



PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DE ALCALOIDES USADOS COMO VIA ALTERNATIVA NO TRATAMENTO DO CÂNCER

TECHNOLOGICAL PROSPECTION OF ALKALOIDS USED AS ALTERNATIVE ROUTE IN CANCER TREATMENT

Cleiton Barroso Bittencourt¹; Jocélia do Carmo Pinto²; Jaiany Oliveira Silva¹; Juelina Oliveira dos Santos²; Ivanilza Moreira de Andrade³
Discente de Biologia

¹ Discente de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Piauí – UFPI – Parnaíba/PI – Brasil
cleiton_court@hotmail.com; jaiannyosilva@hotmail.com

² Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia – PPGBIOTEC, Universidade Federal do Piauí – UFPI – Parnaíba/PI – Brasil
Joce1423@gmail.com; jjuelina@hotmail.com

³ Docente do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia – PPGBIOTEC, Universidade Federal do Piauí – UFPI – Parnaíba/PI – Brasil
ivanilzaandrade@hotmail.com

Resumo:

Os metabólitos secundários são uma classe de compostos orgânicos de origem vegetal de grande importância econômica, sendo cada vez mais utilizados no setor industrial como fonte de novos produtos. Dentre esses compostos bioativos de origem vegetal, se destacam os alcaloides utilizados no tratamento de diversas doenças, inclusive o câncer. O objetivo deste estudo foi realizar uma prospecção tecnológica de alcaloides utilizados no tratamento do câncer, analisando a participação do país nos depósitos de pedidos de patentes em bancos de inovação e tecnologia nacionais e internacionais nos últimos anos. Para isso, a prospecção tecnológica foi realizada nos bancos de dados USPTO, EPO, WIPO, LATIPAT e INPI selecionando as patentes que possuíam o termo alcaloide e câncer no título e/ou resumo. Os resultados demonstraram que a China é o principal país depositário e o maior número de patentes foi depositado nos últimos 10 anos. Houve um crescimento dos pedidos de patentes a partir de 2002 e a classificação internacional (CIP) mais abundante nessa prospecção foi A61K, a qual trata de preparações para finalidades médicas,

odontológicas ou higiênicas. O Brasil não aparece como depositário apesar de ser um país com grande potencial biológico.

Palavras-chave: Alcaloides; biotecnologia; metabólitos secundários; prospecção tecnológica;

Abstract:

Secondary metabolites are a class of organic compounds of plant origin of great economic importance, being increasingly used in the industrial sector as a source of new products. Among these bioactive compounds of plant origin, stand out the alkaloids used in the treatment of several diseases, including cancer. The aim of this study was to conduct a technological forecasting about alkaloids used to treat cancer; analyzing the country's participation in the patents application on innovation and national banks and international technology in recent years. For this, a technological prospection was carried out in the databases of the USPTO, EPO, WIPO, LATIPAT and INPI selecting patents that had the term alkaloid and câncer in the title and/or abstract. The results showed that the China is the main depository country and the highest number of patents has been deposited in the last 10 years. There was an increase in patent applications since 2002 and the most abundant international classification (CIP) in this forecasting was A61K, which deals with preparations for medical, dental or hygienic purposes. Brazil does not appear as a depository despite being a country with great biological potential.

Key-words: Alkaloid; biotecnologia; secondary metabolites; technological forecasting;

1. Introdução

O câncer é um conjunto variado de doenças que tem como características o crescimento e a divisão desordenada de células que tendem a migrar para outras estruturas orgânicas (SILVA; NUNES, 2014). É o maior causador de morte no mundo e dentre os 14 milhões de novos casos estimados, mais de 60% ocorrem em países em desenvolvimento sendo os tipos mais comuns os de pulmão (12,7%), mama (10,9%), colorretal (9,8%), estômago (7,8%) e próstata (7,1%) (INCA, 2016). O câncer apresenta numerosas possibilidades de causa, as quais incluem fatores genéticos, hábitos alimentares, estilo de vida, infecções virais, exposição a diferentes tipos de agentes potencialmente mutagênicos e radiação, entre outros (ANDRIOLO, 2016).

