INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

ERICA DA SILVA SOUZA LOPES

MONITORAMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO NO SETOR SAÚDE: TESTES PARA TRIAGEM LABORATORIAL DO VÍRUS DA HEPATITE B EM HEMOTERAPIA

Rio de Janeiro

2011

Erica da Silva Souza Lopes

MONITORAMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO NO SETOR SAÚDE: TESTES PARA TRIAGEM LABORATORIAL DO VÍRUS DA HEPATITE B EM HEMOTERAPIA

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Propriedade Intelectual e Inovação, da Academia de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento - Coordenação de Programas de Pós-Graduação e Pesquisa, Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Propriedade Intelectual e Inovação.

Orientador: Eduardo Winter.

Rio de Janeiro

2011

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Economista Cláudio Treiguer - INPI

L864m Lopes, Erica da Silva Souza.
Monitoramento científico e tecnológico no setor saúde: testes para triagem laboratorial do vírus da hepatite B em hemoterapia / Erica da Silva Souza Lopes. --- 2011.

296 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Propriedade Intelectual e Inovação) — Academia de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento, Coordenação de Programas de Pós-Graduação e Pesquisa, Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, Rio de Janeiro, 2011.

Orientador: Eduardo Winter.

1. Propriedade intelectual. 2.Inovação. 3. Saúde.
I. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (Brasil). II. Título.

CDU: 615:5/6(81)

MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA E COMÉRCIO EXTERIOR
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
DIRETORIA DE COOPERAÇÃO PARA O DESENVOLVIMENTO
ACADEMIA DE PROPRIEDADE INTELECTUAL, INOVAÇÃO E DESENVOLVIMENTO
COORDENAÇÃO DE PROGRAMAS DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO PROFISSIONAL EM PROPRIEDADE INTELECUTAL E INOVAÇÃO
PRAÇA MAUÁ, 07 – 10º ANDAR – CENTRO – CEP 20081-900
Tels.: 21 2139-3868/3056

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO Nº 017/11

Aos vinte e três dias do mês de setembro de 2011, no horário de 14:00 às 15:30 horas, foi realizada, na cidade do Rio de Janeiro, na sala 1013 do 10º andar da Praça Mauá, nº. 07, a defesa pública da dissertação de mestrado profissional de **Erica da Silva Souza Lopes**, intitulada "**MONITORAMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO NO SETOR SAÚDE: TESTES PARA TRIAGEM LABORATORIAL DO VÍRUS DA HEPATITE B EM HEMOTERAPIA**".

A Banca Examinadora, constituída pelo(a) professor(a) orientador(a) Dr. Eduardo Winter (INPI), e pelos doutores Adelaide Maria de Souza Antunes (INPI) e Ana Flávia Belchior de Andrade (Polícia Civil do Distrito Federal) emitiu o seguinte parecer:

Resultado final:

(X) Aprovado(a)

( ) Aprovado(a), devendo atender às recomendações dos membros da Banca

( ) Reprovado(a)

Considerações:

A aluna foi considerada aprovada pela banca, sendo seu trabalho recomendado para publicação, visto a grande qualidade da pesquisa.

Eu, Eduardo Winter, orientador da dissertação, lavrei a presente Ata que segue por mim assinada e pelos demais membros da Banca Examinadora.

Eduardo Winter

Prof(a).Orientador(a)

Adelaide Maria de Souza Antunes

1º Examinador – Adelaide Maria de Souza Antunes

2º Examinador – Ana Flávia Belchior de Andrade

À minha mãe, Vera.
À minha amiga, Uli.
Ao meu amado, Anderson.
Ao meu orientador, Eduardo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a meu pai, Eldo, e minha mãe, Vera, sem os quais eu não existiria, por todo o apoio oferecido ao longo de mais esta etapa.

Agradeço a meu amado, Anderson, cujo apoio e amor foram fundamentais na conclusão deste trabalho.

Agradeço a meu irmão, Thiago, pelo carinho.

Agradeço a Káthia, Pezé e Ágatha, pela presença constante e pelos presentes inesperados.

Agradeço a Uliana, pela melhor amizade do mundo, cumplicidade e apoio incondicionais ao longo de toda a jornada.

Agradeço a Patrícia e Amanda, minhas irmãs de alma.

Agradeço ao Marcio, por sempre me fazer gargalhar, quando nada mais o faria.

Agradeço a Camille, Sabrina e Luana pelo apoio constante.

Agradeço a Milo, Gabriel, Isadora, Alex, Nicolas, Kamau, Wladmir e Dalilah meus filhos felinos inseparáveis, pelo carinho e por todos os momentos lúdicos.

Agradeço a Eduardo, meu orientador, por me ajudar a trilhar o caminho, lançando luz sobre as trevas, instilando a confiança e auxiliando a superar todos os obstáculos.

Agradeço a Dra. Tereza, por sempre permitir o abrir das portas rumo ao conhecimento.

E, finalmente, agradeço ao Universo que, através de seus caminhos misteriosos e intrincados, põe todas as coisas em seu devido lugar.

A todos vocês,

Muito obrigada!

RESUMO

Atualmente, aproximadamente 45% da população mundial vive em áreas de alta endemicidade para o vírus da hepatite B (VHB), que é descrito como a principal causa de doença crônica associada à transfusão. No Brasil, desde 1993, a triagem de doadores de sangue para a infecção pelo VHB tornou-se obrigatória. O VHB, em sua evolução natural, pode vir a seguir caminhos bem específicos em diferentes etnias e grupos populacionais, devido às constantes mutações no genoma viral e ao isolamento geográfico de alguns genótipos encontrados. O Brasil, por possuir uma rica diversidade de etnias, algumas delas existentes apenas em território nacional, pode estar sujeito ao aparecimento de variantes virais específicas de seu território. A possível existência dessas variantes singulares circulando em território nacional, se não for levada em conta na elaboração dos kits de reagentes para diagnóstico, pode expor ao risco de contaminação pelo VHB a parcela da população que precise, mesmo que esporadicamente, de transfusão sanguínea. No Brasil, podem ser encontrados os genótipos A, D e F, sendo este último característico de populações ameríndias da América do Sul. Os métodos de detecção da hepatite B envolvem tanto o imunodiagnóstico quanto o diagnóstico molecular. Tais métodos, em geral, não levam em consideração a variabilidade genética viral, havendo a possibilidade de não detecção de variantes específicas que ocorram em território brasileiro. Os objetivos desse estudo são mapear as tecnologias disponíveis para o diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite B; levantar as variantes virais de hepatite B circulantes em território nacional; investigar a existência de informação científica e tecnológica, no que concerne aos métodos de diagnóstico para hepatite B, e sua adequação à realidade da rotina transfusional brasileira; e estabelecer mais uma alternativa metodológica para a realização de levantamento de dados em C&T voltada para os profissionais da área de saúde. Para avaliar essas questões, será utilizada, nesse trabalho uma metodologia que permita que se conjuguem informações de cunho científico, encontradas em artigos científicos, e informações de teor tecnológico, que podem ser obtidas através da recuperação de documentos de patentes. Essas informações, em conjunto com dados de mercado, de registro de kits e de prevalência de casos confirmados da doença, permitirão delimitar o atual panorama nacional em termos de avanços na detecção do VHB, e de seu principal marcador sorológico – o HBsAg, no contexto da triagem de doenças transmissíveis em hemoterapia. Os dados obtidos neste trabalho mostram a incipiente participação do Brasil no mercado internacional de reagentes para diagnóstico. Além disso, revela o baixo conteúdo tecnológico dos kits para a detecção da hepatite B disponibilizados por empresas brasileiras em território nacional, apesar do aumento do número de casos confirmados ano a ano e do volume crescente de compras destes produtos por parte do governo – responsável pela manutenção das condições de saúde da população. Esse quadro pode ser um reflexo do pequeno número de artigos científicos e documentos de patentes brasileiros versando sobre o tema o que, somado ao irrisório número de depósitos de documentos de patentes no Brasil, reflete a baixa capacitação tecnológica dos atores nacionais. As informações levantadas neste trabalho mostram que ainda muito pouco é sabido a respeito das particularidades dos genótipos virais característicos do território nacional, como o genótipo F, o que pode se refletir na não cobertura viral na população de doadores de sangue – com conseqüências diretas na segurança transfusional. O desenvolvimento deste setor requer o monitoramento constante através da atualização de dados, de forma a antever possíveis mudanças e futuras oportunidades de crescimento, o que destaca a importância da abordagem metodológica empregada neste trabalho.

Palavras-chave: Propriedade Intelectual, Inovação, Saúde, Hemoterapia, Hepatite B.

ABSTRACT

Currently, approximately 45% of world population lives in areas of high endemicity for hepatitis B virus (HBV), which is described as the leading cause of transfusion-related chronic disease. In Brazil, since 1993, screening of blood donors for HBV infection became mandatory. The natural evolution of HBV may follow very specific directions in different ethnic groups and populations, due to constant changes in the viral genome and to the geographic isolation of some genotypes. Brazil, which has a rich diversity of ethnic groups, some of them existing only on national territory, may be subject to the emergence of viral variants specific to the national territory. The possible existence of these unique variants circulating in the country, if not taken into account in the preparation of kits of reagents for diagnosis, can expose to the risk of HBV infection the portion of the population in need, even occasionally, of blood transfusion. In Brazil, genotypes A, D and F can be found, the latter being characteristic of Amerindian populations in South America. The methods of detection of hepatitis B include the molecular diagnosis and immunodiagnostic. Such methods generally do not take into account the viral genetic variability, with the possibility of non-detection of specific variants that occur in Brazilian territory. The objectives of this study are to map the technologies available for the diagnosis of hepatitis B infection; raise the hepatitis B virus variants circulating in the national territory; investigate the existence of scientific and technological information, with respect to diagnostic methods for hepatitis B, and their suitability to Brazilian transfusion routine; and establish an alternative methodology to perform data collection on S & T focused on the health professionals. To assess these issues, will be used in this work a methodology that allows the combination of information of a scientific nature, found in scientific articles, and technology content information, which can be obtained through the retrieval of patent documents. These information, together with market data, registration kits and prevalence of confirmed cases, will help to define the current national landscape in terms of advances in the detection of HBV, and its main serological marker - HBsAg, in the context of the screening for transmissible diseases in transfusion medicine. The data from this study show the incipient participation of Brazil in the international market of diagnostic reagents, in addition to revealing the low technological content of the kits for the detection of hepatitis B available by Brazilian companies in the country, despite the increase in the number of confirmed cases year to year and the growing volume of purchases of these products by the government - responsible for maintaining the health of the population. This picture may be a reflection of the small number of Brazilian scientific articles and patent documents dealing on the theme which, coupled with the negligible number of patents registered in Brazil, reflects the low technological capacities of national actors. Information collected in this study also show that very little is known about the particularities of viral genotypes typical of the national territory, as genotype F, which may not be reflected in the viral coverage of blood donors population - with direct consequences on transfusion safety. The development of this sector requires constant monitoring by updating the data in order to anticipate possible changes and future growth opportunities, which highlights the importance of the methodological approach employed in this work.

Keywords: Intelectual Property, Innovation, Health, Hemotherapy, Hepatitis B.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Desenho esquemático do VHB, mostrando a localização de seus principais componentes. Adaptado de Perkins, 2002. Acessado em 10/03/2001. Disponível em http://people.rit.edu/japfaa/infectious.html.....43

Figura 2: Distribuição geográfica de portadores do vírus da hepatite B (indivíduos positivos para o HBsAg) no mundo. Áreas de prevalência moderada a alta destacadas em laranja. Adaptado de International travel and health, Genebra, Suíça, World Health Organization, 2010. Acessado em 10 de março de 2011. Disponível em http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_HepB_ITHRiskMap.png.....50

Figura 3: Prevalência estimada de portadores do vírus da hepatite B (indivíduos positivos para o antígeno HBs ou HBsAg) no mundo. Adaptado de Travelers' health: yellow book, Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, CDC, 2008. Disponível em http://wwwn.cdc.gov/travel/yellowbookch4-HepB.aspx. Acessado em 24 de junho de 2010. 50

Figura 4: Fonte: MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais e IBGE. Casos notificados no SINAN até 31/12/2009. Dados preliminares. Acessível através do site http://www.estadao.com.br/especiais/2010/07/doc_hepatite.pdf (O Estado de São Paulo, 28 de julho de 2010).....52

Figura 5: Desenho esquemático mostrando as principais mutações da proteína S, na alça 2 do determinante "a", algumas descritas no texto. Adaptado de Carman, 1997.....55

Figura 6: Proporção, por região, entre os três principais genótipos do VHB encontrados em solo brasileiro. Fonte Adaptado de Mello et al. *apud* Araujo, N. M., 2008. 59

Figura 7: Perfil dos marcadores sorológicos no curso da forma aguda da infecção pelo VHB. (Extraído de Manual técnico para a investigação da transmissão de doenças pelo sangue, Série A. Normas e Manuais Técnicos, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília, DF, 2004). 63

Figura 8: Perfil dos marcadores sorológicos no curso da forma crônica da infecção pelo VHB. (Extraído de Manual técnico para a investigação da transmissão de doenças pelo sangue, Série A. Normas e Manuais Técnicos, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília, DF, 2004). 63

Figura 9: Esquema com o contexto político-institucional do Complexo Industrial da Saúde. Adaptado de Gadelha, Quental e Fialho, 2003. 72

Figura 10: Esquema com uma caracterização geral do Complexo Industrial da Saúde, com destaque para o posicionamento do segmento de reativos para diagnóstico. Adaptado de Gadelha, 2003. 74

Figura 11: Esquema mostrando os constituintes do Sistema Nacional de Inovação em Saúde. Adaptado de Gadelha, Quental e Fialho2003. 74

Figura 12: A reação de PCR. A síntese do DNA alvo é feita pela DNA polimerase através dos iniciadores que pareiam em regiões definidas, através de ligações de hidrogênio. Fonte: Rossetti, M. L.; da Silva, C. M. D. e Samá, J. J., 2006. 85

Figura 13: Detalhamento da reação de PCR. A quantidade do DNA alvo duplica a cada ciclo. O DNA é, primeiramente, desnaturado e, então, ocorre o anelamento dos iniciadores. A DNA polimerase faz a síntese a partir dos iniciadores, tendo outra fita de DNA como molde. Essas três etapas se repetem a cada ciclo. Após vários ciclos, a população predominante de

moléculas de DNA possui tamanho específico, determinado pela distância entre os iniciadores. Fonte: Rossetti, M. L.; da Silva, C. M. D. e Samá, J. J., 2006. 86

Figura 14: Histórico de desenvolvimento de tecnologias para diagnóstico. Adaptado da apresentação de Andrew Sheperd no seminário "Painel de especialistas em reagentes para diagnóstico" - Projeto Inovação em Saúde - Fiocruz - Setembro de 2003. (Sheperd, A., 2003 *apud* Medeiros, M. Z., 2004).....87

Figura 15: Site do Radar Comercial. Acessível em http://www.radarcomercial.desenvolvimento.gov.br/radar/.....103

Figura 16: Site do Radar Comercial após *login* de usuário. No *menu* esquerdo, está localizado o item "Radar país" e o subitem "Análise por país".....103

Figura 17: Guia "País", site do Radar Comercial.....104

Figura 18: Guia "Localizar produtos", contendo campo para inserção de palavra-chave para recuperação do código SH 382200 – Reagentes de diagnóstico ou de laboratório, em qualquer suporte ou preparados.....105

Figura 19: Figura com resultados de países fornecedores mundiais de reagentes para diagnóstico. Gerada a partir do site Radar Comercial.....105

Figura 20: Figura com resultados de países compradores mundiais de reagentes para diagnóstico. Gerada a partir do site Radar Comercial.....106

Figura 21: Site ALICEWeb. Acessível em http://aliceweb.desenvolvimento.gov.br/. 106

Figura 22: Site ALICEWeb após *login*, com *menu* esquerdo de consultas.....107

Figura 23: Interface de busca de dados de importações do site ALICEWeb. 107

Figura 24: Interface de busca de dados de importações do site ALICEWeb, com o NCM 382200.90 – outs. Reagentes de diagnóstico ou de laboratório. 108

Figura 25: Janela de resultados da busca de importações de reagentes para diagnóstico do site ALICEWeb. 109

Figura 26: Site do IBGE. Acessível em http://www.ibge.gov.br/home/. 110

Figura 27: Item "*Download*", subitem "Estatística", no *menu* superior da página inicial do site do IBGE. 110

Figura 28: Janela "Estatística", contendo os dados da produção industrial anual, que incluem dados de produção industrial e de vendas no período entre 1996 e 2009. 111

Figura 29: Site da ANVISA. Disponível em www.anvisa.gov.br. 112

Figura 30: Site da ANVISA, com item "Consulta produtos". 112

Figura 31: Item "Consulta a bancos de dados", subitem "Produtos para a saúde" no site da ANVISA. 113

Figura 32: Item "Consulta a bancos de dados", subitem "Pesquisa de produtos para saúde registrados" no site da ANVISA. 113

Figura 33: Interface "Consulta de produto", na área "Produtos para saúde" do site da ANVISA. 114

Figura 34: Busca realizada na interface "Consulta de produto", na área "Produtos para saúde" do site da ANVISA. 115

Figura 35: Resultados da busca no site da ANVISA. 115

Figura 36: Detalhe de produto oriundo dos resultados da busca no site da ANVISA, com todas as informações que podem ser recuperadas. 116

Figura 37: Site do DATASUS. Disponível em www.datasus.gov.br. 117

Figura 38: Item "Informações de Saúde" do *menu* esquerdo, do site do DATASUS. 117

Figura 39: Subitem "Epidemiológicas e morbidade" do *menu* esquerdo, do site do DATASUS. 118

Figura 40: Site do SINAN. Acessível em http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/index.php. 118

Figura 41: Subitem "Tabulação de dados", no site do SINAN. 119

Figura 42: Opção da página de tabulação do SINAN "a partir de 2007 (todos os agravos).120

Figura 43: Página do TABNET para recuperação de dados epidemiológicos sobre hepatites virais, no item SINAN. 120

Figura 44: Seleção dos parâmetros para a busca de informações no TABNET - SINAN para hepatites virais. No campo "Linha" foi selecionada a opção "UF Residência"; no campo "Períodos Disponíveis" foi selecionado, como exemplo, o ano de 2001. 121

Figura 45: Continuação da seleção dos parâmetros para a busca de informações no TABNET - SINAN para hepatites virais. Como último campo selecionado para se efetuar a busca, foi marcada a opção "Vírus B", no campo "Class. Etiológica". 121

Figura 46: Subitem "Assistência à saúde" do *menu* esquerdo, do site do DATASUS. 122

Figura 47: Subitem "Assistência à saúde" do *menu* esquerdo, do site do DATASUS, opções "Produção ambulatorial – de 1994 a 2007" e "Brasil por região e Unidade da Federação". . 123

Figura 48: Tela do Tabnet para busca de dados de produção ambulatorial. 125

Figura 49: Seleção dos parâmetros para a busca de informações no TABNET - Produção ambulatorial do SUS. No campo “Linha” foi selecionada a opção “Região/UF”; no campo “Períodos Disponíveis” foi selecionado, como exemplo, o ano de 2007; e, no campo “Proced. Após 10/99”, foram selecionados os códigos de procedimentos ambulatoriais do SUS relacionados a kits para diagnóstico da hepatite B. 125

Figura 50: Seleção dos parâmetros para a busca de informações no TABNET - Produção ambulatorial do SUS. No campo “Linha” foi selecionada a opção “Região/UF”; no campo “Períodos Disponíveis” foi selecionado, como exemplo, o ano de 2008; e, no campo “Procedimento”, foram selecionados os códigos de procedimentos ambulatoriais do SUS relacionados a kits para diagnóstico da hepatite B. 126

Figura 51: Página inicial da *PubMed*®. Acessível em http://www.ncbi.nlm.nih.gov/*PubMed*/. 133

Figura 52: Interface de busca avançada da base de dados *PubMed*®. 134

Figura 53: Buscas efetuadas para o levantamento dos dados na temática deste estudo. 136

Figura 54: Resultado da busca realizada na base *PubMed*®. 136

Figura 55: Pagina inicial do Portal de periódicos da CAPES. Acessível em www.periodicos.capes.gov.br/ 147

Figura 56: Acesso à *Derwent Innovations Index*SM a partir do Portal de periódicos da CAPES. 147

Figura 57: Página inicial da *Derwent Innovations Index*SM 148

Figura 58: Interface de busca avançada da *Derwent Innovations Index*SM. 148

Figura 59: Buscas realizadas na base de dados *Derwent Innovations Index*SM na temática deste estudo. 149

Figura 60: Resultado da busca realizada na *Derwent Innovations Index*SM. 150

Figura 61: Casos confirmados, para cada 100.000 indivíduos, de hepatite B (casos confirmados) no Brasil. Atualizado, a partir dos dados deste trabalho, através do site http://www.estadao.com.br/especiais/2010/07/doc_hepatite.pdf (O Estado de São Paulo, 28 de julho de 2010). Casos notificados no SINAN até 09/02/2011. Elaboração própria. 174

Figura 62: Desenho esquemático ilustrando o polimorfismo de nucleotídeo único. Fonte: http://www.mdsupport.org/library/genetics.html. 246

Figura 63: Representação esquemática da ligação de moléculas às microesferas, da obtenção de diferentes fluorescências nas microesferas e de sua avaliação simultânea em microarranjos líquidos. Fonte: MARQUES, 2009. Acessível em: http://www.fiocruz.br/ccs/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=2727&sid=9. 248

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Principais atores no fornecimento de reagentes para diagnóstico, no escopo deste estudo, no mercado internacional entre 2001 e 2009. Atenção ao detalhamento da trajetória brasileira no inserto. Fonte: Radar Comercial. Elaboração própria. 154

Gráfico 2: Principais atores no fornecimento de reagentes para diagnóstico, dentro do escopo deste trabalho, no mercado internacional no ano de 2009. Fonte: Radar Comercial. Elaboração própria.....155

Gráfico 3: Principais atores na compra de reagentes para diagnóstico, nas categorias abrangendo o escopo deste trabalho, no mercado internacional entre 2001 e 2009. Atenção ao detalhamento da trajetória brasileira no inserto. Fonte: Radar Comercial. Elaboração própria. 156

Gráfico 4: Principais atores na compra de reagentes para diagnóstico, no escopo deste trabalho, no mercado internacional no ano de 2009. Fonte: Radar Comercial. Elaboração própria.....156

Gráfico 5: Balança comercial brasileira em reativos para diagnóstico, dentro do escopo deste trabalho, entre os anos de 2001 e 2009. Fonte: ALICEWeb. Elaboração própria.....161

Gráfico 6: Plataformas tecnológicas utilizadas nos kits diagnósticos disponíveis para comercialização em território nacional. Não representam dados de vendas. Fonte: ANVISA. Elaboração própria.....165

Gráfico 7: Países de origem dos kits disponíveis para comercialização no Brasil. Não representam dados de vendas. Fonte: ANVISA. Elaboração própria.....167

Gráfico 8: Participação percentual de cada país em kits diagnósticos disponíveis no mercado nacional. Não representam dados de vendas. Fonte ANVISA. Elaboração própria. 168

Gráfico 9: Países com oferta de kits por plataforma tecnológica no mercado nacional. Não representam dados de vendas. Fonte: ANVISA. Elaboração própria. 169

Gráfico 10: Quantidade de reativos para diagnóstico registrados no Brasil por empresa de origem. Empresas assinaladas com * são brasileiras. Empresa assinalada com *1 possui um kit oriundo de sucursal brasileira de empresa francesa (Biomerieux). Não representam dados de vendas. Fonte: ANVISA. Elaboração própria. 170

Gráfico 11: Número de empresas com kits diagnósticos disponíveis para comercialização no Brasil por país. Não representam dados de vendas. Fonte: ANVISA. Elaboração própria....171

Gráfico 12: Casos confirmados por Unidade da Federação, no período de 2001 a 2009. Fonte: DATASUS.....173

Gráfico 13: Valores, em reais, em kits para a detecção do HBsAg/ 1000 habitantes, adquiridos pelo governo no período de 2001 a 2009, no Brasil e por Unidade da Federação. Fonte: DATASUS. Elaboração própria. 176

Gráfico 14: Quantidade de kits para a detecção do HBsAg/ 1000 habitantes, adquiridos pelo governo no período de 2001 a 2009, no Brasil e por Unidade da Federação. Fonte: DATASUS. Elaboração própria. 177

Gráfico 15: Artigos científicos sobre o tema desta dissertação ao longo do tempo. Fonte: *PubMed*®. Elaboração própria. 178

Gráfico 16: Artigos científicos acerca do tema deste trabalho por país de origem da pesquisa. Fonte: *PubMed*®. Elaboração própria. 179

Gráfico 17: Número de publicações dos países líderes entre 1979 e 2011. Fonte: *PubMed*®. Elaboração própria. 181

Gráfico 18: Instituições/ empresas líderes, e seus respectivos países de origem, em geração de artigos científicos no escopo desta dissertação. Fonte: *PubMed*®. Elaboração própria. 182

Gráfico 19: Autores líderes, e seus respectivos países de origem, em geração de artigos científicos no escopo desta dissertação. Fonte: *PubMed*®. Elaboração própria. 183

Gráfico 20: Autores participantes na geração de artigos científicos brasileiros no escopo desta dissertação. Fonte: *PubMed*®. Elaboração própria. 185

Gráfico 21: Classificação dos artigos científicos segundo seu escopo. Fonte: *PubMed*®. Elaboração própria. 187

Gráfico 22: Classificação dos artigos científicos segundo o tipo de pesquisa. Fonte: *PubMed*®. Elaboração própria. 187

Gráfico 23: Classificação dos artigos científicos segundo o tema da pesquisa. Fonte: *PubMed*®. Elaboração própria. 189

Gráfico 24: Documentos de patentes sobre o tema desta dissertação ao longo do tempo. Dados do período entre 1975 e 2009. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria. 197

Gráfico 25: Patentes acerca do tema deste trabalho por país de origem da pesquisa. Dados do período entre 1975 e 2009. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria. 199

Gráfico 26: Número de documentos de patentes dos países líderes entre 1979 e 2011. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria. 200

Gráfico 27: Documentos de patentes depositados no Brasil, China e Estados Unidos, do total de documentos recuperados. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria. 202

Gráfico 28: Instituições/ empresas líderes, e seus respectivos países de origem, em geração de documentos de patentes no escopo desta dissertação. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria. 206

Gráfico 29: Principais inventores, e seus respectivos países de origem, em geração de documentos de patentes no escopo desta dissertação. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria. 208

Gráfico 30: Classificação dos documentos de patentes segundo seu escopo. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria. 209

Gráfico 31: Classificação dos documentos de patentes segundo o tipo de reivindicação. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria. 210

Gráfico 32: Classificação dos documentos de patentes segundo a tecnologia abordada. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria. 212

Gráfico 33: Subclasses da CIP dos documentos de patentes recuperados. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria. 214

Gráfico 34: Grupos da CIP dos documentos de patentes recuperadas. Foram apresentados apenas os grupos com, no mínimo, duas ocorrências. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria. 216

Gráfico 35: Subgrupos da CIP dos documentos de patentes recuperadas. Foram apresentados apenas os subgrupos com, no mínimo, duas ocorrências. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria. 218

Gráfico 36: Documentos de patentes depositados via PCT do total de documentos recuperados. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria. 223

Gráfico 37: Número de artigos científicos e de documentos de patentes citados nos relatórios de busca preliminar de documentos de patentes depositados via PCT do total de documentos recuperados. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria. 223

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Janela imunológica aproximada para as doenças de testagem obrigatória em serviços de hemoterapia no Brasil, com destaque para a hepatite B, e considerando as diferenças entre as plataformas tecnológicas disponíveis. (Adaptado de Manual técnico para a investigação da transmissão de doenças pelo sangue, Série A. Normas e Manuais Técnicos, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília, DF, 2004). 66

Quadro 2: Distribuição das infecções e/ou doenças com triagem laboratorial normatizada, de acordo com o ano de publicação da norma específica, com destaque para a hepatite B. Adaptado e atualizado a partir do Manual Técnico para Investigação da Transmissão de Doenças pelo Sangue, Série A: Normas e manuais técnicos, Ministério da Saúde, Brasília, DF, 2004. 67

Quadro 3: Resumo das principais características de desempenho dos reagentes para diagnóstico disponíveis atualmente no mercado. Adaptado de Medeiros, M. Z., 2004, dissertação de mestrado. 82

Quadro 4: Estratégia de busca para a recuperação de artigos na temática do estudo através da base de dados *PubMed*®. Elaboração própria. 135

Quadro 5: Representação do universo de busca recuperado através dos operadores booleanos utilizados no estudo. Elaboração própria. 135

Quadro 6: Estratégia de busca empregada na base de dados *Derwent Innovations Index*SM para a recuperação de documentos de patentes na temática deste estudo. 144

Quadro 7: Saldo da balança comercial brasileira em reativos para diagnóstico, no escopo deste trabalho, entre 2001 e 2009 e valores totais acumulados nesse período. Fonte: AliceWeb. Elaboração própria. 162

Quadro 8: Produção e vendas dos produtos industriais, das classes de atividades 2499.0080 (2001-2007) e 2099.2190 (2008-2009), produto "Reagentes de diagnóstico ou de laboratório" no Brasil. Fonte IBGE. Elaboração própria. 164

Quadro 9: Métodos para análise de SNPs – Polimorfismos de nucleotídeo único. Adaptado de (Landgreen, 1998) 247

Quadro 10: Panorama geral dos resultados do levantamento de kits diagnósticos disponíveis no mercado brasileiro a partir do site da ANVISA. 256

Quadro 11: Panorama geral dos resultados da busca de artigos científicos a partir da *Pubmed*®. 269

Quadro 12: Panorama geral dos resultados da busca de documentos de patentes a partir da *DII*. 288

Quadro 13: Nomenclatura oficial para aminoácidos. Adaptado de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk22379/table/a304/?report=objectonly. 290

Quadro 14: Países cobertos pela base de dados *PubMed*®. Acessível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7249/. 294

Quadro 15: Países cobertos pela base de dados *Derwent Innovations Index*SM. Acessível em: http://images.isiknowledge.com/WOKRS410B4/help/DII/hcodes_country.html, apenas para assinantes ou através do portal da CAPES. 295

Quadro 16: Alguns países e sua matéria patenteável em produtos e processos biotecnológicos, Adaptado de Mayerhoff, Z. D. V. L., 2007. 296

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Distribuição global dos genótipos do VHB. Adaptado de Kay e Zoulim *apud* Araujo, N. M., 2008.....58

Tabela 2: Exemplos de símbolo completo da Classificação Internacional de Patentes. Elaboração própria.....143

LISTA DE SIGLAS

ALICEWeb - Sistema de Análise das Informações de Comércio Exterior via Internet.

ALT - Alanina Transaminase.

Anti-HBc - Anticorpo contra o antígeno "*core*" do vírus da hepatite B.

Anti-HBc IgG- Anticorpo da classe G contra o antígeno "*core*" do vírus da hepatite B.

Anti-HBc IgM- Anticorpo da classe M contra o antígeno "*core*" do vírus da hepatite B.

Anti-HBe - Anticorpo contra o antígeno "*e*" do vírus da hepatite B.

Anti-HBs - Anticorpo contra o antígeno "*s*" do vírus da hepatite B.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

AST - Aspartato Transaminase.

CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de nível Superior.

CIP - Classificação Internacional de Patentes.

Ciplan - Comissão interministerial de planejamento.

CIS - Complexo Industrial da Saúde.

CNH - Comissão Nacional de Hemoterapia.

DATASUS - Banco de dados do Sistema Único de Saúde.

DII - Derwent Innovations Index.

DNA - Ácido desoxirribonucléico.

DWPI - Derwent World Patents Index.

EIE - Enzimaimunoensaio.

ELISA - Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.

ENSP - Escola Nacional de Saúde Pública.

EPO - European Patent Office.

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz.

FLink - Frequency weighted links.

GIPI - Grupo Interministerial de Propriedade Intelectual

HBcAg - Antígeno "*core*" do vírus da hepatite B.

HBeAg - Antígeno "*e*" do vírus da hepatite B.

HBsAg - Antígeno "*s*" do vírus da hepatite B.

HTTP - Hyper Text Transfer Protocol

IgG - Imunoglobulina da classe G.

IgM - Imunoglobulina da classe M.

INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

ISR - International Search Report

MDIC - Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior.

MEDLARS - Medical Literature Analysis and Retrieval System.

MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System online.

MEIA - Microparticle Enzyme Immunoassay.

MERCOSUL - Mercado Comum do Sul.

MeSH - Medical Subject Headings.

MS - Ministério da Saúde.

NAT - Nucleic Acid Testing.

NCBI - National Center for Biotechnology Information.

NCM - Nomenclatura Comum do MERCOSUL.

NLM - National Library of Medicine.

OCDE - Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico.

OMPI - Organização Mundial da Propriedade Intelectual.

PCR - Polimerase Chain Reaction.

PCT - Patent Cooperation Treaty.

PI - Propriedade industrial.

PubMed - Public Medline.

RDC - Resolução da diretoria colegiada.

RNA - Ácido ribonucléico.

SH - Sistema Harmonizado.

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação.

SNPs - Single Nucleotide Polimorphisms.

SUS - Sistema Único de Saúde.

Tabnet - Tabulação de dados *online* do DATASUS.

TGO - Transaminase Glutâmica Oxalacética.

TGP - Transaminase Glutâmica Pirúvica.

USPTO - United States Patent and Trademark Office.

UV - Ultravioleta.

VHB - Vírus da hepatite B.

VHB-DNA - Material genético do vírus da hepatite B.

HCV - Vírus da hepatite C.

HIV - Vírus da imunodeficiência humana.

HTLV - Vírus linfotrópico de células T humanas.

TRIPS - Trade-Related aspects of Intellectual Property Rights.

UF - Unidade da Federação.

WHO - World Health Organization.

WIPO - World Intelectual Property Organization.

WWW - World Wide Web.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO **32**

1.1 Objetivos 34

Objetivo Geral 34

Objetivos Específicos 34

1.2 Referencial Teórico 35

1.3 Estrutura do estudo 40

2. A HEPATITE B **43**

2.1 Epidemiologia 45

2.1.1 Transmissão 46

2.2 Distribuição Geográfica 49

2.2.1 No Mundo 49

2.2.2 No Brasil 51

2.3 Mutações 52

2.4 Variabilidade genética 55

2.4.1 Subtipos 55

2.4.2 Genótipos 56

2.4.2.1 Distribuição dos genótipos do VHB 57

2.4.2.2 Genótipos do VHB no Brasil 58

2.5 Diagnóstico Laboratorial 60

2.5.1 Imunodiagnóstico 61

2.5.2 Diagnóstico molecular 64

2.6 Triagem laboratorial do VHB em hemoterapia no Brasil 65

3.MERCADO DE REATIVOS PARA DIAGNÓSTICO LABORATORIAL 69

3.1 Sistema Nacional de Inovação em Saúde 69

3.2 Reativos para diagnóstico laboratorial 75

3.2.1 Tecnologias disponíveis no mercado 81

4. INFORMAÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA EM SAÚDE 88

4.1 Prospecção tecnológica 88

4.1.1 Monitoramento tecnológico e inteligência competitiva 89

4.2 Artigo científico: fonte primária de informação científica 92

4.3 Documentos de patentes como fonte de informação tecnológica 94

5. METODOLOGIA 102

5.1 Mercado internacional de reagentes para diagnóstico 102

5.2 Mercado nacional de reagentes para diagnóstico 109

5.3 Reativos para diagnóstico disponíveis no mercado nacional 111

5.4 A hepatite B no cenário nacional 116

5.4.1 Levantamento da taxa de detecção do VHB no Brasil e por região 116

5.4.2 Aquisição governamental de kits diagnósticos para hepatite B 122

5.5 Avaliação da C&T em reativos para diagnóstico da hepatite B 126

5.5.1 Seleção da base de dados de artigos científicos: *PubMed*® 126

5.5.2 Seleção da Base de dados de patentes: *Derwent Innovations Index*sm 131

5.6 Definição da estratégia de busca 133

5.6.1 Artigos científicos 133

5.6.1.1 Estruturação dos dados 137

5.6.2 Documentos de patentes 139

5.6.2.1 Estruturação dos dados 150

6. RESULTADOS E DISCUSSÕES 153

6.1 Mercado internacional de reagentes para diagnóstico 153

6.2 Mercado nacional de reagentes para diagnóstico 163

6.3 Reativos para diagnóstico disponíveis no mercado nacional 164

6.4 A hepatite B no cenário nacional 172

6.4.1 Levantamento da taxa de detecção do VHB no Brasil por região 172

6.4.2 Aquisição governamental de kits para hepatite B (HBsAg) 175

6.5 Avaliação do desenvolvimento científico 177

6.5.1 Evolução 177

6.5.2 Pesquisa 181

6.5.3 Informação científica 186

6.6 Avaliação do desenvolvimento tecnológico 196

6.6.1 Evolução 197

6.6.2 Desenvolvimento 205

6.6.3 Informação tecnológica 208

CONCLUSÕES E ESTRATÉGIAS 225

PERSPECTIVAS FUTURAS 234

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 235

APÊNDICES 246

ANEXOS 289

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, aproximadamente 45% da população mundial vive em áreas de alta endemicidade para o vírus da hepatite B (VHB) (Yu et al., 2000). No Brasil a prevalência do VHB depende da região. A maior prevalência é encontrada na região amazônica, e vai decrescendo na medida em que se avança em direção ao sul do país (Brasil, 2004a).

Durante muitos anos, o VHB foi descrito como a principal causa de doença crônica associada à transfusão (Chattopadhyay et al., 2005). Entretanto, desde 1993, a triagem de doadores de sangue para a infecção pelo VHB tornou-se obrigatória no Brasil (Gonçales Junior, 1998).

Neste contexto, é importante analisar se os kits utilizados para a detecção da infecção pelo VHB nos serviços de hemoterapia e institutos de pesquisa brasileiros são efetivos para a detecção da infecção pelo VHB, frente à realidade transfusional brasileira, já que não existe procedimento transfusional isento de risco transfusional infeccioso (Brasil, 2004a).

Isso se deve à existência do fenômeno de janela imunológica e à constante evolução natural do VHB e de outros vírus, que podem vir a seguir caminhos bem específicos em diferentes etnias e grupos populacionais. Isso ocorre devido ao isolamento geográfico dos genótipos encontrados, alguns deles considerados exóticos, como o E e o F, este último encontrado em território nacional e presente em populações de ameríndios (De Castro, 2001; Weber, 2005 e 2006; Mello *et al*, 2007).

O Brasil, por possuir uma rica diversidade de etnias, algumas delas existentes apenas em território nacional, pode estar sujeito ao aparecimento de variantes virais específicas de seu território. A possível existência dessas variantes singulares circulando em território nacional, se não for levada em conta na elaboração dos kits de reagentes para diagnóstico

comerciais, pode expor ao risco de contaminação pelo VHB a parcela da população que necessita, mesmo que esporadicamente, de transfusão sanguínea.

A hepatite B, inflamação do fígado causada por uma infecção pelo Vírus da Hepatite B (VHB), é um problema de saúde pública importante, existindo em todo mundo, aproximadamente, 350 milhões de portadores do vírus (WHO, fact sheet 204, 2008).

O VHB possui grande variabilidade genética, dividindo-se em oito genótipos distintos, que possuem ocorrência geográfica específica (Okamoto et al., 1988; Norder et al., 1992a, 1992b, 1993, 2004; Naumann et al., 1993; Stuvyer et al., 2000; Arauz-Ruiz et al., 2002).

Os métodos de detecção da hepatite B envolvem tanto o imunodiagnóstico quanto testes moleculares (Hepatites virais: o Brasil está atento, Ministério da Saúde, 2008). Tais métodos, em geral, não levam em consideração a variabilidade genética viral, havendo a possibilidade de não detecção de variantes específicas que ocorram em território brasileiro.

Nesse contexto, o levantamento de dados referentes à informação tecnológica no setor é fundamental para que se possa avaliar os reais avanços no que diz respeito à detecção diagnóstica de variantes virais do VHB.

Em um primeiro nível, se faz necessário avaliar o patamar atual do conhecimento científico sobre o tema, através da busca e levantamento de artigos científicos na área e da análise das informações neles contidas, considerando o tratamento dado às variantes virais circulantes em território nacional.

Num segundo momento, é de fundamental importância a recuperação de dados oriundos de documentos de patentes, pois é nesse tipo de documento que se costuma encontrar a maior parte de toda a informação tecnológica em um dado setor industrial, e o setor de reativos para o diagnóstico da hepatite B não representa uma exceção.

Esses dois níveis de informação serão conjugados neste trabalho, com o propósito de delinear o atual panorama em kits de reativos para o diagnóstico da hepatite B voltados ao atendimento da realidade nacional.

1.1 OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Avaliar as características do setor de reativos para diagnóstico voltados à triagem laboratorial do vírus da hepatite B em hemoterapia, bem como fornecer aos profissionais da área de ciência e tecnologia, com ênfase na área da saúde, uma metodologia de análise setorial voltada ao setor da saúde.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar a atual situação brasileira com relação à infecção por hepatite B;

2. Mapear as tecnologias disponíveis para o diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite B por meio do monitoramento tecnológico utilizando documentos de patente e artigos científicos;

3. Levantar as variantes virais de hepatite B circulantes em território brasileiro através de levantamento bibliográfico;

4. Investigar a existência de informação científica e tecnológica, no que concerne aos métodos de diagnóstico para hepatite B, e sua adequação à realidade da rotina transfusional brasileira.

5. Avaliar a atual situação do setor de kits de diagnóstico para Hepatite B, com foco no

estudo das interações entre os principais atores envolvidos no setor;

6. Estabelecer uma alternativa metodológica para a realização de levantamento de dados em C&T voltada para os mais diversos profissionais, com foco na área de saúde, conjugando dados de artigos científicos, dados de documentos de patentes, informações relacionadas à incidência da infecção pelo vírus da Hepatite B e dados do mercado envolvido na produção de kits de diagnóstico para Hepatite B.

1.2 REFERENCIAL TEÓRICO

A atividade de triagem sorológica de doadores encerra a necessidade permanente de monitoramento e levantamento de novas tecnologias em reativos para diagnóstico, com o propósito de aperfeiçoar a detecção de doenças transmissíveis por transfusão sanguínea, proporcionando maior segurança transfusional.

A segurança transfusional só pode ser alcançada através da utilização de metodologias de última geração e de alta sensibilidade, conforme preconizado pela RDC 57[1], gerada a partir da revisão da RDC 153[2], que regulamenta o rol de procedimentos hemoterápicos. Segundo especificado pelo artigo 89 da RDC 57:

> "(...) A cada doação devem ser realizados obrigatoriamente testes laboratoriais de triagem de alta sensibilidade, para detecção de marcadores para as seguintes doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue, segundo critérios determinados neste Regulamento e nas demais normas do Ministério da Saúde: I - Sífilis: 1(um) teste para detecção de anticorpo anti-treponêmico ou não-treponêmico; II - Doença de Chagas: 1 (um) teste para detecção de anticorpo anti-T Cruzi; III - Hepatite B (VHB): 1 (um) teste para detecção do antígeno de superfície

[1] Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA que determina o regulamento sanitário para serviços que desenvolvem atividades relacionadas ao ciclo produtivo do sangue humano e componentes e procedimentos transfusionais, publicada em 16 de dezembro de 2010.

[2] Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA que determina o regulamento técnico para os procedimentos hemoterápicos, incluindo a coleta, o processamento, a testagem, o armazenamento, o transporte, o controle de qualidade e o uso humano de sangue, e seus componentes, obtidos do sangue venoso, do cordão umbilical, da placenta e da medula óssea, publicada em 14 de junho de 2004. Revogada pela RDC 57, em 16/12/2010.

> do vírus da hepatite B (HBsAg) e 1(um) teste para detecção de anticorpo contra o capsídeo do vírus da hepatite B (anti-HBc); IV - Hepatite C: 1 (um) teste para detecção de anticorpo anti-HCV ou para detecção combinada de antígeno/anticorpo; V - HIV 1 e 2: 2(dois) testes em paralelo, sendo 1(um) teste para detecção de anticorpo anti-HIV-1 e 2 (que inclua a detecção do grupo O) e 1(um) teste para detecção combinada de antígeno/anticorpo; VI - HTLV I/II: 1 (um) teste para detecção de anticorpo anti-HTLV I/II; (...).” (Brasil, 2010)

Segundo Freeman (1984), as inovações tecnológicas podem ser classificadas em incrementais, que se constituem em pequenas melhorias sucessivas a que estão submetidos todos os produtos e processos, ou radicais, que consistem na introdução de um produto ou de um processo inteiramente novo, representando uma ruptura com potencial de iniciar uma nova trajetória tecnológica. Ressalta-se que os reativos para diagnóstico empregados na rotina transfusional estão em constante evolução, em conseqüência de inovações – incrementais, preponderantemente, ou radicais.

Tal fato reforça a necessidade de acompanhamento das trajetórias tecnológicas para a garantia da segurança transfusional, principalmente em momentos de transição/ ruptura, quando emerge um novo paradigma tecnológico. Conforme abordagem teórica empregada por autores como Dosi (1982 e 1984) e Gadelha (2007), as tecnologias, analogamente às ciências, assumem a forma de paradigmas – modelos ou padrões para a solução de problemas técnicos baseados em princípios científicos específicos de uma determinada época ou cultura. O paradigma tecnológico em vigor é que vai determinar quais os problemas técnicos realmente relevantes, quais os procedimentos científicos a serem empregados em etapas de pesquisa e quais os parâmetros para determinar possíveis avanços na resolução desses problemas.

Diferente de outros setores da economia, o setor de saúde possui pressões que vão além daquelas exercidas pelo mercado: as provocadas pela evolução natural de vírus, bactérias e outros patógenos, que reforçam a necessidade de constante aprimoramento nos reativos para diagnóstico.

Neste trabalho, será abordada a definição do cenário atual, e de possíveis desdobramentos, no que concerne a métodos/kits para diagnóstico do vírus da hepatite B humana.

A variabilidade genética do VHB é extremamente alta. Mutantes não detectáveis pelos métodos de diagnóstico disponíveis vêm sendo destacados como uma forte preocupação desde o ano de 1997 (Weber, 1997).

Diferentes mecanismos, em nível traducional ou pós-traducional, incluindo alterações conformacionais, mudanças nas interações hidrofóbicas, inserção de resíduos básicos e síntese/secreção reduzida do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) podem ser responsáveis, isoladamente ou em conjunto por esse fato (Weber, 2005 e 2006).

A constante preocupação com o aperfeiçoamento dos métodos de detecção dos vários genótipos do VHB tem incentivado muitas pesquisas mundiais no sentido de melhorar os métodos de imunodiagnóstico já disponíveis ou introduzir métodos utilizando a detecção do VHB-DNA, que, usualmente, mostram-se mais sensíveis, se utilizados em amostras individuais, e são especialmente úteis em casos de hepatite B oculta.

Esta preocupação toma vulto ainda maior quando no contexto do processo de triagem sorológica de doadores de sangue, levando-se em conta que a transfusão de sangue é uma das vias de contaminação pelo VHB mais comuns (Kuhns et al., 2006; Raimondo et al., 2007).

Tem havido interesse crescente na determinação da distribuição geográfica dos vários genótipos, e seus subgenótipos, encontrados em território nacional.

Em 2004, El Khouri revisou o tema, no contexto nacional, destacando a necessidade de introduzir adaptações nas interpretações dos perfis sorológicos encontrados em casos de pacientes com piora no quadro clínico, apesar da negativação do HBsAg, que é um indicador

de cronificação da doença (El Khouri et al., 2004).

Portanto, a prospecção tecnológica, em suas diversas abordagens, se torna uma excelente ferramenta para a avaliação do cenário brasileiro e mundial no que se refere ao desenvolvimento de métodos de diagnóstico para a hepatite B.

Todavia, as diversas técnicas de prospecção tecnológica, apesar de extremamente eficientes para avaliar a evolução tecnológica nos mais diversos setores da atividade humana, vem sendo subutilizadas na rotina de pesquisa dos profissionais das ciências da vida e, mais especificamente, das ciências da saúde.

Como exemplo disso, pode-se citar a revisão da literatura, sob a forma de artigos científicos, que é a principal e, na maioria dos casos, a única fonte de informação científica e tecnológica empregada pelos profissionais da área. Levando-se em conta o fato de que cerca de 70% de toda a informação tecnológica existente pode ser encontrada somente em documentos de patentes (WIPO, 2005), tem-se um imenso manancial de conhecimento que pode estar sendo desconsiderado por grande parte dos pesquisadores em saúde.

Para tentar sanar este problema, se fazem necessárias iniciativas visando apresentar aos pesquisadores da área da saúde os conceitos e principais abordagens da prospecção tecnológica, como o monitoramento tecnológico, para que possam estar familiarizados com mais esta ferramenta de estudo.

Outro fator fundamental é o incentivo ao desenvolvimento, no meio acadêmico, de uma cultura de patentes. O principal objetivo deve ser a implantação, de forma rotineira, de buscas em bases de dados de patentes, como a *Derwent Innovations Index*^{SM}, além de bases de artigos científicos, como a *PubMed*®, para levantamento bibliográfico na produção de monografias, dissertações, teses, artigos científicos e para o desenvolvimento de novas tecnologias.

Mas, do que se trata a prospecção tecnológica?

A prospecção tecnológica designa atividades de prospecção centradas nas mudanças tecnológicas, em mudanças na capacidade funcional ou no tempo e significado de inovação.

Sendo assim, a prospecção tecnológica vem a ser uma das formas de se avaliar o desenvolvimento de uma tecnologia e o caminho que a mesma vai seguir.

As técnicas de prospecção são as mais variadas. Dentre elas encontram-se o monitoramento, análise de tendências, opinião de especialistas, cenários e métodos computacionais.

A prospecção tecnológica visa incorporar informações ao processo de gestão tecnológica, tentando predizer possíveis estados futuros da tecnologia ou condições que afetam sua contribuição para as metas estabelecidas (Zackiewicz, 2000), e envolver os atores em torno desta questão.

Em 1985, Coates definiu o *foresight* (termo em inglês que corresponderia à prospecção tecnológica) como:

> "(...) um processo pelo qual se pode chegar a um entendimento mais completo das forças que moldam o futuro a longo-prazo e que devem ser levadas em consideração na formulação de políticas, planejamento e tomadas de decisão. *Foresight* inclui meios qualitativos e quantitativos para monitorar pistas e indicadores das tendências de desenvolvimento e seu desenrolar. O *foresight* no governo não define políticas, mas pode ajudar as políticas a serem mais apropriadas, mais flexíveis e mais robustas em sua implantação, em tempos e condições que se alteram. *Foresight* é, portanto, próximo a planejamento. Mas não é planejamento, é apenas uma mera etapa no planejamento. (...)" (Coates, 1985; Tradução nossa).

Neste trabalho, através de estudo de caso referente a kits para triagem sorológica do vírus da hepatite B humana, será estruturada, e apresentada, uma metodologia de

levantamento, organização e análise de artigos científicos e de documentos de patentes. Será dado foco à área de saúde, através da técnica de monitoramento com o propósito de destacar a importância de se conjugar fontes primárias de informação científica, como os artigos científicos, a poderosas fontes de informação tecnológica, caso dos documentos de patentes, para se obter um panorama mais completo do atual cenário de desenvolvimento tecnológico em uma dada área do conhecimento.

1.3 ESTRUTURA DO ESTUDO

Neste trabalho, através de levantamento de artigos científicos e de documentos de patentes abordando o tema, serão avaliados o estado atual e as possibilidades de melhorias nos métodos de detecção do VHB utilizados na rotina de triagem sorológica de doadores de sangue.

O objetivo é verificar a adequação desses métodos à detecção de eventuais vírus mutantes oriundos dos genótipos do VHB circulantes na população brasileira, especialmente no que diz respeito ao genótipo F, característico de ameríndios[3]. Com esse propósito, serão analisados trabalhos de pesquisa que estejam sendo desenvolvidos sobre o tema, além de documentos de patentes, contendo produtos e/ou processos que estejam voltados à detecção de mutantes, em especial os derivados de vírus do genótipo F.

Espera-se obter, como conseqüência desse estudo, um aumento na qualidade dos serviços prestados à população atendida pelos bancos de sangue, refletido pela diminuição progressiva do risco transfusional infeccioso.

O capítulo 2 tem, como principal objetivo, situar o leitor na realidade do mercado de

[3] Denominação atribuída aos povos indígenas das Américas.

reativos para diagnóstico, detalhando as especificidades deste setor, dentro do sistema nacional de inovação em saúde e as tecnologias disponíveis. Algumas noções acerca do Sistema Nacional de Inovação em Saúde também serão apresentadas e suas particularidades, destacadas.

A seguir, no capítulo 3, visa-se ao embasamento teórico da metodologia a ser empregada nesse estudo – o monitoramento tecnológico, discutindo suas aplicações e as diversas abordagens possíveis para o levantamento do estado atual de uma dada tecnologia. O papel e a relevância da utilização de artigos científicos, como fontes de informação científica, e de documentos de patentes, como fontes de informação tecnológica, também serão apresentados.

Em seguida, serão apresentadas ao leitor, no capítulo 4, algumas noções a respeito da hepatite B, sendo ressaltada sua relevância epidemiológica, no Brasil e no mundo, além das características de seu agente etiológico – o vírus da hepatite B – e dos métodos de diagnóstico disponíveis na realidade atual visando à sua detecção.

Após todo o embasamento teórico fornecido nos capítulos anteriores, no capítulo 5 é apresentada a abordagem metodológica detalhada utilizada na elaboração desse trabalho. Tal capítulo representa um dos objetivos centrais dessa dissertação, visando servir como mais uma diretriz metodológica para a utilização de bases de dados, de artigos e de documentos de patentes, e de sua análise através do uso da ferramenta de monitoramento, para a recuperação de informações relevantes para pesquisadores, especialmente da área de saúde.

Sucedendo as considerações metodológicas discutidas no capítulo anterior, no capítulo 6 serão relatados, e discutidos com base no referencial teórico introduzido nos cinco primeiros capítulos, os principais resultados obtidos através da metodologia empregada na elaboração dessa dissertação.

E, finalmente, no capítulo Conclusões e estratégias, serão apresentadas ao leitor as principais conclusões geradas a partir dos resultados dessa pesquisa de dissertação.

É esperado que, ao final desse trabalho, os pesquisadores, especialmente os da área da saúde, possam contar com mais essa ferramenta para a obtenção de dados relevantes para orientar pesquisas, e, também, para auxiliar a tomada de decisão e a elaboração de políticas públicas.

2. A HEPATITE B

A hepatite B é definida como uma inflamação do fígado causada por uma infecção pelo VHB, um vírus da família Hepadnaviridae (Figura 1) (Zukerman, 1996, Andrade, 2008).

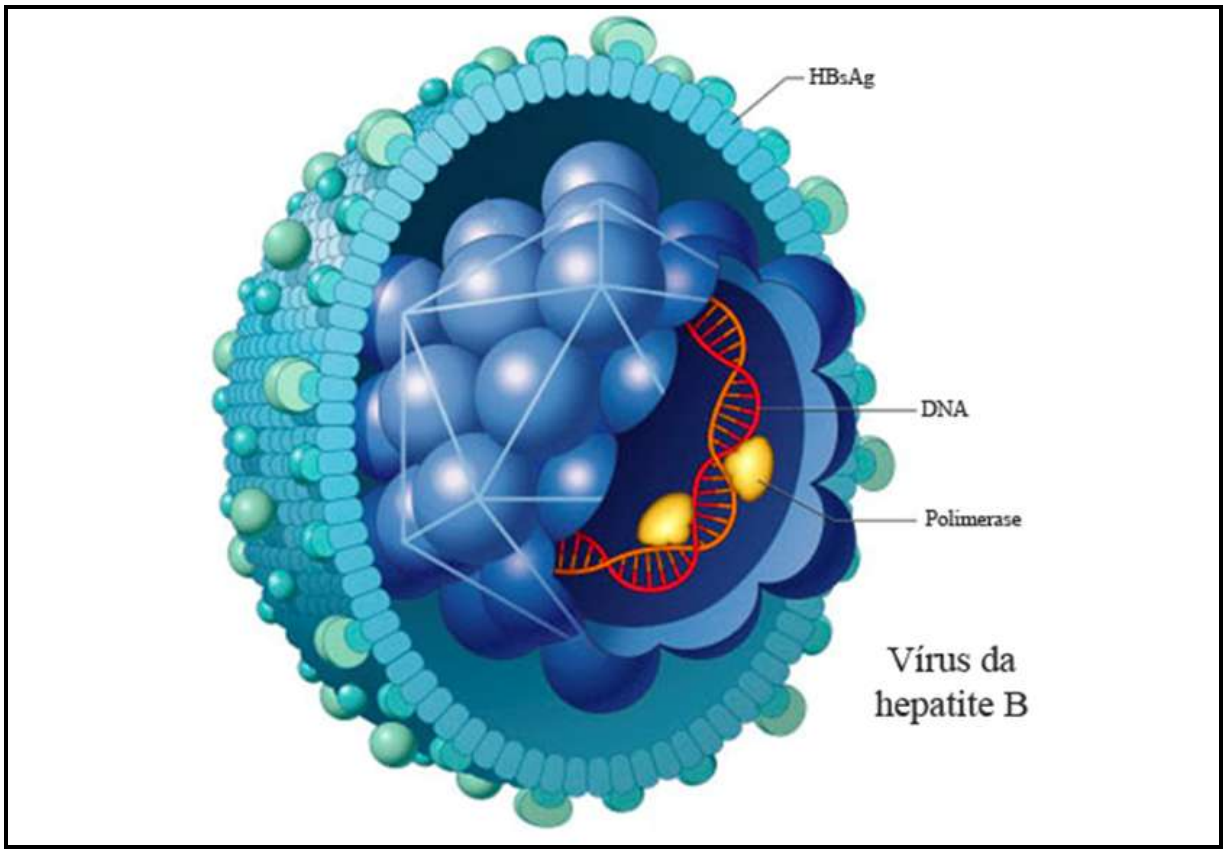


Figura 1: Desenho esquemático do VHB, mostrando a localização de seus principais componentes. Adaptado de Perkins, 2002. Acessado em 10/03/2001. Disponível em http://people.rit.edu/japfaa/infectious.html.

A infecção pelo VHB é responsável por 1,5 milhões de mortes anuais por cirrose e carcinoma hepatocelular, sendo um problema de saúde pública mundial. A incidência da infecção por VHB e sua forma de transmissão variam largamente dependendo da região geográfica e grupos populacionais (WHO, fact sheet 204, 2008).

No ano de 2000, aproximadamente 45% da população mundial vivia em áreas de alta endemicidade para o VHB (>8% da população HBsAg positiva) (Yu et al., 2000).

A doença pode se desenvolver sob duas formas: aguda ou crônica (Andrade, 2008).

Indivíduos infectados podem desenvolver vários sintomas, como na forma aguda, ou podem não apresentar nenhum sintoma da doença. Em ambos os casos, o individuo pode se recuperar completamente da infecção pelo VHB e gerar anticorpos que vão conferir imunidade contra o vírus por toda a vida. Alternativamente, pode desenvolver hepatite crônica, que geralmente permanece sem cura durante toda a vida (WHO/V&B/01.31, 2001) (Andrade, 2008).

O período de incubação em indivíduos que desenvolvem a forma aguda da doença é, geralmente, de três a quatro meses, mas pode variar de seis semanas até seis meses. Os sintomas da doença - falta de apetite, fraqueza, náuseas, vômito, icterícia, urina escura, dores abdominais, dores nas articulações e erupções cutâneas - podem persistir por várias semanas (Andrade, 2008).

É importante ressaltar que de 1 a 2% dos indivíduos que desenvolvem a forma aguda da doença podem vir a óbito em conseqüência de hepatite fulminante.

Indivíduos infectados, que desenvolvem a forma crônica da doença, usualmente levam algumas décadas para começarem a apresentar sintomas (WHO/V&B/01.31, 2001). Dentre aqueles infectados cronicamente com o VHB, acima de 40% podem desenvolver cirrose e carcinoma hepatocelular (Purow e Jacobson, 2003).

Outro dos principais fatores que vão determinar o curso da infecção é a idade em que o indivíduo entra em contato com o VHB (Andrade, 2008).

Das crianças abaixo dos cinco anos de idade que entram em contato com o VHB, cerca de 10% são assintomáticas. Por outro lado, de 80 a 90% das crianças infectadas no primeiro ano de vida e de 30 a 50% das infectadas entre um e quatro anos de idade desenvolvem hepatite crônica.

Já um adulto, ao entrar em contato com o VHB, desenvolve a infecção de forma sintomática de 30 a 50% dos casos, sendo que apenas 2 a 5% desenvolve hepatite B crônica (WHO/V&B/01.31, 2001). Aproximadamente 10% dos adultos com a infecção crônica pelo VHB possuem circulantes na corrente sanguínea as proteínas virais HBsAg e HBeAg e destes, 20% chegam à hepatite crônica ativa (sintomática), com alto risco de desenvolver cirrose e/ou carcinoma hepatocelular.

A soroconversão espontânea para o anti-HBe (anticorpo contra a proteína viral HBeAg) é observada em 5 a 10% destes indivíduos na ausência de qualquer terapia antiviral. O percentual de soroconversão é mais elevado em indivíduos que estejam sendo submetidos à terapia com antivirais, como o interferon, podendo chegar a 30-40%.

É importante ressaltar que, dos portadores do VHB anti-HBe positivos, apenas 3 a 9% desenvolvem hepatite crônica ativa e 1,5% chega até a cirrose.

2.1 EPIDEMIOLOGIA

Como já citado anteriormente, a hepatite B é uma doença provocada pelo vírus da hepatite B (VHB), pertencente à família Hepadnaviridae, com tropismo primário pelo tecido hepático.

A hepatite B apresenta características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais muito semelhantes às outras hepatites virais, mas com algumas importantes peculiaridades.

Sua distribuição é universal, sendo que sua magnitude varia de região para região do globo. No Brasil, também se pode observar uma grande variação regional na prevalência do VHB (Andrade, 2008).

A importância da hepatite B em saúde pública é indiscutível, devido ao grande número de indivíduos atingidos mundialmente e pela possibilidade de severas complicações tanto na forma aguda quanto na crônica.

2.1.1 TRANSMISSÃO

O VHB é transmitido através de perfuração da pele ou pelo contato entre mucosas, sangue contaminado ou outros fluidos corporais.

As maiores concentrações do vírus ocorrem no sangue e em secreções de feridas. Concentrações moderadas do VHB são encontradas no sêmen e no fluido vaginal, e concentrações mais baixas ocorrem na saliva (WHO/V&B/01.31, 2001).

O VHB não é transmitido pelo ar, água ou comida (WHO/V&B/01.31, 2001) e suas principais vias de propagação são: a) perinatal (de mãe para filho); b) de uma criança para outra (através de mordidas e outros ferimentos, em consequência de brigas em creches, escolas, etc.); c) através do compartilhamento de seringas contaminadas; d) através da relação sexual; e e) pela transfusão sanguínea.

A transmissão de mães infectadas com o VHB para seus recém-nascidos é uma das principais fontes de infecção pelo VHB em muitos países. A transmissão perinatal acontece geralmente no momento do nascimento. A transmissão intrauterina é relativamente rara, representando menos de 2% das infecções perinatais na maioria dos estudos. Não há evidência de que o VHB possa ser transmitido através da amamentação.

A disseminação do VHB de criança para criança é responsável pela maioria das infecções por VHB. A transmissão geralmente ocorre em ambientes domésticos, mas também pode ocorrer em creches e nas escolas. Os mecanismos mais prováveis de propagação do

VHB de criança para criança envolvem o contato de feridas na pele, pequenas fissuras na pele ou nas mucosas com sangue ou secreções da pele ferida. O VHB também pode se espalhar por causa do contato com a saliva através de mordidas, ou outras rupturas na pele, e como conseqüência da pré-mastigação de alimentos.

Além disso, o vírus pode propagar-se de objetos inanimados, como toalhas compartilhadas ou escovas de dente, uma vez que pode sobreviver por pelo menos sete dias fora do corpo e pode ser encontrado em quantidades elevadas em objetos, mesmo na ausência de sangue visível (WHO/V&B/01.31, 2001).

A não utilização de seringas descartáveis é uma importante fonte de transmissão do VHB em muitos países. Em muitos países em desenvolvimento, até 50% das injeções são administradas com agulhas e seringas que são reutilizadas sem esterilização. Além disso, uma proporção substancial de injeções terapêuticas, representando cerca de 90% dos cerca de 12.000 milhões injeções administradas a cada ano em todo o mundo, são desnecessárias.

Medicações injetáveis são muitas vezes utilizadas de forma inadequada, e a maioria dos medicamentos constantes dos cuidados primários pode ser administrada por via oral. Práticas como a reutilização de materiais médicos ou odontológicos contaminados, a ausência de práticas adequadas de desinfecção e esterilização de equipamentos e superfícies ambientais, e o uso indevido de frascos de medicação multidosagem também podem resultar na transmissão do VHB e de outros patógenos.

Além disso, a utilização de drogas ilíctas injetáveis é um modo comum de transmissão do VHB em muitos países (WHO/V&B/01.31, 2001).

O VHB é eficientemente transmitido através do contato sexual, o que pode contribuir para uma elevada proporção de novos casos de hepatite B entre adolescentes e adultos em países de prevalência baixa a intermediária.

Em países nos quais a infecção pelo VHB possui alta prevalência, a transmissão sexual tem uma contribuição muito pouco significativa no aumento do número de indivíduos infectados, haja vista que a maioria já é portadora do VHB desde os primeiros anos de vida (WHO/V&B/01.31, 2001).

A transfusão de sangue é uma importante fonte de transmissão do VHB em países onde o fornecimento de sangue ainda não é testado para o HBsAg (WHO/V&B/01.31, 2001).

Nos países em que o suprimento de sangue é testado para o HBsAg, é importante salientar que a transfusão sangüínea é um processo que, mesmo realizado dentro das normas técnicas preconizadas, envolve risco sanitário com a ocorrência potencial de incidentes transfusionais, dentre eles, a contaminação pelo VHB.

Para prevenir o aparecimento e/ou recorrência desses incidentes, torna-se fundamental o monitoramento e a vigilância de todo o processo, da captação do doador à transfusão e a melhoria constante do processo de triagem sorológica de candidatos à doação de sangue (Brasil, 2004).

