



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

ANDREA ALVES CHALEGA

**PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA EM BIOFÁRMACOS PARA O TRATAMENTO DA
DOR NEUROPÁTICA.**

BRASÍLIA, DF

2019

ANDREA ALVES CHALEGA

**PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA EM BIOFÁRMACOS PARA O TRATAMENTO DA
DOR NEUROPÁTICA.**

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

Orientador: Prof. Dr. Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento

BRASÍLIA, DF

2019

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

CC436p Chalega, Andrea Alves
Prospecção Tecnológica em Biofármacos para o Tratamento da
Dor Neuropática / Andrea Alves Chalega; orientador Paulo
Gustavo Barboni Dantas Nascimento. -- Brasília, 2019.
43 p.

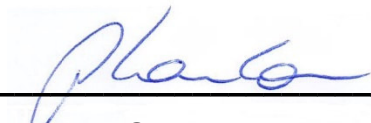
Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, 2019.

1. Dor crônica. 2. Sistema nervoso. 3. Inflamação. 4.
Anticorpo. I. Nascimento, Paulo Gustavo Barboni Dantas,
orient. II. Título.

ANDREA ALVES CHALEGA

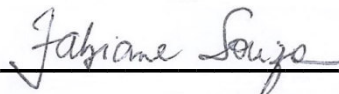
**PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA EM BIOFÁRMACOS PARA O TRATAMENTO DA
DOR NEUROPÁTICA.**

BANCA EXAMINADORA



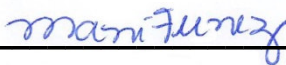
Orientador: Prof. Dr. Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento

(FCE/Universidade de Brasília)



Prof^a. Dra. Fabiane Hiratsuka Veiga de Souza

(FCE/Universidade de Brasília)



Prof^a. Dra Mani Indiana Funez

(FCE/Universidade de Brasília)

BRASÍLIA, DF

2019

Para Hanny e Lety, anjos que
pousaram em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, pela graça de todos os dias.

Agradeço grandiosamente a minha mãe Antonia, pelo apoio e compreensão.

Às minhas irmãs Adriana e Angela, pelo incentivo constante.

Ao professor Paulo Gustavo Barboni, pela paciência, incentivo e dedicação que tornaram possível a conclusão deste trabalho.

E não deixando de agradecer de forma grata e grandiosa aos meus amigos da graduação, em especial à Cleyciane, David, Keicyane, Marcela Oliveira, Marcela Santos e Uda, pela companhia, apoio e encorajamento durante a graduação.

Às professoras Fabiane Hiratsuka e Mani Indiana por aceitarem fazer parte da banca avaliadora e, assim, compartilharem comigo, mais uma vez, do vasto conhecimento que possuem.

À minha querida amiga Laila Evangelista, que me suportou e incentivou sempre.

A todos que, de alguma forma, fizeram esse caminho parecer mais leve e alegre.

Muito obrigada.

RESUMO

A dor pode ser dividida em aguda e crônica, sendo o tempo de duração dessa dor o critério para tal classificação. Dentre as dores ditas crônicas, encontra-se a dor neuropática, que resulta de uma lesão ou disfunção do sistema nervoso, apresentando-se como uma condição comum na população em geral e possuindo um difícil diagnóstico, pois, na maioria dos casos, a dor neuropática é a resposta secundária a uma doença de base. Há, ainda, o agravante de a definição da percepção da dor ser singular para cada indivíduo. O tratamento tradicional, baseado em fármacos sintéticos (analgésicos, anti-inflamatórios, antidepressivos entre outros), apresenta-se pouco eficaz, haja vista a grande quantidade de efeitos adversos relatados pelos pacientes, bem como a baixa efetividade na redução da dor neuropática. No entanto, despontam estudos que demonstram a boa eficácia e segurança de medicamentos biológicos utilizados no tratamento de uma gama de doenças. Dessa maneira, o presente estudo teve o escopo principal de avaliar as inovações tecnológicas entre os anos de 2008 e 2018 no campo dos medicamentos biológicos voltados para o tratamento da dor neuropática. Evidenciando as principais classes de tecnologias inseridas no âmbito da propriedade intelectual no Brasil e relacionando essas tecnologias ao cenário de estudos clínicos na mesma área. A análise de patentes possibilita o estudo das novas tecnologias do mercado, informando, assim, o panorama tecnológico futuro. Os biofármacos, mesmo apresentando um processo industrial moroso e dispendioso, vêm apresentando uma demanda crescente no mercado farmacêutico, tanto nacional quanto internacional, tendo em vista os bons resultados clínicos que estão sendo alcançados para o tratamento de diversas patologias que não possuíam terapias eficazes.

Palavras-chave: Dor crônica. Sistema Nervoso. Inflamação. Anticorpo.

ABSTRACT

Pain can be divided into acute and chronic, and its duration is the criterion for such classification. Amongst the chronic pain is the neuropathic pain, which results from injury or dysfunction of the nervous system, it presents itself as a common condition in the general population and has a difficult diagnosis because, in most cases, neuropathic pain is a secondary response of an underlying disease. There is also the aggravating fact that the definition of pain perception is unique for each individual. The traditional treatment, based on synthetic drugs (analgesics, anti-inflammatory drugs, antidepressants, among others), is ineffective, given the large number of adverse effects reported by patients, as well as their low effectiveness in reducing neuropathic pain. However, emerging studies demonstrate the efficacy and safety of biological medicines used to treat a range of diseases. Thus, the present study had the main scope to evaluate the technological innovations between years 2008 and 2018 in the field of biological medicines aimed at the treatment of neuropathic pain. Highlighting the main classes of technologies within the scope of intellectual property in Brazil and relating these technologies to the scenario of clinical studies in the same area. Patent analysis enables the study of new market technologies, thus informing the future technological landscape. Biopharmaceuticals, despite having a long and expensive industrial process, are presenting a growing demand in the national and international pharmaceutical market, considering the good clinical results that have been achieved for the treatment of several pathologies that did not have effective therapies.

Keywords: Chronic pain. Nervous system. Inflammation. Antibody.

LISTA DE FIGURAS

Revisão Bibliográfica

Figura 1. Subdivisões da dor: a dor nociceptiva e a dor neuropática.1

Figura 2. Modelo de tratamento da dor segundo a OMS.....2

Artigo

Figura 1. Mapa mundial ilustrando a distribuição das patentes encontradas.....20

Figura 2. Os 10 países com maior número de depósito de patentes20

Figura 3. Distribuição das 69 patentes depositadas no Brasil de acordo com o ano de registro.....21

Figura 4. Relação das tecnologias aplicadas pelas 69 patentes depositadas no Brasil.....22

LISTA DE TABELAS

Revisão Bibliográfica

Tabela 1. Algoritmo da farmacoterapia sistêmica da dor neuropática.....4

Artigo

Tabela 1. Estratégia de busca utilizada na plataforma Questel ORBIT (2019).....18

Tabela 2. Classificação das patentes que foram utilizadas na busca.....19

Tabela 3. Grupos das tecnologias encontradas nas 69 patentes depositadas no Brasil.....23

Tabela 4. Patentes repetidas encontradas dentre as 59 patentes que tratam de biofármacos.....23

Tabela 5. Tecnologias pertencentes à área de biofármacos e seu respectivo quantitativo de patentes relacionadas ao tratamento da dor neuropática.....24

Tabela 6. Relação, por ano de registro, das tecnologias aplicadas pelas 33 patentes depositadas no Brasil que se referem ao tratamento da dor neuropática.....25

Tabela 7. Exemplos de tecnologias registradas dentre as 33 patentes depositadas no Brasil que tratam da dor neuropática.....25/26/27

LISTA DE SIGLAS

AINES – Anti-inflamatórios não-esteroides

AMPA – Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico

Anti-TrKA – anticorpo anti receptores de tirosina quinase A

Anti-NGF – anticorpo anti fator de crescimento nervoso

Anti-TNF α – anticorpo anti fator de necrose tumoral alfa

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APN – Aminopeptidase N

DNA – Deoxyribonucleic Acid

IASP – International Association for the Study of Pain

IgG – imunoglobulina G

IL-1 β – Interleucina 1 beta

IL-6 – Interleucina 6

IAPO – International Alliance of Patients' Organizations

INPI – Instituto Nacional da Propriedade Industrial

Interfarma – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa

IRSN – Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina e da Noradrenalina

ISRS – Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina

NEP – Endopeptidase neutra

NGF – Fator de Crescimento Nervoso

NMDA – N-metil D-aspartato

OMS – Organização Mundial da Saúde

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

RNA – Ribonucleic Acid

TNF α – Fator de Necrose Tumoral alfa

TrK – Tirosina quinase

WHO – World Health Organization

SUMÁRIO

REVISÃO BILIOGRÁFICA.....	1
1. DOR	1
2. DOR NEUROPÁTICA	3
JUSTIFICATIVA.....	7
OBJETIVOS.....	8
REFERÊNCIAS DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	8
ARTIGO.....	11
RESUMO.....	12
ABSTRACT.....	13
1. INTRODUÇÃO.....	14
2. METODOLOGIA.....	17
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	19
4. CONCLUSÃO.....	29
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30