A terapêutica do câncer, de forma geral, inclui uma associação da ressecção cirúrgica dos tumores com a quimioterapia e/ou tratamento radioterápico. Esses tratamentos, geralmente, possuem efeitos adversos e, no caso da terapia antineoplásica, as implicações estão relacionadas à múltipla resistência farmacológica e às similaridades morfológicas e fisiológicas entre células normais e transformadas (COSTA et al., 2010).

Hoje em dia há uma grande demanda por métodos alternativos com o objetivo de minimizar os efeitos adversos do tratamento do câncer, e estudos em diferentes linhagens celulares em modelos animais e ensaios epidemiológicos humanos fizeram surgir um grande número de moléculas vegetais contra diferentes tipos de cânceres (SILVA et al., 2016). Desta forma, as plantas apresentam-se como fontes promissoras de compostos bioativos que possuem ação farmacológica

(BAHMANI et al., 2014) e estão entre as terapêuticas mais utilizadas para o controle do tratamento do câncer (MARQUES; LOPES, 2015)

Os fitoterápicos movimentam anualmente bilhões de dólares e o crescimento deste setor vem estimulando pesquisadores e indústrias farmacêuticas internacionais a investir nas pesquisas e patenteamento de novos produtos (SANT'ANA; ASSAD, 2002). Nesse contexto, destacam-se os alcaloides, uma classe de metabólitos secundários presentes nas plantas, com ampla faixa de atividade biológica, como antialérgicos, amebicida, anti-hipertensivos, antiviral e antitumoral, entre outros (SIMÕES et al., 2002).

Os alcaloides apresentam resultados clinicamente testados como agente tumoral devido sua atividade antimetabólica (MOHANTA et al., 2007; MARQUES; LOPES, 2015). Os alcaloides vinca foram os primeiros a serem descobertos e devido a sinergia com a tubulina e a interrupção da função dos microtúbulos ocasionam a parada da metáfase (JORDAN et al., 1991). Essas moléculas tem atuação sobre células cancerígenas pelo fato de os microtúbulos, especificamente, nessas células, estarem envolvidos em funções não mitóticas (MUKHTAR et al., 2011). Desde então, os alcaloides tem sido estudados, possibilitando a síntese de análogos com grande aplicação terapêutica (COSTA et al., 2010).

Diante desse contexto, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma prospecção tecnológica com o intuito de mapear as tecnologias envolvendo a utilização de alcaloides no tratamento do câncer, analisando a participação do país nos depósitos de pedidos de patentes em bancos de inovação e tecnologia nacionais e internacionais nos últimos anos.

2. Metodologia

Este trabalho é uma pesquisa documental exploratória de abordagem quantitativa. A prospecção foi realizada com base nos pedidos de patentes depositados no banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) do Brasil (<http://www.inpi.gov.br/>), Banco de Patentes Latinoamericanas (LATIPAT) (<https://lp.espacenet.com/>), no *European Patent Office* (EPO) (<https://www.epo.org/index.html>), no *United States Patent and Trademark Office* (USPTO) (<https://www.uspto.gov/>) e na *World Intellectual Property Organization* (WIPO) (<http://www.wipo.int/portal/en/index.html>).

A pesquisa foi realizada no mês de março de 2017 e as palavras-chave utilizadas foram *alkaloid* (alcaloide), *câncer* (câncer) e *alkaloid AND câncer* (alcaloide e câncer), registrando-se o número de documentos voltados para as duas áreas em questão. Para refinar os resultados e direcionar as pesquisa, foi feita a interseção dos termos alcaloide e câncer (*alkaloid and cancer*) com o objetivo de reunir apenas os documentos que citavam os alcaloides em estudos de neoplasias.

O termo em inglês foi utilizado para as bases internacionais, enquanto que o termo em português foi utilizado para a busca de documentos em base nacional, sendo considerados válidos os documentos que apresentassem esses termos no título e/ou resumo. Foram reunidos os pedidos de patentes até o presente momento e os dados obtidos foram organizados no programa Excel (2010).