Atualmente, o risco de transmissão por transfusão sanguínea é de um em cada 50.000 a 63.000 unidades transfundidas. Isso ocorre porque as medidas de controle sorológico reduziram a incidência de hepatite B transmitida pelo sangue. Na triagem de doadores de sangue, atualmente, são pesquisados, obrigatoriamente, conforme a RDC 57, os marcadores HBsAg e anti-HBc (Brasil, 2010).

Contudo, devido a características específicas da replicação do VHB, sua variabilidade genética é extremamente alta.

Mutantes não detectáveis pelos métodos de diagnóstico disponíveis vêm sendo destacados como uma forte preocupação desde 1997 (Weber, 1997). Diferentes mecanismos

podem ser responsáveis, isoladamente ou em conjunto, por esse fato (Weber, 2005).

Em virtude da constante preocupação com o aprimoramento dos métodos de detecção do VHB, várias pesquisas, em nível mundial, têm sido incentivadas com o propósito de melhorar os métodos de imunodiagnóstico já disponíveis ou de introduzir métodos utilizando a detecção do VHB DNA. Estes últimos, usualmente, mostram-se mais sensíveis, se utilizados em amostras individuais, e são especialmente úteis em casos de hepatite oculta (indivíduo HBsAg-negativo, VHB DNA-positivo). (Kuhns et al., 2006) (Raimondo et al., 2007).

2.2 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

2.2.1 NO MUNDO

Estima-se que acima de dois bilhões de pessoas já tiveram algum tipo de contato com o VHB e que, dessas, aproximadamente 350 milhões desenvolveram a forma crônica da doença e são portadores do vírus.

A prevalência da infecção e a forma de transmissão do VHB variam enormemente dependendo da região geográfica e dos grupos populacionais avaliados (Figura 2) (WHO, fact sheet 204, 2008).

No ocidente, a forma crônica da doença é rara e normalmente adquirida já na fase adulta. Na Ásia e na maior parte da África, prevalecem as infecções passadas de mãe para filho, de contatos entre crianças com convivência prolongada e a partir do uso de agulhas e seringas não estéreis.

De toda a população mundial, cerca de 45% vive em zonas de alta prevalência de VHB (>8% da população e HBsAg positiva); 43% vive em área de endemicidade intermediaria (2-7% da população e HBsAg positiva); e 12% vive em áreas de baixa

endemicidade (<2% da população HBsAg positiva) (Yu et al., 2000) (Figura 3).

Figura 2: Distribuição geográfica de portadores do vírus da hepatite B (indivíduos positivos para o HBsAg) no mundo. Áreas de prevalência moderada a alta destacadas em laranja. Adaptado de International travel and health, Genebra, Suíça, World Health Organization, 2010. Acessado em 10 de março de 2011. Disponível em http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_HepB_ITHRiskMap.png.

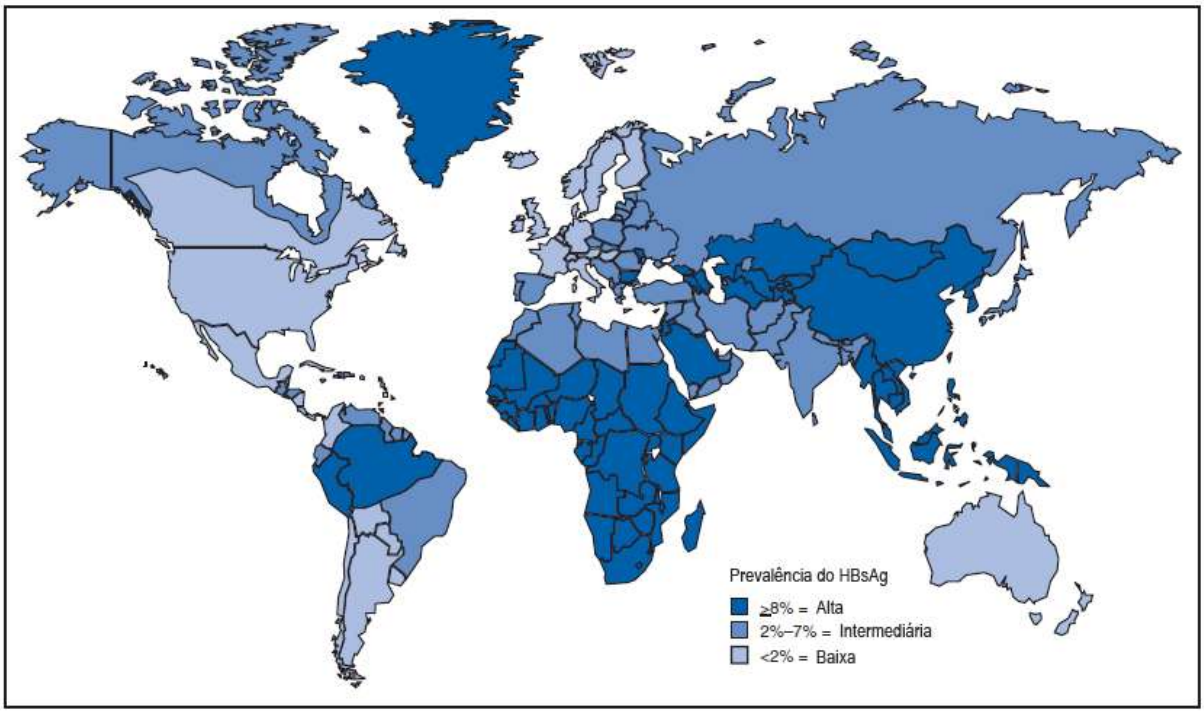


Figura 3: Prevalência estimada de portadores do vírus da hepatite B (indivíduos positivos para o antígeno HBs ou HBsAg) no mundo. Adaptado de Travelers' health: yellow book, Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, CDC, 2008. Disponível em http://wwwn.cdc.gov/travel/yellowbookch4-HepB.aspx. Acessado em 24 de junho de 2010.

No sudeste asiático, na China e na África, a prevalência da infecção crônica é alta

(10% da população infectada). Na América do Norte e no oeste da Europa, menos de 1% da população é afetada pela doença (Purow e Jacobson, 2003).

2.2.2 NO BRASIL

No Brasil, também se pode observar uma grande variação regional na prevalência da infecção pelo VHB. O número de estudos realizados é bastante limitado, mas confirma a heterogeneidade espacial na prevalência da infecção pelo VHB.

O coeficiente de prevalência de hepatite B na população adulta, estimado pela detecção de antígeno específico (HBsAg), tem variado de 0,1 a 20% em estudos realizados em diferentes partes do mundo.

No Brasil, assume-se que existam três padrões de endemicidade da hepatite B, de acordo com estimativas de prevalência de portadores assintomáticos (HBsAg): a) o primeiro padrão, com prevalência superior a 7%, presente na Região Amazônica, Espírito Santo e oeste de Santa Catarina, definido como de alta endemicidade; b) um segundo padrão, com prevalência entre dois e sete por cento, nas regiões Nordeste e Centro-Oeste do Brasil, definido como de média endemicidade; e c) um terceiro padrão, com prevalência abaixo de 2%, nas demais Unidades Federadas das regiões Sul e Sudeste, definido como sendo de baixa endemicidade (Brasil, 2004).

Dados do ano de 2009 apontavam o Estado do Acre como a Unidade da Federação que possuía a maior taxa de detecção, 111,8 casos por 100.000 habitantes, seguida por Roraima, com 29,2 casos por 100.000 habitantes, por Rondônia, com 23,5 casos para cada 100.000 habitantes e Mato Grosso, 22,7 casos para cada 100.000 habitantes (Figura 4).

Esses dados serão atualizados na seção 6 (Resultados).

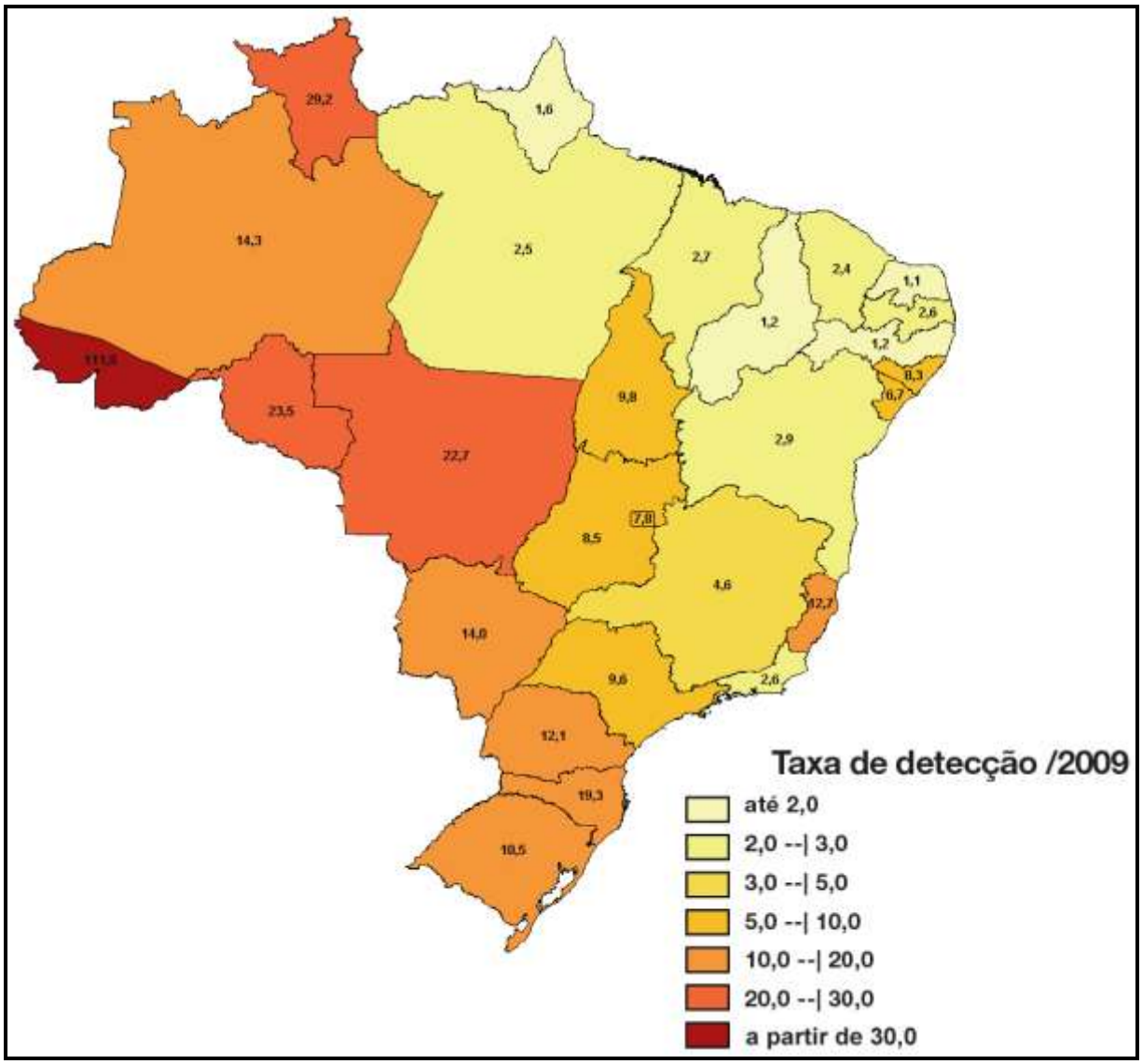


Figura 4: Fonte: MS/SVS/Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais e IBGE. Casos notificados no SINAN até 31/12/2009. Dados preliminares. Acessível através do site http://www.estadao.com.br/especiais/2010/07/doc_hepatite.pdf (O Estado de São Paulo, 28 de julho de 2010).

2.3 MUTAÇÕES

Apesar de ser um vírus de DNA[4], o VHB possui um mecanismo de replicação diferenciado.

Primeiramente, são sintetizadas seqüências intermediárias de RNA, a partir das quais

[4] A replicação do DNA ocorre através de enzimas denominadas DNA polimerases, que possuem, além da subunidade de polimerase, uma subunidade com atividade de correção de erros na replicação, o que auxilia na redução da taxa de mutação. Como a replicação do VHB contém uma etapa de síntese de RNA, e de novas partículas virais a parir daí, existe a participação de uma enzima do tipo RNA polimerase, que não possui a subunidade de correção. Por isso as taxas maiores de mutação.

novas fitas de DNA são sintetizadas através da atividade de uma transcriptase reversa. Como conseqüência disto, o DNA do VHB possui uma taxa de substituição nucleotídica (mutação) 10 vezes maior do que seria esperado para um vírus de DNA. Isso acarreta o surgimento de perfis genéticos bastante variados para este vírus (Mello et al., 2007).

Foi estimada uma taxa de mutação de aproximadamente 1,4 a 3,2 X 10^{-5} substituições/sitio/ano na analise do DNA do vírus da hepatite B de isolados de plasma de portadores assintomáticos (Okamoto et al., 1994).

As primeiras mutações no VHB foram demonstradas por Carman (1989) ao conseguir detectar, em pacientes HBeAg-negativos, a mutação G1896A na região pré-core, atualmente conhecida por abolir a expressão do HBeAg.

Contudo, para o propósito deste estudo, as mutações na região S do genoma do VHB apresentam maior relevância, haja vista serem capazes de gerar alterações no antígeno de superfície (HBsAg), um dos principais marcadores utilizados na triagem sorológica de doadores de sangue.

Alguns casos de hepatite B, conhecidos como hepatite B oculta ou críptica, podem ser causados por vírus mutantes derivados do VHB nos quais não se consegue detectar o HBsAg (Shafritz et al.1982).

As primeiras mutações do VHB associadas com a transmissão da infecção a partir de casos soronegativos foram descritas na Itália: recém-nascidos (de mães soropositivas para o HBsAg) haviam recebido a vacina apropriada ao nascer, e mesmo assim desenvolveram hepatite B (Zanetti et al., 1988). Nesse caso específico, o DNA do VHB foi detectado, e a seqüência nucleotídica foi determinada. Foi identificada uma mutação no epítopo a do HBsAg, para o qual são dirigidos os anticorpos neutralizantes, bem como os principais anticorpos utilizados nos kits diagnósticos para a detecção do HBsAg (Carman et al. 1990).

Outros casos semelhantes foram também descritos em outras regiões, após o uso de vacina, imunoglobulina (Okamoto H et al., 1992) ou anticorpo monoclonal (McMahon et al., 1992) e foram associados com hepatites pós-transfusionais (Chazouilleres et al., 1994) e hepatites fulminantes (Carman et al. 1995; Sallie et al. 1993; Wright et al. 1992), negativas para o HBsAg com os testes disponíveis para utilização.

Testes sorológicos aprimorados, contendo anticorpos também contra outros epítopos do HBsAg permitem a detecção desse mutante (Chazouilleres et al., 1994) e, consequentemente, vacinas contendo outros antígenos do VHB, além do HBsAg, certamente serão protetoras contra esse e outros mutantes (Pinho et al. 2005).

A região S do genoma do VHB apresenta alta taxa de mutação e recombinação, levando à ocorrência de trocas de aminoácidos nas proteínas expressas (Figura 5).

Kohno (1996), ao analisar pacientes com hepatite B crônica HBsAg positivos, descreveu duas mutações: G130N e G145A.

Cooreman (2001) descreveu várias mutações capazes de promover o escape vacinal e, paralelamente, o escape diagnóstico, como: G145R, I/T126N/A, A128V, Q129H/R, G130N, M133L, K141E, P142S e D144A (Figura 9).

Em pacientes com hepatite fulminante HBsAg negativos, Weber (2005) descreve inserção entre os aminoácidos 122 e 123 (Figura 9).

Lada (2006) analisa pacientes HBsAg e anti-HBs positivos, encontrando trocas de aminoácidos frequentemente nas posições 123, 126, 129, 144 e 145 (Figura 5).

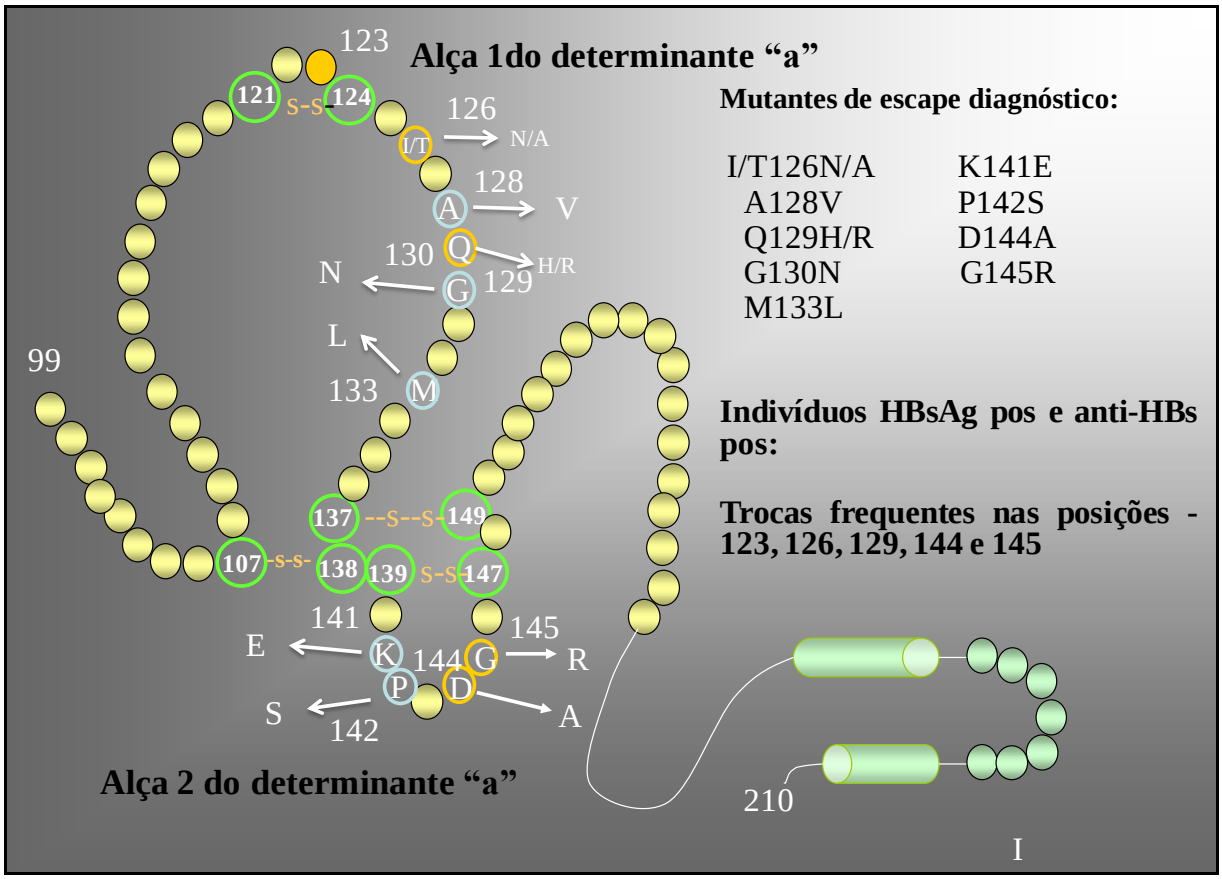


Figura 5: Desenho esquemático mostrando as principais mutações da proteína S, na alça 2 do determinante "a", algumas descritas no texto. Adaptado de Carman, 1997.

2.4 VARIABILIDADE GENÉTICA

2.4.1 SUBTIPOS

O primeiro relato de variabilidade genética no VHB foi feito em 1971, por Le Bouvier, que observou os determinantes antigênicos *d* e *y* da proteína de superfície do VHB (HBsAg) (Andrade, 2008).

Em 1972, Bancroft et al. descreveram dois outros determinantes, *w* e *r*, e sugeriram que cada cepa de VHB poderia ser caracterizada como pertencente a um subtipo especifico: *adw*, *adr*, *ayw* ou *ayr* (Andrade, 2008).

Um estudo mais completo, feito em 1983, por Courouce-Pauty et al. foi capaz de

caracterizar subtipos adicionais, chegando a um total de nove subtipos virais de VHB, além de confirmar a existência de um padrão de distribuição geográfica dos vários subtipos virais encontrados (Andrade, 2008).

Nessa mesma década, constatou-se que os determinantes dos subtipos virais eram baseados na substituição de um único aminoácido da proteína de superfície, nas posições 122 (*d* ou *r*) e 160 (*r* ou *w*) (Andrade, 2008).

Os subtipos "*d*" e "*w*" possuem ambos o aminoácido lisina nas duas posições, enquanto a presença de arginina em ambas as posições determina os subtipos "*y*" e "*r*". Subtipos adicionais foram mapeados nos aminoácidos 127, 144, 145, 158, 159, 177 e 178 (Norder et al., 1992; Okamoto et al., 1987).

2.4.2 GENÓTIPOS

Com o passar dos anos, e com os crescentes avanços tecnológicos na genética, a subtipagem, baseada somente na sequência da proteína S viral, foi dando lugar a genotipagem, baseada no sequenciamento do genoma completo do VHB (Andrade, 2008).

Já no ano de 1988, Okamoto et al. compararam a sequência completa de 18 cepas de VHB e observaram o agrupamento destas em quatro grupos, determinados de A a D (Andrade, 2008).

Eles sugeriram uma complementação à classificação anterior do VHB em subtipos.

Em 1992, Norder et al. compararam sequências do gene S e encontraram resultados similares aos de Okamoto. Além disso, conseguiram descrever mais dois outros grupos: E e F (cuja existência foi confirmada *a posteriori* através de outros estudos) (Naumann et al., 1993;

Norder et al., 1993; 1994; Andrade, 2008).

Os genótipos G e H também foram descritos anos mais tarde (Stuvyer et al., 2000; Arauz-Ruiz et al., 2002; Andrade, 2008).

Concluindo, levando-se em conta as diferenças genéticas, o VHB foi classificado em oito genótipos distintos: A, B, C, D, E, F, G e H, além de vários subgenótipos.

2.4.2.1 DISTRIBUIÇÃO DOS GENÓTIPOS DO VHB

Cada um desses oito genótipos possui distribuição geográfica distinta (Arauz-Ruiz et al., 2002; Norder et al., 1992).

Os genótipos A e D são bastante difundidos no mundo, embora o genótipo D seja relativamente raro no Norte da Europa e nos Estados Unidos. Pouco se sabe sobre a distribuição do genótipo G, tendo sido este já encontrado na Europa, nos Estados Unidos e no Japão. Os genótipos B e C são encontrados essencialmente na Ásia. O genótipo E é encontrado na África subsaariana e em casos raros, na França e Reino Unido, provavelmente, devido à imigração. O genótipo F é encontrado, principalmente, nas Américas do Sul e Central, sendo originário das populações ameríndias. O genótipo H é encontrado no Japão, América Central e no Sul dos EUA (Kay e Zoulim, 2007; Andrade, 2008; Araujo, 2008) (Tabela 1).

GENÓTIPO	DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA
A	África, Ásia, Brasil, Norte da Europa e EUA
B	Japão, Ásia, Indonésia, China, Vietnã e Cambodja

C	Leste Asiático e Ilhas do Pacífico
D	Europa, Egito, Ásia, África do Sul, América do Sul, Estados Unidos, Austrália, Nova Guiné
E	África subsaariana, Reino Unido, França
F	América Central, Argentina, Japão, Venezuela, Estados Unidos, Brasil, Nicarágua, Panamá, Colômbia, Argentina, Bolívia, França
G	Estados Unidos, Alemanha, Japão, França
H	Estados Unidos, Japão, Nicarágua

Tabela 1: Distribuição global dos genótipos do VHB. Adaptado de Kay e Zoulim *apud* Araujo, N. M., 2008.

2.4.2.2 GENÓTIPOS DO VHB NO BRASIL

No Brasil, encontram-se, preponderantemente, os genótipos A (48,5%), D (38,5%) e F (13%). A proporção entre estes genótipos varia em cada região brasileira (Figura 6) (Andrade, 2008).

Em 2004, um estudo mostrou a existência dos genótipos B e C no Brasil, mas apenas em indivíduos de origem asiática (Sitnik et al., 2004).

A distribuição dos genótipos do VHB no Brasil também é bastante diferenciada de região para região.

Nas populações de doadores de sangue das regiões Norte, Nordeste e Sudeste do país, por exemplo, observa-se uma predominância do genótipo A (63,4%, 54,2% e 64,3%, respectivamente); enquanto nas regiões Centro-Oeste e Sul, o genótipo D prevalece (47,6% e 84,2%, respectivamente). O genótipo F, endêmico das Américas, é encontrado em todo o

território nacional, exceto na região Sul (Figura 6) (Mello et al., 2007).

Em 2004, Sitnik et al. analisaram o soro de 103 indivíduos com a forma crônica da infecção pelo VHB, provenientes de varias regiões do pais, e detectaram a existência de cinco genótipos virais nessa população: A, B, C, D e F.

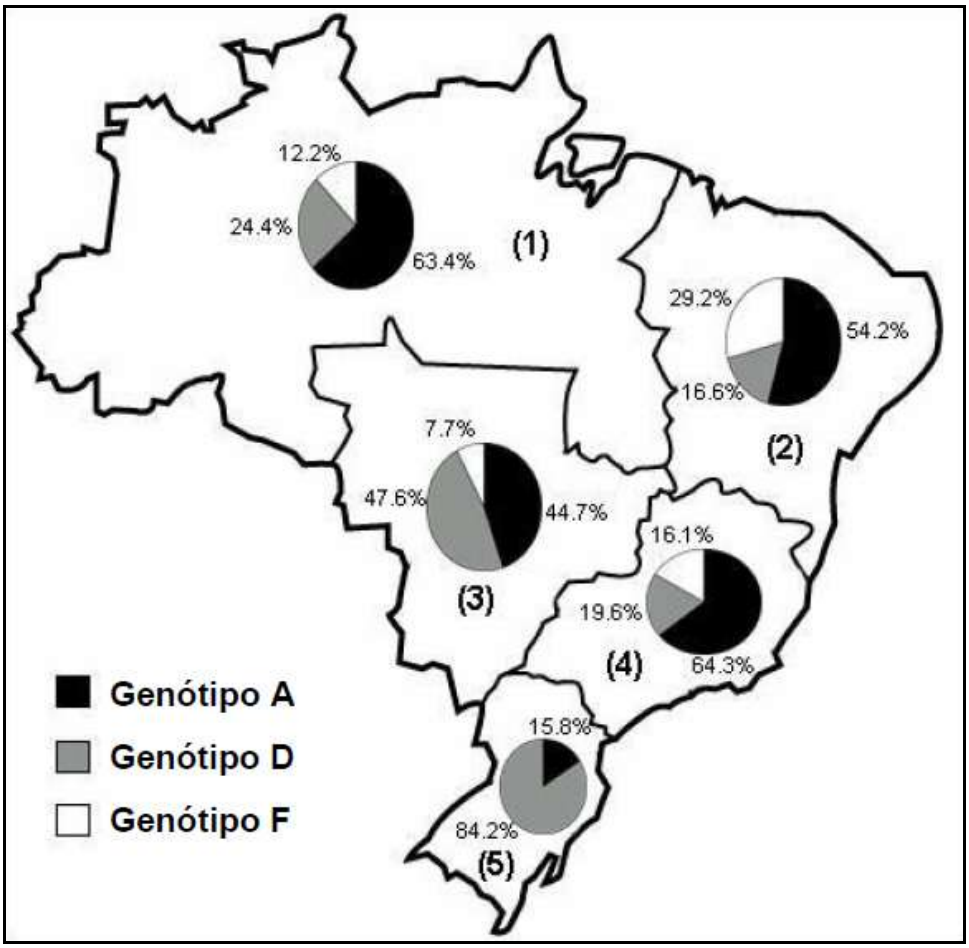


Figura 6: Proporção, por região, entre os três principais genótipos do VHB encontrados em solo brasileiro. Fonte Adaptado de Mello et al. *apud* Araujo, N. M., 2008.

O genótipo A foi o mais frequente (59,5%), seguido pelos genótipos D (24,3%), C (13,6%), F (9,7%) e B (2,9%). Os genótipos B e C encontrados nessa amostra foram identificados como pertencentes ao soro de pacientes de ascendência asiática.

O fato de a América do Sul e Central serem as únicas regiões do mundo onde os genótipos A, D e F co-circulam em grande escala poderia contribuir para variações

especificas de isolados de VHB (De Castro et al., 2001) (Andrade, 2008). Somado a isso, sabe-se que poucos genomas da América do Sul foram completamente seqüenciados (Andrade, 2008).

Aliada aos achados de que diferentes genótipos apresentam comportamento diferente na detecção da infecção pelo VHB, a alta diversidade do vírus aponta para a necessidade de um maior conhecimento destes diferentes genótipos (Andrade, 2008). Isso tornará possível promover a pesquisa e o desenvolvimento de testes laboratoriais com uma capacidade aperfeiçoada de detecção das partículas virais presentes no soro de doadores de sangue.

Todavia, não existem estudos suficientes acerca da prevalência dos vários genótipos virais de VHB circulantes em território nacional.

Levando-se em consideração a grande diversidade étnica no Brasil, e sabendo-se que os genótipos podem estar evoluindo diferentemente em cada grupo étnico, seria de fundamental importância, à melhoria da segurança transfusional, que mais estudos fossem promovidos no sentido de se conhecer melhor os genótipos do VHB circulantes no Brasil e na América do Sul (Alves-Silva et al., 2000; Carvalho-Silva et al., 2001).

Tal informação poderia, então, servir de base para a pesquisa e elaboração de novos testes para diagnóstico laboratorial, que sejam mais sensíveis, específicos e mais adequados à realidade nacional.

2.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial da hepatite B compreende os testes bioquímicos, os testes de imunodiagnóstico e os testes moleculares.

Os testes bioquímicos servem a uma avaliação da função hepática e incluem dosagem de bilirrubina direta e total, aminotransferases (ALT e AST), fosfatase alcalina, protrombina, proteínas totais, albumina, globulina, contagem completa de linfócitos e estudos de coagulação (WHO/CDS/CSR/LYO/2002.2; Andrade, 2008). Estes testes, contudo, especialmente os níveis séricos da ALT/TGP e AST/TGO, apesar de serem indicadores sensíveis do dano ao parênquima hepático, não são específicos para a detecção do VHB.

Os exames específicos para o diagnóstico da infecção pelo VHB são os testes utilizando o imunodiagnóstico e os testes de biologia molecular, que serão considerados nesse estudo.

2.5.1 IMUNODIAGNÓSTICO

O conjunto de sintomas da hepatite B, apesar de bem característico, não é exclusivo dessa infecção. Outros tipos de hepatites podem apresentar os mesmos sintomas.

Portanto, a confirmação da infecção pelo VHB vai depender da utilização de testes sorológicos capazes de detectar marcadores específicos do vírus, e suas possíveis variações em cada genótipo. Diversos testes deste tipo estão atualmente disponíveis no mercado podendo ser aplicados ao diagnóstico e à triagem do VHB (Hoofnagle e Bisceglie, 1991; Andrade, 2008).

Os marcadores sorológicos empregados no diagnóstico e na triagem sorológica do VHB são distintos.

Para se efetuar o diagnóstico do VHB, utiliza-se a pesquisa de: antígeno de superfície (HBsAg) e seu anticorpo específico anti-HBs, anticorpos contra o antígeno do core (anti-HBc (IgM e IgG)), e antígeno e do VHB (HBeAg) e seu anticorpo (anti-HBe)

(WHO/CDS/CSR/LYO/2002.2; Andrade, 2008).

Na triagem sorológica de doadores de sangue, apenas o antígeno de superfície (HBsAg) e os anticorpos contra o antígeno do core (anti-HBc IgG e IgM) são pesquisados, conforme preconizado pela RDC 57 (Brasil, 2010).

Tal determinação constante da RDC 57 se deve ao fato de serem o HBsAg e o anti-HBc IgG os dois únicos marcadores que podem perdurar por toda a vida do indivíduo, aumentando as possibilidades de detecção da presença do VHB e aumentando a segurança transfusional.

A infecção aguda pelo VHB se caracteriza pela presença do HBsAg no soro e pelo aparecimento do anticorpo anti-HBc da classe IgM (Chau et al., 1983; Andrade, 2008).

Por esse motivo, o HBsAg é o marcador primário para detecção da forma aguda da infecção pelo VHB. O HBsAg se torna detectável no soro, aproximadamente, de 6 a 10 semanas apos o contato com o vírus (Hatzakis et al., 2006; Andrade, 2008) (Figura 7).

Os testes de detecção do HBsAg são frequentemente imunoenzimáticos[5] e capazes de detectar o HBsAg em concentrações mínimas, que podem chegar até 0,1ng/mL (Mahoney 1999). Isso possibilita não só a diminuição no período de janela imunológica (Biswas et al., 2003), como também a detecção de VHBs mutantes para as proteínas de superfície (Coleman e et al., 1999; Moerman et al., 2004; Saw e Aw, 2000; Zaaijer et al., 2001; Andrade, 2008).

Ao término da fase aguda da infecção pelo VHB, geralmente após quatro a seis meses de infecção, os níveis de anti-HBs aumentam enquanto os níveis de HBsAg caem (Biswas et al., 2003; Andrade, 2008) (Figura 7).

O anti-HBs é o único anticorpo que confere proteção e neutraliza o vírus. A presença

[5] Os testes disponíveis para a detecção do HBsAg são o Enzimainumoensaio (EIE), ou ensaio imunoenzimático, e a hemaglutinação. Hoje em dia, devido à grande diferença de sensibilidade entre esses dois tipos de testes, o EIE deve ser o teste de escolha.

desse anticorpo apos a infecção aguda indica a cura e imunidade contra re-infecção (Andrade, 2008). O anti-HBs também pode ser detectado em indivíduos submetidos à vacinação contra o VHB (Andrade, 2008), em neonatos oriundos de mães com infecção passada pelo VHB e em receptores de transfusões sanguíneas originadas a partir de doadores com este anticorpo circulante na corrente sanguínea (Biswas et al., 2003; Mahoney, 1999) (WHO/CDS/CSR/LYO/2002.2).

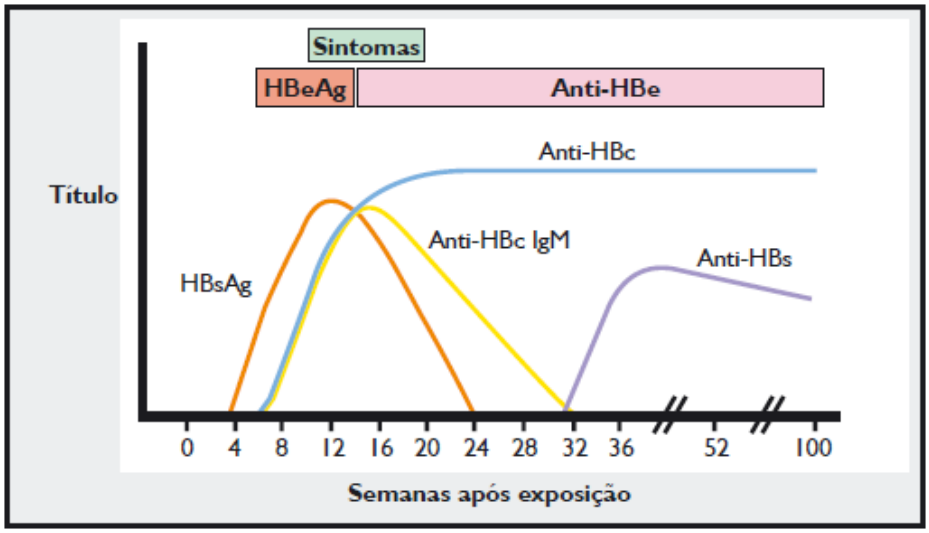


Figura 7: Perfil dos marcadores sorológicos no curso da forma aguda da infecção pelo VHB. (Extraído de Manual técnico para a investigação da transmissão de doenças pelo sangue, Série A. Normas e Manuais Técnicos, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília, DF, 2004).

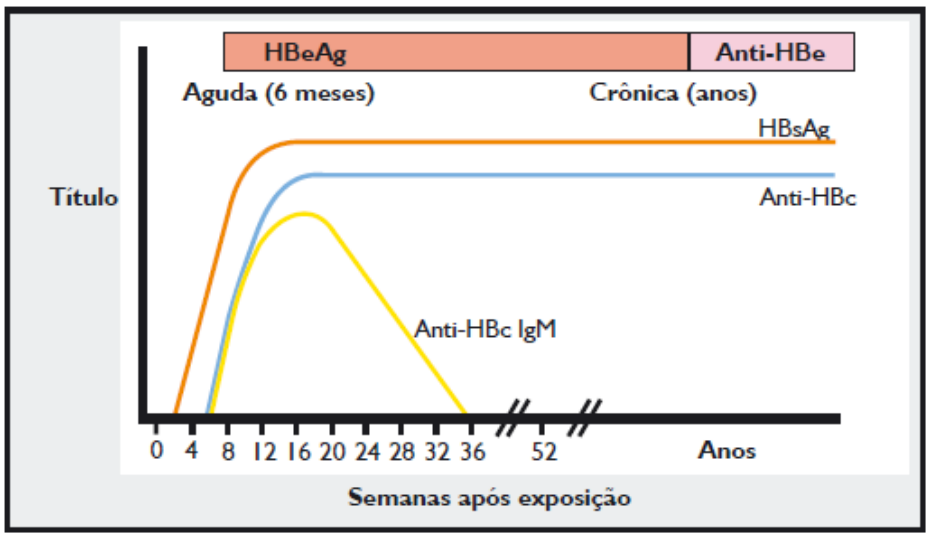


Figura 8: Perfil dos marcadores sorológicos no curso da forma crônica da infecção pelo VHB. (Extraído de Manual técnico para a investigação da transmissão de doenças pelo sangue, Série A. Normas e Manuais Técnicos, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília, DF, 2004).

Na infecção crônica pelo VHB, o HBsAg pode permanecer detectável por toda a vida (Figura 8) (Andrade, 2008).

2.5.2 DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Para se alcançar uma maior sensibilidade na detecção do VHB, testes moleculares são utilizados para detectar a presença do DNA do vírus.

Tais testes podem ser qualitativos (possuem a característica de indicar presença ou ausência de partículas virais na amostra), quantitativos (podem dar uma medida da quantidade de partículas virais presentes em uma dada amostra) ou de genotipagem (capazes de indicar qual o genótipo do vírus).

Várias técnicas para a realização de testes moleculares estão disponíveis no mercado, cada uma para um fim específico.

No caso da triagem de doadores de sangue, o mais adequado é um método que seja qualitativo, pois o objetivo principal é descartar a possibilidade de contaminação da amostra de sangue pelo VHB e liberar a mesma para um possível ato transfusional.

A pesquisa do VHB-DNA é uma excelente ferramenta em situações onde há a suspeita de presença de cepas mutantes do VHB e em doadores com sorologia do tipo anti-HBc isolado, que é um perfil sorológico indicativo de hepatite B oculta, por exemplo.

Nestas circunstâncias os marcadores sorológicos de replicação viral podem estar negativos, sendo necessário fazer exames de biologia molecular, através dos quais poderá ser detectado o DNA viral em alta circulação no soro, o que caracteriza replicação viral ativa.

Contudo, o diagnóstico da infecção pelo VHB, através de detecção do DNA viral,

possui limitações, já que existem etapas da doença nas quais pode haver pouco material genético viral circulante na corrente sanguínea (Hoofnagle e Bisceglie, 1991; Andrade, 2008).

O significado clínico da constatação da presença de VHB-DNA no soro de pacientes infectados possui a mesma conotação da detecção do HBsAg, indicando a presença da infecção (Mahoney, 1999; Andrade, 2008), o que torna a pesquisa do VHB-DNA uma estratégia poderosa para detectar o VHB em amostras de doadores de sangue com sorologia HBsAg-negativa devido à presença de vírus mutantes para esta proteína.

2.6 TRIAGEM LABORATORIAL DO VHB EM HEMOTERAPIA NO BRASIL

Conforme ressaltado no capítulo 1, a triagem sorológica de doadores requer o monitoramento e levantamento constantes de novas tecnologias em reativos para diagnóstico, objetivando aprimorar a detecção de doenças transmissíveis pelo sangue e promover o aumento da segurança transfusional.

É fato: toda transfusão sanguínea traz, em si, um risco ao receptor. No atual paradigma tecnológico em reativos para diagnóstico, não existe procedimento transfusional isento de risco. Isso se deve, principalmente, à existência da janela imunológica[6] (Quadro 1).

Mas não é só isso. A evolução natural de vírus, bactérias e outros patógenos gera, a cada dia, modificações que os kits para diagnóstico podem não ser capazes de detectar. Isso pode gerar graves problemas a um paciente que, porventura, venha a receber uma unidade de sangue nessas condições.

A segurança transfusional plena, conforme já explicitado, não é possível na atualidade. Contudo, o risco transfusional infeccioso pode ser minimizado através da utilização de

[6] Período de tempo entre o momento da infecção e a disponibilização, no sangue, de antígenos e/ou anticorpos que permitam a detecção da doença no soro do indivíduo infectado.

metodologias de última geração e de alta sensibilidade, conforme preconizado pela RDC 57, gerada a partir da revisão da RDC 153. A RDC 57, publicada em 16 de dezembro de 2010, regulamenta o rol de procedimentos hemoterápicos, inclusive a triagem laboratorial para exclusão de doenças transmissíveis pelo sangue (Quadro 2).

Doença	Teste	Janela Imunológica (dias)
Doença de Chagas	Imunoensaio enzimático	57 a 100
Sífilis	Imunoensaio enzimático	30 a 45
Hepatite B	**Imunoensaio enzimático - HBsAg**	**59**
	Imunoensaio enzimático - anti-HBc	**80 a 90**
	Molecular (NAT-DNA)	**34**
Hepatite C	Imunoensaio enzimático	14 a 82
	Molecular (NAT-RNA)	11 a 14
HTLV I e II	Imunoensaio enzimático	36 a 72
HIV	Imunoensaio enzimático	16 a 30
	Molecular (NAT-RNA)	9 a 11

Quadro 1: Janela imunológica aproximada para as doenças de testagem obrigatória em serviços de hemoterapia no Brasil, com destaque para a hepatite B, e considerando as diferenças entre as plataformas tecnológicas disponíveis. (Adaptado de Manual técnico para a investigação da transmissão de doenças pelo sangue, Série A. Normas e Manuais Técnicos, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília, DF, 2004).

Segundo especificado pelo artigo 89 da RDC 57:

> "(...) A cada doação devem ser realizados obrigatoriamente testes laboratoriais de triagem de alta sensibilidade, para detecção de marcadores para as seguintes doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue, segundo critérios determinados neste Regulamento e nas demais normas do Ministério da Saúde: I - Sífilis: 1(um) teste para detecção de anticorpo anti-treponêmico ou não-treponêmico; II - Doença de Chagas: 1 (um) teste para detecção de anticorpo anti-T Cruzi; III - Hepatite B (VHB): 1 (um) teste para detecção do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) e 1(um) teste para detecção de anticorpo contra o capsídeo do vírus da hepatite B (anti-HBc); IV - Hepatite C: 1 (um) teste para detecção de anticorpo anti-HCV ou para detecção combinada de antígeno/anticorpo; V - HIV 1 e 2: 2(dois) testes em paralelo, sendo 1(um) teste para detecção de anticorpo anti-HIV-1 e 2 (que inclua a detecção do grupo O) e 1(um) teste para detecção combinada de antígeno/anticorpo; VI - HTLV I/II: 1 (um) teste para detecção de anticorpo anti-HTLV I/II; (...).”

As medidas de controle sorológico reduziram a incidência de hepatite B transmitida

pelo sangue. Na triagem de doadores, atualmente são pesquisados, obrigatoriamente, conforme a RDC 57, os marcadores HBsAg e anti-HBc.

Com relação à hepatite B pós-transfusional, uma questão que tem sido bastante discutida nos últimos anos é a possibilidade da transmissão da hepatite B por meio da doação de sangue e hemoderivados obtidos de indivíduos portadores da infecção oculta pelo VHB. Esse é um tema que, certamente, merece estudos mais aprofundados, haja vista já haver descrição da transmissão da hepatite B por uma amostra soronegativa (Weber, et al. 2005). A adoção de testes de detecção específicos para o DNA viral seria uma excelente alternativa para diminuir ainda mais o risco de hepatites pós-transfusionais. Entretanto, testes para essa finalidade têm que ser extremamente sensíveis, uma vez que para a detecção da hepatite B oculta seria necessária a utilização de testes capazes de detectar cargas virais menores que 500 UI/mL (Allain et al., 2004).

Ano	Doença de chagas	Sífilis	**Hepatite B**	HIV	Hepatite C	HTLV I e II
1969	Portaria CNH 4	Portaria CNH 4				
1975			**Resolução CNH 1**			
1987				Resolução Ciplan 09		
1988	Lei nº 7.649; Decreto-Lei nº95.721	Lei nº 7.649; Decreto-Lei nº95.721	**Lei nº 7.649; Decreto-Lei nº95.721**	Lei nº 7.649; Decreto-Lei nº95.721		
1989	Portaria MS nº 721	Portaria MS nº 721	**Portaria MS nº 721**	Portaria MS nº 721		
1993	Portaria MS nº 1.376	Portaria MS nº 1.376	**Portaria MS nº 1.376**	Portaria MS nº 1.376	Portaria MS nº 1.376	Portaria MS nº 1.376
1994	Portaria MS nº 2.135	Portaria MS nº 2.135	**Portaria MS nº 2.135**	Portaria MS nº 2.135	Portaria MS nº 2.135	Portaria MS nº 2.135
1996				Portaria MS nº 2.009		
2002	RDC nº 343	RDC nº 343	**RDC nº 343**	RDC nº 343	RDC nº 343	RDC nº 343
2004	RDC nº 153	RDC nº 153	**RDC nº 153**	RDC nº 153	RDC nº 153	RDC nº 153
2010	RDC nº 57	RDC nº 57	**RDC nº 57**	RDC nº 57	RDC nº 57	RDC nº 57

Obrigatória

Obrigatória em regiões endêmicas

Sem normalização

Quadro 2: Distribuição das infecções e/ou doenças com triagem laboratorial normatizada, de acordo com o ano de publicação da norma específica, com destaque para a hepatite B. Adaptado e atualizado a partir do Manual Técnico para Investigação da Transmissão de Doenças pelo Sangue, Série A: Normas e manuais técnicos, Ministério da Saúde, Brasília, DF, 2004.

Ressalta-se que os reativos para diagnóstico empregados na rotina transfusional passam por constantes modificações, em conseqüência de inovações. Inovações, segundo Freeman (1984), podem ser incrementais ou radicais. Isso torna fundamental o acompanhamento das trajetórias tecnológicas, para a promoção da segurança transfusional, principalmente em momentos de transição/ ruptura, quando emerge um novo paradigma tecnológico (Dosi, 1982 e 1984; Gadelha, 2007).

Como já ressaltado, ao contrário de outros setores da economia, o setor de saúde possui pressões que vão além daquelas exercidas pelo mercado: aquelas provocadas pela evolução natural de vírus, bactérias e outros patógenos, que reforçam a necessidade de constante aprimoramento nos reativos para diagnóstico.

Por isso a importância de se estabelecer uma definição do cenário atual, e de possíveis desdobramentos, no que concerne a métodos/kits para diagnóstico do vírus da hepatite B humana.

3.MERCADO DE REATIVOS PARA DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Nesta seção serão introduzidos alguns conceitos essenciais para a contextualização do segmento de reativos para diagnóstico, levando em consideração a abordagem de Sistema Nacional de Inovação em Saúde, proposta por Gadelha e outros autores da área.

3.1 SISTEMA NACIONAL DE INOVAÇÃO EM SAÚDE

O Brasil é descrito como um país cujo Sistema Nacional de Inovação se encontra ainda em construção, sendo definido como imaturo e apresentando uma forte desconexão entre os seus diversos atores. Esse quadro coloca o país em posição intermediária, em termos de desenvolvimento de seu Sistema Nacional de inovação, conforme é destacado por Mazzoleni e Nelson (2007).

No caso brasileiro, é possível identificar a existência de universidades e institutos de pesquisa fortemente constituídos, porém incapazes de interagir de forma efetiva com outros agentes, como as empresas, de forma a promover o desenvolvimento científico e tecnológico do país.

Contudo, Suzigan e Albuquerque (2008) abordam a existência de pontos focais nos quais uma interação mais efetiva entre universidades e empresas pode ser constatada através de exemplos bem sucedidos de desenvolvimento tecnológico em alguns setores bem específicos. Em seu trabalho, Suzigan e Albuquerque citam quatro setores econômicos em que isso ocorre, um dos quais é o setor saúde, mais especificamente, a produção de soros e vacinas – fortemente relacionada à produção de kits diagnósticos.

O setor saúde, por ser intensivo em P&D, é fortemente afetado pela falta de interação entre os agentes da inovação. Além disso, um quadro como esse pode gerar a falta de

condições mínimas de saúde para a maioria da população, afetando a capacidade produtiva do país como um todo, em todos os setores da economia.

A fraca interação entre universidades/institutos de pesquisa e empresas desacelera o desenvolvimento de tecnologias no setor, diminuindo a competitividade dos atores nacionais e aumentando a dependência do país de importações, tendendo a tornar o déficit na balança comercial cada vez maior.

Entretanto, além de todos os entraves econômicos que a permanência de um Sistema Nacional de Inovação imaturo ocasiona, no caso da área da saúde, ainda há outros fatores a considerar.

O primeiro deles é que o atraso no desenvolvimento de novas tecnologias expõe a população a riscos permanentes, pois a evolução dos patógenos é contínua e incessante, o que gera a necessidade de aprimoramento constante de produtos e serviços prestados à população. A estratégia de importação de produtos para a saúde de países na fronteira tecnológica vem como uma tentativa de sanar esta questão, ainda que os produtos comercializados utilizem, frequentemente, tecnologias já ultrapassadas nos países de primeiro mundo, mas ainda não alcançadas nos países com Sistema Nacional de Inovação imaturo.

O segundo fator a ser considerado é a provável inadequação, ou mesmo, a inexistência, de produtos importados para utilização na população brasileira, devido à existência de agravos cuja ocorrência é específica de algumas regiões do mundo ou restrita ao território nacional.

Um bom exemplo disso são as doenças negligenciadas como, por exemplo, a doença de Chagas. A oferta de kits para diagnóstico de doença de Chagas no mercado por parte de empresas oriundas de países desenvolvidos é bem escassa, devido ao isolamento geográfico da doença e à falta de interesse dos países de primeiro mundo, nos quais a doença é

basicamente inexistente, em desenvolver produtos voltados para a mesma.

Outro exemplo é o caso discutido nesse trabalho: a oferta de kits para hepatite B adequados à realidade brasileira. Conforme será visto nos próximos capítulos, o mercado interno de kits para diagnóstico de várias doenças, inclusive a hepatite B, é dominado por empresas estrangeiras. O processo de pesquisa e desenvolvimento nessas empresas tende a ser realizado tendo como base matérias primas oriundas dos países de origem das empresas[7], onde frequentemente se encontram suas matrizes. Portanto, uma empresa produtora de reagentes para diagnóstico com matriz localizada na Alemanha, por exemplo, tenderá a promover o processo de P&D de seus produtos em seu país de origem – a Alemanha, levando em conta as características dos vírus circulantes nessa população, e não na de outros países, mercados consumidores em potencial.

É importante destacar que, para avaliar o processo de inovação tecnológica, deve-se lembrar de que o setor saúde apresenta diversas especificidades (Albuquerque e Cassiolato, 2000), quando comparado aos demais setores da economia. Uma integração efetiva entre os agentes da inovação requer não somente a existência de um Sistema Nacional de Inovação robusto, mas a integração deste com um Sistema Nacional de Saúde bem constituído (Gadelha e Maldonado, 2007). Faz-se necessário conjugar a lógica econômica à lógica sanitária, conforme é ressaltado na argumentação de Gadelha (Gadelha, Quental e Fialho, 2003).

Mas isso não é uma tarefa simples. É importante destacar que a lógica econômica das empresas está voltada à obtenção de lucro, e não ao atendimento das necessidades de saúde da população (Gadelha, 2006). Adicionalmente a isso, é necessário levar em conta que o desenvolvimento de produtos e serviços voltados para o setor saúde é longo, dispendioso e com resultados incertos, devido à forte associação do setor com a pesquisa básica (Freeman e

[7] Amostras de soro de indivíduos infectados são frequentemente utilizadas como matéria prima para obtenção dos agentes etiológicos para a elaboração de conjuntos de reagentes para diagnóstico, principalmente em caso de patógenos não cultiváveis em laboratório, caso de boa parte dos vírus, inclusive o da hepatite B.

Soete, 2008). Isso tende a gerar um desinteresse ainda maior das empresas em grandes investimentos no setor, pois não há nenhuma garantia de retorno de seu investimento.

Por isso, a atuação governamental é fundamental no processo de incentivo à pesquisa, em todas as suas formas - básica e aplicada. Isso ocorre porque as empresas não têm condições de arcar com o alto risco de inovações no setor e porque a manutenção das condições de saúde da população é de responsabilidade do Estado, segundo o artigo 196 da Constituição da República Federativa do Brasil, de 1988[8].

Todavia, apenas o incentivo à pesquisa em saúde não é suficiente para alavancar o desenvolvimento do país. É preciso gerar, a partir do conhecimento oriundo dos laboratórios de pesquisa, produtos que devem servir, ao mesmo tempo, para suprir as necessidades de melhoria na saúde da população e para gerar algum retorno financeiro dos investimentos empregados em seu desenvolvimento, conjugando ciência e tecnologia (Figura 9). Nesse processo, a integração entre os institutos de pesquisa em saúde e as empresas é fundamental.

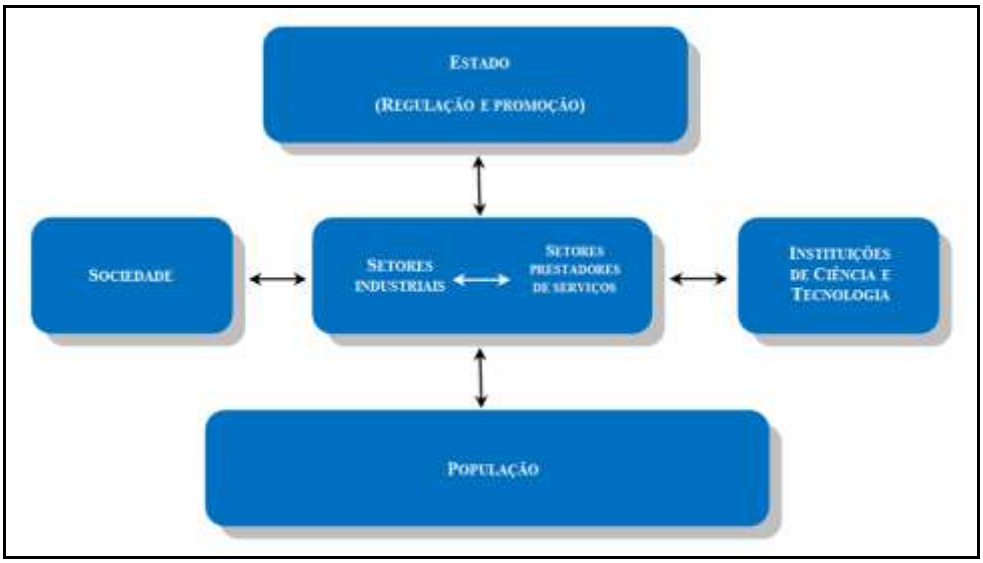


Figura 9: Esquema com o contexto político-institucional do Complexo Industrial da Saúde. Adaptado de Gadelha, Quental e Fialho, 2003.

[8] Constituição Federal, Art. 196: "(...) A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação. (...)"

Dessa necessidade de integração, peculiar ao setor saúde, emergiu a abordagem de Complexo Industrial da Saúde (CIS), que teve seu primeiro esboço elaborado por Cordeiro (Cordeiro, 1980), ao propor a constituição de um complexo médico-industrial visando à integração entre as indústrias, a prestação de serviços e a formação profissional, com foco na melhoria do processo de produção de medicamentos.

Segundo Gadelha (2007):

> "(...) O conceito de Complexo Industrial da Saúde pode ser visto como um foco mais restrito em relação ao de Sistema Nacional de Inovação em Saúde, na medida em que privilegia o sistema produtivo de bens e serviços (este último ramo se inclui aqui porque também a prestação de serviços assistenciais passa a seguir uma lógica típica da atividade industrial), enfatizando a dinâmica específica de cada setor e, principalmente, suas interações que envolvem relações de mercado (compra e venda de bens e serviços), tecnológicas (geração e difusão de conhecimentos no âmbito dos paradigmas tecnológicos dominantes) e político-institucionais (interações no âmbito do Sistema de Saúde, envolvendo atividades de promoção e regulação). (...)" (Gadelha, 2007)

Em linhas gerais, pode-se dizer que o Complexo Industrial da Saúde é uma das áreas mais estratégicas para promover a competitividade e o desenvolvimento da economia nacional. A produção em saúde abrange vários ramos da indústria e requer a interação entre paradigmas de base mecânica e eletrônica com paradigmas biotecnológicos e químicos para o desenvolvimento de novos produtos (Figura 10) (Gadelha, 2007). Seu enorme peso na estrutura do gasto público e sua intensidade de inovação são provas de sua importância na promoção do desenvolvimento econômico e social.

Entretanto, é importante ressaltar que a forte desarticulação entre os atores do Sistema Nacional de Inovação em Saúde permanece.

O Sistema Nacional de Saúde, integrante, em parte, do Sistema Nacional de Inovação em Saúde (Figura 11), em muito evoluiu desde a sua introdução, a partir dos princípios

relacionados no artigo 196 da Constituição Federal[9].

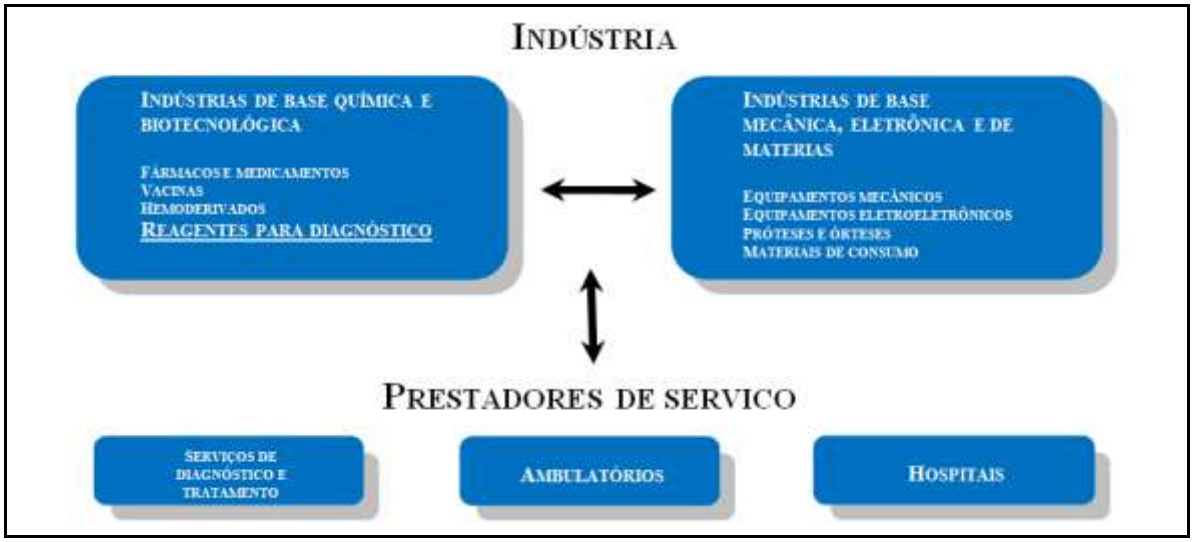


Figura 10: Esquema com uma caracterização geral do Complexo Industrial da Saúde, com destaque para o posicionamento do segmento de reativos para diagnóstico. Adaptado de Gadelha, 2003.

Figura 11: Esquema mostrando os constituintes do Sistema Nacional de Inovação em Saúde. Adaptado de Gadelha, Quental e Fialho2003.

Contudo, o componente industrial do Sistema Nacional de Inovação em Saúde, inserido no âmbito do Sistema Nacional de Inovação, não acompanhou o mesmo ritmo, permanecendo quase totalmente dependente de importações e gerando a vulnerabilidade do Sistema Nacional de Saúde, no sentido da manutenção da capacidade de atender às demandas da população por serviços e produtos em saúde. Segundo o relatório "Mais saúde, direito de

[9] Constituição Federal de 1988, Seção II Da Saúde, Art. 196 - A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.

todos", do Ministério da Saúde: "(...) As indústrias do complexo industrial da saúde perderam competitividade internacional na década de 1990. O déficit acumulado cresceu, aproximadamente, US$ 700 milhões ao ano. Em 2009, já alcançava US$ 7,1 bilhões. (...)". Cabe aqui um questionamento: considerando o histórico da indústria de saúde brasileira, será que, realmente, se pode afirmar que já houve competitividade internacional nesse setor? É provável que não.

Frente a este quadro de intensa fragilidade das indústrias da saúde no Brasil, a recuperação de informações estratégicas a respeito de seus vários segmentos é fundamental a um novo e aprimorado direcionamento da Política Nacional de Ciência e Tecnologia, com vistas à transformação da realidade atual e objetivando a conquista da autossuficiência no setor saúde.

3.2 REATIVOS PARA DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Os reativos para diagnóstico laboratorial de doenças infecciosas visam, através da utilização de reações biológicas *in vitro*, à detecção da presença de antígenos e/ou anticorpos, que sinalizem para o clínico a presença e/ou o estágio de determinado agravo. Uma exceção a essa regra são os reagentes baseados em métodos de biologia molecular, com os quais é possível avaliar a presença dos mais diversos patógenos através da detecção, quantificação e/ou caracterização de seu material genético (DNA ou RNA), sem a utilização de antígenos ou anticorpos na realização dos ensaios.

A aplicação dos reativos para diagnóstico é essencial em saúde pública, pois possibilita o monitoramento de doenças e, no caso do escopo desse trabalho, a realização da investigação, em serviços de hemoterapia, da presença de doenças transmissíveis pelo sangue nas unidades de hemocomponentes a serem transfundidas.

O segmento de reagentes para diagnóstico é caracterizado por uma trajetória tecnológica de base científica, segundo as categorias de trajetórias definidas por Tidd, na qual o acúmulo de tecnologias se origina a partir de laboratórios de pesquisa, sendo fortemente dependente dos resultados da pesquisa acadêmica (básica e aplicada) (Tidd et al., 2008).

Segundo a definição dessa categoria de trajetória proposta por Tidd:

> "(...) As principais direções de acumulação tecnológica em empresas são buscas horizontais para mercados de produtos novos e tecnologicamente relacionados. Consequentemente, as principais medidas da estratégia de inovação são monitorar e explorar avanços surgidos a partir de pesquisa básica; desenvolver produtos tecnologicamente relacionados e agregar ativos complementares (como produção e marketing) para explorá-los; e reconfigurar divisões operacionais e unidades de negócio de acordo com as mudanças tecnológicas e as oportunidades de mercado. (...)." (Tidd et al., 2008; Tradução nossa)

No trecho transcrito acima, Tidd retrata a importância de se agregar ativos complementares como estratégia para a inovação em setores com trajetória tecnológica de base científica, caso do setor saúde e de seus diversos segmentos.

Nesse contexto, cabe aqui delimitar brevemente o que são os chamados ativos complementares.

Para que qualquer produto/ serviço, oriundo de esforço inovativo, possa entrar, efetivamente, no mercado, uma empresa precisa implantar diversas atividades, que englobam o emprego de um vasto rol de ativos que necessita dominar. Desse modo, com o domínio e atualização constantes de capacitações tecnológicas básicas, uma empresa/ instituição só é capaz de converter essa capacitação – um ativo intangível – em uma maior fatia de mercado se conseguir sucesso em produzir e comercializar o produto/ serviço gerado, o que requer o acesso a um conjunto amplo de recursos, necessários às atividades de fabricação, distribuição,

marketing, etc. A esses recursos dá-se o nome de ativos complementares, pois eles agregam valor ao produto, propiciando sua maior penetração no mercado.

O papel decisivo do domínio de ativos complementares para garantia de entrada e permanência no mercado já foi abordado por Teece (Teece, 1986), em seu clássico trabalho "*Profiting from technological innovation: Implications for integration, collaboration, licensing and public policy*".

Teece estabelece uma linha argumentativa visando explicar porque as empresas inovadoras frequentemente fracassam em obter retorno econômico significativo de suas inovações, enquanto os clientes, as empresas imitadoras e outros atores conseguem ser beneficiados, quer seja na forma de produtos ou serviços a menores preços, no caso do consumidor, quer seja na conquista de uma inserção efetiva no mercado, no caso dos imitadores, através de preços mais competitivos, muitas vezes menores que os das empresas inovadoras, haja vista não terem tido que arcar com os custos de P&D.

Teece desenvolve ao longo do texto uma linha argumentativa identificando e detalhando quais os fatores que apresentam influência para determinar quem, efetivamente, ganha com uma dada inovação, apresentando alguns casos classicamente descritos na literatura.

Ele delimita três fatores primordiais que vão determinar quem lucra com a inovação: o regime de apropriabilidade, o estágio do desenho dominante e o acesso a ativos complementares.

O terceiro fator aventado pelo autor, os ativos complementares, está associado aos recursos necessários à entrada efetiva de uma dada inovação no mercado. Esses recursos incluem uma série de ferramentas, que vão desde a disponibilidade de funcionários capacitados, até a existência de uma rede de distribuição bem consolidada.

Como, dificilmente, uma única empresa dispõe de todas essas características, pode-se depreender daí que existe uma tendência à promoção da interação entre empresas, estabelecendo-se uma rede de atores cujas atividades se complementam e vão culminar no sucesso de uma dada inovação.

Conforme proposto por Teece:

> "(...) Em quase todos os casos, a comercialização bem sucedida de uma inovação requer que o *know how* em questão seja utilizado em conjunto com outros recursos ou bens. Serviços como o *marketing*, a produção e o suporte pós-venda são quase sempre necessários. (...)" (Teece, 1986; Tradução nossa)

No caso das indústrias do Complexo Industrial da Saúde, a disponibilidade de ativos complementares para acesso ao mercado é primordial.