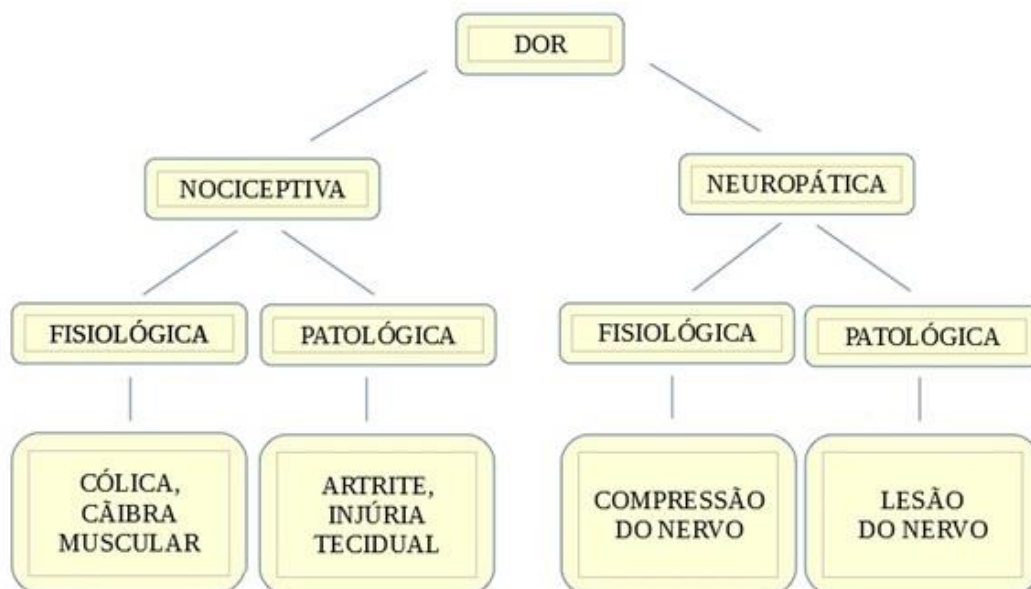
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

DOR

Segundo a *International Association for the Study of Pain - IASP*, a dor corresponde a uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a um dano tecidual real ou potencial, acrescentando, ainda, que a dor é subjetiva, tendo em vista que cada indivíduo aprende a aplicação dessa palavra por meio de experiências relacionadas a lesões no início da vida.

Vários critérios podem ser utilizados para classificar a dor e essa classificação, segundo a patogênese e a duração, tem importância na orientação terapêutica (COSTA et al., 2007). De acordo com a duração, a dor pode ser considerada aguda, caso sua duração seja inferior a 30 dias, ou crônica, quando sua duração supere os 30 dias (Brasil, 2012), e, geralmente, as classificações de dor sugerem que ela seja fisiológica (normal) ou patológica (anormal), sendo a dor fisiológica a resultante da ativação de aferentes nociceptivos periféricos por estímulos nocivos (potencialmente prejudiciais), servindo, assim, como um alerta sobre lesões teciduais iminentes (BENNETT, 2010).

Figura 1 – Subdivisões da dor: a dor nociceptiva e a dor neuropática.



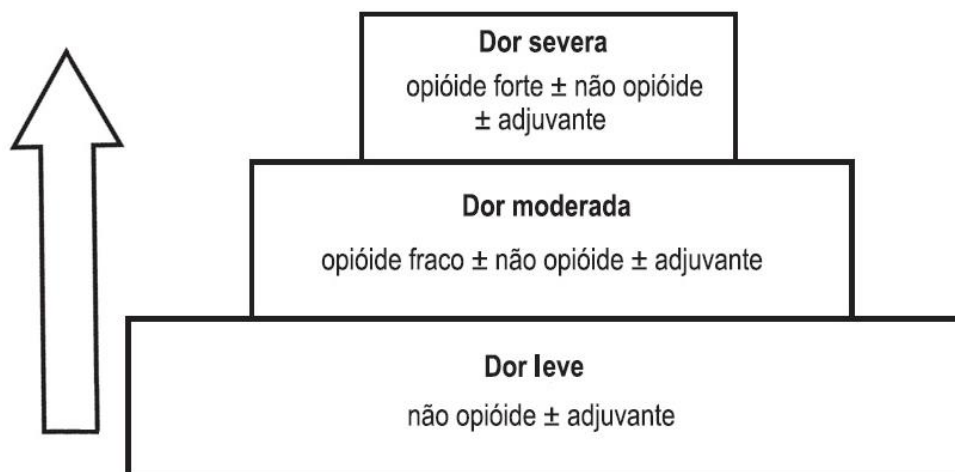
Fonte: Adaptado de BENNETT (2010).

Como mecanismo de defesa, a dor informa a existência de algo errado no organismo, ou que há lesão tecidual (real ou potencial), tendo, dessa forma, um valor

para a sobrevivência (PERISSINOTTI e PORTNOI, 2016). Já a dor patológica se distingue por uma mudança na sensibilidade basal do sistema nervoso e ocorre após a lesão, no intuito de proteger o indivíduo de novas lesões, enquanto ocorre o processo de cura por meio de uma resposta adaptativa (BENNETT, 2010). No entanto, quando a sensibilidade do sistema sensorial não retorna ao normal após a cicatrização do tecido, a dor patológica é chamada de ‘mal-adaptativa’ (BENNETT, 2010).

O tipo de dor mais comum é a nociceptiva, decorrente da ativação das vias nociceptivas, que são desencadeadas por inflamação, dano causado por substâncias químicas ou por eventos físicos. No entanto, a dor neuropática ocorre quando há lesão ou disfunção do sistema nervoso, havendo a ativação anormal das vias nociceptivas e a disfunção dos processos antinociceptivos centrais (GIACOMELLO et al., 2018).

Figura 2 – Modelo de tratamento da dor segundo a OMS.



Fonte: Organização Mundial da Saúde – OMS.

O modelo de tratamento da dor, de um modo geral, segundo dispõe a Organização Mundial da Saúde – OMS, apresenta-se em três degraus, de acordo a intensidade da dor, conforme demonstrado na figura 2, onde o primeiro degrau corresponde a dor leve, devendo ser tratada com analgésicos não opioides (anti-inflamatório não esteroide ou analgésicos); o segundo degrau traz a dor moderada, para a qual são indicados os opioides fracos (tramadol, codeína); o terceiro degrau relaciona a dor severa, em que estão indicados os opioides fortes (morfina, oxicodona, metadona); e, em qualquer degrau, podem ser associados fármacos adjuvantes, como os antidepressivos, anticonvulsivantes e corticosteroides (COSTA et al., 2007). O tratamento será considerado ineficaz, havendo a necessidade de passagem para o

degrau seguinte, caso os analgésicos não atenuem os sintomas da forma esperada após uma semana com a associação utilizada na dose máxima preconizada (BRASIL, 2012).

DOR NEUROPÁTICA

A prevalência e/ou incidência da dor neuropática deve ser analisada em diversas situações clínicas, visto que pode ser o resultado de múltiplas etiologias, sendo capaz de se localizar em qualquer nível do sistema nervoso (POSSO et al., 2016). Nesse sentido, faz-se necessário frisar que a dor neuropática pode ser o resultado de uma lesão no nervo ou de uma doença de base, o que altera a forma com esse tipo de dor é percebida pelo paciente, sendo, então, uma sensação individual, o que torna a terapia medicamentosa bem complexa. Aliás, a tolerância à dor e a capacidade de senti-la sem verbalizar são também influenciadas pela raça, sexo, cultura e religião do paciente (OLIVEIRA e GABBAI, 1998).

Segundo a OMS, há várias opções de medicamentos para o tratamento específico da dor neuropática: analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides, opioides fracos, opioides fortes, relaxantes musculares, anticonvulsivantes e antidepressivos. Geralmente, esses fármacos são adequados para o tratamento da dor leve a moderada em curto prazo, pois para a dor moderada a moderada-grave, os opioides fortes normalmente são considerados a primeira escolha (COLUZZI et al., 2016). Entretanto, a eficácia no tratamento farmacológico da dor neuropática necessita de uma seleção terapêutica individualizada, tendo em vista que a percepção da dor é subjetiva para cada indivíduo.

O eixo do tratamento farmacológico da dor neuropática abrange o uso de medicamentos antidepressivos tricíclicos e antiepiléticos na maioria dos casos, sendo os opioides reservados somente para os casos de pacientes com dor a eles refratária (FINNERUP et al., 2005). O uso de medicamentos antidepressivos pode ser explicado pelo efeito em diminuir os transtornos de ansiedade, bem como em aumentar o tempo em que os neurotransmissores (serotonina, dopamina ou noradrenalina) ficam disponíveis na fenda sináptica, o que contribui para a diminuição da percepção da dor pelo paciente.

O algoritmo da farmacoterapia sistêmica da dor neuropática apresentado na tabela 1 pode ser associado ao tratamento tópico quando houver indicação (HENNEMANN-KRAUSE e SREDNI, 2016). Verifica-se, assim, que a abordagem

terapêutica para a dor neuropática requer analgésicos específicos, diferente das abordagens analgésicas destinadas às dores nociceptivas (SCHESTATSKY, 2008).

Tabela 1 – Algoritmo da farmacoterapia sistêmica da dor neuropática.

Fármacos de 1ª linha	Gabapentinoides ↔ Antidepressivos tricíclicos ↔ Inibidores seletivos da recaptção de serotonina
Fármacos de 2ª linha	Opioides fracos ↔ opioides fortes
Fármacos de 3ª linha	Inibidores seletivos da recaptção de serotonina ↔ Inibidores da recaptção da dopamina e noradrenalina ↔ Outros anticonvulsivantes

Fonte: Adaptado de HENNEMANN-KRAUSE e SREDNI (2016).

E, apesar de o tratamento inicial da dor neuropática ser com monoterapia, a combinação de dois ou mais fármacos é uma estratégia terapêutica atrativa e comum na prática clínica, pois a compreensão da fisiopatologia da dor neuropática sugere que há diferentes mecanismos, tanto periféricos, quanto centrais, indicando que a farmacoterapia combinada ou multimodal pode propiciar melhor eficácia analgésica (HENNEMANN-KRAUSE e SREDNI, 2016).

