normalmente não gera nenhum incômodo passa a causar dor, como o frio. A alodinia não é exclusiva da dor neuropática, mas é bem comum nesses casos (PALLADINI, 2015).

Neurônios somatosensitivos são ativados somente por estímulos intensos e com possibilidade de lesar os tecidos, os receptores sofrem fadiga e sensibilização. A aplicação repetitiva de estímulos reduz a percepção de muitas sensações. Entretanto quando ocorre lesão tecidual, há sensibilização dos nociceptores e instala-se a hiperalgesia (TEIXEIRA, 2009).

Neurônios periféricos estão hiperexcitados e por uma perda da inibição da dor devido ao aumento de descargas anormais, promove uma maior sensibilização do sistema nervoso central aumentando a percepção da dor resultando na dor

neuropática (CUNHA et al, 2017). A hiperatividade induzida pela lesão do nervo, também chamada de hiperalgesia, é devida a alterações funcionais dos canais iônicos levando a perda da modulação. Canais iônicos são responsáveis por controlar a excitabilidade neuronal, são associados a diminuição do limiar de ativação do potencial de ação do nociceptor (CUNHA et al, 2017). Logo após a lesão do nervo, o aumento na atividade neuronal na medula espinhal pode induzir a sensibilidade central, até mesmo as descargas anormais podem levar a indução dessa sensibilização (FERREIRA et al, 2008).

Os nervos sensitivos são ativados por mediadores inflamatórios de vários modos, alguns mediadores ativam diretamente os canais de cálcio e despolarizam os neurônios desencadeando potenciais de ação. Os canais de sódio são longos e abrem-se quando o potencial de membrana despolariza a célula e aumenta a concentração intracelular de cálcio (TEIXEIRA, 2009).

Mediadores químicos intermediários como a bradicinina e fatores do complemento como, C5a e C3a, levam aos processos inflamatórios, e a partir de mediadores finais como a prostaglandina, atuam no aumento da sensibilidade neuronal a estímulos que normalmente não produzem ou produzem pouca dor (Cunha et al, 2017).

A terapia medicamentosa mais apropriada depende de algumas variações como: tolerabilidade do paciente com relação a dose e interações medicamentosas em caso de pacientes com politerapia, os efeitos adversos que alguns pacientes apresentam, podem ser variados, dependendo de cada paciente, principalmente os mais idosos. O tratamento é feito na maior parte dos casos pelo uso de analgésicos de ação central (Opioides), antidepressivos (Amitriptilina e Duoloxetina), a mais recente no mercado), anticonvulsivantes (Gabapentina ou Pregabalina) e Canabinóides. (PALLADINI, 2015).

O tratamento é complexo, devido seu início que na maior parte das vezes é tardio, e tem como objetivo tratar o nervo e/ou a doença que está causando a lesão, ou somente para o alívio da dor (COSTA, 2009). Além dos medicamentos ainda tem a fisioterapia, e acompanhamento psicológico. Na prática, os tratamentos são utilizados de formas combinadas pensando nos diversos mecanismos de dor neuropática e visando diminuir seus efeitos colaterais. O efeito do tratamento não é

previsível e pacientes tratados com os mesmos medicamentos não respondem da mesma forma (PALLADINI, 2015).

JUSTIFICATIVA

Atualmente 30% da população mundial sofre com a dor crônica segundo dados divulgados no xv Congresso Mundial da Dor (2016), e 37% dos brasileiros sofrem com dor crônica de acordo com um estudo apresentado no Congresso da Sociedade Brasileira de Médicos Intervencionistas em Dor (Sobramid), feito em todas as regiões do Brasil em que o Sul teve a maior prevalência e o Centro-Oeste tem a menor. Parte destes pacientes são acometidos de dor neuropática.

Milhões de pessoas morrem todos os anos sentindo algum tipo de dor moderada ou severa sem o devido acesso ao tratamento adequado da dor. Devido a este fato, é de grande importância o desenvolvimento de ferramentas tanto para o diagnóstico da dor neuropática quanto para o tratamento, auxiliando o reconhecimento deste tipo de dor, visto que a sensação da dor altera o humor, falta de apetite e sono, diminuindo a funcionalidade do sistema imunológico e em alguns casos levando até mesmo ao suicídio.

Devido à falta de gerenciamento adequado da dor neuropática em todos os tipos de pacientes, faz-se necessário uma corrida para o desenvolvimento farmacêutico, buscando pelo desenvolvimento de novos fármacos um melhor tratamento. Por meio de um panorama será mostrado esse contexto de acordo com o mercado e a produção farmacêutica em um futuro próximo.

OBJETIVOS

Verificar o estado do tratamento e gerenciamento da dor neuropática, do ponto de vista do desenvolvimento tecnológico farmacêutico, por uma prospecção tecnológica. Será feito um panorama afim de saber qual a perspectiva farmacêutica para o tratamento da dor neuropática dentro de alguns anos.

Por meio do levantamento de tecnologias em saúde, visa elencar as tecnologias farmacêuticas em desenvolvimento para o tratamento da dor, utilizando-se de pesquisa em base de dados de patentes.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

- CHAN, Stephen H. C. et al. **Desingning safer analgesics via opioid receptor pathways**. Trends In Pharmacological Sciences: article in press, Vermont, USA, v. 20, p.1-22, ago. 2017.
- COSTA, Carlos M. C. **Dor neuropática**. Dor Princípios e Prática. Porto Alegre: Artmed, 2009, v. 2, pg. 494-509.
- CUNHA, Thiago M. et al. **Dor inflamatória** TRATADO DE DOR. Publicação da sociedade brasileira para estudo da dor. 1ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017, v.1, p. 283-299.
- FERREIRA, Sergio H. et al. **Dor Inflamatória**. Dor Princípios e Prática. Porto Alegre: Artmed, 2008, v. 1, p. 268-279.
- GUIDOTTI, Giulia; BRAMBILLA, Liliana; ROSSI, Daniela. **Cell-Penetrating Peptides: From Basic Research to clinics**. Trends In Pharmacological Sciences, Paiva, Italy, v. 38, n. 4, p.406-424, 2017.
- MACARRONE, Mauro et al. **Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years afther THC**. Trends Pharmacological Sciences, University Of Bonn, Germany, v. 36, n. 5, p.277-296, mai. 2015.
- NETO, Onofre A. et al. **Dor princípios e prática**. Porto Alegre: Artmed, 2009. v. 2.
- OLIVEIRA, Charles Amaral. **Dor crônica**. 2017. Disponível em: <<https://www.sobramid.org/>>. Acesso em: 09 set. 2017.
- OSWALDO, José; SANDER, Caio; PANOSSIAN, Claudia. **Mediadores inflamatórios na dor neuropática**. Rev. dor, vol.17, São Paulo, 2016.
- PALLADINI, Mariana C. **Dor neuropática: diagnóstico e tratamento** DIABETES NA PRÁTICA CLÍNICA. Publicação da sociedade brasileira de diabetes. cap. 14, 2015
- PERRETTI, Mauro et al. **Resolution Pharmacology: Opportunities for therapeutic innovation in inflammation**. Trends Pharmacological Sciences, London, Uk, v. 36, n. 11, p.737-755, nov. 2015.