Por estar inserido no contexto das indústrias de base química e biotecnológica do Complexo Industrial da Saúde (Figura 2), o segmento de reativos para diagnóstico está sujeito ao mesmo quadro apresentado na seção anterior: uma forte desagregação dos agentes promotores da inovação tecnológica.

Segundo Gadelha (Gadelha, Quental e Fialho, 2003), o mercado de reativos para diagnóstico é caracterizado pelo domínio de algumas empresas farmacêuticas, líderes no mercado mundial.

Nesse segmento, os custos totais para desenvolvimento de novos produtos tendem a ser mais baixos do que em outros setores da indústria farmacêutica, haja vista não haver a necessidade de realização da etapa de testes *in vivo*, como ocorre na produção de medicamentos e vacinas (Gadelha, Quental e Fialho, 2003). Contudo, conforme o padrão observado em todos os segmentos do setor farmacêutico, gastos elevados são empregados na

realização da atividade de P&D e de *marketing*, o que dificulta a entrada de empresas de menor porte nesse segmento de mercado.

Em contrapartida, pelo fato de o intervalo de tempo entre a pesquisa e o desenvolvimento de novos produtos ser consideravelmente menor do que no segmento de medicamentos, por exemplo, abre-se uma pequena brecha para a entrada de pequenas e médias empresas nesse segmento. Todavia, isso só é possível se houver a integração entre essas empresas e instituições de pesquisa, estabelecendo parcerias e reduzindo os custos para as partes envolvidas (Gadelha, Quental e Fialho, 2003). Por esse panorama, percebe-se a tamanha importância da integração entre as empresas e a pesquisa, para promover a entrada e o desenvolvimento de novas empresas e, consequentemente, de novos e melhores produtos no mercado de reativos para diagnóstico.

Um dos principais componentes do mercado de reativos para diagnóstico está relacionado ao controle do sangue no Brasil. Isso representa um valioso manancial de oportunidades para o desenvolvimento das competências empresariais endógenas. Contudo, a rotina laboratorial de testes para detecção de doenças transmissíveis pelo sangue se sustenta, essencialmente, a partir da utilização de reagentes para diagnóstico importados (Medeiros, 2004).

Isso ocorre, dentre outras razões, porque o fornecimento de kits diagnósticos nesse segmento é acoplado ao fornecimento de equipamentos para automação, para acompanhar o volume crescente de doações de sangue realizadas e reduzir possíveis erros técnicos na realização dos ensaios; e à disponibilização de assistência técnico-científica imediata, para solucionar, rapidamente, possíveis problemas apresentados pelos kits ou equipamentos durante a rotina laboratorial (Medeiros, 2004).

O acoplamento entre a aquisição de kits diagnósticos e o fornecimento de assistência

técnica e de equipamentos em *comodato* como estratégia de aumentar a competitividade da empresa no segmento e assegurar sua fatia de mercado vem para confirmar o postulado por Tidd (Tidd et al., 2008) em sua teoria versando sobre as características da inovação em empresas de base científica. Além disso, representa o domínio das empresas sobre ativos complementares, que asseguram a sua permanência e maior penetração nesse mercado, confirmando o exposto anteriormente sobre o trabalho de Teece, e garantindo maior competitividade (Teece, 1986).

Esses dois itens – fornecimento de assistência técnica permanente e de equipamentos em *comodato* - elevam os custos de permanência das empresas nesse mercado, gerando uma concentração do mesmo entre poucas empresas farmacêuticas de grande porte (frequentemente multinacionais), capazes de arcar com os custos para o fornecimento de serviços dessa natureza (além, é claro, dos custos para a pesquisa e desenvolvimento dos produtos).

Além disso, a exigência do fornecimento desses serviços adicionais é mais um fator que ressalta a forte interdependência, no segmento de reativos para diagnóstico laboratorial em hemoterapia, entre os setores industriais de base química e biotecnológica e os setores industriais de base mecânica. É provável que nenhum outro segmento das indústrias da saúde apresente uma necessidade tão premente de integração entre esses diferentes setores para a entrada efetiva de novas empresas no mercado.

Levando em consideração o fato de que a falta de integração entre os agentes da inovação no Brasil é uma característica marcante no cenário atual, tem-se aí um grande entrave ao desenvolvimento e entrada no mercado de empresas nacionais.

3.2.1 TECNOLOGIAS DISPONÍVEIS NO MERCADO

Como um dos propósitos deste trabalho é a análise de tecnologias em reagentes diagnósticos para a triagem laboratorial da hepatite B em hemoterapia, é importante delimitar as principais plataformas tecnológicas desenvolvidas até o momento no segmento de reagentes para diagnóstico como um todo, de forma a estabelecer o atual estado da tecnologia, e apresentar as características principais que um kit diagnóstico deve possuir, dependendo da sua aplicação.

Para isso, será tomada como base para essa seção, a dissertação de mestrado de Medeiros, M. Z., do ano de 2004, pois ela contém um panorama geral da disponibilidade de tecnologias para diagnóstico *in vitro* e da evolução das mesmas ao longo do tempo e devido, também, à escassez de trabalhos sobre o tema. Importante é ressaltar que, desde então, nenhuma grande mudança nas tecnologias para regentes diagnósticos ocorreu, apenas a introdução de novas estratégias de revelação dos ensaios, tendo como base as mesmas bases tecnológicas já utilizadas[10].

As tecnologias em kits para diagnóstico *in vitro* de doenças infecciosas podem ser divididas, conforme já explicitado anteriormente, em duas categorias principais: a) os ensaios imunológicos, ou de imunodiagnóstico, que são baseados essencialmente na detecção da interação entre antígenos e anticorpos; e b) os ensaios moleculares, que empregam técnicas de biologia molecular para a detecção, quantificação e/ou caracterização de material genético de vírus e bactérias.

Para a análise da eficiência e aplicabilidade de cada plataforma tecnológica disponível, é necessária a compreensão de alguns conceitos relacionados a reativos para diagnóstico,

[10] Via de regra, os métodos de diagnóstico *in vitro*, apresentam algumas etapas básicas: a) a interação entre o analito que se deseja pesquisar e um ligante específico, contido no kit diagnóstico; e b) a etapa de detecção dessa interação, através de uma reação com emissão de luz, com formação de cor, dentre outras estratégias. E é exatamente nessa última etapa que os últimos avanços tecnológicos no setor têm ocorrido, representando muito mais inovações incrementais do que a introdução de novas plataformas tecnológicas, de fato (inovações radicais). Por esse motivo, é ressaltada a importância da proteção de inovações incrementais para o progresso nesse segmento de mercado.

relacionados no Quadro 3.

CARACTERÍSTICA	IMPORTÂNCIA	APLICAÇÃO
SENSIBILIDADE	Quanto maior a sensibilidade, menor a possibilidade de obtenção de resultados "falso-negativos", porém menor a especificidade.	Triagem laboratorial em hemoterapia.
ESPECIFICIDADE	Quanto maior a especificidade, menor a possibilidade de obtenção de resultados "falso-positivos", porém menor a sensibilidade.	Diagnóstico clínico.
REPRODUTIBILIDADE	Manter características homogêneas entre os diversos lotes de produção e/ou obter resultados similares por diferentes usuários.	Todas.
REPETITIVIDADE	Apresentar resultados com variações mínimas e dentro faixas aceitáveis em vários ensaios em um mesmo ensaio.	Todas.
ESTABILIDADE	Maior estabilidade do produto influencia positivamente em seu prazo de validade e as condições de armazenamento.	Todas.
SIMPLICIDADE	Facilitar a realização e leitura do teste pelo usuário.	Todas.
RAPIDEZ	Propiciar uma intervenção terapêutica mais rápida.	Diagnóstico clínico.

Quadro 3: Resumo das principais características de desempenho dos reagentes para diagnóstico disponíveis atualmente no mercado. Adaptado de Medeiros, M. Z., 2004, dissertação de mestrado.

Dentre os ensaios imunológicos, pode-se identificar dois grupos: a) os ensaios convencionais, usados em maior escala, por serem mais simples e baratos, em consequência de seu menor conteúdo tecnológico; e b) os testes rápidos, que são testes simples, rápidos e de fácil utilização, apresentando uma tecnologia um pouco mais recente, conteúdo tecnológico um pouco maior e, por conseguinte, maior variedade de preços (Medeiros, M. Z., 2004).

Os ensaios moleculares, por outro lado, possuem um alto conteúdo tecnológico e maior eficiência na detecção de patógenos. Contudo, apresentam necessidades muito específicas em termos de pessoal, equipamentos e ambiente para sua utilização, além de valor elevado para a sua aquisição, implantação e manutenção. Por esse motivo, são mais rotineiramente utilizados em laboratórios de pesquisa do que na rotina dos laboratórios de saúde pública (Medeiros, M. Z., 2004).

Os ensaios convencionais incluem diversas tecnologias, que são[11]:

a) a Aglutinação, na qual o antígeno é particulado e o anticorpo apresenta ligações cruzadas com essas partículas e as aglutina, quando a amostra é reagente. Totalmente manual, de fácil leitura visual, mas com interpretação subjetiva em amostras fracamente reagentes. Simples e de baixo custo. Específico, mas pouco sensível (ver Quadro 3);

b) a Imunofluorescência, que compreende um procedimento em que a reação antígeno-anticorpo pode ser observada por microscopia através da utilização de um anticorpo marcado com um corante fluorescente. Os complexos imunes contendo estes anticorpos marcados com fluorescência podem ser detectados pela emissão de luz colorida quando excitadas por uma luz de comprimento de onda apropriado. A luz emitida pode ser vista com o auxílio de um microscópio de fluorescência equipado com uma fonte de luz UV. É um método extremamente sensível e específico (ver Quadro 3);

c) o Enzimaimunoensaio ou Imunoensaio enzimático e suas variações (ELISA, MEIA), que utilizam anticorpos ligados a enzima, para detectar a reação antígeno-anticorpo. Ao se adicionar o substrato da enzima ao ensaio, há a formação de um produto colorido (ou fluorescente) que pode ser medido em um comprimento de onda específico. É sensível e específico, e a leitura é feita utilizando-se espectrofotômetro, sendo de fácil interpretação (ver Quadro 3);

d) o Western blotting, no qual uma mistura de antígenos conhecidos é separada por eletroforese em gel de poliacrilamida. As bandas de antígeno obtidas são transferidas do gel para uma membrana de nitrocelulose. A membrana é cortada em tiras que são utilizadas para

[11] As características das tecnologias foram elaboradas por Eliane Couceiro Cunha e Maria Celia C. Zuma, tecnologistas do Departamento de Reativos para Diagnóstico da FIOCRUZ, e fazem parte da dissertação de mestrado de Maurício Zuma Medeiros, 2004, intitulada "Reagentes para Diagnóstico: Estratégias para a Produção e Desenvolvimento em Biomanguinhos", como parte dos requisitos para a obtenção do título de mestre em Gestão de C&T em Saúde, pela Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP)/ Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), sob a orientação de José Gomes Temporão.

diagnóstico, como um teste de enzimaimunoensaio[12]. Bastante sensível, é utilizada como teste confirmatório (ver Quadro 3). Sua execução pode ser automatizada, mas não utiliza nenhum equipamento para a leitura dos resultados. Apresenta custo elevado.

Na categoria de testes rápidos (técnica Lateral Flow), os anticorpos contidos na amostra biológica são submetidos à imunocromatografia, interagindo com o antígeno, fixo no suporte. O complexo imune é revelado por conjugado de proteína A com ouro coloidal, que se liga ao complexo imune, tornando-o visível (geração de cor). O ensaio é manual, mas é realizado em dispositivo específico. O resultado é obtido em 5 minutos. A leitura é visual e de fácil interpretação. Apresenta custo elevado.

Finalizando, na PCR (Reação em Cadeia da Polimerase), principal teste molecular, o princípio da detecção de material genético é que uma fita simples de DNA se hibridizará com formação de ligações de hidrogênio pareando-se à outra fita simples do DNA que tenha seqüência de bases complementar. O princípio da reação de hibridização consiste em se sintetizar sondas, com seqüências complementares ao DNA ou RNA do alvo, marcadas com radioisótopos ou enzimas, e posterior revelação destas sondas ligadas à sequência-alvo, determinando a presença do ácido nucléico pesquisado.

A sigla PCR significa *Polymerase Chain Reaction* (Reação em Cadeia da Polimerase, conforme já citado). Esta técnica foi criada por Kary Mullis que, no ano de 1993, foi o ganhador do Prêmio Nobel em Química. A PCR consiste, de forma simplificada, na síntese de regiões específicas de DNA em ciclos repetidos. A cada ciclo, o número de fragmentos amplificados é duplicado. Em consequência disso, uma molécula é amplificada mais de um bilhão de vezes após 30 ciclos.

Mas como funciona a PCR?

---

[12] Nos kits diagnósticos comerciais, já se disponibilizam as tiras de nitrocelulose prontas para a execução do ensaio, sem a necessidade de realização das etapas anteriores mencionadas no texto.

A síntese de DNA é catalisada por uma enzima do tipo DNA polimerase, com uma característica especial, que é a termoestabilidade. Um par de oligonucleotídeos sintéticos funciona como iniciador (*primer*) da reação, pareando-se às fitas-molde, um em cada extremidade. Os iniciadores são segmentos de DNA em fita simples, contendo cerca de 20 nucleotídeos, cuja sequência deve ser complementar às sequências que delimitam a região do DNA que se deseja amplificar. Três etapas são necessárias à realização da PCR e elas devem ser repetidas, em média, por 25-30 ciclos: a) **desnaturação**: realizada a 95°C, consiste na separação das fitas do DNA dupla fita que se deseja amplificar, de forma a permitir o acesso e ligação dos iniciadores; b) **anelamento**: realizada entre 40 e 70°C, consiste na ligação entre os iniciadores e as extremidades do DNA a ser amplificado (DNA molde) através de pareamento entre bases complementares (ligações de hidrogênio); e c) **extensão**: realizada a 72°C, consiste na síntese das novas fitas de DNA através da atividade de uma enzima DNA polimerase termoestável, usualmente, a *Taq* DNA polimerase. O conjunto dessas três etapas é denominado ciclo, e uma reação de PCR emprega, normalmente, entre 25 a 30 ciclos (Figuras 12 e 13).

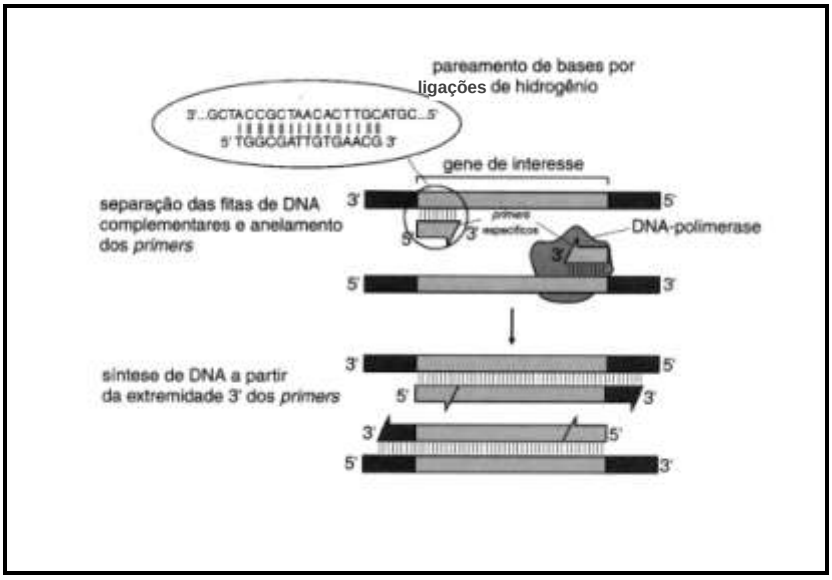


Figura 12: A reação de PCR. A síntese do DNA alvo é feita pela DNA polimerase através dos iniciadores que pareiam em regiões definidas, através de ligações de hidrogênio. Fonte: Rossetti, M. L.; da Silva, C. M. D. e Samá, J. J., 2006.

Esta técnica tem alta sensibilidade devido à amplificação exponencial da fita de DNA e é altamente específica devido à especificidade do iniciador (primer). As desvantagens, além do alto custo, são a possibilidade de falso-positivos, devido a pequenas quantidades de contaminação com material genético de outras fontes, e a presença de inibidores da reação de PCR, que podem gerar resultados falso-negativos.

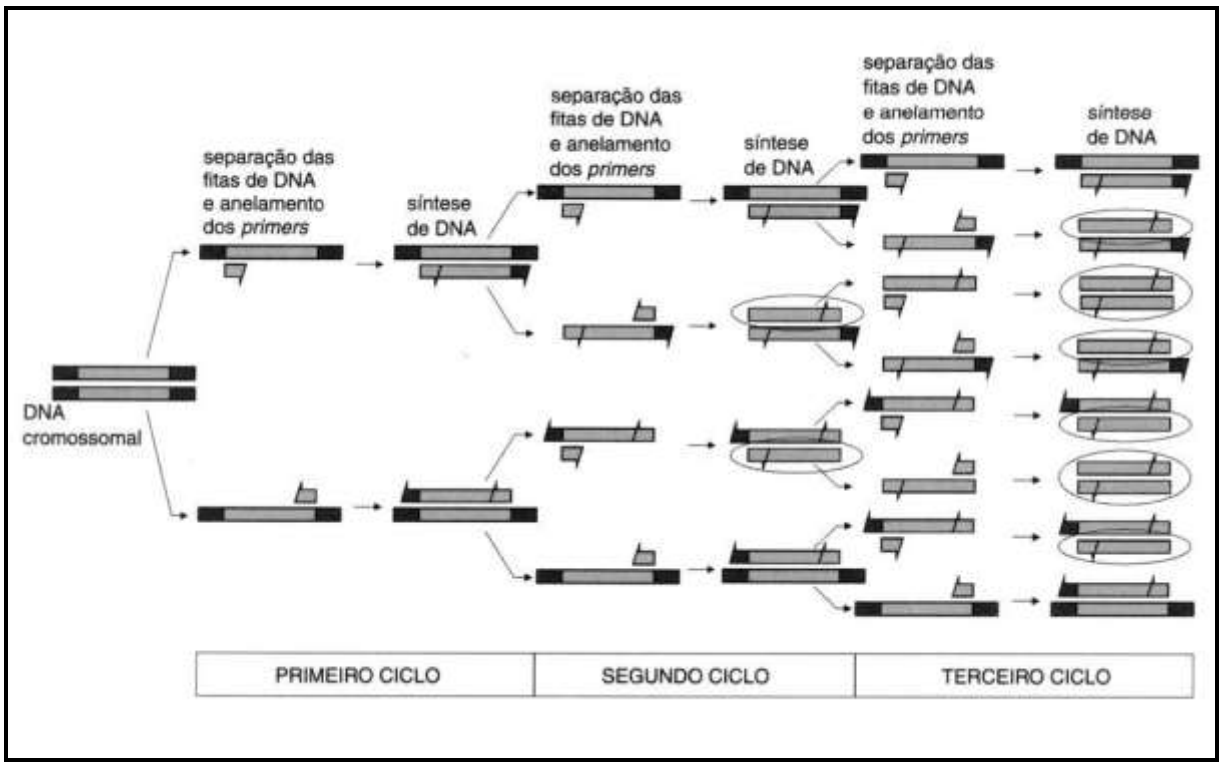


Figura 13: Detalhamento da reação de PCR. A quantidade do DNA alvo duplica a cada ciclo. O DNA é, primeiramente, desnaturado e, então, ocorre o anelamento dos iniciadores. A DNA polimerase faz a síntese a partir dos iniciadores, tendo outra fita de DNA como molde. Essas três etapas se repetem a cada ciclo. Após vários ciclos, a população predominante de moléculas de DNA possui tamanho específico, determinado pela distância entre os iniciadores. Fonte: Rossetti, M. L.; da Silva, C. M. D. e Samá, J. J., 2006.

As tecnologias supracitadas podem se apresentar sob a forma de diferentes plataformas tecnológicas. O Radioimunoensaio, o ELISA, o uso de Esferas, o ELISA automatizado, a Quimioluminescência, tecnologias multiteste, como os microarranjos líquidos de antígenos e/ ou anticorpos (ver apêndice B), e alguns sistemas totalmente automatizados são exemplos de variações na tecnologia do imunoensaio (Figura 14). Já o PCR, os SNPs (*Single Nucleotide Polimorphisms* – ver apêndice A) e algumas tecnologias multiteste, como

os micro-arranjos líquidos de DNA (ver apêndice B) constituem plataformas tecnológicas que empregam técnicas de biologia molecular para sua realização.

Na Figura 14, é apresentado um resumo da evolução histórica das tecnologias desenvolvidas a partir das metodologias abordadas anteriormente (Sheperd, A., 2003 *apud* Medeiros, M. Z., 2004).

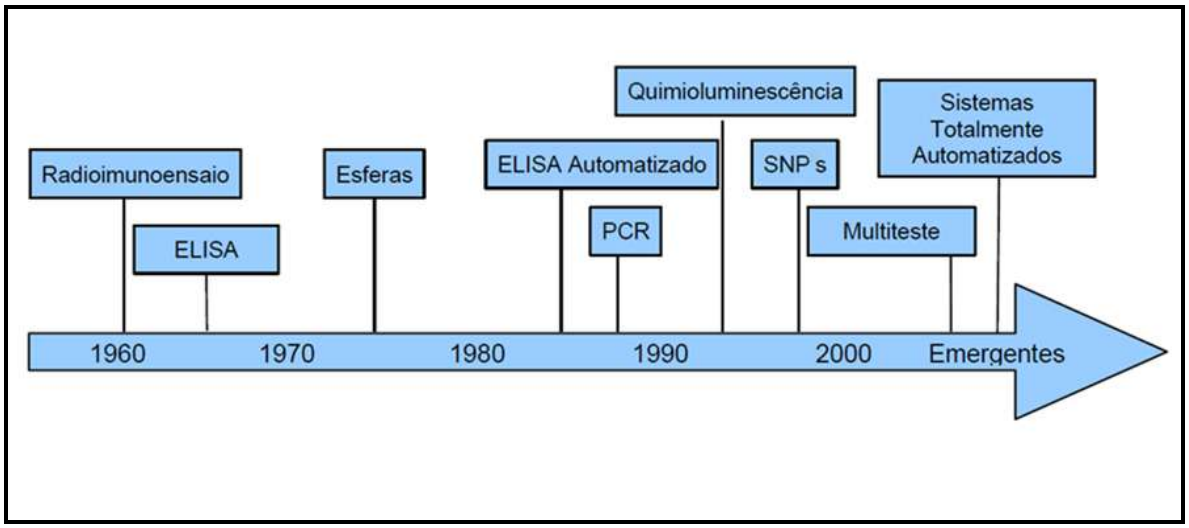


Figura 14: Histórico de desenvolvimento de tecnologias para diagnóstico. Adaptado da apresentação de Andrew Sheperd no seminário "Painel de especialistas em reagentes para diagnóstico" - Projeto Inovação em Saúde - Fiocruz - Setembro de 2003. (Sheperd, A., 2003 *apud* Medeiros, M. Z., 2004).

4. INFORMAÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA EM SAÚDE

No presente capítulo tem-se como principal objetivo introduzir alguns conceitos relevantes para a compreensão da abordagem metodológica de escolha para a realização deste estudo. Serão apresentados ao leitor os conceitos de prospecção tecnológica, monitoramento tecnológico e inteligência competitiva.

4.1 PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA

Como já abordado anteriormente, a prospecção tecnológica abrange atividades de prospecção focadas nas mudanças tecnológicas, em mudanças na capacidade funcional ou no tempo e significado de inovação. Por essa razão, a prospecção tecnológica é uma das ferramentas que propiciam a avaliação do desenvolvimento de uma dada tecnologia e dos possíveis rumos que ela venha a seguir (Coelho, 2003; Neto, 2009).

Através da prospecção tecnológica, é possível a incorporação de informações para a tomada de decisão em processos de gestão tecnológica, possibilitando antever prováveis estados futuros de uma determinada tecnologia (Zackiewicz, 2000), considerando, inclusive, todos os atores relacionados à questão.

A prospecção tecnológica é um processo que, se conduzido de forma sistemática, pode contribuir enormemente para a estruturação de uma visão dos futuros possíveis e para uma avaliação dos possíveis impactos decorrentes (Bahruth, 2004; Ribeiro et al, 2008).

É importante ressaltar que, a prospecção tecnológica, ao contrário das atividades de previsão clássicas, cujo propósito é o de antecipar um cenário futuro único como possibilidade, estrutura-se a partir da premissa básica de que variadas são as possibilidades de futuro, levando em conta o cenário e as ações do momento presente.

Coates (2001) definiu o termo prospecção tecnológica como "(...) esforços sistemáticos para antecipar e entender as potencialidades, evolução, características e efeitos das mudanças tecnológicas, particularmente a sua invenção, inovação, adoção e uso. (...)". É indiscutível o papel da prospecção tecnológica como ferramenta para a incorporação de informação em processos de gestão tecnológica e de inovação, tentando antever possíveis rumos de uma dada tecnologia/ inovação em um determinado contexto político, econômico e social.

Em Santos et al (2004a) fica claro que um dos principais propósitos de se realizar estudos prospectivos é transformar as informações do presente, e as ações delas decorrentes, em conhecimento, que servirá de base para a elaboração de políticas públicas e na estruturação de rumos e oportunidades futuras, englobando os diversos atores envolvidos no processo.

4.1.1 MONITORAMENTO TECNOLÓGICO E INTELIGÊNCIA COMPETITIVA

O monitoramento é um método que constitui o insumo básico de informação em qualquer estudo de prospecção, sendo quase sempre utilizado (Coelho, 2003). É uma tradicional ferramenta de prospecção tecnológica, que vem sendo desenvolvida desde a década de 1970 e consiste em monitorar o ambiente em busca de informações relevantes sobre um dado tema que se deseje estudar.

O primeiro passo é a identificação das fontes de informação, que, em seguida, é coletada (Coelho, 2003).

No princípio, a metodologia de monitoramento buscava a ênfase na previsão dos ciclos de vida de tecnologias e produtos, objetivando fornecer informações para a tomada de

decisão. Depois, a partir da década de 1990, o monitoramento entrou em uma nova etapa, tornando-se mais amplo e introduzindo uma nova vertente: a da inteligência competitiva tecnológica, conforme será visto mais adiante.

A aceleração da mudança técnica torna imprescindível, na sociedade contemporânea, a estruturação de uma visão de futuro (Godet, 1993). Além disso, a enorme complexidade na interação entre aprendizado, oportunidades tecnológicas e ativos complementares faz com que a inércia seja uma forte tendência nas empresas (Dosi, Teece e Winter, 1992). Por isso, é fundamental se antecipar às mudanças para se manter no mercado. Nesse sentido, o monitoramento é o primeiro passo para que uma empresa se mantenha sempre atualizada sobre as condições do entorno e para que possa se preparar diante de transformações iminentes.

As principais fontes de informação em que o monitoramento se baseia são as revistas especializadas, documentos de patentes, artigos científicos, dentre outras. A coleta de informações não literárias, como entrevistas com especialistas, também é uma abordagem possível no monitoramento (Coelho, 2003).

O monitoramento pode ser utilizado para buscar variadas fontes de informação, gerando um vasto e diverso conjunto de dados para análise, mas, segundo Porter (Porter, 1991), não se constitui, de fato, em uma técnica de prospecção. Mesmo assim, é uma das abordagens mais empregadas em estudos prospectivos, pois permite delinear o pano de fundo no qual todo o processo da prospecção se baseia.

Através do monitoramento tecnológico, é possível: a) identificar eventos científicos, técnicos ou sócio-econômicos, que possam ter relevância para a organização; b) detectar potenciais ameaças ao sucesso da organização, que, porventura, estejam implícitas nos eventos identificados; c) identificar oportunidades de desenvolvimento para a organização, a

partir das informações do entorno; e d) ficar atento sobre tendências que estejam convergindo, divergindo, ampliando-se, diminuindo ou interagindo.

Conforme mencionado anteriormente, da década de 1990 em diante, o enfoque do monitoramento tecnológico tornou-se mais amplo, e passou a se utilizar análises bibliométricas, com o propósito de se compreender os desdobramentos de um determinado ramo tecnológico (Carneiro, 2007; Neto, 2009). Coates et al. (2001) apontam para o surgimento, nesse período, de uma outra forma de prospecção - a inteligência competitiva tecnológica – que vem substituindo paulatinamente o monitoramento clássico, ampliando sua abrangência e atuação. Nessa época, a inteligência competitiva era mais usada por grandes empresas intensivas em ciência e tecnologia, principalmente na área de eletrônica, química e farmacêutica, haja vista que estas desenvolviam a própria tecnologia e necessitavam de um aporte permanente de informação estratégica sobre o entorno.

Atualmente, outros tipos de empresas e instituições também empregam a inteligência competitiva em sua rotina de prospecção.

Mas o que é a inteligência competitiva tecnológica?

A inteligência competitiva tecnológica, através do foco constante no monitoramento da(s) tecnologia(s) de interesse da organização, visa identificar ameaças e oportunidades baseadas nessa(s) tecnologia(s), acompanhando seus concorrentes, o presente e o futuro da(s) tecnologia(s), a probabilidade de inovações (incrementais ou de ruptura), etc. (Coelho, 2003).

Para isso, se faz necessária a coleta, gestão, análise e disseminação da informação sobre o ambiente competitivo, organizacional e concorrencial, com o propósito de fazer com que a organização atinja suas metas através de decisões bem embasadas pela informação estratégica obtida. É importante ressaltar que a inteligência competitiva tecnológica tem como seu foco a análise de eventos e atores fora das fronteiras da empresa ou organização (Coelho,

2001).

Inúmeros benefícios advêm para a organização através do emprego da estratégia de inteligência competitiva tecnológica. Dentre eles, pode-se destacar: a) o olhar mais longe, no futuro; b) a redução da incerteza na tomada de decisão; c) antever as grandes transformações estruturais do setor e se manter precavido, diante de surpresas tecnológicas; d) ter melhor perspectiva dos propósitos dos concorrentes, bem como de seu potencial presente e futuro; e) avaliar sua própria posição, em termos de competitividade no mercado; f) identificar ameaças e oportunidades; g) assimilar vantagens competitivas através do menor tempo de reação diante das mudanças; h) melhorar o planejamento como um todo; e i) desenvolver a pró-atividade (Coelho, 2003).

Ressalta-se que, tanto o monitoramento quanto a inteligência competitiva, constituem, sempre, o início e o fim de qualquer processo de prospecção. O início porque, como se pode perceber pelo que foi exposto, todo estudo prospectivo tem sempre uma etapa de monitoramento como ponto de partida. O fim porque, após a obtenção dos resultados de um dado estudo prospectivo, a manutenção do monitoramento das condições do entorno é que vai garantir a perenidade das vantagens competitivas adquiridas pela organização (Coelho, 2003).

4.2 ARTIGO CIENTÍFICO: FONTE PRIMÁRIA DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA

O artigo científico representa o primeiro estágio de acesso ao fluxo da informação científica (Kuramoto, 2006). Representa o insumo primordial para alavancar o desenvolvimento tecnológico de um país como o Brasil.

Segundo Chan e Costa (2005):

> "(...) o acesso ao conhecimento, basicamente na agricultura, medicina e tecnologia, pode ajudar a criar uma forte infraestrutura social, econômica e técnica, que é essencial no processo de desenvolvimento (...)." (Chan e Costa, 2005)

A divulgação dos artigos científicos é feita através de sua publicação em revistas científicas especializadas, que passaram a existir ainda no século XVII (André *apud* Kuramoto, 2006).

O acesso a essas revistas especializadas, por muitas vezes, não é gratuito, o que acaba por limitar o acesso, de uma grande parcela da população, aos mais recentes avanços científicos em diversas áreas, inclusive na área da saúde, principalmente nos países em desenvolvimento, caso do Brasil.

Por isso, a existência de uma base de dados, na área das ciências da saúde, com acesso plenamente gratuito e de fácil utilização, dispondo, ainda, da possibilidade de acessar através da mesma, sem nenhum ônus financeiro para o usuário, artigos científicos em texto completo, é inestimável.

Talvez seja por esse motivo que a base de dados de artigos científicos *PubMed*® tenha se tornado tão popular entre os pesquisadores da área da saúde, e das ciências da vida como um todo.

Todavia, apenas obter o acesso à base de dados pode não ser suficiente. Para que seja possível a recuperação de trabalhos relevantes dentro de uma dada área do conhecimento, é necessário se estabelecer com clareza os conceitos da busca, delimitando-os através da escolha das palavras-chave mais adequadas aos objetivos do pesquisador.

Informações extremamente relevantes para a continuidade e elaboração de linhas de pesquisa em saúde podem ser obtidas através dos artigos científicos. Essas informações permitem identificar quais os temas mais atuais na pesquisa em saúde, auxiliando na definição

de prioridades de pesquisa e evitando o desperdício de tempo e recursos em linhas de pesquisa que já estejam em andamento.

O artigo científico é ferramenta valiosa na promoção da troca de informações estratégicas entre os atores da pesquisa em saúde.

Mais do que um recurso para a obtenção de informações científicas privilegiadas, o artigo científico é um meio para que um pesquisador obtenha reconhecimento entre os seus pares e fomento junto às instituições que dão suporte financeiro à pesquisa científica.

Entretanto, para que o conhecimento, contido nos artigos científicos, possa se reverter em aprimoramento tecnológico na área da saúde, com uma conseqüente melhoria na sociedade como um todo, conforme mencionado por Chan e Costa (2005), é necessário que a informação deles advinda seja conjugada a dados de outras fontes de informação, capazes de possibilitar que, a partir do conhecimento puro, se possa enxergar novos rumos para o desenvolvimento do país.

Este estudo visa à elaboração de uma metodologia que possibilite a recuperação de informação científica e tecnológica estratégica em saúde através da integração entre o conhecimento científico, contido nos artigos científicos, e o saber técnico, encontrado nos documentos de patentes.

A próxima seção pretende familiarizar o leitor com o universo dos documentos de patentes, com suas vantagens e limitações, e estabelecer a sua importância decisiva como fonte de informação tecnológica no setor saúde.

4.3 DOCUMENTOS DE PATENTES COMO FONTE DE INFORMAÇÃO TECNOLÓGICA

Uma patente é um direito de exclusividade, garantido por lei aos inventores, por um período de tempo determinado, para excluir terceiros de explorar comercialmente suas invenções. Segundo a Lei nº 9.279 de 14 de maio de 1996, que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial:

> "(...)Art. 42 - A patente confere ao seu titular o direito de impedir terceiros, sem o seu consentimento, de produzir, usar, colocar à venda, vender ou importar com estes propósitos: I - produto objeto de patente; II - processo ou produto obtido diretamente por processo patenteado. (...)" (Brasil, 1996)

A concessão de uma patente em um país assegura ao seu detentor a prerrogativa legal de coibir terceiros de produzir e comercializar a invenção objeto da patente, sem o seu consentimento. Contudo, a proteção conferida pelo sistema patentário ao depositante é válida apenas no país onde tiver sido efetuado o depósito. Para estender o seu monopólio de exploração do invento a outros países, é necessário fazer o pedido da patente em cada um dos territórios para os quais se deseje proteção (The Thomson Corporation®, 2004; Brasil, 1975).

Contudo, o privilégio do monopólio sobre o invento requer uma contrapartida: revelar o conteúdo técnico associado ao invento, que abrange: a) referência a informações prévias (antecedentes); b) todos os problemas técnicos passíveis de serem solucionados pela aplicação da invenção; c) a descrição detalhada do invento, bem como de seu funcionamento; e d) desenhos esquemáticos da invenção, quando couber.

Entretanto, para que a patente continue vigorando, seu titular é obrigado a pagar as devidas taxas ao órgão competente do país onde tiver efetuado o depósito, estando sujeito à perda do monopólio caso essa condição não seja cumprida.

Em vários países, inclusive no Brasil, também se faz necessário colocar o invento

protegido pela patente no mercado dentro de um prazo previamente estabelecido, após o qual os direitos de exclusividade do titular sobre o invento podem ser extintos, caso do Brasil (The Thomson Corporation®, 2004).

Além de todos esses fatores, ao se realizar um levantamento de tecnologias disponíveis em um dado setor da economia, em um dado território, em um dado momento da história, é necessário levar em consideração o arcabouço legal que regulamenta o sistema patentário, incluindo os critérios de patenteabilidade e qual matéria é patenteável ou não no país em que se deseja obter tal privilégio.

Nesse ponto, é de suma importância destacar as características, e limitações, do sistema patentário brasileiro, no contexto do setor saúde.

Para isso, o primeiro documento legal que deve ser levado em conta no país é a Constituição de 1988, mais especificamente, seu artigo 5o, inciso XXIX, que segue abaixo:

> "(...)Art. 5º Todos são iguais perante a lei, sem distinção de qualquer natureza, garantindo-se aos brasileiros e aos estrangeiros residentes no País a inviolabilidade do direito à vida, à liberdade, à igualdade, à segurança e à propriedade, nos termos seguintes: (...)XXIX - a lei assegurará aos autores de inventos industriais privilégio temporário para sua utilização, bem como proteção às criações industriais, à propriedade das marcas, aos nomes de empresas e a outros signos distintivos, tendo em vista o interesse social e o desenvolvimento tecnológico e econômico do País; (...)" (Brasil, 1988)

Partindo dessa premissa básica, especificações e entendimentos adicionais, no contexto da saúde, podem ser extraídos da Lei da Propriedade Industrial no 9.279/96 (Brasil, 1996).

É importante ressaltar que, dentro do setor saúde, a biotecnologia é uma forte vertente tecnológica, cabendo aqui, devido a sua complexidade, tecer algumas considerações.

Nos últimos anos a biotecnologia vem passando por intenso desenvolvimento, gerando ferramentas cada dia mais inovadoras. Por se tratar de uma área do conhecimento que afeta diretamente as necessidades humanas básicas, como a saúde, exige a consolidação de um sólido arcabouço legal para sua regulamentação.

Isso se deve a uma série de questões morais e éticas, algumas vezes fortemente impregnadas de juízo de valor, que emergem ao se trabalhar com material biológico.

Tais questões vão perpassar vários setores da sociedade, envolvendo desde temas no âmbito do controle sobre a vida e sua geração, quanto na esfera política, social e econômica.

No que diz respeito à propriedade intelectual, tal questão se torna ainda mais complexa e subjetiva, requerendo discussões mais aprofundadas para promover a utilização racional dos recursos gerados pelas ferramentas da biotecnologia.

No Brasil, a Lei de Propriedade Industrial 9279/96, mais precisamente, seus artigos 10 e 18 versam sobre alguns dos pontos mais nevrálgicos acerca do tema.

O artigo 10 da referida Lei, versa acerca dos objetos que não seriam patenteáveis pelo fato de não serem considerados invenções. Mais especificamente, em seu inciso IX, que trata de material biológico, está especificado que não seriam patenteáveis:

> "(...) o todo ou parte de seres vivos naturais e materiais biológicos encontrados na natureza, ou ainda que dela isolados, inclusive o genoma ou germoplasma de qualquer ser vivo natural e os processos biológicos naturais. (...)" (Brasil, 1996)

O artigo 18, por sua vez, trata dos objetos que, apesar de serem tidos como invenções, não seriam patenteáveis. Em se tratando de material biológico, o inciso III estabelece que não

são patenteáveis, apesar de se enquadrarem nos critérios de invenção:

> "(...) o todo ou parte dos seres vivos, exceto os microorganismos transgênicos que atendam aos três requisitos de patenteabilidade - novidade, atividade inventiva e aplicação industrial - previstos no art. 8º e que não sejam mera descoberta. (...)" (Brasil, 1996)

Razoável seria supor que tais determinações inviabilizariam completamente o desenvolvimento de grande parte da biotecnologia, haja vista que uma parcela considerável do trabalho de pesquisa e desenvolvimento de novos produtos, em suas mais diversas etapas, estaria, legalmente, sem direito à proteção da Propriedade Intelectual.

Adicionalmente, pode-se considerar a não patenteabilidade desses objetos como uma grande desvantagem do Brasil em relação aos países desenvolvidos, tendo como uma de suas conseqüências um evidente hiato tecnológico, já que a não patenteabilidade pode gerar um desestímulo a novos investimentos para pesquisas no setor.

Isso, somado ao fato de que os países desenvolvidos concedem esse tipo de patente pode agravar ainda mais o problema, já que os produtos de origem biotecnológica (células e moléculas) oferecidos no mercado brasileiro, ou mesmo as importações provenientes de empresas no exterior que tenham recebido tais células e moléculas para usar em seus produtos, ficam desprovidos de cobertura para a Propriedade Industrial.

Cabe aqui ressaltar que, as diferenças no patenteamento de material biológico entre os países, por se refletirem no avanço tecnológico em biotecnologia, certamente irão influenciar o número de documentos de patentes a serem recuperados em uma busca por referenciais tecnológicos, em cada país avaliado (Quadro 15, Anexo D). E isso será levado em conta na discussão dos resultados obtidos nesse trabalho.

Ainda assim, apesar das diferenças na patenteabilidade de materiais de origem biológica em distintos países, é indiscutível que a literatura de patentes constitui-se em poderosa fonte de dados e informações tecnológicas.

Um comentário feito na revista Nature (Seeber, 2007) apontou que alguns documentos de patentes contêm, algumas vezes, informações bem mais específicas e detalhadas do que seus trabalhos científicos de referência, o que reforça sua importância como valiosa fonte de informação em C&T.

Contudo, apesar de sua indiscutível importância como documento referencial para diversas linhas de pesquisa, um estudo do ano de 1998 concluiu que apenas 0,25% dos trabalhos publicados na área de Ciências da Vida citam documentos de patentes (Science Citation Index, *apud* Seeber, F., 2007).

A introdução relativamente recente de instruções e formatos para citação de documentos de patentes em artigos científicos e em trabalhos acadêmicos é algo que confirma essa realidade e vem para destacar a importância de inserir esse tipo de conhecimento como parte do currículo das várias graduações na área de Ciências da Vida, gerando um ambiente propício à propagação de uma "cultura de patentes".

Existe muita mistificação em torno da inteligibilidade dos documentos de patentes.

O distanciamento dos profissionais das Ciências da Saúde cria a falsa impressão de que o acesso aos documentos patentários, assim como a "decodificação" das informações neles contidas, é algo reservado a poucos escolhidos, que dominam as mais modernas, e intrincadas, ferramentas da Tecnologia da Informação.

Além disso, a crença de que, devido ao alto custo, é inviável a utilização de bases de dados de documentos de patentes para levantamento bibliográfico, é outro entrave ao emprego

dos documentos de patentes como fontes de informação em ciência.

Trata-se de um grande equívoco, pois, atualmente, tem-se à disposição diversas bases de dados de utilização gratuita, com acervo de documentos patentários bem vasto e com ferramentas de busca que simplificam a sua utilização pelo usuário leigo. Além disso, ainda há a possibilidade de utilização de bases de dados de patentes pagas por parte dos pesquisadores.

Como exemplo disso, destaca-se a base de patentes *Derwent Innovations Index*SM, que pode ser considerada uma das melhores e mais completas bases de dados patentários disponíveis na atualidade e que pode ser acessada, de forma totalmente gratuita para o usuário, em várias universidades e institutos de pesquisa, por meio do portal da CAPES[13]. Além dela, ainda é possível acessar algumas bases gratuitas, como: a) a EPO: Base de dados européia com documentos de patentes da Europa, inclusive os documentos estrangeiros depositados e/ou concedidos em países europeus, indexados a partir de 1994 (acessível em http://www.epo.org); b) a USPTO: Base de dados americana que contém documentos de patentes depositados e/ou expedidos a partir de 1790, nos Estados Unidos e em outros países (acessível em www.uspto.gov); e c) o INPI: Base de dados nacional, que contém documentos de patentes depositados e concedidos no Brasil, desde 1990 (acessível em www.inpi.gov.br). Cumpre ressaltar que, dentre as bases citadas, a do INPI do Brasil foi a primeira a ser disponibilizada *online*, de forma totalmente gratuita para o público externo.

Contudo, é fato que apesar de várias bases de dados fornecerem acesso imediato aos documentos de patentes, elas não são acessíveis a todos, não somente devido a seu alto custo de utilização, mas pelo desconhecimento dos usuários acerca de sua disponibilidade, utilização e benefícios. É fato, também, que a base de dados gratuita mais popular na área das

[13] Acessível em http://www.periodicos.capes.gov.br/index.php.

Ciências da Saúde, a *PubMed*®, fornece acesso a artigos científicos, mas não a documentos de patentes. Isso reforça a percepção genérica de que a consulta a documentos de patentes só tem relevância para inventores e para a indústria, mas não para quem faz Ciência.

Contudo, a rotina laboratorial em muito se beneficiaria se fosse conjugado o saber científico, contido nos artigos científicos e documentos acadêmicos – considerados fontes primárias de informação científica, ao conhecimento técnico, encontrado nos documentos de patentes.

Para reverter esse quadro de distanciamento entre ciência e tecnologia é fundamental informar e capacitar recursos humanos em PI. Como pode ser possível gerar tecnologia endogenamente se os agentes nacionais envolvidos com o processo de P&D na área da saúde pouco sabem a respeito de Propriedade Industrial? Onde está o incentivo ao aprendizado e a imersão desses agentes numa "Cultura de Propriedade Industrial"?

A resposta a essas e outras perguntas pode levantar algumas soluções possíveis e reduzir o hiato entre ciência e tecnologia no setor saúde, ajudando a impulsionar tanto a pesquisa quanto o desenvolvimento de novos produtos no setor.

5. METODOLOGIA

Nesta seção será apresentada toda a metodologia empregada para a recuperação dos dados a serem analisados neste estudo, com detalhamento do acesso e utilização de cada uma das bases de dados utilizadas, para que seja possível ao leitor a reprodução dos resultados obtidos, bastando, para isso, seguir as etapas aqui descritas.

5.1 MERCADO INTERNACIONAL DE REAGENTES PARA DIAGNÓSTICO

Para compreender o atual panorama do mercado de kits para diagnóstico no Brasil, é necessário elaborar uma construção do cenário internacional no qual o país está inserido, identificando os principais atores nesse mercado e os efeitos de sua atuação na balança comercial brasileira.

Para isso, tais dados foram levantados, através de bancos de dados do site do MDIC (Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior).

Foram duas as bases de dados utilizadas no site: o Radar Comercial, que é um instrumento de consulta e análise de dados relativos ao comércio exterior, que tem como principal objetivo auxiliar na seleção de mercados e produtos que apresentam maior potencialidade para o incremento das exportações brasileiras; e o ALICEWeb (Sistema de Análise das Informações de Comércio Exterior via Internet), desenvolvido para modernizar a forma de acesso e disseminação dos dados estatísticos das exportações e importações brasileiras. Ambas as bases são totalmente gratuitas, requerendo apenas o registro do usuário para sua utilização, tendo sido selecionadas por serem as únicas a disponibilizarem os dados de interesse deste estudo.

Primeiramente, através do site do Radar Comercial (Figura 15), acessível através do

link http://www.radarcomercial.desenvolvimento.gov.br/radar/, foram investigados quais os principais compradores e fornecedores no mercado de reativos para diagnóstico. Para isso, foi feito o registro do usuário no site. Após o registro, bastou digitar o *login* e a senha do usuário na página inicial para acessar o sistema e recuperar as informações desejadas (Figura 16).

Figura 15: Site do Radar Comercial. Acessível em http://www.radarcomercial.desenvolvimento.gov.br/radar/.

Figura 16: Site do Radar Comercial após *login* de usuário. No *menu* esquerdo, está localizado o item “Radar país” e o subitem “Análise por país”.

Em seguida, no *menu* esquerdo do site, foi acessado o subitem “Análise por país”, no item “Radar país”. Em seguida, é aberta a guia “País”, com os campos a serem selecionados para a busca (Figura 17).

No campo “País Destino”, foi selecionada a opção “Mundo Agregado”. Para delimitar os anos, como a busca somente é feita por triênios[14], foram selecionados, em buscas separadas, os triênios “2007-2009”, “2005-2007” [15] e “2002 - 2004” (Figura 17).

Figura 17: Guia “País”, site do Radar Comercial.

Em seguida, foi selecionado o ícone “Países Fornecedores e Compradores”, que gerou a abertura da interface “Localizar Produtos”, na qual, através da inserção da palavra-chave “reagente”, foi possível recuperar o código SH[16] referente ao produto kits diagnósticos (**382200** - Reagentes de diagnóstico ou de laboratório, em qualquer suporte ou preparados) (Figura 18).

Ao se clicar no botão “ok”, foram geradas duas tabelas de resultados – uma de fornecedores e outra de compradores (Figuras 19 e 20), cujos dados puderam ser extraídos sob

[14] Apesar da busca ser em triênios, os dados recuperados vêm delimitados por ano, permitindo a análise ano a ano.
[15] Dados referentes ao ano de 2007 deste triênio (“2005 a 2007”), por já estarem presentes no triênio seguinte (“2007 a 2009”), depois de baixados e tabulados, foram excluídos do estudo, para que não houvesse sobreposição de dados, prejudicando a análise.
[16] Sistema Harmonizado.

a forma de um arquivo .xls, tabulados no Excel e analisados.

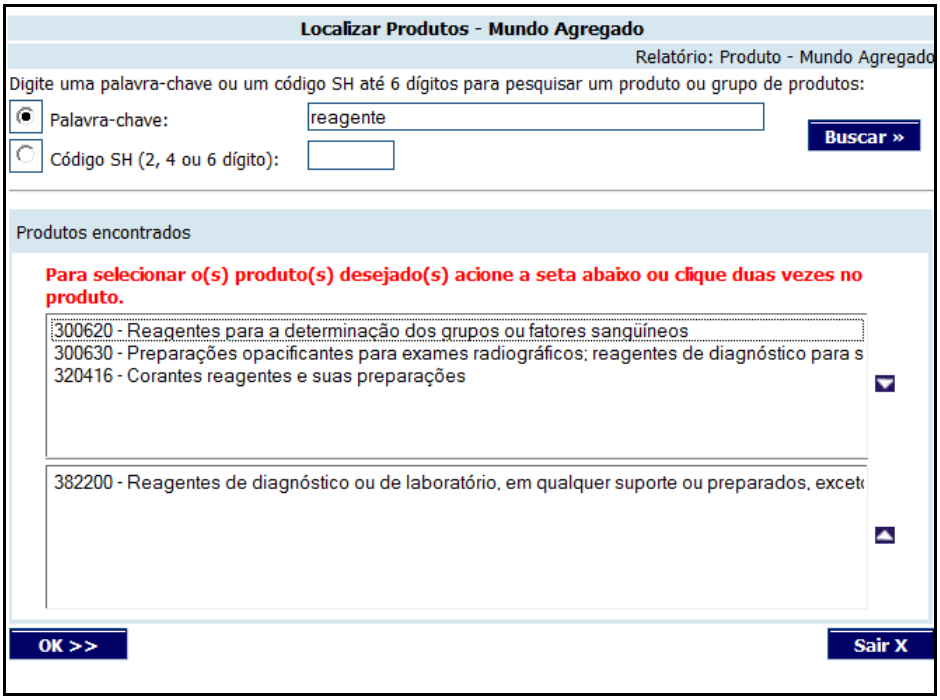


Figura 18: Guia “Localizar produtos”, contendo campo para inserção de palavra-chave para recuperação do código SH 382200 – Reagentes de diagnóstico ou de laboratório, em qualquer suporte ou preparados.

As informações resultantes podem ser vistas no próximo capítulo.

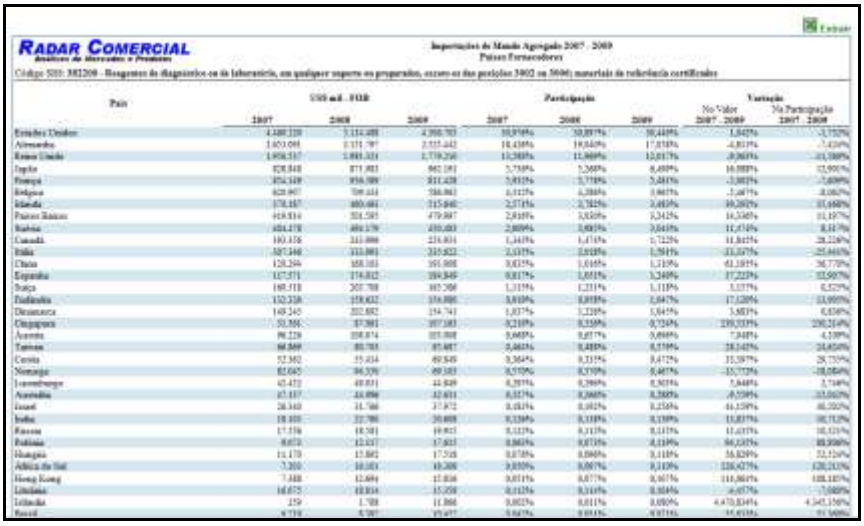


Figura 19: Figura com resultados de países fornecedores mundiais de reagentes para diagnóstico. Gerada a partir do site Radar Comercial.

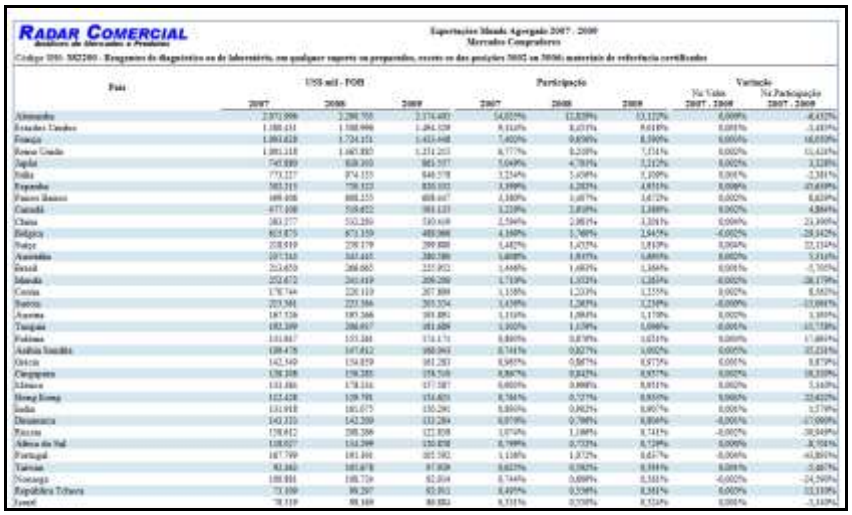


Figura 20: Figura com resultados de países compradores mundiais de reagentes para diagnóstico. Gerada a partir do site Radar Comercial.

Após a recuperação dos dados de mercado referentes ao setor de reativos para diagnóstico, a próxima etapa foi posicionar o Brasil como um ator nesse mercado.

Para isso, foi acessado o endereço http://aliceweb.desenvolvimento.gov.br/, do site ALICEWeb (Figura 21).

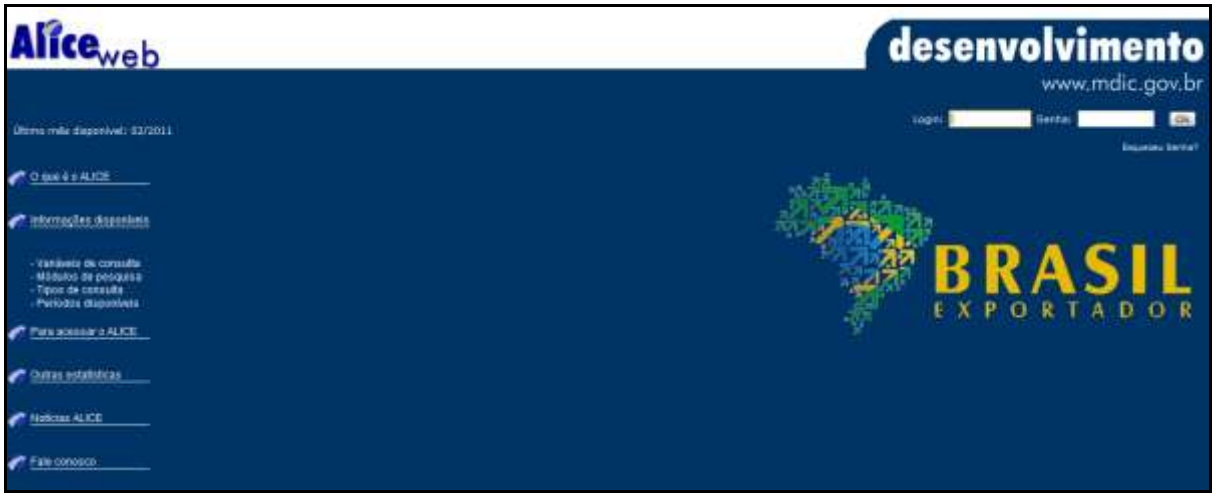


Figura 21: Site ALICEWeb. Acessível em http://aliceweb.desenvolvimento.gov.br/.

Após ser feito o *login* no site, foi aberta uma página com um *menu* esquerdo de consultas (Figura 22).

Figura 22: Site ALICEWeb após *login*, com *menu* esquerdo de consultas.

Para se obter os dados de exportação, foi acessado o item “Exportação (1996 a 2011)”, que gerou a abertura da interface de busca de dados de exportações (Figura 23).

Figura 23: Interface de busca de dados de importações do site ALICEWeb.

No campo “Inicial”, foram inseridos, em cada busca, os NCMs[17] (Nomenclatura Comum do MERCOSUL) referentes à mercadoria reagentes para diagnóstico, dentro do escopo deste trabalho (382200.00 - Reagentes de diagnóstico/laboratório em suporte/prepars., 382200.10 - Reagentes determ. compon. sangue/urina, suporte papel, etc. e 382200.90 - outs.

[17] Nomenclatura Comum do MERCOSUL (NCM): A NCM é composta de oito dígitos, sendo os seis primeiros formados pelo Sistema Harmonizado (capítulo, posição e subposição), e os dois últimos (item e subitem), criados de acordo com a definição estabelecida entre os países do MERCOSUL. A classificação das mercadorias na NCM é regida pelas Regras Gerais para a Interpretação do Sistema Harmonizado.

Reagentes de diagnóstico ou de laboratório). No campo “País”, foi solicitado um nível de detalhamento. No campo “Período”, item “P1”, subitem “Inicial”, foi inserido o mês “01” e o ano que se desejava avaliar (foram pesquisados, um a um, todos os anos desde 2001 até 2009); no subitem “Final”, foi inserido o mês “12” e repetido o mesmo ano inserido no subitem “Inicial” (Figura 24).

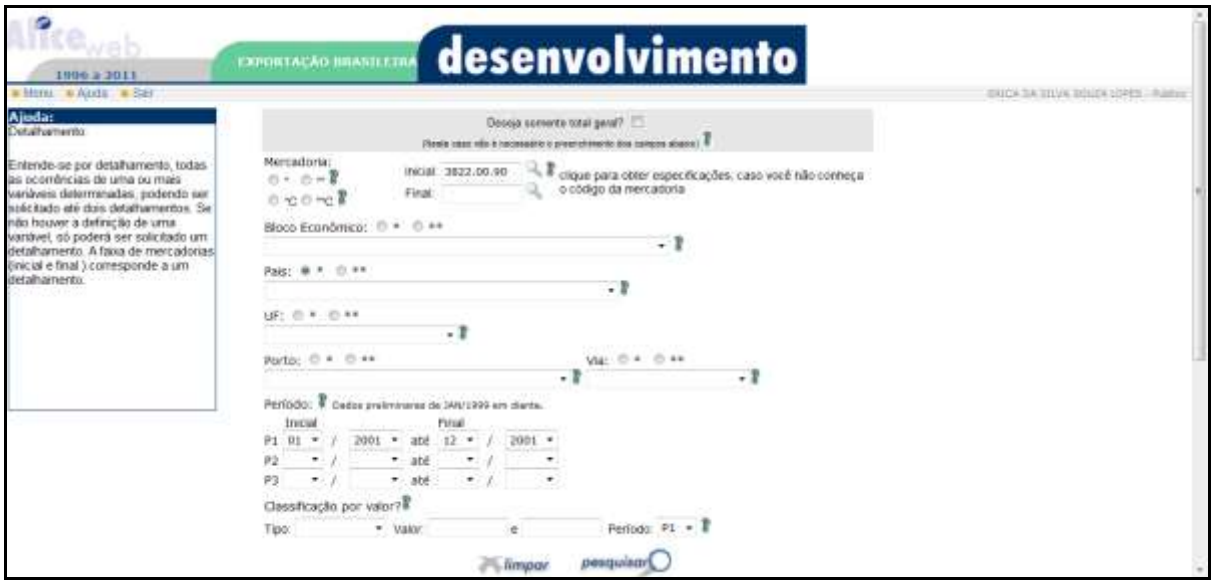


Figura 24: Interface de busca de dados de importações do site ALICEWeb, com o NCM 382200.90 – outs. Reagentes de diagnóstico ou de laboratório.

Ao se clicar em “Pesquisar”, se obteve como resultado uma janela com o valor total referente à consulta efetuada (Figura 25). Para baixar um arquivo tabulável no Excel, bastou clicar no botão “gerar arquivo”. Este comando gera o envio dos dados, salvos sob a forma de um arquivo .xls, para o e-mail do usuário.

Para se fazer a consulta das importações, bastou clicar no item “Importação (1996 a 2001)” (Figura 22), no *menu* esquerdo “Consultas” e repetir os mesmos procedimentos executados para a recuperação de dados de exportações.

Figura 25: Janela de resultados da busca de importações de reagentes para diagnóstico do site ALICEWeb.

Os dados de importação e exportação gerados foram tabulados no Excel, e o cálculo do saldo da balança comercial em reativos para diagnóstico no Brasil foi realizado.

As informações resultantes podem ser vistas no próximo capítulo.

5.2 MERCADO NACIONAL DE REAGENTES PARA DIAGNÓSTICO

Para compreender o atual panorama do mercado de kits para diagnóstico no Brasil, o segundo passo é levantar dados de produção e vendas de reagentes para diagnóstico no país.

Com esse propósito, foram levantados dados através do banco do site do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), no endereço: http://www.ibge.gov.br/home/ (Figura 26). A busca foi realizada em setembro de 2011.

No site do IBGE, foi acessado no *menu* superior o item "*Download*", subitem "Estatística" (Figura 27).

Na janela seguinte, foi selecionada a pasta "Industrias_Extrativas_e_de_Transformacao", subpasta "Pesquisa_Industrial_Anual", na qual é possível acessar os dados de produção e vendas, de diversos setores industriais desde 1996 até 2009 (Figura 28).

Figura 26: Site do IBGE. Acessível em http://www.ibge.gov.br/home/.

Figura 27: Item "*Download*", subitem "Estatística", no *menu* superior da página inicial do site do IBGE.

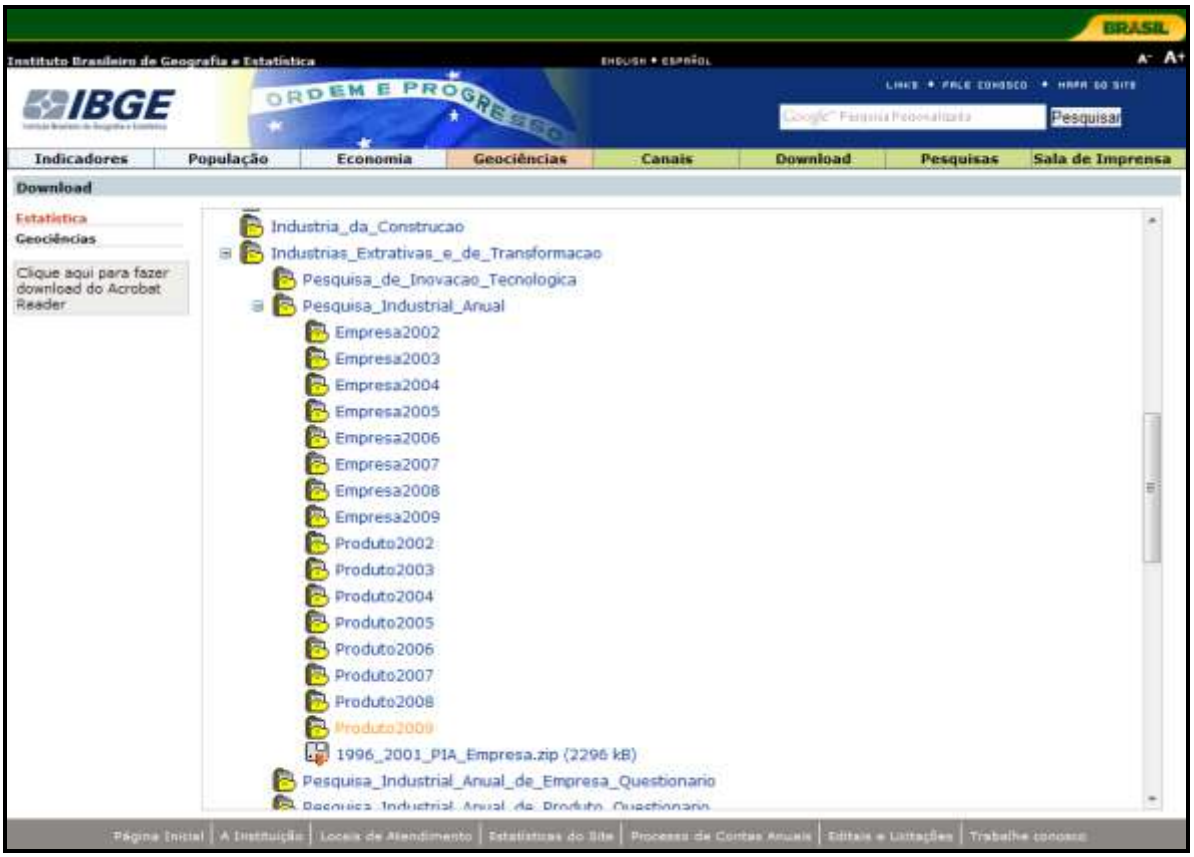


Figura 28: Janela "Estatística", contendo os dados da produção industrial anual, que incluem dados de produção industrial e de vendas no período entre 1996 e 2009.

O setor de reativos para diagnóstico, no escopo desta dissertação, se encontrava, no período avaliado (2001-2009), com os códigos de produto 2499.0080 (2001 a 2007) e 2099.2190 (2008 a 2009), sob a identificação "Reagentes de diagnóstico ou de laboratório".