3. Resultados e discussão

Os estudos prospectivos têm sido usados como um instrumento valioso para mensuração e avaliação do desenvolvimento técnico, científico e socioeconômico de um país. Em se tratando do Brasil, o estudo serve como parâmetro para construção de novas diretrizes à pesquisa científica e delineamento industrial sobre os produtos naturais, além de subsidiar tomadas de decisões, fundamentar políticas de elaboração de estratégias para inovação e identificar oportunidades futuras para vários indicadores sociais (LIMA et al., 2016).

Primeiramente, foi avaliado o número de pedidos de patentes depositados por base de dados de acordo com os termos utilizados (Tabela 1). Os resultados demonstram que as bases EPO e WIPO apresentam o maior número de patentes depositadas até o momento envolvendo o termo *alkaloid*. O mesmo foi observado para o termo *câncer* no EPO e na WIPO. Entretanto, quando confrontados os termos *alkaloid and cancer* as bases EPO e WIPO possuem apenas 358 e 310, respectivamente. Um alto número de patentes na base EPO e WIPO também foi descrito por Junior (2014) para o termo *cancer* e por Silva et al., (2015) para o termo *alkaloid*.

As bases LATIPAT e INPI apresentaram um número de patentes depositadas inferior aos demais bancos de dados, 3 e 6 para os termos *Alkaloid and cancer*, respectivamente. Isso mostra que, embora a América Latina e o Brasil apresentem uma grande diversidade biológica, esse conhecimento não vem sendo convertido em pesquisas para a produção de produtos com potencial mercadológico (JUNIOR, 2014).

Tabela 1 – Número de patentes depositadas por base de dados envolvendo os diferentes termos utilizados

Palavra-chave	INPI	LATIPAT	EPO	USPTO	WIPO	Total
Alkaloid	36	46	5,082	312	3,890	9,366
Cancer	2,515	20,102	>10,000	36,043	188,189	>256,849
Alkaloid AND cancer	3	6	358	40	310	717

Fonte: A autoria própria (2017).

Considerando que as bases WIPO e EPO possuíram um número significativo de patentes depositadas envolvendo o termo *alkaloid AND cancer*, a pesquisa foi norteada no sentido de

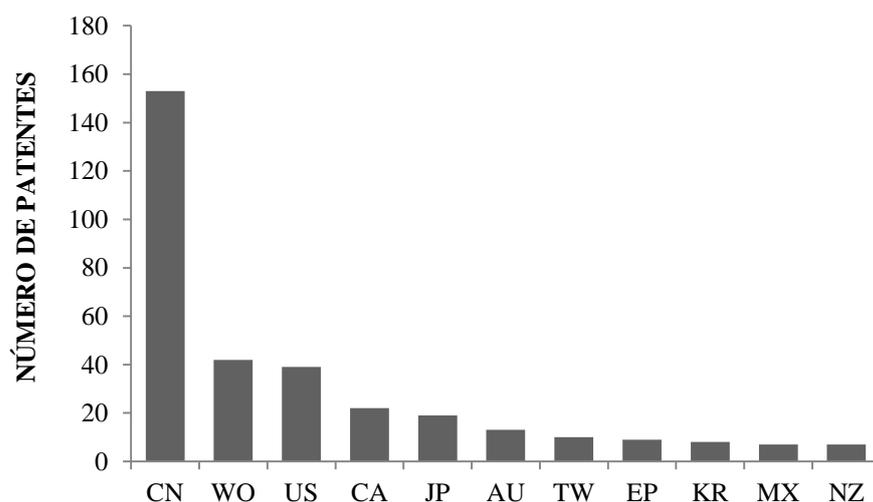
explorar melhor as informações que essa base pudesse fornecer em relação à distribuição de patentes por país, ano de depósito e por Classificação Internacional de Patente (CIP).

3.2 Patentes depositadas no EPO

De acordo com a Figura 1, China e a Organização Mundial de Propriedade Intelectual são os maiores detentores de patentes envolvendo o desenvolvimento de pesquisas sobre alcaloides voltadas para o tratamento do câncer, sendo que a China lidera o ranking, possuindo 153 patentes depositadas, seguido por 42 patentes depositadas pela Organização Mundial de Propriedade Intelectual e 39 pelos Estados Unidos. O Canadá e Japão também se destacam, apresentando 21 e 19 pedidos de patentes depositados, respectivamente.