PLUCHART, H  lene et al. **Targeting the prostacyclin pathway: beyond pulmonary arterial hypertension.** Trends In Pharmacological Sciences, Centre Hospitalier Universitaire (chu), v. 38, n. 6, p.512-523, jun. 2017.

RUSSO, Ethan. **Beyond cannabis: plants and the endocannabinoid system.** Trends In Pharmacological Sciences, Los Angeles, USA, v. 37, n. 7, p.594-605, jul. 2016.

SCHESTATSKY, Pedro. **Defini  o e tratamento da dor neuropática.** Rev. HCPA 2008. p. 87-117

SISIGNANO, Marco; PARNHAM, Michael J.; GEISSLINGER, Gerd. **Drug repurposing for the developement of novel analgesics.** Trends Pharmacological Sciences, Frankfurt, Germany, v. 37, n. 3, p.172-183, mar. 2015.

TEIXEIRA, Manoel J. **Fisiopatologia da dor.** Dor Princípios e Prática. Porto Alegre: Artmed, 2009, v. 2, p. 145-188.

TIBBS, Gareth R.; POSSON, David J.; GOLDSTEIN, Peter A. **Voltage-gated ion channels in the pns: novel therapies for neuropathic pain?** Trends In Pharmacological Sciences, New York, usa, v. 37, n. 7, p.522-542, jul. 2016.

VLASSAKOV, Karmen V.; KISSIN, Igor. **Decline in the development of new anesthetics.** Trends Pharmacological Sciences, Boston, USA, v. 37, n. 5, p.344-352, mai. 2016.

ARTIGO

Título: PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA E DOR NEUROPÁTICA: PERSPECTIVA
TERAPÊUTICA

Autores: Silva KA¹, Nascimento PGBD¹

Afilições:

¹Universidade de Brasília – Faculdade Ceilândia

RESUMO

O objetivo da presente contribuição é apresentar um possível cenário futuro do mercado de desenvolvimento e produção de medicamentos em dor. Analisa-se o estado do tratamento e gerenciamento da dor neuropática do ponto de vista do desenvolvimento tecnológico farmacêutico e de tecnologias em saúde, utilizando-se de pesquisa em base de dados de patentes. Para isso, foram feitos estudos de prospecção tecnológica no período de 11 anos, entre os anos de 2006 a 2017. Os resultados da pesquisa foram satisfatórios, concluindo que a tecnologia apresenta maior uso nos países da América do Norte, Europa e Ásia, por quais os investimentos e desenvolvimento de pesquisa em medicamentos são maiores. Dessa forma é possível verificar que os EUA são os maiores depositadores de patentes e artigos científicos, com um significativo número de desenvolvimento de anti-inflamatórios e analgésicos, assim como antidepressivos, muito utilizados no tratamento da dor. Já no Brasil é observado um crescimento ao longo dos anos, porém ainda possui um pequeno número de patentes.

Palavras-chave: Dor Neuropática. Neuropatia. Dor. Prospecção Tecnológica. Desenvolvimento Farmacêutico.

ABSTRACT

The objective of this contribution is to present a possible future scenario of the market for development and production of pain medications. The state of the treatment and management of neuropathic pain from the point of view of pharmaceutical technological development and health technologies is analyzed through research in a database of patents and clinical trials in progress. For this, studies of technological prospection were made during the period of 11 years, between the years 2006 to 2017. The results of the research were satisfactory, concluding that the technology is more widely used in countries of North America, Europe and Asia, where investments and drug research development are greater. Thus, it is possible to verify that the USA is the largest depository of patents and scientific articles, with a significant number of anti-inflammatory and analgesic development, as well as antidepressants, widely used in treatment. Brazil has seen growth over the years, but still has a small number of patents.

Keywords: Neuropathic Pain. Neuropathy. Pain. Technological Prospecting. Pharmaceutical Development.

1. INTRODUÇÃO

A dor é um sintoma que permite termos a consciência de que a saúde pode estar em ameaça, sendo assim, um sinal de alerta de que algo no organismo pode estar comprometido. Difícil de ser definida, a dor neuropática pode ser caracterizada como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a uma lesão tecidual que ocorre no sistema nervoso central, nervos, medula ou cérebro (CUNHA et al, 2017). A dor pode ser definida como a percepção desagradável de uma sensação nociceptiva (FERREIRA et al, 2008), onde os receptores da dor (nociceptores) são ativados por estímulos mecânicos, térmicos ou químicos, através de uma despolarização, gerando um impulso nervoso que vai da fibra nervosa até o cérebro (PERRETTI, 2015).

A documentação de patentes em banco de dados é uma das mais completas fonte de pesquisa para o desenvolvimento de novas tecnologias. É nelas que estão concentradas informações tecnológicas que não estão disponíveis em outros tipos de fonte de informação, segundo o Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), 70% dessas informações só se encontram em busca de base de dados. Essa busca é muito importante nas fases iniciais do desenvolvimento de um produto, evitando assim gastos desnecessários de tempo e recursos. A busca é feita pela internet e gratuitamente por qualquer pessoa, com acesso a patentes nacionais e internacionais, no banco de dados do INPI (patentes depositadas pelo Brasil) e sites internacionais. Por meio de palavras chaves em combinação com a classificação de patentes podem ser pesquisadas patentes nacionais. Para o acesso a patentes de outros países existem os portais Latipat e Patentescope, feitos pela Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI).