Os dados referentes a esta busca podem ser avaliados no capítulo de resultados.

5.3 REATIVOS PARA DIAGNÓSTICO DISPONÍVEIS NO MERCADO NACIONAL

Para avaliar a disponibilidade de kits para diagnóstico da hepatite B no cenário nacional, foi feito levantamento, através do site da ANVISA, dos produtos atualmente registrados para comercialização no país.

Para isso, foi acessado o site da ANVISA (www.anvisa.gov.br) (Figura 29). No site da ANVISA, O item “Consulta produtos” foi acessado.

Figura 29: Site da ANVISA. Disponível em www.anvisa.gov.br.

Na página seguinte, foi acessado o item “Consulta a banco de dados” (Figura 30).

Figura 30: Site da ANVISA, com item “Consulta produtos”.

Na seção “Consulta a banco de dados” foi acessado o item “Produtos para a saúde”, subitem “Pesquisa de produtos para a saúde registrados” (Figuras 31 e 32).

Figura 31: Item “Consulta a bancos de dados”, subitem “Produtos para a saúde” no site da ANVISA.

Figura 32: Item “Consulta a bancos de dados”, subitem “Pesquisa de produtos para saúde registrados” no site da ANVISA.

Esse procedimento gerou a abertura da página “Consulta de produto” (Figura 33), contendo os campos para a busca de kits no site.

Figura 33: Interface “Consulta de produto”, na área “Produtos para saúde” do site da ANVISA.

Na pesquisa, foram inseridos os termos “hepatite b”, “hbsag” e “hbv”, na guia “Nome do produto”, utilizando o booleano “OR”, com o propósito de recuperar todos os kits para hepatite B disponíveis no mercado nacional e, depois, realizar uma seleção dos registros referentes a ensaios sorológicos para o HBsAg e a ensaios moleculares para a detecção do VHB (Figura 34).

Como não há ferramenta de tabulação disponível no site da ANVISA, todos os dados referentes a esta seção foram recuperados, tabulados e organizados manualmente (total de 167 registros encontrados) (Figura 35).

Depois de organizados no Excel, cada registro foi avaliado individualmente e foram excluídos da análise: a) kits para a detecção de outros marcadores, que não o HBsAg; b) acessórios de kits; e c) kits com registro vencido ou cancelado.

Após esta etapa, restaram 56 kits diagnósticos para análise.

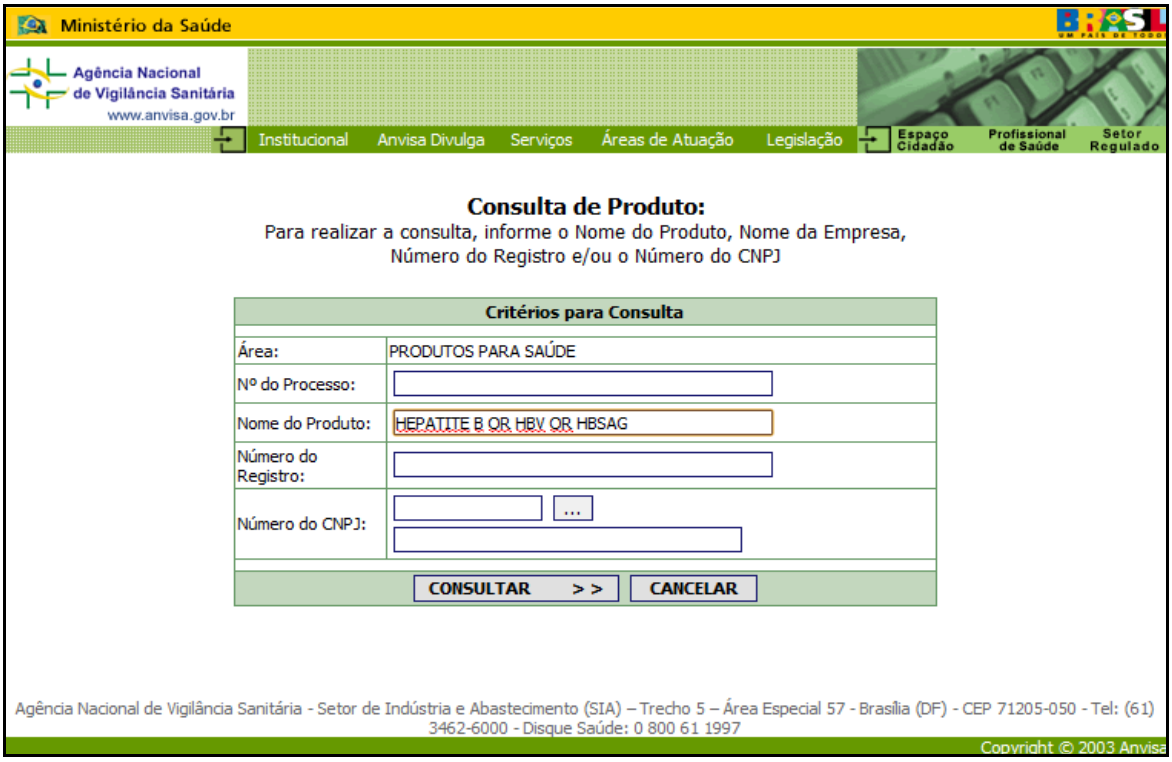


Figura 34: Busca realizada na interface “Consulta de produto”, na área “Produtos para saúde” do site da ANVISA.

Figura 35: Resultados da busca no site da ANVISA.

Acessando cada item da busca, é possível obter informações sobre as características do kit, o nome do fabricante, o país de origem e a situação do registro no Brasil (Figura 36).

Figura 36: Detalhe de produto oriundo dos resultados da busca no site da ANVISA, com todas as informações que podem ser recuperadas.

É fundamental destacar que a base de consulta a produtos da ANVISA não fornece dados de quantidades movimentadas, apresentando somente as empresas e kits de reativos disponíveis para comercialização no mercado nacional, pelo fato de possuírem seu registro devidamente atualizado.

Todas as informações geradas a partir dessa análise podem ser avaliadas no próximo capítulo.

5.4 A HEPATITE B NO CENÁRIO NACIONAL

5.4.1 LEVANTAMENTO DA TAXA DE DETECÇÃO DO VHB NO BRASIL E POR REGIÃO

Com o intento de fazer uma delimitação preliminar e uma atualização do cenário nacional de utilização de kits para o diagnóstico da hepatite B na rede pública, foi realizado

um levantamento sobre o número de casos da doença reportados nas várias regiões do país.

Para isso, foi acessado o site do DATASUS (www.datasus.gov.br) (Figura 37), no item “Informações de saúde”, localizado no *menu* esquerdo da página inicial do site (Figura 38).

Figura 37: Site do DATASUS. Disponível em www.datasus.gov.br.

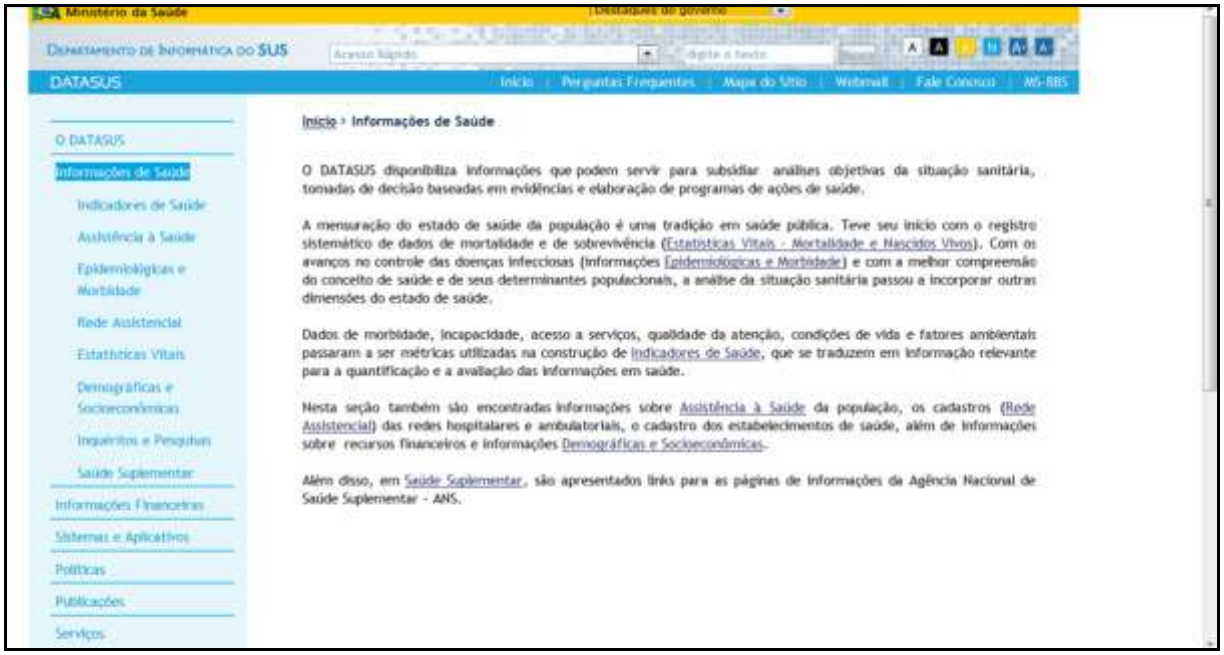


Figura 38: Item “Informações de Saúde” do *menu* esquerdo, do site do DATASUS.

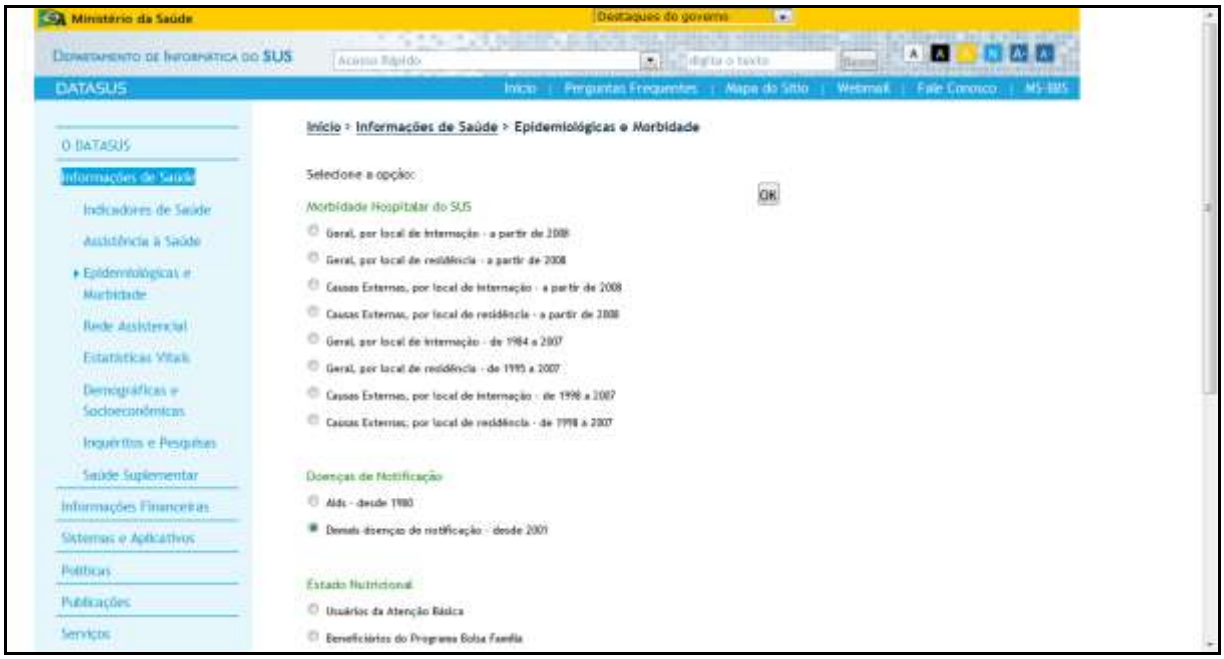


Figura 39: Subitem “Epidemiológicas e morbidade” do *menu* esquerdo, do site do DATASUS.

Figura 40: Site do SINAN. Acessível em http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/index.php.

Dentre as opções disponibilizadas ao acessar esse item, foi selecionada a opção “Epidemiológicas e morbidade” e assinalado o item “demais doenças de notificação – desde

2001” (Figura 39). Em seguida, o botão “ok” foi acionado e a página do SINAN[18] (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) foi aberta (figura 40).

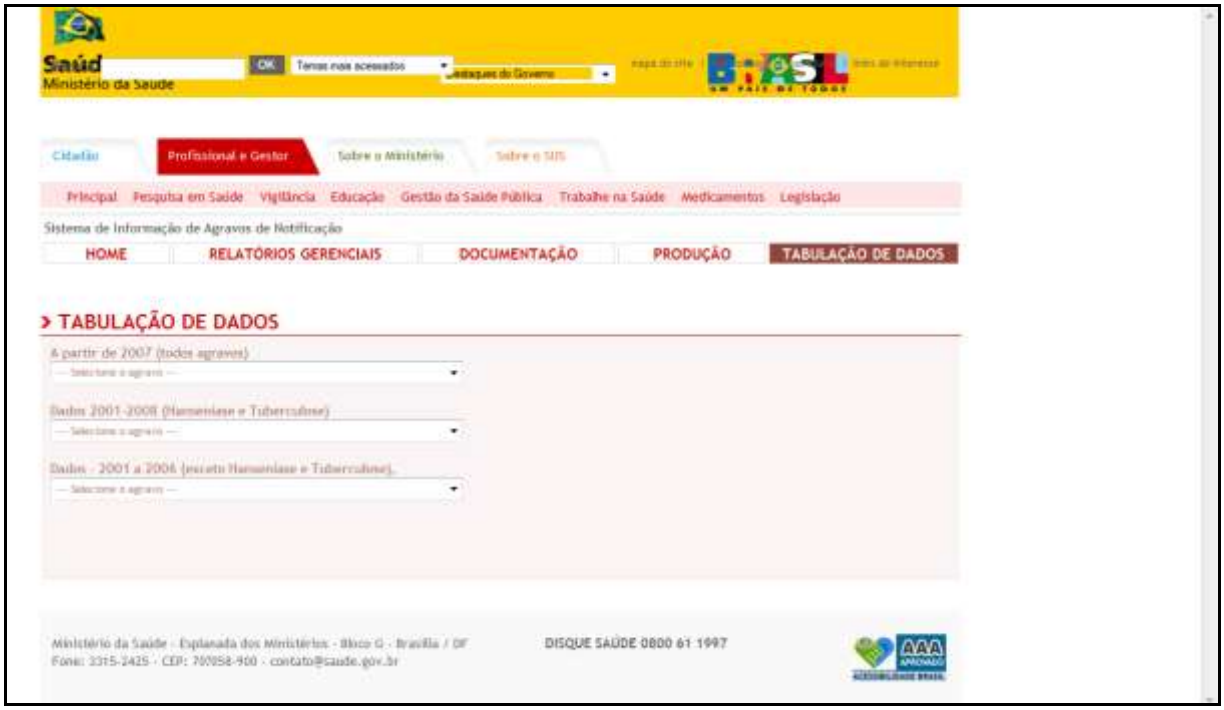


Figura 41: Subitem “Tabulação de dados”, no site do SINAN.

Na página do SINAN, foi acessada a tabulação de dados (Tabnet) (Figura 41) e acionada, primeiramente, a opção “a partir de 2007 (todos os agravos)” (Figura 42), selecionando o agravo “Hepatite”, o que gerou a abertura da página do Tabnet (Figura 43), contendo os dados para hepatite.

No Tabnet, selecionou-se, para se efetuar a busca, a opção “UF Residência”, no item “Linha”; o ano para o qual se desejava fazer a recuperação dos dados (cada ano foi selecionado em buscas separadas) (Figura 44); e a opção “Vírus B”, no item “Class. Etiológica” (Figura 45). Em seguida, clicou-se no botão “Mostra”. Dessa forma, foi possível obter os dados por ano, separados por Unidade da Federação e somente para o VHB. O mesmo procedimento utilizado para a opção “a partir de 2007 (todos os agravos)” foi empregado no site do SINAN para a opção “dados - 2001 a 2006 (exceto hanseníase e

[18] Também pode ser acessado diretamente no portal do Ministério da Saúde, item “Sistemas e serviços”.

tuberculose)” (Figura 42).

Figura 42: Opção da página de tabulação do SINAN “a partir de 2007 (todos os agravos)".

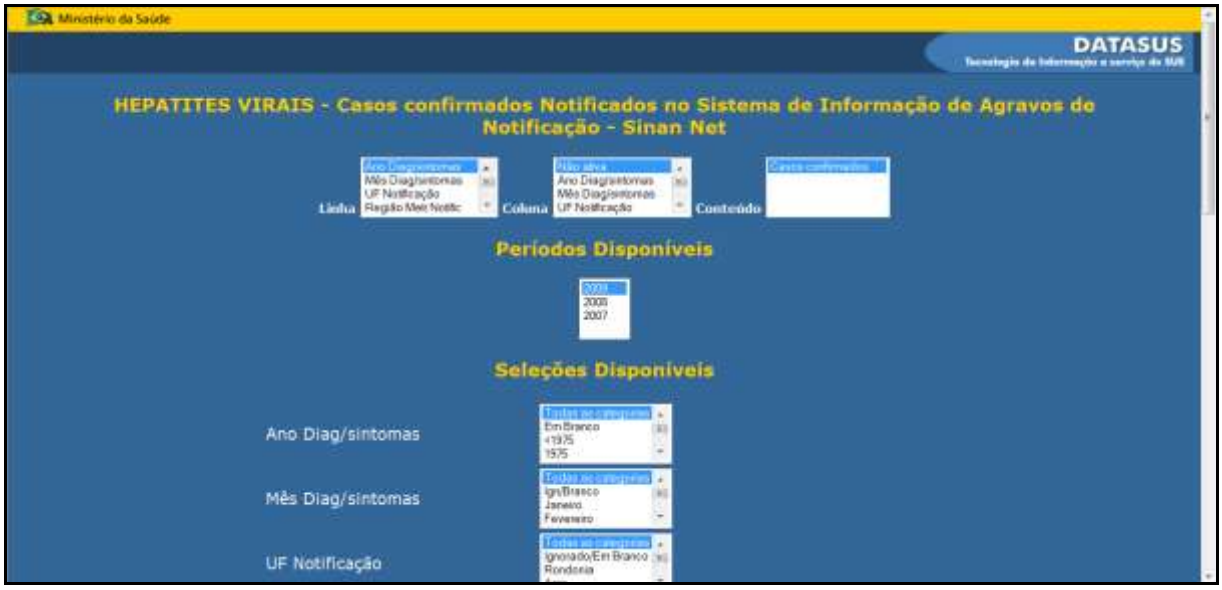


Figura 43: Página do TABNET para recuperação de dados epidemiológicos sobre hepatites virais, no item SINAN.

Todos os casos de hepatite B notificados no país de 2001 a 2009 foram recuperados,

tabulados e avaliados de acordo com os dados demográficos de cada região do país. Os dados demográficos também foram obtidos a partir do site do DATASUS, no item “Informações de saúde”, subitem “Demográficas e socioeconômicas” no *menu* esquerdo da página inicial do site (Figura 38).

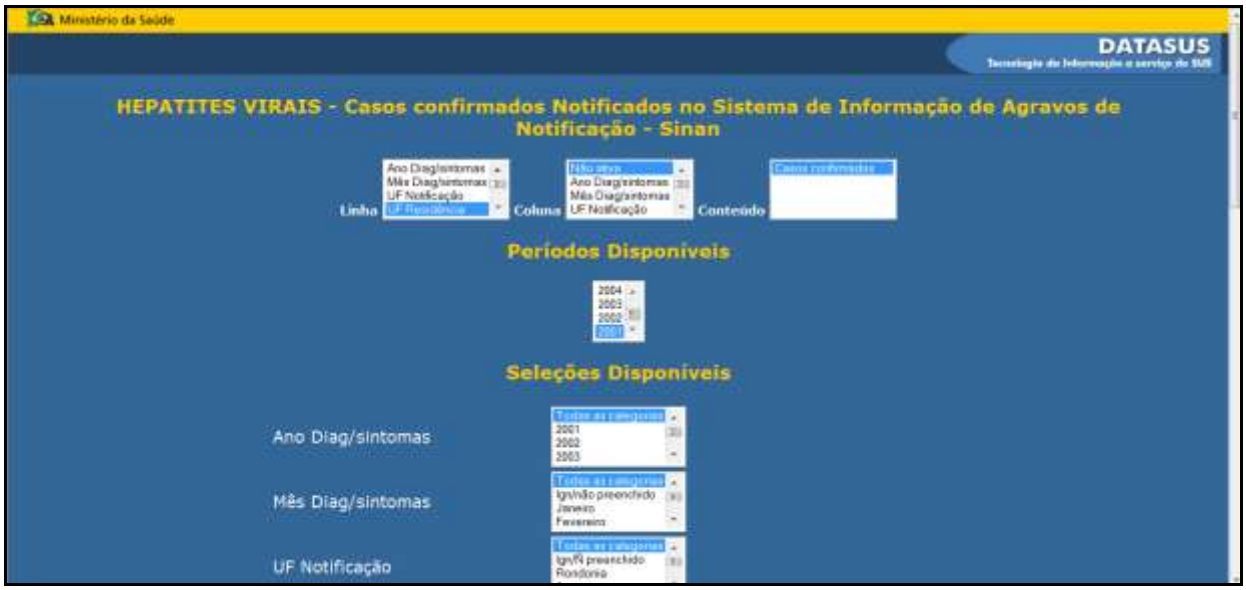


Figura 44: Seleção dos parâmetros para a busca de informações no TABNET - SINAN para hepatites virais. No campo “Linha” foi selecionada a opção “UF Residência”; no campo “Períodos Disponíveis” foi selecionado, como exemplo, o ano de 2001.

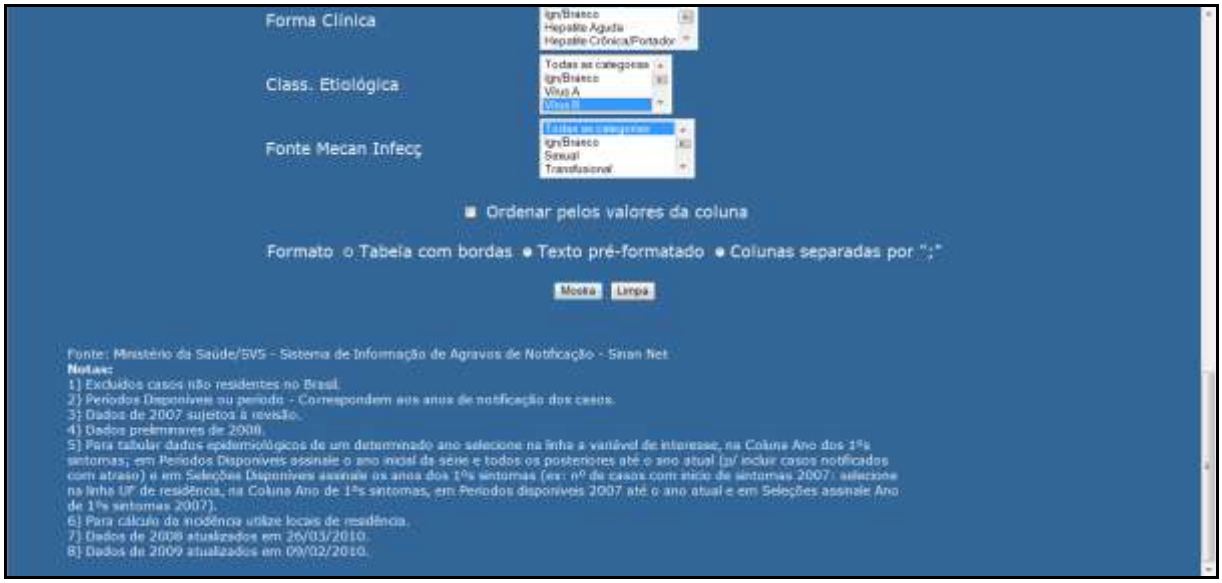


Figura 45: Continuação da seleção dos parâmetros para a busca de informações no TABNET - SINAN para hepatites virais. Como último campo selecionado para se efetuar a busca, foi marcada a opção “Vírus B”, no campo “Class. Etiológica”.

Os dados obtidos em cada uma das buscas foram baixados do Tabnet sob a forma de arquivos .csv, tabulados no Excel e analisados. As informações resultantes podem ser vistas no próximo capítulo. Cabe aqui ressaltar que tais informações foram mostradas previamente em alguns trabalhos e documentos do Ministério da Saúde/ ANVISA, sendo alguns relativamente antigos. Portanto, para uma melhor avaliação e analise dos dados desta dissertação, julgou-se necessário realizar um novo levantamento e atualizar os dados.

5.4.2 AQUISIÇÃO GOVERNAMENTAL DE KITS DIAGNÓSTICOS PARA HEPATITE B

Após a recuperação dos dados referentes ao número de casos notificados normalizados pelo número de habitantes de cada região brasileira, o próximo passo foi levantar o número de kits para o diagnóstico da hepatite B adquiridos pelo governo, ano a ano, e o valor gasto para a aquisição desses itens.

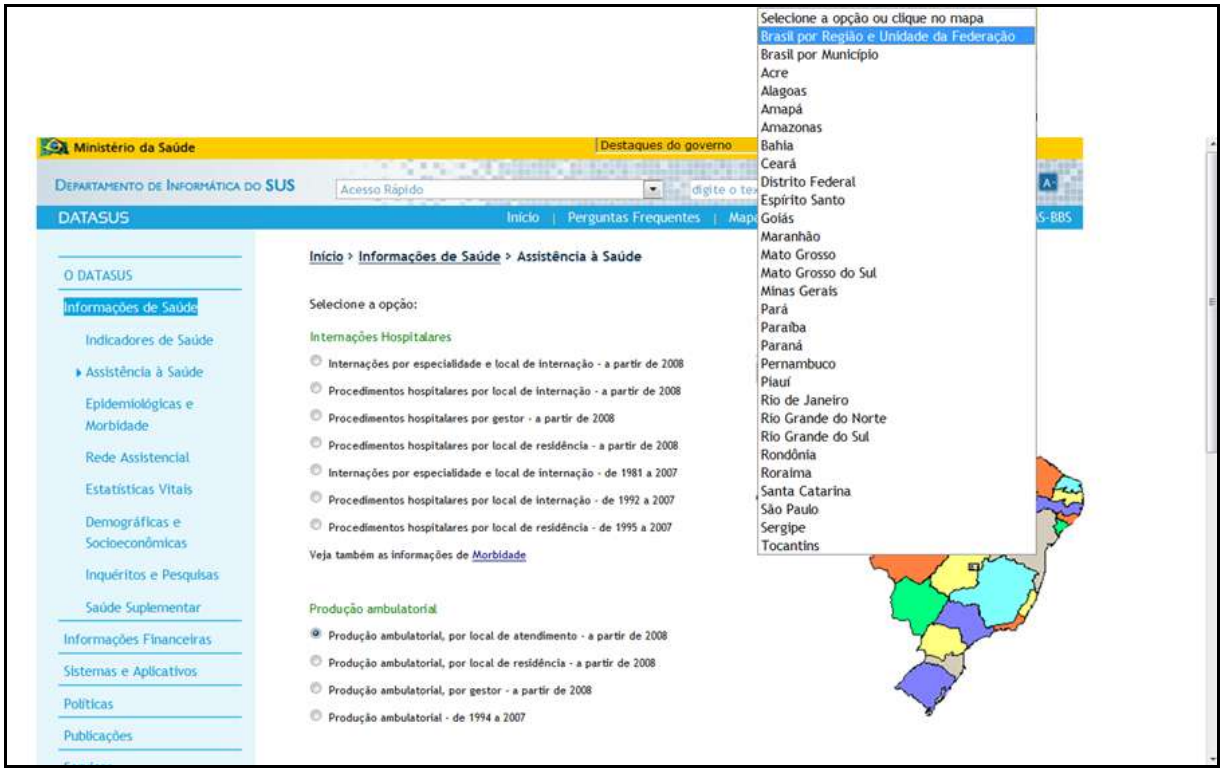


Figura 46: Subitem “Assistência à saúde” do *menu* esquerdo, do site do DATASUS.

Para isso, foi acessado no *menu* esquerdo da página inicial do DATASUS, ainda dentro do item “Informações de saúde” (Figura 38), o subitem “Assistência à saúde”, selecionando-se a opção “Produção ambulatorial, por local de atendimento – a partir de 2008” (Figura 46), para recuperar os dados dos anos de 2008 e 2009, ou a opção “Produção ambulatorial – de 1994 a 2007” (Figura 47), para recuperar os dados dos anos 2001 a 2007, e selecionando, no mapa, a opção “Brasil por região e Unidade da Federação”.

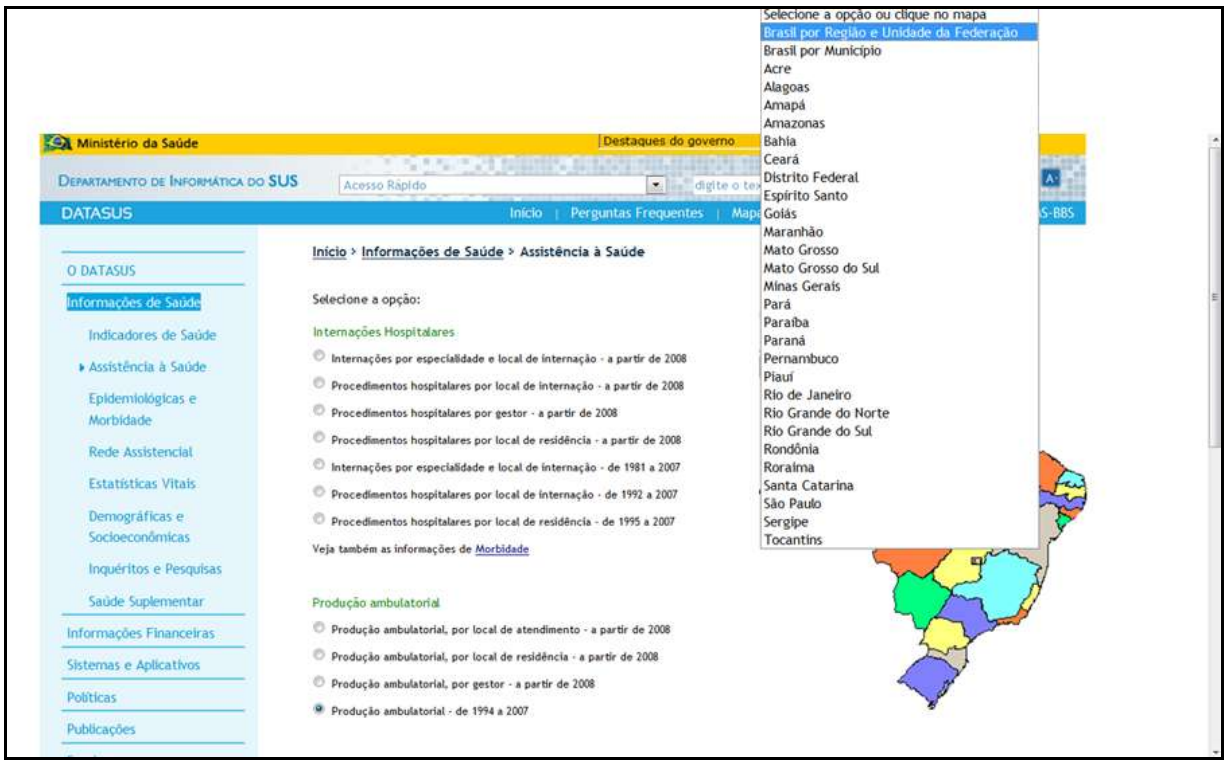


Figura 47: Subitem “Assistência à saúde” do *menu* esquerdo, do site do DATASUS, opções “Produção ambulatorial – de 1994 a 2007” e “Brasil por região e Unidade da Federação”.

Essas ações direcionaram a busca automaticamente para a página do TABNET – Produção ambulatorial do SUS, resultante das opções selecionadas (Figura 48).

Na página do Tabnet (Figura 48), foram selecionadas as opções “Região/UF”, no item “Linha”; as opções “Qtd Aprovada” (para avaliar o volume de kits adquiridos) ou “Valor Aprovado” (para avaliar o montante gasto em kits), no item “Conteúdo”; foram selecionados todos os meses relativos ao ano que se desejava analisar no item “Períodos” disponíveis (os

dados referentes a cada ano foram recuperados separadamente); no item “Seleções Disponíveis”, subitem “Proced. Após 10/99”, foram selecionados os procedimentos com os códigos[19]: 1106305 (ANTI-HBc - ANTICOR. CONTRA ANTÍG. "c"HEPATITE), 1106306 (ANTI-HBe - ANTICOR. CONTRA ANTÍG. "e"HEPATITE), 1106307 (ANTI-HBs - ANTICOR. CONTRA ANTÍG. "s"HEPATITE), 1106326 (HBeAG - ANTÍGENO "e" DA HEPATITE B) e 1106327 (HBsAG - ANTÍGENO "s" (SUPERFÍCIE) HEPATITE B) (Figura 49). Para avaliar o período de 2008 a 2009, o mesmo procedimento foi adotado, exceto para o item “Seleções Disponíveis”, no qual o subitem “Procedimento” foi selecionado para recuperação dos dados e os seguintes códigos de procedimentos foram selecionados[20]: 0202030636 (PESQUISA DE ANTICORPOS CONTRA ANTIGENO DE SUPERFICIE DO VIRUS DA HEPATITE B - ANTI-HBS), 0202030644 (PESQUISA DE ANTICORPOS CONTRA ANTIGENO E DO VIRUS DA HEPATITE B - ANTI-HBE), 0202030784 (PESQUISA DE ANTICORPOS IGG CONTRA ANTIGENO CENTRAL DO VIRUS DA HEPATITE B - ANTI-HBC-IGG), 0202030890 (PESQUISA DE ANTICORPOS IGM CONTRA ANTIGENO CENTRAL DO VIRUS DA HEPATITE B - ANTI-HBC-IGM), 0202030970 (PESQUISA DE ANTIGENO DE SUPERFICIE DO VIRUS DA HEPATITE B - HBSAG) e 0202030989 (PESQUISA DE ANTIGENO E DO VIRUS DA HEPATITE B - HBEAG) (Figura 50). Os dados obtidos em cada uma das buscas foram baixados do Tabnet sob a forma de arquivos .csv, tabulados no Excel e analisados. As informações resultantes podem ser vistas no próximo capítulo.

Como um dos propósitos deste trabalho é avaliar a existência, no mercado brasileiro, de kits adequados à detecção de mutantes para o antígeno de superfície do VHB, o HBsAg, a etapa seguinte consistiu em levantar especificamente os dados referentes aos ensaios voltados ao imunodiagnóstico deste marcador, haja vista não haver disponibilizados no site do

[19] Para recuperação dos códigos referentes aos procedimentos, foi consultada a Tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS, no site do SIGTAP, acessível através do link: http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp.
[20] O procedimento adotado foi diferenciado devido à mudança dos códigos de procedimentos nos dados após 2007.

DATASUS os dados referentes a testes de biologia molecular qualitativos para hepatite B, que também seriam capazes de detectar cepas mutantes. Para isso, foram recuperados tanto os dados de kits adquiridos, quanto os dados relativos aos gastos com a detecção do HBsAg, na rede pública.

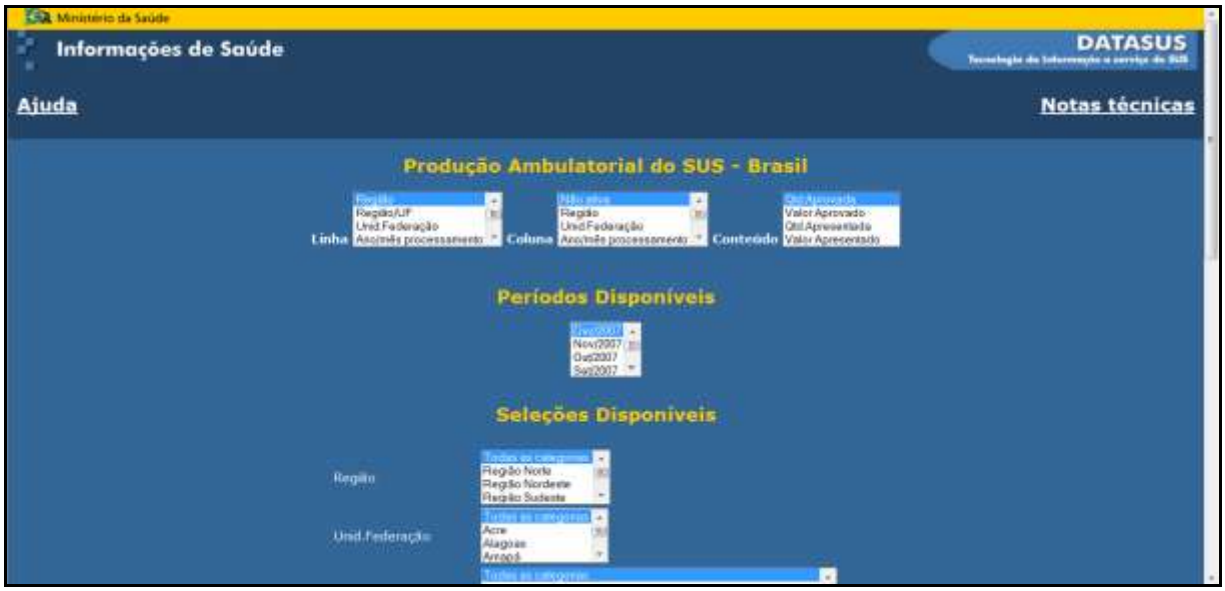


Figura 48: Tela do Tabnet para busca de dados de produção ambulatorial.

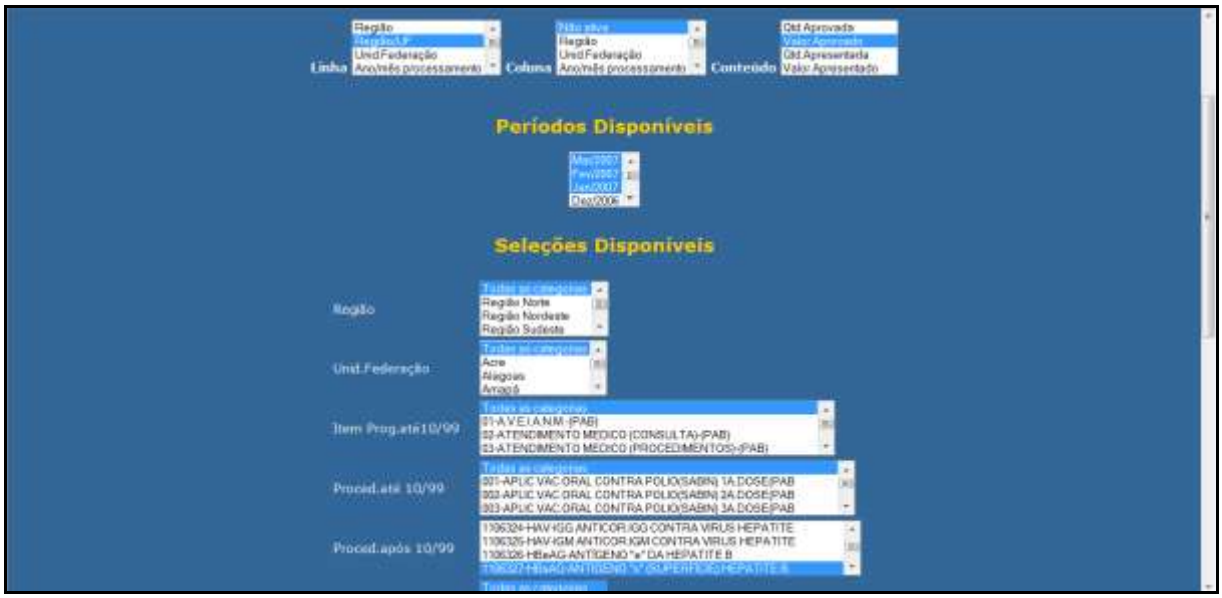


Figura 49: Seleção dos parâmetros para a busca de informações no TABNET - Produção ambulatorial do SUS. No campo "Linha" foi selecionada a opção "Região/UF"; no campo "Períodos Disponíveis" foi selecionado, como exemplo, o ano de 2007; e, no campo "Proced. Após 10/99", foram selecionados os códigos de procedimentos ambulatoriais do SUS relacionados a kits para diagnóstico da hepatite B.

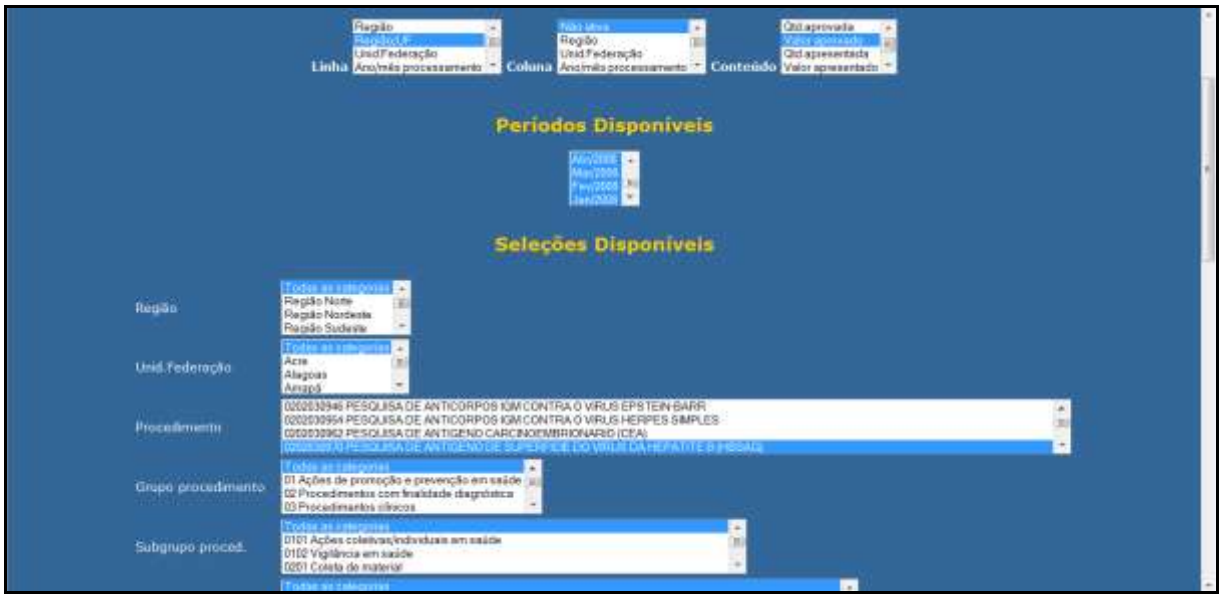


Figura 50: Seleção dos parâmetros para a busca de informações no TABNET - Produção ambulatorial do SUS. No campo "Linha" foi selecionada a opção "Região/UF"; no campo "Períodos Disponíveis" foi selecionado, como exemplo, o ano de 2008; e, no campo "Procedimento", foram selecionados os códigos de procedimentos ambulatoriais do SUS relacionados a kits para diagnóstico da hepatite B.

Foi seguido o mesmo procedimento descrito anteriormente, diferindo apenas nos códigos de procedimento ambulatorial selecionados: somente os códigos referentes ao marcador HBsAg foram selecionados. Para recuperar os dados do período entre 2001 e 2007, foi selecionado o procedimento **1106327** (HBsAG - ANTÍGENO "s" (SUPERFÍCIE) HEPATITE B). Já para o período de 2008 a 2009, o código de procedimento utilizado foi o **0202030970** (PESQUISA DE ANTIGENO DE SUPERFICIE DO VIRUS DA HEPATITE B - HBSAG). Os dados obtidos em cada uma das buscas foram baixados do Tabnet sob a forma de arquivos .csv, tabulados no Excel e analisados. As informações resultantes podem ser vistas no próximo capítulo.

5.5 AVALIAÇÃO DA C&T EM REATIVOS PARA DIAGNÓSTICO DA HEPATITE B

5.5.1 SELEÇÃO DA BASE DE DADOS DE ARTIGOS CIENTÍFICOS: *PUBMED*®

Além da *PubMed*®, têm-se diversas bases de dados para recuperação de artigos

científicos à disposição, dentre as quais se pode citar: a) Scopus, que é o maior banco de dados de resumos e citações da literatura científica e de fontes com informações confiáveis na internet, abrangendo cerca de 18.000 títulos de mais de 5.000 editores; e b) a Web of Science®, que fornece a pesquisadores, administradores, professores e alunos acesso rápido a bancos de dados líderes mundiais. Seu conteúdo multidisciplinar (256 áreas do conhecimento) abrange mais de 10.000 das revistas de maior impacto em todo o mundo, incluindo periódicos de acesso aberto. É possível encontrar a cobertura atual e retrospectiva em ciências, ciências sociais, artes e humanidades, com a cobertura disponível até 1900.

A base de dados *PubMed*® foi a ferramenta selecionada para o desenvolvimento deste trabalho por diversos motivos, que serão apresentados em seguida. Contudo, cabe aqui destacar que a principal razão para a escolha desta base foi o seu foco nas ciências da vida e da saúde, o que se enquadra perfeitamente no escopo deste trabalho e torna esta a base de utilização mais frequente entre os profissionais da área da saúde.

Mas como se originou a base dados *PubMed*®?

A *National Library of Medicine*® (NLM) foi fundada em 1836, como Biblioteca de Medicina do Exército. Seu período de expansão começou em 1865, sob a direção do bibliotecário e cirurgião do exército, John Billings.

Durante os 30 anos em que Billings permaneceu como diretor, a NLM se tornou a maior biblioteca médica dos Estados Unidos, sendo o *Index Medicus*, iniciado em 1879, sua contribuição mais importante.

Após a Segunda Guerra Mundial, a biblioteca, até então conhecida como *Army Medical Library and Museum*, teve seu nome alterado para *Armed Forces Medical Library*. No ano de 1956, um ato do Congresso americano transferiu a biblioteca para o *Public Health Service*, mudando mais uma vez o seu nome. Ela passou a se chamar *National Library of*

Medicine®.

Ao fim dos anos 1950, a NLM criou o *MEDLARS* (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*), um sistema elaborado para aperfeiçoar a composição do *Index Medicus*. A partir de 1964, o sistema *MEDLARS* tornou-se operacional.

Em 1971 o *MEDLINE*®, que significa *MEDLARS online*, iniciou a oferta de acesso online a referências da base de dados *MEDLARS*. Em 1986, um *software* de acesso ao *MEDLARS* para *PCs*, o *Grateful Med*, foi lançado. O website da NLM, criado no início da década de 1990, passou a oferecer acesso, mediante pagamento, ao *MEDLINE*®.

O *MEDLINE*® foi disponibilizado para todos em 1997, de forma gratuita.

Foi criado, em 1998, como uma divisão da NLM, o NCBI (*National Center for Biotechnology Information*). Seu objetivo é desenvolver sistemas automáticos de informação para armazenar e analisar conhecimento sobre biologia molecular, bioquímica e genética. Além disso, o NCBI cria sistemas facilitadores para a utilização de bases de dados e softwares para a comunidade científica.

A *PubMed*® é uma dessas bases de dados. Ela foi desenvolvida pelo *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) na *National Library of Medicine*® (NLM) disponível na web. É uma das várias bases de dados que integram o sistema de recuperação *Entrez* do NCBI.

O *Entrez* é um sistema de busca e de recuperação que conjuga as informações das bases de dados da NCBI com as da *PubMed*® e inclui: a) *MEDLINE*®, através do *PubMed*®; b) *nucleotide sequences* (sequências de nucleotídeos); c) *protein sequences* (sequências de proteínas); d) *macromolecular structures* (estruturas macromoleculares); e e) *whole genomes* (genomas completos).

A *MEDLINE*® é o maior componente do *PubMed*®, a base de citações biomédicas e *abstracts* da *National Library of Medicine*® dos Estados Unidos (NLM), sendo pesquisável na web, pelo *PubMed*®, de forma totalmente gratuita. Inclui, ao todo, mais de dezoito milhões de referências bibliográficas, atualmente disponíveis em trinta e nove idiomas[21], 80% em língua inglesa, originadas desde o ano de 1946 e oriundas de cerca de cinco mil e quinhentos periódicos, de mais de oitenta países.

A grande maioria das publicações cobertas pela *MEDLINE*® são periódicos acadêmicos.

Dentre as citações adicionadas entre os anos de 2005 e 2009, cerca de 45% são referentes a trabalhos publicados nos Estados Unidos; em torno de 91% são publicadas em inglês. Dos 9% restantes, aproximadamente 83% possuem ao menos um resumo escrito em inglês pelos próprios autores do trabalho.

Além das citações *MEDLINE*®, o *PubMed*® contém: a) *OLDMEDLINE*®, para citações de antes de 1966; b) citações de artigos que são fora do escopo (por exemplo, artigos que abordam placas tectônicas ou astrofísica) de algumas revistas *MEDLINE*®, principalmente em revistas de ciência e química geral, cujos artigos sobre ciências da vida são indexados na *MEDLINE*®; c) citações em processamento, que foram fornecidas para registro dos artigos antes deles serem indexados com o *MeSH*® e adicionados a *MEDLINE*®; e d) citações que precedem a data em que a revista foi selecionada para a indexação na *MEDLINE*® (quando fornecidas eletronicamente pelos editores).

O *PubMed*® também oferece outros serviços: a) links para muitos sites que fornecem artigos em texto completo e outros recursos; b) links para ver outras citações relacionadas ao artigo encontrado; c) *Single Citation Matcher*; d) a funcionalidade de salvar e atualizar

[21] Disponível em até 60 idiomas para periódicos mais antigos.

automaticamente pesquisas, bem como de avisar o usuário, mediante registro prévio (*My NCBI*); e e) corretor ortográfico.

O *PubMed*® sempre mostra os resultados da busca de forma padronizada. Portanto, as citações conterão: a) os nomes dos autores (caso não sejam listados nomes de autores é porque eles não aparecem na versão impressa da revista); b) o título do trabalho em inglês; c) o título da revista juntamente com outras informações sobre a publicação; d) idioma original do documento; e) um número identificador do *PubMed*®; e f) a situação do documento na base de dados.

O resultado de uma busca utilizando a *MEDLINE*®/*PubMed*® é uma lista de citações (incluindo autores, título e, na maioria das vezes, um resumo) para artigos de diversos periódicos e uma indicação da existência de versões *online* gratuitas dos respectivos textos completos. No caso de artigos que não estejam com seus textos completos disponibilizados gratuitamente através do site, ainda assim é possível adquiri-los através do pagamento de uma taxa, que varia de periódico para periódico. A busca é completamente gratuita e não há a necessidade de cadastro do usuário no site[22], embora esta última opção gere alguns benefícios, como a possibilidade de armazenar as buscas efetuadas

O link para o *PubMed*® pode ser encontrado na página inicial da NLM (http://www.nlm.nih.gov) [23].

Tendo como base as características delineadas da *PubMed*® como base de dados de artigos na área da saúde, os motivos para sua seleção, dentre outras bases de dados de artigos científicos disponíveis, foram: a) cobertura de anos; b) cobertura de países; c) disponibilização de resumos[24]; d) possibilidade de disponibilização de textos completos; e)

---

[22] Exceto para a aquisição de textos completos não gratuitos.
[23]Referências para esta seção: http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/pubmed.html e http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/medline.html.
[24] A única situação em que os resumos não estão disponíveis é decorrente de sua inexistência no texto completo do artigo original.

freqüência de atualização da base; f) disponibilidade da *MeSH*®; g) ser a principal e a mais antiga e utilizada base de dados especializada em informações médicas e de saúde; e h) a possibilidade de se obter informações preliminares, sob a forma de arquivos .csv, através do site *FLink* (*Frequency weighted Links* - http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/flink/flink.cgi).

5.5.2 SELEÇÃO DA BASE DE DADOS DE PATENTES: *DERWENT INNOVATIONS INDEX*SM

A *Derwent Innovations Index*SM (*DII*), apesar de não possuir acesso gratuito, é a mais relevante base de dados de patentes. Todavia, é possível acessá-la, sem custo, através do portal da CAPES[25]. É importante ressaltar que, conforme já ressaltado anteriormente, além da *DII*, ainda é possível acessar algumas bases gratuitas, como: a) a EPO: Base de dados européia com documentos de patentes da Europa, inclusive os documentos estrangeiros depositados e/ou concedidos em países europeus, indexados a partir de 1994 (acessível em http://www.epo.org); b) a USPTO: Base de dados americana que contém documentos de patentes depositados e/ou expedidos a partir de 1790, nos Estados Unidos e em outros países (acessível em www.uspto.gov); e c) o INPI: Base de dados nacional, que contém documentos de patentes depositados e concedidos no Brasil, desde 1990 (acessível em www.inpi.gov.br). Cumpre ressaltar que, dentre as bases citadas, a do INPI do Brasil foi a primeira a ser disponibilizada *online*, de forma totalmente gratuita para o público externo.

Através da *DII*, é possível o acesso a documentos de patentes dos mais diversos países, desde que esses documentos estejam indexados na base. Ela é uma poderosa ferramenta de pesquisa de documentos de patentes, combinando recursos do *Derwent World Patents Index*, do *Patents Citation Index* e do *Derwent Chemistry Resource*.

[25] O acesso à *DII* através do portal da CAPES só é possível em algumas Universidades e Instituições de pesquisa que contrataram este serviço. Todavia, o acesso e a consulta por parte de qualquer usuário é livre na maioria dessas instituições.

Através do *DII*, é possível recuperar mais de 16 milhões de invenções e mais de 22 milhões de documentos de patentes, cobrindo desde 1963 até o presente. Por semana, cerca de 25.000 novos registros são adicionados ao banco de dados da *DII*.

As informações de documentos de patentes são obtidas a partir de 41 órgãos emissores de patentes em todo o mundo, sendo organizadas em três seções: *Chemical*, *Engineering* e *Electrical and Electronic*.

Os registros da patente representam uma fonte abundante de informações e oportunidades permitindo-lhe: a) analisar a invenção quanto ao aspecto de ser novidade; b) detectar/evitar violações de patentes; c) pesquisar avanços tecnológicos em sua área; d) identificar oportunidades para aquisições e licenciamento; e) evitar duplicação de iniciativas em P&D; f) monitorar a concorrência; g) determinar a extensão de proteção da invenção; h) encontrar lacunas potenciais no mercado; i) identificar os especialistas ou inventores para inteligência competitiva e recrutamento; e j) pesquisar equivalentes da língua inglesa para analisar documentos de patentes publicados em um idioma estranho.

Os documentos de patentes podem ser usados em conjunto com a literatura científica para fins de pesquisa. Algumas vantagens de usar os dados dos documentos de patentes são: a) os documentos de patentes geralmente são a fonte inicial de informações sobre novas tecnologias; e b) os detalhes técnicos completos de muitas invenções não são revelados em outro local.

Entretanto, alguns cuidados são necessários para a pesquisa da literatura de patentes: a) uma invenção pode não ter sido analisada por fontes externas antes do pedido de patente; b) uma invenção pode não atender os requisitos regulamentares; e c) uma patente não garante necessariamente que a invenção seja melhor do que a tecnologia existente

5.6 DEFINIÇÃO DA ESTRATÉGIA DE BUSCA

5.6.1 ARTIGOS CIENTÍFICOS

A *PubMed*® apresenta funcionalidades de busca bem sofisticadas, incluindo a "*spell checker*", busca simples, busca avançada, além de buscas por autor e/ou assunto e por periódico[26].

Através da busca simples, é possível encontrar palavras representativas dentro do assunto de interesse. Para uma busca mais refinada, tendo como base termos mais precisos dentro do tema desejado, a busca avançada se mostra mais adequada. Neste estudo, a pesquisa de artigos científicos na base *PubMed*® foi feita utilizando-se a busca avançada.

Para se iniciar a busca, a página inicial da *PubMed*®, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/, foi acessada (Figura 51), clicando-se, em seguida, no item "*Advanced search*" (Figura 52).

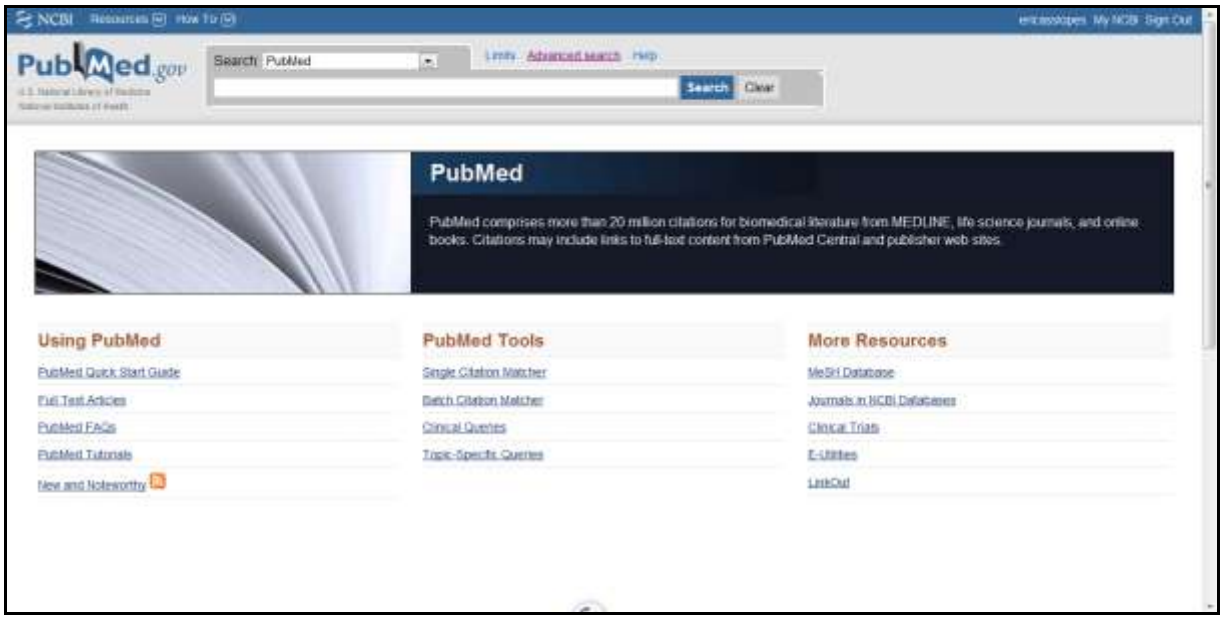


Figura 51: Página inicial da *PubMed*®. Acessível em http://www.ncbi.nlm.nih.gov/*PubMed*/.

[26] Aqui cabe uma breve descrição das ferramentas. A "*spell checker*" constitui um recurso de verificação ortográfica que oferece correções para palavras de buscas na *PubMed* que parecem estar com erros ortográficos. A busca simples permite encontrar artigos usando palavras representativas do assunto de interesse. Já a busca avançada permite uma busca mais refinada, com base em dados mais precisos dos artigos desejados.

Os tópicos da pesquisa foram definidos segundo os objetivos do presente estudo. Foram selecionados os conceitos principais relacionados a cada tópico, para gerar as palavras-chave (em inglês) a serem empregadas na busca.

É fundamental a utilização de palavras-chave em inglês, pois é nesse idioma que o universo de artigos disponíveis é mais extenso.

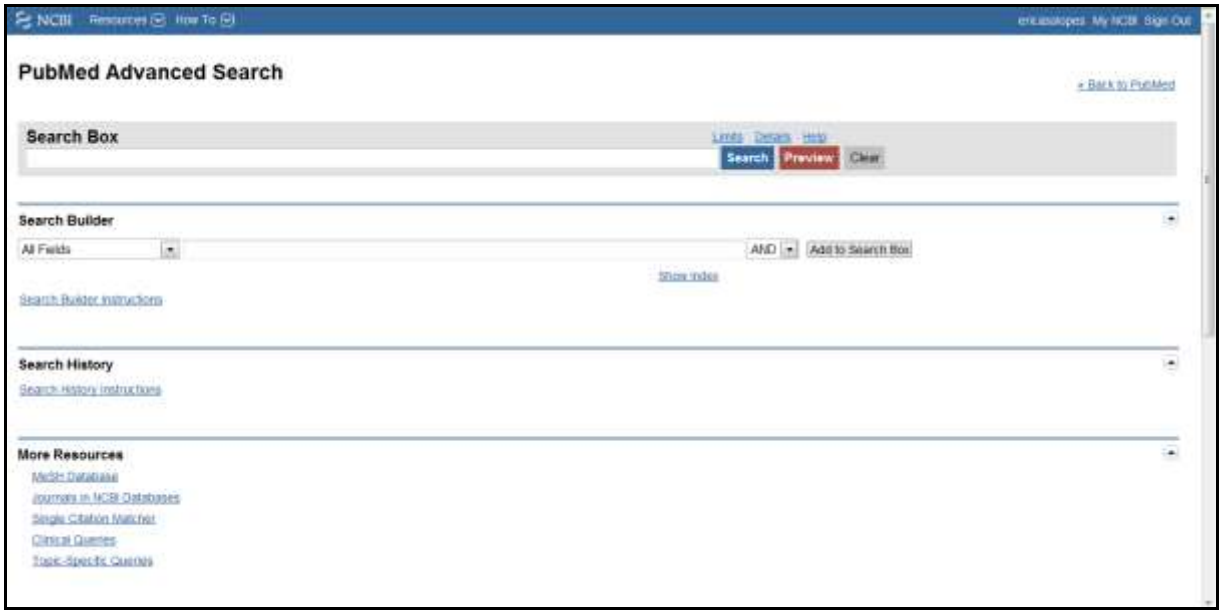


Figura 52: Interface de busca avançada da base de dados *PubMed*®.

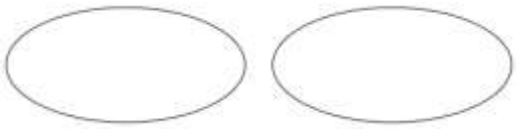
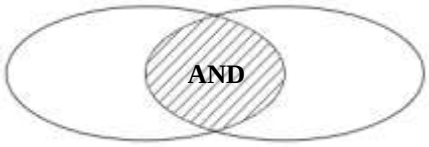
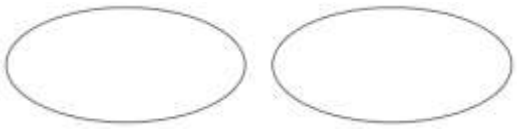
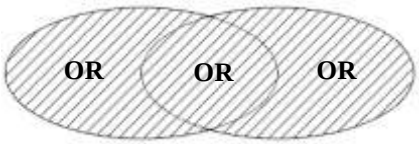
A seleção adequada dos termos a serem utilizados na recuperação de artigos é fundamental para um bom resultado na busca. Os termos de pesquisa da busca detalhados no Quadro 4 foram selecionados a partir dos conceitos “hepatite b”, “kit” e “variantes genéticas”.

A partir desses conceitos, foram geradas as palavras-chave, derivadas de sinônimos, formas alternativas, siglas e variantes lingüísticas originadas dos termos selecionados para representar os conceitos da busca.

Além disso, para possibilitar a recuperação do maior número de documentos possível, foram empregados operadores de truncamento (*) e operadores booleanos (AND, OR).

	BUSCA AVANÇADA NA *PubMed*®		
	AND		
OR	**HEPATITE B**	**KIT**	**VARIANTES GENÉTICAS**
	hepatitis B HBV HBsAg	kit* diagnostic*	genotype* variant* mutant* mutation*
	B1: ALL FIEDLS ("HEPATITIS B" **OR** HBV **OR** HBSAG) B2: ALL FIELDS (DIAGNOSTIC* **OR** KIT*) B3: ALL FIELDS (genotype* **OR** variant* **OR** mutant* **OR** mutation*) B4: B1 **AND** B2 **AND** B3		

Quadro 4: Estratégia de busca para a recuperação de artigos na temática do estudo através da base de dados *PubMed*®. Elaboração própria.

OPERADOR BOOLEANO	UNIVERSO DA BUSCA
AND 	
OR 	

Quadro 5: Representação do universo de busca recuperado através dos operadores booleanos utilizados no estudo. Elaboração própria.

A utilização dos operadores de truncamento é fundamental para que se recupere no resultado da busca todas as formas de um determinado termo de pesquisa, como o seu plural, adjetivos e outros termos derivados (ex: genotype, genotypes; diagnostic, diagnostics).

Os operadores booleanos, por outro lado, são essenciais para a recuperação ordenada

de resultados referentes a várias palavras-chave na mesma busca (Quadro 5).

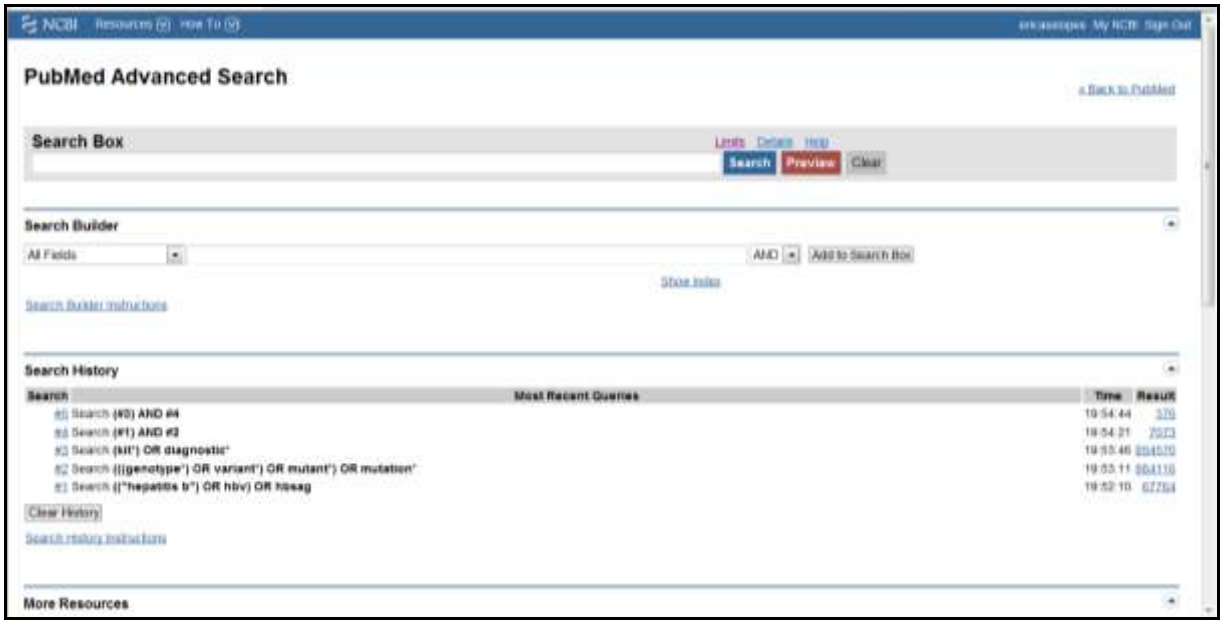


Figura 53: Buscas efetuadas para o levantamento dos dados na temática deste estudo.