Segundo CHAPARRO et al. (2012), a polifarmacoterapia pode aumentar o risco de toxicidade – particularmente quando os medicamentos combinados produzem efeitos adversos comuns –, entretanto, uma abordagem clínica comum para minimizar a toxicidade combinada é utilizar a terapia de combinação sequencial, ou seja, iniciar o tratamento com monoterapia e prosseguir com a terapia de combinação “*add-on*” em casos de resposta parcial ao tratamento.

Quanto às classes medicamentosas utilizadas no tratamento da dor neuropática, os antidepressivos atuam nesse caso por inibirem a recaptção pré-sináptica de norepinefrina e serotonina e, também, agem no antagonismo do receptor NMDA (receptor ionotrópico glutamatérgico) e no bloqueio de canal iônico, principalmente canal de sódio (NETO, 2009). Os antidepressivos tricíclicos são os adjuvantes mais utilizados, sendo, inclusive, considerados como terapêutica de primeira linha na dor neuropática (COSTA, 2007).

Junto aos antidepressivos, os anticonvulsivantes também são os principais instrumentos farmacológicos no tratamento da dor neuropática, e apresentam seu papel como analgésico por serem drogas que exercem seu efeito sobre canais iônicos,

nesse caso, os canais de sódio (carbamazepina e lamotrigina) e os de cálcio (gabapentina e pregabalina), que estão envolvidos na dor neuropática (NETO, 2009). A fenitoína possui valor histórico por ter sido o primeiro fármaco utilizado no tratamento da dor neuropática, entretanto, com o surgimento de fármacos mais eficazes, com farmacocinética mais simples e com menores interações farmacológicas, a fenitoína tornou-se uma opção pouco atraente, sendo, ainda, uma opção na neuralgia do trigêmeo, no caso de falha no tratamento com carbamazepina, conforme descreve HENNEMANN-KRAUSE e SREDNI (2016).

Explana-se que, por seus efeitos anticolinérgicos, os antidepressivos tricíclicos devem ser usados com precaução, principalmente em cardiopatas e idosos. Ademais, os inibidores da recaptção seletiva da serotonina – ISRS (paroxetina e citalopram) são de eficácia fraca, enquanto os inibidores da recaptção da serotonina e da noradrenalina - IRSN (venlafaxina e duloxetina) apresentam melhor eficácia (NETO, 2009).

Os opioides, fármacos analgésicos potentes utilizados no tratamento prolongado de pacientes com dor neuropática, exibem uma superioridade em relação aos antidepressivos tricíclicos e aos anti-inflamatórios não esteroides – AINES, entretanto, de todos os opioides disponíveis, a melhor evidência de eficácia na dor é da morfina (opioide forte), tanto nas dores oncológicas, quanto nas neuropáticas (BRASIL, 2012).

Ainda assim, os opioides são uma opção para pacientes que apresentam alívio parcial da dor neuropática com fármacos de primeira linha (gabapentinóide / antidepressivos tricíclicos / inibidores seletivos da recaptção da serotonina) em doses adequadas. (HENNEMANN-KRAUSE e SREDNI, 2016). Os principais opioides usados são codeína e morfina (naturais), oxicodona (semissintético) e metadona e tramadol (sintéticos), registrando que todos esses medicamentos possuem ação analgésica e apresentam, como efeitos colaterais, euforia, depressão respiratória, náuseas e vômito, prurido, obstipação, retenção urinária e dependência física (em pacientes predispostos física e psiquicamente), de acordo com o relatado por NETO (2009).

AINES e analgésicos não opioides podem ser utilizados como adjuvantes no manejo da dor neuropática. Todos os AINES apresentaram eficácia equivalente no alívio de dores crônicas em geral e, dentre os analgésicos, a dipirona mostrou-se eficaz no tratamento de dores miofasciais e viscerais agudas e o paracetamol pode

ser utilizado para a analgesia de uma grande parte das síndromes dolorosas (BRASIL, 2012).

Há também os agentes tópicos que podem ser utilizados para o controle da dor (como os analgésicos locais – lidocaína, capsaicina); os agentes antiarrítmicos (mexiletina), cujos efeitos colaterais adversos limitam seu uso; e os procedimentos físicos (como acupuntura) e cirúrgicos ou invasivos (ablações, bloqueios, radiofrequência), que possuem um lugar no controle da dor neuropática (NETO, 2009).

Por fim, encontram-se os biofármacos – medicamentos originados a partir de processos biotecnológicos, cujo princípio ativo é obtido por meio do emprego industrial de micro-organismos (células ou bactérias, por exemplo) ou células geneticamente modificadas – vem ganhando espaço no mercado farmacêutico mundial, apesar de apresentar um complexo processo de pesquisa, desenvolvimento, produção e testes (SALERNO, MATSUMOTO e FERRAZ, 2018). Um fator que favorece a crescente demanda por biofármacos é o fato de estudos clínicos estarem avaliando de forma positiva os efeitos desses medicamentos biológicos no tratamento de diversas patologias.

Ainda segundo SALERNO, MATSUMOTO e FERRAZ (2018), a eficácia e a segurança encontrada nos biofármacos, aliadas aos resultados positivos obtidos no tratamento de doenças que não respondiam à terapêutica convencional, estão impulsionando o desenvolvimento dessa área na indústria farmacêutica, na qual está inclusa uma gama de produtos como vacinas, proteínas terapêuticas, sangue e componentes do sangue, tecidos entre outros.

No entanto, é preciso citar que os medicamentos biológicos não podem ser administrados por via oral (principal via de administração dos medicamentos sintéticos), sendo, geralmente, injetados ou infundidos na circulação sanguínea ou sob a pele, além de possuírem uma estrutura molecular maior e mais complexa, podendo, assim, causar reações imunes (alergia ou hipersensibilidade), dificultando a adesão do paciente ao tratamento e aumentando os custos de produção IAPO (2013)

Em síntese, a dor neuropática costuma responder pobremente aos analgésicos comuns, sendo os fármacos antidepressivos tricíclicos e os anticonvulsivantes os principais representantes no tratamento deste tipo de dor, seja de origem periférica ou central (SCHESTATSKY, 2008). No caso dos opioides, o desafio apresentado é de se encontrar, em um futuro próximo, bloqueadores de seus efeitos colaterais (NETO,

2009). No entanto, a crescente demanda por medicamentos biológicos vem avançando no mercado, haja vista a resposta positiva em tratamentos de patologias complexas até então sem resposta satisfatória pela farmacoterapia convencional e dentre essas patologias está inserida a dor neuropática, evidenciando, assim, o potencial dos biofármacos tanto para pesquisa, quanto para investimento em produção.

Dessa forma, diante da diversidade na sintomatologia apresentada pela dor neuropática, tendo em vista que ela pode ser o resultado de um número variado de doenças de base (diabetes, herpes, sífilis, doença de Parkinson, esclerose múltipla, doenças inflamatórias), e diante da forma de percepção da dor, que é individual para cada paciente, faz-se necessária a busca por novas tecnologias que propiciem um tratamento mais eficaz e seguro para a dor neuropática, assegurando, ao mesmo tempo, que esse tratamento seja acessível para todos.

Conforme CARUSO e TIGRE (2004), a prospecção tecnológica pode ser definida como um meio sistemático de mapear desenvolvimentos científicos e tecnológicos futuros capazes de influenciar de forma significativa uma indústria, a economia ou a sociedade como um todo. Por conseguinte, os estudos de prospecção tecnológica objetivam a identificação de novas tecnologias com capacidade de orientar o desenvolvimento de determinado produto ou serviço para a geração de melhorias econômicas e sociais (TEIXEIRA, 2013).

Neste estudo, a análise do desenvolvimento tecnológico embasou-se na busca por patentes com tecnologias na área de biofármacos para tratamento da dor neuropática, tendo em vista que os medicamentos biológicos são obtidos por meio de processos biotecnológicos, que apresentam uma demanda atual crescente e cujos estudos apontam boa efetividade na farmacoterapia de uma variedade de doenças.

Oportuno esclarecer, ainda, que, segundo o Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, patente é um título de propriedade temporária sobre uma invenção ou modelo de utilidade, outorgado pelo Estado aos inventores ou autores ou outras pessoas físicas ou jurídicas detentoras de direitos sobre a criação.

JUSTIFICATIVA

Apesar da multiplicidade de recursos terapêuticos disponíveis para o tratamento da dor crônica, ainda persiste a dificuldade na definição da terapêutica

ideal para a dor neuropática, havendo, dessa forma, a necessidade de um estudo acerca do desenvolvimento farmacêutico nesse campo.

Ademais, a dor neuropática apresenta, na maioria das vezes, obstáculos para a definição precisa do seu diagnóstico, o que acarreta erros na forma de tratamento (MIRANDA et al. 2016), propiciando o agravamento dos sintomas, os quais podem, inclusive, alcançar níveis incapacitantes.

E mesmo que a incidência da dor crônica seja maior em pacientes idosos, salienta-se que o acometimento dessa enfermidade em um paciente em idade ativa (15 a 64 anos) também representa uma diminuição da capacidade produtiva do país.

Acentuando, no entanto, que a farmacoterapia convencional, ou seja, a baseada em medicamentos sintéticos ou semissintéticos, mostra-se ineficaz no tratamento da dor neuropática e os medicamentos biológicos, por seu turno, vêm apresentando resultados positivos nos estudos clínicos de diversas patologias.

Diante de todos esses pontos, torna-se imperiosa a análise das inovações farmacêuticas voltadas para o tratamento da dor neuropática na área de biofármacos, que demonstrará o panorama futuro da produção farmacêutica nesse mercado.