A tecnologia farmacêutica como uma ideia de industrialização para desenvolvimento de fármacos, surge como consequência do desenvolvimento da tecnologia a partir da ideia de industrialização, que se dá pelo aumento da produção em larga escalas (AKKARI, 2016). A transformação e preparação de substâncias medicamentosas, produtos naturais ou síntese, em formas farmacêuticas viabiliza sua administração em humanos, tem como destaque fins profiláticos, paliativos e curativos, com ênfase na produção de lotes de produtos em equilíbrio, estabilidade e armazenamento. A preparação de formas farmacêuticas segue algumas exigências de estabilidade, exatidão e segurança que facilite a conservação e administração para

a obtenção de um produto seguro e eficaz. O objetivo principal é o desenvolvimento dos produtos farmacêuticos por meio de pesquisas tendo em vista a utilização de um medicamento em várias formas farmacêuticas, suprimindo as necessidades da população.

A prospecção tecnológica na indústria farmacêutica é de grande importância, e ter o conhecimento da estrutura e funcionamento das patentes é instrumento para conhecer o mercado. Uma empresa que prospecta obtém pelas bases de dados novos investimentos, permitindo observar a magnitude da pesquisa e verificar brechas no mercado. O desenvolvimento tecnológico tem grande impacto na produção de novos fármacos, sendo necessário um domínio de conhecimento cada vez maior para que se obtenha sucesso no produto final de mercado. Dito isso vem os desafios para o profissional farmacêutico, que pode se beneficiar das ferramentas encontradas nos estudos de prospecção, visando assim contribuir para os processos dentro das indústrias, chegando a pesquisas e desenvolvimento de novos compostos auxiliando no tratamento de doenças e levantando a economia num cenário futuro.

O mundo globalizado, cada vez mais competitivo, traz novos desafios. Os estudos de prospecção podem monitorar e diminuir os riscos e incertezas no mercado. Uma área de estudo recente e em desenvolvimento, mas de grande importância para tomada de decisões futuras. O propósito dos estudos de prospecção não é desvendar o futuro, mas sim delinear e testar visões possíveis e desejáveis para que sejam feitas, hoje, escolhas que contribuirão, da forma mais positiva possível, na construção do futuro (MAYERHOFF, 2008). O sistema de patentes é uma forma contínua e confiável para uma avaliação de estudos de prospecção tecnológica, recurso valioso, já que nutre o sistema de base de dados que está em grande crescimento ao longo das últimas décadas por conta da importância e o impacto das patentes na economia. A partir do depósito de patentes pode ser observado aspectos micro e macroeconômicos, justificando o uso em pesquisas, na previsão de desenvolvimento tecnológicos em vários setores, mostrando futuramente onde será o foco e investimento para produção e desenvolvimento de fármacos para auxílio no tratamento da dor neuropática.

O tratamento vai depender da origem da doença que causa a dor neuropática, de forma a aliviar a dor, tratando o nervo ou a doença. Os medicamentos mais utilizados são os anticonvulsivantes, como a pregabalina, carbamazepina e gabapentina, que reduz a excitação dos neurônios diminuindo a atividade elétrica,

inibindo a passagem da dor em vias nervosas. Os analgésicos de ação central, tramadol e tapentadol, que atuam diminuindo a atividade elétrica dos nervos, relaxam e melhoram a dor. Há ainda os antidepressivos, como a nortriptilina e amitriptilina, que auxiliam no alívio da dor e ainda atuam na depressão, cada vez mais frequente em pacientes com dor crônica. Além dos medicamentos o tratamento é auxiliado com o uso de estímulos térmicos e elétricos, pela fisioterapia, melhorando a função física e devolvendo ganho de funcionalidade ao paciente. A cirurgia é recorrida em casos mais graves de dor neuropática.

O TENS (*transcutaneous electrical nerve stimulation*) significando neuroestimulação elétrica transcutânea, é o método mais utilizado atualmente promovendo analgesia e relaxamento muscular, onde é aplicada uma quantidade pequena de corrente elétrica na pele. É um aparelho com corrente elétrica suave que impede ou diminui as mensagens de dor enviadas ao cérebro podendo ajudar ainda na estimulação da produção de endorfinas pelo paciente. A estimulação cerebral e do córtex motor vem sendo utilizada de maneira que não possui evidências benéficas comprovadas eficientes.

O bloqueio nervoso em vias periféricas ou centrais da dor através de fármacos ou métodos físicos, auxiliam no alívio da dor por meio de drogas anestésicas, raramente se faz uma neuroablação, que é a destruição de uma via, reservado apenas aos pacientes que tem um importante avanço da doença onde a expectativa de vida está diminuída.

Por meio do levantamento de tecnologias em saúde, este trabalho visa elencar as tecnologias farmacêuticas em desenvolvimento para o tratamento da dor, utilizando-se de pesquisa em base de dados de patentes. Verificar o estado do tratamento e gerenciamento da dor neuropática, do ponto de vista do desenvolvimento tecnológico farmacêutico, por uma prospecção tecnológica. Será feito um panorama afim de saber qual a perspectiva farmacêutica para o tratamento da dor neuropática dentro de alguns anos.

2. METODOLOGIA

Para o desenvolvimento do estudo a metodologia abordada foi baseada em duas medidas de prospecção utilizando base de dados:

1. Tecnológica: feita por pesquisas de banco de dados de patentes;
2. Científica: utilizando-se de pesquisas em artigos relacionados com o tema “neurophatic pain”.

Para a prospecção tecnológica foram utilizadas as bases de dados Orbit da Questel e para a prospecção científica foi utilizada uma busca de publicações de artigos científicos no Trends in Pharmacological Sciences.

A metodologia deste estudo foi executada em setembro de 2017, entre os anos de 2006 a 2017, pela coleta de dados por meio de artigos científicos, resumo dos documentos de patentes, sendo selecionados os documentos em que a referência era a dor ou dor neuropática. As palavras-chaves utilizadas para esse estudo foram: dor neuropática, dor e neuropatia.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O desenvolvimento dos fármacos é feito por meio de pesquisas. Um estudo da prospecção tecnológica permite ter um levantamento de patentes, conhecendo como está o desenvolvimento de produtos farmacêuticos, fazendo uma aposta dos medicamentos que terão melhor benefícios aos pacientes e com maior chance de inserção no mercado, e trazendo maior segurança de investimento com sucesso.

“Só nos EUA, pelo menos 116 milhões de adultos sofrem com a dor crônica, os custos associados excedem US\$ 500 bilhões por ano. A dor neuropática é responsável por 18% dos pacientes com dor crônica” explica Tibbs, Posson e Goldstein (2016, pg. 522). Nos EUA estão concentradas o maior número de patentes.