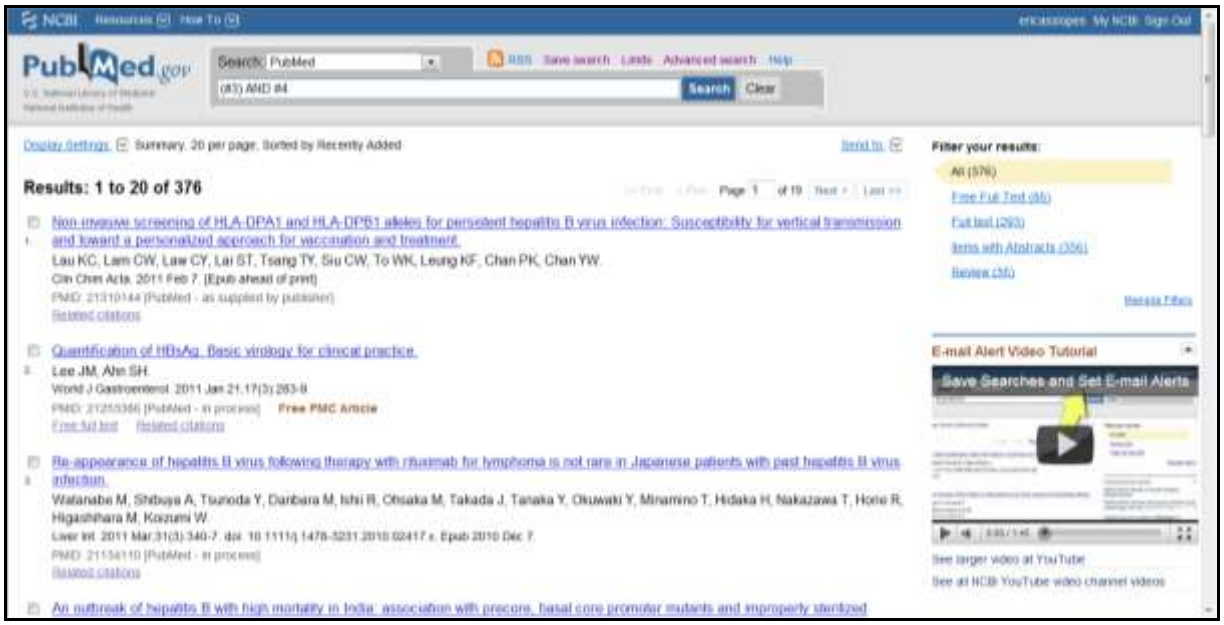


Figura 54: Resultado da busca realizada na base *PubMed*®.

A busca foi realizada utilizando-se a ferramenta “Search builder”, com a delimitação da busca selecionada através da opção “All fields”, com o propósito de recuperar o máximo de documentos relevantes para a pesquisa. Não houve delimitação do período de busca, pois o

tema, por ser muito específico, poderia ocasionar a recuperação de um número muito restrito de documentos para avaliação.

A busca efetuada para o levantamento dos dados a serem analisados nesse trabalho pode ser visualizada na Figura 53 e os respectivos resultados, na Figura 54, correspondendo a um total de 376 artigos científicos encontrados.

5.6.1.1 ESTRUTURAÇÃO DOS DADOS

Os resultados obtidos através da busca efetuada na base de dados *PubMed*® foram baixados sob a forma de um arquivo do tipo .csv, através da utilização da ferramenta *FLink* (*Frequency weighted Links*), disponível em http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/flink/flink.cgi.

Os dados baixados foram tabulados no Excel através da ferramenta "Texto para colunas", na guia "Dados". Como resultado, foram delimitadas quatro colunas de dados, a primeira contendo o número de cada artigo na base, a segunda contendo os autores, a terceira contendo o ano de publicação, a quarta contendo o mês de publicação, a quinta contendo o título do artigo e a sexta contendo um sumário das informações anteriores. As informações contidas na quarta e na sexta colunas, por não apresentarem relevância para os propósitos deste estudo, foram excluídas da planilha.

Outras informações, como os resumos dos artigos, os países de publicação e as instituições às quais os autores estão vinculados foram obtidas manualmente[27] e acrescentadas à planilha em mais três colunas adicionais.

Após a inserção dessas informações, foi avaliada a relevância dos trabalhos

[27] Essas informações não são disponibilizadas a partir da ferramenta *FLink*, tendo que ser obtidas manualmente a partir dos resultados da busca na *PubMed*®.

recuperados a partir da busca através da leitura dos títulos e resumos. De um total de 376 trabalhos encontrados, apenas 189 se mostraram relevantes para a temática do estudo. Os outros trabalhos foram excluídos da pesquisa.

Com o propósito de uniformizar a análise dos dados de artigos científicos, estes foram divididos em três seções distintas. Os dados foram divididos em três planilhas distintas do Excel, uma seção por planilha.

A primeira planilha, nomeada como “EVOLUÇÃO”, continha os dados referentes ao ano de publicação dos artigos resultantes da busca (quando a pesquisa foi publicada?) e os dados referentes ao país de onde as publicações se originaram (onde a pesquisa foi realizada?).

Na segunda planilha, denominada “PESQUISA” foram inseridos os dados das instituições onde os trabalhos de pesquisa foram desenvolvidos (que instituição realizou a pesquisa?) e autores (quem realizou a pesquisa?).

E, finalmente, na terceira planilha, com o título “INFORMAÇÃO CIENTÍFICA”, foram inseridos os dados de título e resumo, dos quais foi possível extrair informações acerca do conteúdo científico contido em cada artigo (qual o tema da pesquisa desenvolvida?). Nos casos em que não havia resumo disponível, tentou-se obter o artigo em texto completo. Os dados desta planilha foram ainda subdivididos em categorias, segundo seu escopo, o tipo de pesquisa desenvolvido e o tema. Segundo o escopo, os trabalhos foram agrupados em “AMPLO”, quando eram abordadas outras doenças além da hepatite B; e “FOCADO”, quando o conteúdo do texto estava diretamente relacionado à hepatite B. Considerando-se o tipo de pesquisa, os trabalhos foram agrupados em “BÁSICA”, quando se tratava de pesquisa

básica; e “APLICADA”, quando se tratava de um trabalho mais aplicado[28]. E, finalmente, conforme o tema abordado, os trabalhos foram agrupados em “GENÓTIPOS”, quando os genótipos do VHB eram o tema; “MUTANTES”, quando os mutantes para o VHB eram o tema do artigo; “IMUNODIAGNÓSTICO”, quando o imunodiagnóstico da hepatite B era o tema do trabalho; “DIAGNÓSTICO MOLECULAR”, quando o diagnóstico molecular era o tema do trabalho. Quando mais de uma dessas quatro categorias de temas se aplicava a um dado artigo científico, o mesmo era classificado com as duas categorias, separadas por uma barra (Ex: “GENÓTIPOS” / “MUTANTES”). Todos os dados referentes à planilha “INFORMAÇÃO CIENTÍFICA” foram tabulados e podem ser vistos no Quadro 12 (Apêndice D).

A etapa seguinte consistiu em realizar uma análise qualitativa dos artigos versando sobre o genótipo F, que é característico da América do Sul, para avaliar a existência de conteúdo científico a respeito do surgimento de mutantes específicos deste genótipo, o que pode repercutir diretamente na eficiência dos kits diagnósticos utilizados na triagem hemoterápica e, por conseguinte, na segurança transfusional.

Os resultados dessas análises podem ser vistos no próximo capítulo.

5.6.2 DOCUMENTOS DE PATENTES

Conforme já citado anteriormente, a *Derwent Innovations Index*SM é uma poderosa ferramenta de pesquisa de documentos de patentes que combina a *Derwent World Patents Index*®, o *Patents Citation Index*™ e a *Chemistry Resource*, um banco de dados de estruturas químicas, que pode ser usado para localizar documentos de patentes contendo informações

[28] Esta classificação é referente, essencialmente, à finalidade da pesquisa. Na pesquisa básica, tem-se a finalidade de satisfação do desejo de adquirir conhecimentos, sem que haja uma aplicação prática prevista para o estudo. Na pesquisa aplicada, os conhecimentos adquiridos são utilizados para aplicação prática, sendo voltados para a solução de problemas concretos da vida moderna.

químicas.

A *Derwent Innovations Index*SM é atualizada semanalmente e contém mais de 16 milhões de invenções práticas, desde 1963 até os dias de hoje. As informações de patente são coletadas com 41 autoridades emissoras de patente em todo o mundo e são classificadas em três categorias ou seções; *Chemical*, *Engineering* e *Electrical and Electronic* (Química, Engenharia e Elétrico/Eletrônico) (*Derwent Innovations Index*SM - *Quick reference card*).

Na *Derwent Innovations Index*SM é possível realizar pesquisas por tópico, consignatário, inventor, número da patente, código CIP, (Classificação Internacional de Patentes), código de classe *DWPI*, código manual *DWPI* e por número de acesso primário *DWPI*. Também há a opção de pesquisa simples ou avançada.

A Classificação Internacional de Patentes (CIP) foi estabelecida em 1975, quando entrou em vigor o Acordo de Estrasburgo, sob a administração da Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI). Este sistema tem por objetivo dispor, de forma organizada e padronizada, os documentos de patente, a fim de facilitar o acesso (busca) às informações tecnológicas e legais contidas nesses documentos.

Segundo a Classificação Internacional de Patentes (WIPO, 2011.1), a classificação representa todo o conhecimento que possa ser aplicado ao campo de patentes de invenção, estando dividida em oito seções.

As seções são o mais alto nível da hierarquia da classificação. Cada seção é identificada por uma letra maiúscula, de A-H, e por um título, de acordo com o seu conteúdo (WIPO, 2011.1).

Cada título da seção é seguido por um resumo dos títulos de suas principais subdivisões. Dentro das seções os cabeçalhos informativos constituem-se em grupos, as quais

são títulos sem símbolos de classificação (WIPO, 2011.1).

Cada seção é subdividida em classes, as quais são o segundo nível da hierarquia da classificação. Cada símbolo da classe é constituído pelo símbolo da seção seguido de um número com dois dígitos. O título da classe indica o seu conteúdo (WIPO, 2011.1).

Algumas classes têm, ainda, um índice que serve apenas de resumo informativo fornecendo um levantamento geral do conteúdo da classe.

Cada classe abrange uma ou mais subclasses, as quais são o terceiro nível hierárquico da classificação. Cada símbolo da subclasse é formado pelo símbolo da classe, seguido de uma letra maiúscula. O título da subclasse indica o seu conteúdo (WIPO, 2011.1).

Algumas subclasses têm um índice que serve apenas como resumo informativo, oferecendo um levantamento geral do conteúdo da subclasse. A versão eletrônica da CIP permite ao usuário visualizar o conteúdo de uma subclasse também pela ordem de complexidade da matéria. Quando uma grande parte da subclasse se refere à matéria em comum, um cabeçalho guia indicando tal matéria pode ser fornecido no início de tal parte (WIPO, 2011.1).

Cada subclasse é desdobrada em subdivisões, denominadas "grupos", que podem ser grupos principais ou subgrupos. Cada símbolo do grupo é constituído pelo símbolo da subclasse, seguido de dois números separados por uma barra oblíqua. Cada símbolo do grupo principal é constituído pelo símbolo da subclasse, seguido de um número com um a três dígitos, da barra oblíqua e o número 00. O título do grupo principal define de forma precisa um campo de matéria dentro do escopo de sua subclasse considerada de utilidade na busca de invenções (WIPO, 2011.1).

Os subgrupos formam subdivisões dos grupos principais. Cada símbolo do subgrupo é

constituído pelo símbolo da subclasse seguido de um número com um a três dígitos do seu grupo principal, da barra oblíqua e de um número, com pelo menos dois dígitos que não sejam 00. O título do subgrupo define de forma precisa um campo de matéria dentro do escopo do seu grupo principal, o qual é considerado de utilidade na busca de invenções.

O título é precedido por um ou mais pontinhos, indicando a posição hierárquica desse subgrupo, isto é, indicando que cada subgrupo forma uma subdivisão do grupo mais próximo acima deste, tendo um pontinho a menos. O título do subgrupo é geralmente um termo completo e, neste caso, começa com letra maiúscula. Um título do subgrupo começa com uma letra minúscula no caso de ser lido como uma continuação do título do próximo grupo hierarquicamente superior e menos recuado, do qual ele depende, isto é, tendo um pontinho a menos.

Em todos os casos, o título do subgrupo deve ser lido como sendo dependente de, e restrito ao título do grupo sob o qual está recuado (WIPO, 2011.1).

Um símbolo completo da classificação compreende os símbolos combinados que representam a seção, a classe, subclasse e o grupo principal ou o subgrupo, conforme esquematizado no exemplo abaixo:

SEÇÃO - 1º NÍVEL	**CLASSE - 2º NÍVEL**	**SUBCLASSE - 3º NÍVEL**	**GRUPO PRINCIPAL - 4º NÍVEL**	**SUBGRUPO - NÍVEL INFERIOR**
C	-	-	-	-
C	12	-	-	-
C	12	Q	-	-
C	**12**	**Q**	**1/00**	-
		OU		

C	**12**	**Q**	**-**	**1/68**

Tabela 2: Exemplos de símbolo completo da Classificação Internacional de Patentes. Elaboração própria.

É importante ressaltar que a CIP é um sistema de classificação hierárquico. Os conteúdos dos níveis hierárquicos inferiores são subdivisões dos conteúdos dos níveis hierárquicos superiores aos quais os níveis inferiores estão subordinados.

Para e recuperação de documentos de patentes a partir da *DII*, como na maioria dos mecanismos de pesquisa, todas as palavras digitadas são pesquisadas. Elas podem ou não estar juntas nos resultados encontrados. Para localizar a frase exata, basta que ela seja colocada entre aspas.

Também na *Derwent Innovations Index*SM, a utilização do truncamento (*) e de operadores booleanos (AND, OR) é fundamental para a recuperação do maior número de documentos possível, dentro do escopo do tema.

Conforme já mencionado anteriormente, a utilização dos operadores de truncamento é fundamental para que se recupere no resultado da busca todas as formas de um determinado termo de pesquisa, como o seu plural, adjetivos e outros termos derivados.

	BUSCA AVANÇADA NA *Derwent Innovations Index*SM			
	AND			
OR	**HEPATITE B**	**KIT**	**DIAGNÓSTICO**	**CIP**
	hepatitis B HBV HBsAg	kit*	diagnostic*	C12Q-001* G01N-033*
	B1: TS= ("HEPATITIS B" **OR** HBV **OR** HBSAG) B2: TS= (DIAGNOSTIC **AND** KIT)			

	B3: IP= (C12Q-001* **OR** G01N-033*) B4: B1 **AND** B2 B5: B3 **AND** B4

Quadro 6: Estratégia de busca empregada na base de dados *Derwent Innovations Index*SM para a recuperação de documentos de patentes na temática deste estudo.

O emprego de operadores booleanos, por sua vez, permite a recuperação ordenada de resultados referentes a várias palavras-chave na mesma busca (ver Quadro 6).

Assim como na busca de artigos científicos na base *PubMed*®, a seleção adequada dos termos a serem utilizados na recuperação de documentos de patentes na base *Derwent Innovations Index*SM é fundamental para um bom resultado na busca. Os termos de pesquisa da busca detalhados no Quadro 6 foram selecionados a partir dos conceitos "hepatite b", "kit", "diagnóstico". Os grupos "C12Q 1" e "G01N 33" da CIP também foram empregadas pela adequação de seu conteúdo às tecnologias objetos desta dissertação.

Os referidos grupos foram escolhidos devido a sua grande correlação com a temática deste estudo. A lista completa de seções e grupos pode ser acessada através do endereço http://pesquisa.inpi.gov.br/ipc/index.php, no site do INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial - http://www.inpi.gov.br).

O grupo C12Q 1 foi selecionado por incluir "Processos de medição ou ensaio envolvendo enzimas ou micro-organismos (aparelhos de medição ou ensaio ou meios de medir ou de detectar as condições do meio); Composições para esse fim; Processos de preparação de tais composições", cuja definição se aplica adequadamente ao objeto de análise deste estudo. É importante ressaltar que, especificamente, o grupo C12Q 1/68, se aplica aos métodos de diagnóstico molecular, pois abrange os itens citados acima na categoria "envolvendo ácidos nucléicos".

O grupo G01N 33 foi escolhido para delimitação da busca por abranger a "Investigação ou análise de materiais por métodos específicos não abrangidos pelos grupos - G01N 1/00-G01N 31/00". Destaca-se que o grupo G01N 33/50, que inclui, mais especificamente, a "Análise química de material biológico, por ex., sangue, urina; Testes por métodos envolvendo a formação de ligações bioespecíficas de ligantes; Testes imunológicos (processos de medição ou testes outros que não os imunológicos envolvendo enzimas ou micro-organismos, composições ou papéis reativos para os mesmos; processos de preparação destas composições, controle de condições responsivas ao meio em processos microbiológicos ou enzimológicos - C12Q)" se aplica, conforme a especificação exposta para o grupo, aos métodos de imunodiagnóstico.

Na maioria das buscas de documentos de patentes, é extremamente importante conjugar os conceitos sobre o tema, sob a forma de palavras-chave, aos grupos da CIP que melhor se relacionem ao tema da busca, com o propósito de recuperar o maior número possível de documentos relevantes.

Outro item importante a ser observado ao se realizar uma busca de documentos de patentes é o período a ser avaliado na busca. Isso ocorre porque, na maioria dos países, os documentos de patentes são publicados somente 18 meses após a data do depósito ou da prioridade mais antiga, quando houver (Brasil, 1996).

Isso significa que dados referentes a documentos de patentes mais recentes, dos últimos dois anos, aproximadamente, podem não estar disponíveis, provocando distorções nos dados obtidos. Além disso, documentos depositados via Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (PCT) podem entrar em fase nacional em até 30 meses, o que significa que os dados dos três anos anteriores podem estar incompletos (OMPI, 1970). Adicionalmente, a base *DII* só indexa os documentos após análise realizada por especialistas, o que pode gerar

outro problema na análise dos últimos anos. Por isso, o ideal é que sejam analisados períodos de tempo mais longos.

Por esse motivo, e por se tratar de um tema de busca extremamente específico, o que, certamente ocasionaria a recuperação de um número muito pequeno de documentos, não houve delimitação do período de busca. Com isso, foi possível a recuperação de todos os documentos de patentes indexados na base de dados DII versando sobre o tema em questão.

Cabe ainda destacar que a base de dados utilizada no presente estudo, DII, somente realiza a indexação dos documentos de patentes após uma análise prévia realizada por especialistas contratados pela base. Esta análise prévia não apresenta como foco o processo de concessão das patentes, mas sim reformular os resumos e títulos, identificando o avanço tecnológico de cada documento de patente. Esta análise prévia fornece à base um diferencial quando comparado às demais bases, visto que as informações importantes relativas ao avanço tecnológico descrito em cada documento podem ser identificadas com maior facilidade na leitura dos títulos e resumos, o que torna a base de dados DII uma das principais bases de dados para monitoramento tecnológico utilizando documentos de patentes. Porém, este diferencial pode ocasionar um atraso na indexação, portanto, documentos de patentes depositados no período pesquisado no trabalho ainda podem ser indexados. Este fato não invalida a pesquisa, mas deve ser descrito para que a pesquisa possa ser reproduzida sem que ocorram questionamentos quanto a sua validade.

Figura 55: Pagina inicial do Portal de periódicos da CAPES. Acessível em www.periodicos.capes.gov.br/.

Antes de se iniciar a busca, para se obter acesso à Derwent Innovations IndexSM, é necessário acessar o Portal de Periódicos da CAPES, conforme já mencionado anteriormente (Figuras 55 e 56).

Figura 56: Acesso à *Derwent Innovations Index*SM a partir do Portal de periódicos da CAPES.

A partir do portal, é possível acessar a página inicial da Derwent Innovations IndexSM (Figura 57), na qual a opção “Advanced search” foi selecionada.

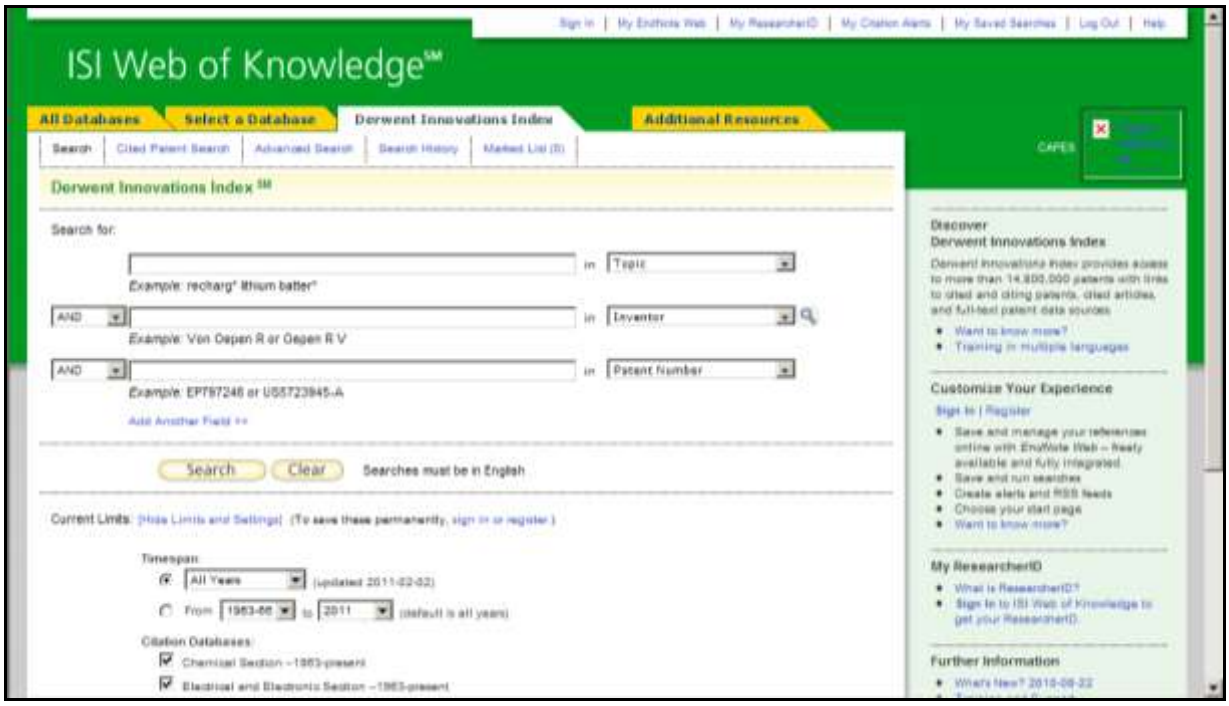


Figura 57: Página inicial da *Derwent Innovations Index*SM.

Para se efetuar a busca, foi utilizada a ferramenta de pesquisa avançada, utilizando-se os termos de acordo com os códigos constantes da tabela localizada na própria página da busca avançada (Figura 58).

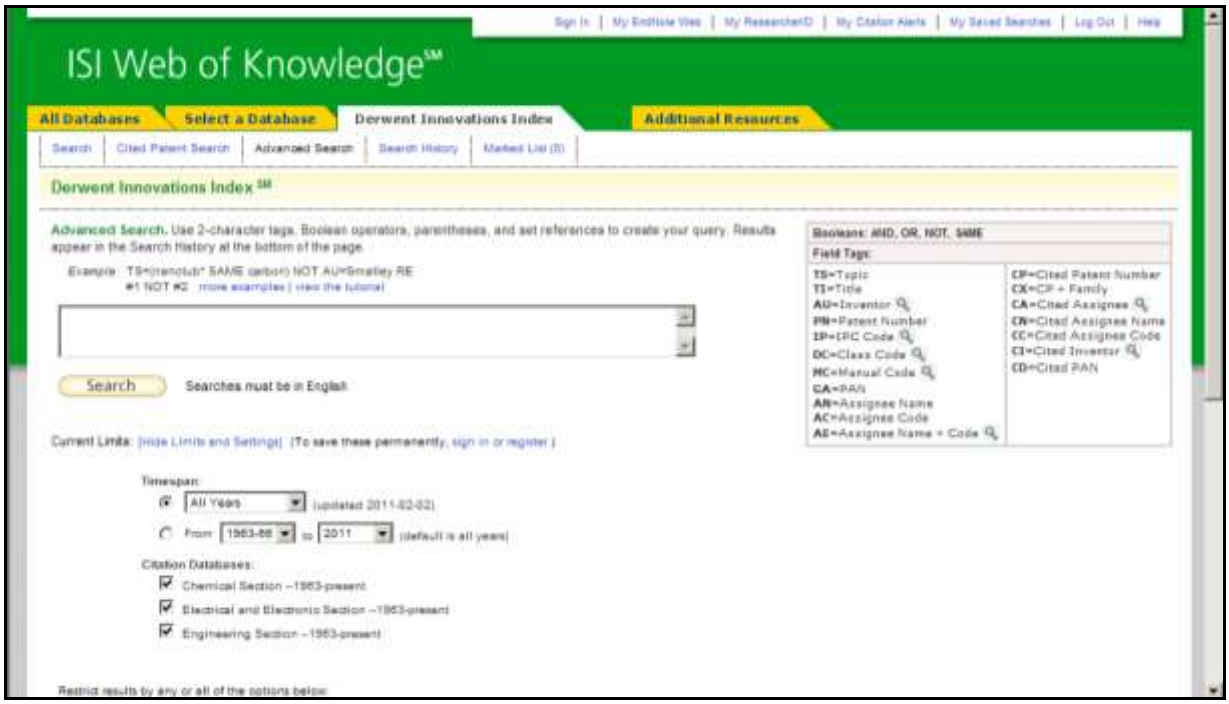


Figura 58: Interface de busca avançada da *Derwent Innovations Index*SM.

Para se realizar a busca por tópico, foi utilizado o código TS e as palavras-chave definidas no Quadro 6. Para a busca pela CIP, foi utilizado o código IP e os grupos da CIP definidas no Quadro 6.

Ao se conjugar as palavras-chave aos grupos da CIP, foi encontrado um total de 129 documentos. Sem a utilização da CIP, 152 documentos foram recuperados (Figuras 59 e 60).

Foi constatado que, com a utilização da CIP na busca, seis documentos relevantes não foram recuperados. Como o número de documentos de patentes versando sobre o tema da pesquisa é bem limitado, e a utilização da CIP ocasionou a perda de alguns, optou-se por fazer a análise a partir dos resultados da busca realizada apenas com as palavras-chave, sem a CIP.

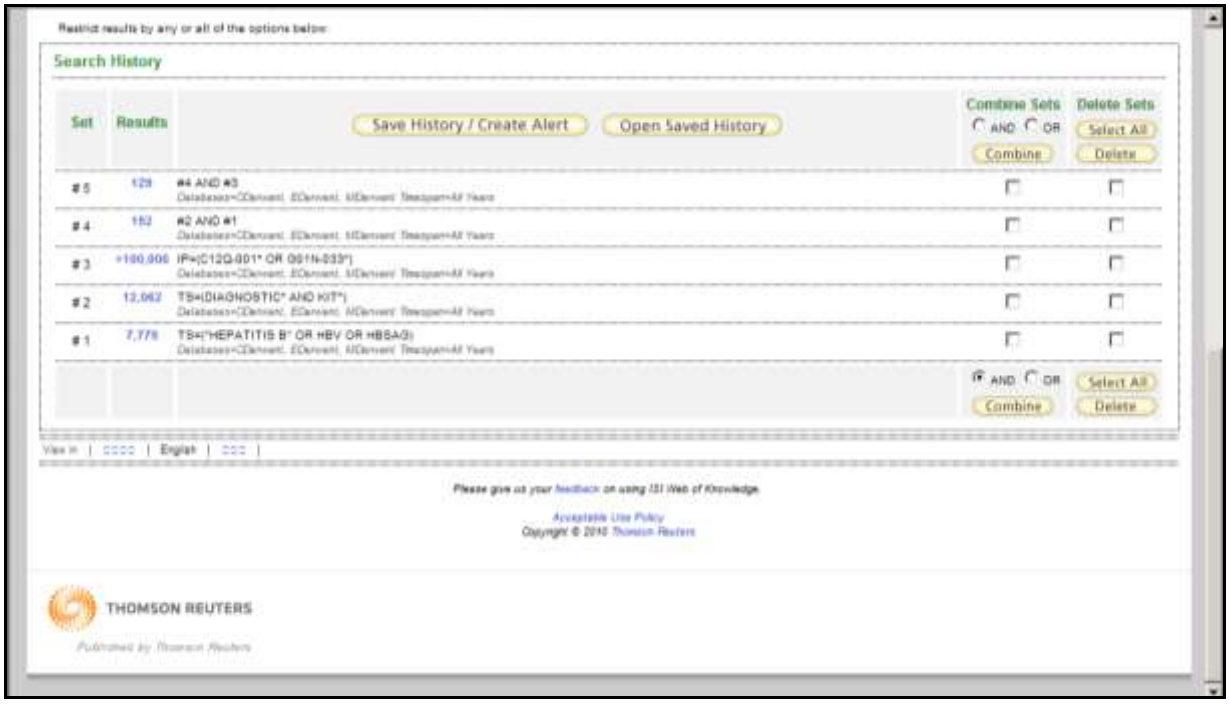


Figura 59: Buscas realizadas na base de dados *Derwent Innovations Index*SM na temática deste estudo.

Ao contrário do que pode parecer, esse fato não sugere que a utilização da CIP não é importante para se fazer um levantamento de documentos.

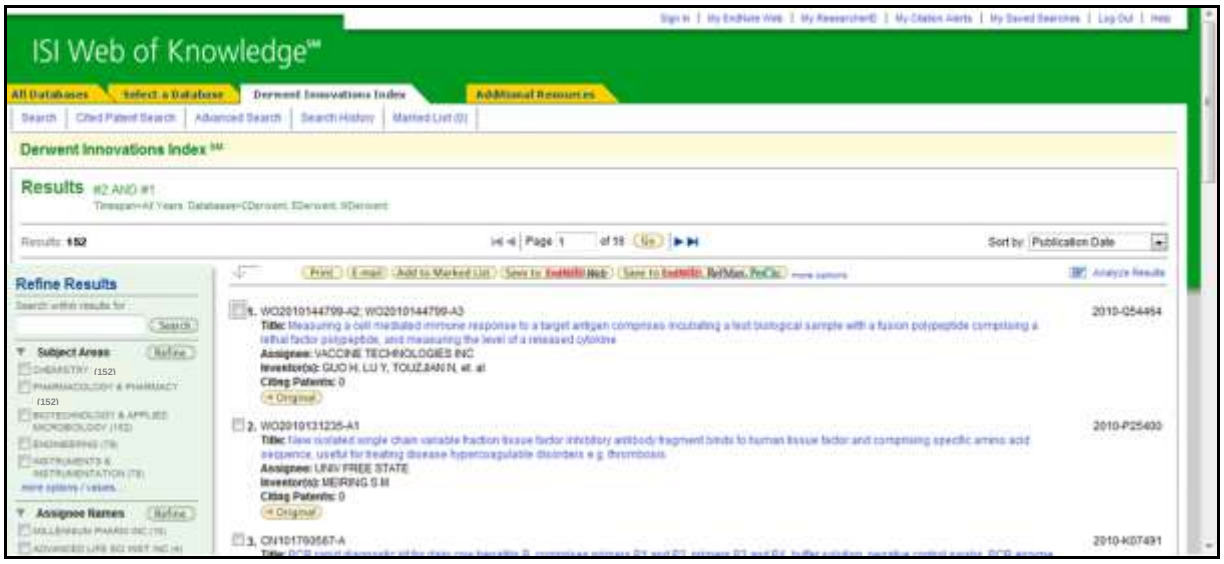


Figura 60: Resultado da busca realizada na *Derwent Innovations Index*SM.

Indica, na verdade, que dependendo de como os documentos relacionados ao tema foram classificados através da análise por especialistas, principalmente quando se trata de tecnologias mais complexas e em setores tecnológicos caracteristicamente transversais, os resultados obtidos através da utilização da CIP podem variar.

Em casos de tecnologias com uma classificação mais pulverizada ao longo de vários subgrupos da CIP, a utilização da classificação pode, efetivamente, restringir os resultados da busca e ocasionar perda de alguns documentos.

Essa possibilidade será mais discutida e avaliada no capítulo de resultados, através da análise de subclasses, grupos e subgrupos dos documentos analisados neste estudo.

5.6.2.1 ESTRUTURAÇÃO DOS DADOS

Os resultados obtidos nas duas buscas foram baixados do site *Derwent Innovations Index*SM, sob a forma de arquivos .txt. Em seguida, estes arquivos foram tabulados no Excel e

analisados para a avaliação de relevância dentro do tema e para seleção da busca mais pertinente aos propósitos deste trabalho.

Com isso, restaram para análise 69 documentos de patentes.

Mais uma vez, com o propósito de uniformizar a análise dos dados de artigos científicos e de documentos de patentes, facilitando possíveis integrações e comparações entre eles, os dados de documentos de patentes, como os de artigos científicos, foram subdivididos em três seções distintas, em franca referência ao que é preconizado para se analisar documentos de patentes pelo Manual de Estatísticas de Patentes da OCDE.

Os dados foram divididos em três planilhas distintas do Excel, uma seção por planilha.

A primeira planilha, nomeada como “EVOLUÇÃO”, continha os dados referentes ao ano da prioridade mais antiga dos documentos de patentes resultantes da busca (quando ocorreu a invenção?) e os dados referentes aos países dos depositantes (onde o invento foi elaborado?).

Na segunda planilha, denominada “DESENVOLVIMENTO” foram inseridos os dados das instituições/ empresas depositantes dos inventos (que instituição/empresa é responsável pela elaboração do invento?) e inventores.

E, finalmente, na terceira planilha, com o título “INFORMAÇÃO TECNOLÓGICA”, foram inseridos os dados de título e resumo, dos quais foi possível extrair informações acerca do conteúdo técnico/tecnológico contido em cada documento de patente (qual o conteúdo técnico/ tecnológico da patente? seu escopo é amplo ou focado? é patente de produto ou processo? é referente a método de imunodiagnóstico, molecular, ou alguma outra tecnologia?). Os dados desta planilha foram ainda subdivididos em categorias, segundo seu escopo, o tipo de reivindicação da patente e a tecnologia reivindicada. Segundo o escopo, os

trabalhos foram agrupados em “AMPLO”, quando eram abordadas outras doenças além da hepatite B; e “FOCADO”, quando o conteúdo do texto estava diretamente relacionado à hepatite B. Considerando-se o tipo de reivindicação da patente, os trabalhos foram agrupados em “PRODUTO”, quando se tratava de reivindicação de produto; e “PROCESSO”, quando se tratava de reivindicação de processo. E, finalmente, conforme a tecnologia reivindicada, os trabalhos foram agrupados em “IMUNODIAGNÓSTICO”, quando a tecnologia contida no documento se aplicava ao imunodiagnóstico da hepatite B; “DIAGNÓSTICO MOLECULAR”, quando a tecnologia contida no documento se aplicava ao diagnóstico molecular da hepatite B. Quando mais de uma dessas categorias de temas se aplicava a uma patente, a mesma era classificada com as duas categorias, separadas por uma barra (Ex: “PRODUTO” / “PROCESSO”). Todos os dados referentes à planilha “INFORMAÇÃO TECNOLÓGICA” foram tabulados e podem ser vistos no Quadro 13 (Apêndice E).

A etapa seguinte consistiu em realizar uma análise qualitativa dos documentos de patentes que abordassem o genótipo F, que é característico da América do Sul, para avaliar a existência de informação tecnológica a respeito de tecnologias voltadas à identificação de mutantes específicos deste genótipo, o que pode repercutir diretamente na eficiência dos kits diagnósticos utilizados na triagem hemoterápica e, por conseguinte, na segurança transfusional.

Os resultados dessas análises podem ser vistos no próximo capítulo.

6. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados obtidos a partir da busca e recuperação de dados, efetuadas segundo os parâmetros estabelecidos no capítulo anterior, serão apresentados e analisados neste capítulo.

6.1 MERCADO INTERNACIONAL DE REAGENTES PARA DIAGNÓSTICO

A partir das buscas efetuadas através das bases de dados Radar Comercial e ALICEWeb, do MDIC, foi possível delinear o contexto de comércio internacional em reativos para diagnóstico, no qual se insere o Brasil.

No Gráfico 1, foram apresentados os dados referentes aos 11 maiores fornecedores de reagentes para diagnóstico no mundo, juntamente com os respectivos valores negociados (em mil dólares americanos - USD[29]), entre 2001 e 2009.

Ao longo do período avaliado, poucas alterações podem ser observadas na atuação dos principais atores deste mercado, havendo uma tendência, inclusive, ao aumento do faturamento por parte dos principais países líderes[30].

O Brasil ficou situado em 33º lugar, no ano de 2009, no ranking de países fornecedores de kits diagnósticos, e foi incluído no Gráfico 1 para fins de comparação.

Conforme bem destacado no Gráfico 1, os Estados Unidos permaneceram, durante todo o período avaliado, como o líder mundial em fornecimento de reagentes para diagnóstico, seguido de perto por Alemanha e Reino Unido.

Uma análise preliminar dos dados expressos no Gráfico 1 nos permite concluir que a participação do Brasil no mercado internacional de reativos para diagnóstico, no período

[29] Valores na cifra de bilhões de dólares americanos.
[30] Levando-se em consideração a possibilidade de os dados mais recentes estarem subestimados e que a pequena queda observada no ano de 2009 pode ser um reflexo da crise econômica mundial, com ápice entre 2008 e 2009.

avaliado, foi aparentemente irrisória.

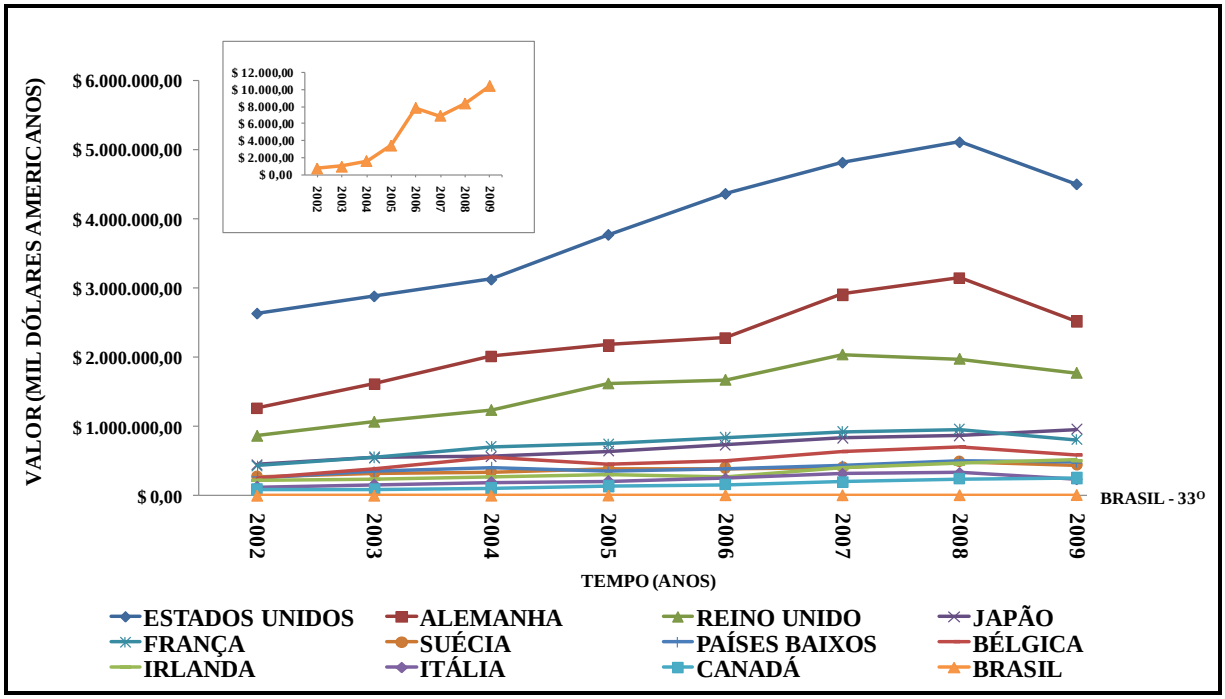


Gráfico 1: Principais atores no fornecimento de reagentes para diagnóstico, no escopo deste estudo, no mercado internacional entre 2001 e 2009. Atenção ao detalhamento da trajetória brasileira no inserto. Fonte: Radar Comercial. Elaboração própria.

A análise da participação do Brasil no mercado internacional pode ser mais bem avaliada no Gráfico 2, no qual foi plotada a participação, em percentual, de cada um dos principais atores no fornecimento global de kits para diagnóstico no ano de 2009. No Gráfico 2, pode-se perceber que a participação do Brasil no mercado internacional de reativos para diagnóstico nesse ano é de apenas 0,07%.

O líder nesse quesito, os Estados Unidos, controlava 30,44% do fornecimento mundial de reagentes para diagnóstico em 2009. A Alemanha ficou em segundo, com 17.06% do mercado, seguida pelo Reino Unido, com 12,02 %.

Dessa forma, o próximo passo foi analisar, a partir dos dados do Gráfico 3, referente aos maiores mercados consumidores de reativos para diagnóstico no mundo, quais os países mais destacados neste item entre os anos de 2001 a 2009.

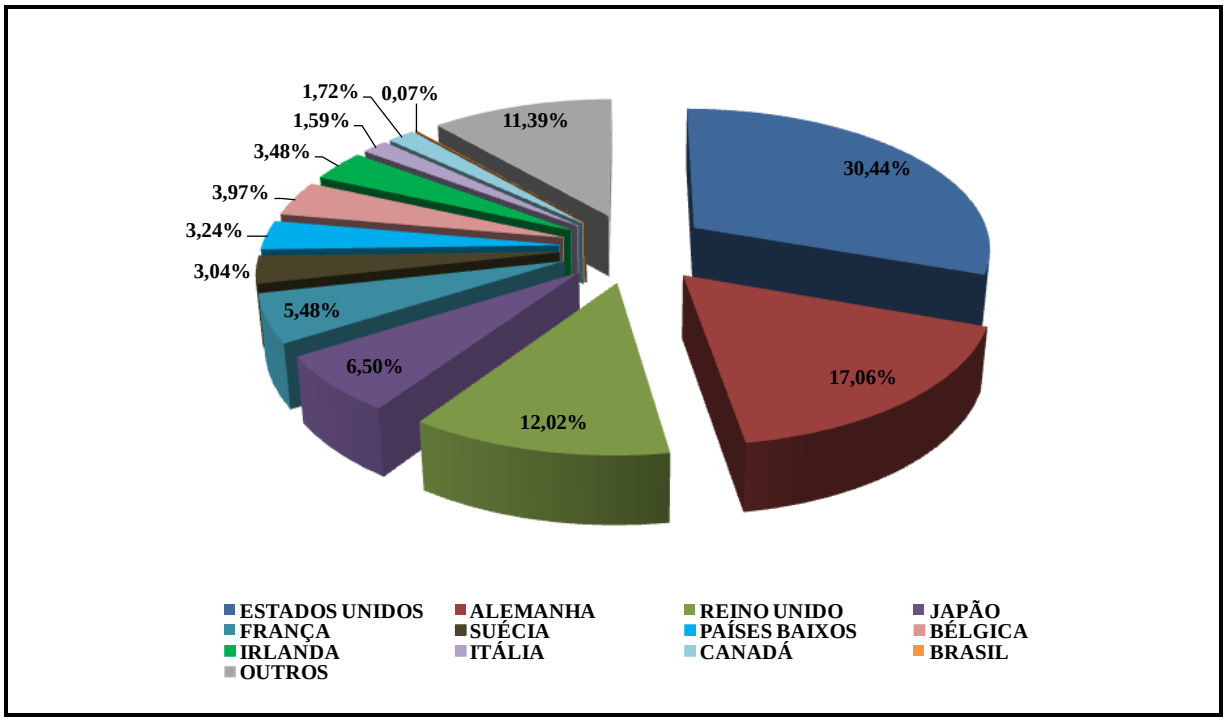


Gráfico 2: Principais atores no fornecimento de reagentes para diagnóstico, dentro do escopo deste trabalho, no mercado internacional no ano de 2009. Fonte: Radar Comercial. Elaboração própria.

Como se pode constatar pelo Gráfico 3, onde os dados referentes aos 11 maiores mercados consumidores de reagentes para diagnóstico foram apresentados, que a Alemanha representou, no período analisado, o maior mercado consumidor de reativos para diagnóstico no mundo, seguida pelos Estados Unidos, França e Reino Unido. Foi observada uma ligeira queda, em alguns países, no ano de 2009[31].

Nesse cenário, o Brasil, incluído para fins de comparação, ocupa a 14ª colocação.

Para avaliar a fatia de mercado controlada por cada um dos principais atores nesse mercado, no Gráfico 4, foram apresentados os percentuais referentes aos gastos, em mil dólares americanos, para a aquisição de reativos para diagnóstico dos países mostrados no Gráfico 3, no ano de 2009.

[31] Importante levar em consideração a possibilidade de os dados mais recentes estarem subestimados e que a pequena queda observada no ano de 2009 pode ser um reflexo da crise econômica mundial, com ápice entre 2008 e 2009.

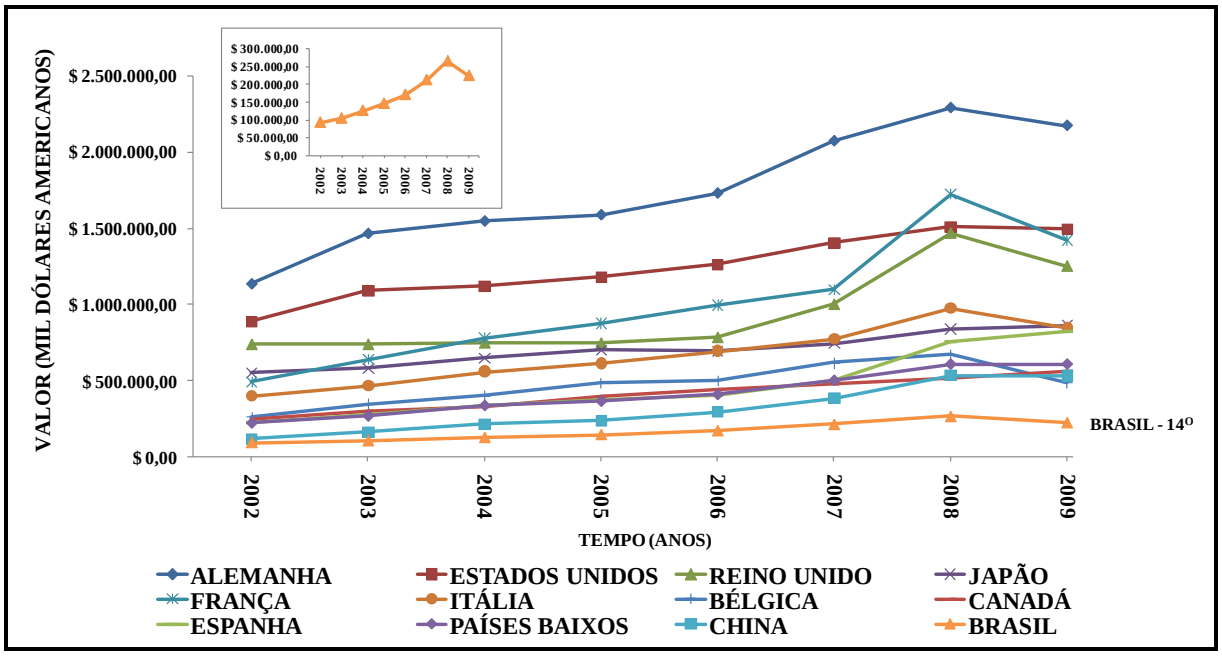


Gráfico 3: Principais atores na compra de reagentes para diagnóstico, nas categorias abrangendo o escopo deste trabalho, no mercado internacional entre 2001 e 2009. Atenção ao detalhamento da trajetória brasileira no inserto. Fonte: Radar Comercial. Elaboração própria.

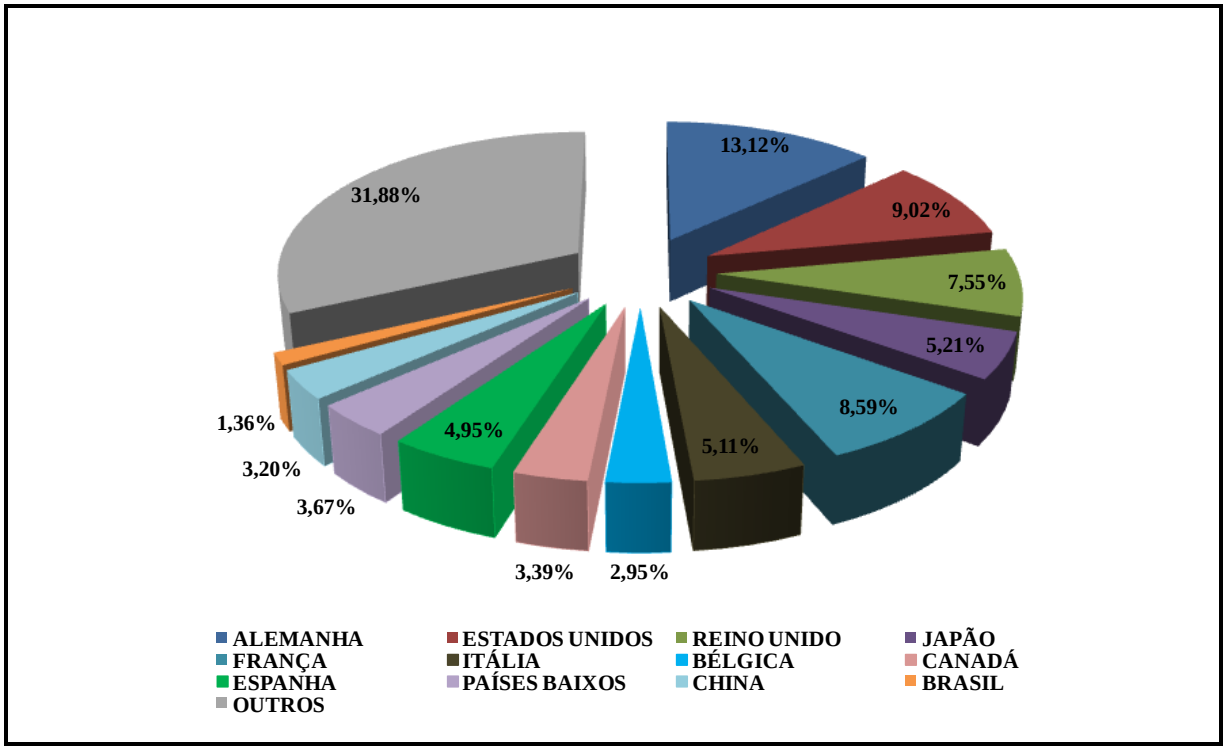


Gráfico 4: Principais atores na compra de reagentes para diagnóstico, no escopo deste trabalho, no mercado internacional no ano de 2009. Fonte: Radar Comercial. Elaboração própria.

Como mercado consumidor de reativos para diagnóstico, o Brasil representa 1,36% do total negociado, uma baixa participação quando comparada à da líder Alemanha, 13,12%, à

dos Estados Unidos, 9,02%, e à do Reino Unido, 7,55%.

Ao se levar em consideração o tamanho da população brasileira, percebe-se que as cifras voltadas à aquisição de reativos para diagnóstico, no cenário mundial, para uso em território nacional, provavelmente não são suficientes para atender à demanda real dos serviços de saúde no Brasil. No contexto da triagem da hepatite B em hemoterapia, isso se torna mais grave, pois acaba por restringir o aumento da população de doadores de sangue, que já se encontra muito aquém do necessário à realidade da saúde no Brasil.

Nesse cenário, cabe ao governo, através de seu poder de compra, ampliar a aquisição de reativos para diagnóstico voltados à utilização nos serviços públicos de hemoterapia, de forma a garantir a manutenção dos estoques nacionais de hemocomponentes.

Uma informação importante que pode ser extraída dos Gráficos anteriores é que a participação do Brasil como mercado consumidor neste setor é maior do que a sua atuação como fornecedor de kits diagnósticos. Estes dados sugerem que, no Brasil, muito se gasta em kits diagnósticos para consumo, mas pouco se lucra na comercialização desses mesmos itens no mercado internacional.

A atuação do governo nesse aspecto é fundamental, pois, mais uma vez, através de seu poder de compra, seria possível promover a aquisição de reagentes para diagnóstico de origem nacional, incentivando o desenvolvimento de empresas endógenas. Isso possibilitaria um maior desenvolvimento das empresas do setor, podendo suprir as necessidades nacionais e, também, promovendo a penetração dos produtos em mercados estrangeiros.

Todavia, conforme já explicitado no capítulo 2, o custo de entrada nesse mercado é bastante elevado para as pequenas e médias empresas nacionais, o que vai se refletir no preço final dos produtos. É importante ressaltar que quando se trata de aquisições de produtos para a utilização na rede pública, prevalece, no processo licitatório, o produto de menor custo,

segundo a lei 8666/93[32]. Como se trata de um setor fortemente dominado por empresas farmacêuticas de grande porte, comercializando um enorme volume de produtos, o valor dos produtos no mercado nacional acaba sendo inferior ao de reagentes nacionais com as mesmas especificações. Nesse aspecto a competitividade dos produtores nacionais é reduzida.

E não é só isso. Além de os produtores nacionais terem muita dificuldade em atender as exigências de preço, conforme já destacado no capítulo supracitado, também há uma enorme dificuldade dos produtores nacionais em oferecer kits de reagentes para diagnóstico com automação, uma exigência em boa parte dos serviços públicos da hemorrede brasileira, pois reduz o manuseio pelos operadores e, consequentemente, possíveis erros técnicos, aumentando a segurança transfusional. Falta competitividade às empresas brasileiras de reagentes para diagnóstico em mais esse aspecto. Os dados aqui expostos refletem esta realidade.

Em vários países, o governo atua fortemente como comprador de produtos para a saúde, tendo em vista a manutenção das condições de saúde da população. No Brasil não é diferente: o governo tem papel central na aquisição de diversos produtos para a saúde, inclusive reagentes para diagnóstico. Contudo, no Brasil o papel do governo como produtor é fundamental para solucionar a questão do incipiente desenvolvimento das empresas nacionais do setor.

Por esse motivo, é fundamental que sejam elevados os investimentos em pesquisa e desenvolvimento de novos e aprimorados reagentes para diagnóstico.

Para atingir esses objetivos, o governo precisa investir maciçamente na pesquisa em saúde. O Brasil, apesar de sua posição ainda tímida no panorama mundial de produção científica, construiu, segundo o relatório "Política Nacional de Ciência, Tecnologia e

---

[32] Lei nº 8.666, de 21 de junho de 1993. Regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências.

Inovação em Saúde", de 2008, uma tradição caracterizada pela capacidade de: a) geração interna da maioria dos recursos financeiros utilizados no funcionamento da capacidade instalada de pesquisa; e b) formação da quase totalidade dos recursos humanos para a pesquisa, de técnicos a doutores, dentro de suas fronteiras. No Brasil, como ocorre em vários países, o setor Saúde também representa o maior componente de toda a produção científica e tecnológica.

Segundo o relatório "Mais saúde, direito de todos", do Ministério da Saúde: "(...) De 2003 a 2008, foram investidos pelo Ministério da Saúde, em parceria com o Ministério da Ciência e Tecnologia e fundações de amparo à pesquisa dos Estados, R$ 524 milhões. Esse recurso foi aplicado em aproximadamente três mil pesquisas científicas e tecnológicas em saúde, realizadas em mais de 400 instituições de ensino e pesquisa. (...)". E mais: "(...) Os investimentos em infraestrutura, pesquisa e desenvolvimento de fármacos vêm aumentando como resposta para fortalecer o Complexo Industrial da Saúde. Nos Laboratórios Oficiais de Produção de Medicamentos e Imunobiológicos, por exemplo, foram investidos R$ 29 milhões em 2007. Os recursos aumentaram para R$ 65 milhões em 2009. Até 2012, o Ministério da Saúde vai aplicar R$ 350 milhões na infraestrutura das fábricas brasileiras, o que representa uma média de R$ 87,5 milhões por ano – quase três vezes o investimento médio anual nos últimos cinco anos (...)". Essas cifras, em uma primeira instância, podem sugerir altos investimentos do governo para o desenvolvimento de produtos para a saúde. Todavia, se for levado em conta que, em países desenvolvidos, como os Estados Unidos, se gasta cerca de 800 milhões de dólares na P&D de um único medicamento, os investimentos na P&D em saúde no Brasil ainda precisam melhorar - e muito.

Apesar do fraco desempenho do Brasil nesse mercado, cumpre ressaltar, pela observação da trajetória brasileira nos insertos dos Gráficos 1 e 3, durante o período avaliado, uma tendência crescente na participação brasileira nesse segmento, tanto como fornecedor,

quanto como comprador.

Cabe ressaltar que, certamente, a irrisória participação do Brasil no mercado internacional de reativos para diagnóstico gera uma grande dependência tecnológica do país nesse segmento. É fundamental para o desenvolvimento do setor que a indústria brasileira tenha como foco do seu crescimento o suprimento das necessidades do mercado interno, em um primeiro momento. A partir de seu estabelecimento e consolidação no mercado interno, a tendência natural é de que a sua participação no mercado internacional se torne mais significativa, em consequência de uma maior taxa de crescimento.

Para avaliar esta hipótese, é necessária uma avaliação da balança comercial em reativos para diagnóstico.

No Gráfico 5, foram apresentados os dados da balança comercial brasileira em reativos para diagnóstico, com delimitação dos NCMs mais aplicáveis ao escopo deste trabalho, como delineado no capítulo anterior, entre os anos de 2001 e 2009, obtidos através da base de dados do ALICEWeb.

Como pode ser observado a partir do Gráfico 5, entre os anos de 2001 e 2005, o Brasil apresentou uma predominância de importações sobre exportações de kits diagnósticos, o que se refletiu em um déficit comercial ao ano ao redor de 100 milhões de dólares americanos.

A partir de 2006, as importações aumentaram ainda mais, não sendo acompanhadas por um aumento proporcional nas exportações, o que tornou o saldo da balança comercial ainda mais desfavorável para o Brasil, atingindo a casa dos cerca de 200 milhões de dólares americanos já em 2007.

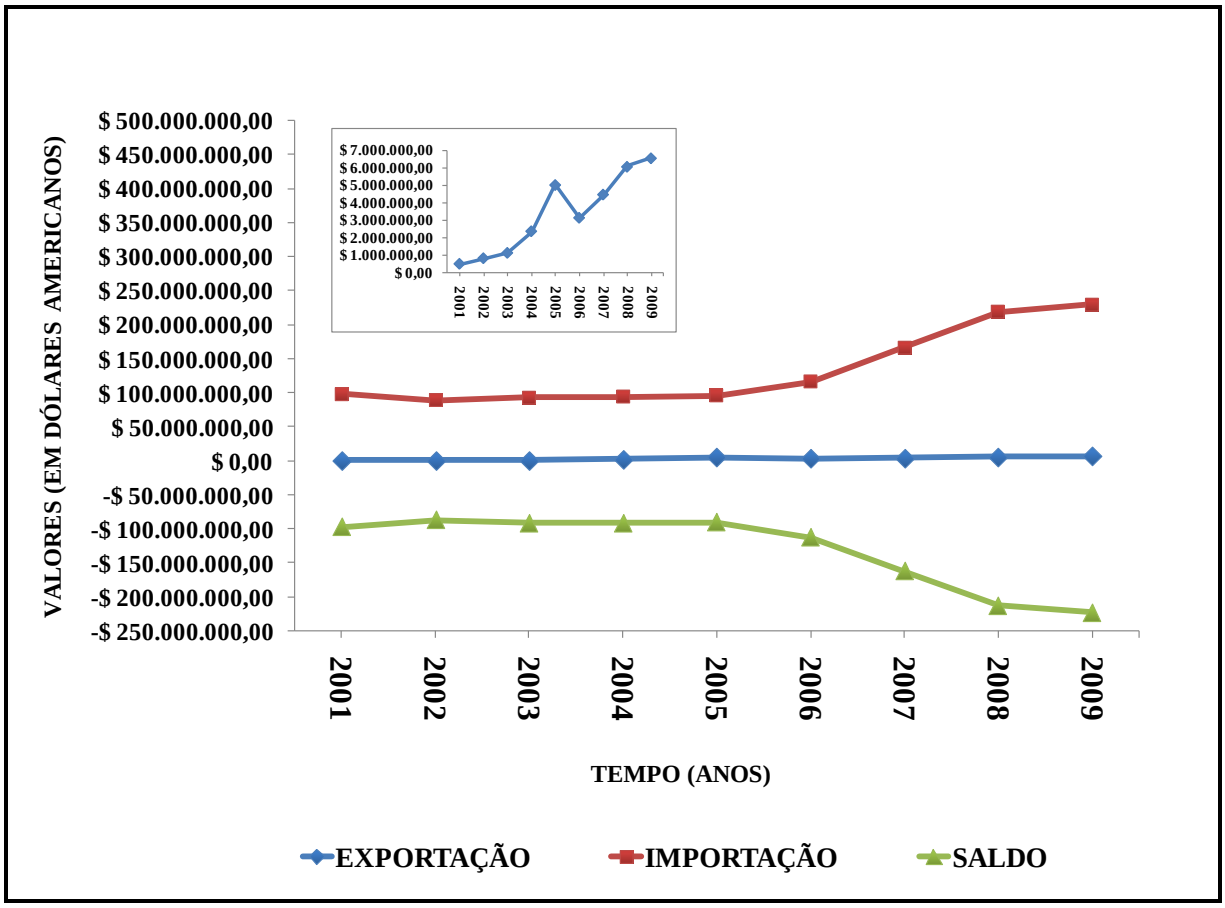


Gráfico 5: Balança comercial brasileira em reativos para diagnóstico, dentro do escopo deste trabalho, entre os anos de 2001 e 2009. Fonte: ALICEWeb. Elaboração própria.

Todavia, apesar do imenso déficit no setor, através do detalhamento do perfil de exportações brasileiras no setor, que pode ser observado através do inserto do Gráfico 5 e dos dados expressos no Quadro 7, pode-se observar uma tendência ao crescimento das exportações brasileiras no segmento de reagentes para diagnóstico, o que representa uma tendência positiva para o futuro.

No Quadro 7, é possível avaliar a evolução da balança comercial brasileira ano a ano, de 2001 a 2009, com o detalhamento dos valores e com destaque para o déficit acumulado no período: mais de um bilhão de dólares americanos.

ANO	EXPORTAÇÃO	IMPORTAÇÃO	SALDO
2001	$ 497.544,00	$ 98.051.355,00	$ -97.553.811,00
2002	$ 818.425,00	$ 88.441.969,00	$ -87.623.544,00
2003	$ 1.125.681,00	$ 92.894.041,00	$ -91.768.360,00
2004	$ 2.368.371,00	$ 94.300.779,00	$ -91.932.408,00
2005	$ 5.025.759,00	$ 95.646.568,00	$ -90.620.809,00
2006	$ 3.140.817,00	$ 115.983.813,00	$ -112.842.996,00
2007	$ 4.475.094,00	$ 167.037.940,00	$ -162.562.846,00
2008	$ 6.071.613,00	$ 218.920.605,00	$ -212.848.992,00
2009	$ 6.562.116,00	$ 229.552.429,00	$ -222.990.313,00
TOTAL	$ 30.085.420,00	$ 1.200.829.499,00	$ -1.170.744.079,00

Quadro 7: Saldo da balança comercial brasileira em reativos para diagnóstico, no escopo deste trabalho, entre 2001 e 2009 e valores totais acumulados nesse período. Fonte: AliceWeb. Elaboração própria.

Estes dados podem significar que o Brasil fica a cada dia mais distante de atingir a autossuficiência em reagentes para diagnóstico, o que pode estar sendo ocasionado por uma série de fatores, como os baixos investimentos na P&D de conjuntos de reagentes para diagnóstico, já discutido acima. Cabe ainda destacar outro fato que pode apresentar uma grande relevância neste contexto, fato este relacionado com o foco das pesquisas brasileiras. Considerando que uma parcela significativa das pesquisas brasileiras é realizada em universidades públicas, constantemente associada a projetos de mestrado e doutorado, projetos estes que muitas vezes não apresentam continuidade devido a diferentes fatores, como a falta de recursos financeiros para as pesquisas ou mesmo inexistência de novos alunos para continuar determinadas pesquisas.

Outro fator que também deve ser levado em conta na compreensão na forte dependência brasileira em reativos para diagnóstico foi exaustivamente discutido no capítulo 2 e envolve a forte desagregação entre os agentes do Sistema Nacional de Inovação, além de um Sistema Nacional de Inovação em Saúde com um componente industrial incipiente. Mais uma vez, é importante ressaltar que a atuação do governo nesse cenário é fundamental,

através do aumento dos investimentos na pesquisa em saúde, do incentivo às empresas nacionais para a geração de novas tecnologias voltadas para esse setor a da promoção da integração entre universidades/ institutos de pesquisa e empresas.

Um aspecto positivo pode ser ressaltado no quadro delineado acima: a aquisição de reativos para diagnóstico vem aumentando a cada ano no Brasil. Isso sugere uma possível atuação do Brasil nos elos finais da cadeia produtiva, ou seja, na produção dos kits. Adicionalmente, o aumento na importação de reativos para diagnóstico sugere uma maior preocupação do Brasil no que se refere à saúde da população.

Contudo, para dar respostas a essas e outras questões, mais informações se fazem necessárias ao maior aprofundamento das discussões sobre o quadro apresentado acerca do setor de reativos para diagnóstico.

