

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO

DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA

CURSO DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS



**MONITORAMENTO TECNOLÓGICO DE NANOEMULSÕES PRODUZIDAS A
PARTIR DE ÓLEOS ESSENCIAIS E SUA APLICAÇÃO NA SAÚDE HUMANA E
VETERINÁRIA**

PAULO EDUARDO DA SILVA BASTOS

RECIFE

2020

PAULO EDUARDO DA SILVA BASTOS

**MONITORAMENTO TECNOLÓGICO DE NANOEMULSÕES PRODUZIDAS A
PARTIR DE ÓLEOS ESSENCIAIS E SUA APLICAÇÃO NA SAÚDE HUMANA E
VETERINÁRIA**

Monografia apresentada ao Curso de
Licenciatura em Ciências
Biológicas/UFRPE como requisito parcial
para obtenção do grau de Licenciado em
Ciências Biológicas.

Orientador: Marília Ribeiro Sales Cadena.

RECIFE

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

P331m Bastos, Paulo Eduardo da Silva
MONITORAMENTO TECNOLÓGICO DE NANOEMULSÕES PRODUZIDAS A PARTIR DE ÓLEOS ESSENCIAIS
E SUA APLICAÇÃO NA SAÚDE HUMANA E VETERINÁRIA / Paulo Eduardo da Silva Bastos. - 2021.
63 f. : il.

Orientadora: Marília Ribeiro Sales Cadena.
Inclui referências.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Licenciatura em
Ciências Biológicas, Recife, 2022.

1. Nanoemulsões. 2. Óleos Essências. 3. Saúde Humana. 4. Saúde Veterinária. I. Cadena, Marília Ribeiro Sales,
orient. II. Título

CDD 574

PAULO EDUARDO DA SILVA BASTOS

MONITORAMENTO TECNOLÓGICO DE NANOEMULSÕES PRODUZIDAS A PARTIR DE ÓLEOS ESSENCIAIS E SUA APLICAÇÃO NA SAÚDE HUMANA E VETERINÁRIA

Comissão Avaliadora:

Prof^a Dr^a Marilia Ribeiro Sales Cadena – UFRPE

Orientadora

Prof^o Dr^o Pabyton Gonçalves Cadena – UFRPE

Titular

Msc^a Thamiris Pinheiro Santos – UFPE

Titular

Msc^a Renata Meireles Oliveira Padilha – UFRPE

Suplente

RECIFE

2020

AGRADECIMENTOS

Aos meus queridos pais, que sempre lutaram para que eu conseguisse alcançar meus objetivos da forma mais plena possível. Primeiramente, ao meu querido e falecido pai, que durante toda sua vida me ensinou a lutar, a ser feliz, a ser criativo, a viver como um ser humano, sem a necessidade da aprovação de terceiros. Obrigado, pai, por sempre estar comigo, seja em vida, ou em morte, sei que estás a me guiar e proteger. E, à minha querida e amada mãe, que me ensinou como lutar pelos meus objetivos, me ensinou como chegar longe sem nunca esquecer do caminho outrora trilhado. Obrigado, mãe, por todas as montanhas movidas.

Aos meus irmãos, irmãs, sobrinhos e sobrinhas, que me incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a minha ausência enquanto eu me dedicava à realização deste trabalho.

Aos meus queridos amigos, William, Stefânia, Kathyanne, Ivanildo, Bruno, Mirelle, Isabela, Anuska, Marcos, Letícia, que sempre estiveram ao meu lado, pela amizade incondicional e pelo apoio demonstrado ao longo de todo o período de tempo em que me dediquei a este trabalho.

Ao meu mestre e patrão, Douglas Marques, por ser o exemplo de profissional que quero ser, e principalmente, por todo o apoio e ensinamentos durante todos esses anos de amizade e trabalho, que me permitiu não só evoluir como profissional, mas como pessoa.

À Profa Marilia Cadena, com quem tenho uma dívida de gratidão por sempre me impulsionar para a minha melhor versão, pela excelentíssima orientação, e por ser meu exemplo, por ser minha meta como cientista, professor e como pessoa.

Ao grupo de pesquisa LEP-LATEP-LOP, local da minha primeira experiência como estagiário e cientista, onde tive oportunidade de conhecer pessoas incríveis e viver momentos incríveis dentro das ciências marinhas.

Ao grupo de pesquisa LECA, que apesar de tudo, me abraçaram, foram as melhores pessoas com quem convivi intensamente durante os últimos anos, pelo companheirismo e pela troca de experiências que me permitiram crescer não só como pessoa, mas também como formando.

*“Only you can do the best for
yourself”*

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	17
LISTA DE FIGURAS	18
RESUMO	19
01. INTRODUÇÃO	20
02. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	22
2.1. Óleos essenciais com aplicação na saúde humana e veterinária	22
2.2. Nanoemulsões, características, formulações e sua aplicação na saúde humana e veterinária.....	24
2.3. Monitoramento tecnológico, inovação e sua importância para a comunidade científica	27
03. REFERÊNCIAS	30
04. RESUMO	36
05. ABSTRACT	37
06. INTRODUÇÃO	38
07. METODOLOGIA	39
7.1. Monitoramento tecnológico e levantamento de dados	40
7.2. Análise dos dados.....	41
7.2.1. Metodologia utilizada para formulação das nanoemulsões.....	41
7.2.2. Setor de produção das nanoemulsões e suas aplicabilidades.	42
7.2.3. Perfil dos depositantes.....	43
08. RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
8.1. Total de Documentos Obtidos.....	43
8.2. Distribuição espacial de artigos e patentes.....	44
8.3. Distribuição temporal de artigos e patentes	48
8.4. Setor de produção das nanoemulsões e suas aplicabilidades	48
8.5. Óleos essenciais utilizados para a produção das nanoemulsões.	52
8.6. Metodologia utilizada na produção das nanoemulsões	55

8.7. Prevalência do Código IPC.	57
8.8. Perfil dos depositantes de patentes.	58
09. CONCLUSÃO	59
10. REFERÊNCIAS	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Critérios de inclusão e exclusão estabelecidos para a realização do monitoramento tecnológico.	40
Tabela 2: Variáveis analisadas para os documentos obtidos	41
Tabela 3: Metodologias utilizadas para a fabricação de nanoemulsões.....	42
Tabela 4: Quantitativo de patentes por base de dados.	43
Tabela 5: Quantitativo de artigos obtidos por base de dados.....	44
Tabela 6: Óleos essenciais primários, secundários, terciários e quaternários utilizados e suas respectivas aplicabilidades	53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição geográfica de artigos científicos publicados.....	44
Figura 2: Distribuição geográfica dos documentos de patentes publicados.	47
Figura 3: Distribuição temporal de publicação de artigos científicos.....	48
Figura 4: Área de publicação (Saúde Humana e Saúde Veterinária) dos documentos levantados	49
Figura 5: Contribuição dos países nas áreas de publicação (Saúde Humana e Saúde Veterinária) dos artigos científicos levantados.....	49
Figura 6: Contribuição dos países nas áreas de publicação (Saúde Humana e Saúde Veterinária) dos documentos de patentes levantados.	50
Figura 7: Quantitativo das aplicações encontradas nos artigos científicos levantados.....	51
Figura 8: Quantitativo das aplicações encontradas nos documentos de patentes levantados.	52
Figura 9: Classificação geral das metodologias utilizadas na produção das NEOEs.	55
Figura 10: Predominância das metodologias utilizadas para a produção das NEOEs.....	55

RESUMO

Nanoemulsões produzidas com óleos essenciais (NEOEs) são formulações com grande potencial terapêutico dentro da saúde humana e veterinária, duas áreas mercadológicas que tendem a mover uma grande quantidade de dinheiro ao redor do mundo. O presente trabalho objetivou um monitoramento tecnológico, levantando patentes e artigos referentes à NEOEs com aplicabilidade na área da saúde humana e veterinária. O levantamento foi realizado a partir da metodologia de revisão sistemática, sendo os documentos adquiridos em diferentes bases de dados. Os documentos então passaram por um processo de inclusão e exclusão, sendo então tabulados e analisados quanto as variáveis escolhidas. Foram encontrados um total de 153 artigos e 34 patentes. O país com maior quantidade de publicações desse tipo de formulação para as áreas propostas foi o Brasil, sendo o único com publicações destinadas à medicina veterinária. Junto ao Brasil, observamos que a Índia e o Irã possuem altas quantidades de artigos científicos, ficando à frente de grandes potências como China e EUA. Avaliando agora, os documentos de patentes, o Brasil continua em primeiro lugar na área, mas agora, como países concorrentes, surgem a China e os Estados Unidos. Isso nos indica que países como Irã e Índia, não estão protegendo seus produtos, diminuindo o potencial inventivo das respectivas nações, perdendo para as grandes potências no segmento de inovação tecnológica. Além disso, observamos uma maior aplicabilidade das NEOEs como potencial citotóxico, isto é, sendo aplicada para a destruição de células patogênicas (bactérias, fungos, protozoários, vermes e células cancerígenas). A maior parte das patentes encontradas pertenciam a instituições de ensino, e poucas à indústria privada. No mundo, pouca atenção tem sido dada ao desenvolvimento de NEOE com aplicação na medicina veterinária, o que a torna um campo pouco explorado, mas com grande potencial uma vez que é uma indústria de alto poder monetário. Apesar de haver uma maior quantidade de produtos voltados para a saúde humana, poucas doenças sistêmicas têm sido estudadas para a aplicação das NEOEs, o que seria mais um campo promissor para o desenvolvimento de futuras pesquisas.

Palavras-chave: Nanoemulsões; Óleos Essenciais; Saúde Humana; Saúde Veterinária.

01. INTRODUÇÃO

Nanoemulsões (NE) são definidas como a mistura, estabilizada por um tensoativo, de uma fase aquosa e uma fase oleosa, formando o sistema único. Esse sistema é formado por vesículas com diversos tamanhos, contudo, para ser classificada como NE, deve estar dentro de uma escala nanométrica (nm). O tamanho exato das vesículas de uma NE não é muito bem definido na literatura, havendo diversas divergências entre os autores, contudo, se estiver dentro da escala nanométrica e possuir estabilidade térmica e cinética, a formulação é considerada uma nanoemulsão (SINGH et al., 2017; JAFARI, MCLEMENTS, 2008).

NEs apresentam um grande potencial dentro da indústria da nanomedicina, por influenciarem diretamente em todos os princípios farmacocinéticos de biocompostos ativos que são incorporados nas suas formulações, o que pode não só melhorar a qualidade do resultado terapêutico proposto pelo composto, mas também reduzir maiores riscos relacionados a esse composto. Podem ser aplicadas às mais diversas situações, patologias e condições, tudo de forma meticulosamente adaptada, sendo seu desempenho pensado desde a escolha dos materiais que serão utilizados para sua formulação (JAFARI, MCLEMENTS, 2008).

Um dos materiais que podem ser utilizados para a formulação das NEs são os óleos essenciais, que no caso, podem compor a fase oleosa do sistema. São óleos voláteis formados principalmente por metabólitos secundários das plantas, no qual os fatores biogeográficos são fatores limitantes para a produção desses óleos. Tais óleos são amplamente explorados pela aromaterapia, havendo já relatos de sua aplicação terapêutica a partir das formulações de NEs, formando assim as nanoemulsões formuladas a partir de óleos essenciais (NEOEs) (BIZZO et.al., 2009; PAVONI et al., 2020).

Por se tratar da formulação de um produto, as NEOEs são passíveis de proteção intelectual. Isto é, de serem protegidas pelo documento de patentes, que permite ao desenvolvedor explorar seus recursos de maneira segura, podendo trazer retorno financeiro e prestígio tecnológico para o País, uma vez que estes documentos são utilizados como parâmetro de potencial inventivo ao redor do mundo. O monitoramento tecnológico, é uma ferramenta de pesquisa que permite o reconhecimento do estado da arte a partir da avaliação de artigos e patentes. Tais documentos fornecem informações importantes para a estruturação e reconhecimento do que já existe, possibilitando ao pesquisador prever tendências e evitar produções já existentes (RIBEIRO et al., 2010; SABINO, 2007).

Nesse contexto, o presente trabalho visou realizar monitoramento tecnológico de nanoemulsões com óleos essenciais em sua formulação, buscando reconhecer as tendências, identificar as potências e prever as possibilidades para este campo de atuação científica.

02. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Óleos essenciais com aplicação na saúde humana e veterinária

Óleos essenciais (OEs) são substâncias aromáticas extraídas de fitoterápicos, cuja função principal é a proteção do organismo vegetal contra patógenos e predadores, bem como a atração de polinizadores. Tais substâncias possuem principal aplicação industrial na aromaterapia, ciência que propõe e estuda o potencial terapêutico da inalação dessas substâncias. Contudo, podemos encontrar uma forte aplicação de OEs na indústria alimentícia, cosmética, perfumaria, química e até mesmo como coadjuvantes de medicamentos. É interessante observar que no decorrer do desenvolvimento de novos medicamentos para a saúde humana ou animal, isto é, no desenvolvimento de grande parte dos insumos farmacêuticos, tanto os OEs como as plantas que os produzem foram utilizados como referências farmacológicas devido ao seu potencial terapêutico (BIZZO et.al., 2009; BUTNARIU; SARAC., 2018).

Nos vegetais, as substâncias componentes dos OEs, são definidas como metabólitos secundários, e são produzidas por todos os órgãos vegetais, sendo a folha o principal produtor, permanecendo nelas até a floração, depois desse evento, tais substâncias migram para as flores (que também produzem essas substâncias) auxiliando no processo de fertilização. Após a fertilização essas substâncias são redirecionadas para outras partes, como fruto, semente, raízes e caule (tais partes, também são produtoras dos componentes dos OEs), auxiliando na proteção do vegetal contra patógenos (BUTNARIU; SARAC., 2018).

Os OEs, são substâncias líquidas aromáticas, que reúne esses metabólitos secundários das plantas, e compostos principalmente por álcoois, aldeídos terpênicos, cetonas, fenilpropanóides, alcanos e álcoois alifáticos mono e sesquiterpenos, podendo ser extraídos das mais diversas partes vegetais de uma planta, no qual sua aquisição pode acontecer de diversas maneiras, sendo como fermentação, extração, expressão e destilação, no entanto, destilação é o método mais utilizado para a obtenção dessa substância (EDRIS, 2007; SOLÓRZANO et al., 2012). Quantidades diferentes de OE podem ser obtidas a depender da parte vegetal utilizada para a extração, não sofrendo influência da metodologia utilizada (BIZZO et al., 2009). Outros fatores influenciadores da quantidade e da composição fitoquímica do OE, são: Tipo de órgão utilizado para a extração; Desenvolvimento do órgão utilizado para a extração; Fase do ciclo polinizador do vegetal; Condições ambientais de cultivo; Clima; Poluição; Doenças e pragas;

Fatores edáficos; Variação geográfica; Fatores genéticos e evolução, dentre outros (FIGUEIREDO et al., 2008).