A busca foi realizada entre os anos de 2006 a 2017, utilizando-se de palavras-chave e IPC (*International Patent Classification*) do Orbit. Se obteve o resultado de 658 patentes, sendo a maior parte pertencentes a classificação A61K (preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas) e A61P (atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais).

Na tabela 1 e figura 1 é possível notar os países que possuem maior número de patentes depositadas, provenientes dos Estados Unidos, Europa e Ásia. O número de patentes WO, que são patentes depositadas no PCT (*Patent Cooperation Treaty*),

um acordo internacional que permite que se tenha uma patente em diversos países por meio de um único pedido, vem crescendo com o passar dos anos.

Na tabela 1 nota-se ainda um destaque para o Brasil, que aparece com um número significativo de patentes depositadas, o que mostra a importância da proteção patentária no Brasil e o interesse do mercado internacional no mercado brasileiro.

Tabela 1 - Países com maior número de patentes farmacêuticas no tratamento da dor neuropática.

PAÍS	DISTRIBUIÇÃO POR PRIORIDADE
US	77
EP	75
W0	64
JP	35
CN	35
BR	31
AU	33
ES	1
FR	1

Fonte: adaptada da base de dados ORBIT, 2017.

US: ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

EP: EUROPA

WO: PATENTES DEPOSITADAS NO PCT.

JP: JAPÃO

BR: BRASIL

Figura 1 – Mapa mundial ilustrando os países com maior depósito de patente em dor neuropática, 2017.



Fonte: adaptada da base de dados ORBIT, 2017.

O destaque é para o México, que tem um número alto de medicamentos pirateados, desse modo possui um considerável número de patentes, por conta de estar na fronteira com os EUA, existe um interesse dos EUA em proteger patentes no México.

EUA, Europa e Ásia são os países que utilizam cada vez mais esses recursos para desenvolvimento de novas tecnologias, uma estratégia para monitorar os concorrentes e identificar as tendências do mercado e fazer investimentos.

As indústrias farmacêuticas que mais depositam patentes são: Lundbeck, Astrazeneca, Merck Serono, Takeda Pharmaceutical, Omeros e Quark Pharmaceuticals. De acordo com a OMPI (Organização Mundial da Propriedade Intelectual, 2018), são feitos pedidos de 2,5 milhões de patentes a cada ano pelas indústrias.

Na última década o desenvolvimento de novos anti-inflamatórios teve um grande crescimento, de acordo com Perretti et al (2015, pq. 737) com “apreciação de

fatores genéticos, moleculares e mecanismo celular que estão envolvidos para resolver efetivamente a inflamação”.

As classes que mais se destacaram na busca para tratamento da dor neuropática foram: anti-inflamatório, analgésicos e medicamentos como antidepressivos, representados na tabela 2, ao longo dos anos estudados.

Tabela 2 - Classe de medicamentos mais encontrados no banco de dados para tratamento da dor neuropática.

ANO	ANTI-INFLAMATÓRIO	ANALGÉSICO	ANTIDEPRESSIVO
2006	100	0	99
2007	2	0	24
2008	0	38	0
2009	90	22	0
2010	21	0	0
2011	14	7	0
2012	0	45	0
2013	0	5	5
2014	8	7	0
2015	2	0	0
2016	0	0	0
2017	0	0	0

Fonte: Tabela de nossa autoria, 2017.

A classe de medicamentos que mais aparece na pesquisa são os anti-inflamatórios, seguido dos analgésicos e antidepressivos. De acordo com a literatura, o uso dos anti-inflamatórios, do ponto de vista farmacológico não faz muito sentido. No começo do desenvolvimento de uma dor, pode conter o componente inflamatório, após o processo de cronificação, como a dor neuropática, não possui mais um componente inflamatório. Seu uso pode ser justificado no início d dor com o intuito de diminuir a hiperalgesia inflamatória. Outro motivo deve-se ao fato de ter muitos medicamentos anti-inflamatórios no mercado, sendo por tanto uma forma de pegar algo que já tenho no mercado, e dar um uso novo, dessa forma diminui gastos desnecessários de tempo e recurso.

O desenvolvimento de anti-inflamatório é o que mais se destaca, com interesse em diminuir as respostas inflamatórias exagerada, que acarretam prejuízos e danos nos tecidos, explica Perretti et al (2015, pq. 753). Entre eles, os inibidores de canais iônicos, inibidores seletivos de cox-1 e inibidores seletivos de cox-2 estão presentes no tratamento da dor neuropática.

Anti-inflamatórios, classe mais usada, atuam no controle da hiperalgesia inflamatória entre a sequência dos mediadores intermediários e finais, “é por essa razão que se pode bloquear um passo dessa sequência, inibir o desenvolvimento de determinados eventos, sinais e sintomas do processo inflamatório, inclusive a dor” afirma Cunha et al (2017, pg. 285). Canais iônicos são responsáveis por controlar a excitabilidade neuronal, de acordo com Cunha et al (2017, pg. 291), “canais de sódio são associados a diminuição do limiar de ativação do potencial de ação do nociceptor” por aumentar a excitabilidade neural nos processos inflamatórios, é um alvo importante para o tratamento da dor.

Na tabela 3 estão alguns exemplos de patentes do banco de dados da pesquisa, para as classes de fármacos encontrados no estudo da dor neuropática. Em termos de terapia farmacológica é isso que temos no momento. A primeira patente retrata o aparecimento do tratamento a partir do uso de canabinóides, entre os anos de 2016 a 2017 foram encontradas 11 patentes com esse uso, além de ser um assunto muito abordado na literatura, sendo assim uma forte tendência para os próximos anos.

Com base na literatura, tem se falado muito a respeito de inibidores seletivos de canais iônicos, entretanto não foi encontrado patentes com esse tipo de medicamento, e isso é devido ao fato de que, é muito difícil produzir esses medicamentos, além de ter um alto custo para seu desenvolvimento.

Tabela 3 – Exemplos de patentes para as classes de fármacos usados no tratamento da dor neuropática que continham no estudo.