OBJETIVOS

Verificar, em banco de dados de patentes, a existência de patentes que tratam de biofármacos indicados para o tratamento da dor neuropática. Examinar a quantidade das patentes encontradas, os países com maior número de depósito dessas patentes e as inovações farmacêuticas promissoras para o desenvolvimento de novos medicamentos.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

BENNETT, Michael (Ed.). **Neuropathic pain**. Oxford University Press, 2010.

BRASIL. Portaria SAS/MS nº 1083, de 2 de outubro de 2012. **Protocolo Clínico e diretrizes terapêuticas dor crônica**. Diário Oficial da União de 03 de outubro de 2012, Seção 1, p. 54-58.

CARUSO, L. A.; TIGRE, P. B. **Modelo SENAI de prospecção: documento Metodológico**. Montevideo: CINTERFOR/OIT, 2004. Papeles de la Oficina Técnica, n. 14. p. 15.

CHAPARRO, L. E. et al. **Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults**. *Rev. Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 7, 2012.

COLUZZI, F. et al. **Orientação para boa prática clínica para opioides no tratamento da dor: os três “Ts” – titulação (teste), ajustes (individualização), transição (redução gradual);ev**; *Brazilian Journal of Anesthesiology*, v. 66, n. 3, p. 310-317, 2016.

COSTA, C. A. et al. **Dor oncológica**. *Rev. Portuguesa de Pneumologia*, v. XIII, n. 6, 2007.

FINNERUP, N. B. et al. **Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal**. *Pain*, v. 118, n. 3, p. 289-305, 2005.

GIACOMELLO, C. M. et al. **Dor crônica: manejo baseado nos mecanismos**. *Acta Medica - Ligas Acadêmicas*, v. 39, n. 1, p. 13-22, 2018.

HENNEMANN-KRAUSE, L.; SREDNI, S. **Farmacoterapia sistêmica da dor neuropática**. *Rev. Dor, São Paulo*, v. 17, supl. 1, p. 91-94, 2016.

IAPO. **Guia rápido sobre Medicamentos biológicos e biossimilares**. 2013. Disponível em: <https://www.iapo.org.uk/sites/default/files/files/IAPO_Biosimilars_Quick_Guide_PT.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2019.

INPI. **Perguntas frequentes – Patente**. Disponível em: <<http://www.inpi.gov.br/servicos/perguntas-frequentes-paginas-internas/perguntas-frequentes-patente>>. Acesso em: 10 out. 2019.

NETO, Onofre Alves. **Dor: princípios e prática**. Artmed Editora, Cap. 19, p. 496-505, 2009.

OLIVEIRA, A. S. B.; GABBAI, A. A. **Abordagem terapêutica da dor neuropática na clínica neurológica**. *Rev. Neurociências* 6, p. 87-95, 1998.

PERISSINOTTI, D. M.; PORTNOI, A. G. **Psychobehavioral and psychosocial aspects of neuropathic pain patients**. *Rev. Dor. São Paulo*, v. 17, supl. 1, p. 79-84, 2016.

POSSO, I. P. et al. **Epidemiologia da dor neuropática**. *Rev. Dor, São Paulo*, v. 17, supl. 1, p. 11-14, 2016.

SALERNO, M. S.; MATSUMOTO, C.; FERRAZ, I. **Texto para discussão. Biofármacos no Brasil:** características, importância e delineamento de políticas públicas para seu desenvolvimento. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada - IPEA. Brasília, 2018.

SCHESTATSKY, Pedro. **Definição, diagnóstico e tratamento da dor neuropática.** Rev. HCPA. Porto Alegre. Vol. 28, n. 3, p. 177-187, 2008.

TEIXEIRA, L. P. **Prospecção tecnológica:** importância, métodos e experiências da Embrapa Cerrados. Planaltina – DF. p. 15, 2013.

ARTIGO

Título: PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA EM BIOFÁRMACOS PARA TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA

Autores: Chalega AA¹, Nascimento PGBD¹

Afiliações: ¹Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia

RESUMO

A dor neuropática, que resulta de uma lesão ou disfunção do sistema nervoso, é uma condição crônica, apresentando-se comumente na população em geral. Possui um diagnóstico de difícil elucidação, pois, na maioria dos casos, a dor neuropática é o resultado de uma doença de base. Para aumentar a complexidade, salienta-se que a definição de dor é singular à percepção de cada indivíduo, possuindo, também, diversos fatores neurobiológicos envolvidos. O tratamento tradicional é baseado em fármacos sintéticos (analgésicos, anti-inflamatórios, antidepressivos entre outros), que apresenta pouca eficácia, haja vista a grande quantidade de efeitos adversos relatados, bem como a baixa efetividade na redução da dor. No entanto, despontam estudos que demonstram a boa eficácia e segurança de medicamentos biológicos no tratamento de uma gama de doenças. Dessa maneira, o presente estudo teve o escopo principal de avaliar as inovações tecnológicas entre os anos de 2008 e 2018 no campo dos medicamentos biológicos voltados para o tratamento da dor neuropática. Evidenciando as principais classes de tecnologias inseridas no âmbito da propriedade intelectual no Brasil, relacionando essas tecnologias ao cenário de estudos clínicos na mesma área de estudo. A análise baseou-se nos depósitos de patentes relacionadas à área de interesse do estudo, tanto nacionais quanto internacionais. O cenário de inovação tecnológica apresentou a crescente demanda pelas tecnologias dos biofármacos, tanto para o mercado nacional, quanto para o internacional.

Palavras-chave: Dor crônica. Sistema Nervoso. Inflamação. Anticorpo.

ABSTRACT

Neuropathic pain, which results from injury or dysfunction of the nervous system, is a chronic condition, commonly occurring in the general population. It has a difficult to elucidate diagnosis because, in most cases, neuropathic pain results of an underlying disease. To increase complexity, it is emphasized that the definition of pain is unique to the perception of each individual and has several neurobiological factors involved. The traditional treatment is based on synthetic drugs (analgesics, anti-inflammatory drugs, antidepressants, amongst others), which have little efficacy, given the large number of adverse effects reported, as well as the low effectiveness in reducing pain. However, emerging studies that demonstrate the efficacy and safety of biological medicines in treating a range of diseases. Thus, the present study had the main scope of evaluating technological innovations between 2008 and 2018 in the field of biological medicines aimed at the treatment of neuropathic pain. Highlighting the main classes of technologies within the scope of intellectual property in Brazil, associating these technologies to the scenario of clinical studies in the same area of study. The analysis was based on national and international patent applications related to the study area of interest. The technological innovation scenario presented the growing demand for biopharmaceuticals technologies, both for the national and international markets.

Keywords: Chronic pain. Nervous system. Inflammation. Antibody.

1. INTRODUÇÃO

A *International Association for the Study of Pain* – IASP conceitua a dor neuropática, definindo-a como sendo a “dor causada por uma lesão ou doença do sistema somatossensorial”. Esse novo conceito mostrou-se mais abrangente que o anterior, publicado em 1994, o qual definia que a dor neuropática tratava-se de uma dor iniciada ou causada por uma lesão primária, disfunção ou perturbação transitória do sistema nervoso periférico ou central (JENSEN et al., 2011).

Essa nova definição de dor neuropática permite, a partir de um mesmo diagnóstico etiológico, analisar a multiplicidade de sintomas clínicos apresentados. Diante disso, o tratamento farmacológico pode ser individualizado de acordo com o conjunto de sintomas apresentados, possibilitando a otimização dos resultados (MIRANDA et al., 2016).

Quanto aos fatores biológicos, em uma revisão bibliográfica publicada em 2008, KRAYCHETE, GOZZANI e KRAYCHETE descrevem os principais aspectos neuroquímicos relacionados à ocorrência da dor neuropática, haja vista que o esclarecimento da neurobiologia dessa dor é essencialmente importante para o alcance de bons resultados no tratamento farmacoterápico. Nesse estudo, observou-se que o aumento da expressão de canais de sódio e de receptores ionotrópicos de glutamato (mais especificamente os receptores Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico - AMPA e N-metil D-aspartato - NMDA); o aumento da liberação de citocinas (interleucina 6 - IL-6 e Interleucina 1 beta - IL-1 β) e do fator de crescimento nervoso - NGF; bem como o aumento da liberação do fator de necrose tumoral alfa - TNF α ; e a redução de receptores gabaérgicos, entre outros fatores, são capazes de aumentar a sensibilização do nervo lesionado, causando a hiperalgesia característica da dor neuropática.

De acordo com HENNEMANN-KRAUSE e SREDNI (2016), o tratamento da dor neuropática baseia-se na etiologia da doença de base e na avaliação das comorbidades clínicas e emocionais, em especial a ansiedade e a depressão, sendo, os fármacos comumente prescritos, os antidepressivos, os anticonvulsivantes e os opioides, além de analgésicos, anti-inflamatórios e corticoides.

Nesse âmbito, DWORKIN et al. (2010) cita que, apesar de existirem diversos tipos de tratamento, a dor neuropática é de difícil controle e muitos pacientes não

experimentam o alívio clínico satisfatório da dor e, no mesmo sentido, JENSEN et al. (2011) esclarece o seguinte:

A terapia atual para dor neuropática não é satisfatória; mais de dois terços dos pacientes com dor neuropática obtêm alívio insuficiente da dor, e essa fraca resposta está provavelmente relacionada à nossa incapacidade de visar mecanismos relevantes de geração de dor em pacientes individuais.

Esse entendimento corrobora a ideia de que a terapêutica atual não é tão eficaz, o que compromete a adesão do paciente ao tratamento, havendo, assim, a necessidade de avaliação dos estudos de inovação tecnológica para o tratamento da dor neuropática que poderiam beneficiar os pacientes com resultados mais positivos, como maior eficácia no controle da dor, melhor adesão ao tratamento e menor ocorrência de efeitos adversos.