A literatura relata inúmeras aplicabilidades de óleos essenciais, variando nas mais diversas áreas dentro e fora do mundo industrial, à exemplo: conservantes, saborizantes, anestésicos, antibióticos, anti-inflamatórios, pesticidas, larvicidas, embalagens biodegradáveis. Dentro da saúde humana e veterinária, há inúmeros relatos de sua aplicabilidade como terapia para os mais diversos tipos de patologias e situações, percorrendo por quase toda a fisiologia humana e animal.

Dentro a área de saúde humana podemos encontrar estudos dos mais diversos OEs e suas aplicabilidades, como: *Artemisia lavandulaefolia* com atividade anticarcinogênica frente ao câncer oral (CHA et al., 2010); *Citrus limettioides* com atividade anticarcinogênica para células do câncer de cólon (JAYAPRAKASHA et al., 2013); *Origanum vulgare* com atividade antifúngica para infecções causadas por espécies de *Candida albicans* e *Candida dubliniensis* (POZZATI et al., 2010); *Croton cajucara* com atividade gastroprotetora e anticulcerosa (HIRUMA-LIMA et al., 1999); *Artemisia douglasiana* e *Eupatorium patens* com atividade antiviral frente ao vírus da Dengue (GARCIA et al., 2003); *Curcuma xanthorrhiza* atuando sobre o sistema cardiovascular diminuindo o percentual de triglicérides (YASNI et al., 1994); *Rosmarinus officinalis* com efeito antidiabético (AL-HADER et al., 1994); *Lavandula angustifolia* com potencial antidepressivo e neuroprotetor (LÓPEZ et al., 2017). Como visto, os OEs são aplicáveis as mais diversas situações e patologias. Dentro da área veterinária podemos citar: *Cymbopogon nardus* com atividade antimicrobiana frente a infecções bacterianas comuns na medicina veterinária (SINGH et al., 2015); *Ocimum gratissimum* com atividade anti-helmíntica (PESSOA et al., 2002); *Origanum vulgare* com atividade antifúngica (CLEFF et al., 2010); *Lippia gracilis* com potencial acaricida (CRUZ et al., 2013).

Devido à grande variedade química de composição dessas substâncias, a literatura propõe distintas e únicas aplicabilidades terapêuticas, isto é, o óleo essencial de um vegetal possui uma atividade exclusiva em comparação a outros extratos retirados dos vegetais. Isso acontece devido a composição do vegetal como um todo, que se torna bem diferente dos óleos essenciais, que apesar de diversos em composição, possuem moléculas voláteis e com baixo peso molecular, excluindo outras possíveis moléculas que poderiam ter ação terapêutica. Isso garante aos OEs, uma certa exclusividade quando se refere à efeitos terapêuticos, abrindo maiores horizontes para às áreas focadas em seu estudo. Com isso, cada vez mais essas substâncias vêm ganhando espaço na medicina tanto humana como veterinária, sendo propostos

para utilização tanto direta como em formulações com outras substâncias ou fármacos. Contudo, apesar de sua proposta terapêutica, pouco se conhece sobre os princípios farmacológicos (farmacodinâmica, farmacocinética, biodisponibilidade, sinergismo e antagonismo), acrescido à este fator, temos também, conforme citado anteriormente, uma gama de fatores que influenciam diretamente na composição química dos extratos dos fitoterápicos, principalmente sob a forma de óleos essenciais, e com isso cria-se uma enorme dificuldade de reprodutibilidade dos seus efeitos farmacológicos desejados (FIGUEIREDO., 2006; KOHLERT et al., 2000).

Embora os óleos essenciais apresentem várias possibilidades terapêuticas, observa-se que há também algumas barreiras farmacológicas para sua aplicabilidade na área da saúde. Com isso, uma das possíveis estratégias farmacêuticas que poderia auxiliar os pesquisadores de OEs com essa problemática, seria a abordagem da nanoencapsulação usando nanoemulsões. As nanoemulsões são sistemas coloidais formados pela união de uma fase aquosa com uma fase oleosa, estabilizados por um surfactante, que então diminuirá a tensão superficial entre as duas fases, permitindo a formação de vesículas de tamanho nanométrico. Essa abordagem, permite uma maior eficiência do OE estudado, bem como uma liberação controlada de substâncias, aumento da biodisponibilidade, melhora das propriedades físico-químicas e redução da volatilidade dos OEs, e protegendo da oxidação provocada pelo ambiente (PAVONI et al., 2020).

2.2. Nanoemulsões, características, formulações e sua aplicação na saúde humana e veterinária.

A nanotecnologia é o ramo da ciência que se dedica ao estudo de estruturas ou compostos que contenham partículas nanométricas, variando de 1-1000 nm, possuindo aplicabilidade nas mais diversas áreas referentes ao cotidiano humano, desde: Agricultura, Saúde humana, Veterinária, Alimentícia, Cosméticas, Embalagens Biodegradáveis, dentre outras. É um dos ramos da ciência com grande potencial de crescimento, com estimativa comercial de crescimento de 17% até 2024 e com previsão de mobilização de US\$ 80 bilhões dentro da indústria (ASHAOLU, 2021; RESEARCH AND MARKET, 2018). O Brasil, até o ano de 2021, para a nanotecnologia, se encontra no 19º lugar no ranking mundial de publicações de artigos científicos, com 3436 publicações e para patentes, o país ocupa o 30º lugar com apenas 3,85 % das publicações mundiais, o que põe o Brasil no 57º lugar de influência dentro

da área de nanotecnologia (STATNANO, 2021). Dentro da indústria farmacêutica, seja humana ou veterinária, a nanotecnologia tem como o objetivo principal encontrar formas de entregar de forma segura e satisfatória diferentes fármacos ou compostos que possam melhorar a saúde humana ou animal. Para cumprir com esse objetivo, as Nanoemulsões (NEs) são os sistemas mais apropriados para tais atividades (KOROLEVA, YURTOV, 2012; AZMI et al., 2019).

Nanoemulsões, também chamadas de miniemulsões ou emulsões ultrafinas, são sistemas formados por uma fase aquosa e uma fase oleosa (ambas imiscíveis) mas que são então estabilizadas através da adição de um surfactante, formando vesículas nanométricas que podem ser classificadas como simples ou complexas, para as simples podem ser classificadas como óleo-água (O/A) ou água-óleo (A/O), e para as múltiplas podem ser classificadas como: água/óleo/água (A/O/A) ou óleo/água/óleo (O/A/O) (AZMI et al., 2019; ASHALOU, 2021). Apesar da exigência de estar dentro de uma escala nanométrica, na literatura, encontramos diferentes padrões para o tamanho das vesículas de uma NE, podendo ser: ≤ 100 nm (KOROLEVA, YURTOV, 2012); 50-1000 nm (YUKUYAMA et al., 2015); 20-200 nm (GUTIÉRREZ et al., 2008).

As NEs possuem diversas características que garantem a esses compostos vantagens farmacológicas e fisiológicas, tais características dependem da composição, concentração, carga, tamanho e propriedades interfaciais das vesículas nanométricas, que também vão influenciar nas características desejáveis para a aplicação comercial das NEs (JAFARI, MCLEMENTS, 2008). Dentre as propriedades das NEs podemos citar a estabilidade termodinâmica, determinada por um valor maior do que zero para a equação de Riggs, isto é, a energia útil do próprio sistema não é suficiente para promover uma reorganização do mesmo, tornando-o menos susceptível a alterações espontâneas (KOROLEVA, YURTV, 2012). As nanovesículas sofrem de um fenômeno chamado de movimento browniano, isto é, como ficam suspensas no líquido, tendem a se mover em caminhos aleatórios dentro do mesmo, e com isso há uma interrupção nos processos de sedimentação, separação de fases e coalescência, o que torna essas formulações cineticamente estáveis (BARRADAS, SILVA, 2021). NEs são sistemas coloidais formuladas a partir de duas fases, uma aquosa e outra lipídica, estabilizadas por um surfactante, podendo ou não haver a adição de um co-surfactante, para melhorara o desempenho do sistema. A escolha do tipo de substância que irá compor tanto a fase aquosa, como oleosa, irá influenciar diretamente em como a NE será formada, sua estabilidade e em suas características físico-químicas. Para escolher a melhor substância algumas características devem ser levadas em consideração, como: viscosidade, polaridade, solubilidade, ph e índice

de refração. Na literatura, diversas NEs foram formuladas a partir de diferentes substâncias para a fase oleosa, como por exemplo: Óleo mineral (KATZER et al., 2014), Óleo de peixe (GARCÍA-MÁRQUEZ et al., 2017), Fosfolípidios (HU et al., 2019) e Óleos essenciais (SUGUMAR et al. 2014).

A escolha do surfactante, e da adição ou não de um co-surfactante, também irá influenciar no resultado final durante o processo de produção das NEs. Tais substâncias são essenciais para a estabilização das formulações de NEs, uma vez que atuam reduzindo a tensão superficial entre a fase aquosa e oleosa, promovendo a formação das nanovesículas, e prevenindo a sua agregação. Tais substâncias podem ser classificadas como: surfactantes aniônicos (carga negativa), catiônicos (carga positiva), não iônicos (sem polaridade). Como exemplo de Surfactantes, podemos citar: tween 20, 40, 60, 80; span 20, 40, 60, 80; lecitina; Polaxamer; Polissacarídeos; Chremophor EL. O tipo de surfactante não só influencia nos padrões químicos e físicos desses sistemas, mas também vai interferir nos padrões farmacocinéticos, desde administração até excreção, podendo ocasionar toxicidade. Em alguns casos, apenas um surfactante não é suficiente para estabilizar o sistema, sendo necessário a adição de um co-surfactante, cuja função é atuar junto com o primeiro, para trazer maior estabilidade a formulação (SINGH et al., 2017).

NEs podem ser produzidas por metodologias diferentes, no qual são divididas em dois grandes blocos, as metodologias de alta energia (MAEs) e as metodologias de baixa energia (MBEs). A escolha da metodologia adequada vai depender da composição desejada para a formulação da NE. As MAEs, permitem uma formulação com uma maior razão entre surfactante e óleo, e são muito eficazes no processo de redução do tamanho das vesículas, uma vez que utilizam forças intensas que são capazes de modificar a estrutura do sistema, como por exemplo: pressão, colisão, cavitação e agitação. Apesar da eficácia das MAEs, uma vez que fornecem grande energia, lidam diretamente com temperatura e pressão, o que pode influenciar na construção do sistema, a depender do material que estiver sendo utilizado, por exemplo: proteínas, ácidos nucleicos, enzimas e peptídeos, podem ser prejudicados com a ação de intensas forças mecânicas ou térmicas liberadas pela utilização das MAEs. Dentre os tipos de MAEs, podemos citar: ultrasonificação (US), microfluidização (MF), agitação (AG), homogeneização por alta pressão (HAP), e emulsificação de membrana (EM). As MBEs atuam levando em consideração apenas as particularidades físico-químicas das substâncias utilizadas para a formulação das NEs, podendo alterar apenas os fatores que influenciam nessas particularidades, como a temperatura. Dentre os tipos de MBEs, podemos citar: inversão de

fase por temperatura (IFP), inversão de Fase (IF), emulsificação espontânea (EE). Apesar de utilizarem princípios distintos, na literatura, já foram encontrados trabalhos que utilizam uma combinação dos dois tipos de metodologias para a formulação das NEs (KOROLEVA, YURTV, 2012; AZMI et al., 2019).

Na literatura encontramos aplicações para as NEs nas mais diversas áreas industriais e comerciais, sendo uma delas as áreas da saúde humana e veterinária. É comum que para estas áreas, as NEs venham acompanhadas de um princípio ativo, que em geral é um fármaco, ao qual estará participando na formulação do sistema, podendo estar diluído tanto na fase oleosa como aquosa, elevando o potencial terapêutico destas formulações. Nestas áreas, NEs já foram descritas para os mais diferentes objetivos, como por exemplo: administração de fármacos, atuando como sistemas de liberação controlada; anticâncer; antiparasitário; antibiótico; vacinas; antivirais; anti-inflamatório; antiséptico; antifúngico; e também sendo utilizada para o tratamento de doenças específicas, como Alzheimer, dentre outras doenças de natureza sistêmica e/ou congênitas, que podem afetar tanto humano como animais. As NEs possuem uma vantagem terapêutica em relação à outras formulações, devido ao seu tamanho nanométrico, que por sua vez facilita a absorção, diminui risco de toxicidade causada pelo princípio ativo, aumentam a biodisponibilidade do mesmo e melhoram sua distribuição pelo corpo. Elas podem ser administradas das mais diversas maneiras, como: inalação, intravenosa, transdermal, tópica ou oral (AZMI et al., 2019; ASHAOLU, 2021; MOHANTYA et al., 2014).

As vantagens farmacológicas das NEs abrem um novo leque de oportunidades dentro da área da nanomedicina humana e veterinária. Sua capacidade de encapsular e melhorar os parâmetros farmacológicos de princípios ativos é de grande importância para mudar a forma com que se vem administrando os fármacos, ou qualquer outro princípio ativo. Além disso, a formulação das NEs pode levar em consideração substâncias que também possam ter potencial terapêutico, como por exemplo os óleos essenciais. Isto é, o fator terapêutico do óleo essencial, utilizado para formar a NE, poderia incrementar o resultado farmacológico e terapêutico desta, somando efeitos benéficos e favoráveis, mas para confirmar tal hipótese, são necessárias maiores investigações.

2.3. Monitoramento tecnológico, inovação e sua importância para a comunidade científica.

Inovação é um conceito complexo, que a depender da perspectiva a ser analisada pode adquirir diferentes reflexões e definições. Contudo, é um conceito que sempre está relacionado a mudanças ou quebra de padrões existentes, proporcionando uma melhoria (SCHUMPETER, 1998; BRUNO-FARIA, FONSECA, 2014). O Brasil possui em sua legislação, uma definição própria do que seria a inovação, que se encontra no artigo 2º, parágrafo IV, da Lei de Inovação de 02 de dezembro de 2004: “Inovação é, portanto, a introdução de novidade ou aperfeiçoamento no ambiente produtivo ou social que resulte em novos produtos, processos ou serviços”. Esta Lei objetiva não só promover a inovação, mas também regulamentá-la de forma que tanto instituições com iniciativa privada como pública possam atuar juntas ou separadas e com isso, melhorar o desempenho inventivo do país (BRASIL, 2004; FUCK, VILHA, 2012).