PATENTE	TÍTULO	RESUMO
WO2017072762	Novas formulações de canabinóides	A invenção fornece formulações e métodos para melhorar a biodisponibilidade oral de composições de canabinóides.
US2017087138	Usos Terapêuticos de Compostos que têm afinidade com o transportador de Serotonina, receptores de serotonina e transportador de noradrenalina	Um método para tratar uma doença selecionada a partir de retardo psicomotor; Depressão severa; transtorno distímico; ciclotimia; transtorno de humor devido a uma condição médica generalizada; depressão induzida por substâncias; depressão recorrente; depressão de episódio único; depressão pediátrica; depressão atípica
WO2016193905	Combinação compreendendo palmitoiletanolamida e licopeno para uso no tratamento de doenças inflamatórias	O objetivo da presente invenção é a combinação de palmitoiletanolamida (PEA) e licopeno compreendendo essa combinação, no tratamento de doenças inflamatórias
WO2016005897	Combinação de Pregabalina e Meloxicam	A presente invenção refere-se a uma nova combinação farmacêutica sinérgica de um agente anti-hiperalgésico, antialodínico e anti-inflamatório, em que o agente antialodínico, anti-hiperalgésico é a pregabalina e o agente anti-inflamatório é o Meloxicam.

Fonte: Base de dados ORBIT, 2017.

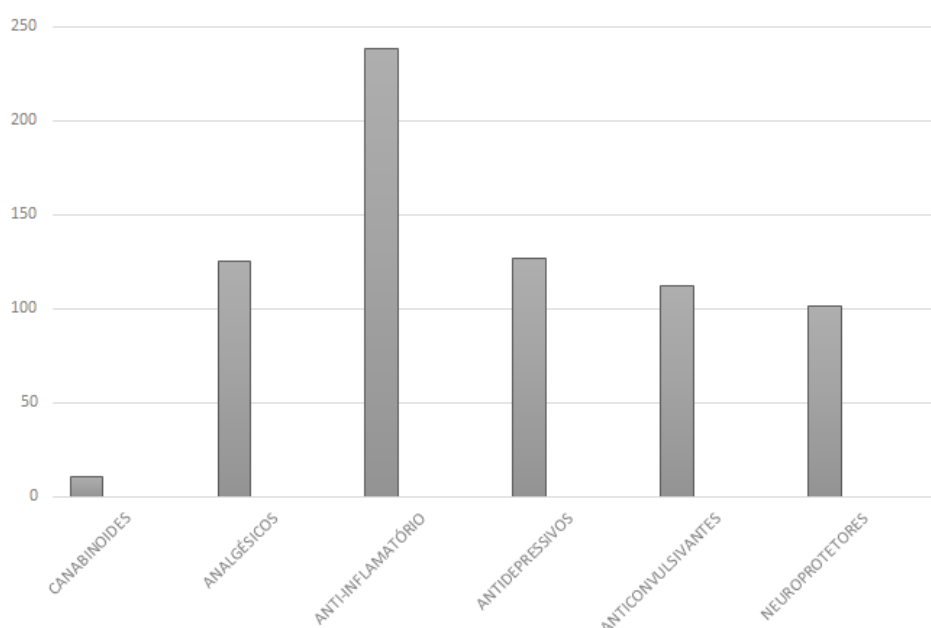
A figura 2 mostra as classes de medicamentos e a quantidade de patentes depositadas, os anti-inflamatórios são os de maior interesse para as indústrias farmacêuticas, seguidos por antidepressivos e analgésicos.

Uma outra classe encontrada na pesquisa foram os anticonvulsivantes, como segundo uso, já que seu desenvolvimento não foi para tratamento da dor, mas vem se mostrando cada vez mais eficiente na diminuição da sensibilização dos neurônios

na dor neuropática. Os neuroprotetores é uma outra classe presente nas patentes, usado como profilaxia da dor neuropática, muito utilizados em caso de doenças degenerativas, afim de evitar seu avanço e cronicidade.

Foram encontradas 11 patentes a respeito de Canabinóide, 124 analgésicos, 237 anti-inflamatório, 128 antidepressivos ,112 anticonvulsivantes e 46 patentes para neuroprotetores.

Figura 2 - Classes de medicamentos encontrado nas patentes depositadas para tratamento da dor neuropática.



Fonte: Figura de nossa autoria, 2017.

Os anti-inflamatórios são usados para evitar a cronificação da dor. Quando o sistema nervoso central fica exposto por longo tempo a dor, ele fica cada vez mais sensibilizado a diferentes estímulos, aumentando a sensibilização, o que gera a dor crônica.

Os AINES (anti-inflamatórios não esteroidais) são os mais utilizados no mercado, porém seu uso é limitado devido os efeitos adversos graves, que podem causar lesões gástricas e intestinais. Atuam na inibição da enzima ciclo-oxigenase (cox), responsável pela síntese de prostaglandinas, um mediador final, que ao ser inibido bloqueia a hiperalgesia inflamatória.

A queixa principal dos pacientes com dor neuropática é que os analgésicos não respondem ou quando respondem sofrem com os efeitos colaterais, diante disto foi analisado um crescente desenvolvimento de analgésicos a partir do reaproveitamento de medicamentos já em uso. A vantagem do reaproveitamento é a segurança, [...] “além disso a farmacocinética, a toxicidade e segurança clínica já foram avaliadas, com isso a janela de tratamento seguro já é conhecida e os custos de desenvolvimento podem ser reduzidos” (Sisignamo, Pamham e Geisslinger, 2016, pg. 173).

Na figura 3 estão representados os domínios por palavra-chave, utilizado para a busca das 648 patentes na base de dados do ORBIT. É um panorama, ligando cada agrupamento ao tratamento da dor neuropática. Entre os agrupamentos está o tratamento da depressão, originado pela dor crônica.

O sofrimento que a dor causa pode afetar a saúde mental, em alguns casos de dor crônica, quando a dor é muito forte, acaba limitando a vida do paciente, o que pode levar aos processos depressivos, e estes levam ao aumento da sensação de dor. Além da relação com o uso de antidepressivos para o tratamento da dor neuropática.

Um dos agrupamentos relaciona os estabilizadores do humor e anticonvulsivantes, que ajudam a diminuir a ansiedade, a fadiga, a insônia e a depressão, ao mesmo tempo atuam na diminuição da dor.

Alguns neurotransmissores como a dopamina e serotonina possuem efeitos positivo sobre o humor, são responsáveis pela transmissão de sinais de dor, o que explica a relação entre eles, dor e depressão.

Tabela 4 - Ranking Mundial.