O Brasil não apresenta nenhum pedido de patente nas bases EPO e WIPO, o que é contraditório, visto que o país apresenta a maior biodiversidade do planeta com alta potencialidade para a produção de medicamentos para o tratamento de diversas doenças (BOLZANI, 2016). Além disso, a maioria (60%) dos fármacos anticâncer introduzida na terapêutica nas últimas décadas tem origem nos produtos naturais (COSTA et al., 2010) e as fontes naturais estão disponíveis em abundância e oferecem as melhores possibilidades de encontrar substâncias de interesse terapêutico (FUNARI; FERRO, 2005).

Figura 1 – Distribuição de patentes depositadas na base europeia por país, sendo CN (China), WO (Organização Mundial de Propriedade Intelectual), US (Estados Unidos), JP (Japão), AU (Áustria), TW (Taiwan), EP (Organização Europeia de Patentes), KR (República da Coreia), MX (México), NZ (Nova Zelândia).



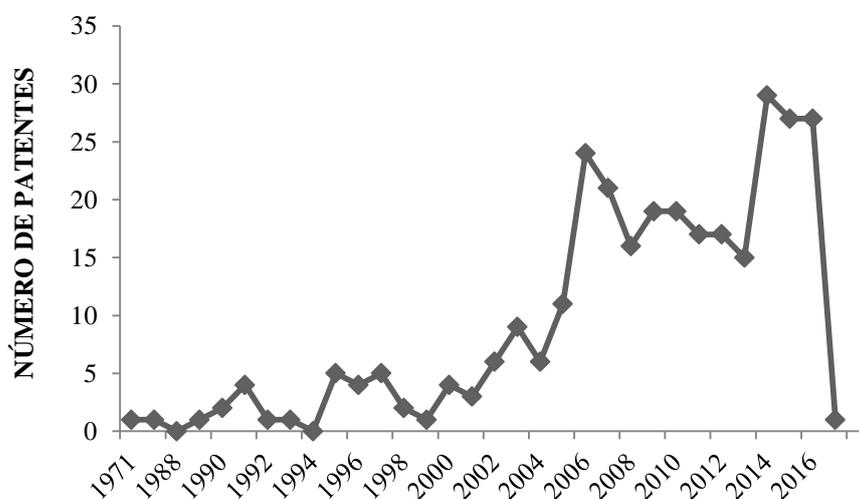
Fonte: Autoria própria (2017).

Utilizando os 358 depósitos de pedidos de patentes encontrados na base europeia com a palavra-chave *alkaloid and cancer*, verificou-se um aumento no número de patentes a partir do ano

de 2006, sendo que o ano de 2014 foi o que apresentou maior número de patentes depositadas, com 29 pedidos oficializados (Figura 2). Nos últimos 10 anos, foram depositados 208 pedidos de patente, o que corresponde a 58,10% do número total de documentos encontrados.

Os resultados anuais dos registros de patentes comprovam que, nos últimos anos, existe um grande interesse sobre essa classe de metabólitos secundários para o tratamento do câncer. Sendo que, o estudo prospectivo de Silva e colaboradores (2016) sobre as propriedades antineoplásicas de vegetais encontraram o maior número de publicações no ano de 2014 e um crescimento a partir de 2002 na base de artigos *Scopus*.

Figura 2 – Evolução anual de depósitos de patente na base EPO.



Fonte: Autoria própria (2017).