A inovação se torna importante no cenário mundial, pois, a maior e mais inevitável constante é a mudança, isto é, todos os dias mudanças podem influenciar todo o contexto de uma empresa, de uma sociedade ou de uma nação como um todo. Quando uma organização possui a capacidade de responder com proficiência e agilidade à essas mudanças, observa-se uma influência positiva e direta dentro do capital da organização. Dentro deste cenário, a inovação, ou a capacidade de inovar, permite à entidade que executá-la com maior proficiência, uma maior competitividade, tanto em escala nacional como internacional, isto é, atribui uma vantagem competitiva, fundamental para a diferenciação das organizações (LOPES, BARBOSA, 2008; BRUNO-FARIA, FONSECA, 2014; ÇAKAR, ERTÜRK, 2010).

A inovação está diretamente ligada ao desenvolvimento de novas tecnologias, produtos, metodologias, procedimentos, ou na combinação desses fatores já existentes. Uma vez que as novas tecnologias se baseiam na ciência e na pesquisa científica aplicada, a inovação torna-se um conceito diretamente ligado ao mundo científico. Por essa razão, utiliza-se o termo CT&I (Ciência, Tecnologia e Inovação) para se referir aos pilares que guiam as transformações decorrentes nos cenários econômicos e socioambientais (FUCK, VILHA, 2012). No entanto, como garantir a exclusividade do domínio dos resultados obtidos a partir de uma inovação? Como realizar a incorporação dos resultados obtidos a partir de uma inovação? Para solucionar estes problemas, instituições que estão em processo de inovação, e querem proteger suas ideias inovadoras, podem registrá-las como formato de patente.

A patente, é um documento garantido por lei para aqueles que desejam proteger algo com potencial inovador. O documento de patente garante ao inventor/pesquisador total proteção dos seus direitos sobre a exploração de sua ideia, em troca da informação contida em seu processo. Em outras palavras, garante a posse completa para quem inventou. Em um nível

micro, a patente garante ao detentor de seus direitos um maior estímulo para a produção de novas tecnologias, visto que seus direitos estão assegurados por lei, e também, uma vez que em domínio público, possibilita que empresas possam ter acesso a esse documento, abrindo uma possibilidade de retorno financeiro para o inventor. Em um nível macro, em escala nacional ou internacional, quando bem aplicadas, as patentes incrementam os índices sociais das nações por permitirem um maior desenvolvimento econômico (FERREIRA, GUIMARÃES, CONTADOR, 2009; SABINO, 2007).

Além de sua importância a nível local e nacional, a patente é considerada pela OECD (Organization for Economic Co-operation and Development), ao qual o Brasil faz parte, um dos principais indicadores de Pesquisa e Desenvolvimento ao redor do mundo (OECD, 2018). Isto é, quanto mais patentes um país/nação depositar, maior sua colocação no ranking mundial de Pesquisa e Desenvolvimento. De acordo com um levantamento realizado pela Organização Mundial de Propriedade Intelectual (OMPI) - *World Intellectual Property Organization (WIPO)* - em 2020, sobre o quantitativo de patentes depositadas por país, o Brasil se encontra na 27ª posição no ranking mundial de patentes, protegendo 643 patentes, enquanto que a China, ocupa o 1º lugar com 59.193 patentes e os Estados Unidos da América, na posição de 2º lugar com 57.499 patentes (WIPO, 2020). Tais dados mostram que o Brasil é um país que possui baixo potencial inventivo e um baixo índice de inovação, o que corrobora para um baixo índice de Pesquisa e Desenvolvimento no país.

O Monitoramento tecnológico consiste em uma das etapas iniciais dos estudos de prospecção tecnológica, que são estudos voltados para a compreensão do passado, avaliando o que já foi inventado, do presente, avaliando e localizando a força inovadora, e do futuro, podendo prever os cenários de mudanças, auxiliando em uma tomada de decisão estratégica. O monitoramento consiste na identificação dos pontos de inovação através de um acompanhamento sistemático e contínuo do estado da arte. Dentro do mundo acadêmico o estado da arte encontra-se representado sob artigos científicos e patentes. O monitoramento então, atua coletando, estruturando e analisando as informações contidas nesses documentos, de forma a proporcionar uma visão ampla sobre um determinado tema, evitando caminhos já existentes e iluminando caminhos desconhecidos. Esta metodologia possibilita ao pesquisador, responsável pela sua realização, o reconhecimento de possíveis parceiros, possíveis concorrentes, tecnologias pertinentes, nível de CT&I e caminhos desconhecidos e inexplorados no campo de sua área de pesquisa e inovação. O que torna o monitoramento um guia no caminho

de aprimoramento da atividade inventiva e tecnológica (RIBEIRO et al., 2010; AMPARO, RIBEIRO, GUARIEIRO, 2012; KUPFER, TIGRE, 2004).

03. REFERÊNCIAS

AL-HADER, A., HASAN, Z., AGEL, M. Hyperglycemic and insulin release inhibitory effects of *Rosmarinus officinalis*. **J. Ethnopharmacol.** v. 43, n. 3, p. 217–221, 1994.

AMPARO, K. K. S.; RIBEIRO, M. C. O.; GUARIEIRO, L. L. N. Estudo de caso utilizando mapeamento de prospecção tecnológica como principal ferramenta de busca científica. **Perspectivas em Ciência da Informação.** v. 17, n. 4, p. 195–209, 2012.

ASHAOLU, T. J. Nanoemulsions for health, food, and cosmetics: a review. **Environmental Chemistry Letters.** v.19, p. 3381–3395, 2021.

AZMI, N. A. N., ELGHARBAWY, A. A. M., MOTLAGH, S. R., SAMSUDIN, N., SALLEH H. M. Nanoemulsions: factory for food, pharmaceutical and cosmetics. **Processes.** v. 7, n. 9, p.617, 2019.

BARRADAS, T. N., SILVA, K. G. H. Nanoemulsions of essential oils to improve solubility, stability and permeability: a review. **Environmental Chemistry Letters.** v. 19, p. 1153–1171, 2021.

BIZZO, H. R., HOVELL, A. M. C., REZENDE, C. M. Óleos essenciais no Brasil: Aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. **Quim. Nova,** v. 32, n.3, p.588-594, 2009.

BUTNARIU, M., SARAC, I. Essential Oils from Plants. **Journal of Biotechnology and Biomedical Science.** v. 1, n. 4, p. 35-43, 2018.

BRUNO-FARIA, M. F., FONSENCA, M. V. A. Marcus Vinicius de Araujo. Cultura de Inovação: Conceitos e Modelos Teóricos. **Revista de Administração Contemporânea.** v. 18, n. 04, p. 372-396, 2014.

- ÇAKAR, N. D., ERTÜRK, A. Comparing innovation capability of small and medium-sized enterprises: examining the effects of organizational culture and empowerment. **Journal of Small Business Management**. v. 48, n. 3, 325-359, 2010.
- CLEFF, M. B., MEINERZ, A. R., FARIA, R. O., XAVIER, M. O., SANTIN, R., NASCENTE, P. S., RODRIGUES, M. R., MEIRELES, M. C. A. Atividade inibitória do óleo essencial de orégano em fungos de importância médica e veterinária. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v. 62, n. 5, p. 1291-1294, 2010.
- CHA, J. D., KIM, Y. H., KIM, J. Y. Essential oil and 1,8-cineole from *Artemisia lavandulaefolia* induces apoptosis in KB Cells via mitochondrial stress and caspase activation. **Food Science and Biotechnology**. v.19, n. 1, p. 185–191, 2010.
- CRUZ, E. M. O., COSTA-JUNIOR, L. M., PINTO, J. A. O., SANTOS, D. A., ARAUJO, S. A., ARRIGONI-BLANK, M. F. BACCI, L., ALVES, P. B., CAVALCANTI, S. C. H. BLANCK, A. F. Acaricidal activity of *Lippia gracilis* essential oil and its major constituents on the tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. **Veterinary Parasitology**. v. 195, n. 1-2, p.198-202, 2013.
- EDRIS, A. E. Pharmaceutical and therapeutic potentials of essential oils and their individual volatile constituents: a review. **Phytotherapy Research**, v. 21, p.308–323, 2007.
- FERREIRA, A. A., GUIMARÃES, E. R., CONTADOR, J. C. Patente como instrumento competitivo e como fonte de informação tecnológica. **Gestão & Produção**. v. 16, n. 2, p. 209-221, 2009.
- FIGUEIREDO, A. C., BARROSO, J. G., PEDRO, L. G., SCHEFFER, J. J. Factors affecting secondary metabolite production in plants: volatile components and essential oils. **Flavor and Fragrance Journal**. v. 23, p. 213-226, 2008.
- FIGUEIREDO, A. C., J. G. BARROSO, L. G. PEDRO. Potencialidades e Aplicações das Plantas Aromáticas e Medicinais. **Curso Teórico-Prático, Edição Centro de Biotecnologia Vegetal**. 3ª Edição. Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal. 2007.

- FUCK, M. P., VILHA, A. M. Inovação Tecnológica: da definição à ação. **Revista Contemporâneos**. n.9, 2012.
- GARCIA, C.C., TALARICO, L., ALMEIDA, N., COLOMBRES, S., DUSCHATZKY, C., DAMONTE, E. B. Virucidal activity of essential oils from aromatic plants of San Luis, Argentina. **Phytother Res**. v. 17, p.1073–1075, 2003.
- GARCÍA-MÁRQUEZ, E., HIGUERA-CIAPARA, I., ESPINOSA-ANDREWS, H. Design of fish oil-in-water nanoemulsion by microfluidization. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**. v. 40, p. 87-91, 2017
- GUTIERREZ, J.M., GONZALEZ, C., MAESTRO, A., SOLE, I., PEY, C.M., NOLLA, J. Nano-emulsions: new applications and optimization of their preparation. **Curr. Opin. Colloid Interface Sci**. v. 13, p. 245–251, 2008.
- HU, X. B., TANG, T. T., LI, Y. J., WU, J. Y., WANG, J. M., LIU, X. Y., XIANG, D. X. Phospholipid complex based nanoemulsion system for oral insulin delivery: preparation, in vitro, and in vivo evaluations. **International journal of nanomedicine**. v. 14, p. 3055, 2019.
- JAFARI, S. M., MCCLEMENTS, D. J. Nanoemulsions: Formulation, applications, and characterization. **Academic Press**. 2018.
- JAYAPRAKASHA G. K., MURTHY, K. N. C., UCKOO, R. M., PATIL, B. S. Chemical composition of volatile oil from Citrus limet- tioides and their inhibition of colon cancer cell proliferation. **Industrial Crops and Products**. v. 45, p. 200–207, 2013.
- KATZER, T., CHAVES, P., BERNARDI, A., POHLMANN, A. R., GUTERRES, S. S., BECK, R. C. Castor oil and mineral oil nanoemulsion: development and compatibility with a soft contact lens. **Pharmaceutical development and technology**. v. 19, n. 2, p. 232-237, 2014.
- KOHLERT, C., RENSEN, I., MARZ, R., SCHINDLER, G., GRAEFE, E., VEIT, M. Bioavailability and Pharmacokinetics of natural volatile terpenes in animal and humans. **Planta Medica**. v. 66. p. 495-505, 2000.

- KOROLEVA, M. Y., YURTOV, E. V. Nanoemulsions: the properties, methods of preparation and promising applications. **Russian Chemical Reviews**. v. 81, n.1, p. 21–43, 2012.
- KUPFER, D., TIGRE, P. B. Modelo SENAI de prospecção: documento metodológico. Capítulo 2: prospecção tecnológica. In: ORGANIZACION INTERNACIONAL DEL TRABAJO CINTERFOR. Papeles de La Oficina Técnica. Montevideo: OIT/CINTERFOR, n. 14, 2004.
- LOPES, D. P. T., BARBOSA, A. C. Q. Inovação: Conceitos, Metodologias E Aplicabilidade - Articulando Um Construto A Formulação De Políticas Públicas - Uma Reflexao Sobre A Lei De Inovação De Minas Gerais. **Anais do XIII Seminário sobre a Economia Mineira**- Universidade Federal de Minas Gerais, 2008.
- LÓPEZ, V., NIELSEN, B., SOLAS, M., RAMÍREZ, M. J., JÄGER, A. K. Exploring Pharmacological Mechanisms of Lavender (*Lavandula angustifolia*) Essential Oil on Central Nervous System Targets. **Frontiers in Pharmacology**. v. 8, p. 280, 2017.
- MOHANTYA, N., PALAIB, T., PRUSTYC, B., MOHAPATRAD, J. An overview of nanomedicine in veterinary science. **Vet Res**. v. 2, p. 90-95, 2014.
- OECD/Eurostat (2018), Oslo Manual 2018: Guidelines for Collecting, Reporting and Using Data on Innovation, 4th Edition, The Measurement of Scientific, Technological and Innovation Activities, OECD Publishing, Paris/Eurostat, Luxembourg, <https://doi.org/10.1787/9789264304604-en>.
- PAVONI, L.; PERINELLI, D.R.; BONACUCINA, G.; CESPI, M.; PALMIERI, G.F. An Overview of Micro- and Nanoemulsions as Vehicles for Essential Oils: Formulation, Preparation and Stability. **Nanomaterials**. v.10, n.1, p.135, 2020.
- PESSOA, L. M., MORAIS, S. M., BEVILAQUA, C. M. L., LUCIANO, J. H. S. Anthelmintic activity of essential oil of *Ocimum gratissimum* Linn. and eugenol against *Haemonchus contortus*, **Veterinary Parasitology**. v. 109, n. 1-2, p. 59-63, 2002.
- POZZATTI, P., LORETO, É.S., NUNES MARIO, D.A., ROSSATO, L., SANTURIO, J.M., ALVES, S.H. Activities of essential oils in the inhibition of *Candida albicans* and *Candida*

- dublinsiensis germ tube formation. **Journal de Mycologie Médicale**. v. 20, n. 3, p. 185-189, 2010.
- RESEARCH AND MARKET. Global nanotechnology market outlook 2024. Disponível em: <https://www.researchandmarkets.com/reports/4536705/global-nanotechnology-market-outlook-2018-2024>. Acessado em: 15 de outubro de 2021.
- RIBEIRO, L.; PAIVA, L. B.; LOUREIRO, I. Monitoramento tecnológico: um estudo sobre as patentes depositadas no Brasil entre 2006 e 2008. **Congresso Interno Inmetro**. Rio de Janeiro. 2010.
- SABINO, L. S. Caracterização da proteção às patentes como estímulo ao desenvolvimento econômico. **Dissertação (Mestrado em Direito)– Universidade Católica de Brasília**, Brasília, 2007.
- SCHUMPETER, J. Teoria do desenvolvimento econômico. São Paulo: **Abril Cultural**, 1988.
- SINGH, B. R., AGRAWAL, R., VADHANA, P., BHARDWAJ, M., DUBEY, S. Antimicrobial Activity of Citronella Essential Oil on Antimicrobial Drug Resistant Bacteria from Veterinary Clinical Cases. **Clin Med Biochemistry**. v. 1, n. 1, 2015.
- SINGH, Y., MEHER, J. G., RAVAL, K., KHAN, F. A., CHAURASIA, M., JAIN N. K., CHOURASIA, M. K. Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 252, p. 28–49, 2017.
- SOLÓRZANO-SANTOS, F., MIRANDA-NOVALES, M. G. Essential oils from aromatic herbs as antimicrobial agents. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 23, p.136–141, 2012.
- STATNANO. Informações e estatísticas sobre ciência, tecnologia e indústria baseadas em nanotecnologia. 2021. Disponível em: <https://statnano.com>. Acesso em: 10 out. 2021.
- SUGUMAR, S., CLARKE, S. K., NIRMALA, M. J., TYAGI, B. K., MUKHERJEE, A., CHANDRASEKARAN, N. Nanoemulsion of eucalyptus oil and its larvicidal activity against *Culex quinquefasciatus*. **Bulletin of entomological research**. v. 104, n. 3, p. 393-402, 2014

WIPO. Innovation Perseveres: International Patent Filings via WIPO Continued to Grow in 2020 **Despite COVID-19 Pandemic.** 2020. Disponível em: https://www.wipo.int/pressroom/en/articles/2021/article_0002.html. Acessado em: 19/09/2020.