6.2 MERCADO NACIONAL DE REAGENTES PARA DIAGNÓSTICO

A partir da busca realizada através da base de dados estatísticos do site do IBGE, foi possível uma análise preliminar do contexto nacional, no que diz respeito a produção e vendas de reativos para diagnóstico.

No Quadro 8 é possível fazer uma avaliação dos volumes e valores referentes a reativos para diagnóstico produzidos e vendidos no Brasil entre 2001 e 2009.

Como é possível perceber pelos resultados, o montante movimentado no mercado nacional de reativos para diagnóstico, tanto em termos de kits produzidos, quanto em termos de kits efetivamente comercializados, é ínfimo, quando comparado às cifras referentes às vendas dos principais líderes do mercado internacional (Gráfico 1).

Ano	Produção		Vendas	
	Quantidade (Kg)	Valor (R$)	Quantidade (Kg)	Valor (R$)
2001	7.031.214	31.447.002,00	6.112.457	22.859.735,00
2002	1.489.854	23.727.302,00	1.729.882	34.374.293,00
2003	2.051.422	104.375.922,00	1.502.285	94.846.162,00
2004	1.887.039	41.094.070,00	1.892.816	41.196.374,00
2005	5.941.025	75.664.173,00	5.869.227	73.826.016,00
2006	5.268.678	64.513.962,00	4.128.676	58.961.620,00
2007	3.467.176	111.273.741,00	3.233.679	102.291.148,00
2008	3.967.937	88.461.137,00	3.842.165	81.593.592,00
2009	7.191.727	98.415.776,00	5.779.898	84.275.780,00

Quadro 8: Produção e vendas dos produtos industriais, das classes de atividades 2499.0080 (2001-2007) e 2099.2190 (2008-2009), produto "Reagentes de diagnóstico ou de laboratório" no Brasil. Fonte IBGE. Elaboração própria.

6.3 REATIVOS PARA DIAGNÓSTICO DISPONÍVEIS NO MERCADO NACIONAL

Como resultado do levantamento sobre kits diagnósticos para hepatite B feito no site da ANVISA, foi possível obter as primeiras informações a respeito do panorama nacional nesse setor. É importante ressaltar que, conforme já destacado anteriormente, os kits de interesse deste trabalho são os de imunodiagnóstico para o antígeno de superfície da hepatite B, o HBsAg, e os kits moleculares para a detecção do VHB. E foram esses os kits selecionados a partir da busca no site da ANVISA.

A primeira informação extraída, com relação ao escopo desta dissertação, diz respeito à avaliação das tecnologias disponíveis para uso no Brasil.

Conforme pode ser visto através do Gráfico 6, foram encontradas à disposição em território nacional as duas plataformas tecnológicas básicas previamente referidas neste trabalho: o método de imunodiagnóstico e a biologia molecular.

Todavia, tais tecnologias não estão presentes de forma equitativa no território nacional. Das metodologias recuperadas na busca, 88% utilizam o imunodiagnóstico como plataforma tecnológica e apenas 12% empregam a biologia molecular (Gráfico 6).

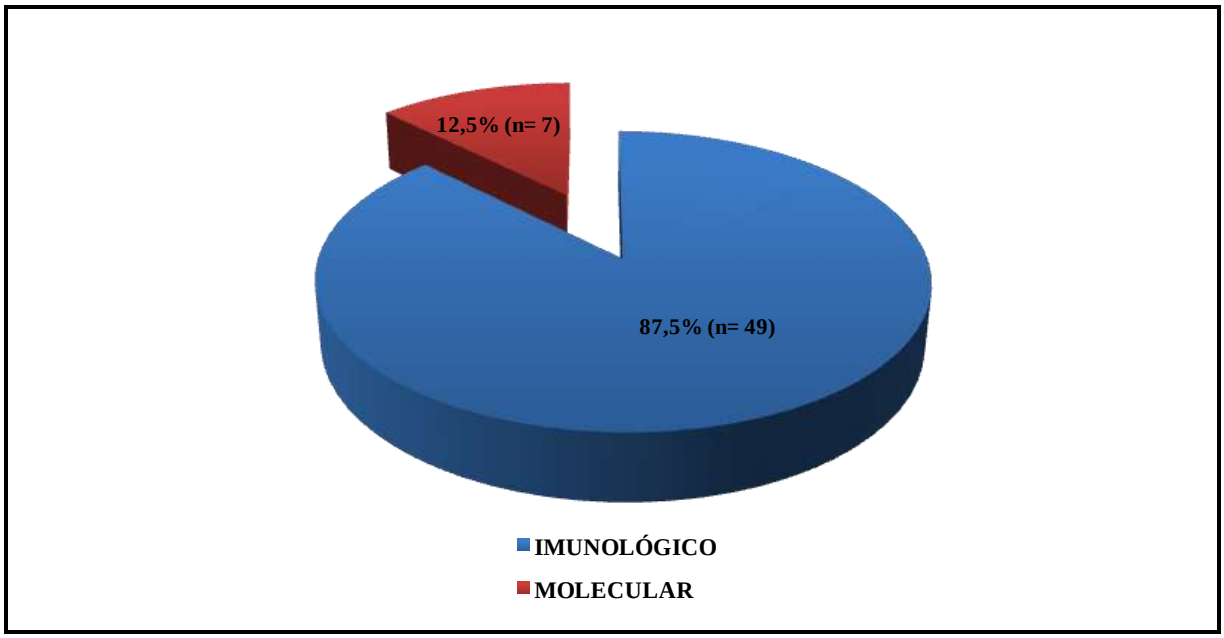


Gráfico 6: Plataformas tecnológicas utilizadas nos kits diagnósticos disponíveis para comercialização em território nacional. Não representam dados de vendas. Fonte: ANVISA. Elaboração própria.

Tais dados podem ser uma consequência do grande atraso do Brasil na produção de kits diagnósticos de ponta, quando comparado a países na fronteira tecnológica. Segundo já reportado neste trabalho, os métodos de biologia molecular são superiores aos métodos de imunodiagnóstico na detecção de doenças. Contudo, por possuírem maior conteúdo tecnológico, são extremamente mais caros do que estes, além de requererem profissionais especializados e ambientes em condições muito específicas para sua execução.

Um reflexo dessa realidade é que na maioria dos países na fronteira tecnológica, a triagem de doadores de sangue para hepatite B é realizada utilizando-se o imunodiagnóstico conjugado a métodos moleculares, rotineiramente, o que aumenta a segurança transfusional.

No Brasil, infelizmente, isso ainda não é uma realidade, ao menos, não para os serviços de hemoterapia públicos[33] - que atendem à maior parcela da população que necessita de transfusões sanguíneas.

[33] A maioria dos laboratórios que prestam serviço a serviços de hemoterapia da rede privada já realizam a testagem molecular (NAT – Nucleic Acid Testing) em suas rotinas.

Existe, em andamento no Brasil, um projeto para o desenvolvimento de uma tecnologia utilizando a biologia molecular para a triagem do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e do vírus da hepatite C (HCV) em serviços de hemoterapia da rede pública[34], mas não para o VHB, que tem prevalência um pouco mais elevada do que o HIV e o HCV na população brasileira de doadores de sangue.

De qualquer forma, segundo o planejamento inicial, tal projeto já deveria ter sido posto em prática em toda a hemorrede pública desde o ano de 2007. Contudo, isso ainda não aconteceu, o que pode ser um reflexo da baixa capacidade tecnológica dos agentes da inovação no país ou mesmo dos baixos investimentos direcionados ao setor, fatores que podem ter impossibilitado a conclusão desse projeto conforme o previsto.

A próxima etapa na avaliação dos dados referentes a reativos para diagnóstico disponíveis em território nacional diz respeito à origem dos mesmos, por país (Gráfico 7).

No Gráfico 7 é possível observar quais países possuem kits diagnósticos registrados para uso no Brasil.

Em estreita relação com os dados de comercio exterior, a maior parte dos kits registrados pela ANVISA são originados de Estados Unidos, em primeiro lugar, com 12 kits registrados e Alemanha e Itália, em segundo, com nove kits registrados cada uma. Ressalta-se, mais uma vez, que através dos dados da ANVISA não é possível fazer inferências a respeito do mercado, mas apenas dos kits que estão liberados para comercialização no país.

O Brasil, dessa vez, ficou em terceiro lugar em número de kits registrados no país, disponibilizando um total de oito kits. Cabe aqui destacar que os principais países consumidores de reativos para diagnóstico, Estados Unidos e Alemanha (Gráficos 3 e 4), também estão entre os que disponibilizam um maior número de kits para comercialização em

[34] Projeto NAT brasileiro.

território brasileiro, o que pode indicar a importância do desenvolvimento e consolidação do abastecimento dos mercados internos antes de partir para a exploração de novos mercados.

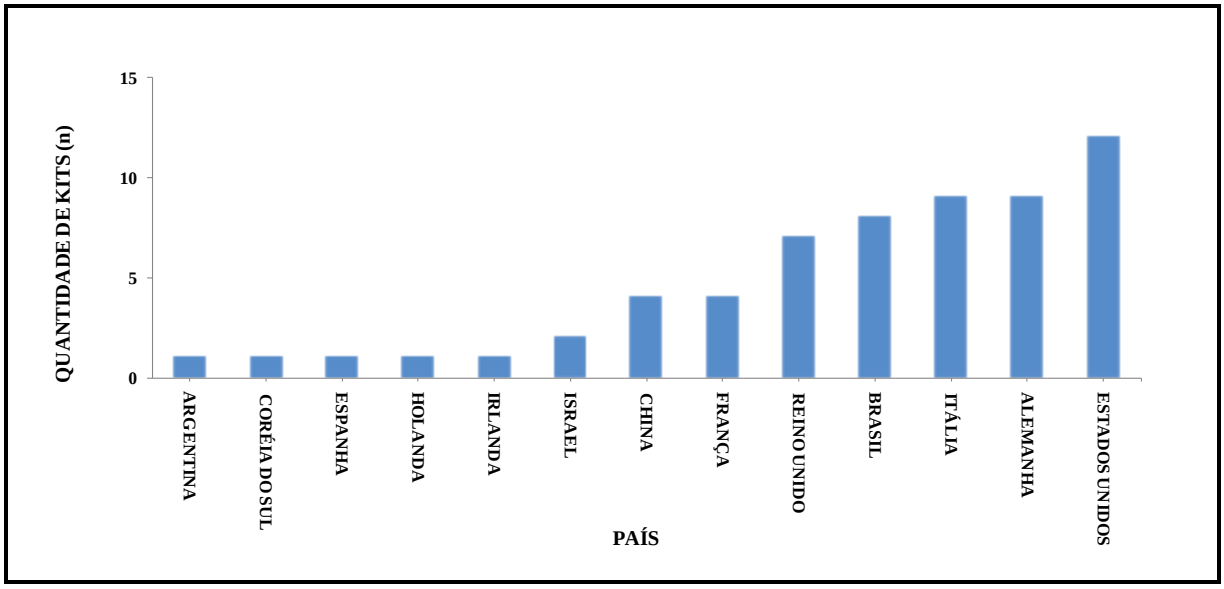


Gráfico 7: Países de origem dos kits disponíveis para comercialização no Brasil. Não representam dados de vendas. Fonte: ANVISA. Elaboração própria.

Com relação à participação de cada país, no Gráfico 8 é possível ver que a participação dos Estados Unidos, o líder em número de kits registrados no Brasil, é de 20%, seguido por Alemanha e Itália, 15%, e pelo Brasil, com 13% dos kits disponíveis para comercialização.

Esses dados demonstram que, frente às empresas com maior número de kits registrados, o Brasil apresenta um percentual considerável de kits registrados em território nacional. Contudo, será que os kits disponibilizados por empresas brasileiras se mostram competitivos, em termos da tecnologia empregada?

O próximo passo da análise foi a avaliação do conteúdo tecnológico dos kits registrados no país.

Conforme já explicitado anteriormente, kits com base em uma plataforma tecnológica

molecular apresentam maior conteúdo tecnológico do que kits baseados em imunodiagnóstico.

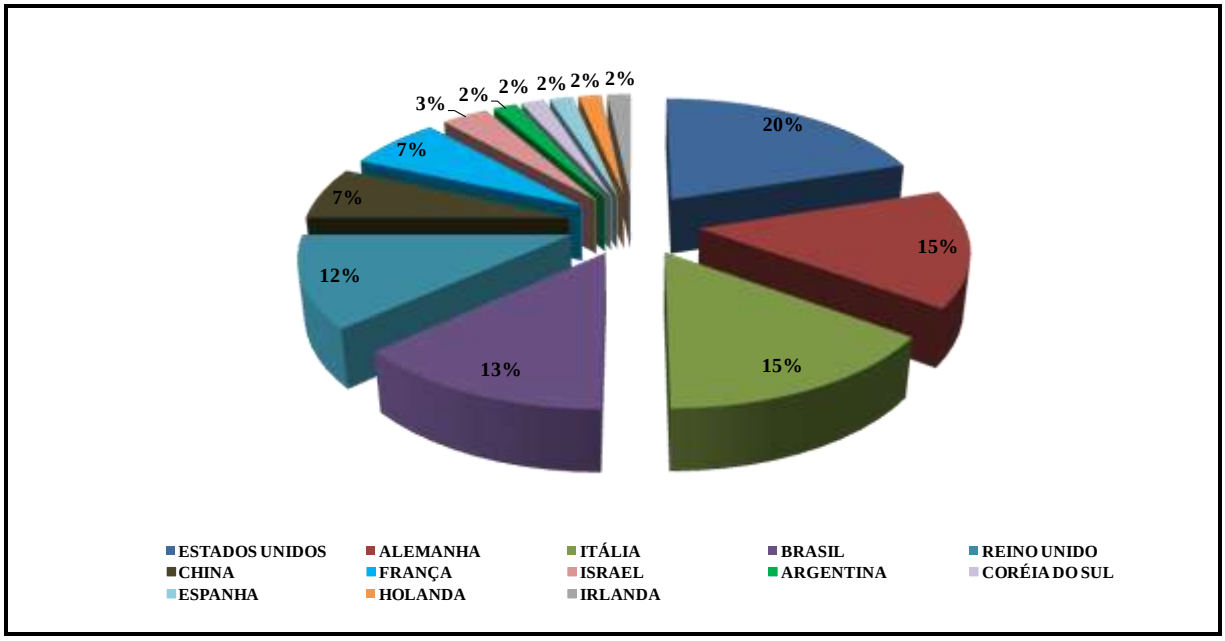


Gráfico 8: Participação percentual de cada país em kits diagnósticos disponíveis no mercado nacional. Não representam dados de vendas. Fonte ANVISA. Elaboração própria.

No Gráfico 9 é possível avaliar quais os países, no cenário brasileiro, que disponibilizam reativos para diagnóstico com maior conteúdo tecnológico.

Como se pode perceber, os Estados Unidos e a Alemanha são os únicos que disponibilizam kits diagnósticos com base em uma plataforma tecnológica molecular. Isto significa que estes países ofertam reativos para diagnóstico com maior conteúdo tecnológico e, portanto, mais eficientes e de preço mais elevado. Também indica uma maior capacitação tecnológica das empresas oriundas desses países.

O país que oferece o maior número de kits com elevado conteúdo tecnológico são os Estados Unidos, com um total de seis kits ofertados no mercado nacional utilizando a biologia molecular. A Alemanha disponibiliza no mercado apenas um reativo para diagnóstico utilizando uma plataforma tecnológica molecular.

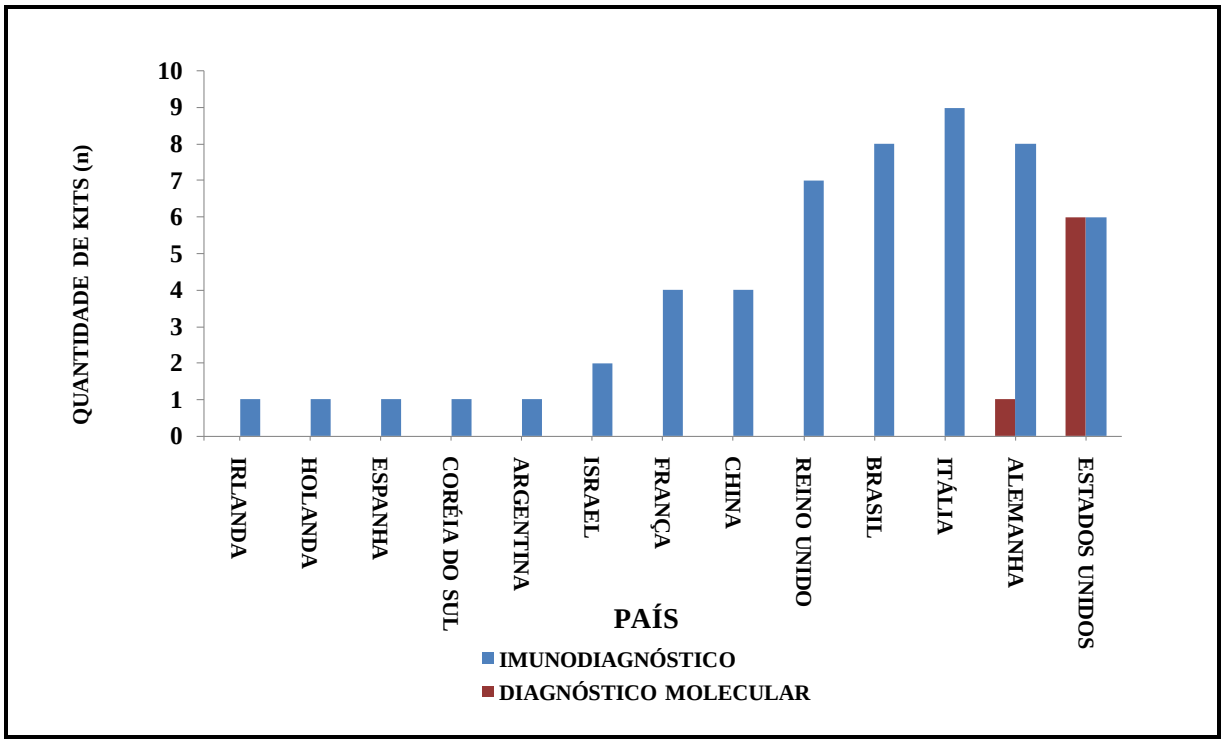


Gráfico 9: Países com oferta de kits por plataforma tecnológica no mercado nacional. Não representam dados de vendas. Fonte: ANVISA. Elaboração própria.

Nenhuma empresa brasileira possui kit registrado na ANVISA empregando a plataforma molecular, o que reforça a baixa capacidade tecnológica e a pouca possibilidade de os atores nacionais se estabelecerem no mercado de forma competitiva, devido ao baixo conteúdo tecnológico de seus produtos.

Com relação às empresas fornecedoras dos kits registrados no país, no Gráfico 10 é possível observar que as cinco empresas com maior número de kits disponíveis no mercado nacional são: em primeiro lugar, a Siemens; a Roche em segundo; a Biomerieux[35] em terceiro, junto à Abbott; em quarto a Ortho clinical, a Diasorin e a Dia-pro; em quinto estão a Orgenics e a Adaltis. A primeira empresa nacional a aparecer no ranking é a Wama, que está na 6ª posição, empatada com mais 20 empresas.

[35] Um dos kits produzidos pela Biomerieux no estudo foi reportado como originário do Brasil, a partir da Biomerieux Brasil, uma de suas sucursais. Contudo, a Biomerieux é uma empresa francesa.

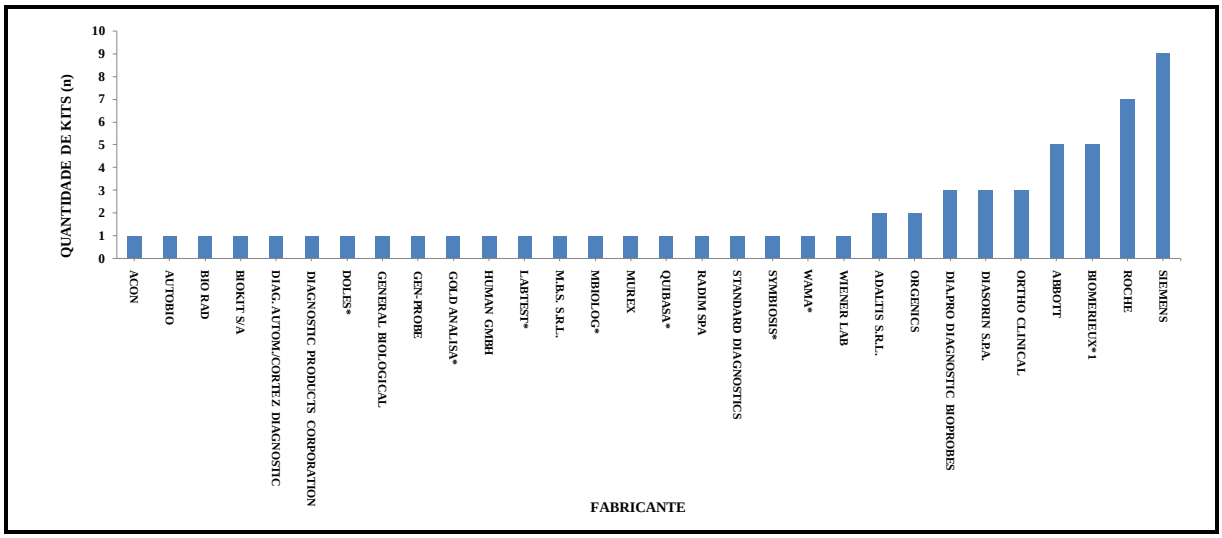


Gráfico 10: Quantidade de reativos para diagnóstico registrados no Brasil por empresa de origem. Empresas assinaladas com * são brasileiras. Empresa assinalada com *1 possui um kit oriundo de sucursal brasileira de empresa francesa (Biomerieux). Não representam dados de vendas. Fonte: ANVISA. Elaboração própria.

A próxima etapa da pesquisa consistiu em estimar a nacionalidade das empresas autorizadas a comercializar kits diagnósticos para a testagem de hepatite B, segundo os parâmetros estabelecidos no início da seção (kits de imunodiagnóstico para HBsAg e moleculares para o VHB) (Gráfico 11).

Como é possível constatar a partir do Gráfico 11, o maior número de empresas nesse mercado é brasileiro. Um total de oito empresas brasileiras tem kits autorizados para comercialização em território nacional, contabilizando um kit por empresa.

Ao avaliar o país com o maior número de kits no mercado nacional, os Estados Unidos, com um total de 12 kits (Gráfico 8), é possível perceber que há um total de 5 empresas norte-americanas disponibilizando kits para hepatite no Brasil. Com isso, contabilizam-se cerca de 2 kits registrados por empresa.

Além disso, as empresas norte-americanas com kits registrados no Brasil incluem algumas das principais líderes mundiais da indústria farmacêutica, como a Siemens, a Roche e a Abbott, dentre outras.

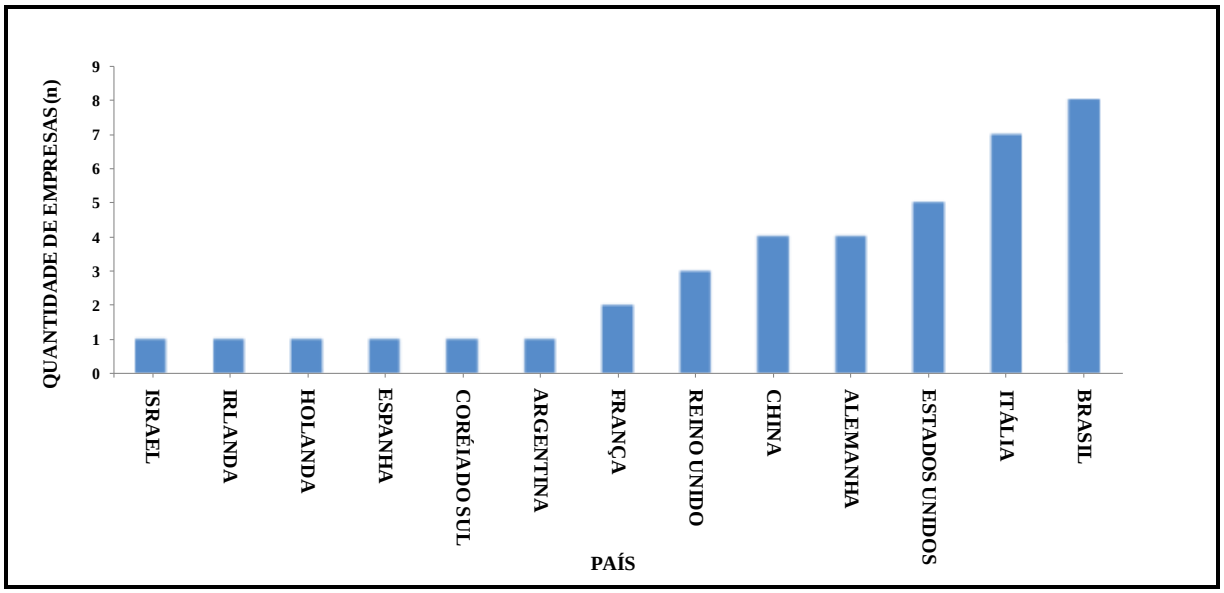


Gráfico 11: Número de empresas com kits diagnósticos disponíveis para comercialização no Brasil por país. Não representam dados de vendas. Fonte: ANVISA. Elaboração própria.

Isso confirma a descrição do perfil do mercado de reagentes para diagnóstico elaborada por Gadelha, Quental e Fialho (2003), segundo a qual este mercado é dominado por algumas poucas empresas líderes, que, via de regra, são grandes empresas do setor farmacêutico.

Essas grandes empresas certamente dispõem de acesso a ativos complementares que asseguram a sua entrada e predomínio no mercado de reativos para diagnóstico, ativos esses que, dificilmente, as empresas brasileiras, de pequeno e médio porte, terão condições de acessar. Com isso, a competitividade no setor é aumentada e a entrada de novos atores é dificultada.

No Quadro 9 (Apêndice C) segue um panorama geral de todos os dados recuperados a partir da busca de kits para a detecção do HBsAg, através do imunodiagnóstico, e do VHB, através de biologia molecular.

Na próxima seção serão avaliados os resultados obtidos a partir de levantamentos feitos no site DATASUS, sobre a distribuição territorial da hepatite B no Brasil e sobre os

gastos e o volume de kits para a detecção deste agravo adquiridos pelo governo.

Através desses dados, será possível avaliar a relevância do levantamento de tecnologias a ser realizado nesse trabalho, assim como a disponibilidade de mercado consumidor para os produtos gerados em território nacional.

6.4 A HEPATITE B NO CENÁRIO NACIONAL

6.4.1 LEVANTAMENTO DA TAXA DE DETECÇÃO DO VHB NO BRASIL POR REGIÃO

Através de levantamento epidemiológico realizado no site do DATASUS, foi calculado o número de casos confirmados da hepatite B, por Região, entre 2001 e 2009 (Gráfico 12) e por Unidade da Federação no ano de 2009 (Figura 56).

O período utilizado na análise compreendeu todos os anos desde 2001 até 2009.

Como se pode observar pelo Gráfico 12, dois períodos de diferentes padrões da distribuição de casos confirmados podem ser observados.

Entre 2001 e 2005, a região sul era a que apresentava a maior taxa de detecção, seguida pela região centro-oeste, depois pelas regiões norte e sudeste e, em último lugar, pela região nordeste.

A partir de 2006, uma nova tendência começa a surgir e, já em 2008, é a região norte que passa a apresentar a maior taxa de detecção do HBsAg, seguida pelas regiões centro-oeste, sul e sudeste. A região nordeste permanece em último lugar nas taxas de detecção do HBsAg.

É importante ressaltar que as diferenças observadas por região podem ser devidas a uma possível falta de uniformidade no processo de notificação de uma região para outra.

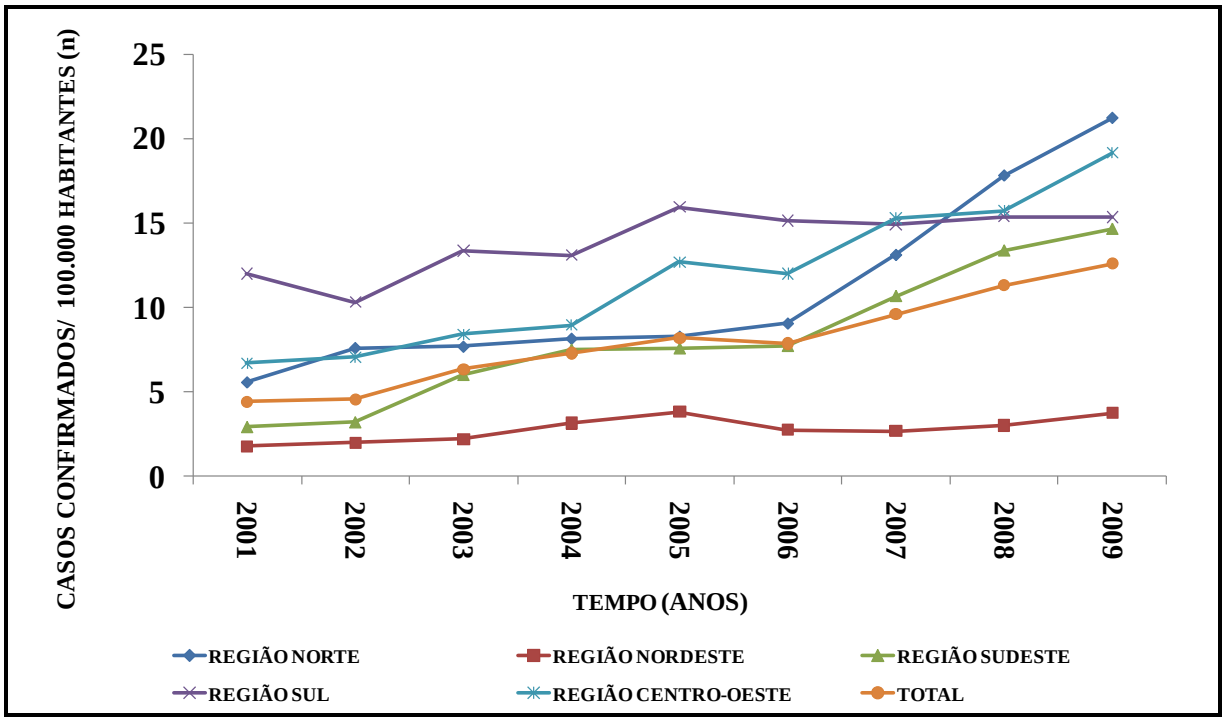


Gráfico 12: Casos confirmados por Unidade da Federação, no período de 2001 a 2009. Fonte: DATASUS.

É importante considerar, também, que a região nordeste, segundo o exposto na Figura 6 (Capítulo 2), é a que apresenta a maior proporção de VHB do genótipo F circulante em território nacional, o que pode estar se refletindo em um maior escape dos kits de reativos para diagnóstico nessa região, com uma conseqüente subestimativa dos casos confirmados no banco de dados do DATASUS.

Segundo os dados epidemiológicos sobre a distribuição da doença no Brasil, reportados anteriormente (Figura 4), os Estados brasileiros com maior número de casos confirmados eram, nessa ordem: o Acre, Roraima, e Rondônia, no norte do Brasil; seguidos pelo Estado do Mato Grosso, na região centro-oeste. Estas foram as duas regiões brasileiras com a maior taxa de detecção deste estudo, corroborando os dados epidemiológicos dos órgãos oficiais (Brasil, 2004). Contudo, houve uma alteração nos Estados com maior taxa de detecção em cada uma dessas regiões: na região norte, Roraima teve o maior número de casos (232,0/ 100.000 habitantes), seguida pelo Acre (113,9/ 100.000 habitantes) e por Rondônia

(45,3/ 100.000); no centro-oeste, o Mato Grosso continuou liderando as estatísticas (26.1/ 100.000 habitantes) (Figura 61).

Tendo em mente que a hepatite B ocorre em todo o território nacional, é fundamental a adoção de medidas para conter a sua expansão. Uma das principais é a redução do contágio através de transfusões sanguíneas.

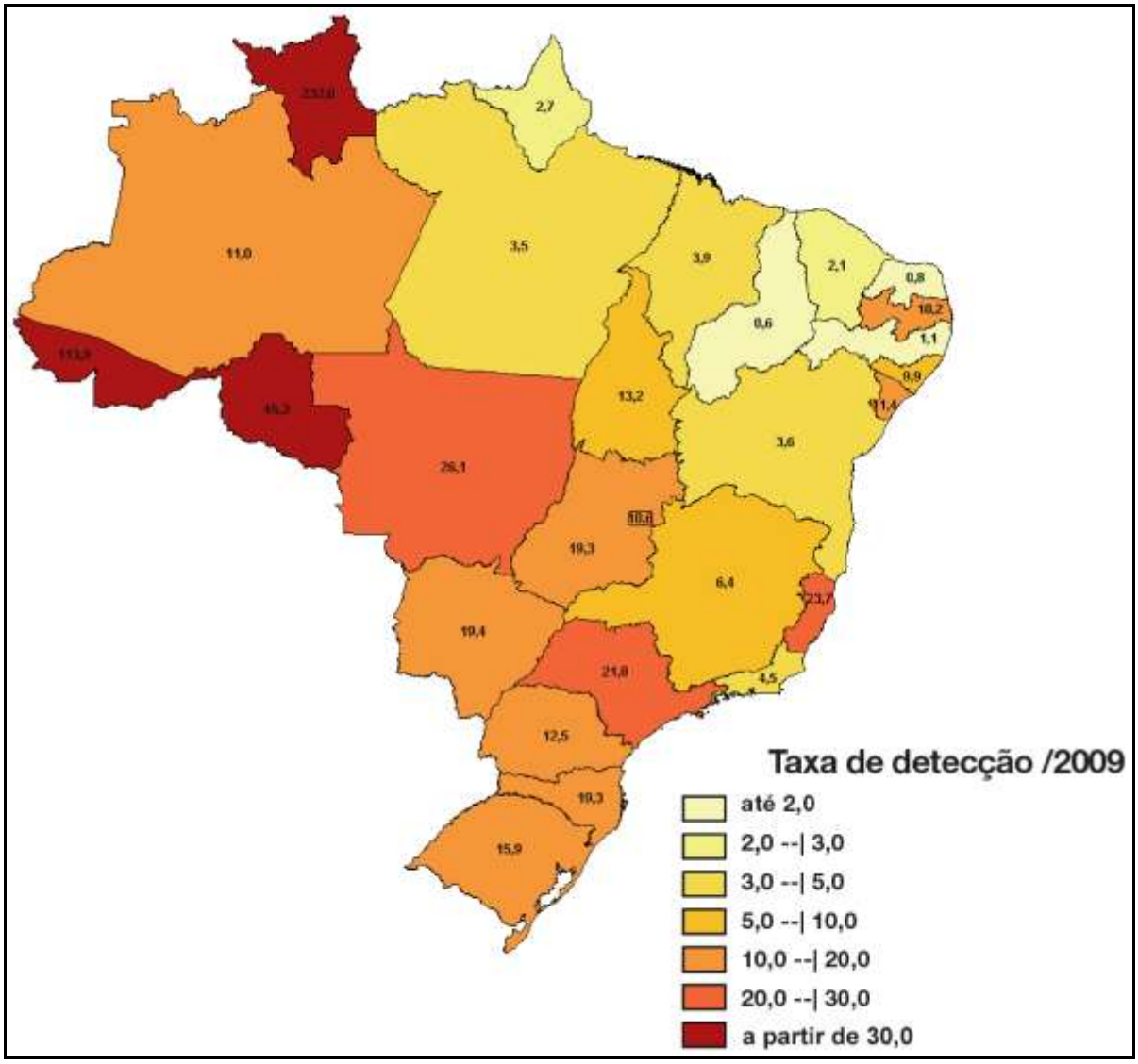


Figura 61: Casos confirmados, para cada 100.000 indivíduos, de hepatite B (casos confirmados) no Brasil. Atualizado, a partir dos dados deste trabalho, através do site http://www.estadao.com.br/especiais/2010/07/doc_hepatite.pdf (O Estado de São Paulo, 28 de julho de 2010). Casos notificados no SINAN até 09/02/2011. Elaboração própria.

Na próxima seção, serão avaliados os dados obtidos a partir do levantamento, feito

através do DATASUS, de gastos governamentais com kits diagnósticos para a detecção do HBsAg, bem como as quantidades adquiridas desses kits.

É importante ressaltar que, como não havia um código de procedimento disponível na base de dados SIGTAP[36], do DATASUS, para testes moleculares para a detecção do VHB, este levantamento foi realizado considerando-se apenas os testes de imunodiagnóstico para a detecção do HBsAg[37].

Para isso, é fundamental que se aprimorem constantemente os métodos para a detecção do HBsAg, quando da realização dos exames de triagem laboratorial em serviços de hemoterapia.

6.4.2 AQUISIÇÃO GOVERNAMENTAL DE KITS PARA HEPATITE B (HBSAG)

Nesta seção serão avaliados os gastos realizados pelo governo e o número de kits adquiridos para a detecção do HBsAg, no período de 2001 a 2009, no Brasil e por Unidade da Federação.

No Gráfico 13, foram apresentados os valores referentes aos gastos governamentais com kits para a detecção do HBsAg no Brasil.

Conforme se pode observar, os gastos do governo com este item apresentam uma evolução ascendente, e a tendência aparente é de que os gastos continuem aumentando, devido ao aumento progressivo no número de casos no Brasil como um todo (Gráfico 12). A região com maior valor gasto neste item no ano de 2009 foi a região centro-oeste, a segunda maior em número de casos por 100.000 habitantes (Gráfico 12). Em segundo lugar em termos de gastos em kits para a detecção do HbsAg está a região sudeste, que apresentava o maior

[36] SIGTAP é o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.
[37] Este dado é mais um indício do grande atraso tecnológico característico do Brasil em kits de reativos para o diagnóstico da hepatite B.

gasto até o ano de 2004, tendo sido suplantada, a partir de 2005, pela região centro-oeste. A região nordeste, com a menor taxa de detecção em todo o período avaliado, é a que segue com os menores gastos na aquisição destes itens. Porém, cabe destacar que em média, a taxa de investimentos realizada para cada 100 mil habitantes é muito próxima nas diferentes regiões brasileiras, com exceção da região nordeste, a qual apresenta uma menor taxa de investimento quando comparada às outras regiões brasileiras. Este fato pode estar relacionado com a baixa endemicidade existente na região nordeste, mas que deve servir de alerta, visto que a diminuição dos investimentos pode ocasionar um aumento do número de casos de contaminação.

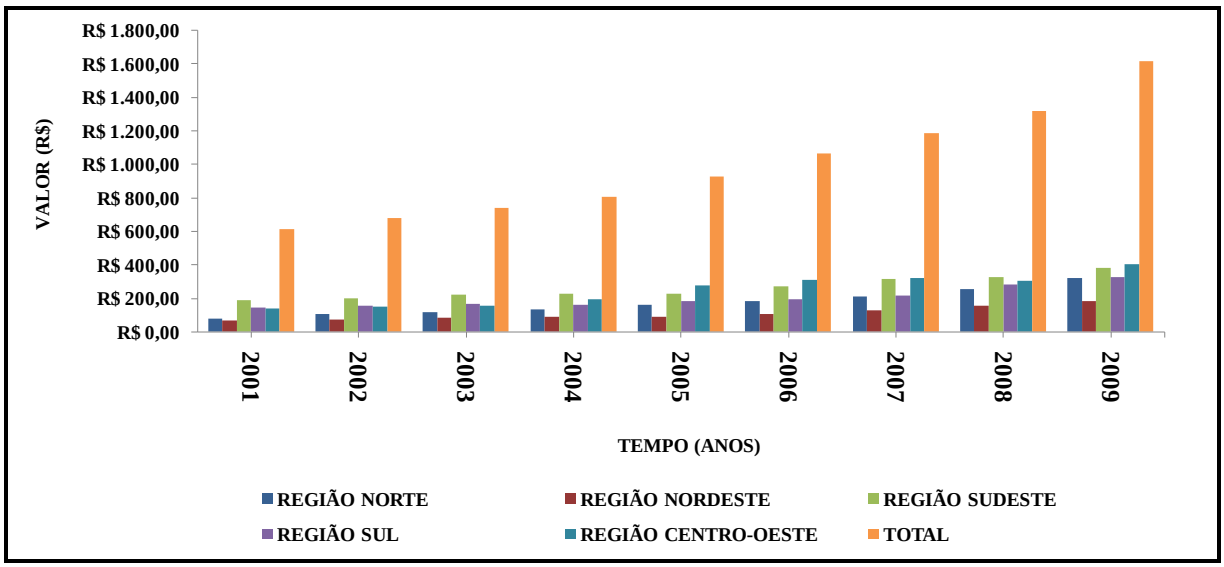


Gráfico 13: Valores, em reais, em kits para a detecção do HBsAg/ 1000 habitantes, adquiridos pelo governo no período de 2001 a 2009, no Brasil e por Unidade da Federação. Fonte: DATASUS. Elaboração própria.

No Gráfico 14, foram apresentados os dados referentes à quantidade de kits adquiridos, para descartar possíveis desigualdades regionais referentes aos valores praticados para a venda dos kits para detecção do HBsAg.

Segundo os dados mostrados no Gráfico, parece não haver grandes diferenças regionais nos preços praticados de região para região, haja vista as quantidades adquiridas serem proporcionais aos valores gastos (Gráficos 13 e 14). Cabe ainda ressaltar que o perfil

apresentado no Gráfico 14 é praticamente o mesmo perfil observado no Gráfico 13.

Após se estabelecer um panorama geral a respeito de kits para o diagnóstico da hepatite B, tanto no cenário mundial, quanto no nacional, tem-se o pano de fundo necessário à avaliação das tecnologias disponíveis no mercado.

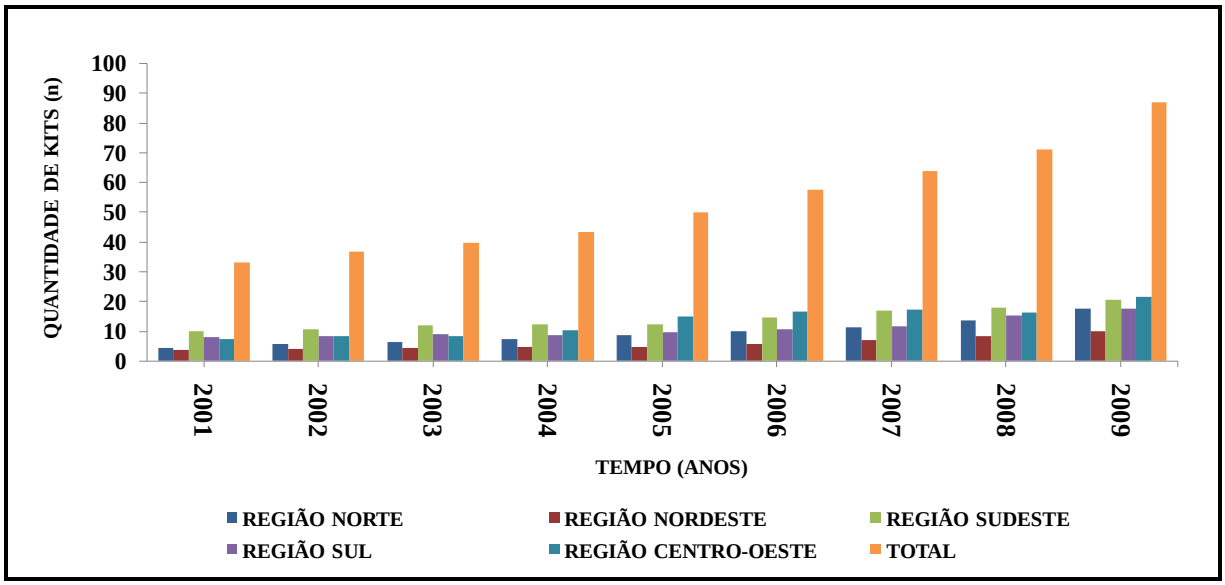


Gráfico 14: Quantidade de kits para a detecção do HBsAg/ 1000 habitantes, adquiridos pelo governo no período de 2001 a 2009, no Brasil e por Unidade da Federação. Fonte: DATASUS. Elaboração própria.

6.5 AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO

6.5.1 EVOLUÇÃO

Para avaliar o desenvolvimento científico acerca do tema deste trabalho, é fundamental, como etapa inicial, a contextualização dos dados no tempo e no espaço para, em seguida, se avaliar os agentes responsáveis pela linha de pesquisa e, por último, fazer um levantamento da informação científica contida em cada trabalho relevante para a temática deste estudo.

No Gráfico 15, tem-se um dos itens da etapa inicial: a localização dos trabalhos

resultantes da busca ao longo do tempo.

Foram recuperados trabalhos científicos versando sobre o tema desta dissertação a partir do ano de 1979 até o ano de 2011, contendo um total de 189 registros, após a exclusão dos trabalhos sem relevância para o tema.

Observando os dados sobre trabalhos publicados no intervalo de tempo mencionado, é possível perceber que o maior número de publicações se concentra na década de 2000 (Gráfico 15), provavelmente, devido aos grandes avanços na biotecnologia característicos desse período.

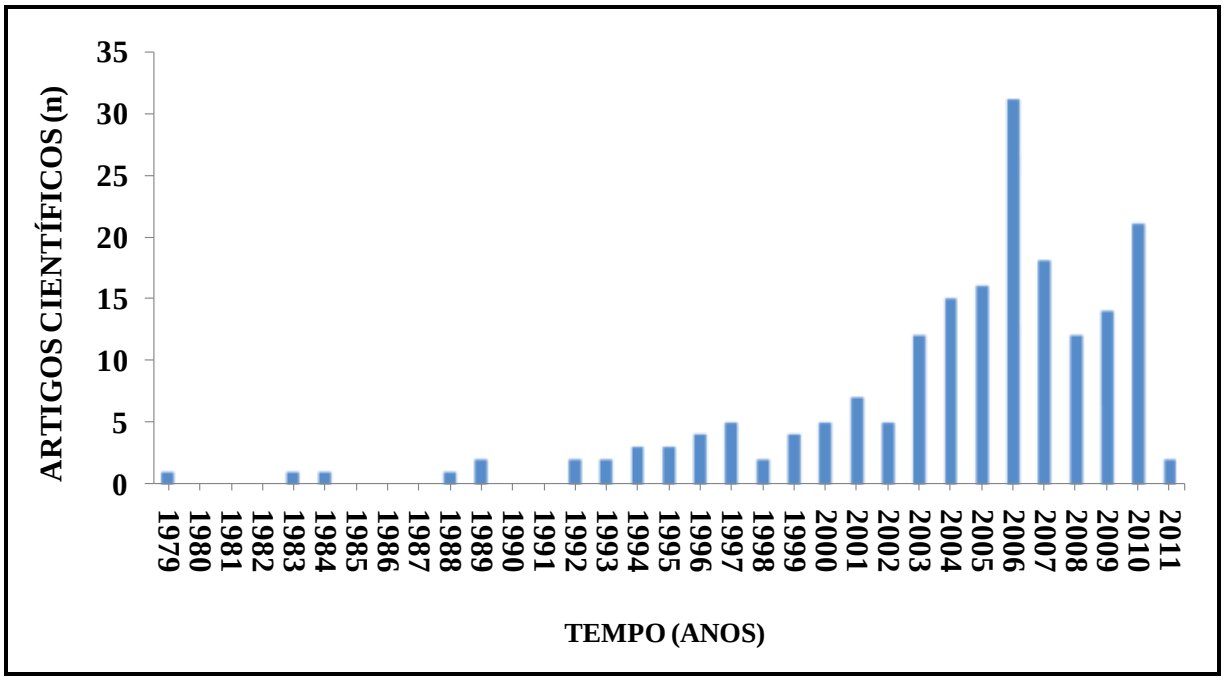


Gráfico 15: Artigos científicos sobre o tema desta dissertação ao longo do tempo. Fonte: *PubMed*®. Elaboração própria.

No próximo item, que consistiu na avaliação das publicações por país de origem das pesquisas, pode-se observar, no Gráfico 16, que o líder em publicações na área são os Estados Unidos; seguido por Japão, China e Alemanha, em segundo lugar; pela França, em terceiro; Reino Unido em quarto; e a Espanha, em quinto.

A hegemonia norte-americana, no que se refere ao número de publicações, certamente é devida aos vultosos investimentos empregados nesse país na pesquisa em saúde. Segundo dados da OMS (Global Health Observatory Data Repository, Country Statistics, acessível em http://apps.who.int/ghodata/?vid=5200&theme=country#), referentes ao ano de 2009, o total de investimentos *per capita* no setor saúde norteamericano foram de 7.410 dólares americanos, contra apenas 734 dólares americanos investidos *per capita*, no mesmo período, no Brasil. Esses dados representam um investimento norteamericano em saúde cerca de 10 vezes maior do que os investimentos brasileiros.

O Brasil, com apenas três trabalhos publicados sobre o tema, figura na 10ª colocação, junto à Tailândia. A fraca atuação do Brasil neste aspecto reforça o que já foi discutido anteriormente a respeito dos incipientes investimentos na pesquisa em saúde por parte do governo, já que a quase totalidade das pesquisas desenvolvidas em território nacional dependem de fomento governamental.

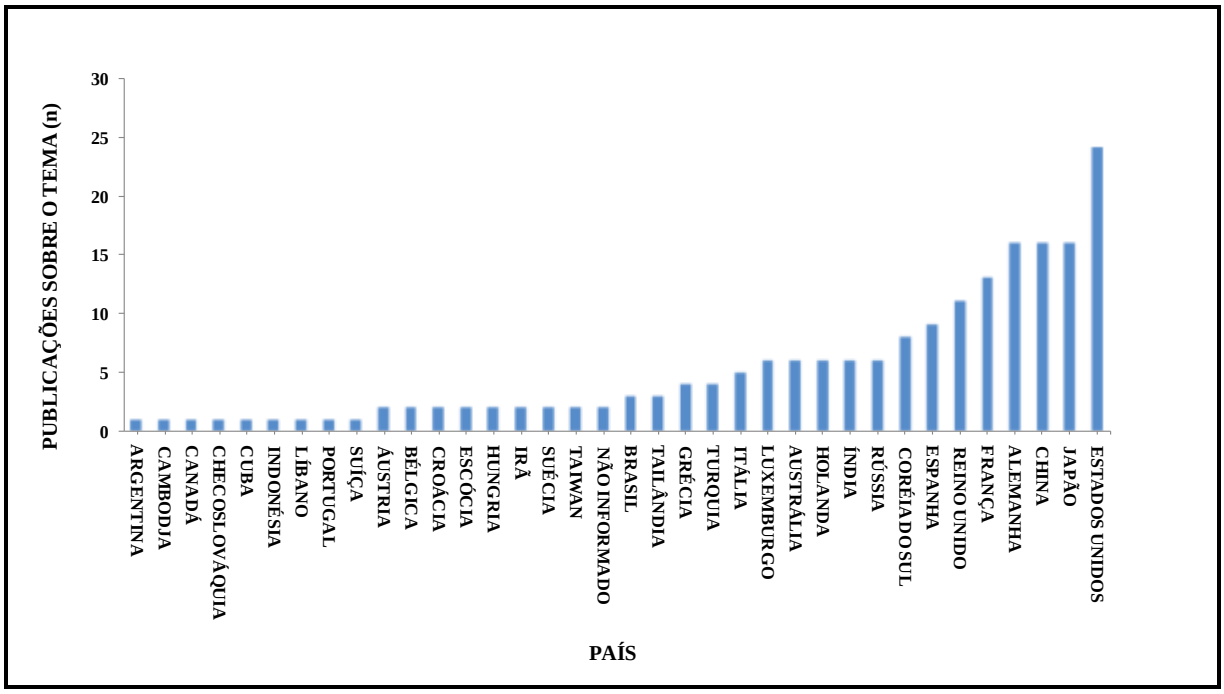


Gráfico 16: Artigos científicos acerca do tema deste trabalho por país de origem da pesquisa. Fonte: *PubMed*®. Elaboração própria.

Este dado vem para corroborar os dados observados anteriormente a respeito do baixo desempenho do Brasil frente ao mercado mundial de kits diagnósticos, pois, por se tratar de segmento de mercado fortemente baseado em ciência, é de se esperar que um país com pouca produção científica seja pouco expressivo no referido mercado.

Como mais um fator comprobatório deste fato, também é possível observar que os países apontados como líderes pela análise de mercado desenvolvida em seção anterior deste capítulo, também são líderes em número de publicações.

Portanto, este é mais um fator sugestivo da estreita relação entre pesquisa científica e tecnologia no segmento de reativos para diagnóstico.

No próximo Gráfico, o de número 17, foram apresentados os dados de publicações sobre o tema ao longo do período de 1979 a 2011, somente dos 10 países com maior número de publicações.

O Brasil também foi incluído no Gráfico para fins de comparação.

Note-se que o Brasil publicou apenas um trabalho sobre o tema em 2008 e dois trabalhos em 2009 (Gráfico 17), o que mostra o seu fraco desempenho em pesquisas no tema. Porém, um fato deve ser observado neste contexto, as publicações brasileiras ocorreram recentemente, o que sugere que o Brasil está investindo em pesquisas relacionadas ao tema discutido neste trabalho, o que pode indicar um possível desenvolvimento do setor, mesmo que tardio, comportamento semelhante ao apresentado pela China, ou seja, espera-se que os países emergentes venham a ter uma participação importante em um cenário futuro, o que permitirá uma maior autonomia no setor da saúde e o aumento da competitividade brasileira neste segmento da C&T.

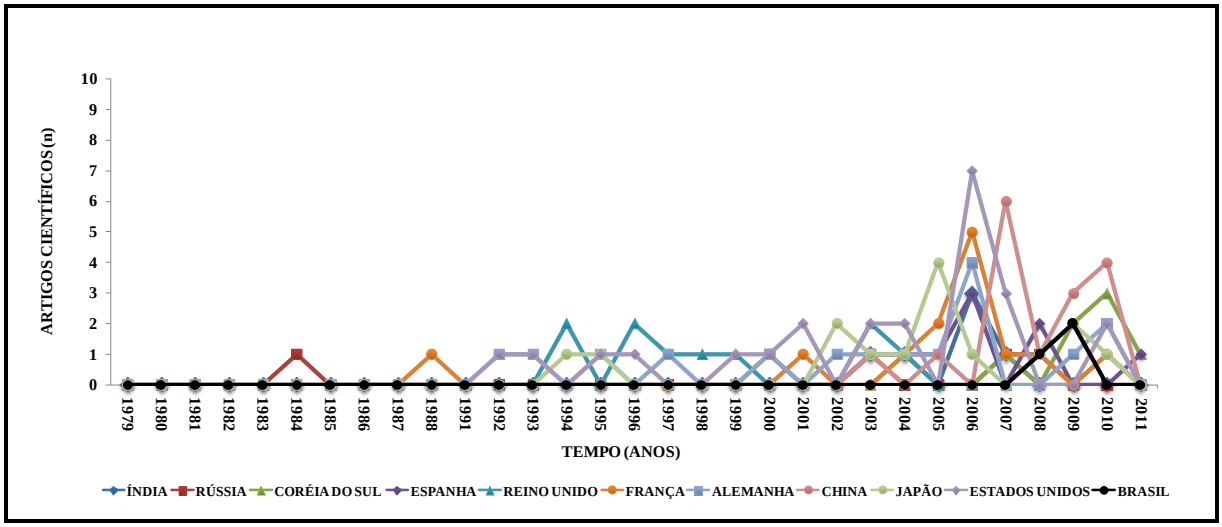


Gráfico 17: Número de publicações dos países líderes entre 1979 e 2011. Fonte: *PubMed*®. Elaboração própria.

6.5.2 PESQUISA

A próxima etapa este estudo, conforme já mencionado anteriormente, foi levantar quem são os principais atores, em termos de instituições/ empresas e autores, geradores de conhecimento científico sobre o tema desta dissertação, sob a forma de artigos científicos.

No Gráfico 18, são apresentadas as instituições/ empresas com pelo menos dois artigos científicos publicados versando sobre a temática abordada nesta dissertação.

Como se pode perceber, o laboratório alemão Réunis Junglinster é o líder em número de publicações, com sete artigos no total; seguido pela empresa de origem suíça Roche e pela Universidade de Glasgow, do Reino Unido, com seis artigos publicados cada uma (Gráfico 18). A primeira instituição/ empresa norteamericana a aparecer no Gráfico é a ABBOTT, com apenas três trabalhos publicados, empatada com outras duas instituições/ empresas, em quarto lugar.

Analisando o Gráfico 18, verifica-se que entre os principais atores que publicaram

artigos científicos encontram-se diferentes empresas, dado que reforça a forte relação entre a ciência e tecnologia, considerando que tecnologias emergentes, em fase de amadurecimento, apresentam uma relação cada vez mais forte com a produção científica, a qual pode ser avaliada pela análise dos artigos científicos.

Uma fundação de pesquisa brasileira, a Fundação Oswaldo Cruz, ficou em quarto lugar em número de publicações, contabilizando um total de três trabalhos publicados, ficando empatada com mais três instituições/ empresas.

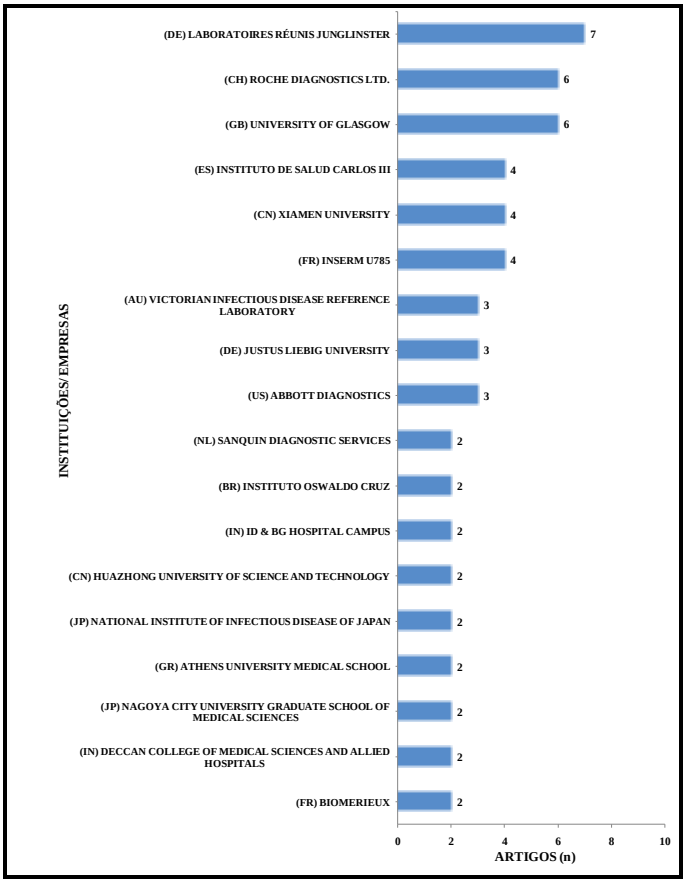


Gráfico 18: Instituições/ empresas líderes, e seus respectivos países de origem, em geração de artigos científicos no escopo desta dissertação. Fonte: *PubMed*®. Elaboração própria.

Dentre os trabalhos publicados por instituições/ empresas brasileiras, cabe ressaltar que um foi originado do Laboratório Avançado de Saúde Publica, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz (Salvador/BA) e os outros dois foram originados do

Laboratório de Virologia Molecular, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro/ RJ).

É importante mencionar que, do total de trabalhos científicos analisados nesta dissertação, oito não continham informações sobre a instituição/ empresa de origem.

Outras cento e vinte e duas instituições/ empresas, não mostradas no Gráfico 18, geraram, cada uma, apenas um artigo científico sobre o tema e, portanto, não foram apresentadas em Gráfico.

Seguindo a estrutura apresentada na metodologia deste trabalho, o próximo passo foi levantar os dados acerca dos principais autores a publicarem artigos no tema desta dissertação.

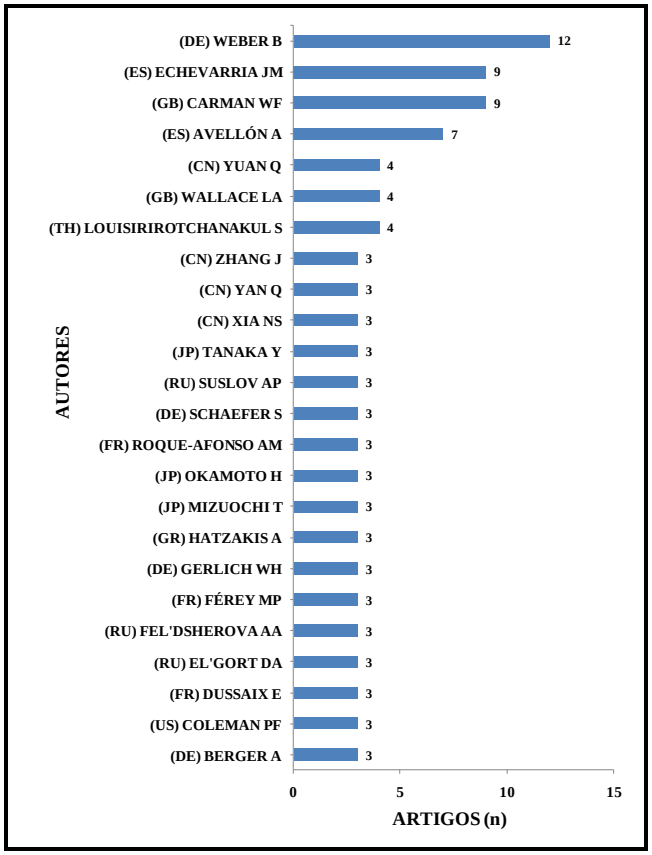


Gráfico 19: Autores líderes, e seus respectivos países de origem, em geração de artigos científicos no escopo desta dissertação. Fonte: *PubMed*®. Elaboração própria.

Conforme pode ser visto no Gráfico 19, no qual foram apresentados todos os autores com três ou mais artigos publicados, o autor com maior número de artigos publicados sobre o tema é o alemão Weber, B., com doze trabalhos no total, a maior parte desenvolvida no laboratório alemão Réunis Junglinster. Echevarria, J.M. (Espanha) e Carman, W. F. (Reino Unido) vêm empatados em segundo lugar, com nove trabalhos cada um. Avellón, A. (Espanha) ficou em terceiro lugar, com sete artigos. Surpreendentemente, nenhum autor norteamericano ficou entre os líderes. O primeiro autor norteamericano a se destacar foi Coleman, P. F., da ABBOTT, com um total de três artigos publicados, o que o situou na sexta colocação, junto a outras dezesseis instituições/ empresas.

Nenhum autor brasileiro publicou mais de dois artigos sobre o tema e, portanto, esse dado não é mostrado no Gráfico 19.

No Gráfico 20, foram apresentados apenas os dados de autores referentes aos artigos científicos publicados por instituições/ empresas brasileiras. Como se pode ver pelo Gráfico, os três autores brasileiros mais relevantes publicaram apenas dois trabalhos cada um.

Esse número de trabalhos pode ser considerado baixo, mas se for considerado o início tardio das pesquisas brasileiras no setor e que se trata de um setor muito mais tecnológico, do que propriamente científico, o número esperado de trabalhos científicos publicados realmente tende a ser menor.

Ao se investigar os três principais autores brasileiros apresentados pelo estudo, pode-se constatar que todos possuem currículo lattes cadastrado, o que permitiu o levantamento de alguns dados referentes às linhas de pesquisa e projetos nos quais os referidos autores estejam envolvidos.

O autor Gomes SA, Selma de Andrade Gomes, é bolsista de produtividade em pesquisa do CNPq nível 2. É Pesquisadora titular da Fundação Oswaldo Cruz e chefia o

Laboratório de Virologia Molecular, atuando em diversos temas, dentre eles: Diversidade e evolução do vírus da hepatite B e Desenvolvimento e implantação de novas metodologias para controle e diagnóstico molecular do HBV, temas diretamente relacionados ao escopo desta dissertação.

O autor Araujo NM, Natalia Motta de Araujo, é Tecnologista pleno no Laboratório de Virologia Molecular, da Fundação Oswaldo Cruz, possuindo Doutorado em Biologia Celular e Molecular, também pela Fundação Oswaldo Cruz. Atua no tema Biologia Molecular do vírus da hepatite B, também diretamente relacionado ao escopo desta dissertação.

Finalizando com o autor Vianna CO, Carlos Otávio Vianna, que é Tecnologista da Fundação Oswaldo Cruz, possuindo Mestrado em Biologia Celular e Molecular pela Fundação Oswaldo Cruz. Atua no tema Hepatite B, diretamente correlacionado a esta dissertação.

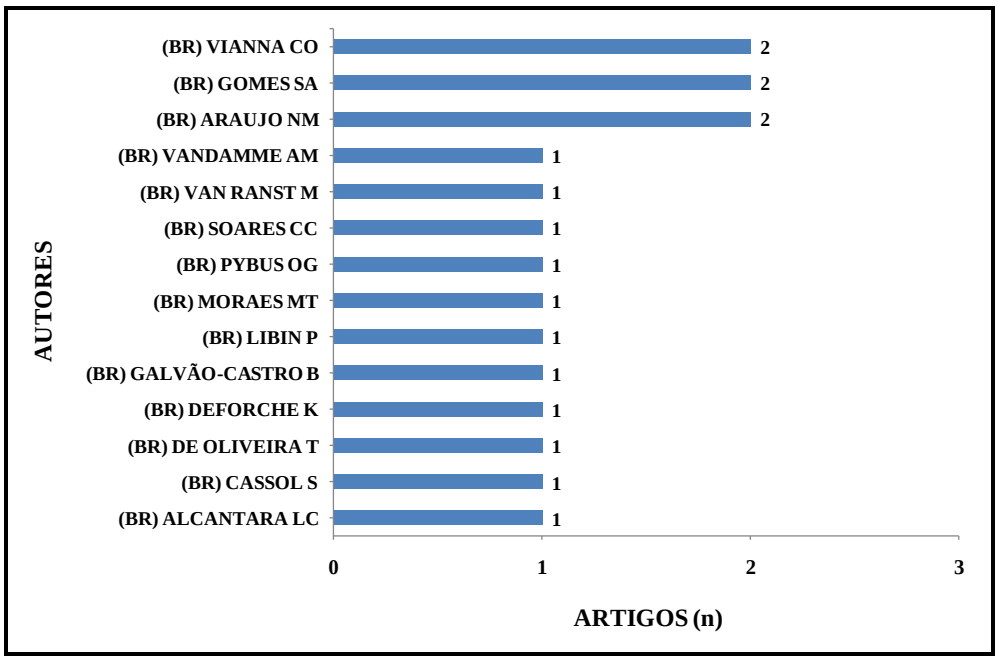


Gráfico 20: Autores participantes na geração de artigos científicos brasileiros no escopo desta dissertação. Fonte: *PubMed*®. Elaboração própria.