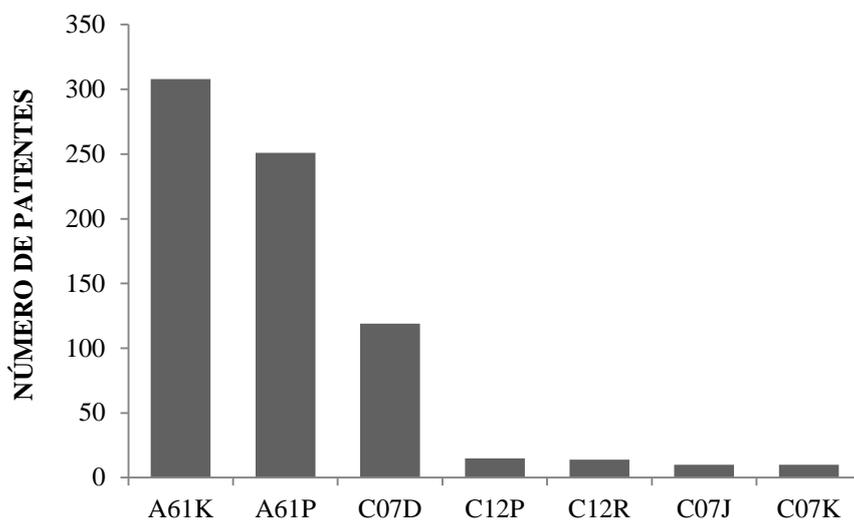
Em se tratando de uma prospecção tecnológica, um formato importante para acelerar buscas nas bases patentárias é a Classificação Internacional de Patentes (CIP), na qual as patentes são classificadas de acordo com a aplicação. São divididas em oito seções, 21 subseções, 120 classes, 628 subclasses e 69.000 grupos (SERAFINI et al., 2012).

Assim, analisaram-se os documentos conforme a CIP (Figura 3) e observou-se que a seção A (necessidades humanas) é a mais depositada, seguida pela sessão C (química e metalurgia). É importante destacar que na pesquisa foram encontrados 358 documentos, porém, os documentos estão classificados em 50 CIPs, e que estes documentos de patentes podem ter uma ou mais subclasses para caracterizá-lo.

Dentre os 352 depósitos de patentes encontrados, 306 estão alocados na subclasse A61K, que trata de preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas. Além disso, um número expressivo de patentes (251, no total) está inserido na subclasse A61P, que está relacionado à atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais e na subclasse

C07D (119 patentes), que aborda os compostos heterocíclicos. Outras patentes, em menor número, estão alocadas nas subclasses C12P, C12R, que inclui bioquímica, derivados de uso industrial, engenharia genética e de mutação e C07J, C07K que abrange os compostos da classe dos esteroides e peptídeos, respectivamente.

Figura 3 – Distribuição por CIP dos depósitos encontrados na base europeia.

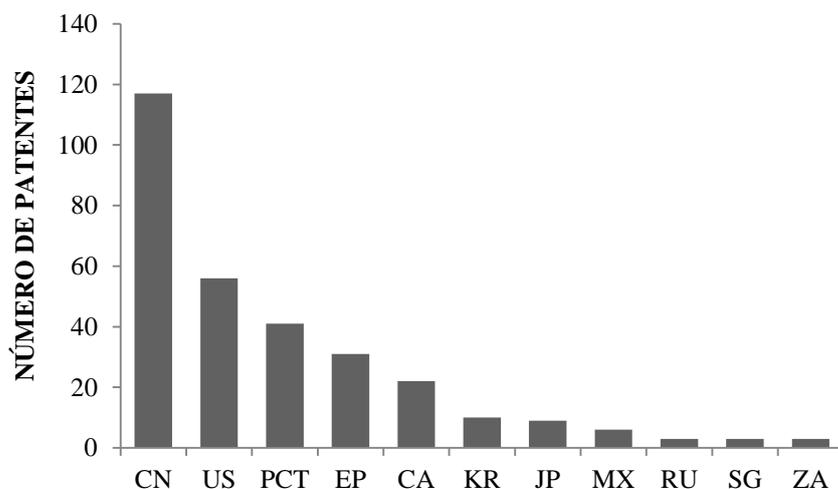


Fonte: Autoria própria (2017).

3.3 Patentes depositadas na WIPO

Analisando a figura 4, é possível observar que a China é a maior detentora de patentes depositadas na WIPO, com 117 documentos. Além disso, os Estados Unidos, o Tratado de Cooperação de Patentes (PCT), Escritório Europeu de Patentes (EP) e Canadá apresentam um número significativo de patentes depositadas nessa base de dados.