Tem-se, ainda, que as etapas de desenvolvimento para criação de um medicamento leva em média 10 anos, pois os laboratórios chegam a investigar até 10 mil moléculas para que uma seja considerada segura e eficiente, e que o investimento no seguimento de medicamentos biológicos pode superar o dobro da média, segundo a Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa - Interfarma (2019). Dessa forma, os estudos de prospecção tecnológica apresentam-se como uma valiosa ferramenta capaz de agregar valor às informações do presente, transformando-as em conhecimento que possa subsidiar as decisões políticas e estratégicas de inovação, assim como identificar as oportunidades futuras do campo de estudo (TEIXEIRA, 2013).

A coleta de informações tecnológicas por meio da análise de patentes configura-se em uma estratégia certa quando o objetivo é melhorar a atividade competitiva de uma empresa, dado que a documentação de patentes é a mais completa entre as fontes de pesquisa, possibilitando o desenvolvimento de novas tecnologias, o monitoramento de concorrentes e a identificação de tendências tecnológicas (INPI, 2016).

A patente, além de ser uma forma de proteção da propriedade intelectual, é também um veículo de conhecimento tecnológico de um país, sendo que a quantidade de depósitos de pedidos de patentes reflete o grau de desenvolvimento econômico da respectiva região (SOARES e CORREA, 2010). Ademais, a evolução do setor

farmacêutico depende, sobretudo, da inovação tecnológica, seja na descoberta de novos princípios ativos, seja no desenvolvimento de novos usos para fármacos já disponíveis no mercado, e a pesquisa em bancos de patentes é uma ferramenta eficaz para evidenciar os avanços tecnológicos na área de interesse.

Cabe salientar, também, que, em um estudo prospectivo sobre micromoléculas, observou-se que houve o reaproveitamento de fármacos analgésicos para a produção de novos medicamentos, ou seja, um reaproveitamento das micromoléculas, o que não impulsiona o desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento da dor neuropática (SILVA, 2018)

Nesse mesmo diapasão, faz-se oportuno mencionar a crescente demanda por produtos da área de biofármacos, que são medicamentos cujo princípio ativo são moléculas complexas de alto peso molecular obtidas a partir de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou procedimentos biotecnológicos, conforme disposto na RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, que trata da regulamentação desses produtos no Brasil.

Inclusive, a eficácia e a segurança apresentada pelos medicamentos biológicos, combinadas com sua capacidade de agir em condições anteriormente intratáveis, permitem que as empresas farmacêuticas obtenham bons lucros na produção e comercialização desses medicamentos inovadores (OTTO, SANTAGOSTINO e SCHRADER, 2014).

Segundo VARGAS et al. (2016), os biofármacos podem ser classificados em três grupos principais: proteínas terapêuticas, anticorpos monoclonais e vacinas, sendo os anticorpos, os hormônios e outras proteínas com atividades terapêuticas relevantes os componentes mais estudados na produção de um medicamento biotecnológico (SALERNO, MATSUMOTO e FERRAZ, 2018). Sendo que, inicialmente, os medicamentos biológicos eram extraídos de tecidos e secreções, geralmente de origem humana e em pequenas quantidades, porém, com o advento da tecnologia de DNA (sigla em inglês para ácido desoxirribonucleico) recombinante, tornou-se possível a síntese de grandes quantidades de materiais purificados, o que padronizou a forma de produção das substâncias biológicas, consoante o entendimento da WHO (2019).

As proteínas participam de praticamente todos os processos celulares, possuindo funções construtoras e reparadoras e as formas mais conhecidas são: enzimas, proteínas de sinalização, proteínas do sistema imunológico (como os

anticorpos) e proteínas estruturais. Já o DNA possui, entre outras funções, a informação de produção e gerenciamento de proteínas. Diante disso, a biotecnologia estuda as funções das proteínas e os mecanismos para sua produção, com o intuito de sintetizar as proteínas de interesse por meio de técnicas de engenharia genética. (SALERNO, MATSUMOTO e FERRAZ, 2018).

Os anticorpos monoclonais, segundo a ANVISA (2010), são imunoglobulinas derivadas de um mesmo clone de linfócito B, cuja clonagem e propagação se efetuam em linhas de células contínuas. Destaca-se, nesse caso, que eles reconhecem apenas um único tipo de epítipo, reagindo, assim, com antígenos específicos de determinada célula.

2. METODOLOGIA

A temática eleita para avaliar as tecnologias protegidas de biofármacos utilizados no tratamento da dor neuropática demandou, no primeiro momento, a avaliação do panorama patentário a nível mundial, com posterior ênfase no delineamento do cenário das patentes registradas no Brasil.

O levantamento das fontes de dados e o detalhamento da tecnologia foram efetivados por meio de pesquisa bibliográfica em base de dados, utilização de métodos bibliométricos e uso da plataforma internacional Questel ORBIT (QUESTEL, 2018) – banco de dados de patentes –, baseados no período de 10 anos (2008-2018), com intuito de identificar diferentes parâmetros, bem como os principais códigos de classificação internacional de patentes (*International Patent Classification – IPC*), os principais países detentores de registros patentários e a evolução do número de proteções nesse intervalo de tempo.

Foram utilizadas palavras-chave, operadores *booleanos* (*AND*; *OR*) no intuito de descrever melhor a tecnologia para o estudo, salientando que as buscas foram realizadas nos campos “título” e “resumo” das patentes. Ademais, as palavras-chave utilizadas para este estudo foram as seguintes: *pain*, *chronic pain* e *neuropathic pain*, que significam, respectivamente, dor, dor crônica e dor neuropática. A tabela 1 especifica o número de patentes encontradas de acordo com a palavra-chave utilizada e a classificação da patente relacionada.

Salienta-se que foram encontradas 69 patentes depositadas no Brasil, de acordo com a base de patentes online do INPI, que apresentaram as palavras-chave *chronic pain* em seus registros.

Tabela 1 – Estratégia de busca utilizada na plataforma Questel ORBIT (2019).

Palavras-chave	Classificação Internacional de Patentes	Quantidade de patentes encontradas
Neuropathic pain		23.981
Neuropathic pain	“A61K AND C07K” OR “A61K AND C07H” OR “A61K AND C12N” OR	10
Neuropathic pain	“A61K AND C07K” OR “A61K AND C12” OR “A61K AND G01N”	6
Pain	“A61K AND C07K” OR “A61K AND C12” OR “A61K AND G01N”	181.376
Pain	“A61K AND C07K” OR “A61K AND C07H” OR “A61K AND C12N” OR	38.181
Chronic Pain	“A61K AND C07K” OR “A61K AND C07H” OR “A61K AND C12N” OR	*69

Fonte: Base de dados Questel ORBIT, 2019.

*Coleção de patentes agrupadas em família (FAMPAT – Orbit QUESTEL, 2019), pertencentes à base de dados do INPI (Brasil).

As buscas restringiram-se ao domínio técnico mais adequado, através da aplicação de filtros, para que a estratégia de busca compreendesse os termos relacionados ao objeto deste estudo e, ao final, todos os dados foram compilados e tabelados no programa Microsoft Office Excel™ 2013 e os respectivos gráficos foram obtidos por meio dos programas SigmaPlot10.0, Microsoft Office Excel™ 2013 e Questel ORBIT 2019.

Primeiramente, a busca foi realizada a nível mundial, para que fossem analisados os números de patentes registradas mundialmente no período de 2008 a 2018, posteriormente, a busca foi canalizada para as patentes registradas no Brasil, também referentes ao período de 2008 a 2018.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise da prospecção tecnológica baseia-se no estudo das patentes, o que possibilita a visualização do desenvolvimento farmacológico na área de interesse e apresenta as áreas tecnológicas que estão despontando no mercado, cujos benefícios podem melhorar a terapêutica dos pacientes que hoje não alcançam bons resultados ao utilizarem os tratamentos convencionais.

Dessa forma, quanto aos registros de patentes analisados, utilizou-se a classificação internacional de patentes (que agrupa as patentes de acordo com o conteúdo técnico do documento de registro), concentrando a busca em patentes pertencentes às classificações informadas na tabela 2, visando adequar os resultados à tecnologia de interesse deste estudo.

Tabela 2 – Classificação das patentes que foram utilizadas na busca.