Os dados dos principais autores brasileiros mostram que é pequeno o número de trabalhos publicados, assim como o número de pesquisadores envolvidos em sua elaboração. Contudo, é possível ressaltar um dado muito positivo, que pode ajudar a nortear futuros investimentos governamentais e parcerias público-privadas em pesquisas sobre o tema e em desenvolvimento de novas e aprimoradas tecnologias para a detecção do VHB: a determinante atuação da Fundação Oswaldo Cruz nesse processo, tanto na promoção do desenvolvimento acadêmico de seus profissionais, quanto na promoção de linhas de pesquisa envolvendo temáticas estratégicas para o setor.

6.5.3 INFORMAÇÃO CIENTÍFICA

Prosseguindo na linha metodológica deste trabalho, nesta seção serão apresentados os dados referentes à informação científica, no escopo da temática abordada neste trabalho de dissertação.

Como pode ser visto no Gráfico 21, do total de cento e oitenta e nove artigos científicos analisados, 14,3% eram artigos que focavam outras doenças além da hepatite B e, portanto, foram classificados como sendo de amplo escopo. Outros 81,5% foram considerados de escopo focado, conforme determinado na metodologia. Em 4,2% dos artigos, o escopo não pôde ser determinado, pois não havia resumo disponível.

O fato de a grande maioria dos trabalhos recuperados através da busca serem focados no tema do estudo comprova a relevância da hepatite B como tema de pesquisa, o que indica a sua importância na pesquisa mundial em saúde.

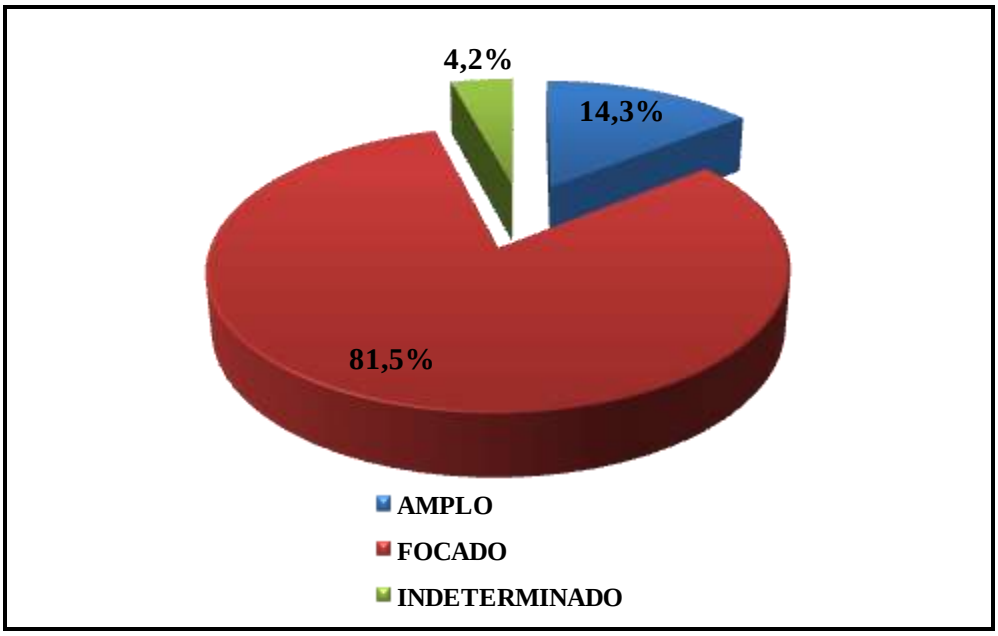


Gráfico 21: Classificação dos artigos científicos segundo seu escopo. Fonte: *PubMed*®. Elaboração própria.

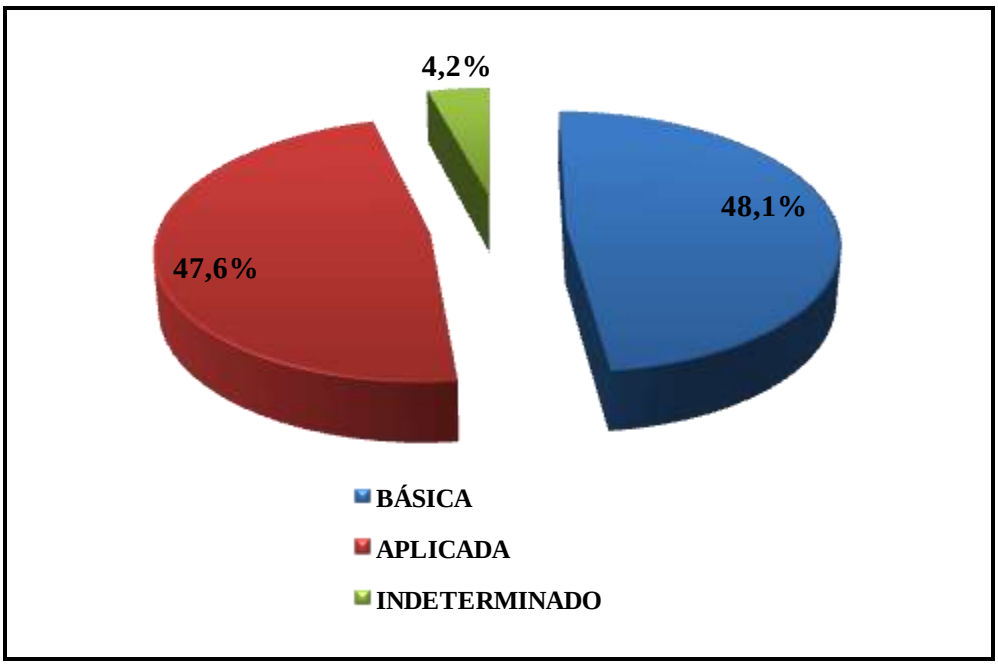


Gráfico 22: Classificação dos artigos científicos segundo o tipo de pesquisa. Fonte: *PubMed*®. Elaboração própria.

Do total de cento e oitenta e nove trabalhos avaliados, 48,1% eram referentes à pesquisa básica e outros 47,6%, à pesquisa aplicada (Gráfico 22). Mais uma vez, 4,2% dos artigos não puderam ser classificados, por não haver resumo disponível na base de dados.

Como se pode constatar, o percentual de trabalhos voltados à pesquisa básica é muito próximo ao percentual voltado à pesquisa aplicada, o que reforça a importância do tema em saúde e sugere a existência de uma forte interface entre ciência e tecnologia, visto que existe um esforço significativo para entender quais as características relacionadas à Hepatite B, quais as informações essenciais para compreender a enfermidade e subsidiar as pesquisas aplicadas, direcionando estes conhecimentos para desenvolver métodos e técnicas de diagnóstico, ou seja, pesquisa aplicada.

Com relação ao tema da pesquisa desenvolvida em cada trabalho, 31,7% dos trabalhos abordaram o imunodiagnóstico, 32,8% abordaram o diagnóstico molecular e 8,5% abordaram ambos. Os genótipos do VHB foram abordados em 11,1% dos trabalhos, e os mutantes foram abordados em 11,1%. Apenas um trabalho, 0,5%, abordou uma tecnologia diferente do imunodiagnóstico e do diagnóstico molecular - a espectrometria de massa que, ressalta-se, não se trata de uma nova tecnologia, mas de uma nova aplicação para uma tecnologia já conhecida. Em 4,2% dos casos, o tema não pôde ser determinado, pois não havia resumo disponível (Gráfico 23).

Ao se avaliar apenas os dados disponíveis entre os anos de 2006 e 2011, se observa que 26,32% dos trabalhos abordaram o imunodiagnóstico, 34,74% abordaram o diagnóstico molecular e 3,16 abordaram ambos. Esses dados podem indicar uma tendência à gradativa substituição das técnicas de imunodiagnóstico pelas técnicas de diagnóstico molecular nos anos vindouros. No mesmo período, os genótipos foram abordados em 13,68% e os mutantes foram abordados em 21,05% dos trabalhos, o que mostra a crescente preocupação com estes últimos. Ainda nesse período, mais especificamente, no ano de 2010, foi publicado o artigo sobre a utilização da espectrometria de massa no diagnóstico da hepatite B, o que pode significar que se trata de uma tecnologia emergente neste setor específico.

O fato de praticamente não haver trabalhos abordando novas tecnologias, ou mesmo, novas utilizações para tecnologias já existentes, além de um grande número de trabalhos sobre as duas tecnologias já estabelecidas - o imunodiagnóstico e o diagnóstico molecular – ressaltam uma evolução horizontal, marcada essencialmente por inovações incrementais, característica das tecnologias no setor, conforme já discutido no capítulo 3, sobre o mercado de reativos para diagnóstico.

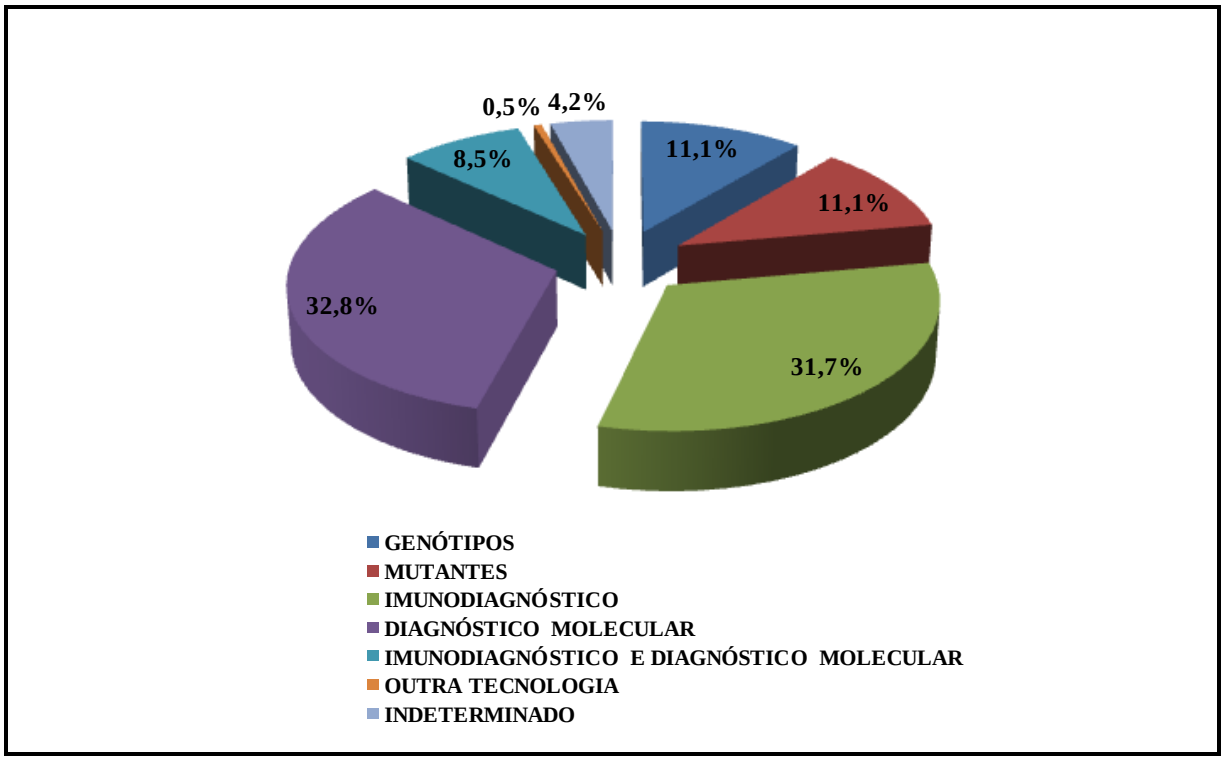


Gráfico 23: Classificação dos artigos científicos segundo o tema da pesquisa. Fonte: *PubMed*®. Elaboração própria.

Conforme já descrito, dentre os artigos analisados, foram encontrados 21 (11,1%) abordando genótipos, dos quais quatro (2,1% do total de artigos) abordavam o genótipo F. Cabe aqui ressaltar que dois dos artigos abordando o genótipo F eram originados de uma mesma instituição brasileira e do mesmo laboratório de pesquisa, tendo, inclusive, alguns autores em comum, conforme será visto adiante.

Para avaliar a disponibilidade de informação científica sobre as peculiaridades do

genótipo F, já que este é um genótipo característico de populações ameríndias, ocorrendo, portanto, em regiões muito específicas, caso do Brasil, foi feito um detalhamento dos quatro artigos encontrados.

O primeiro dos quatro artigos abordando o genótipo F foi publicado no ano de 2005, pelo autor Weber, B., no *Journal of Clinical Virology*, e aborda, dentre outras coisas o impacto da variabilidade genética do VHB no diagnóstico da hepatite B (Weber, B.; 2005). É importante lembrar que este autor apresentou o maior número de trabalhos publicados nos resultados da busca (Gráfico 19), o que mostra a sua relevância como pesquisador nesta área do conhecimento. Além disso, cabe ressaltar que o trabalho foi desenvolvido no laboratório alemão Réunis Junglinster, que teve o maior número de publicações tratando da hepatite B (Gráfico 18).

Abaixo, segue trecho do artigo relevante para a análise desta dissertação. O texto em destaque aborda especificamente falhas em dois kits de reativos para diagnóstico na detecção dos genótipos do VHB. Um dos kits do estudo, falha na detecção do genótipo F, especificamente:

> "(...) O ensaio A falhou na detecção dos genótipos de A a D e F na faixa de concentração entre 0,1 e 0,5 ng/mL. O ensaio B não detectou o genótipo F na mesma faixa de concentração. (...)" (Weber, B.; 2005; Tradução nossa)

O autor acrescenta um importante comentário, ressaltando que a utilização de kits de reativos para a detecção do HBsAg com base em anticorpos monoclonais, caso da maioria dos kits utilizados na atualidade, pode não ser segura em populações nas quais os genótipos circulantes sejam distintos da cepa viral utilizada na produção do anticorpo monoclonal do kit:

> "(...) A detecção do HBsAg com ensaios diagnósticos baseados em anticorpos monoclonais pode ser falha em populações nas quais os subtipos/ genótipos ou variantes circulantes sejam distintos da cepa viral usada na produção do anticorpo monoclonal. (...)" (Weber, B.; 2005; Tradução nossa)

Além disso, o autor destaca que a influência da variabilidade genética do VHB na sensibilidade dos kits de reativos para diagnóstico foi muito pouco investigada até o momento.

Esse é um dado alarmante no contexto da triagem sorológica em hemoterapia no Brasil, haja vista a existência de vírus do genótipo F, cujo escape diagnóstico é demonstrado neste trabalho, circulantes em território nacional. Contudo, o autor também fornece uma valiosa informação: destaca que o escape diagnóstico é especialmente válido no caso de kits utilizando anticorpos monoclonais, não mencionando o esperado para kits com base em anticorpos policlonais, por exemplo. Talvez, esse seja um tema que valha a pena ser explorado em trabalhos futuros - a detecção do VHB por kits com base em anticorpos policlonais frente a diferentes genótipos, em especial os genótipos A, D e F, de ocorrência no Brasil.

O trabalho seguinte, do mesmo autor, foi publicado no ano de 2006, no *Journal of Medical Virology*. Cabe ressaltar que, assim como o anterior, este trabalho também foi desenvolvido no laboratório alemão Réunis Junglinster e aborda, mais uma vez, o impacto diagnóstico da variabilidade genética do VHB (Weber, B.; 2006).

Um trecho relevante deste trabalho está em destaque abaixo:

> "(...) A influência da variabilidade genética na sensibilidade de ensaios moleculares tem sido pouco investigada até então. Ao que parece, a sensibilidade analítica dos ensaios para HBsAg é dependente do genótipo ou subtipo do VHB. (...)" (Weber, B.; 2006, Tradução nossa)

O autor inicia o trecho reafirmando o argumento do trabalho anterior, de que a influência da variabilidade genética do VHB na sensibilidade dos kits para sua detecção foi muito pouco estudada. Contudo, o autor aborda, neste trecho, especificamente ensaios moleculares, algo que não havia sido tratado no artigo anterior.

O autor reforça que a sensibilidade analítica dos ensaios para a detecção do HBsAg é dependente do genótipo.

Além disso, o autor ratifica o que já havia sido explanado em seu trabalho anterior, a respeito da insegurança na utilização de kits para a detecção do HBsAg, com base em anticorpos monoclonais, em populações nas quais os genótipos são distintos dos utilizados na produção dos anticorpos monoclonais empregados nos kits.

> "(...) A detecção do HBsAg com ensaios diagnósticos baseados em anticorpos monoclonais pode ser falha em populações nas quais os subtipos/ genótipos ou variantes circulantes sejam distintos da cepa viral usada na produção do anticorpo monoclonal. (...)" (Weber, B.; 2006; Tradução nossa)

Em outro trecho do mesmo artigo, o autor conclui que o impacto das variações genotípicas do VHB na detecção do HBsAg e de outros marcadores do vírus requer maiores investigações. Acrescenta que os limitados dados existentes até o momento sugerem que genótipos exóticos, como o E e o F, podem representar um desafio na detecção pelos ensaios de HBsAg disponíveis.

> "(...) O impacto da variação genotípica na detecção do HBsAg e de outros marcadores do VHB requer maiores investigações. Os dados limitados disponíveis até então indicam que genótipos exóticos como o E e o F podem representar um desafio aos ensaios de HBsAg. (...)" (Weber, B.; 2006; Tradução nossa)

O terceiro artigo abordando o genótipo F é de autores brasileiros e foi publicado no periódico *Intervirology*, no ano de 2008, sendo intitulado "*A unique amino acid substitution, L215Q, in the hepatitis B virus small envelope protein of a genotype F isolate that inhibits secretion of hepatitis B subviral particles*". O primeiro autor do artigo é Araujo, N. M., que é o primeiro autor brasileiro (empatado com outros dois autores) em número de trabalhos publicados versando sobre a hepatite B, o que mostra a sua importância, e de seu grupo de pesquisa, na temática abordada neste trabalho, no cenário nacional. A pesquisa relatada no artigo foi desenvolvida no Laboratório de Virologia Molecular, do Instituto Oswaldo Cruz, na Fundação Oswaldo Cruz - no Rio de Janeiro.

Dentre as informações de relevância reportadas no artigo, fica ressaltado, mais uma vez que, até o momento, a influência o genótipo viral do VHB na detecção do HBsAg foi muito pouco investigada. Os autores destacam que, em trabalho anterior, foi sugerida uma correlação entre os genótipos do VHB, de A - D, e a detecção diferenciada de níveis extracelulares do HBsAg. Adicionalmente, relatam que devido a sua área restrita de prevalência, os isolados do genótipo F ainda não foram extensivamente estudados no que diz respeito a suas características imunológicas:

> "(...) A influência do genótipo do VHB na detecção do HBsAg tem sido pouco investigada até então. Recentemente, um estudo sugeriu uma correlação entre genótipos do VHB (A - D) e a detecção diferencial de níveis extracelulares do HBsAg. Devido a sua restrita área geográfica de prevalência (Américas Central e do Sul), os isolados do genótipo F não foram extensivamente estudados, no que diz respeito a suas características imunológicas. (...)" (Araujo, N. M. et al; 2008; Tradução nossa)

Como principal dado deste trabalho, os autores demonstram, através de seus experimentos, que a variação de um único aminoácido no terminal carboxila do HBsAg oriundo de um isolado do genótipo F foi capaz de reduzir a secreção de partículas subvirais:

> "(...) O HBsAg era detectável no meio extracelular e em extratos de células (HuH7 e CHO) transfectadas com plasmídeos SF-wt (proteína S do genótipo F selvagem) e SD-wt (proteina S do genótipo D selvagem). Contudo, o HBsAg codificado pelo plasmídeo SF-mut (protein S do genótipo F mutante) somente gerou resultados claramente positivos em extratos de células. O meio extracelular das células transfectadas com o SF-mut apresentou resultados negativos na detecção do HBsAg, segundo o ensaio ELISA comercial utilizado. (...) A variação de um único aminoácido observada aqui, de leucina para glutamina (L215Q) no terminal carboxila da proteína HBsAg-S de um isolado do VHB do genótipo F, foi responsável por uma inibição considerável da secreção de partículas subvirais. (...)" (Araujo, N. M. et al; 2008; Tradução nossa)

Uma das conseqüências da redução na secreção de partículas subvirais é a diminuição do HBsAg circulante na corrente sanguínea e, consequentemente, uma provável não detecção deste antígeno no soro de doadores de sangue, podendo acarretar a contaminação do receptor, no caso de uma transfusão sanguínea nessas condições. Este artigo marca o primeiro caso descrito de um mutante específico do genótipo F cuja detecção, através do HBsAg, é reduzida.

O quarto e último trabalho selecionado na busca foi publicado no ano de 2009 no periódico *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* e se intitula "*Expression of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) from genotypes A, D and F and influence of amino acid variations related or not to genotypes on HBsAg detection*". O primeiro autor deste trabalho, assim como o local de desenvolvimento da pesquisa, são os mesmos do artigo anterior, ressaltando, mais uma vez, a relevância dos autores e da instituição no desenvolvimento do

tema no cenário nacional.

Segundo os autores:

> "(...) A possível influência dos genótipos do VHB nos ensaios de detecção do HBsAg pode ser devida à presença, dentro e ao redor do determinante antigênico "a", de diversas variações de aminoácidos que sejam ligadas a cada genótipo. (...) Em nosso estudo, as variações de aminoácidos ligadas aos genótipos D e F podem ter influenciado os níveis de detecção do HBsAg, ao menos pelo ensaio comercial utilizado. (...)" (Araujo, N. M. et al; 2009; Tradução nossa)

Neste último artigo, se confirma o que já havia sido destacado nos trabalhos anteriores: que muito pouco é sabido a respeito das características imunológicas do HBsAg oriundo de cepas do genótipo F e de seu comportamento frente à detecção pelos ensaios imunológicos e moleculares disponíveis.

Os poucos trabalhos encontrados neste estudo, apesar de encerrarem informações valiosas a respeito do tema desta dissertação, corroboram a preocupação aqui levantada a respeito do risco transfusional infeccioso aumentado devido à não adequação dos ensaios comerciais disponíveis à realidade dos genótipos virais circulantes em território nacional, em especial o genótipo F. Contudo, nenhum dos trabalhos apresentou um panorama mais otimista no que diz respeito à elaboração de metodologias diagnósticas capazes de detectar genótipos exóticos, como o genótipo F, com a mesma eficiência dos genótipos mais comuns, como o genótipo A. Porém, deve-se destacar que os quatro artigos apresentados são relativamente recentes, o que indica uma crescente preocupação com o genótipo F. Visto que esta informação está baseada em artigos científicos, ou seja, mais próxima do campo científico, espera-se que com estas informações se possa desenvolver tecnologias mais específicas para determinação deste genótipo em específico.

Cabe ao governo, visando à melhoria das condições de saúde da população, através do aumento da segurança transfusional, atuar no fomento a outras pesquisas nessa temática e no estímulo aos atores nacionais para a geração de tecnologias voltadas a uma detecção mais eficiente de todos os genótipos circulantes no país, inclusive o genótipo F.

Para isso, se faz necessária a promoção de uma maior interação entre as universidades/ institutos de pesquisa, empresas e o próprio governo, cujo papel regulador é chave para a promoção e geração de inovações em saúde no país.

Além da atuação do governo, que é determinante para o desenvolvimento de qualquer setor econômico, ressalta-se a importância da conscientização da comunidade científica a respeito da grande necessidade de se efetuarem novas pesquisas sobre o tema.

Os dados mostrados nos dois artigos brasileiros apresentados representam as primeiras tentativas de atuação governamental no desenvolvimento de soluções para o problema apresentado nesta dissertação: ambos os trabalhos foram desenvolvidos em um instituto de pesquisa - o Instituto Oswaldo Cruz - fortemente interfaceado com um dos principais agentes da indústria nacional em saúde - Biomanguinhos. Considerando-se que ambas são instituições públicas, fica marcada a atuação do governo nesse cenário, ainda que de forma incipiente, já que, ao que parece, ainda não se reverteu na geração de tecnologias – o que será avaliado através da análise de documentos de patentes sobre o tema, na próxima seção.

6.6 AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO

Após a análise das publicações relativas aos artigos científicos, os quais representam excelentes indicadores para avaliação da ciência voltada ao desenvolvimento de kits de diagnóstico para Hepatite B, deve-se avaliar o desenvolvimento de diferentes tecnologias

voltadas a este setor, para tal, apresenta-se a seguir os dados relativos ao monitoramento tecnológico realizado utilizando documentos de patentes, incluindo a discussão de tais resultados.

6.6.1 EVOLUÇÃO

Nesta seção, o objetivo é fazer uma avaliação das tecnologias disponíveis para a detecção do HBsAg, através do imunodiagnóstico, e do VHB-DNA, através das técnicas de biologia molecular.

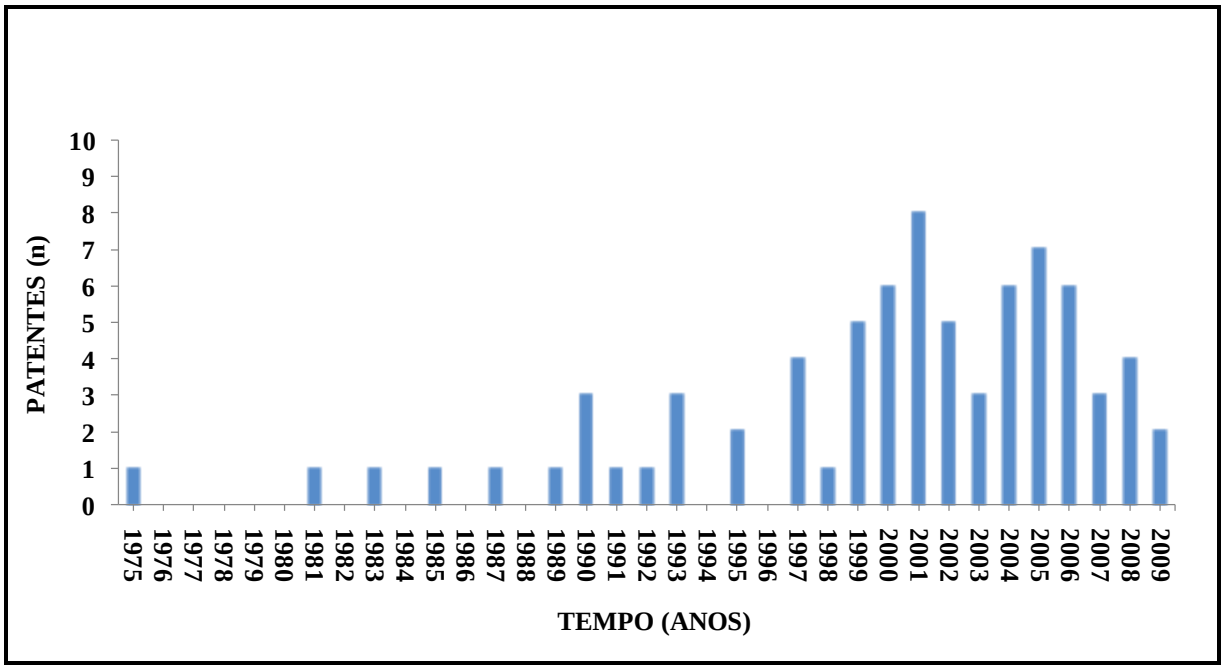


Gráfico 24: Documentos de patentes sobre o tema desta dissertação ao longo do tempo. Dados do período entre 1975 e 2009. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria.

Para isso, será empregada abordagem metodológica similar àquela utilizada para a avaliação do conhecimento científico no setor em questão. Primeiramente, será promovida a contextualização da análise dos documentos de patentes no tempo e no espaço: serão discutidos os dados referentes a documentos de patentes ao longo do tempo, para delimitar o

“quando”, e dados relativos aos documentos de patentes por país depositante, delimitando “de onde” a tecnologia se origina.

No Gráfico 24 foram apresentados os dados de documentos de patentes divulgados por ano, desde 1975 até 2009. Como se pode observar, tem-se uma concentração de publicação de documentos de patentes a partir dos anos 2000, o que provavelmente se deve ao avanço do conhecimento em genética, principalmente a aprimoramentos em tecnologias de DNA recombinante[38], o que é sugerido pela maior concentração de artigos científicos no mesmo período.

Na análise de documentos de patentes publicados por país depositante, no Gráfico 25, é possível observar que os Estados Unidos são o país com o maior número de documentos depositados no escopo do tema desta dissertação. A China se encontra em segundo lugar, seguida por Alemanha em terceiro, pela Bélgica, Coréia do Sul e Japão em quarto e pela Itália, Reino Unido e Suíça em quinto.

O Brasil se encontra na oitava colocação, juntamente com mais cinco países: Rússia, Noruega, Singapura, Canadá e Austrália, cada um totalizando apenas um documento de patente publicado.

Uma das informações que podem ser extraídas dos documentos de patentes é quem, possivelmente, serão os próximos atores líderes em uma dada tecnologia daqui a um período de tempo e quais serão as próximas tecnologias disponíveis no mercado daqui a alguns anos. Os dados sugerem que os Estados Unidos continuarão mantendo a sua hegemonia neste mercado durante os próximos anos. Mas, ao que parece, novos atores surgirão.

---

[38] Tecnologia de DNA recombinante refere-se ao conjunto de tecnologias desenvolvidas a partir da década de 70, com o objetivo de permitir o isolamento e a purificação de genes específicos, a partir de técnicas oriundas da Genética de Microorganismos, Imunologia, Microbiologia, Bioquímica, dentre outras. A Tecnologia de DNA recombinante pode ser usada para os mais diversos estudos, englobando: mecanismos de replicação, expressão gênica, sequenciamento de genes e proteínas, desenvolvimento de culturas de microorganismos capazes de produzir substâncias com aplicação industrial, como, por exemplo, a insulina humana, o hormônio de crescimento, vacinas e enzimas industriais em grandes quantidades, antígenos e anticorpos melhorados, que podem ser empregados na formulação de conjunto de reativos para o diagnóstico de doenças infecciosas.

Um deles é a China, com o segundo maior número de documentos de patentes publicadas em tecnologias para o diagnóstico da hepatite B. Nos últimos anos, a China, parte do bloco econômico denominado BRIC, que engloba Brasil, Rússia, Índia e a própria China, tem apresentando elevado crescimento, em vários setores da economia.

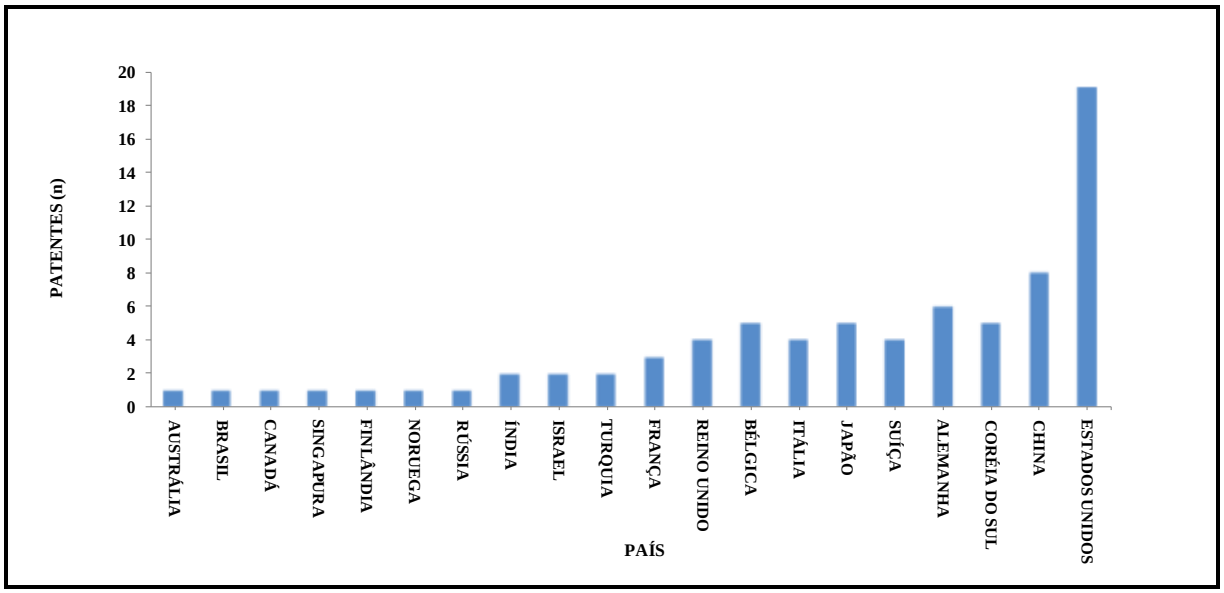


Gráfico 25: Patentes acerca do tema deste trabalho por país de origem da pesquisa. Dados do período entre 1975 e 2009. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria.

Um dos setores em que a China mais cresceu, aprendeu e se desenvolveu foi, justamente, o setor farmacêutico (Grace, 2004), do qual o segmento de reativos para diagnóstico da hepatite B é parte integrante.

Mas como justificar o interesse chinês em desenvolver, especificamente, kits diagnósticos voltados à detecção de hepatite B?

Ao se retomar os dados epidemiológicos apresentados no capítulo 4, sobre a hepatite B, é possível perceber que a China se encontra em uma das várias áreas do globo classificadas como zonas de alta prevalência para o VHB e que, além disso, essa região apresenta genótipos do VHB que lhe são característicos: os genótipos B e C (que são associados, no Brasil, a

indivíduos de origem asiática).

Esses fatores justificam o interesse da China em ser um ator estratégico nesse mercado, haja vista as considerações epidemiológicas e o fato de representar um dos maiores mercados consumidores em potencial do mundo. Diz-se, em potencial, porque na China, assim como no Brasil, o desenvolvimento econômico não foi acompanhado pelo desenvolvimento social e pela redução das desigualdades.

Portanto, apesar de ser um enorme mercado consumidor em potencial, é preciso que as condições de vida da maioria da população melhorem, para que ela adquira poder de compra e, aí sim, se torne um mercado efetivo para os produtos do setor farmacêutico, e, consequentemente, de reagentes para diagnóstico.

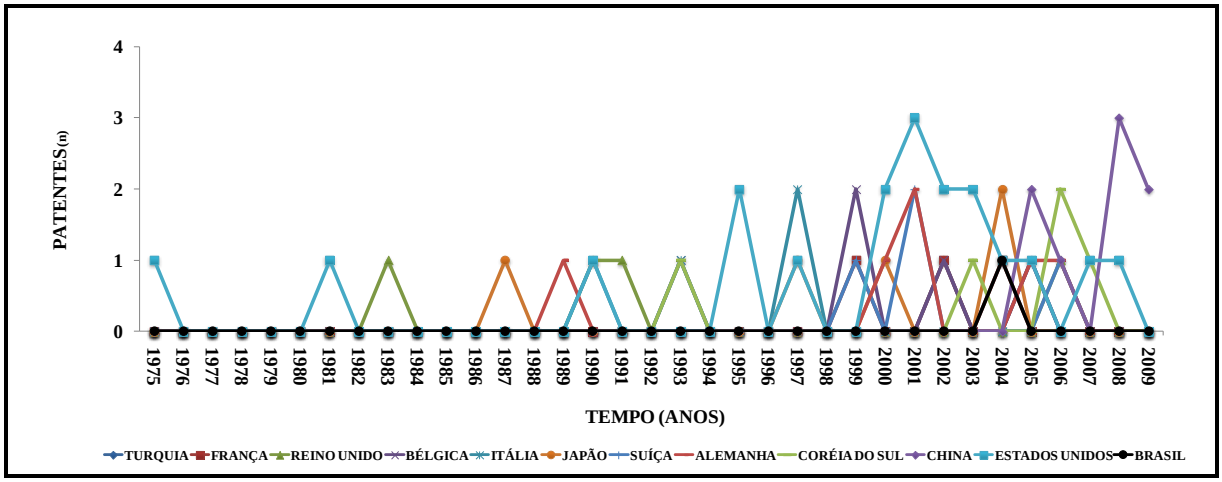


Gráfico 26: Número de documentos de patentes dos países líderes entre 1979 e 2011. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria.

No próximo Gráfico (Gráfico 26), foram apresentados os dados referentes ao número de documentos de patentes publicados pelos países líderes ao longo do período avaliado (de 1975 a 2009).

O Brasil foi inserido no Gráfico para fins de comparação.

Como se pode constatar, o Brasil, em todo o período de estudo, teve apenas um

documento de patente, no ano de 2004.

O líder, Estados Unidos, teve dois documentos de patentes em 2000, três documentos de patentes no ano de 2001 e dois documentos nos anos de 2002 e 2003, além de outros anos mostrados no Gráfico. A China, em segundo lugar no total de documentos de patentes publicados, teve dois documentos no ano de 2005 e três no ano de 2008, além de outros anos. É possível que a China se torne mais proeminente neste cenário nos próximos anos. Apenas novas investigações podem comprovar, ou refutar, esta hipótese.

No Gráfico 26, é possível observar uma concentração de documentos a partir do ano 2000, o que pode ser um consequência direta do início da adoção dos parâmetros do Acordo TRIPS (Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio, do inglês *Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*), de 1994, nas legislações dos países em desenvolvimento, como a China, que introduziu em sua legislação as modificações geradas pelo TRIPS apenas no ano de 2002, ao contrário do Brasil que, precocemente, adequou sua legislação ao TRIPS já no ano de 1996. Em consequência disso, a China teve mais tempo para o seu aprendizado industrial através da cópia de produtos protegidos em outros países, mas não em seu território, o que já não foi o caso para o Brasil que, se adequando ao TRIPS prematuramente, perdeu uma boa oportunidade de aprendizado nesse e em outros setores. Esse pode ser um dos motivos para o fraco desempenho do Brasil em número de documentos de patentes depositados sobre o tema, somado, é claro, ao enorme sucateamento da indústria brasileira, em especial a de farmoquímicos, na década de 1980.

Prosseguindo na análise da evolução dos documentos de patentes, uma informação muito importante está relacionada aos países nos quais os documentos resultantes da busca foram depositados, pois isso demonstra quais são os mercados de maior interesse para quem gera a tecnologia. Considerando-se a quantidade de exames realizados na rede pública, por

exemplo, o Brasil pode ser considerado um mercado importante. Partindo deste princípio, espera-se que o Brasil tenha um número considerável de pedidos de depósito.

No Gráfico 27, são apresentados os depósitos de documentos de patentes realizados no Brasil, China e Estados Unidos. Ao contrário do esperado pela quantidade gasta pelo governo em kits de reativos para o diagnóstico da hepatite B, do total de sessenta e nove documentos recuperados neste estudo, apenas seis tiveram pedido de depósito no Brasil. É importante ressaltar que desses seis documentos, um era de origem brasileira e cinco de origem estrangeira.

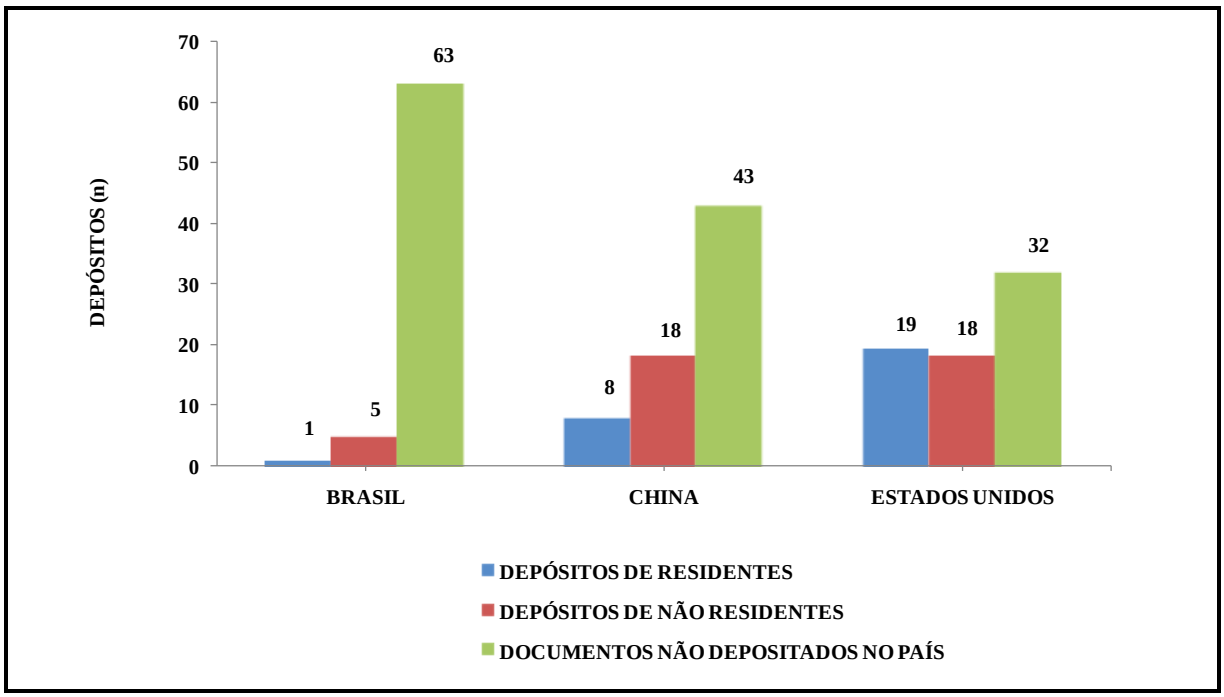


Gráfico 27: Documentos de patentes depositados no Brasil, China e Estados Unidos, do total de documentos recuperados. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria.

É indiscutível o fato de o Brasil representar um dos maiores mercados mundiais em produtos para a saúde, principalmente no contexto da saúde pública, devido a sua dimensão populacional e a política voltada para a saúde pública realizada pelo governo. Contudo, o número de documentos depositados parece indicar o contrário.

Na verdade, existe uma outra razão que leva o titular a querer proteger a sua

tecnologia em um dado território, que é a capacitação tecnológica endógena. Portanto, o número de depósitos em um dado país também é um reflexo da visão que os titulares têm da capacidade desse país em gerar a tecnologia protegida. Isso significa dizer que o Brasil não é visto, ao menos por grande parte dos titulares estrangeiros, como um país capaz de reproduzir tecnologia e, portanto, não representa um concorrente tecnológico importante. Este resultado demonstra que a análise realizada utilizando documentos de patentes está mais voltada para os mercados produtores, que possuem a competência tecnológica e estrutura industrial para competir com os demais países, conseqüentemente a relação com os principais mercados consumidores é baixa.

Um segundo fator que pode estar associado ao baixo número de depósitos no Brasil foi abordado no capítulo 4, sobre informação tecnológica, e diz respeito às diferenças entre os países na patenteabilidade de tecnologias, principalmente as que envolvem a biotecnologia. O Brasil possui uma legislação mais restritiva, quando comparada a de outros países, como a China e os Estados Unidos, por exemplo, com relação ao patenteamento de material biológico, o que também pode se refletir no pequeno número de depósitos observado. Essa restrição no patenteamento de material biológico talvez seja parte de uma estratégia paliativa para tentar reverter os danos à indústria brasileira causados pela adoção irrefletida e prematura dos parâmetros do Acordo TRIPS, levando em conta a fragilidade tecnológica do país em paralelo a sua enorme diversidade biológica, conforme discutido no capítulo 4, sobre informação tecnológica.

Para fins elucidativos, no próprio Gráfico 27, estão apresentados os dados de documentos depositados em dois outros países, respectivamente, a China, a segunda maior depositante, mas comparável ao Brasil, por ser um país em desenvolvimento; e os Estados Unidos, país desenvolvido e o maior líder em número de documentos de patentes no escopo desta dissertação.

Como é possível perceber no Gráfico 27, a China, apesar de ser um dos países que integram o bloco denominado BRICs, assim como o Brasil, teve um número de depósitos cerca de quatro vezes maior, considerando-se os sessenta e nove documentos analisados, o que pode indicar que a China é percebida como um país com capacidade tecnológica relativamente alta e, portanto, é considerada uma concorrente em potencial para o desenvolvimento de tecnologias que, por esse motivo, devem estar protegidas em seu território. Ressalta-se que dezoito, dos vinte e seis documentos depositados na China, eram de origem estrangeira, o que reforça a imagem chinesa de forte concorrente tecnológico. É importante considerar também que a China, assim como o Brasil, apresenta algumas restrições ao patenteamento de produtos e processos biotecnológicos, conforme pode ser visto no quadro 15, anexo D. Contudo, essas restrições são menores, quando comparadas ao quadro brasileiro.

No Gráfico 27 são apresentados os depósitos nos Estados Unidos, como parâmetro de comparação em número de depósitos para um país desenvolvido e com forte desenvolvimento industrial. Como se pode notar, o número de depósitos nos Estados Unidos foi cerca de seis vezes maior do que no Brasil, considerando-se os sessenta e nove documentos resultantes da pesquisa. Isso indica, conforme o esperado, a forte capacitação tecnológica dos Estados Unidos e o seu papel como forte concorrente tecnológico perante outros países. Ressalta-se que dezoito, dos trinta e sete documentos depositados nos Estados Unidos, eram de origem estrangeira, o que confirma a imagem norteamericana como principal mercado tecnológico mundial. Com relação aos critérios de patenteabilidade em biotecnologia, conforme pode ser visto no Quadro 15, anexo D, os Estados Unidos são o país menos restritivo em termos de matérias patenteáveis, o que pode estar contribuindo para o maior número de depósitos, quando comparado ao Brasil e à China.

Todavia, é importante ressaltar que tanto a China, quanto os Estados Unidos possuem

dezoito documentos de patentes de origem estrangeira depositados em seu território, o que pode sugerir que ambos os países são vistos externamente como países com capacidade tecnológica comparável, sendo fortes concorrentes na reprodução de novas tecnologias.

6.6.2 DESENVOLVIMENTO

Dando continuidade à abordagem metodológica empregada até este ponto do trabalho, a próxima etapa consistiu em analisar quem desenvolveu as tecnologias reivindicadas em cada documento de patente - inventores - e qual a instituição depositante, quando for o caso.

No Gráfico 28 estão apresentadas as instituições/ empresas com, no mínimo três documentos de patentes depositados.

Como se pode observar no Gráfico 28, a empresa de origem suíça Roche Diagnostics é a empresa líder em depósitos de documentos de patentes relacionadas ao tema deste trabalho, totalizando quinze documentos depositados no período avaliado. Em segundo lugar está o italiano Ist Richerche Biologia Moleculare, com seis documentos depositados e, em terceiro e empatadas, com quatro documentos depositados, estão a norteamericana Zeptometrix Corp, a belga Innogenetics NV e o Advanced Life Science Institute, de origem japonesa. Se forem retomados os dados do Gráfico 18, pode-se perceber a Roche é uma das empresas que mais publicaram artigos científicos sobre o tema, estando em segundo lugar nesse quesito, sugerindo uma forte conexão entre Ciência e Tecnologia nesse segmento.

Dentre as empresas/ instituições apresentadas no Gráfico 28, três apresentam documentos depositados no Brasil. A Roche Diagnostics possui um documento depositado, no ano de 2001, o Ist Richerche Biologia Moleculare possui um documento depositado, no ano de 1993 e a Innogenetics NV possui um documento depositado, no ano de 1999. Dentre

as três empresas/ instituições destacadas, duas, a Roche Diagnostics e a Innogenetics NV, possuem filiais brasileiras.

Por mais de 110 anos a Roche tem desempenhado um papel pioneiro na área da saúde, atuando como uma empresa inovadora em produtos e serviços para a detecção precoce, prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças, e contribuindo em várias frentes voltadas à melhoria da saúde das pessoas e da qualidade de vida. A Roche é a líder mundial em diagnósticos *in vitro* e medicamentos para câncer, transplante, além de atuar em outras importantes áreas terapêuticas, tais como doenças autoimunes, doenças inflamatórias, virologia, distúrbios metabólicos e doenças do sistema nervoso central.

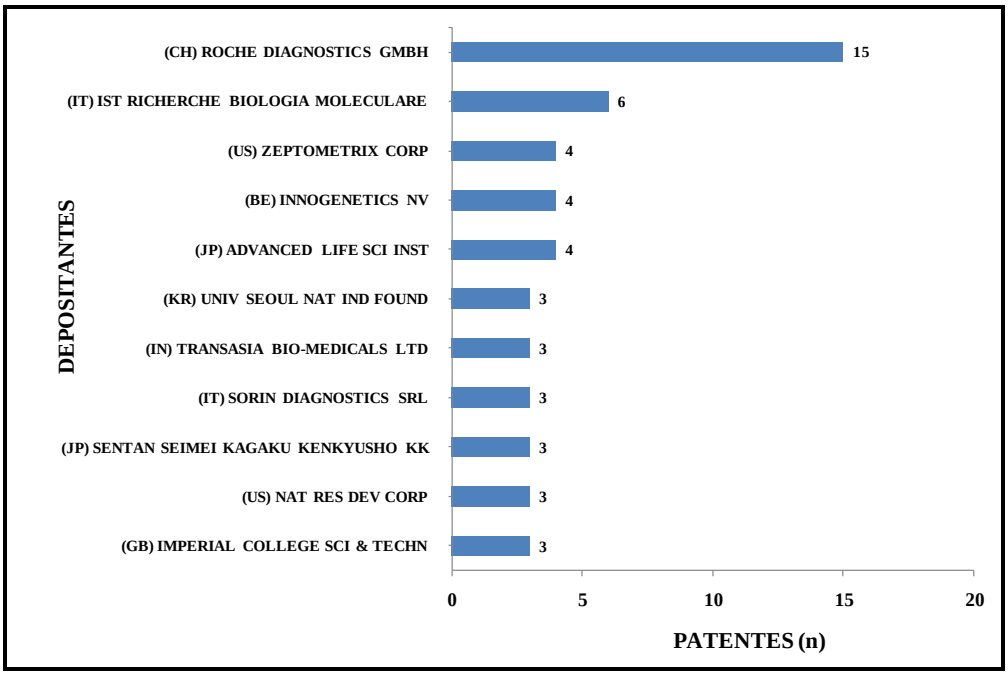


Gráfico 28: Instituições/ empresas líderes, e seus respectivos países de origem, em geração de documentos de patentes no escopo desta dissertação. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria.

Divisão Diagnóstica da Roche é líder mundial no fornecimento de produtos para diagnóstico in vitro (IVDs). A divisão oferece uma ampla gama de tecnologias que permitem a detecção e análise de DNA, RNA e proteínas, com uma ampla base de instrumentos instalados em todo o mundo. O portfólio de produtos da divisão Diagnóstica

da Roche está em expansão contínua e acompanhando os mais recentes avanços científicos. Em 2010, a Roche Diagnostics detinha aproximadamente 20% do mercado global de reativos para diagnóstico *in vitro*, correspondente a aproximadamente 44 bilhões de dólares americanos em vendas.

Com relação à empresa Innogenetics NV, pode destacar que se trata de uma empresa de biotecnologia internacional que desenvolve e comercializa produtos de diagnóstico para melhorar a gestão e o tratamento da saúde dos pacientes. A Innogenetics desenvolve e comercializa uma vasta gama de testes de diagnóstico, com foco em diagnóstico molecular e testes multiparamétricos. Seus produtos são vendidos em mais de noventa países, através de suas seis filiais e de um grande número de distribuidores. A Innogenetics é uma empresa pioneira em trazer produtos avançados de diagnóstico para o mercado. Inovação, colaboração e propriedade intelectual são fatores-chave na sua estratégia. A Companhia tem uma longa história de colaborações com terceiros, incluindo pequenas organizações empresariais e os principais atores no segmento de reativos para diagnóstico *in vitro*.

Em seguida, no Gráfico 29, estão apresentados os documentos de patentes por inventor. Foram incluídos no Gráfico apenas os inventores com, no mínimo, dois documentos de patentes depositados. Como se pode notar, os líderes em invenções no tema deste trabalho são Thomas, H. C. (Reino Unido), Russman, E. (Suíça) e Kimura, T. (Japão), com um total de três documentos cada um.

Ao se observar os dados dos Gráficos 19 e 29, é possível perceber que nenhum dos autores líderes de artigos científicos destacados aparece entre os inventores líderes nos dados de documentos de patentes, o que sugere que os agentes que geram o conhecimento científico na área, sob a forma de artigos científicos, não são proeminentes quando o assunto é o desenvolvimento de novas tecnologias.

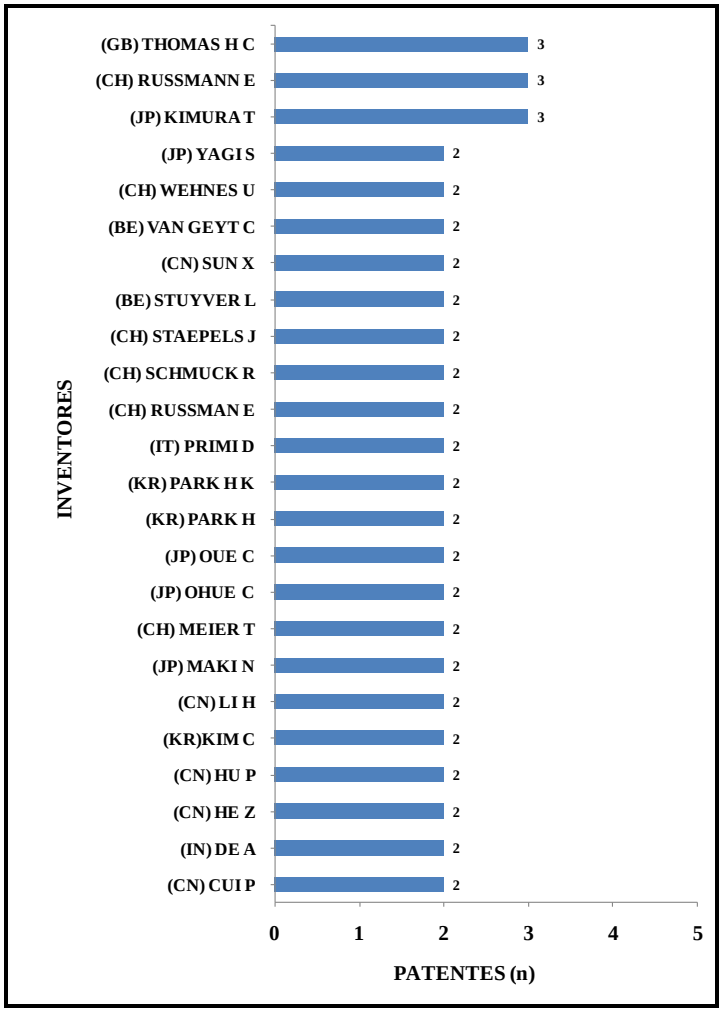


Gráfico 29: Principais inventores, e seus respectivos países de origem, em geração de documentos de patentes no escopo desta dissertação. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria.

Isso pode indicar uma compartimentalização do segmento de reagentes diagnósticos para hepatite B: os indivíduos que mais fazem pesquisa na área não parecem participar do desenvolvimento de novas tecnologias - o que não significa que haja desconexão entre ciência e tecnologia, pois essa conexão é possível se houver interação entre autores e inventores e entre institutos de pesquisa e empresas, através da atuação governamental.

6.6.3 INFORMAÇÃO TECNOLÓGICA

Nesta seção será analisada a informação tecnológica dos documentos de patentes recuperados neste estudo.

Em uma primeira etapa, os documentos de patentes, conforme pode ser visto no Gráfico 30, foram categorizados segundo o seu escopo, como já especificado na metodologia.

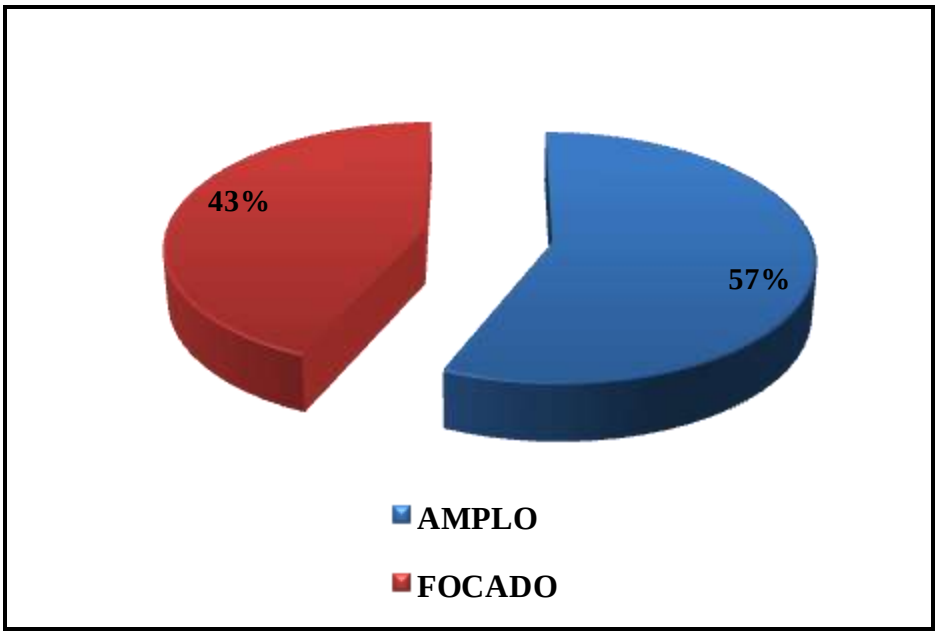


Gráfico 30: Classificação dos documentos de patentes segundo seu escopo. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria.

No Gráfico 30, pode-se ver que do total de documentos analisados, 57% são de amplo escopo e 43% são focados no tema dessa dissertação.

Os dados de escopo das tecnologias mostram uma tendência ao desenvolvimento de produtos e/ou processos aplicáveis a outras doenças além da hepatite B. Em alguns desses casos, a tecnologia apresentada no documento de patente era referente a um produto e/ou processo envolvendo o multidiagnóstico, ou seja, o diagnóstico da hepatite B em conjunto com o de outras doenças, o que, em termos econômicos, ajuda a reduzir os custos de produção da tecnologia, quando comparado ao diagnóstico de cada doença isoladamente.

Todavia, é importante destacar a ressaltada importância da hepatite B, haja vista que 43% documentos eram focados especificamente em tecnologias voltadas à detecção do VHB.

Adicionalmente, deve-se destacar que os depositantes dos documentos de patentes sempre procuram proteger o maior escopo possível, garantindo assim sua exclusividade relativa à matéria protegida pela patente. Esta característica acaba por aumentar o número de documentos de patentes que apresentam um escopo amplo.

Com relação ao tipo de reivindicação contida no documento, no Gráfico 31 os documentos de patentes foram classificados em "PRODUTO", "PROCESSO" OU "PRODUTO E PROCESSO", conforme detalhado no quadro 11 do Apêndice E.

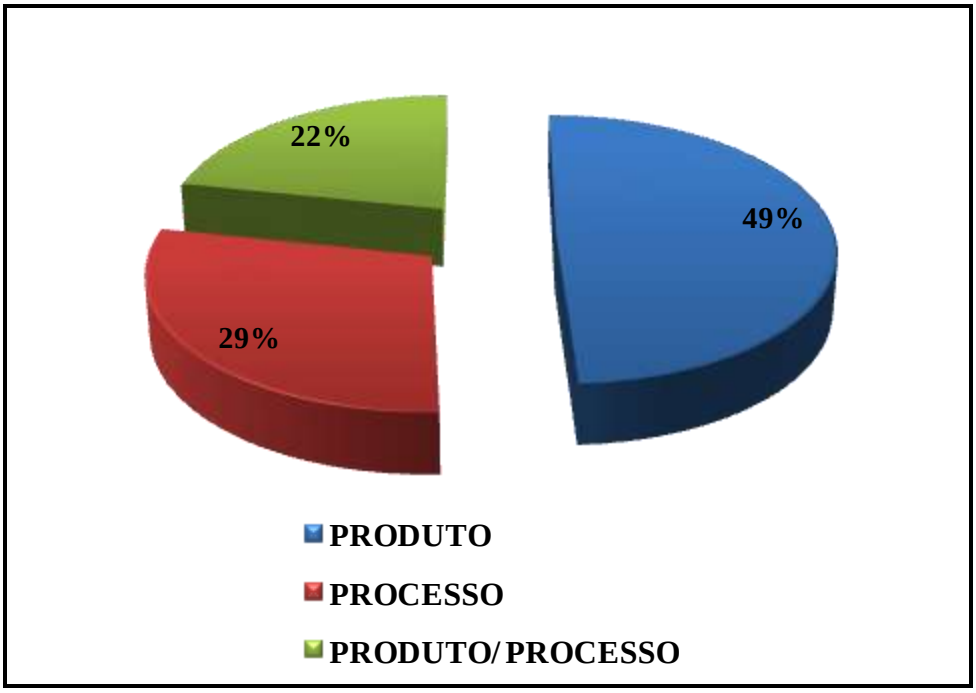


Gráfico 31: Classificação dos documentos de patentes segundo o tipo de reivindicação. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria.

Pelo Gráfico 31, depreende-se que do total de documentos de patentes resultantes da busca, 49% possui reivindicações de produto, 29% possui reivindicações de processo e outros 22% têm reivindicações de produto e processo.

Aqui cabe ressaltar o significado e as diferenças entre uma reivindicação de produto e uma reivindicação de processo.

Na reivindicação de processo, se confere ao titular o privilégio de exploração somente

do produto gerado a partir do processo especificado, e não de outras formas. Esse tipo de proteção acaba por deixar em aberto, sem o privilégio da exclusividade, outras formas de se chegar ao mesmo produto e, por conseguinte, estimula o desenvolvimento de processos avançados, atribuindo inclusive características relativas à rapidez na detecção ou menos poluentes, por exemplo, para se chegar ao mesmo produto final. Por isso, tende a estimular o desenvolvimento de novas tecnologias, em nível de processo, e dinamiza o setor, aumentando a competição.

Por outro lado, uma patente de produto cobre todas as etapas envolvidas na geração de um dado produto, inclusive todos os processos que levem à sua geração, mesmo os não previstos nas reivindicações. Esse tipo de proteção desestimula o desenvolvimento de métodos mais aprimorados para a obtenção do produto protegido e tende a concentrar o mercado.

É importante ressaltar que a proteção do processo e do produto confere ao titular tanto a proteção do produto novo gerado como também do processo desenvolvido, o que garante ao titular a proteção de um processo que poderia ser aplicado para outros fins, se tratando, portanto da forma mais ampla de proteção que as duas apresentadas anteriormente.

Conforme o esperado, a predominância de documentos de patente com reivindicações de produto é condizente com o segmento farmacêutico, o qual inclui o setor de reativos para diagnóstico que, conforme discutido no capítulo 3, sobre o mercado de reativos para diagnóstico, está concentrado em algumas grandes empresas farmacêuticas que são líderes mundiais.

Em se tratando das tecnologias abordadas nos documentos de patentes, no Gráfico 32, pode-se observar que 58% dos documentos de patentes tratam de tecnologia empregando o imunodiagnóstico, 35% abordam metodologias que empregam o diagnóstico molecular e 7%

abordam ambas as tecnologias em suas reivindicações.

Aqui fica constatado que, apesar da equidade nas publicações de artigos científicos sobre o imunodiagnóstico e o diagnóstico molecular, em termos de tecnologia, os documentos de patentes versando sobre o imunodiagnóstico, que engloba plataformas de menor conteúdo tecnológico, ainda predominam.

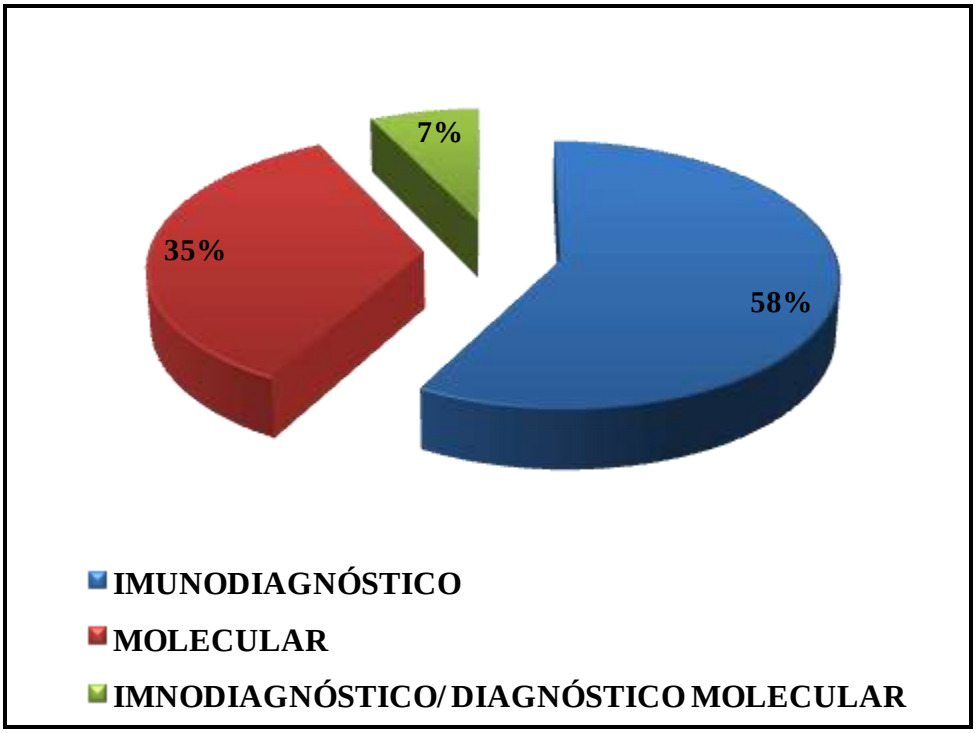


Gráfico 32: Classificação dos documentos de patentes segundo a tecnologia abordada. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria.