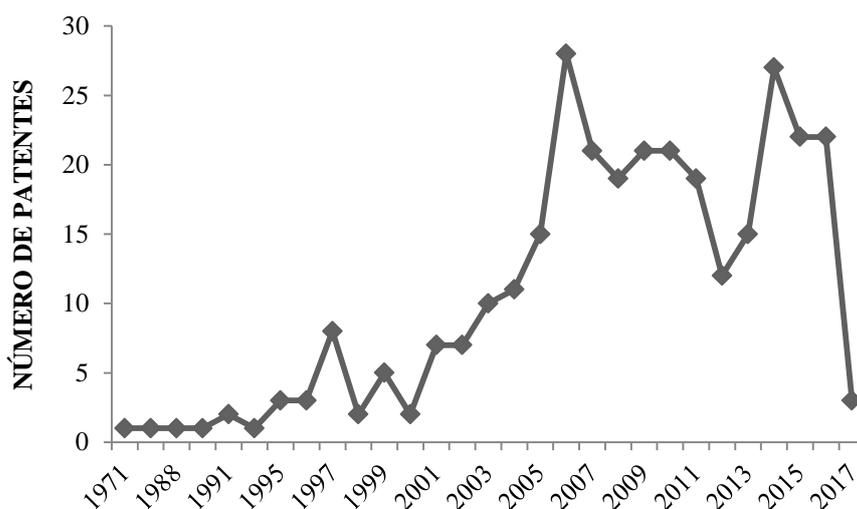
Figura 4 – Distribuição de patentes depositadas no WIPO por país, sendo CN (China), US (Estados Unidos), PCT (Tratado de Cooperação de Patentes), EP (Escritório Europeu de Patentes), CA (Canadá), JP (Japão), MX (México), RU (Rússia), SG (Singapura) e ZA (África do Sul).



Fonte: Autoria própria (2017).

Na figura 5 é apresentada a evolução anual das patentes depositadas, sendo possível verificar que os pedidos de patentes envolvendo o uso de alcaloides voltados para o câncer começaram a ser depositados no ano de 1971, com destaque para os anos de 2006 e 2014. Das 310 patentes encontradas nessa base de dados, 202 foram depositadas nos últimos 10 anos, representando 65,16% do total, o que corrobora com os resultados encontrados para o EPO.

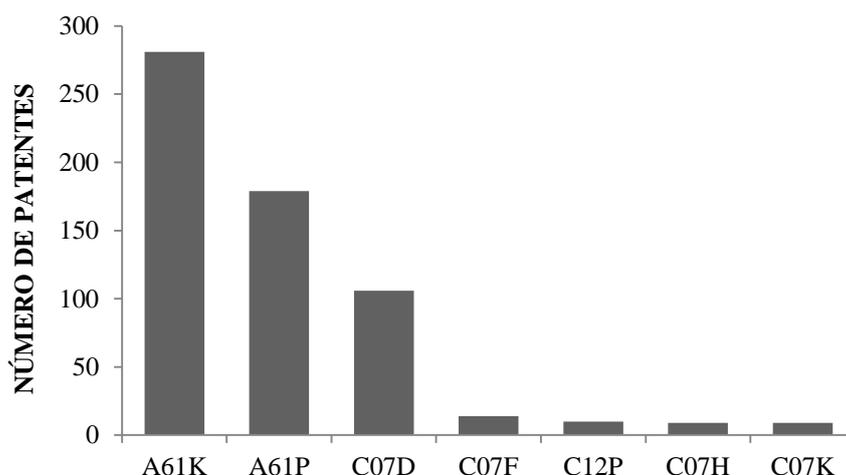
Figura 5 – Evolução anual de depósitos de patente na base WIPO.



Fonte: Autoria própria (2017).

Analisando a distribuição de patentes por CIP, foi possível observar um perfil semelhante ao que foi verificado na base EPO, onde o maior número de patentes foi alocado na subclasse A61K, seguido por A61P, com 281 e 179 patentes, respectivamente (Figura 6). A subclasse C07D também apresentou um número significativo de documentos, 106 registrados. Além disso, as subclasses C07F, C12P, C07H, C07K, C12R, C07G e C07J apresentaram uma média de cerca de nove documentos registrados.

Figura 6 – Distribuição por CIP dos pedidos de patentes encontrados na WIPO.



Fonte: Autoria própria (2017).