YASNI, S., IMAIZUMI, K., SIN, K., SUGANO, M., NONAKA, G. Identification of an active principle in essential oils and hexane-soluble fractions of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. showing triglyceride-lowering action in rats. **Food Chem Toxicol.** v. 32, p. 273–278, 1994.

YUKUYAMA, M. N.; GHISLENI, D. D. M.; PINTO, T. J. A.; BOU-CHACRA, N. A. Nanoemulsion: process selection and application in cosmetics - a review. **International Journal of Cosmetic Science.** v. 38, n. 1, p. 13–24, 2016.

04. RESUMO

Nanoemulsões produzidas com óleos essenciais (NEOEs) são formulações com grande potencial terapêutico dentro da saúde humana e veterinária, podendo ser aplicadas para as mais diversas finalidades. O presente trabalho objetivou um monitoramento tecnológico, levantando patentes e artigos referentes à NEOEs com aplicabilidade na área da saúde humana e veterinária. Os documentos foram obtidos através de uma revisão sistemática, em diversas bases de dados e passaram por critérios de inclusão e exclusão, e então foram agrupados para a análise das variáveis, como: Tipo de documentos por país; Linha temporal de publicação por tipo de documento; Área de aplicação; Aplicabilidade das NEOEs; dentre outras. Foram encontrados 153 artigos e 34 patentes. Foi observado que o Brasil é o país com maior quantidade de publicações para os dois tipos de documentos. Para os artigos, junto ao Brasil, observamos que a Índia e o Irã possuem uma grande quantidade de publicação, mas estes possuem baixa quantidade de publicação de patentes. Isso indica que esses países não estão protegendo seus produtos, diminuindo o potencial inventivo das respectivas nações. Quando avaliamos as patentes, o Brasil permanece em primeiro lugar, mas agora junto à ele, temos a China e os Estados Unidos, isto é esses dois últimos países protegem suas ideias mais do que publicam artigos científicos. Analisando a aplicabilidade das NEOEs, há uma maior exploração do seu potencial citotóxico, isto é, sendo aplicada para a destruição de células patogênicas (Bactérias, fungos, protozoários, vermes e células cancerígenas). A maior parte das patentes encontradas pertenciam a instituições de ensino, e poucas à indústria privada. No mundo, pouca atenção vem sido dada ao desenvolvimento de NEOE com aplicação na medicina veterinária, o que a torna um campo inexplorado, mas com grande potencial uma vez que é uma indústria alto poder monetário. Apesar de haver uma maior quantidade de produtos voltados para a saúde humana, poucas doenças sistêmicas vêm sido exploradas para a aplicação das NEOEs, o que seria mais um campo promissor para o desenvolvimento de futuras pesquisas.

Palavras-chave: Nanosistemas; Saúde Humana; Saúde Animal; Óleos aromáticos.

05. ABSTRACT

Nanoemulsions produced with essential oils (NEOEs) are formulations with great therapeutic potential within human and veterinary health, and can be applied for the most diverse purposes. The present work aimed at technological monitoring, raising patents and articles referring to NEOEs with applicability in the field of human and veterinary health. The documents were obtained through a systematic review, in several databases and went through inclusion and exclusion criteria, and then were grouped for the analysis of variables, such as: Type of documents by country; Publication timeline by type of document; Application area; Applicability of NEOEs; among others. 153 articles and 34 patents were found. It was observed that Brazil is the country with the highest number of publications for both types of documents. For articles, along with Brazil, we observe that India and Iran have a large amount of publication, but they have a low amount of patent publication. This indicates that these countries are not protecting their products, reducing the inventive potential of their respective nations. When we evaluate patents, Brazil remains in first place, but now alongside it, we have China and the United States, that is, these last two countries protect their ideas more than they publish scientific articles. Analyzing the applicability of NEOEs, there is a greater exploration of their cytotoxic potential, that is, being applied to the destruction of pathogenic cells (Bacteria, fungi, protozoa, worms and cancer cells). Most of the patents found belonged to educational institutions, and few to private industry. In the world, little attention has been given to the development of NEOE with application in veterinary medicine, which makes it an unexplored field, but with great potential as it is a high monetary power industry. Although there is a greater amount of products aimed at human health, few systemic diseases have been explored for the application of NEOEs, which would be another promising field for the development of future research.

Keywords: Nanosystems; Aromatic Oils; Human health; Animal Health.

06. INTRODUÇÃO

A ampla área da nanotecnologia, ciência dedicada ao desenvolvimento e estudo de produtos em escala nanométrica, tende a mover 80 bilhões de dólares no mundo todo até 2024 de acordo com estudos. Dentro desta grande área encontramos as Nanoemulsões (NEs), formulações produzidas a partir da mistura de uma fase oleosa com uma fase aquosa, estabilizadas pela adição de um tensoativo (surfactante), proporcionando a formação de vesículas em escala nanométrica [1, 2].

Apesar da necessidade de suas vesículas estarem em escala nanométrica para ser classificada como NE, há uma grande divergência com relação ao padrão de tamanho para uma NE, podendo ser: ≤ 100 nm [3]; 50-1000 nm [4]; 20-200 nm [5]. NEs são amplamente aplicadas nos mais diversos setores industriais, como: medicina, veterinária, agropecuária, alimentos, cosmética. Dentro das indústrias voltadas para a saúde humana e animal, devido as suas características farmacológicas e físico-químicas, as NEs conseguem acessar de forma eficiente as células dos organismos, possibilitando um desempenho terapêutico satisfatório, sendo utilizadas amplamente como sistemas de liberação controlada de fármacos. Nesse contexto, fármacos são incorporados nas NEs e introduzidas ao organismo, potencializando o efeito terapêutico do princípio ativo, reduzindo a quantidade necessária de fármaco, e como consequência ocorre a redução do risco de toxicidade. Contudo, a terapêutica com as NEs pode ser aplicada das mais diversas maneiras, como: anticâncer, antibiótico, anti-inflamatório, antiparasitário, poli vitamínico, dentre outros [6,7].

As características físico-químicas e farmacológicas das NEs são definidas durante o seu processo de criação, sofrendo influência do método utilizado para sua produção e das substâncias escolhidos para sua formulação. Com relação aos métodos que podem ser utilizados, podemos encontrá-los categorizados em duas grandes áreas: Métodos de Alta Energia (MAEs) e Métodos de Baixa Energia (MBEs). Os MAEs, são assim denominados por liberarem energia para a formulação, seja térmica, química, cinética ou mecânica, que influenciam positivamente no processo de formulação, diminuindo seu tamanho. Os MBEs, diferente dos MAEs, não liberam essa energia, estes processos utilizam as interações químicas das substâncias utilizadas para a formação das NEs [8].

Um outro fator que influencia nas características das NEs durante o processo de formulação são as substâncias utilizadas para tal processo, isto é, as características físico-químicas/farmacológicas de cada substância, como: O pH, a temperatura, o balanço de

solubilidade, tamanho das partículas...Tudo isso deve ser averiguado antes da formulação para cada constituinte da NE, ou seja: para a fase oleosa, a fase aquosa, o surfactante, e o fármaco incorporado ^[8]. Com relação aos surfactantes, podemos classifica-los em alguns tipos, como: catiônicos (carga-positiva); aniônicos (carga negativa) e não-iônicos (carga neutra) ^[9]. Com relação à fase oleosa, uma grande variedade de substâncias pode ser utilizada, dentre eles podemos citar óleos de peixes ^[10], fosfolipídeos ^[11] e óleos essenciais ^[12].

Os óleos essenciais são extratos oriundos de diversas partes das plantas aromáticas, amplamente utilizada na aromaterapia, com diversos efeitos benéficos para a saúde a depender da planta ao qual será extraído. São compostos principalmente por álcoois, aldeídos terpênicos, cetonas, fenilpropanóides, alcanos, álcoois alifáticos, mono e sesquiterpenos ^[13]. Devido a sua aplicação terapêutica, e por se tratar de um composto oleoso, e possível a formulação de NEs a partir de óleos essenciais. Formulações de nanoemulsões com óleos essenciais (NEOEs) já são citadas na literatura tanto científica como na literatura de inovação (patentes), com diversas aplicabilidades: agropecuária, industrial, ambiental, medica, alimentícia, dentre outras ^[14].

Compondo os documentos da literatura de inovação, podemos citar as patentes, que são documentos oficiais que regulam de forma legal a proteção de uma ideia, garantindo ao seu inventor, total direito sobre a ideia concebida em troca da publicação dos seus resultados. As patentes são consideradas por muitos como um indicador do nível de PDI (Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação) de um país, tornando-o menos ou mais competitivo dentro de uma área específica ^[15,16]. O monitoramento tecnológico, consiste no levantamento sistemático de artigos e patentes, permitindo ao pesquisador uma visão mais ampla e sólida sobre o estado da arte de uma área específica. Essa metodologia não só possibilita a compreensão do que já existe, mas também permite prever tendências mercadológicas, possibilitando a construção de um robusto estudo de prospecção tecnológica ^[17].

Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo desenvolver um monitoramento tecnológico de patentes e artigos sobre a produção de NEs que possuam óleos essenciais em sua formulação, afim de compreender melhor a produção técnico-científica e os parâmetros influenciadores, do Brasil e do mundo dentro desta área de pesquisa.

07. METODOLOGIA

7.1. Monitoramento tecnológico e levantamento de dados

A busca pelos documentos foi realizada utilizando a metodologia de revisão sistemática, que consiste no agrupamento de documentos de diferentes bases de dados, possibilitando a integralização de informações de estudos realizados de forma separada ^[17]. Para melhor compreensão do estudo, o levantamento de documentos foi dividido em duas etapas, a primeira consistiu na busca por patentes, e a segunda, na busca pelos artigos.

Durante a primeira etapa, foram utilizadas as seguintes bases de dados: Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI), European Patent Office (Espacenet - EPO), Google Patents (GOP), World Intellectual Property Organization (WIPO) e LENS. Durante a segunda etapa, os artigos foram adquiridos através das bases de dados: Scielo, Periódicos Capes, Pubmed, Science Direct, Nature e Google Academics.

Para o levantamento, em ambas as etapas, foram utilizadas um total de 8 palavras-chaves, sendo elas: “Nanoemulsões”, “Nanosistemas”, “Nanoformulações”, “Emulsões ultrafinas”, “Óleos essenciais”, “Aplicação na saúde”, “Veterinária” e “Sistemas de liberação Controlada”. Afim de ampliar as pesquisas para as bases de dados internacionais, os termos utilizados foram pesquisados em inglês nas respectivas bases. Os documentos foram obtidos dentro do período de fevereiro de 2021 até dezembro de 2021. Para o refinamento do levantamento bibliográfico, foram estabelecidos critérios de inclusão e de exclusão, representados na Tabela 1.

Tabela 1: Critérios de inclusão e exclusão estabelecidos para a realização do monitoramento tecnológico.

TIPO	CRITÉRIOS
INCLUSÃO	<ul style="list-style-type: none">• Documentos com aplicação na saúde humana;• Documentos com aplicação na saúde veterinária;• Documentos com óleos essenciais em sua formulação;• Documentos que descrevem o desenvolvimento de nanoemulsões.
EXCLUSÃO	<ul style="list-style-type: none">• Documentos voltados para a agricultura;• Documentos voltados para a indústria alimentícia;• Documentos voltados para a indústria de cosméticos com fins estéticos;• Documentos que não utilizam óleos essenciais em sua formulação;• Documentos referidos às nanopartículas ou qualquer outra área da nanotecnologia;• Documentos duplicados de outras bases de dados.

Fonte: Produzido pelos autores

7.2. Análise dos dados

Os dados obtidos foram armazenados e aplicados ao software Microsoft Excel® para a realização da análise dos dados, bem como geração das tabelas e figuras. Os gráficos do tipo mapa (Figura 1 e 2) foram produzidos a partir da plataforma online MapChart. Dentre os dados obtidos conforme o item 2.1, realizou-se a avaliação destes a partir das variáveis descritas na Tabela 2.

Tabela 2: Variáveis analisadas para os documentos obtidos

DOCUMENTOS	VARIÁVEIS ANALISADAS
Artigos científicos e Patentes	Metodologia utilizada para formulação das nanoemulsões;
	Aplicação em medicina humana ou veterinária;
	Viés terapêutico específico;
	Óleo essencial utilizado;
Patentes	Distribuição espacial;
	Distribuição temporal.
	Perfil dos depositantes;
	Prevalência do código IPC.

Fonte: Produzido pelos autores.

7.2.1. Metodologia utilizada para formulação das nanoemulsões

Os métodos para a produção de NEs são classificados como de baixa energia (MBEs) e de alta energia (MAEs). Independentemente da classificação geral, cada método possui um modo único de funcionamento, levando em consideração conceitos próprios e com características distintas. Durante o levantamento foi realizado a identificação dos tipos metodológicos utilizados para a construção das NEOEs, e os dados adquiridos foram então tabulados e analisados. As metodologias utilizadas para a formulação das NEOEs, bem como sua classificação e prévia descrição, encontram-se descritas na Tabela 3.