2010	ARQUIVOS	2015	ARQUIVOS	2020	ARQUIVOS
1º USA	100	1º USA	100	1º USA	100
2º ÁSIA	41	2º ÁSIA	45	2º ÁSIA	44
3º EUROPA	31	3º EUROPA	24	7º EUROPA	19
10º BRASIL	5	7º BRASIL	6	5º BRASIL	8

Fonte: adaptada de INTERFARMA, 2016.

4. CONCLUSÃO

Com os resultados obtidos é possível, neste estudo prospectivo, concluir um grande crescimento no desenvolvimento de anti-inflamatórios e reaproveitamento de fármacos analgésicos para o desenvolvimento de novos medicamentos. No entanto o reaproveitamento não resolve o desenvolvimento de novos analgésicos por si só. Há também uma forte tendência no desenvolvimento de medicamentos canabinóides para o tratamento da dor neuropática.

No atual cenário, os EUA, Europa e Ásia são as que mais se destacam por terem o maior número de patentes depositadas, o que mostra a grande capacidade de inovação dos setores e um bom desempenho para ditar as novas dinâmicas competitivas.

A perspectiva é de que o mercado mundial deverá atingir cerca de US\$ 1,4 trilhão em 2020 segundo o guia da Interfarma (Associação da indústria farmacêutica de pesquisa). Além do crescimento esperado para o Brasil, que aposta cada vez mais no desenvolvimento de analgésicos e anti-inflamatórios, com um grande aumento do número de depósito de patentes, devido o interesse internacional no mercado farmacêutico.

5. REFERÊNCIAS

- AKKARI, Alessandra C. S. et al. **Inovação tecnológica na indústria farmacêutica: diferenças entre Europa, os EUA e os países farma-emergentes**. Guest. Prod., são carlos, v. 23, n. 2, pg. 365-380, 2016.
- CHAN, Stephen H. C. et al. **Desingning safer analgesics via opioid receptor pathways**. Trends In Pharmacological Sciences: article in press, Vermont, USA, v. 20, p.1-22, ago. 2017.
- CHART-PACK: biopharmaceuticals in perspective**. Washington: Pharma, 2016.
- COSTA, Carlos M. C. **Dor neuropática**. Dor Princípios e Prática. Porto Alegre: Artmed, 2009, v. 2, pg. 494-509.
- CUNHA, Thiago Mattar et al. **Dor inflamatória** TRATADO DE DOR. Publicação da sociedade brasileira para estudo da dor. 1ed. Rio de janeiro:Atheneu, 2017, v.1, p. 283-299.
- FERREIRA, Sergio Henrrique et al. **Dor Inflamatória**. Dor Princípios e Prática. Porto Alegre: Artmed, 2008, v. 1, p. 268-279.
- GUIDOTTI, Giulia; BRAMBILLA, Liliana; ROSSI, Daniela. **Cell-Penetrating Peptides: From Basic Research to clinics**. Trends In Pharmacological Sciences, Paiva, Italy, v. 38, n. 4, p.406-424, 2017.
- INTERFARMA (São Paulo) (Ed.) **Guia Interfarma**. 2016. Disponível em: <<https://www.interfarma.org.br/guia>>. Acesso em: 30 abr. 2018.
- MACARRONE, Mauro et al. **Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years afther THC**. Trends Pharmacological Sciences, University Of Bonn, Germany, v. 36, n. 5, p.277-296, mai. 2015.
- MAYERHOFF, Zea D. V. L. **Uma análise sobre os estudos de prospecção tecnológica**. Instituto nacional da propriedade industrial- INPI. Rio de janeiro. 2008
- OLIVEIRA, Charles Amaral. **Dor crônica**. 2017. Disponível em: <<https://www.sobramid.org/>>. Acesso em: 09 set. 2017.
- OSWALDO, José; SANDER, Caio; PANOSSIAN, Claudia. **Mediadores inflamatórios na dor neuropática**. Rev. dor, vol.17, São Paulo, 2016.

PERRETTI, Mauro et al. **Resolution Pharmacology: Opportunities for therapeutic innovation in inflammation.** Trends Pharmacological Sciences, London, Uk, v. 36, n. 11, p.737-755, nov. 2015.

PLUCHART, H  lene et al. **Targeting the prostacyclin pathway: beyond pulmonary arterial hypertension.** Trends In Pharmacological Sciences, Centre Hospitalier Universitaire (chu), v. 38, n. 6, p.512-523, jun. 2017.

RUSSO, Ethan. **Beyond cannabis: plants and the endocannabinoid system.** Trends In Pharmacological Sciences, Los Angeles, USA, v. 37, n. 7, p.594-605, jul. 2016.

SCHESTATSKY, Pedro. **Defini  o e tratamento da dor neuropática.** Rev. HCPA 2008. p. 87-117

SISIGNANO, Marco; PARNHAM, Michael J.; GEISSLINGER, Gerd. **Drug repurposing for the developement of novel analgesics.** Trends Pharmacological Sciences, Frankfurt, Germany, v. 37, n. 3, p.172-183, mar. 2015.

TIBBS, Gareth R.; POSSON, David J.; GOLDSTEIN, Peter A. **Voltage-gated ion channels in the pns: novel therapies for neuropathic pain?** Trends In Pharmacological Sciences, New York, usa, v. 37, n. 7, p.522-542, jul. 2016.

VLASSAKOV, Karmen V.; KISSIN, Igor. **Decline in the development of new anesthetics.** Trends Pharmacological Sciences, Boston, USA, v. 37, n. 5, p.344-352, mai. 2016.

ANEXO 1 - NORMAS DE FORMATAÇÃO

1.1 Cabeçalho

- Não é necessário que o(s) autor(es) preencham cabeçalho, os dados de recebimento e aceite do documento. Reservado ao processo editorial da Revista.

1.2 Espaçamento

- O corpo do texto tem entrelinhas em espaçamento simples.
- Alinhamento justificado para o corpo do texto.
- Alinhamento justificado para a seção de REFERÊNCIAS.

1.3 Formato

- Documento com no mínimo 10 e máximo 15 páginas (incluindo Tabelas, Ilustrações e Referências) e deverá ser gravado no formato word (97-2003) ou compatível.
- Fonte Times New Roman (incluindo Tabelas, Ilustrações e Referências).
- Fonte tamanho 12 para o corpo do texto (excluindo Tabelas e Ilustrações).
- Fonte tamanho 11 para a chamada, título e o corpo do texto de Tabelas e Ilustrações.
- Fonte tamanho 10 para indicação de autoria em todas as Tabelas e Ilustrações.
- Fonte tamanho 10 para notas de rodapé.
- A página deve ser em formato A4 (21cm x 29,7cm em formato retrato).