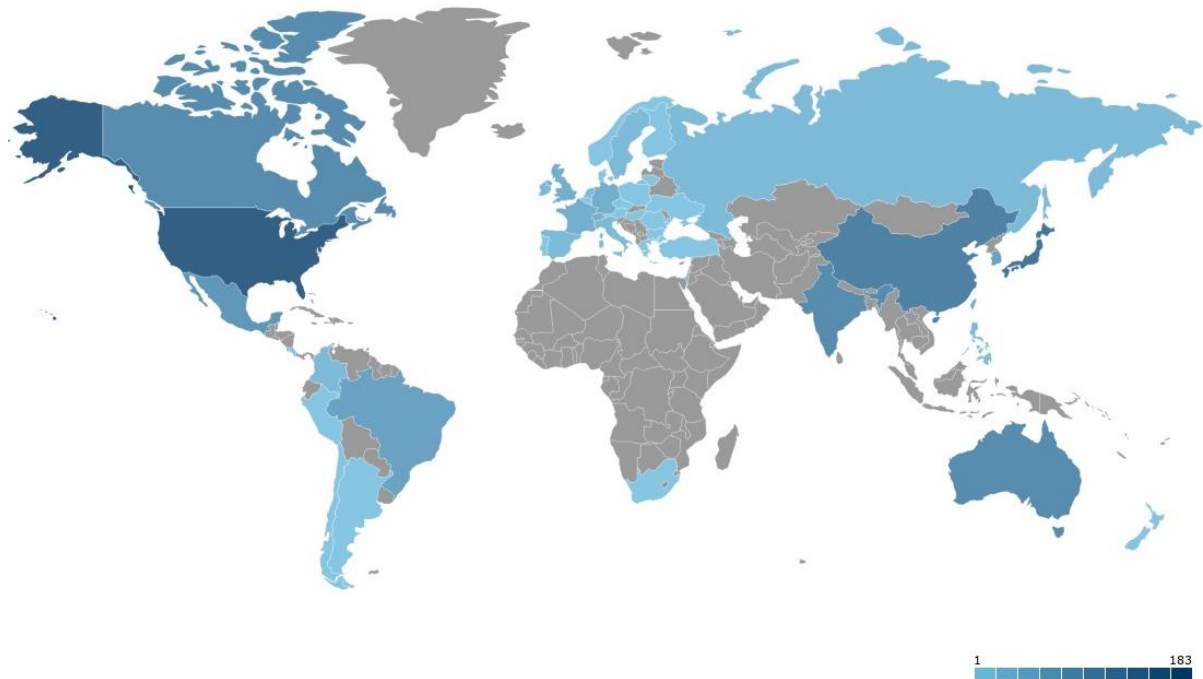
Classificação da patente	Conteúdo técnico da patente
A61K	Preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas
C07H	Açúcares; Seus derivados; Nucleosídeos; Nucleotídeos; Ácidos Nucleicos.
C07K	Peptídeos.
C12	Bioquímica; Cerveja; Álcool; Vinho; Vinagre; Microbiologia; Enzimologia; Engenharia genética ou de mutação.
C12N	Microorganismos ou enzimas; suas composições.
G01N	Investigação ou análise dos materiais pela determinação de suas propriedades químicas ou físicas.

Fonte: Base de dados Questel ORBIT, 2019.

Deste modo, a busca foi realizada nos bancos de patentes, com registros compreendidos entre os anos de 2008 e 2018, utilizando-se as palavras-chave *pain*, *chronic pain* e *neuropathic pain*, o que resultou no achado de 219.642 patentes. No entanto, dentre essas patentes, realizou-se nova busca no intuito de aprimorar o resultado ao tema deste estudo, selecionando as que continham pelo menos 2 das palavras-chave citadas e, posteriormente, foram selecionados os 10 países com maior número de patentes depositadas, computando-se, ao final, um total de 1.155 patentes,

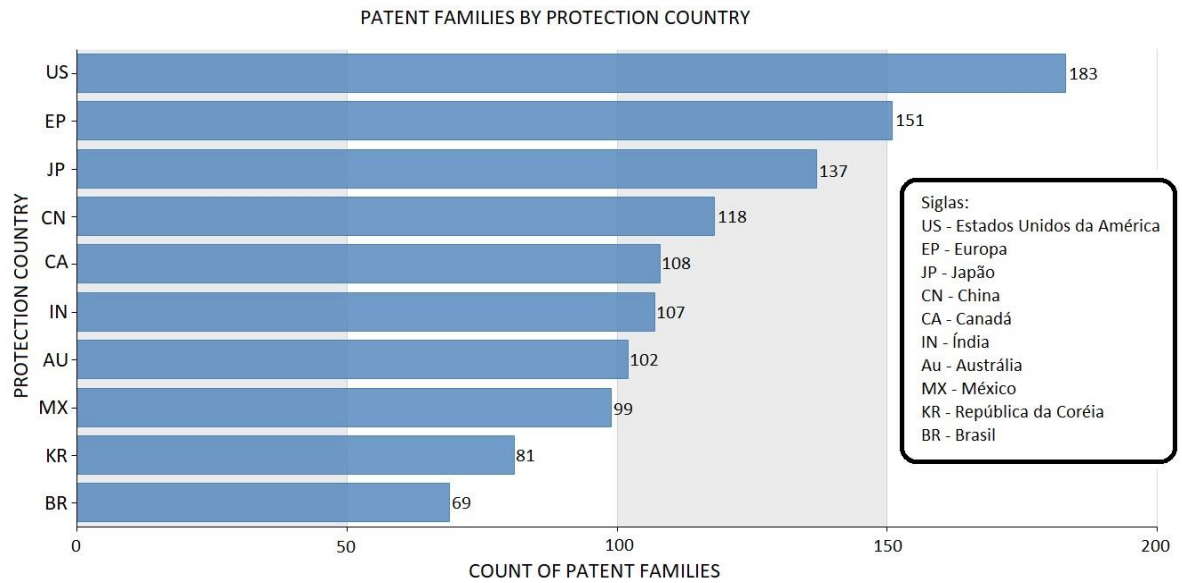
sendo os Estados Unidos, Europa e Japão os detentores do maior número dessas patentes, conforme demonstrado nas figuras 1 e 2.

Figura 1 – Mapa mundial ilustrando a distribuição das patentes encontradas.



Fonte: Adaptada da base de dados Questel ORBIT, 2019.

Figura 2 – Os 10 países com maior número de depósito de patentes.



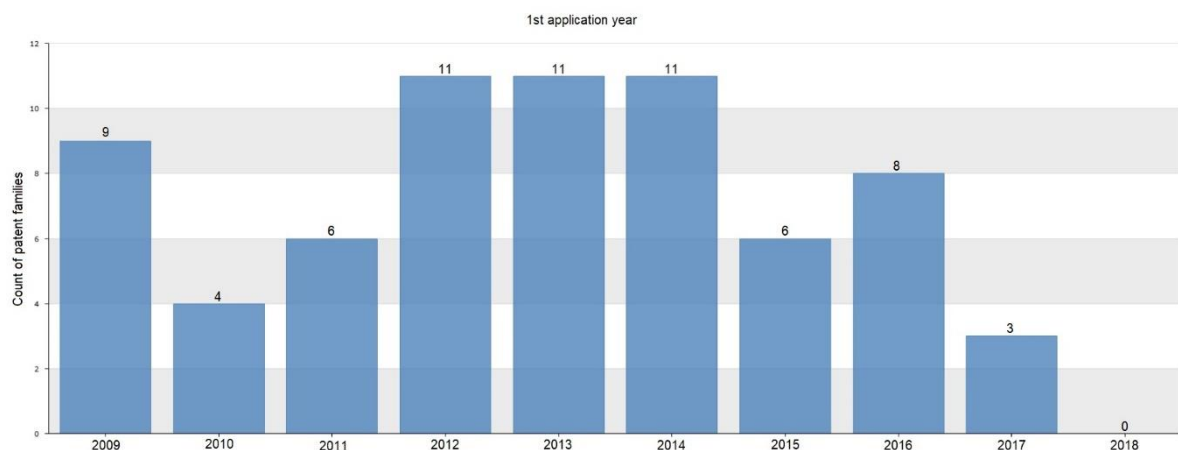
Fonte: Adaptada da base de dados Questel ORBIT, 2019.

O rigoroso sistema regulatório dos Estados Unidos proporciona o desenvolvimento e a comercialização de fármacos, tendo em vista que a forte proteção dos dados e das patentes propicia o retorno do investimento em inovação (SALERMO, MATSUMOTO e FERRAZ, 2018), tendo em vista que o produto protegido por patente não pode ser copiado, produzido e nem comercializado por terceiros, sendo que a proteção legal garantida pela propriedade industrial também é um vetor de aprendizado tecnológico de um país (SOARES e CORREA, 2010).

Na figura 2 nota-se, ainda, que o Brasil aparece em último lugar, com um depósito de 69 patentes, contudo, conforme o Guia Interfarma de 2019, o varejo farmacêutico brasileiro cresceu quase 10% em 2018, sendo que o maior crescimento, ante o ano anterior, ocorreu no campo de medicamentos novos (medicamentos sob patente), cujo aumento foi na ordem de 19,3%, chegando a R\$ 8,2 bilhões.

Cabe lembrar, também, que o envelhecimento da população eleva a incidência de doenças crônicas e neurodegenerativas e, para tratá-las, a nova fronteira da ciência são os medicamentos biológicos e, segundo SALERNO, MATSUMOTO e FERRAZ (2018), as áreas de estudo em biofármacos com maior investimento são as de anticorpos, RNA (sigla em inglês para ácido ribonucleico) injetável, proteína difusão e vírus recombinantes modificados.

Figura 3 – Distribuição das 69 patentes depositadas no Brasil de acordo com o ano de registro.



Fonte: Base de dados Questel ORBIT, 2019.

Analisando a figura 3, percebe-se que os anos de 2012, 2013 e 2014 foram os mais produtivos em termos de depósito das patentes encontradas na busca para o território nacional, observando, também, que a pesquisa não retornou nenhum registro de patente para os anos de 2008 e 2018.

Dessa forma, foi realizada a análise das 69 patentes depositadas no Brasil para a verificação quanto à tecnologia contida em cada registro patentário e o respectivo enquadramento na seara de interesse deste estudo, que resultou nos dados dispostos na tabela 3, na qual observa-se que, em 10 das 69 patentes, a tecnologia estava voltada para a área de micromoléculas, que são utilizadas na produção de fármacos sintéticos e não na produção de biofármacos.

Tabela 3 – Grupos das tecnologias encontradas nas 69 patentes depositadas no Brasil.

Tecnologia aplicada pela patente	Quantidade de patentes relacionadas
Proteína/Peptídeo	30
Proteína/Anticorpo	20
Ácido Nucleico	8
Terapia celular	1
Micromolécula	10

Fonte: Base de dados Questel ORBIT, 2019.

Sendo assim, essas 10 patentes que tratavam da aplicação de micromoléculas como componente farmacêutico no tratamento de doenças foram excluídas do estudo, tendo em vista não se enquadrarem no campo de medicamento biológico. Restando, então, 59 patentes que tratam de biofármacos para serem analisadas.