Tabela 3: Metodologias utilizadas para a fabricação de nanoemulsões.

METODOLOGIA	SIGLA	DESCRIÇÃO PRÉVIA	CLASSIFICAÇÃO
Ultrasonificação	US	Os métodos de ultrassom dependem de ondas sonoras de alta frequência.	Métodos de Alta Energia (MAEs)
Microfluidização	MF	Utilização de um microfluidizador que usa o cisalhamento hidráulico, impacto, atrito, turbulência intensa e cavitação.	
Agitação	AG	Envolvem motores ou agitadores de alta velocidade, que fornece intensas tensões de cisalhamento, fricção e vibrações de alta frequência desenvolvidas.	
Homogeneização por alta pressão	HAP	Compressão em altas pressões (50-400 MPa), e utilização de uma câmara de homogeneização micrométrica especificamente projetada.	
Emulsificação de Membrana	EM	Fluxo da fase oleosa, através de uma membrana micrométrica em uma fase aquosa de fluxo contínuo, contendo um surfactante hidrofílico.	
Inversão de fase por temperatura	IFT	Aquecimento intenso e rápido resfriamento.	Métodos de Baixa Energia (MBEs)
Emulsificação espontânea	EE	Consiste na mistura de uma fase orgânica contendo um surfactante predominantemente hidrofílico com uma fase aquosa.	
Mistura de Solvente	MS	Baseia-se na dissolução da fase oleosa em um solvente orgânico adequado, seguida de sua separação em gotículas nanométricas por meio da adição, como antissolvente, de fase aquosa contendo estabilizantes, como tensoativos ou hidrocolóides.	

Fonte: Produzido pelos autores.

7.2.2. Setor de produção das nanoemulsões e suas aplicabilidades

Os documentos obtidos foram então classificados previamente em aplicação à saúde humana ou medicina veterinária, e dentro dessa classificação, foram então subclassificados de acordo com o viés terapêutico objetivado pelo documento. Para o viés terapêutico não foram determinadas classificações prévias, uma vez que o objetivo é entender os vieses existentes de forma concreta.

7.2.3. Perfil dos depositantes

O perfil dos depositantes permite compreender melhor quem os depositantes representam dentro da comunidade de inovação. Com relação à esta variável, os dados foram classificados a partir das seguintes classificações prévias:

- **INSTITUIÇÕES DE PESQUISA (IP):** Engloba instituições que possuem iniciativa privada ou pública, mas que objetivam o desenvolvimento de novas tecnologias;
- **INSTITUIÇÕES EDUCACIONAIS (IE):** Engloba instituições de ensino que desenvolvem novas tecnologias como universidades, centros técnicos, etc.;
- **PESSOA FÍSICA (PF):** Engloba pessoas não vinculadas a qualquer instituição;
- **PESSOA JURÍDICA (PJ):** Engloba empresas de iniciativas privadas;
- **NÃO INFORMADO (NI):** Depositantes que não se enquadram em nenhum dos outros critérios de classificação.

08. RESULTADOS E DISCUSSÃO

8.1. Total de Documentos Obtidos

Através da busca sistematizada de documentos foram obtidos um total de 34 patentes e 153 artigos. Tais documentos se encontram agrupados de acordo com a base de dados ao qual foram encontrados, conforme representado na tabela 4 e 5.

Tabela 4: Quantitativo de patentes por base de dados.

Documento	LENS	INPI	ESPACENET	GOOGLE PATENTS	WIPO
Patentes	20	7	7	0	0
Total			34		

Fonte: Produzido pelos autores

Tabela 5: Quantitativo de artigos obtidos por base de dados.

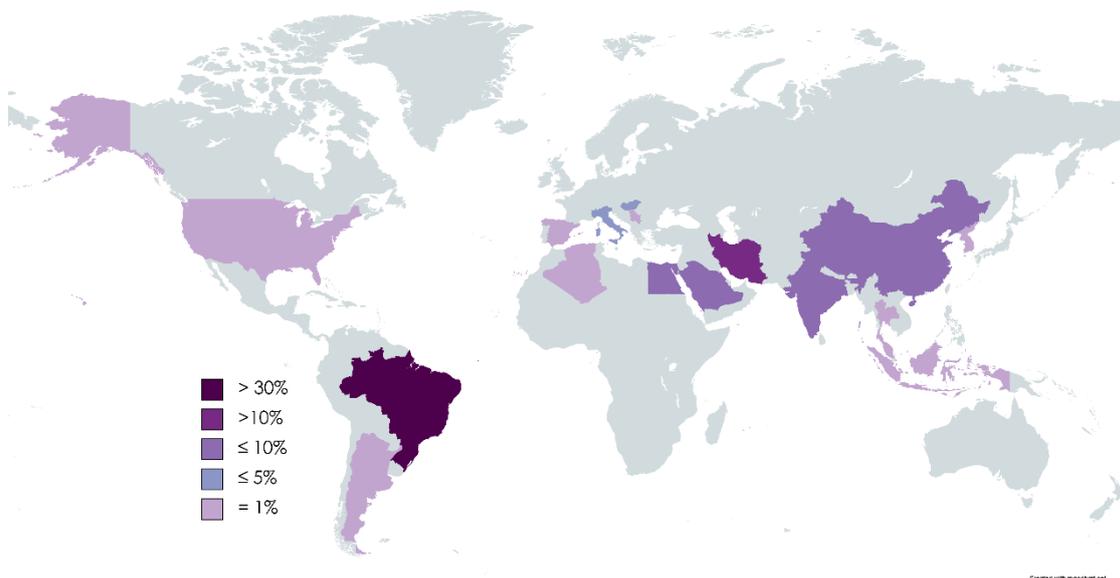
Documento	PUBMED	CAPEB	SCIENCE DIRECT	NATURE	GOOGLE ACADEMICS	SCIELO
Artigos Total	113	1	33	0	0	6

Fonte: Produzido pelos autores

8.2. Distribuição espacial de artigos e patentes

Conforme demonstrado na Figura 1, que analisa a publicação de artigos por país, foi observado um total de 19 países com uma maior prevalência de publicação pelo Brasil (BR), sendo portador de 32% das publicações. Logo em seguida, está o Irã (IR) com 17% e Índia (IN) com 10%, como os 3 principais países que mais publicam artigos na área de NEOEs, em comparação à grandes potências mundiais como China (CN) e Estados Unidos da América (EUA), que contribuem, respectivamente, com 7% e 1%.

Figura 1: Distribuição geográfica de artigos científicos publicados.



O mercado internacional de óleos essenciais no ano de 2018, demandou 226,8 toneladas de óleos essenciais (OE) no mundo todo, havendo uma estimativa de crescimento de 8,2% para os anos de 2019 até 2025. Atualmente, os países que mais participam da produção e exportação de OEs no mundo são a China, Índia, Indonésia, Sri Lanka e Vietnã. Países em desenvolvimento contribuem com cerca de 65% da produção mundial, dentre eles podemos

citar o Brasil, responsável, principalmente, pela produção e exportação de óleos cítricos ^[28]. É interessante comparar esses dados com os encontrados alguns anos atrás, onde, em 2012 o Brasil ocupava o 4º lugar na produção mundial de óleos essenciais, participando de 13,5% da produção mundial, movimentando cerca US\$ 150 milhões ^[29]. Tais dados podem ser um possível indicativo de ausência de investimentos em tecnologias que proporcionem uma exploração satisfatória dessas substâncias para o Brasil, em comparação com outros países, como Índia e China, e isso pode influenciar negativamente no desenvolvimento de novas tecnologias que envolvem os OEs. Mas apesar disso, observamos um grande número de publicações e estudos com os OEs para o desenvolvimento de NEOEs pelo Brasil.

Tais resultados, para o Brasil, podem ser interpretados a partir das suas características biogeográficas, no qual, por se tratar de um país extenso, conseqüentemente acaba abrangendo em seu território, diferentes faixas climáticas, o que possibilitou o desenvolvimento de diferentes zonas ecológicas e biogeográficas, como: pantanal, cerrado, caatinga, floresta amazônica, mata atlântica. Tais ecossistemas, apesar de distintos, juntos corroboram para o enriquecimento da biodiversidade florística e faunística do país. Atualmente, o Brasil conta com um total de 49979 plantas catalogadas, incluindo plantas nativas, naturalizadas e cultivadas, colocando o país como o detentor da maior biodiversidade florística do mundo ^[18, 19]. Isto é, por possuir uma maior diversidade de fatores biogeográficos, há mais fatores que influenciaram na diversificação de plantas existentes no país, e como consequência observamos uma maior diversificação dos componentes que formam os óleos essenciais, de forma tanto qualitativa como quantitativa.

No entanto, segundo os dados de 2012, quando o Brasil participava de forma mais potente no mercado de OEs, foi observado que apenas 0,1% da sua exportação era de origem nativa brasileira, isto é, apesar de uma grande biodiversidade nativa, esta é pouco explorada para a extração e comercialização de óleos essenciais ^[29]. Apesar disso, é possível que o grande percentual de artigos publicados por pesquisadores brasileiros, sejam o reflexo de um aumento da exploração e aplicação, de forma não comercial e mais investigativa, dessa biodiversidade florística, dentro da nanomedicina. Isso permite a descoberta e avaliação de diferentes e novas propostas terapêuticas para os mais diversos tipos florísticos presentes no País que outrora eram desconhecidas, e com isso o Brasil ganha força dentro da área.

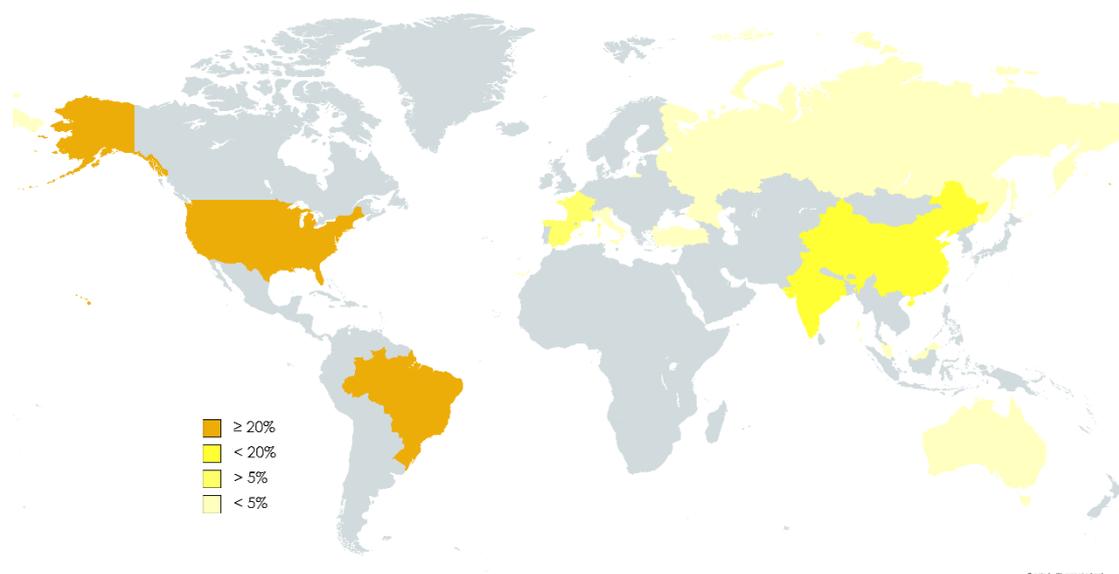
Já a Índia e o Irã, apesar de possuírem uma extensão territorial inferior ao Brasil, possuem um alto potencial de desenvolvimento botânico. A Índia também possui uma grande diversidade florística, com cerca de 18.000 espécies de plantas catalogadas, sendo 7.000 destas utilizadas

para o uso medicinal. Além de uma grande biodiversidade, o país também participa ativamente no comércio internacional de plantas medicinais, no qual foi relatado um aumento de US\$ 3,53 milhões para US\$ 41,02 milhões, no valor das exportações de plantas medicinais nos últimos 10 anos ^[20]. No mercado de OEs, o país é o segundo que mais produz e exporta no mundo, ficando atrás somente da China ^[28]. Isto nos indica que apesar de haver uma menor biodiversidade que o Brasil, a Índia possui um forte percentual mercadológico na produção e extração de óleos essenciais. Já o Irã, possui 11 dos 13 tipos de climas mundiais. Essa flutuação biogeográfica, também permitiu uma boa diversificação de suas espécies vegetais, com cerca de 7500 plantas catalogadas. Apesar de possuir um valor inferior ao do Brasil e Índia, o Irã possui uma contribuição de US\$ 60 milhões, para o mercado internacional de plantas medicinais, que move um total de US\$ 43 bilhões ^[21].

É possível que com uma maior participação mercadológica no ramo de ervas medicinais e no ramo de OEs, o Irã e a Índia tenham expandido as possibilidades de exploração dessas plantas sob a forma de óleos essenciais, o que permitiu um maior desenvolvimento de pesquisas com tais substâncias. Contudo, quando avaliamos a aplicação dessas substâncias para a nanomedicina, mais especificamente, para o desenvolvimento de NEOE, pelos países Irã e Índia, observa-se uma relevante diminuição, no qual ambos contribuem com apenas 17% e 10%, respectivamente. Uma vez que essas tecnologias não são tão exploradas pelo país, abre-se uma brecha para que outras entidades, de outros países, realizem tais estudos, o que poderia prejudicar a evolução científica e tecnológica do país na área.

Quando analisamos a distribuição de patentes por país, conforme representada na figura 2, observamos uma quantidade menor de participação de países na contribuição patentária para a produção de NEOEs, com um total de 8 países, no qual o Brasil (BR), China (CN) e Estados Unidos da América (EUA) são os 3 principais países.

Figura 2: Distribuição geográfica dos documentos de patentes publicados.