1.4 Idioma

- O documento deve ser escrito em Português, de acordo com as normas ortográficas vigentes.

1.5 Margens

- Superior: 3,0 cm; para as demais: 2,0 cm.

1.6 Notas de rodapé

- São numeradas em ordem sequencial com algarismo arábico. Identificadas por um traço simples na parte superior. Usar fonte 10. Possui espaçamento de parágrafos: antes de 0pt; e depois 0 pt, com alinhamento justificado.

1.7 Paginação

- Não é necessário informar. Reservado ao processo editorial da Revista.

1.8 Palavras-chave

- Devem ser indicadas 03(três) palavras-chaves, em português, separadas por ponto, com alinhamento à esquerda.
- Devem ser indicadas 03(três) palavras-chaves, em inglês, separadas por ponto, com alinhamento à esquerda.

1.9 Parágrafo

- O início de parágrafo não deverá ter recuo.
- O corpo do texto deverá ser alinhado e justificado com o seguinte espaçamento de parágrafos: antes de 0pt; e depois 6pt, exceto a seção de REFERENCIAS.
- A seção de REFERÊNCIAS deverá ter alinhamento justificado com o seguinte espaçamento de parágrafos: antes de 0pt; e depois 12pt.

1.10 Resumo

- O documento deve apresentar um resumo em português e um em inglês (Abstract).
- Cada resumo deverá ser escrito em um único parágrafo, com no máximo 150 palavras, justificado e com o seguinte espaçamento: antes de 0pt; e depois 6 pt.

1.11 Rodapé

- Não é necessário informar. Reservado ao processo editorial da Revista.

1.12 Seções

- Obrigatoriamente, o documento deverá conter as seções, sem numeração, com os seguintes títulos: INTRODUÇÃO, METODOLOGIA, RESULTADOS E DISCUSSÃO, CONCLUSÃO e REFERÊNCIAS.
- A identificação das seções começa a partir da segunda página do documento com a seção INTRODUÇÃO.
- O título das seções deverá ser escrito em letras maiúsculas, alinhamento à esquerda, sem negrito, fonte Times New Roman, tamanho 12.
- Entre uma seção e outra deverá ser inserido um parágrafo vazio.
- Os subtítulos das seções, caso houver, deverão ser escritos em minúsculo, alinhamento à esquerda, sem negrito, fonte Times New Roman, tamanho 12.
- É indispensável que o documento apresente uma revisão da literatura. E, apenas desejável a indicação de perspectivas.

- As REFERÊNCIAS e as CITAÇÕES empregadas devem seguir as normativas indicadas da ABNT.

1.13 Títulos Documento

- Escritos em Português e em Inglês, em letras maiúsculas, sendo centralizado, sem negrito, fonte Times New Roman, tamanho 12, conforme MODELO.

2. ÁREA TECNOLÓGICA

- Os autores deverão indicar até três Áreas Tecnológicas para o documento apresentado e conter a seguinte formatação: fonte 12, alinhamento à esquerda, caixa baixa, sem negrito.

3. NOME(S) DO(S) AUTOR(ES)

- No documento inicial, para avaliação cega, o(s) nome(s) do(s) autor(es) NÃO deve(m) aparecer no corpo do documento. Pede-se, também, a eliminação de trechos que prejudiquem a garantia de anonimato na avaliação e de dados de identificação nas propriedades do documento.
- No documento final, ou seja, apenas nos trabalhos aprovados, o(s) nome(s) do(s) autor(es) deverá(ão) aparecer. A indicação acontecerá após o título em Português, por ordem de autoria, em fonte 12, centralizado, espaçamento simples, separados por ponto e vírgula. Haverá a indicação de afiliação, informando a Instituição, Setor da Instituição, Cidade, Estado e País. Após a indicação da Área tecnológica, será preciso indicar o endereço eletrônico (e-mail) do autor de correspondência.

4. TABELAS As tabelas deverão seguir as seguintes regras:

- Numerada consecutivamente com algarismo arábico, e a chamada destacada em negrito.
- O título, após o uso de travessão, é justificado na parte superior, sem negrito, em caixa baixa, em fonte tamanho 11, e usar ponto final.
- Sem bordas à esquerda e à direita.
- Não usar traços verticais para separar colunas.
- Não usar traços horizontais para separar os dados numéricos.
- A referência de autoria é obrigatória, fica abaixo da Tabela, em fonte tamanho 10, justificado, e usar ponto final.
- Nota, caso necessário, é feita na parte inferior, após a fonte de autoria, usando fonte tamanho 10, e usar ponto final.

- Usar uma linha vazia antes e depois da Tabela.
- Preferencialmente, ser em preto e branco, sendo inserida no corpo do documento próxima a sua citação.
- A Tabela deverá ser do tamanho limitado pelo contorno da folha padrão. É justificada.

6. ILUSTRAÇÕES

- As ilustrações deverão seguir as seguintes regras:
- São consideradas ilustrações: quadro, gráfico, desenho, esquema, fluxograma, fotografia, mapa, organograma, figura, imagem, entre outras.
- Podem ser coloridas ou em preto e branco. Inseridas no corpo do documento, preferencialmente próxima a sua citação.
- Numeradas consecutivamente com algarismo arábico, por tipo utilizado (por exemplo: Figura 1, Figura 2, Quadro 1).
- A chamada é em caixa baixa, em negrito, o uso de travessão, centralizado na parte superior.
- O texto deve estar em fonte Times New Roman, tamanho 11 ou menor.
- Sem moldura, contornos ou bordas. Exceto, a ilustração do tipo Quadro, necessariamente, possui as quatro bordas (esquerda/direita/inferior/superior).
- Tem alinhamento centralizado.
- A referência de autoria é obrigatória, e ficará abaixo de cada ilustração.
- Não deverá exceder ao tamanho limitado pelo contorno da folha padrão.
- Quando necessário, o uso de notas para esclarecimentos, é feito na parte inferior, após a fonte de autoria, usando fonte tamanho 10.
- Usar uma linha vazia antes e depois de cada ilustração.