Destaca-se, no entanto, que, dentre as 59 patentes restantes, foram encontradas 8 patentes repetidas, conforme representado na tabela 4:

Tabela 4 – Patentes repetidas encontradas dentre as 59 patentes que tratam de biofármacos.

Tecnologia aplicada	Patentes repetidas
Proteína/Peptídeo	7
Ácido Nucleico	1

Fonte: Base de dados Questel ORBIT, 2019.

Por consequência, essas 8 patentes repetidas foram excluídas da contagem final de patentes relacionadas ao tema de estudo, tendo em conta que o presente

estudo visa analisar as tecnologias inovadoras constantes das patentes, o que determina que a mesma tecnologia defendida por determinado autor seja considerada apenas uma vez para a definição do cenário patentário nacional.

Destarte, apenas 51 das 69 patentes depositadas no Brasil entre os anos de 2008 e 2018 protegem uma tecnologia da área de biofármacos e dessas 51 patentes, somente 33 possuem a indicação para o tratamento da dor neuropática no pedido de registro, de acordo com a informação contida na tabela 5, sendo que as outras 18 patentes possuem a referência apenas para o tratamento da dor, de modo geral, e/ou estão relacionadas ao tratamento da dor crônica, mas sem a referência específica quanto ao uso no tratamento da dor neuropática.

Tabela 5 – Tecnologias pertencentes à área de biofármacos e seu respectivo quantitativo de patentes relacionadas ao tratamento da dor neuropática.

Tecnologia aplicada	Número de Patentes	Número de Patentes relacionadas a dor neuropática
Proteína/Peptídeo	23	14
Proteína/Anticorpo	20	13
Ácido Nucleico	7	5
Terapia celular	1	1
Total	51	33

Fonte: Base de dados Questel ORBIT, 2019.

Cabe salientar, ainda, que, dentre as 20 patentes que protegem a tecnologia relacionada a proteína/anticorpo, uma cuida do tratamento de um canino, ou seja, está protegendo uma tecnologia relacionada a medicamento biológico para uso veterinário, entretanto, essa patente está contida no bloco das patentes que não se referem especificamente ao tratamento da dor neuropática, ou seja, não está incluída dentre as 33 patentes que atenderam aos requisitos deste estudo.

Diante disso, para melhor visualização, as 33 patentes nacionais que protegem determinada tecnologia na área de biofármacos para o tratamento da dor neuropática foram distribuídas de acordo com o ano de registro, resultando na construção da tabela 6 disposta abaixo, veja-se:

Tabela 6 – Relação, por ano de registro, das tecnologias aplicadas pelas 33 patentes depositadas no Brasil que se referem ao tratamento da dor neuropática.

Ano	Proteína/Peptídeo	Proteína/Anticorpo	Ácido Nucleico	Terapia celular
2008	0	0	0	0
2009	2	1	1	0
2010	1	1	0	1
2011	3	2	0	0
2012	3	4	1	0
2013	2	1	1	0
2014	0	1	1	0
2015	2	2	1	0
2016	1	1	0	0
2017	0	0	0	0
2018	0	0	0	0

Fonte: Base de dados Questel ORBIT, 2019.

Segundo o cenário anual demonstrado na tabela 6, os maiores depósitos de patentes ocorreram nos anos de 2011, 2012 e 2015, cuja maioria está relacionada às tecnologias baseadas no uso de proteína/peptídeo e de proteína/anticorpo.

Dessa forma, a tabela 7 traz 6 exemplos de patentes que corroboram o cenário de desenvolvimento de medicamentos biológicos encontrados na literatura, salientando que esses exemplos foram retirados das 33 patentes nacionais que cuidam do tratamento de diversas doenças, dentre elas a dor neuropática. Citando, para tanto, a invenção protegida pela respectiva patente.

Tabela 7 – Exemplos de tecnologias registradas dentre as 33 patentes depositadas no Brasil que tratam da dor neuropática.

Patente	Título	Resumo
WO 2017/139845	Novos peptídeos de alfa-conotoxina	A invenção refere-se a peptídeos alfa-conotoxina (α -conotoxina) e métodos para a

		<p>sua preparação. Também são descritas composições farmacêuticas compreendendo peptídeos de alfa-conotoxina e seu uso no tratamento ou prevenção de indicações 5 associadas a receptores nicotínicos de acetilcolina e / ou canais de cálcio dependentes de voltagem.</p>
WO 2014/194284	<p>Peptídeos de conotoxina, composições farmacêuticas e suas utilizações</p>	<p>A presente divulgação descreve peptídeos de conotoxina analógicos do peptídeo de α-conotoxina Rg1A. Esses peptídeos análogos de conotoxina bloqueiam o subtipo $\alpha 9a10$ do receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) e podem ser usados no tratamento da dor, condições inflamatórias, inflamação e/ou câncer.</p>
US 2011/006547	<p>Novos peptídeos isolados do veneno de aranha e suas utilizações</p>	<p>O assunto atualmente descrito refere-se a peptídeos isolados de veneno de aranha, que são usados como bloqueadores de canais iônicos potentes e seletivos, e a uma composição e métodos para o tratamento da dor.</p>
US 2011/0021426	<p>Métodos para tratamento da dor</p>	<p>A invenção fornece métodos e composições para o tratamento da dor via administração na mucosa craniofacial de um composto analgésico (por exemplo, um peptídeo analgésico não opioide, um agonista de NOP ou N / OFQ). A administração intranasal de certos peptídeos analgésicos, como N / OFQ, resulta em efeitos analgésicos globais.</p>
US 2010/0278839	<p>Anticorpos contra o fator de crescimento nervoso (NGF) com estabilidade <i>in vivo</i> aprimorada</p>	<p>A presente invenção fornece anticorpos anti-fator de crescimento nervoso (NGF) que contêm uma região constante de IgG4 compreendendo uma mutação na região de dobradiça estabilizadora e em que os anticorpos exibem uma meia-vida sérica inesperadamente longa em macacos cinomolgos. Também são fornecidas composições farmacêuticas compreendendo os anticorpos anti-NGF, ácidos nucleicos que codificam os anticorpos NGF, células hospedeiras para expressar os anticorpos NGF e métodos de utilização dos anticorpos para o tratamento de doenças ou condições relacionadas ao NGF.</p>
WO 2009/155723	<p>Anticorpos estáveis e solúveis que inibem o TNFα</p>	<p>A presente invenção refere-se a anticorpos scFv particularmente estáveis e solúveis e fragmentos Fab específicos para TNFα, que compreendem sequências específicas de cadeia leve e cadeia pesada que são otimizadas para estabilidade, solubilidade, ligação <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de TNFα e baixa imunogenicidade. Os referidos anticorpos são</p>

projetados para o diagnóstico e/ou tratamento de distúrbios mediados por TNF α . Os ácidos nucleicos, vetores e células hospedeiras para expressão dos anticorpos recombinantes da invenção, métodos para isolá-los e o uso dos referidos anticorpos em medicina também são divulgados.

Fonte: Base de dados Questel ORBIT, 2019.

Um grande exemplo de peptídeo utilizado no tratamento da dor neuropática é a conotoxina, que corresponde a um grupo de peptídeos neurotóxicos, extraída de caramujos marinhos do gênero *Conus*. A conotoxina apresenta um importante potencial terapêutico devido a sua estabilidade estrutural, a facilidade de síntese, a elevada especificidade de alvo e o pequeno tamanho de seus peptídeos (OLIVEIRA e TEICHERT, 2007). As conotoxinas podem ser utilizadas como ferramentas farmacológicas no tratamento da dor neuropática e da dor crônica em geral, tendo em vista que a inibição de receptores nicotínicos de acetilcolina e a inibição de canais de cálcio dependentes de voltagem produzem analgesia e ainda aprimoram a analgesia proporcionada pelos medicamentos opiáceos.

Nesse mesmo sentido, outra tecnologia defendida nas patentes analisadas refere-se ao uso do veneno de aranha, que pode ser utilizado no tratamento de diversas doenças, considerando que as toxinas presentes no veneno desses animais invertebrados possuem a capacidade de alterar o funcionamento de canais iônicos e/ou ligarem-se a determinados receptores de membrana neuronais. Citando, ainda, que há centenas de milhares de moléculas potencialmente ativas e úteis presentes no veneno de várias espécies de animais peçonhentos, tais como caracóis, cobras, escorpiões e aranhas (CALVETE et al., 2009).

Ainda sobre o uso de proteínas para o tratamento da dor, estudos clínicos demonstram a eficácia e a segurança da aplicação da proteína produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* na analgesia da dor neuropática, bem como da dor crônica em geral. Segundo ATTAL et al. (2016), a administração da toxina botulínica mostrou-se particularmente eficaz mesmo em pacientes com dor neuropática periférica de causas diferentes, destacando, assim, a relevância de uma abordagem terapêutica com o objetivo de focar o tratamento nos fenótipos clínicos e não na causa da dor.

Há também, estudos que apontam a ação da opiorfina, peptídeo originalmente encontrado na saliva humana, que possui atividade analgésica similar a da morfina, mas sem apresentar os indesejáveis efeitos adversos característicos desta, sendo que

a potente atividade ocorre devido a inibição da endopeptidase neutra - NEP e da aminopeptidase N - APN, preservando, portanto, as encefalinas endógenas liberadas após os estímulos dolorosos (THANAWALA, KADAM e GHOSH, 2008).