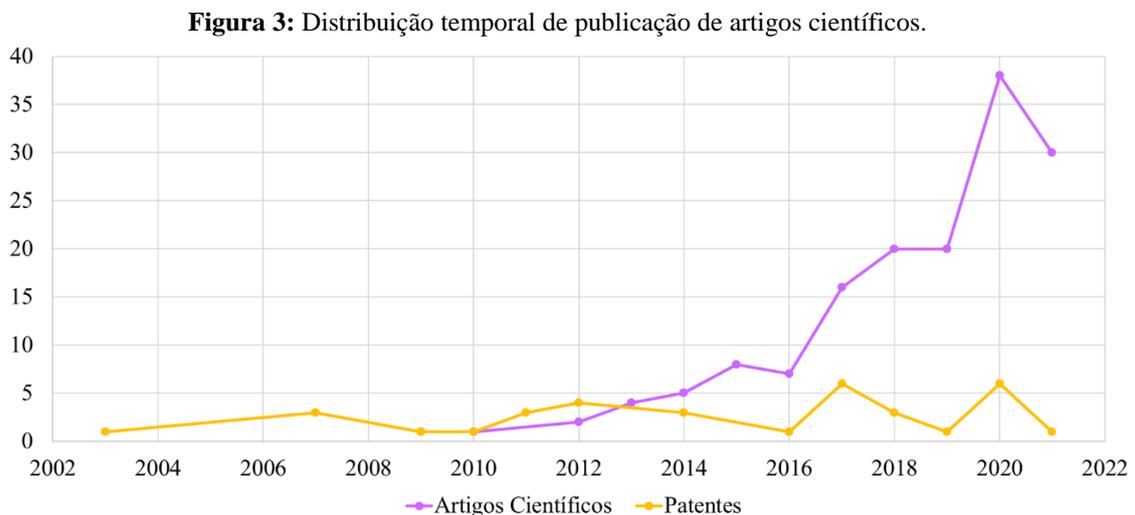
Fonte: Desenvolvido pelos autores.

Sobrepondo os dados obtidos, para artigos e patentes, observamos que para essa nova classe de documentos, o Brasil também se mantém na liderança de publicação, com 23% das publicações. Agora as potências mundiais (China e EUA) aparecem com respectivamente 18% e 20%. É esperado que os tais países tenham um elevado índice de proteção de patentes, uma vez que ambos são potências quando falamos de patentes. De acordo com a WIPO (World International Patent Organization) somente no ano de 2020, a China depositou um total de 59.193 patentes e os EUA 57.499, sendo o total mundial 265.381 documentos ^[22]. Contudo, apesar de serem potências na produção de patentes, analisando as que envolvem a produção de NEOEs, observamos o Brasil como primeiro lugar, o que nos indica que o país está tendo um ótimo proveito, tanto científico, como tecnológico do desenvolvimento dessas tecnologias.

Com relação aos países líderes em publicação de artigos científicos na área, o Irã não entra no ranking de patentes, e a Índia contribui com apenas 12% da publicação internacional. Isso nos indica que apesar de uma boa publicação científica por parte dos países, estes carecem de publicação de patentes, isto é, suas pesquisas são publicadas, mas os produtos das suas pesquisas não são protegidos. Tal cenário, acarreta em um atraso tecnológico para o país, colaborando para a diminuição do país como potência, pois os documentos de patentes além de serem indicadores de desenvolvimento e de inovação, garantem ao responsável pela invenção/depósito uma exploração segura de suas ideias, possibilitando um retorno financeiro e tecnológico ^[15].

8.3. Distribuição temporal de artigos e patentes

Analisando a publicação de artigos e patentes ao longo dos anos, conforme elucidado na figura 3, observamos um aumento exponencial da quantidade de artigos publicados, com exceção dos anos de 2020 até o ano de 2021, ao qual houve um declínio. Já para as patentes, observamos um aumento exponencial, com algumas flutuações, no qual também observamos um declínio na publicação na faixa de tempo entre os anos de 2020 e 2021. Isso nos indica que com o passar do tempo houve um aumento no interesse da comunidade científica no desenvolvimento de novas NEOEs com diferentes aplicações. Contudo, cientistas que dependem da experimentação para obtenção de seus dados vêm relatando uma diminuição de cerca 30-40% do tempo destinado à produção científica após a pandemia da COVID-19 [23]. Tais relatos vão de encontro aos dados encontrados, uma vez que a pandemia afetou mundialmente o funcionamento de diversas instituições, prejudicando o acesso à equipamentos, laboratórios, afetando diretamente a produção científica de diversas áreas de pesquisa, principalmente os que fazem necessidade de experimentação laboratorial, como a nanotecnologia. Com isso, os resultados obtidos sugerem uma consequência negativa direta do cenário pandêmico, o que prejudicou a continuidade do desenvolvimento de novas pesquisas na área.

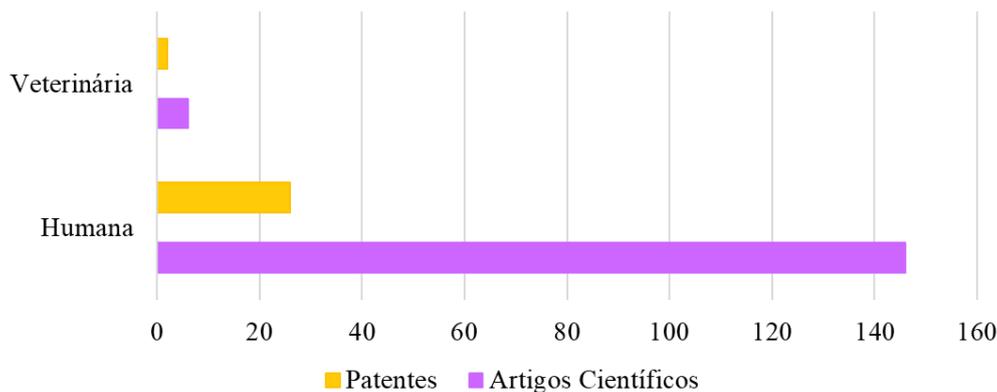


Fonte: Desenvolvido pelos autores.

8.4. Setor de produção das nanoemulsões e suas aplicabilidades

Quando analisamos, tanto os artigos científicos como os documentos de patentes, 96% das publicações de produção de nanoemulsões foram voltadas para a saúde humana, e apenas 4% para a saúde veterinária, conforme representado na Figura 4.

Figura 4: Quantitativo de publicações por área (Saúde Humana e Saúde Veterinária) dos documentos levantados



Fonte: Desenvolvido pelos autores.

Conforme demonstrado, a saúde humana é prioridade quando falamos sobre o desenvolvimento de NEOEs. No entanto, apesar desta prioridade pela comunidade científica e tecnológica, os documentos levantados no presente estudo podem ter aplicabilidade para a medicina veterinária, a depender do viés de aplicação das nanoemulsões. A exemplo, podemos citar a nanoemulsão desenvolvida por pesquisadores brasileiros a partir do óleo essencial de catuba (*Tetragastris catuaba*), com potencial antibiótico eficaz contra os os patógenos *Listeria monocytogenes* e *Enterococcus faecalis* [24]. Tais patógenos são de potencial risco à saúde humana e veterinária, podendo causar infecções estomacais, pulmonares, urinárias, endocardite e listeriose [25]. Com isso, observamos que apesar de todo o processo de desenvolvimento de uma NEOE ser destinado à sua publicação em uma área específica, como saúde humana, nada impede que esse produto possa ser aplicado em outras áreas, como veterinária, desde que sejam realizados estudos para tal expansão de aplicabilidade.

Quando expandimos a análise para verificar o percentual de publicação de cada país dentro dessas duas grandes áreas de saúde humana e veterinária, observamos que todos os documentos encontrados referentes à medicina veterinária foram desenvolvidos exclusivamente por pesquisadores brasileiros. A figura 5 nos mostra de forma gráfica tais resultados para os artigos, e a figura 6 para as patentes.

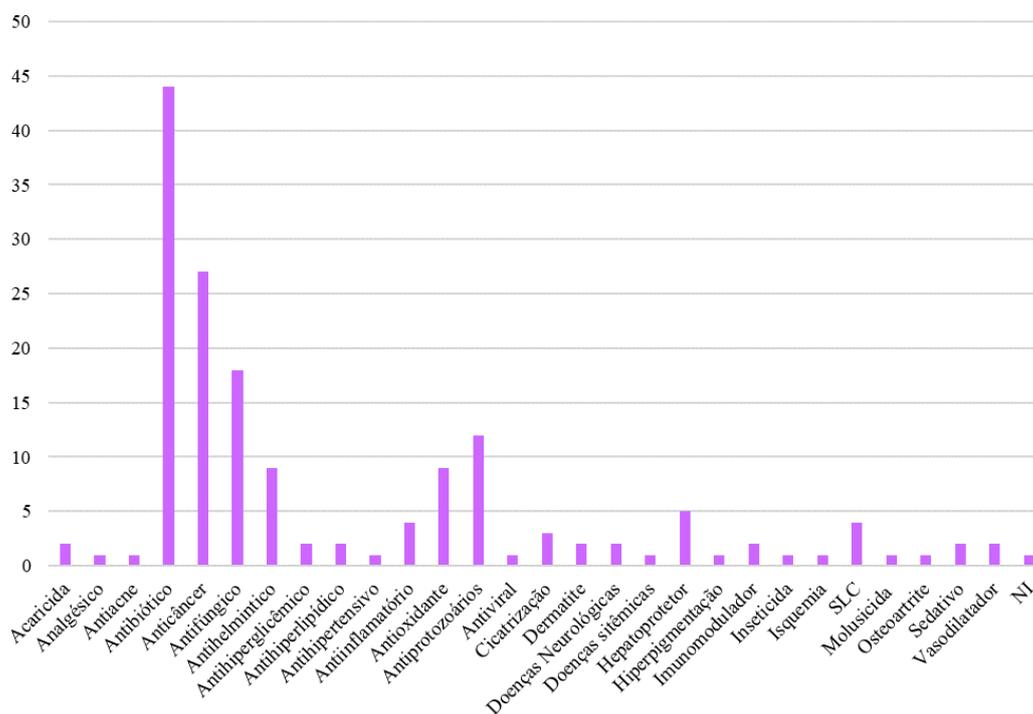
Figura 5: Quantitativo das contribuições dos países nas áreas de publicação (Saúde Humana e Saúde Veterinária) dos artigos científicos levantados.

inclusive para a nanotecnologia, mais especificamente para o desenvolvimento de NEOEs, conforme demonstrado.

Os dados demonstram que as NEOEs na área da medicina veterinária são pouco exploradas ao redor do mundo, e que apenas o Brasil tem explorado seu potencial mercadológico e científico, o que torna o país como um forte competidor, e de certa forma pioneiro na área. Também é possível afirmar que a área da saúde animal/veterinária tem se tornando um promissor campo de atuação para futuras pesquisas a serem desenvolvidas, uma vez que é um mercado que mobiliza bastante fomento.

A seguir, ainda sobre os artigos científicos levantados, temos uma prevalência da aplicabilidade das NEs como potenciais antibióticos, anticancerígenos, antifúngicos e antiparasitários. Quando observadas de um outro ângulo, podemos resumir as 5 principais aplicabilidades das NEOEs, como citotóxicas, que são aquelas desenvolvidas objetivando a destruição de células com potencial patogênico, seja cancerígena ou parasitária, conforme representado na figura 7.

Figura 7: Quantitativo das aplicações encontradas nos artigos científicos levantados.



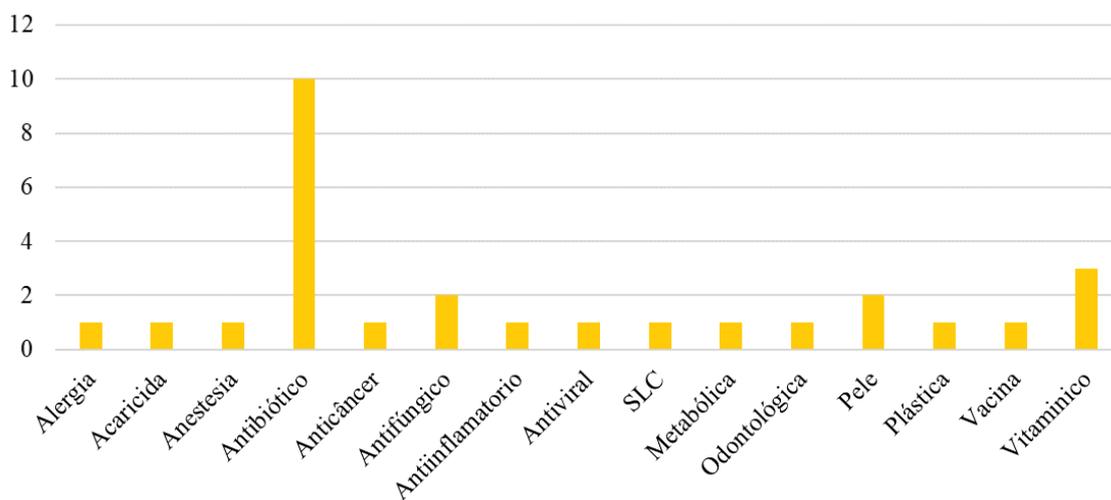
SLC: Sistema de Liberação Controlada; NI: Não Informado

Fonte: Desenvolvido pelos autores.

Tais dados podem ser um reflexo do potencial citotóxico dos óleos essenciais. No vegetal, o óleo essencial possui a função de proteger a planta contra patógenos (fungos, bactérias, vírus

e até predadores), ou seja, naturalmente esses óleos possuem uma capacidade citotóxica, o que corrobora com os resultados das pesquisas que exploram essa capacidade, acarretando em uma intensa aplicação dessas substâncias em nanoemulsões com potencial antibiótico, anticarcinogênico e antiparasitário [13]. Resultados semelhantes são encontrados quando analisamos os documentos de patentes, conforme demonstrado na Figura 8. Os maiores resultados são voltados para a classe de antibióticos, vitamínicos e antifúngicos. Com relação a aplicação como vitamínicos, é possível que essa predominância venha justamente pelas características organolépticas marcantes para o processo de degustação (como gostos e cheiros), o que permite que estes óleos garantam todo o processo relacionado à melhora da saúde humana e/ou animal a partir das suas características farmacológicas, e ainda adicionando o fator do sabor, o que pode melhorar a aceitação do produto pelo indivíduo que o consome.

Figura 8: Quantitativo das aplicações encontradas nos documentos de patentes levantados.



SLC: Sistema de Liberação Controlada

Fonte: Desenvolvido pelos autores.

8.5. Óleos essenciais utilizados para a produção das nanoemulsões

Quando analisamos quais óleos essenciais foram escolhidos pelos autores dos artigos e patentes, conseguimos observar que não há uma constante ou correlação exata para esta variável, no qual diferentes plantas foram utilizadas para as mais diversas aplicabilidades. Essa relação encontra-se representada na tabela 6. Alguns documentos também citaram a necessidade da adição de um segundo, terceiro ou quarto óleo essencial em sua formulação. É importante ressaltar que algumas patentes não determinaram o óleo utilizado, deixando apenas

a possibilidade de óleos, com isso, não foi possível monitorar com exatidão todos os óleos utilizados para o presente monitoramento.

Tabela 6: Óleos essenciais primários, secundários, terciários e quaternários utilizados, e suas respectivas aplicabilidades.