7. CITAÇÕES □

- As citações deverão seguir as normas da ABNT – NBR10520. A seguir, veja alguns exemplos.
- Um autor ou dois autores Utilizar o último sobrenome do autor principal e o ano de publicação entre parênteses. Exemplo: “Souza (2000) mostrou...”, ou “é uma categoria obsoleta (Souza, 2000)”. “... segundo Rhodes e Geldart (1995)...”

- Três ou mais autores Citar o sobrenome do 1º autor seguido da expressão “et al.” Exemplo: (SILVA et al., 2010) ou Silva et al. (2010).
- Citações diretas e de até três linhas Especificar no texto a(s) página(s), volume(s), termo(s) ou seção(ões) da fonte consultada. Devem estar contidas entre aspas duplas. As aspas simples são utilizadas para indicar citação no interior da citação.
- Nas citações indiretas, a indicação da(s) página(s) consultada(s) é opcional. Exemplo: Diz Drake, Volgl e Mitchell (2005, p. 221) "A câmara delimitada pela parede abdominal contém uma única grande cavidade peritoneal, a qual se comunica livremente com a cavidade pélvica."
- Citações diretas, com mais de três de linhas Devem ser destacadas com recuo de 4 cm da margem esquerda, com letra menor que a do texto utilizado e sem as aspas. Exemplo: A preocupação pela qualidade, como afirma Vergueiro (1993, p. 14), é: Tradicionalmente, essas unidades de informação preocuparam-se com a melhoria da qualidade de seus produtos e serviços, aprimorando a organização física e estrutural do trabalho ou buscando um fluxo organizacional que atendesse os objetivos pretendidos.
- Citações de diversos documentos de um mesmo autor no mesmo ano Devem ser distinguidas pelo acréscimo de letras minúsculas, em ordem alfabética, após a data e sem espaçamento, conforme a lista de referências. Exemplo: De acordo com Silva (2009a)... (SILVA, 2009b).

8. REFERÊNCIAS

- As referências deverão seguir as normas da ABNT – NBR 6023, com exceção do alinhamento que deverá ser justificado.
- Incluir somente no documento as obras citadas no texto, relacionadas em ordem alfabética, de acordo com o sobrenome do primeiro autor.
- Espaçamento de parágrafo entre cada referência deve ser de 0pts antes e 12pts depois, com espaço simples entrelinhas.
- A seguir, veja alguns exemplos.

Bases de dados

- Parte da base de dados:

ÁCAROS no Estado de São Paulo. In: FUNDAÇÃO TROPICAL DE PESQUISAS E TECNOLOGIA “ANDRÉ TOSELLO”. **Base de Dados Tropical**. 1985. Disponível em: . Acesso em: 30 maio 2002.

- Pesquisa global em base de dados:

ESPACENET [Base de dados – Internet]. European Patent Office; 2016. Disponível em: < <https://worldwide.espacenet.com/>> Acesso em 13 jul. 2016. S

CIENCE DIRECT [Base de dados – Internet]. Elsevier; 2016. Disponível em: Acesso em 13 out. 2016.

Documentos jurídicos disponíveis em meio eletrônico

BRASIL. Constituição (1988). **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988**. Disponível em: Acesso em 14 out. 2016.

BRASIL. Lei nº 9.887, de 7 de dezembro de 1990. Altera a legislação tributária federal. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**.

Brasília, DF, 8 dez. 1999. Disponível em: . Acesso em 22 dez. 1999. BRASIL. Supremo Tribunal Federal. Ação direta de inconstitucionalidade nº 3510/DF – Distrito Federal. Relator: Ministro Ayres Britto. **Pesquisa de Jurisprudência**, Acórdãos, 29 maio 2008. Disponível em: < <http://www.stf.jus.br/portal/jurisprudencia/pesquisarJurisprudencia.asp> >. Acesso em: 10 jun. 2014.

Evento

SIMPÓSIO DE PRODUÇÃO DE GADO DE CORTE, 3., 2002, Viçosa, MG. **Anais...** Viçosa, MG: UFV, DZO, 202. 271

Livro

HUBERMAN, L. **História da riqueza do homem**. 21. ed. Rio de Janeiro: LTC, 1986.

Matéria de revista, boletim etc.

NARDELLI, A. M. B.; GRIFFITH, J. J. Modelo teórico para compreensão do ambientalismo empresarial do setor florestal brasileiro. **Revista Árvore**, v. 27, n. 6, p. 855-869, jun. 2003.

Matérias de jornal assinadas em meio eletrônico

ALVES, M. M. Mundo dos loucos. **O Globo**, Rio de Janeiro, 20 dez. 2000. Disponível em: . Acesso em: 20 dez. 2000.

Monografia/dissertação/tese

MARTINS, C. J. M. **Aplicação de ferramentas computacionais para prospecção tecnológica por mineração de dados não-estruturados sobre patentes industriais em idioma inglês**. 2008. 191 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia civil). COPPE, Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Rio de Janeiro, 2008.

Monografias (livros e afins), disponíveis na internet, na íntegra

ALVES, C. **Navio negreiro**. [S.l.]: Virtual Book, 2000. Disponível em: . Acesso em: 10 jan. 2002.

Patentes disponíveis em meio eletrônico

- Elementos essenciais: depositante; inventor, em ordem direta; título e número da patente e datas, de depósito e concessão (caso haja); endereço eletrônico e data de acesso.

EMBRAPA. Unidade de Apoio, Pesquisa e Desenvolvimento de Instrumentação Agropecuária (São Carlos, SP). Paulo Estevão Cruvinel. **Medidos digital de temperatura para solos**. BR n. PI 8903105-9, 26 jun. 1989, 30 maio 1995. Disponível em: Acesso em: 22 jul. 2016.

Trabalho apresentado em evento

ORLANDO SOBRINHO, J.; SILVA, L. E. Resposta à colagem. In: SEMINÁRIO SBRE CORRETIVOS AGRÍCOLAS, 2., 1985, Campinas. **Anais...** Campinas: Fundação Cargill, 1985. p. 123-157.

Trabalho apresentado em evento em meio eletrônico

MACIEL, A. M. D.; SALES JR., Ronaldo L.; SIQUEIRA, A. J. O indivíduo e a pós-modernidade. In: CONGRESSO DE INICIAÇÃO DA UFPE, 4., 1996, Recife. **Anais eletrônicos...** Recife: UFPE, 1996. Disponível em: . Acesso em: 16 jan. 2001.