Dos tratamentos que utilizam anticorpos, segundo as patentes nacionais analisadas, sobressaem os que se referem a anticorpos monoclonais do tipo IgG (imunoglobulina G), anticorpos anti-NGF, anticorpo anti-TNF α e anticorpos específicos anti-TrKA (tirosina quinase A) humanizados. Cabe aclarar que os anticorpos humanizados são os anticorpos oriundos de espécies não humanas, cuja sequência de aminoácidos sofre modificações para se tornarem o mais próximo possível da região homóloga do anticorpo produzido naturalmente pelo ser humano, o que minimiza as reações imunológicas indesejáveis (SALERNO, MATSUMOTO e FERRAZ, 2018).

Assim, a administração dos biofármacos que utilizam a tecnologia baseada em anticorpos teria como foco principal a redução da ativação dos receptores NGF, TNF α , NMDA, TrK (tirosina quinase), entre outros, cujo aumento da ativação é descrito como fator neurobiológico relacionado a dor neuropática, de acordo com KRAYCHETE, GOZZANI e KRAYCHETE (2008).

Além disso, os anticorpos monoclonais são produzidos por meio de técnicas de cultura de tecidos e, por serem originários de um único linfócito B, possuem afinidade monovalente, reconhecendo o mesmo epítipo de um antígeno, detendo, dessa forma, as vantagens atreladas ao reconhecimento altamente específico de um único epítipo de um antígeno e à capacidade de produzir quantidades ilimitadas de anticorpos, no entanto, apresentam desvantagens referentes ao seu processo de produção, pois desenvolver um anticorpo monoclonal leva tempo e requer habilidades técnicas especiais, com altíssimos custos (SALERNO, MATSUMOTO e FERRAZ, 2018).

Ademais, verifica-se que as indústrias farmacêuticas investem na área de inovação tecnológica para a fabricação de novos medicamentos e o avanço científico possibilita o emprego em escala industrial de microrganismos ou células modificadas geneticamente para a produção de proteínas de interesse em diversas áreas, em especial na área de saúde humana. O emprego dessa tecnologia permite a reprodução de proteínas idênticas às naturais. Dessa forma, essas novas moléculas são mais vantajosas do que as naturais para determinadas funções, tais como: maior atividade biológica, maior vida média ou menos efeitos colaterais (BIOMANGUINHOS/FIOCRUZ, 2005).

A indústria de medicamentos biológicos apresenta vasta dominância dos Estados Unidos – considerando que um terço dos novos medicamentos em fase de aprovação naquele país pertencem à classe dos biofármacos –, no entanto, o crescimento desse setor em escala mundial mantém sua consistência (SALERNO, MATSUMOTO e FERRAZ, 2018), demonstrando, assim, o interesse mundial nessa tecnologia.

No Brasil, verifica-se o interesse crescente de agentes públicos e privados em consolidar o conjunto de competências necessárias para a produção de biofármacos, inclusive dos que contam com as patentes ainda vigentes e apresentam maior grau de complexidade tecnológica (VARGAS, 2016). Saliendo que há a crescente utilização de biofármacos para o tratamento de determinadas doenças, o que consome boa parte do orçamento de medicamentos do Sistema Único de Saúde - SUS (SALERNO, MATSUMOTO e FERRAZ, 2018).

4. CONCLUSÃO

Primeiramente, faz-se importante citar que o sistema de patentes promove o progresso da tecnologia ao constituir um incentivo ao inventor em prosseguir em suas pesquisas, uma vez que está garantida a proteção aos investimentos realizados, ao mesmo tempo em que instiga os concorrentes a buscarem alternativas tecnológicas para também conquistarem o mercado em que não há exploração de patentes (INPI, 2019).

No mesmo sentido, a análise da fisiopatologia da doença em questão possibilita a identificação de diversas diretrizes para a farmacoterapia mais adequada ao caso, tendo em vista que a dor neuropática pode originar-se de variados tipos de doenças de base, possuindo, ainda, uma resposta farmacológica singular para cada paciente, e todas essas informações direcionam os esforços dos próximos estudos para a identificação de moléculas bioativas que proporcionem respostas terapêuticas mais efetivas na diminuição da dor em pacientes acometidos pela complexa dor neuropática.

O Brasil, mesmo apresentando uma crescente demanda por medicamentos biológicos, aparece apenas em décimo lugar na relação dos países com maior número de depósitos de patentes, sendo que esse reduzido número de depósitos de patentes

pode indicar o baixo investimento nacional em novas tecnologias na área de medicamentos biológicos.

Percebe-se, assim, que o estudo minucioso das diversas tecnologias encontradas nos bancos de patentes possibilita o desenvolvimento de alternativas mais eficientes para o tratamento da dor neuropática, assim como para a dor crônica em geral, tendo em conta que as tecnologias protegidas por meio de patentes demonstram a direção em que o mercado farmacêutico deverá prosseguir, apresentando as inovações mais promissoras para o campo de interesse. No entanto, faz-se importante mencionar que os estudos clínicos podem ratificar as ideias inovadoras trazidas pelas pesquisas de prospecção tecnológica, pois esses estudos têm o condão de demonstrar os benefícios gerados pelas tecnologias quando estas são realmente aplicadas ao caso concreto, levando em consideração o desafio operacional e tecnológico requerido para a fabricação de medicamentos biológicos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ATTAL, N. et al. **Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP)**: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, v. 15, n. 6, p. 555-565, 2016.

BIOMANGUINHOS/FIOCRUZ. **A revolução dos biofármacos**. Revista de Manquinhos, 2005. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/sites/agencia.fiocruz.br/files/revistaManguinhosMateriaPdf/RM8pag24a27RevolucaoDosBiofarmacos.pdf>> Acesso em: 14 de out. de 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010**. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_55_2010_COMP.pdf/bb86b1c8-d410-4a51-a9df-a61e165b9618>. Acesso em 22 de out. de 2019.

INPI - **Busca de patentes**, 2016. Disponível em: <<http://www.inpi.gov.br/menu-servicos/informacao/busca-de-patentes>>. Acesso em 15 de out. de 2019.

CALVETE, J. J.; SANZ, L.; ÂNGULO, Y; LOMONTE, B.; GUTIÉRREZ, J. M. **Venoms, venomics, antivenomics**. *FEBS Letters* 583, p. 1736-1743, 2009.

IASP - **Classification of Chronic Pain**, Second Edition. Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Press, Seattle, 1994.

DWORKIN, R. H. et al. **Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain**: an overview and literature update. In: Mayo Clinic Proceedings. Elsevier, p. S3-S14, 2010.

HENNEMANN-KRAUSE, L.; SREDNI, S. **Farmacoterapia sistêmica da dor neuropática**. Rev. Dor, São Paulo, v. 17, supl. 1, p. 91-94, 2016.

INTERFARMA – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. **Guia Interfarma 2019**. Disponível em: <<https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/guia-interfarma-2019-interfarma2.pdf>>. Acesso em 22 de out. 2019.

JENSEN, T. S. et al. **'A new definition of neuropathic pain'** Pain, vol. 152, p. 2204-2205, 2011.

KRAYCHETE, D. C.; GOZZANI, J. L.; KRAYCHETE, A. C. **Dor neuropática-aspectos neuroquímicos**. Revista Brasileira de Anestesiologia, Vol. 58, N. 5, Setembro-Outubro, 2008.

MIRANDA, C. C. V.; SEDA JUNIOR, L. F.; PELLOSO, L. R. C. A. **Nova classificação fisiológica das dores**: o atual conceito de dor neuropática. Rev. Dor, São Paulo, v. 17, supl. 1, p. 2-4, 2016.

OLIVERA, B. M.; TEICHERT, R. W. **Diversity of the neurotoxic Conus peptides**: a model of concerted pharmacological discovery. Molecular Interventions, v.7, n.5, p.251-260, 2007.

ORBIT INTELLIGENCE [Base de dados – Internet]. Questel Orbit; 2019. Disponível em: <<https://orbit.com>>. Acesso em 20 mai. 2019.

OTTO, R.; SANTAGOSTINO, A.; SCHRADER, U. **Rapid growth in biopharma**: Challenges and opportunities. McKinsey & Company, 2014. Disponível em: <<https://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/rapid-growth-in-biopharma>>. Acesso em: 28 out. 2019.

INPI - **Perguntas frequentes** – Patente, 2019. Disponível em: <<http://www.inpi.gov.br/servicos/perguntas-frequentes-paginas-internas/perguntas-frequentes-patente>>. Acesso em: 10 out. 2019.

SALERNO, M. S.; MATSUMOTO, C.; FERRAZ, I. **Texto para discussão. Biofármacos no Brasil**: características, importância e delineamento de políticas

públicas para seu desenvolvimento. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada - IPEA. Brasília, 2018.

SILVA, Keicyane Aguiar da. **Prospecção tecnológica e dor neuropática: perspectiva terapêutica.** Cadernos de Prospecção, Salvador, v. 11, n. 5 – Ed. Esp. VIII ProspeCT&I, p. 1491-1501, 2018.

SOARES, J. M.; CORREA, M. C. D. V. **Como pesquisar o perfil patentário de um fármaco:** o caso Efavirenz. Quím. Nova, São Paulo, v. 33, n. 5, p. 1216-1219, 2010.

THANAWALA, V.; KADAM, V. J.; GHOSH, R. **Enkephalinase inhibitors:** potential agents for the management of pain. Current Drug Targets. V. 9, n. 10, p. 887-894, 2008.

TEIXEIRA, L. P. **Prospecção tecnológica: importância, métodos e experiências da Embrapa Cerrados,** Planaltina – DF. p. 11, 2013.

VARGAS, M. et al. **Incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica brasileira:** desafios, perspectivas e implicações para políticas. Iniciativa Brasil Saúde. Amanhã Prospecção Estratégica do Sistema de Saúde Brasileiro. FIOCRUZ, 2016.

Who – World Health Organization – WHO. **Biotherapeutic products.** Disponível em: <<https://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/biotherapeutic-products/en/>>.

Acesso em: 25 out. 2019.