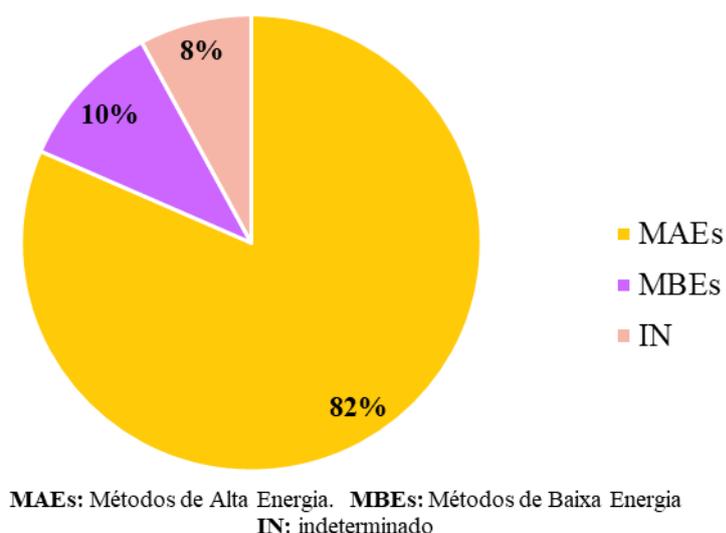
ÓLEO 1	ÓLEO 2	ÓLEO 3	ÓLEO 4	APLICABILIDADE
<i>Achyrocline satureioides</i>	-	-	-	Antiprotozoário
<i>Acorus tatarinowii</i>	-	-	-	Isquemia
<i>Aeollanthus suaveolens</i>	-	-	-	Anestésico
<i>Alhagi maurorum</i>	-	-	-	Antibiótico
<i>Allium sativum L.</i>	-	-	-	Acaricida
<i>Anethum Graveolens</i>	-	-	-	Anticâncer; Antioxidante
<i>Aniba canelilla</i>	-	-	-	Antiinflamatório
<i>Apium graveolens</i>	-	-	-	Anticâncer
<i>Aquilaria sinensis</i>	-	-	-	Dermatite
<i>Arachis hypogaea</i>	-	-	-	Anticâncer
<i>Araucaria heterophylla</i>	-	-	-	Antiinflamatório
<i>Artemisia annua L.</i>	-	-	-	Antibiótico
<i>Azadirachta indica</i>	-	-	-	Anticâncer
<i>Backhousia citriodora</i>	-	-	-	Antibiótico
<i>Brucea javanica</i>	-	-	-	Anticâncer
<i>C. cyminum L.</i>	-	-	-	Hepatoprotetor
<i>Camellia sinensis</i>	-	-	-	Antifúngico
<i>Cannabis sativa L.</i>	-	-	-	Antiinflamatório
<i>Carapa guaianensis</i>	<i>Schinus molle L.</i>	-	-	Antibiótico
<i>Carum Carvi</i>	-	-	-	Anticâncer
<i>Carvacrol</i>	-	-	-	Doenças Neurodegenerativas; Imunomodulatório
<i>Casearia sylvestris</i>	-	-	-	Antiviral
<i>Cedrela fissilis</i>	-	-	-	Antioxidante e Antimicrobiano
<i>Chrysopogon zizanioides</i>	-	-	-	Vasodilatador
<i>Cinnamomum camphor;</i> <i>Cinnamomum litseifolium;</i> <i>Cinnamomum verum;</i> <i>Cinnamomum zeylanicum;</i> <i>Cinnamomum spp</i>	<i>Syzygium aromaticum;</i> <i>Mentha piperita</i>	<i>Mentha piperita;</i> <i>Lavandula angustifolia</i>	<i>Thymus vulgaris L</i>	Anticâncer; Antiinflamatório; Antihiperglicêmico; Antibiótico; Antihelmíntico; Antiprotozoário; Liberação de medicamentos; Metatóblica
<i>Citrus aurantiu;</i> <i>Citrus bergamia;</i> <i>Citrus limon;</i> <i>Citrus sinensis</i>	<i>Pimpinella anisum;</i> <i>Eucalyptus globulus</i>	<i>Mentha piperita</i>	-	Anticâncer; Antibiótico; Antifúngico; Antihelmíntico; Antihiperlipídico; Antioxidante
<i>Cleome viscosa</i>	-	-	-	Antifúngico; Antibiótico
<i>Cocos nucifera</i>	<i>Xanthomonas campestris</i>	<i>Citrus limon</i>	-	Anticâncer; Antibiótico; Hipergimentação
<i>Copaifera langsdorffii;</i> <i>Copaifera multijuga</i> <i>Cuminum cyminum</i>	-	-	-	Antifúngico; Antiinflamatório; Antiprotozoário
<i>Curcuma longa;</i> <i>Curcuma zedoria</i>	<i>Cymbopogon citratus</i>	-	-	Anticâncer e Antimicrobiana Antioxidante; Doenças Neurodegenerativas; Liberação de Medicamentos
<i>Cymbopogon citratus;</i> <i>Cymbopogon densiflorus;</i> <i>Cymbopogon flexuosus</i>	-	-	-	Antihelmíntico; Antibiótico
<i>Drimys angustifolia</i>	<i>D. brasiliensis</i>	-	-	Anticâncer
<i>Elettaria cardamomum Maton</i>	-	-	-	Antibiótico

<i>Eucalyptus citriodor;</i> <i>Eucalyptus globulus;</i> <i>Eucalyptus staigeriana</i>	-	-	-	Antibiótico; Antihelmíntico; Antiprotozoário; Cicatrização;
<i>Eugenia caryophyllata</i>	-	-	-	Dermatite
<i>Foeniculum vulgare</i>	-	-	-	Antidiabético, Hepatoprotetor
<i>Forsythiae Fructus</i>	-	-	-	Antibiótico
<i>Gaultheria fragrantissima</i>	-	-	-	Antiviral e Antibacteriano
<i>Hyptis pectinata</i>	-	-	-	Analgésico; Anestésico
<i>Lavandula angustifoli;</i> <i>Lavandula spica</i>	<i>L. latifolia;</i> <i>Rosmarinus</i> <i>Officinalis</i>	-	-	Anticâncer, Antioxidante, Antihelmíntico, Antibiótico e Antifúngico
<i>Linum usitatissimum</i>	-	-	-	Anticâncer
<i>Lippia sidoides</i>	-	-	-	Antiinflamatório
<i>Lychnophora pinaster</i>	-	-	-	Antibiótico
<i>Massoia aromática</i>	-	-	-	Imunomodulatório, Anticâncer e Antimicrobiano
<i>Matricaria chamomilla</i>	<i>Allium sativum</i>	-	-	Antibiótico, Hepatoprotetor; Anticâncer
<i>Melaleuca alternifolia</i>	<i>Citrus verum;</i> <i>Adansonia sp.</i>	<i>Copaifera</i> <i>langsdorffii</i>	-	Antiacne; Antifúngico; Antiprotozoário; Antihelmíntico; Antibiótico; Antibiótico; Cicatrização; Hepatoprotetor
<i>Mentha piperita; Mentha</i> <i>spicata</i>	<i>Camellia sinensi;</i> <i>Rosmarinus officinalis</i>	-	-	Antihipertensivo; Antibiótico; Osteoartrite; Anticâncer; Antifúngico
<i>Minthostachys verticillata</i>	-	-	-	Antibiótico
<i>Myristica fragrans</i>	-	-	-	Inseticida
<i>Nectandra grandiflora</i>	-	-	-	Anestésico
<i>Nigella sativa L</i>	-	-	-	Anticâncer
<i>Ocimum basilicum; Ocimum</i> <i>gratissimum; Origanum genus</i>	-	-	-	Antibiótico; Antioxidante; Anticâncer; Doenças sistêmicas
<i>Pelargonium graveolens</i>	-	-	-	Antiprotozoário, Antiinflamatório
<i>Pilocarpus spicatus</i>	-	-	-	Acaricida
<i>Pinus koraiensis</i>	-	-	-	Anticâncer
<i>Piper hispidinervum</i>	-	-	-	Antiprotozoário;
<i>Piper aduncum</i>	-	-	-	Antiacaricida
<i>Plectranthus vettiveroides</i>	-	-	-	Vasorelaxante
<i>Plukenetia volubilis L.</i>	-	-	-	Antioxidante
<i>Pogostemon cablin</i>	-	-	-	Antiprotozoário
<i>Pterodon emarginatus</i>	-	-	-	Antihelmíntico
<i>Rosmarinus officinalis</i>	-	-	-	Antiinflamatório
<i>Saccocalyx satireioides</i>	-	-	-	Anticâncer e Antioxidante
<i>Salvia officinalis</i>	-	-	-	Anticâncer
<i>Satureja hortensi;</i> <i>Satureja khuzestanica;</i> <i>Satureja montana</i>	-	-	-	Antihelmíntico; Anticâncer e Antibiótico
<i>Syzygium aromaticum</i>	<i>Cymbopogon citratus;</i> <i>Cinnamomum ssp.</i>	<i>Thymus</i> <i>vulgaris</i>	<i>Mentha</i> <i>piperita</i>	Antifúngico; Antiinflamatório; Antibiótico; Antiprotozoário; Cicatrização; Dermatite
<i>Tetragastris catuaba</i>	-	-	-	Antibiótico
<i>Thymus daenensis;</i> <i>Thymus vulgaris</i>	<i>Syzygium aromaticum</i>	-	-	Antibiótico; Antifúngico
<i>Vitex negundo L.</i> <i>Vitis vinifera</i>	-	-	-	Antioxidante e Antimicrobiano Plástica
<i>Xylopiya ochrantha Mart</i>	-	-	-	Moluscicida
<i>Zataria multiflora</i>	<i>Mentha piperita</i>	-	-	Anticâncer; Antihelmíntico; Antibiótico; Anticâncer

8.6. Metodologia utilizada na produção das nanoemulsões

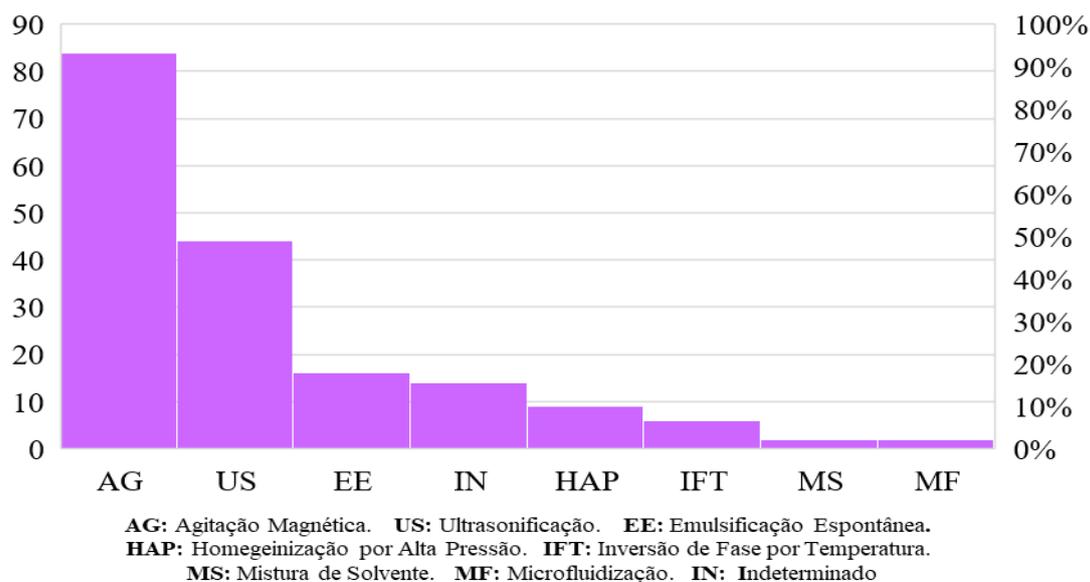
Conforme demonstrado nas figuras 9 e 10, os resultados apontam uma predominância de 82% dos métodos de alta energia (MAEs), com ênfase nos métodos de agitação magnética (AG) e ultrasonificação (US). Já as metodologias de baixa energia (MBEs), ocuparam um total de 10% nos documentos levantados, sendo a Emulsificação Espontânea (EE) a mais utilizada para esta classificação. É importante ressaltar que alguns artigos e patentes, apesar de descreverem um produto, não deixaram claro ou sequer citaram a metodologia utilizada para o desenvolvimento da NEOE, o que totalizou em um total de 8% de documentos com metodologia desconhecidas.

Figura 9: Percentual da classificação geral das metodologias utilizadas na produção das NEOEs.



Fonte: Desenvolvido pelos autores.

Figura 10: Quantitativo da predominância das metodologias utilizadas para a produção das NEOEs.



Fonte: Desenvolvido pelos autores.

O método de escolha para a produção da NEOEs, é de extrema importância, uma vez que este tem grande influência sobre o tamanho, características físico-químicas e farmacológicas dessas formulações. MAEs são empregadas nas formulações de NEOEs, ou de qualquer outro tipo de NE, quando se objetiva uma diminuição brusca do tamanho da vesícula. Isso acontece pois as MAEs transmitem, para o sistema nanométrico em formação, quantidades de energia relevantes o suficiente para interferir na estruturação do sistema, diminuindo seu tamanho. Tais metodologias são amplamente utilizadas quando a viscosidade das substâncias utilizadas são altas ou intermediárias [8]. Contudo, os óleos essenciais possuem uma baixa viscosidade, o que favorece a diminuição intensa das vesículas nanoométricas.

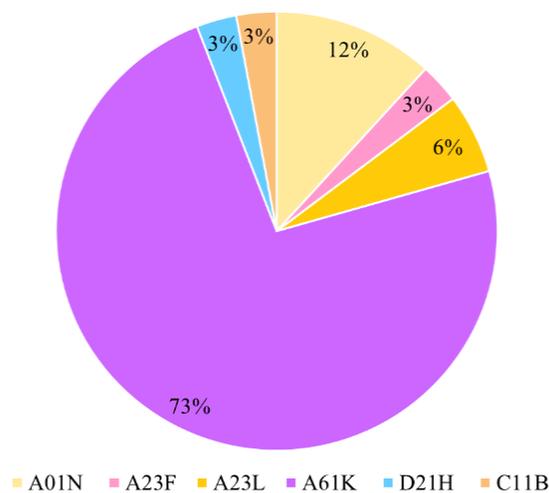
Dentre as MAEs, as mais citadas foram AG e US, por serem muito eficientes no processo de redução do tamanho das vesículas, e provavelmente, pela facilidade técnica em adquirir os equipamentos que realizam esse tipo de metodologia quando comparado a outros. As metodologias por agitação utilizam as forças de cisalhamento, colisão e agitação para a formação das suas vesículas. Nesse processo, os produtos podem ser submetidos a agitação magnética, ou até mesmo à máquinas com motores que proporcionarão as energias citadas, o que contribui para uma diminuição satisfatória do tamanho das vesículas. Já as metodologias por ultrasonificação utilizam banhos de ultrassom para gerar uma energia de cavitação, onde as ondas sonoras são amplificadas e direcionadas para a dispersão, o que diminui o tamanho das vesículas [8]. Já sobre as MBEs, a mais citada foi a Emulsificação Espontânea. Nessa metodologia, leva-se em consideração todas as variáveis físico-químicas dos produtos

utilizados no processo de formulação, isso por que a energia utilizada para a formação das nanovesículas será a energia química liberada a partir das interações entre essas substâncias. É uma metodologia que apesar de requerer um maior cuidado e atenção para sua utilização da forma correta, dispensa a utilização de equipamentos que a depender do contexto, torna-se inacessível para alguns pesquisadores.