É grande a preocupação sobre o crescimento dos casos de câncer mundialmente, a sua alta taxa de mortalidade e as dificuldades enfrentadas pelos tratamentos hoje disponíveis situam essa enfermidade como uma das que mais impulsionam a ciência atualmente (MARQUES; LOPES, 2015). Com a descoberta dos alcaloides vinca (vimblastina e vincristina) foi dado um passo importante no estudo de biomoléculas de origem vegetal com atuação antineoplásicas, além do mais, processos biotecnológicos possibilitaram síntese de análogos dos alcaloides tradicionais com o intuito de aumentar a atividade farmacológica e reduzir os efeitos colaterais (GEBBIA; PUOZZO, 2005; ISHIKAWA et al., 2009).

A descoberta da camptotecina, alcaloide extraído de *Camptotheca acuminata* Decne. (Cornaceae), possibilitou aplicações e estudos médicos devido a sua ação inibidora de topoisomerasas, porém, essas biomoléculas apresentaram baixa atividade anticancerígena e alta toxicidade, com isso, desde a década de 1990 análogos foram sintetizados e hoje são utilizados no tratamento do câncer de cólon, pulmão e ovário (KIM; JEONG, 2015). Desta forma, as pesquisa sobre os alcaloides despertaram grande interesse da comunidade científica ao longo das últimas décadas, tentando buscar vias para reduzir a toxicidade e os possíveis efeitos colaterais,

possibilitando o desenvolvimento de novos medicamentos e ampliações do arcabouço terapêutico de neoplasias (MARQUES; LOPES, 2015).

4 Conclusões

Levando em consideração as bases que foram consultadas, observou-se o crescimento de pesquisas sobre alcaloides tendo como finalidade o tratamento do câncer. A partir dos dados de depósitos por anos, verificou-se que nos últimos 10 anos o número de pedidos de patentes depositados nas bases EPO e WIPO representam 58,10% e 65,16% do total existente, estando alocadas principalmente na subclasse A61K. A China lidera o ranking de patentes por países, seguida dos Estados Unidos, no qual a maioria trata-se de preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas.

Contudo, apesar de o Brasil apresentar a maior biodiversidade do planeta e vários centros de pesquisas concentrarem o estudo de moléculas de origem vegetal com propriedades farmacêuticas, o país não participa como depositário nas respectivas bases estudadas. De modo geral, devido à preocupação mundial sobre o câncer e as adversidades encontradas pelos tratamentos convencionais, é necessário cada vez mais pesquisas voltadas para o uso de compostos de origem vegetal, principalmente dos metabólitos secundários, como uma via efetiva ou auxiliar para o tratamento do câncer.

Referências Bibliográficas

ANDRIOLO, A. Diet and câncer. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 52, n. 6, Nov/Dec. 2016.

BAHMANI, M.; GOLSHANI, H.; SAKI, K.; KOPAEI, M. R.; MOHAMMADI, T. Medicinal plants and secondary metabolites for diabetes mellitus control. **Asian Pacific Journal of Tropical Disease**, v. 4, n. 2, p. 687-692, 2014.

BOLZANI, V. S. Biodiversidade, Bioprospecção e Inovação no Brasil. **Ciência e Cultura**, v. 68, n. 1, 2016.

COSTA, L. V. L; MONTENEGRO, R. C.; ALVES, A. P. N. N., MADEIRA, S. V. F.; PESSOA, C.; MORAES, M. E. A.; MORAES, M. O. A Contribuição dos Produtos Naturais como Fonte de Novos Fármacos Anticâncer: Estudos no Laboratório Nacional de Oncologia Experimental da Universidade Federal do Ceará Costa. **Revista Virtual de Química**, v. 2, n. 1, p. 47-58, 2010.

FUNARI, C. S.; FERRO, V. O. Uso ético da biodiversidade brasileira: necessidade e oportunidade. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n. 2, p. 178-182, Abr/Jun. 2005.

GEBBIA, V.; PUOZZO, C. Oral versus intravenous vinorelbine: clinical safety profile. **Expert Opinion Drug Safety**, v. 4, n. 5, p. 915-928, 2005.

INCA. **Câncer, estimativa.** Instituto Nacional. 2016. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/index.asp?ID=2>. Acesso em: 28 mar. 2017.

ISHIKAWA, H.; COLBY, D. A.; SETO, S.; VA, P.; TAM, A.; KAKEI, H.; RAYL, T. J.; HWANG, I.; BOGER, D. L. Total synthesis of vinblastine, vincristine, related natural products, and key structural analogues. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n.13, p. 4904 - 4916, 2009.

JUNIOR, R. G. O.; FERRAZ, C. A. A.; NUNES, X. P.; ALMEIDA, J. R. G. S. Utilização de flavonoides no setor industrial farmacêutico: um estudo de prospecção tecnológica. **Revista GEINTEC**, v. 4, n. 2, p. 859-866, 2014. <https://doi.org/10.7198/S2237-0722201400020013>

JORDAN, M. A.; THROWER, D.; WILSON, L. Mechanism of Inhibition of Cell Proliferation by Vinca Alkaloids. **Cancer Research**, v. 51, p. 2212-2222, 1991.

KIM, J. H.; JEONG, M.; LEE, S. S.; SONG, J. Camptothecin and topotecan inhibit adipocyte differentiation by inducing degradation of PPAR γ . **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 463, n. 4, p. 1122-1128, 2015.

LIMA, A. M. C. SANTOS, P. M. A. CARVALHO, A. A.; SANTOS, W. C. Uso do Δ^9 - tetraidrocannabinol: um estudo de prospecção tecnológica. **Revista Geintec**, v. 6, n. 3, p. 3367-3376, 2016. <https://doi.org/10.7198/S2237-072220160003010>

MARQUES, J. P.; LOPES, G. C. Alcaloides como agentes antitumorais: considerações químicas e biológicas. **Revista UNINGÁ**, v. 24, n. 1, p. 56-61, out-dez 2015.

MOHANTA, B.; SUDARSHAN, M.; BORUAH, M.; CHAKRABORTY, A. Potential of *Vinca rosea* extracts in modulating trace element profile: a chemo-preventive approach. **Biological Trace Element Research**, v. 117, n. 1-3, p. 139-51, 2007.

MUKHTAR, EL.; ADHAMI, V. M.; MUKHTAR, H. Targeting microtubules by natural agents for cancer therapy. **Molecular Cancer Therapy**, v.13, n.2, p.275-284, 2014.

SANT'ANA, P. J. P.; ASSAD, A. L. O contexto brasileiro para a bioprospecção. **Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento**, n. 29, p. 32-37, 2002.

SERAFINI, M. R.; QUINTANS, J. S. S.; ANTONIOLLI, A. R.; SANTOS, M. R. V.; QUINTANSJUNIOR, L. J. Mapeamento de tecnologias patenteáveis com o uso da hecogenina. **Revista Geintec**, v. 2, n. 5, p. 427-435, 2012. <https://doi.org/10.7198/S2237-0722201200050001>

SILVA, I.; NUNES, M. A. S. N. Prospecção de software para auxílio em tratamento de câncer. **Revista Geintec**, vol. 4, n. 5, p. 1402-1413, 2014.

SILVA, J. N.; DRUMOND, R. R.; MONÇÃO, N. B. N.; PERON, A. P.; SOUSA, J. M. C.; CITÓ, A. M. G. L.; FERREIRA, P. M. P. Estudo prospectivo sobre propriedades antineoplásicas de plantas da família Fabaceae: ênfase em *Mimosa caesalpinifolia*. **Revista Geintec**, v. 6, n. 3, p. 3304-3318, 2016. <https://doi.org/10.7198/S2237-072220160003005>

SILVA, L. R.; OLIVEIRA, A. A.; LIMA, R. A. Identificação dos metabólitos secundários do extrato etanólico das folhas de *Schinus terebinthifolius* Raddi. **Journal of Basic Education, Technical and Technological**, v. 2, n. 2, p. 84-93, 2015.

SIMÕES, C. M. O. et al., **Farmacognosia**: da planta ao medicamento. 4. ed. Porto Alegre: Ed. Universitária, 2002. p. 651-716.

WIPO INTERNATIONAL PATENT CLASSIFICATION (Version 2016.1). **WIPO**. Disponível em: < <http://www.wipo.int/portal/en/index.html> > Acesso em: 1 de março de 2017.

Recebido: 17/06/2015

Aprovado: 16/09/2018