8.7. Prevalência do Código IPC.

O código IPC (Código Internacional de Patentes), define a classificação de um documento de patente a depender do produto/processo que está sendo protegido. A figura 11 demonstra os resultados obtidos.

Figura 11: Percentual de prevalência do código internacional de patentes nos documentos obtidos.



Fonte: Desenvolvido pelos autores.

Os dados encontrados são referentes aos seguintes produtos:

- **A01N:** Corresponde a patentes que descrevem métodos ou produtos destinados à preservação de corpos humanos, de animais ou de plantas, podendo englobar também produtos de uso odontológico ou médico que previnem a proliferação de organismos indesejáveis;
- **A23F:** Corresponde a patentes que descrevem café; chá; seus substitutos; fabricação, preparação ou infusão da mesma;
- **A23L:** Corresponde a patentes que descrevem alimentos, produtos alimentícios ou bebidas não alcoólicas, com suas modificações nutritivas alteradas;

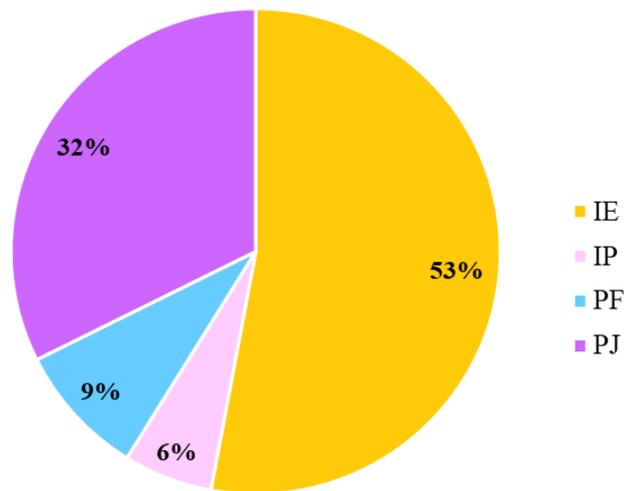
- **A61K:** Corresponde a patentes que descrevem dispositivos ou métodos especialmente adaptados para colocar produtos farmacêuticos em formas físicas ou de administração específicas;
- **C11B:** Corresponde a patentes que descrevem produtos ou métodos relacionados a extração de materiais resíduos, refinando ou conservando gorduras, substâncias gordas como óleos, gorduras, ceras, óleos essenciais e perfumes;
- **D21H:** Corresponde a patentes que descrevem produtos ou métodos relacionados composições de polpa; impregnação ou revestimento de papel.

Como podemos observar, apesar da intensa classificação das patentes analisadas ser voltada para a parte médica (A61K), elas também podem ser classificadas em outros códigos que não possuem ligação com a parte médica, mas que na prática possuem aplicação médica. A exemplo das patentes de código A23F e A23L, que, nesse estudo, corresponderam a patentes alimentícias, mas que objetivam uma suplementação vitamínica, sendo aplicável a medicina humana e veterinária.

8.8. Perfil dos depositantes de patentes

Conforme representado na figura 12, com relação ao tipo de depositante para o quantitativo de patentes adquiridas, obtivemos uma prevalência de instituições de ensino (IE) e de pessoas jurídicas (PJ). Ou seja, as instituições de ensino são as que mais detém patentes de NEOEs, com um total de 53% do percentual total, enquanto empresas privadas possuem 32%, indicando que empresas privadas não estão tão interessadas em desenvolver produtos voltados para a área, o que abre uma janela de possibilidade para outras instituições de desenvolverem produtos desse tipo e com isso conquistar ainda mais o mercado de NEOEs.

Figura 12: Análise do perfil dos depositantes de patentes.



IE: Insituições de Ensino. IP: Insituições de Pesquisa.
PF: Pessoa Física. PJ: Pessoa jurídica.

Fonte: Desenvolvido pelos autores.

09. CONCLUSÃO

Conforme demonstrado, a produção de NEOEs é pouco explorada sob a forma de patente, uma vez que achamos 153 artigos e apenas 34 patentes, ou seja, os produtos são desenvolvidos, mas não são protegidos com tanta intensidade como poderiam, o que prejudica de forma direta o desenvolvimento científico-tecnológico da nação e os pesquisadores que as desenvolvem. Isto é, ao não proteger seu produto ou processo, além de prejudicar o país, o pesquisador está involuntariamente retirando uma possibilidade de retorno financeiro para o si. Com isso, faz-se necessário que estes busquem maior conhecimento na área de proteção intelectual, garantindo não só seus direitos sobre sua produção, mas também contribuindo de forma direta com o desenvolvimento da nação.

Apesar de não ser um país com participação tão grande na exploração e comercialização de óleos essenciais nativos, o Brasil se encontra em uma ótima posição dentro das variáveis analisadas, se tornando não só o país com maior número de publicação para cada tipo de documento, mas também o único país que publicou em ambas as áreas (Humana e Veterinária). Isso coloca o país como referência de desenvolvimento e proteção de NEOEs, fortalecendo o potencial inventivo do país na área e abrindo possibilidades de investimento.

As NEOEs são mais desenvolvidas visando sua aplicabilidade para a saúde humana, isso torna a medicina veterinária um campo inexplorado para aplicação dessas formulações, o que

permite aos pesquisadores e/ou desenvolvedores uma maior liberdade para investigar outras aplicabilidades e desenvolver diferentes produtos, expandindo o campo. Vale ressaltar que por ser uma parte pouco explorada, e também por ser uma área que tende cada vez mais a mover uma quantidade maior de investimento, as NEOEs se tornam produtos promissores economicamente e farmacologicamente. Levando em consideração que as pessoas jurídicas, ou seja, as indústrias, não são as maiores detentoras das tecnologias de NEOEs, e sim as instituições de ensino. É possível que tal fato seja oportuno para quem desenvolve NEOEs, uma vez que por não ser uma área tão competitiva, conforme relatado, encontra-se um maior espaço para desenvolvimento dessas tecnologias sem tanta pressão mercadológica pelo produto.

As maiores subclassificações quanto à aplicação das NEOEs se concentram no tratamento de patologias causadas por agentes patogênicos que possuem um corpo celular. Enquanto que as patologias sistêmicas, como hipertensão, doenças endócrinas, doenças metabólicas, e patologias metabólicas agudas, são pouco exploradas, o que abre um leque de possibilidades científicas e tecnológicas com potencial revolucionário para os pesquisadores da área. Contudo, apesar da prevalência na área da saúde humana, um artigo e/ou patente pode ser aplicado a veterinária, como por exemplo: Uma NEOEs com potencial antibiótico desenvolvida para a medicina humana. Se o patógeno também acomete animais, por que não utiliza-lo na medicina veterinária? Tal tipo de proposta, é possível, contudo, são necessárias maiores investigações farmacológicas e fisiológicas para a compreensão definitiva dos fatores que poderiam vir intervir nesses cenários.

10. REFERÊNCIAS

[1]. RESEARCH AND MARKET. **Global nanotechnology market outlook 2024**. Disponível em: <https://www.researchandmarkets.com/reports/4536705/global-nanotechnology-market-outlook-2018-2024>. Acessado em: 15 de outubro de 2021.

[2]. KOHLERT, C., RENSEN, I., MARZ, R., SCHINDLER, G., GRAEFE, E., VEIT, M. Bioavailability and Pharmacokinetics of natural volatile terpenes in animal and **humans**. **Planta Medica**. v. 66. p. 495-505, 2000.

[3]. KOROLEVA, M. Y., YURTOV, E. V. Nanoemulsions: the properties, methods of preparation and promising applications. **Russian Chemical Reviews**. v. 81, n.1, p. 21–43, 2012.

- [4]. YUKUYAMA, M. N.; GHISLENI, D. D. M.; PINTO, T. J. A.; BOU-CHACRA, N. A. Nanoemulsion: process selection and application in cosmetics - a review. **International Journal of Cosmetic Science**. v. 38, n. 1, p. 13–24, 2016.
- [5]. GUTIERREZ, J.M., GONZALEZ, C., MAESTRO, A., SOLE, I., PEY, C.M., NOLLA, J. Nano-emulsions: new applications and optimization of their preparation. **Curr. Opin. Colloid Interface Sci**. v. 13, p. 245–251, 2008.
- [6]. ASHAOLU, T. J. Nanoemulsions for health, food, and cosmetics: a review. **Environmental Chemistry Letters**. v.19, p. 3381–3395, 2021.
- [7]. AZMI, N. A. N., ELGHARBAWY, A. A. M., MOTLAGH, S. R., SAMSUDIN, N., SALLEH H. M. Nanoemulsions: factory for food, pharmaceutical and cosmetics. **Processes**. v. 7, n. 9, p.617, 2019.
- [8]. JAFARI, S. M., MCCLEMENTS, D. J. Nanoemulsions: Formulation, applications, and characterization. **Academic Press**. 2018.
- [9]. SINGH, Y., MEHER, J. G., RAVAL, K., KHAN, F. A., CHAURASIA, M., JAIN N. K., CHOURASIA, M. K. Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 252, p. 28–49, 2017.
- [10]. GARCÍA-MÁRQUEZ, E., HIGUERA-CIAPARA, I., ESPINOSA-ANDREWS, H. Design of fish oil-in-water nanoemulsion by microfluidization. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**. v. 40, p. 87-91, 2017.
- [11]. HU, X. B., TANG, T. T., LI, Y. J., WU, J. Y., WANG, J. M., LIU, X. Y., XIANG, D. X. Phospholipid complex based nanoemulsion system for oral insulin delivery: preparation, in vitro, and in vivo evaluations. **International journal of nanomedicine**. v. 14, p. 3055, 2019.
- [12]. SUGUMAR, S., CLARKE, S. K., NIRMALA, M. J., TYAGI, B. K., MUKHERJEE, A., CHANDRASEKARAN, N. Nanoemulsion of eucalyptus oil and its larvicidal activity against *Culex quinquefasciatus*. **Bulletin of entomological research**. v. 104, n. 3, p. 393-402, 2014.

- [13]. BUTNARIU, M., SARAC, I. Essential Oils from Plants. **Journal of Biotechnology and Biomedical Science**. v. 1, n. 4, p. 35-43, 2018.
- [14]. PAVONI, L.; PERINELLI, D.R.; BONACUCINA, G.; CESPI, M.; PALMIERI, G.F. An Overview of Micro- and Nanoemulsions as Vehicles for Essential Oils: Formulation, Preparation and Stability. **Nanomaterials**. v.10, n.1, p.135, 2020.
- [15]. FERREIRA, A. A., GUIMARÃES, E. R., CONTADOR, J. C. Patente como instrumento competitivo e como fonte de informação tecnológica. **Gestão & Produção**. v. 16, n. 2, p. 209-221, 2009.
- [16]. OECD/Eurostat (2018), Oslo Manual 2018: Guidelines for Collecting, Reporting and Using Data on Innovation, 4th Edition, The Measurement of Scientific, Technological and Innovation Activities, OECD Publishing, Paris/Eurostat, Luxembourg, <https://doi.org/10.1787/9789264304604-en>.
- [17]. RIBEIRO, L.; PAIVA, L. B.; LOUREIRO, I. Monitoramento tecnológico: um estudo sobre as patentes depositadas no Brasil entre 2006 e 2008. **Congresso Interno Inmetro**. Rio de Janeiro. 2010.
- [18]. FLORA DO BRASIL 2020. **Jardim Botânico do Rio de Janeiro**. Disponível em: < <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/> >. Acesso em: 07 out. 2021.
- [19]. BIODIVERSIDADE BRASILEIRA. **Ministério do Meio Ambiente** < <https://antigo.mma.gov.br/biodiversidade/biodiversidade-brasileira.html>>. Acesso em: 07 out. 2021.
- [20]. NATIONAL MEDICINAL PLANTS BOARD. Ministry of AYUSH, Government of India. < <https://nmpb.nic.in/content/introduction> > Acesso em: 01 nov. 2021.
- [21]. SHARAFZADEH, S., & ALIZADEH, O. Some medicinal plants cultivated in Iran. **J Appl Pharm Sci**. v. 2, n. 1, p. 134-137, 2012.

[22]. WIPO. Innovation Perseveres: International Patent Filings via WIPO Continued to Grow in 2020 **Despite COVID-19 Pandemic**. 2020. Disponível em: https://www.wipo.int/pressroom/en/articles/2021/article_0002.html. Acessado em: 19/09/2020.

[23]. MYERS, K.R., THAM, W.Y., YIN, Y. et al. Unequal effects of the COVID-19 pandemic on scientists. **Nat Hum Behav**. v. 4, p. 880–883, 2020.

[24]. SILVA, R. C. S., et l. Synthesis, characterization and antibiofilm/antimicrobial activity of nanoemulsions containing Tetragastris catuaba (Burseraceae) essential oil against disease-causing pathogens. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, 2021.

[25]. LOPES, L.B. Listeriose: encefalites nos animais domésticos. **PUBVET**. v. 4, n. 7, Ed. 112, Art. 753, 2010.

[26]. NATERCIA, Flávia. Saúde animal: Brasil já é o segundo maior produtor de insumos. **Inovação Uniemp**. v. 2, n. 3, 2006 .

[27]. Setor de saúde animal registra crescimento de 16,5% em 2020. **SINDAN**. Disponível em <<https://www.sindan.org.br/noticias/setor-de-saude-animal-registra-crescimento-de-165-em-2020/>>. Acesso em: 31 out. 2021.

[28]. BARBIERI, C., BORSOTTO, P. Essential oils: market and legislation. **Potential of essential oils**, p. 107-127, 2018.

[29]. AZAMBUJA, J. Produção e extração de óleos essenciais em pequenas propriedades rurais. 2012. **Monografia (Especialização em MBA em gestão do agronegócio)** – Departamento de Economia Rural e Extensão, Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2012.