Observa-se, também, a inexistência, entre os documentos de patentes recuperados neste estudo, de novas tecnologias. Têm-se apenas documentos contendo avanços incrementais que têm como base as plataformas, já consagradas pelo uso, do imunodiagnóstico e do diagnóstico molecular.

Essa é uma informação muito importante, pois significa que o desenvolvimento do setor de reativos para diagnóstico no Brasil depende diretamente do incentivo ao desenvolvimento de avanços incrementais, que vem sendo muito combatidas nos últimos anos

por alguns setores do governo, como o GIPI e a ANVISA, e da sociedade (Shadlen, K. C.; 2011). Sem a possibilidade de proteção aos avanços incrementais no setor, qualquer chance de desenvolvimento da indústria brasileira nesse setor fica cada vez mais remota. Cabe destacar que o não patenteamento de avanços incrementais é ainda somente um movimento, visto que o marco legal brasileiro não apresenta tal diferenciação.

O próximo passo deste estudo é a avaliação das principais áreas tecnológicas através da análise da CIP a partir dos documentos de patente recuperados através da busca.

Segundo o manual de estatísticas de patentes da OCDE (2009), o propósito do sistema de classificação de patentes segundo a CIP é agrupá-las de acordo com a área ou campo tecnológico. Uma invenção é inserida numa classe específica segundo a sua função, natureza intrínseca ou área de aplicação. Portanto, a CIP constitui-se em um sistema de classificação que combina função e aplicação da invenção, sendo que a aplicação precede a função. Uma única patente pode conter vários objetos e, por conseguinte, pode ser inserida em diversas classes da CIP.

Para a identificação dos principais campos tecnológicos abrangidos pelas patentes recuperadas neste trabalho, foram apresentados o número de ocorrências de subclasses, grupos e subgrupos da CIP, para que se possa avaliar desde as grandes áreas tecnológicas abrangidas até os campos tecnológicos com o maior nível de detalhamento.

Iniciando pela análise das subclasses, no Gráfico 33, podemos observar que a mais frequente nos documentos recuperados foi a C12N, com um total de 125 ocorrências, que abrange “química, micro-organismos ou enzimas; suas composições; propagação, conservação, ou manutenção de micro-organismos; engenharia genética ou de mutação; meios de cultura”. Nesta subclasse, na temática deste trabalho, estão incluídos os insumos para a realização das metodologias de diagnóstico molecular, no item “engenharia genética ou de

mutação", além, é claro, do desenvolvimento de antígenos e anticorpos recombinantes, para utilização em imunoensaios.

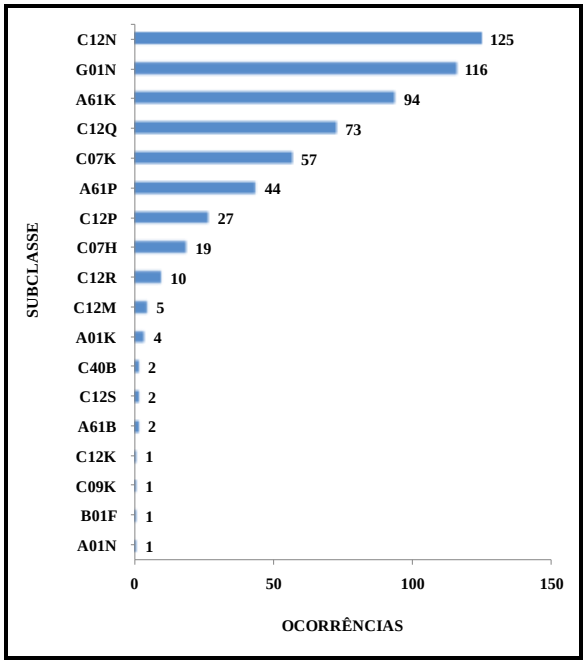


Gráfico 33: Subclasses da CIP dos documentos de patentes recuperados. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria.

A segunda em número de ocorrências foi a G01N, com um total de 116 ocorrências, abrangendo "física, instrumentos de medição; teste para investigação ou análise dos materiais pela determinação de suas propriedades químicas ou físicas". Aqui, temos especificada uma área tecnológica mais abrangente, que pode incluir tanto os imunoensaios quantos testes moleculares no item teste para investigação ou análise dos materiais.

A terceira em número de ocorrências foi a subclasse A61K, com 94 ocorrências, abrangendo "necessidades humanas, ciência médica ou veterinária; higiene, preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas". Essa subclasse, delimitando um campo tecnológico mais abrangente, inclui composições biológicas para o diagnóstico de uma condição ou estado fisiológico para um exame *in vivo*, o que a priori, não se aplicaria ao escopo desta dissertação. Contudo, muitas vezes, o mesmo antígeno e/ou anticorpo que tenha

aplicações terapêuticas pode vir a ter uma aplicação em reativos para o diagnóstico *in vitro*. Talvez, por essa característica transversalidade dos insumos utilizados no setor de reativos para diagnóstico, essa subclasse tenha se destacado neste levantamento. Cabe ainda ressaltar que técnicas de exame *in vivo* não podem ser protegidas no Brasil, conforme descrito na LPI.

A quarta subclasse em número de ocorrências foi a C12Q, com 73 ocorrências, abrangendo "química, processos de medição ou ensaio envolvendo enzimas ou micro-organismos; suas composições ou seus papéis de teste; processos de preparação dessas composições; controle responsivo a condições do meio nos processos microbiológicos ou enzimáticos". Esta subclasse abrange processos de medição ou ensaio envolvendo enzimas ou microorganismos, excetuando-se os imunoensaios, que estão associados à G01N, o que inclui, mais uma vez, os métodos de diagnóstico molecular, que envolvem, frequentemente, a utilização de enzimas do tipo DNA/RNA polimerase.

Seguindo para a análise dos grupos, no Gráfico 34, foram apresentados apenas os grupos com, no mínimo, cinco ocorrências e serão destacados os quatro principais.

O grupo mais frequente foi o G01N-033 (um dos selecionados para a primeira busca), com um total de 105 ocorrências, abrangendo "física, instrumentos de medição para investigação ou análise de materiais por métodos específicos não abrangidos pelos grupos G01N 001/00-G01N 031/00". Importante ressaltar que, neste grupo, mas não somente, devido à complexidade e transversalidade desta tecnologia, estão incluídos os imunoensaios no item investigação e análise de materiais.

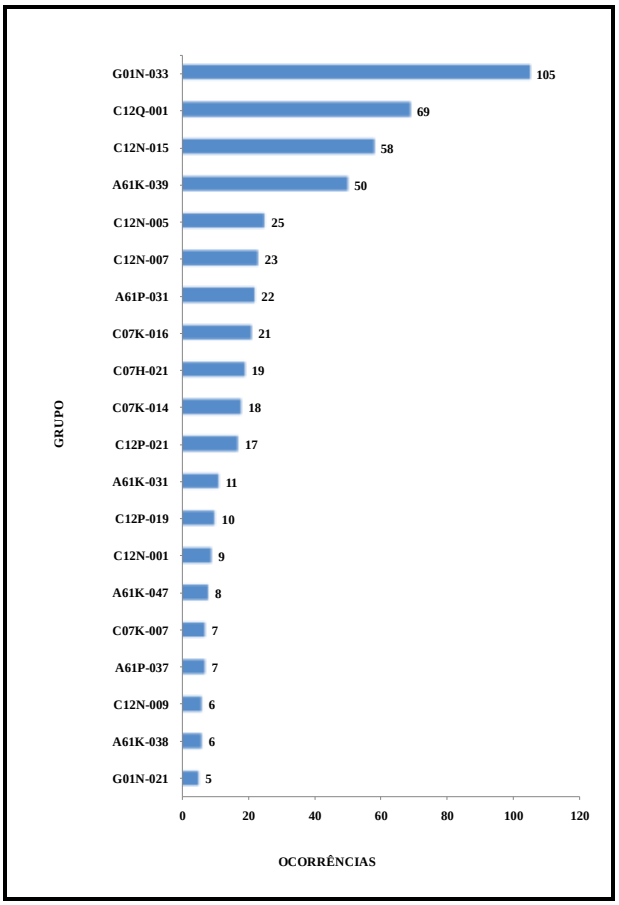


Gráfico 34: Grupos da CIP dos documentos de patentes recuperadas. Foram apresentados apenas os grupos com, no mínimo, duas ocorrências. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria.

O segundo grupo mais frequente foi o C12Q-001 (o segundo selecionado para a busca), com 69 ocorrências, abrangendo "química, processos de medição ou ensaio envolvendo enzimas ou micro-organismos; composições para esse fim; processos de preparação de tais composições". Neste grupo estão incluídos os processos de medição ou ensaio envolvendo enzimas, o que abrange os métodos de diagnóstico molecular, bem como suas composições e seu processo de preparação.

Em terceiro veio o C12N-015, abrangendo "Mutação ou engenharia genética; DNA ou RNA concernentes à engenharia genética, vetores, por ex., plasmídeos ou seu isolamento, preparação ou purificação; uso de seus hospedeiros". Neste grupo estão inclusos os métodos de diagnóstico molecular, pois a área tecnológica trata diretamente da obtenção de sequências

que podem ser utilizadas nesses métodos, principalmente os subgrupos C12N-015/01, C12N-015/10. Também estão inclusos, indiretamente, os métodos de imunodiagnóstico, pois, a partir de técnicas de engenharia genética, é possível a geração de antígenos e anticorpos a serem utilizados nos kits de reativos para diagnóstico, principalmente os subgrupos C12N-015/13, C12N-015/33 e C12N-015/51.

E, em quarto lugar, se encontra o grupo A61K-039, abrangendo "Preparações medicinais contendo antígenos ou anticorpos". A área tecnológica abrangida por este grupo se aplica indiretamente ao desenvolvimento de kits de reativos para o imunodiagnóstico, principalmente o subgrupo A61K 039/29 preparações medicinais contendo antígenos ou anticorpos referente a vírus da hepatite.

Na análise dos subgrupos, Gráfico 35, o subgrupo mais frequente foi o C12Q-001/68, com 27 ocorrências, abrangendo "química, processos de medição ou ensaio envolvendo enzimas ou micro-organismos; composições para esse fim; processos de preparação de tais composições envolvendo ácidos nucléicos". Este subgrupo se aplica diretamente à área tecnológica de maior nível de detalhamento envolvendo os ensaios de diagnóstico molecular.

Em seguida vem o subgrupo C12Q-001/70, com 26 ocorrências, abrangendo "química, processos de medição ou ensaio envolvendo enzimas ou micro-organismos; composições para esse fim; processos de preparação de tais composições envolvendo vírus ou bacteriófagos". Este subgrupo também se aplica diretamente, mas não com a mesma especificidade do subgrupo anterior, pois delimita composição envolvendo vírus, sem especificar qual o vírus específico.

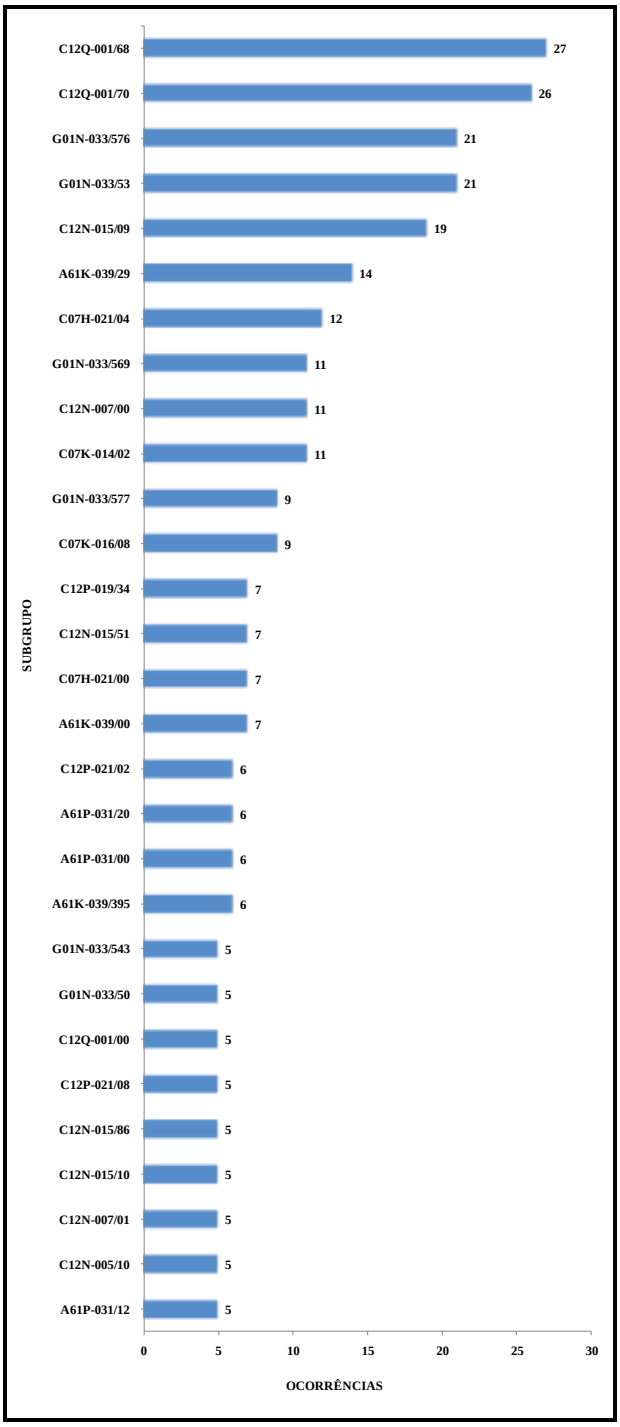


Gráfico 35: Subgrupos da CIP dos documentos de patentes recuperadas. Foram apresentados apenas os subgrupos com, no mínimo, duas ocorrências. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria.

. O terceiro subgrupo com mais ocorrências, o G01N-033/576, com 21 ocorrências, abrange "física, instrumentos de medição para investigação ou análise de materiais por métodos específicos não abrangidos pelos grupos G01N 001/00-G01N 031/00, material

biológico, análise química de material biológico; testes por métodos envolvendo a formação ligações bioespecíficas de ligantes; testes imunológicos, imunoensaio; ensaios envolvendo ligantes bioespecíficos; materiais para os mesmos, para hepatite". A área tecnológica abrangida por este grupo inclui os imunoensaios voltados para hepatite e, portanto, se aplica diretamente à temática abordada neste trabalho. Provavelmente, é o subgrupo mais focado no tema do trabalho.

Empatado com o subgrupo anterior, está o G01N-033/53, com 21 ocorrências, abrangendo "física, instrumentos de medição para investigação ou análise de materiais por métodos específicos não abrangidos pelos grupos G01N 001/00-G01N 031/00, material biológico, análise química de material biológico; testes por métodos envolvendo a formação ligações bioespecíficas de ligantes; testes imunológicos, imunoensaio; ensaios envolvendo ligantes bioespecíficos; materiais para os mesmos". Este é o grupo mais específico e mais focado nos imunoensaios, sendo o que mais se aplica a esta tecnologia. Contudo, não foca na hepatite, como o subgrupo anterior.

Os quatro subgrupos com maior número de ocorrências estão inclusos nos grupos selecionados para a busca, o que ressalta a sua relevância como grupos de escolha para buscas no tema dessa dissertação.

Analisando as CIP presentes nos documentos de patentes, independente do detalhamento da classificação, ou seja, a análise das diferentes classes, grupos e subgrupos, verifica-se a diversidade de tecnologias envolvidas, voltadas para as duas principais técnicas de diagnóstico. Este fato sugere que o desenvolvimento de kits de diagnóstico para Hepatite B é um setor em amadurecimento, no qual diversas oportunidades e tecnologias estão em constante desenvolvimento, fato este que permite a participação de diferentes atores e setores tecnológicos específicos, portanto, o cenário atual relacionado aos atores e tecnologias pode

ser alterado rapidamente. Esta informação, se utilizada como estratégia de investimentos em P&D, pode permitir que diferentes países, incluindo o Brasil, possam garantir sua fatia no mercado e aumentar a competitividade no setor.

A distribuição dos documentos de patentes observada neste trabalho é indício da forte complexidade das tecnologias abordadas e de sua característica essencialmente transversal, haja vista a presença de documentos com classificações delimitando áreas tecnológicas não diretamente aplicáveis aos métodos de diagnóstico *in vitro*. Algumas classificações abrangiam apenas ensaios realizados *in vivo*, por exemplo. Contudo, os insumos empregados nas tecnologias abordadas nestas classificações têm, frequentemente, reativos para diagnóstico *in vitro* como uma aplicação secundária em potencial, estando presente nas reivindicações menos destacadas dos documentos recuperados.

Neste ponto, é fundamental que seja levantada uma discussão relativamente às áreas tecnológicas principais abrangidas pelos seis documentos que foram perdidos ao se empregar a CIP na busca dos documentos deste estudo.

Os dois principais grupos encontrados ao se avaliar o emprego da CIP na classificação dos seis documentos perdidos foram o A61K-039 e o C12N-005.

O grupo A61K-039, conforme já destacado anteriormente, abrange “Preparações medicinais contendo antígenos ou anticorpos” e se aplica indiretamente ao desenvolvimento de kits de reativos para o imunodiagnóstico. Contudo, ao classificar os documentos neste grupo, o examinador cometeu a falha de considerar a função da invenção, mas não a sua aplicação, que também deve ser levada em conta no momento de classificar os documentos em um grupo específico da CIP, o que deve ter ocasionado a perda dos documentos na busca empregada.

O grupo C12N-005, por sua vez, abrange “Células não diferenciadas de seres

humanos, animais ou plantas, por ex., linhagem de células; Tecidos; Sua cultura ou manutenção; Seus meios de cultura" e descreve as tecnologias envolvidas, como engenharia genética, mas a ausência de classificações relacionadas com a aplicação destas tecnologias certamente causou a perda dos seis documentos. Todavia, deve-se destacar que o procedimento para classificar os documentos deve considerar as possíveis aplicações da tecnologia descrita, portanto, mais uma vez, foi realizado um procedimento incompleto pelo examinador que realizou a classificação dos documentos.

Outro fator importante a ser considerado na discussão concernente à perda dos seis documentos relevantes em consequência da utilização da CIP é o país de origem dos documentos analisados, pois, em alguns deles, a utilização correta da CIP não faz parte da rotina de classificação de documentos por parte dos examinadores. Nos Estados Unidos, por exemplo, é privilegiada a classificação americana de patentes, em detrimento da CIP. Ao final da classificação dos documentos, os examinadores estadunidenses fazem a correlação entre as referidas classificações através de uma tabela de conversão, que não necessariamente propicia uma delimitação correta das tecnologias abordadas (http://www.uspto.gov/web/patents/classification/international/ipc/ipc8/ipc_concordance/ipcsel.htm#a). Isso, certamente, pode representar uma estratégia norteamericana para dificultar o acesso de não residentes à informação tecnológica a partir da utilização da CIP.

Levando isso em conta, dos seis documentos perdidos, observou-se que três eram originados dos Estados Unidos, dois eram originados do Japão (que também não faz um bom emprego da CIP em seu procedimento de exame, privilegiando a classificação japonesa) e um era originário da Índia. Isso significa que, ao menos em parte destes documentos perdidos, pode ter havido, de fato, uma falha da conversão da nacional para a CIP, ou mesmo, uma falha na classificação.

Todos esses fatores, isoladamente ou em conjunto, podem ter sido responsáveis pela perda dos seis documentos relevantes na busca utilizando a CIP.

Levando em consideração que uma das metas deste trabalho é levantar tecnologias voltadas à detecção de mutantes gerados a partir do genótipo F, através da análise dos documentos de patentes foi encontrado apenas um documento abordando este genótipo. Contudo, o genótipo F não foi o foco das reivindicações, mas sim o genótipo G. O F é apenas mencionado ao longo do documento como mais um parâmetro para comparação da sequência do genótipo reivindicada no documento - o genótipo G. Infelizmente, o documento não dá nenhuma informação adicional sobre o genótipo F.

Esse dado é preocupante, pois, somado aos dados obtidos sobre o genótipo F na análise dos artigos científicos, conduz à conclusão alarmante de que não há esforço tecnológico sendo empregado no desenvolvimento de produtos e/ ou processos voltados à detecção do VHB do genótipo F. Ao menos, não no que diz respeito a documentos de patentes. Portanto, tal resultado serve de alerta para os pesquisadores nacionais, que deverão concentrar seus esforços no desenvolvimento tecnológico específico para o diagnóstico do genótipo F, aumentando a segurança transfusional no Brasil.

Como última etapa nos dados deste trabalho, foi realizada uma avaliação do número de documentos depositados via Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (PCT), com subsequente análise do número de artigos científicos e documentos de patente citados nos relatórios de busca preliminar (ISRs). Como pode ser visto no Gráfico 36, do total de 69 documentos de patentes recuperados através da busca, 38 foram depositados através do PCT.

Foram analisados os ISRs desses 38 documentos com o propósito de levantar o número de citações de artigos e de patentes, apresentados no Gráfico 37.

O número de citações de artigos científicos, e outras fontes não patentárias de

informação científica, em um documento de patente serve como indicador de conexão entre a ciência e a tecnologia em uma dada área do conhecimento. Quanto maior o número de artigos citados, maior a ligação entre o invento depositado e a ciência (Lozano, 2002; Antunes e Santos, 2008).

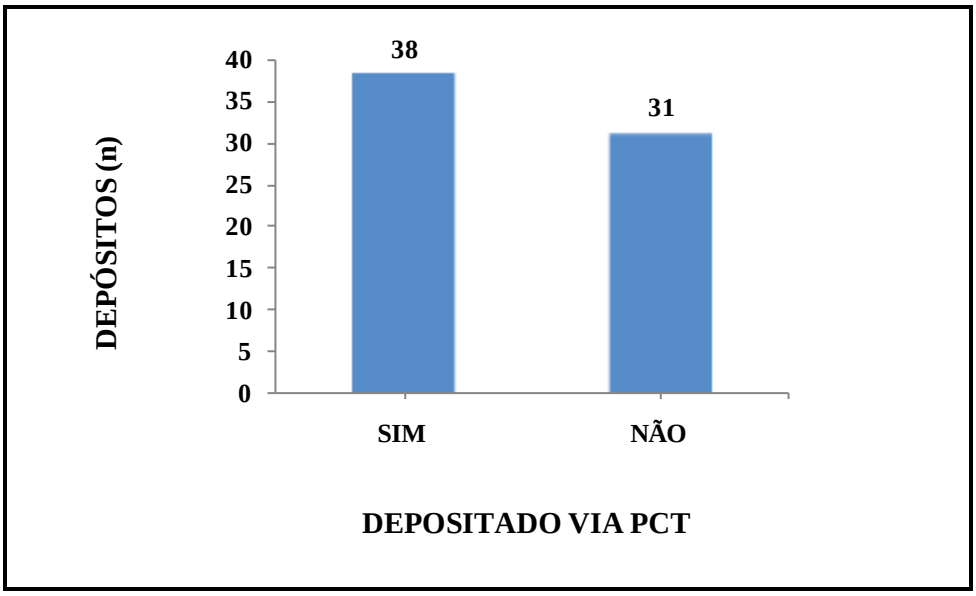


Gráfico 36: Documentos de patentes depositados via PCT do total de documentos recuperados. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria.

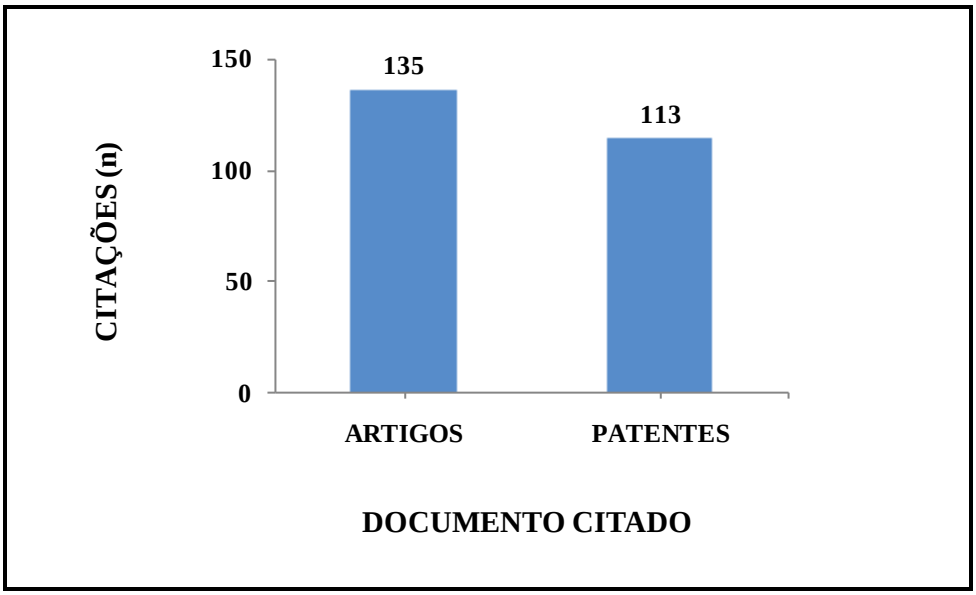


Gráfico 37: Número de artigos científicos e de documentos de patentes citados nos relatórios de busca preliminar de documentos de patentes depositados via PCT do total de documentos recuperados. Fonte *Derwent Innovations Index*SM. Elaboração própria.

Conforme pode ser visto no Gráfico 37, é elevado o número de artigos científicos citados nos 38 documentos de patentes cujos relatórios de busca preliminar foram analisados, indicando uma forte conexão da tecnologia de reagentes para o diagnóstico da hepatite B com a ciência, o que ressalta a importância da interação entre as universidades/ institutos de pesquisa, que fazem ciência, com as empresas, que geram a tecnologia.

Nesse cenário, a atuação do governo é decisiva, com o propósito de integrar esses dois atores que, juntos, vão promover a inovação no setor de reativos diagnósticos para a hepatite B.

Adicionalmente, este resultado sugere que, para que ocorram avanços no desenvolvimento de conjuntos de reativos para diagnóstico de doenças infecciosas, é necessário um grande investimento em pesquisa básica e aplicada. Isso fornecerá mais informações importantes para a compreensão do tema.

CONCLUSÕES E ESTRATÉGIAS

A presente dissertação, inserida no contexto do Sistema Nacional de Inovação em Saúde, visou ao mapeamento de tecnologias existentes para a detecção do vírus da hepatite B em serviços de hemoterapia brasileiros, levando em consideração a existência de variações na distribuição geográfica dos diferentes genótipos deste vírus, que podem acarretar o aparecimento de mutações distintas, por região do globo, no determinante antigênico "a", o alvo central na detecção pelos kits para o imunodiagnóstico do HBsAg, desencadeando eficácia diferenciada dos kits diagnósticos para esses mutantes. No contexto da triagem de hemocomponentes para doenças transmissíveis pelo sangue, isso pode representar um sério risco à saúde da população que seja submetida a procedimentos transfusionais, já que é provável a não exclusão de doadores contaminados por VHBs mutantes que, porventura, estejam presentes nesses indivíduos.

Diante desse cenário, emergiu uma grande oportunidade de explorar o tema sob distintas óticas.

O SEGMENTO DE REATIVOS PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS INFECCIOSAS NO BRASIL

A primeira visão explorada relacionou-se às características do produto e do segmento de reativos para diagnóstico. Ficou ressaltada a importância de dar um enfoque econômico ao tema, sem deixar de lado as características inerentes ao setor - como o objetivo primordial de melhoria das condições de saúde da população. Ao se levar em conta que as pressões de mercado exercem um papel central nas características de qualquer segmento econômico, ressalta-se que também o setor de reagentes para diagnóstico - com todas as especificidades que lhe são inerentes - não representa uma exceção a esta regra.

Os resultados referentes à avaliação do comércio exterior mostraram que Brasil ocupa a 33ª colocação no ranking de fornecedores mundiais de reativos para diagnóstico, correspondendo a uma fatia de mercado de 0,07%, e a 14ª colocação no ranking de países consumidores de reativos para diagnóstico, equivalente a uma fatia de 1,36% do mercado. Como se pode concluir, o Brasil consome mais do que produz, o que sugere um aumento da dependência externa do país nesse segmento nos próximos anos. É necessária e urgente a intervenção do governo nesse cenário, através da construção de uma política industrial mais robusta, no contexto do Complexo Industrial da Saúde que, atualmente, se encontra em posição de extrema vulnerabilidade diante do potencial das indústrias dos países desenvolvidos.

Um fato positivo que pode ser destacado a partir dos dados de comércio exterior é a tendência ao aumento do fornecimento e consumo de reativos para diagnóstico pelo Brasil no cenário mundial. O aumento da atuação do Brasil como fornecedor é importante, pois incentiva a indústria nacional a se desenvolver e a conquistar novos mercados. A tendência de maior consumo observada também é bastante positiva, pois reflete um aumento da preocupação com as condições de saúde da população, o que se reflete no desenvolvimento do país como um todo. O maior nível de compra de reativos para diagnóstico por parte do Brasil também pode representar uma maior atuação do país nas etapas finais da cadeia produtiva, o que já representa um grande avanço da indústria nacional e pode representar o primeiro passo para o aprendizado e a atuação em outras etapas do ciclo produtivo.

Contudo, esse avanço ainda é incipiente, quando comparado à atuação de países líderes, como os Estados Unidos e a Alemanha, mostrando, mais uma vez, a necessidade de intervenção governamental para a melhoria da política e o aumento dos investimentos, ainda muito aquém do necessário ao desenvolvimento do setor, voltados ao Complexo Industrial da Saúde.

A incipiente atuação brasileira no mercado exterior, constatada através dos resultados deste trabalho, comprova os efeitos desastrosos da característica desarticulação entre os agentes nacionais da inovação no setor.

Os dados de comércio exterior também indicam a existência de uma intensa dependência tecnológica do Brasil, frente aos países líderes de mercado. Essa hipótese é comprovada através da observação dos dados referentes à balança comercial brasileira, que mostram um tamanho saldo deficitário, com uma tendência a um agravamento deste quadro.

É primordial a atuação do governo no fomento ao desenvolvimento da indústria nacional e no incentivo à interação entre os atores que realizam a inovação no país.

Os dados resultantes do levantamento realizado através do site da ANVISA mostram que, também no cenário nacional, o Brasil oferece produtos com conteúdo tecnológico inferior ao dos produtos oferecidos por países desenvolvidos, como os Estados Unidos e a Alemanha. Além disso, as empresas brasileiras com kits registrados no mercado nacional fornecem uma menor variedade de produtos, quando comparadas às grandes empresas dos países desenvolvidos. Isso mostra como o Brasil ainda precisa caminhar para promover o desenvolvimento de sua indústria para alcançar a competitividade dentro de seu próprio território.

Ao contrário do setor de vacinas, no qual o governo tem uma forte atuação como produtor e comprador, ao setor de reativos para diagnóstico de doenças infecciosas não foi dado o mesmo tratamento. A exemplo do setor de vacinas, o governo precisa ampliar a sua atuação no segmento de reagentes para diagnóstico, principalmente na fatia voltada à triagem pré-transfusional de doenças infecciosas, tendo em vista a contenção da propagação de doenças transmissíveis pelo sangue e a redução dos gastos em saúde pública para o seu tratamento.

Dentro do panorama descrito, em se tratando da triagem da hepatite B em hemoterapia, isso representa um grave risco à saúde da população, haja vista que acarreta a completa dependência de kits importados, que não se sabe se levam em consideração as variantes genotípicas, e suas respectivas mutações, específicas do território brasileiro.

A HEPATITE B NO CENÁRIO NACIONAL

Os dados levantados sobre a hepatite B a partir da base de dados do DATASUS indicam uma tendência ao avanço da doença no território nacional como um todo. É destacada uma forte heterogeneidade regional, que pode ser devida, de fato, a um menor número de casos da doença ou a diferenças no processo de notificação em cada região. A diferente distribuição dos genótipos do VHB por região do Brasil também pode ser uma razão para a heterogeneidade observada, haja vista a existência de escape diagnóstico de alguns genótipos, como o genótipo F.

Alternativamente, os dados relativos a volumes gastos e quantidade de kits adquiridos pelo governo mostra um tendência crescente, o que sugere um aumento da preocupação com as condições de saúde da população. Contudo, esse aumento também apresenta uma forte heterogeneidade regional, o que pode acabar afetando o controle da doença em todo o território nacional.

O aumento das compras de kits para a detecção do HBsAg também mostra uma elevação do poder de compra do governo e um aumento potencial de seu papel como consumidor desses produtos. Cabe ao governo promover o desenvolvimento do parque industrial nacional em saúde para atender às novas demandas e minimizar a dependência de produtos externos, a exemplo do setor de vacinas.

A INFORMAÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA EM REATIVOS PARA O DIAGNÓSTICO DA HEPATITE B

Através da avaliação dos dados de artigos científicos, que analisam a produção científica no país, e de documentos de patentes, que avaliam a geração de tecnologias, foi possível delinear um panorama para o futuro próximo.

O Brasil teve apenas três trabalhos científicos versando sobre o tema e somente um documento de patente, em todo o período avaliado. Isso é um indicativo de que, nos anos vindouros, a tendência é de que o Brasil permaneça na mesma situação, ou talvez, sofra uma regressão, já que as grandes empresas do segmento, principalmente as dos Estados Unidos, tendem a aumentar, cada vez mais, sua fatia de mercado, pois, como pode ser visto pelos dados do trabalho, pesquisa e tecnologia caminham lado a lado, e em ritmo acelerado.

Esse quadro, certamente, é um reflexo dos fracos investimentos do governo brasileiro em ciência e tecnologia. Os investimentos feitos em P&D na área de saúde no Brasil podem até ter aumentado nos últimos anos. Segundo o relatório "Mais saúde, direito de todos":

> "(...) Os investimentos em infraestrutura, pesquisa e desenvolvimento de fármacos vêm aumentando como resposta para fortalecer o Complexo Industrial da Saúde. Nos Laboratórios Oficiais de Produção de Medicamentos e Imunobiológicos, por exemplo, foram investidos R$ 29 milhões em 2007. Os recursos aumentaram para R$ 65 milhões em 2009. Até 2012, o Ministério da Saúde vai aplicar R$ 350 milhões na infraestrutura das fábricas brasileiras, o que representa uma média de R$ 87,5 milhões por ano – quase três vezes o investimento médio anual nos últimos cinco anos. De 2003 a 2008, foram investidos pelo Ministério da Saúde, em parceria com o Ministério da Ciência e Tecnologia e fundações de amparo à pesquisa dos Estados, R$ 524 milhões. Esse recurso foi aplicado em aproximadamente três mil pesquisas científicas e tecnológicas em saúde, realizadas em mais de 400 instituições de ensino e pesquisa. (...)" (Mais saúde, direito de todos; 2010)

Todavia, se for levado em conta que, nos Estados Unidos, para o desenvolvimento de um único medicamento, se investem cerca de 800 milhões de dólares (DiMasi, J. C. et al.; 2003), os investimentos empregados pelo governo brasileiro no desenvolvimento e ampliação do Complexo Industrial da Saúde podem ser considerados irrisórios.

Um dado interessante apontado pelo trabalho foi a crescente atuação da China no mercado de reativos para o diagnóstico da hepatite B.

Sua proeminência é, certamente, consequência direta do fato de o continente asiático representar uma das regiões do globo onde há as maiores prevalências da hepatite B. Além disso, essa região possui especificidade na distribuição de genótipos do VHB, como é o caso do Brasil. Enquanto no Brasil, existe, além dos genótipos A e D, de distribuição global, o genótipo F, que é específico de populações ameríndias nativas da América Central e do Sul; na China e nos países vizinhos, há dois genótipos específicos da Ásia, os genótipos B e C.

Por isso, é razoável supor o interesse das empresas chinesas nesse mercado, ainda mais se for considerado o intenso crescimento econômico chinês apresentado nos últimos anos e o vastíssimo mercado consumidor representado pelos países asiáticos, além de outros países sem autossuficiência na produção de reativos para a detecção do VHB, caso do Brasil.

Tanto nos dados de artigos científicos quanto nos dados de patentes foi possível observar um maior número de documentos a partir do ano 2000. Uma das possíveis razões pode ser o grande avanço das tecnologias de DNA recombinante nesse período, o que pode ter impulsionado o desenvolvimento do setor.

No caso específico das patentes, o maior número de depósitos a partir de 2000 também pode ser devido à adoção dos parâmetros do acordo TRIPS por parte de alguns países nesse período. Isso significa que países que anteriormente não concediam proteção a tecnologias protegidas por outros países, passaram a conceder, se tornando, ao mesmo tempo, novos

mercados a serem explorados e competidores em potencial, no caso de já terem atingido um desenvolvimento industrial substancial, como é o caso da China.

Com relação ao desenvolvimento de linhas de pesquisa e novas tecnologias, pode-se observar pelos dados que não houve proeminência de autores/ inventores brasileiros no período avaliado.

Uma instituição brasileira, a Fundação Oswaldo Cruz, ficou em evidência nos dados mostrados, computando um total de três trabalhos científicos publicados sobre o tema, dois dos quais apresentaram um enfoque especificamente voltado à avaliação do genótipo F frente aos kits diagnósticos. Contudo, estes números ainda são insuficientes em termos de potencial de geração de informação científica sobre o tema. Cabe ao governo, em especial, ao Ministério da Saúde, incluir o tema na agenda de prioridades de pesquisa em saúde, aumentando os investimentos neste tipo de linha de pesquisa e aproveitando os potenciais já existentes nesta instituição.

Além dos dois artigos brasileiros relevantes, houve dois artigos alemães apresentando informações valiosas a respeito do genótipo F e de um possível escape diagnóstico. No total de quatro artigos encontrados, fica evidente a escassez de resultados a respeito do tema e a necessidade de se realizar maiores estudos voltados às características imunológicas dos antígenos do genótipo F.

Ao se partir para a análise dos documentos de patente, o quadro se mostra ainda mais preocupante, pois foi encontrado apenas um documento de patente abordando o genótipo F, mas sem nenhuma reivindicação de tecnologia específica voltada a sua detecção, mas sim a do genótipo G. Em verdade, não houve um único documento de patentes contendo um produto ou processo voltado a sanar a questão do escape diagnóstico do VHB do genótipo F. E o maior interessado, o Brasil, gera algum conhecimento científico sobre o tema, mas não é

capaz de gerar tecnologia. É papel do governo solucionar esta questão, através de estratégias como o estímulo à inovação em saúde, o incentivo à formação de parcerias público-privadas entre os institutos públicos de pesquisa e as empresas farmacêuticas nacionais, firmando parcerias e acordos de transferência de tecnologia, por exemplo.

CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS

Um segundo propósito deste trabalho foi utilizar a questão da pesquisa para aplicar ferramentas da abordagem da prospecção tecnológica ao desenvolvimento de uma metodologia de monitoramento tecnológico, passível de utilização por pesquisadores de diversas áreas, especialmente a área da saúde.

Isto representou uma valiosa oportunidade de introduzir estes profissionais no contexto na propriedade intelectual, compreendendo todo o conteúdo científico e tecnológico que pode ser extraído de um documento de patente. E como este tipo de levantamento, quando acrescido de pesquisas de artigos científicos, pode ser de valor inestimável, em termos de informação e de conhecimento, em um setor tão intensamente baseado em pesquisa, como é o caso do setor saúde.

Adicionalmente, além de recuperar informação oriunda de artigos científicos e de documentos de patente, é fundamental destacar a importância de que essas informações sejam inseridas em um contexto econômico, político e institucional, através da recuperação de dados a partir de outras bases, como as empregadas neste trabalho,

É improvável que se possa avaliar corretamente o desempenho e as perspectivas de um dado setor científico e tecnológico sem considerar o seu entorno. Por esse motivo, fica ressaltada a importância da utilização das bases de dados utilizadas neste estudo, como as

bases do MDIC, a base da ANVISA, do DATASUS e do IBGE, para a construção de um panorama fidedigno acerca do desenvolvimento científico e tecnológico em um dado setor industrial, neste caso específico, o setor de reativos para o diagnóstico de doenças infecciosas voltados ao atendimento das demandas dos serviços de hemoterapia brasileiros.

Como destacado no capítulo 4, sobre informação tecnológica, o seguimento do desenvolvimento do setor requer o monitoramento constante através da atualização dos dados deste trabalho, de forma a antever possíveis mudanças e futuras oportunidades de crescimento.

COMENTÁRIOS FINAIS

Fica evidente, a partir dos dados deste trabalho, a necessidade de melhorar a capacitação tecnológica brasileira, com o propósito de reduzir a dependência externa e melhorar as condições de saúde da população.

Para isso, a realização de outros estudos como este apresentado, de forma a inserir os profissionais da área da saúde, e de outras áreas correlatas, no contexto da utilização dos documentos de patentes é fundamental, além de permitir a identificação de áreas científicas específicas, que devem ser priorizadas, como a otimização/ elaboração de conjuntos de reativos para diagnóstico voltados à detecção do vírus da hepatite B do genótipo F.

O estímulo à inovação na indústria farmacêutica, tanto através das inovações radicais quanto das incrementais, é fundamental para o desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde, principalmente no setor de reativos para o diagnóstico de doenças infecciosas.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Com relação aos dados mostrados neste trabalho, restaram alguns questionamentos, a serem investigados e respondidos em desenvolvimentos futuros.

O primeiro deles diz respeito ao delineamento completo dos reativos para diagnóstico empregados na a triagem das demais doenças investigadas nos serviços de hemoterapia brasileiros, a saber: sífilis, doença de chagas, AIDS, hepatite C e HTLV I / II. Esses dados podem ajudar a identificar oportunidades e gargalos que podem ser explorados na promoção do desenvolvimento do segmento de reativos para diagnóstico como um todo.

O segundo relaciona-se ao acompanhamento constante do quadro nacional, através do monitoramento periódico das bases de dados utilizadas com o propósito de promover uma permanente atualização das informações acerca do setor.

Futuros estudos também podem compreender a avaliação e comparação das políticas de controle do sangue dos países que fazem fronteira com o Brasil, de forma a analisar outros aspectos capazes de influenciar o avanço da doença em território nacional.

Estes e outros questionamentos podem ser respondidos em desdobramentos futuros deste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACORDO TRIPS **Acordo sobre os direitos de propriedade intelectual relacionados ao comércio.** Disponível em http://www.cultura.gov.br/site/wp-content/uploads/2008/02/ac_trips.pdf, 1994.

ALBUQUERQUE, E. e CASSIOLATO, J. **As especificidades do Sistema de Inovação do Setor Saúde: uma resenha da literatura como introdução a uma discussão sobre o caso brasileiro.** *Estudos FeSBE, I*, USP, São Paulo, 2000.

ALLAIN, J. P. **Occult hepatitis B virus infection: implications in transfusion.** *Vox Sang,* 86(2), 2004.

ALVES-SILVA, J.; SANTOS M. S.; GUIMARAES, P. E. M.; FERREIRA, A. C. S.; BANDELT, H. J.; PENA, S. D. J. e PRADO, V. F. **The ancestry of Brazilian mtDNA lineages.** *Am J Hum Gen,* 67, 2000.

ANDRADE, A. F. B. **Caracterização e análise filogenética dos genótipos do virus da Hepatite B circulantes em território brasileiro.** *Tese do Doutorado Acadêmico em Biologia Celular e Molecular*, Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2008.

ANDRÉ, F. **Libre Accès aux savoirs.** *Futuribles*, 72p., Paris, 2005.

ANTUNES, A. M. S. e SANTOS, A. **Uso de patentes como fonte de informação tecnológica.** In: ANTUNES, A. M. S. et al. *Patenteamento & prospecção tecnológica no setor farmacêutico.* Rio de Janeiro, Interciência, UFRJ, Departamento de Química, 2008.

ARAÚJO, N. M. **Estudos de expressão do HBsAg: hepatite B oculta, genótipos do HBV e quimeras de HBV e HCV** *Tese do Doutorado Acadêmico em Biologia Celular e Molecular*, Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, Instituto Oswaldo Cruz**,** Rio de Janeiro, 2008.

ARAÚJO, N. M.; VIANNA, C. O. A.; SOARES, C. C. e GOMES, S. A. **A unique amino acid substitution L215Q, in the hepatitis B virus small envelope protein of a genotype F isolate that inhibits secretion of hepatitis B virus subviral particles.** *Intervirology*, 51(81-86), 2008.

ARAÚJO, N. M.; VIANNA, C. O. A.; MORAES, M. T. B. e GOMES, S. A. **Expression of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) from genotypes A, D and F and influence of amino acid variations related or not to genotypes on HBsAg**

detection. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 13(4), 2009.

ARAUZ-RUIZ, P.; NORDER, H.; ROBERTSON, B. H.; e MAGNIUS, L. O. **Genotype H: a new Ameridian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America.** *J Gen Virol*, 83, 2002.

BAHRUTH, E. B. **Prospecção tecnológica na priorização de atividades de C&T: caso QTROP-TB.** *Dissertação de Mestrado.* Programa de Pós-graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2004.

BANCROFT, W. H.; MUNDON, F. K. e RUSSELL, P. K. **Detection of additional antigenic determinants of hepatitis B antigen.** *J Immunol*, 109(4), 1972.

BISWAS, R.; TABOR, E.; HSIA, C. C.; WRIGHT, D. J.; LAYCOCK, M. E.; FIEBIG, E;W; PEDDADA, L.; SMITH, R.; SCHREIBER, G. B.; EPSTEIN, J. S.; NEMO, G. J. e BUSCH, M. P. **Comparative sensitivity of HBV NATs and HbsAg assays for detection of acute HBV infection.** *Transfusion*, 343, 2003.

BRASIL. Decreto n° 75.572 - 8 de abril de 1975. **Promulga a Convenção de Paris para proteção da Propriedade Industrial. Revisão de Estocolmo, 1967.** *Diário Oficial*, Brasília, 10 abril 1975.

_____. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988,** Brasília, 5 de outubro de 1988.

_____. Lei n. 9.279 - 14 maio 1996. **Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial.** *Diário Oficial*, Brasília, 15 maio 1996.

_____. **Manual técnico para investigação da transmissão de doenças pelo sangue** / Ministério da Saúde, *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*, Brasília, 2004a.

_____. RDC 153 - 14 junho 2004. **Determina o Regulamento Técnico para os procedimentos hemoterápicos, incluindo a coleta, o processamento, a testagem, o armazenamento, o transporte, o controle de qualidade e o uso humano de sangue, e seus componentes, obtidos do sangue venoso, do cordão umbilical, da placenta e da medula óssea.** *Diário Oficial*, Brasília, 24 junho 2004b (Revogada).

_____. **Hepatites virais: o Brasil está atento** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, *Departamento de Vigilância Epidemiológica*. – 3. ed., Ministério da Saúde Brasília, 2008.

_____. RDC 57 - 16 dezembro 2010. **Determina o Regulamento Sanitário para Serviços que desenvolvem atividades relacionadas ao ciclo produtivo do sangue humano e componentes e procedimentos transfusionais.** *Diário Oficial*, Brasília,17 dezembro 2010.

_____. **Mais saúde - direito de todos: 2008 – 2011.** *Ministério da Saúde, Secretaria*

Executiva., 4. Ed., Brasília, 2010.

CARMAN, W. F. **The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus.** *J Viral Hepat*, 4 (Suppl 1), 1997.

CARMAN, W. F.; JACYNA, M. R.; HADZIYANNIS, S.; KARAYIANNIS, P.; MCGARVEY, M. J.; MAKRIS, A. e THOMAS, H. C. **Mutation preventing formation of hepatitis B virus e antigen in patients with chronic hepatitis B infection.** *Lancet*, ii, 1989.

CARMAN, W. F.; KORULA, J.; WALLACE, L.; MACPHEE, R.; MIMMS, L. e DECKER, R. **Fulminant reactivation of hepatitis B due to envelope protein mutant that escaped detection by monoclonal HBsAg ELISA.** *Lancet*, 345(8962), 1995.

CARMAN, W. F.; ZANETTI, A. R.; KARAYIANNIS, P.; WATERS, J.; MANZILLO, G.; TANZI, E.; et al. **Vaccine induced escape mutant of hepatitis B virus.** *Lancet*, 336(8711), 1990.

CARNEIRO, A. M.; BONACELLI, M. B.; CORDER, S.; ZACKIEWICZ, M.; REZENDE, A. S. e TAME, P. **Monitoramento Tecnológico: desafios para ir além do P&D.** *XII Seminário Latino-Iberoamericano de Gestion Tecnológica – ALTEC*, 2007. Disponível em http://www.ige.unicamp.br/geopi/publicacoes.php?sub=artigos.

CARVALHO-SILVA, D. R.; SANTOS, F. R.; ROCHA, J. e PENA, S. D. J. **The phylogeography of Brazilian Y chromosome lineages.** *Am J Hum Gen*, 678, 2001.

CENTER FOR DISEASE CONTROL. **Travelers' health: yellow book**, *US Department of Health and Human Services*, Atlanta, GA, 2008. Fonte: http://wwwn.cdc.gov/travel/yellowbookch4-HepB.aspx. Acessado em 24 de junho de 2010.

CHAN, L. e COSTA, S. **Participation in the global knowledge commons: challenges and opportunities for research dissemination in developing countries.** *New Library World*, 106 (1210/ 1211), Liverpool, 2005.

CHATTOPADHYAY, S.; RAO, S.; DAS, B. C.; SINGH, N. P. e KAR, P. **Prevalence of transfusion-transmitted virus infection in patients on maintenance hemodialysis from New Delhi, India.** *Hemodial Int*, 9, 2005.

CHAU, K.; HARGIE, M. P.; DECKER, R. H.; MUSHAHWAR, I. K. e OVERBY, L. R. **Serodiagnosis of recent hepatitis B virus infection by IgM class anti- HBc.** *Hepatology*, 3, 1983.

CHAZOUILLERES, O.; MAMISH, D.; LIM, M.; CARY, K.; FERRELL, L.; ROBERTS, J.

P. et al. **"Occult" hepatitis B virus as source of infection in liver transplant recipients.** *Lancet*, 343(8890), 1994.

COATES, J. F. **Foresight in Federal Government Policy Making.** *Futures Research Quarterly*, 1, 1985.

COATES, V.; FAROOQUE, M.; KLAVANS, R.; LAPID, K.; LINSTONE, H.; PISTORIUS, C. e PORTER, A. **On the future of technological forecasting.** *Technological Forecasting and Social Change*, 67, 2001.

COELHO, G. M. **Prospecção tecnológica: metodologias e experiências nacionais e internacionais.** *Projeto CTPetro Tendências Tecnológicas: Nota Técnica 14.* Instituto Nacional de Tecnologia, 2003.

COLEMAN, P. F.; JACK-CHEN, Y. C. e MUSHAHWAR, I. K. **Immunoassay detection of hepatitis B surface antigen mutants.** *J Med Virol*, 59, 1999.

COOREMAN, M. P.; LEROUX-ROELS, G.; e PAULIJ, W. P. **Vaccine- and hepatitis B immune globulin-induced escape mutations of hepatitis B virus surface antigen.** *J Biomed Sci*, 8(3), 2001.

CORDEIRO, H. **A indústria de saúde no Brasil.** *Graal*, Rio de Janeiro, 1980.

COUROUCE-PAUTY, A. M.; PLANCON, A. e SOULIER, J. P. **Distribution of HBsAg subtypes in the world.** *Vox Sang*, 44, 1983.

CRUZ, B. e LOURENÇO, P. **Hemobrás – Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia: investimento estratégico para a saúde e para o desenvolvimento do país.** *Ministério da Saúde*. Acessível em: www.hemobras.gov.br.

DE CASTRO, L.; NIEL, C. e GOMES, S. A. **Low frequency of mutations in the core promoter and Precore regions of hepatitis B virus in anti-HBe positive Brazilian carriers.** *BMC Microbiol*, 1(10), 2001.

DIMASI, J. A.; HANSEN, R. W.; GRABOWSKI, H. G. **The price of innovation: new estimates of drug development costs.** *Journal of Health Economics*, 22, 2003.

DOSI, G. **Technological paradigms and technological trajectories: a suggested interpretation of the determinants and direction of technological change.** *Research Policy*, 11, 1982.

_____. **Technical change and Industrial Transformation.** *MacMillan*, London, 1984.

DOSI, G.; TEECE, D. e WINTER, S. **Toward a theory of corporate technology: preliminary remarks.** *In: DOSI, G. et al. Technology and enterprise in a historical perspective. MacMillan*, London, 1992.

EL KHOURI, M. e DOS SANTOS, V. A. **Hepatitis B: epidemiological, immunological, and serological considerations emphasizing mutation.** *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*, 59(4), 2004.

FREEMAN, C. e SOETE, L. **A economia da inovação industrial.** *Editora da Unicamp*, Campinas, SP, 2008.

FREEMAN, C. **Long waves in the World´s Economy.** *Frances Pinter*, London, 1984.

GADELHA, C. A. G. e MALDONADO, J. **A indústria Farmacêutica no Contexto do Complexo Industrial e do Sistema de Inovação em Saúde.** *Trabalho elaborado para o Projeto BRICS*, REDESIST/IE/UFRJ, 2007.

GADELHA, C. A. G. **O complexo industrial da saúde e a necessidade de um enfoque dinâmico na economia da saúde. Ciência e Saúde Coletiva**, 8(2), Rio de Janeiro, 2003.

_____. **Desenvolvimento, complexo industrial da saúde e política industrial.** *Rev Saúde Pública*, 40 (N Esp), 2006.

_____. **Inovação em Saúde: dilemas e desafios de uma instituição pública.** *Editora FIOCRUZ*, Rio de Janeiro, 2007.

GADELHA, C. A. G.; QUENTAL, C. e FIALHO, B. C. **Saúde e inovação: uma abordagem sistêmica das indústrias da saúde.** *Cadernos de Saúde Pública*, 19 (1), 2003.

GLEBE, D. **Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes.** *World J Gastroenterol*, 13(1), 2007.

GODET, M. **From anticipation to action – a handbook of strategic prospective.** *UNESCO Publishing*, France, 1993.

GONÇALES JUNIOR, F. L. **Prevenção das hepatites pós-transfusionais.** *In DT Covas, MA Zago* (eds), Atualização em Hemoterapia, Gráfica Canavaci, Ribeirão Preto, SP. 1998.

GRACE, C. **The Effect of Changing Intellectual Property on Pharmaceutical Industry Prospects in India and China: Considerations for Access to Medicines.** *DFID Health Systems Resource Centre*, 2004

HATZAKIS, A.; MAGIORKINIS, E. e HAIDA, C. **HBV virological assessment.** *J Hepat*, 44 (Supl 1), 2006.

HOOFNAGLE, J. H. e DI BISCEGLIE, A. M. **Serologic diagnosis of acute and chronic viral hepatitis.** *Semin. Liver Dis*, 11, 1991.

INNOGENETICS NV. STUYVER, L.; VAN GEYT, C. e DE GENDT, S. **Novel isolated and/or purified hepatitis B virus polypeptide and polynucleotide sequences that are phylogenetically different from HBV genotype A-F molecules, useful for HBV diagnosis, prophylaxis and therapy.** *WO200140279*, 20, novembro, 2000.

INPI – INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL **Classificação internacional de patentes (CIP)**. *Disponível em http://pesquisa.inpi.gov.br/ipc/index.php*. Acessado em 02 de fevereiro de 2011.

KAY, A. e ZOULIM, F. **Hepatitis B virus genetic variability and evolution.** *Virus Res*, 127, 2007.

KOHNO, H.; INOUE, T.; TSUDA, F.; OKAMOTO, H. e AKAHANE, Y. **Mutations in the envelope gene of hepatitis B virus variants co-occurring with antibody to surface antigen in sera from patients with chronic hepatitis B.** *J Gen Virol*, 77, 1996.

KUHNS, M. C. e BUSCH, M. P. **New strategies for blood donor screening for hepatitis B virus: nucleic acid testing versus immunoassay methods.** *Mol Diagn Ther*, 10(2), 2006.

KURAMOTO, H. **Informação científica: proposta de um novo modelo para o Brasil.** *Ci. Inf.*, 35(2), Brasília, 2006.

LADA, O.; BENHAMOU, Y.; POYNARD, T. e THIBAULT, V. **Coexistence of Hepatitis B Surface Antigen (HBs Ag) and Anti-HBs Antibodies in Chronic Hepatitis B Virus Carriers: Influence of "a" Determinant Variants.** *J Virol*, 2006.

LANDEGREN, U.; NILSSON, M. e KWOK, P. Y. **Reading bits of genetic information: methods for single-nucleotide polymorphism analysis.** *Genome Res*, 1998.

LOZANO, R. S. **Indicadores de los sistemas de ciencia, tecnología y innovación.**

Economia Industrial, 343, 2002.

MAHONEY, F. J. **Update on Diagnosis, Management, and Prevention of Hepatitis B Virus Infection.** *Clin Microbiol Rew*, 12(2), 1999.

MARQUES, F. **Teste poderá diagnosticar, ao mesmo tempo, até 100 doenças.** *Agência Fiocruz de notícias*, 20/07/2009. Acessível em: http://www.fiocruz.br/ccs/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=2727&sid=9.

MAZZOLENI, R. e NELSON, R. **The Roles of Research at Universities and Public Labs in Economic Catch-up.** *Research Policy*, 2007.

MCMAHON, G.; EHRLICH, P. H.; MOUSTAFA, Z. A.; MCCARTHY, L. A.; DOTTAVIO, D. e TOLPIN, M. D. et al. **Genetic alterations in the gene encoding the major HBsAg: DNA and immunological analysis of recurrent HBsAg derived from monoclonal antibody treated liver transplant patients.** *Hepatology*, 15(5), 1992.

MEDEIROS, M. Z. **Reagentes para Diagnóstico: Estratégias para a Produção e Desenvolvimento em Bio-Manguinhos.** *Dissertação de Mestrado.* Mestrado Profissional em Gestão de C&T em Saúde da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP) / Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, 2004.

MELLO, F. C.; SOUTO, F. J.; NABUCO, L.C.; VILLELA-NOGUEIRA, C. A.; COELHO, H. S.; FRANZ, H. C.; SARAIVA, J. C.; VIRGOLINO, H. A.; MOTTA-CASTRO, A. R.; MELO, M. M.; MARTINS, R. M. e GOMES, A. S. **Hepatitis B virus genotypes circulating in Brazil: molecular characterization of genotype F isolates.** *BMC Microbiol*, 23(7), 2007.

MAYERHOFF, Z. D. V. L.; FIGUEIREDO, F. P. R.; RODRIGUES, R. L.; MORAES, B. M. e FERNANDEZ, L. R. M. V. **Estudo comparativo dos critérios de patenteabilidade para invenções biotecnológicas em diferentes países** *Dart/ Cedin/ Diespro*, 2007.

MOERMAN, B.; MOONS, V.; SOMMER, H.; SCHMITT, Y. e STETTER, M. **Evaluation of sensitivity for wild type and mutant forms of hepatitis B Surface antigen by four commercial HBsAg assays.** *Clin Lab*, 50, 2004.

NAUMANN, H.; SCHAEFER, S.; YOSHIDA, C. F.; GASPAR, A. M.; REPP, R. e GERLICH, W. H. **Identification of a new hepatitis B virus (HBV) genotype from Brazil that expresses HBV surface antigen subtype adw4.** *J Gen Virol*, 74, 1993.

NETO, S. D. P. **Projeto Oportunidades ao Desenvolvimento Sócio-Econômico e Desafios**

da Ciência, Tecnologia e da Inovação em Minas Gerais. Metodologia de prospecção tecnológica, Workshops de prospecção, FAPEMIG, *SECTES/CEDEPLAR*, Belo Horizonte, 2009.

NORDER, H.; COUROUCÉ, A. M.; COURSAGET, P.; ECHEVARRIA, J. M.; LEE, S. D.; MUSHAHWAR, I. K.; ROBERTSON, B. H.; LOCARNINI, S. e MAGNIUS, L. O. **Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HbsAg subtypes.** *Intervirology*, 47, 2004.

NORDER, H.; HAMMAS, B.; LEE, S. D.; BILE, K.; COUROUCÉ, A. M.; MUSHAHWAR, I. K. e MAGNIUS, L. O. **Genetic relatedness of hepatitis B viral strains of diverse geographical origin and natural variations in the primary structure of the surface antigen.** *J Gen Virol*, 74, 1993.

NORDER, H.; HAMMAS, B.; LÖFDAHL, S.; COUROUCÉ, A. M. e MAGNIUS, L. O. **Comparison of the amino acid sequences of nine different serotypes of hepatitis B surface antigen and genomic classification of the corresponding hepatitis B virus strains.** *J Gen Virol*, 73, 1992.

NORDER, H; COUROUCÉ, A. M. e MAGNIUS, L. O. **Molecular basis of Hepatitis B virus serotype variations within the four major subtypes.** *J Gen Virol*, 73, 1992.

_____. **Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes.** *Virology*, 198, 1994.

O ESTADO DE SÃO PAULO **Hepatite B.** ***In: As hepatites virais.*** São Paulo, 28 de julho de 2010.

OECD – ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT **OECD patent statistics manual**, 2009. Acessível em: http://www.bd.bibl.ita.br/pi/PIOECDPatentStatisticsManual2009207413.pdf.

OKAMOTO, H.; TSUDA, F.; SAKUGAWA, H.; SASTROSOEWIGNJO, R. I.; IMAI, M.; MIYAKAWA, Y. e MAYUMI, M. **Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes.** *J Gen Virol*, 69, 1988.

OKAMOTO, H.; YANO, K.; NOZAKI, Y.; MATSUI, A.; MIYASAKI, H.; YAMAMOTO, K.; TSUDA, F.; et al. **Mutations within the s gene of hepatitis B - virus transmitted from mothers to babies immunized with hepatitis-B immune globulin and vaccine.** *Pediatr Res*, 32(3), 1992.

OMPI - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA PROPRIEDADE INTELECTUAL **Tratado de**

Cooperação em Matéria de Patentes. *OMPI*, Washington, 19 junho 1970.

PINHO, J. R. R. **Diagnóstico contemporâneo da hepatite B oculta ou críptica.** *Einstein*, Suppl 1, 2005.

PORTER, A. et al. **Forecasting and management of technology.** *J.Wiley*, New York, 1991.

PUROW, D. B. e JACOBSON, I. M. **Slowing the progression of chronic hepatitis B. Early antiviral therapy can help minimize complications.** *Postgrad Med*, 114(1), 2003.

RAIMONDO, G.; POLLICINO, T.; CACCIOLA, I. e SQUADRITO, G. **Occult hepatitis B virus infection.** *J Hepatol*, 46(1), 2007.

RIBEIRO, L. C. ; RUIZ, R. M. ; BERNARDES, A. T. e ALBUQUERQUE, E. **Matrices of science and technology interactions and patterns of structured growth: implications for development.** *Scientometrics*, 2009.

ROSSETTI, M. L.; DA SILVA, C. M. D. E SAMÁ, J. J. **Doenças infecciosas: diagnóstico molecular.** *Guanabara Koogan*, 2006

SALLIE, R.; RAYNER, A.; NAOUMOV, N.; PORTMANN, B. e WILLIAMS R. **Occult HBV in NANB fulminant hepatitis.** *Lancet*, 341(8837), 1993.

SANTOS, M.; COELHO, G.; SANTOS, D. M. e FELLOWS FILHO, L. **Prospecção de tecnologias de futuro: métodos, técnicas e abordagens**. *Parcerias Estratégicas*, 19, 2004.

SAW, S. L. e AW, T. C. **Hepatitis B surface antigen mutant detection on four immunoassay systems.** Presentation number 198, *AACC*, 2000.

SEEBER, F. **Patent searches as a complement to literature searches in the life sciences - a 'how-to' tutorial.** *Nature Protocols*, 2(10), 2007.

SHADLEN, K. C. **The Political Contradictions of Incremental Innovation: Lessons from Pharmaceutical Patent Examination in Brazil.** *Politics & Society*, 39(2), 2011.

SHAFRITZ, D. A.; LIEBERMAN, H. M.; ISSELBACHER, K. J. e WANDS, J. R. **Monoclonal radioimmunoassays for hepatitis B surface antigen: demonstration of hepatitis B virus DNA or related sequences in serum and viral epitopes in**

immune complexes. *Proc Natl Acad Sci*, 79(18), 1982.

SHEPERD, A. **Painel de especialistas em reagentes para diagnóstico.** *Seminário do Projeto Inovação em Saúde*, Fiocruz, 2003.

SITNIK, R. et al. **Hepatitis B Virus Genotypes and Precore and Core Mutants in Brazilian Patients.** *J Clin Microbiol*, 2004.

STUYVER, L.; DE GENDT, S.; VAN GEYT, C.; ZOULIM, F.; FRIED, M.; SCHINAZI, R. F. e ROSSAU, R. **A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness.** *J Gen Virol*, 2000.

SUZIGAN, W. e ALBUQUERQUE, E. M. **A interação entre universidades e empresas em perspectiva histórica no Brasil.** *UFMG/Cedeplar*, Belo Horizonte, 2008.

TEECE, D. J. **Profiting from technological innovation: implications for integration, collaboration, licensing and public policy.** *Research Policy*, (15), 1986.

THOMSON CORPORATION. ***Derwent Innovations Index* 4.0 Seminar**, 2004. Acessível em http://science.thomsonreuters.com/m/pt/dii4_sem_0104_po.pdf.

TIDD, J.; BESSANT, J. e PAVITT, K. **Gestão da inovação.** *Bookman*, Porto Alegre, 2008.

WEBER, B. **Diagnosis of Hepatitis B and C: current aspects.** *Wien Med Wochenschr*, 147(19-20), 1997.

_____. **Genetic variability of the S gene of hepatitis B virus: clinical and diagnostic impact.** *J Clin Virol*, 32(2), 2005.

_____. **Diagnostic impact of the genetic variability of the hepatitis B virus surface antigen gene.** *J Med Virol*, 78 (S59-S65), 2006.

WEBER, B.; MUHLBACHER, A. e MELCHIOR, W. **Detection of an acute asymptomatic HBsAg negative hepatitis B virus infection in a blood donor by HBV DNA testing.** *J Clin Virol*,; 32(1), 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services: Management guidelines, including information for health workers and parents.** *Department of vaccines and biologicals*, World Health Organization, Genebra, 2001.

_____. WHO/CDS/CSR/LYO/2002.2: **Hepatitis B.** *Department of Communicable Diseases Surveillance and Response*, 2002. Acessível em

http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_whocdscsrlyo2002_2.pdf.

_____. **International travel and health**, Genebra, Suíça, 2010. Disponível em http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_HepB_ITHRiskMap.png.

_____. **Hepatitis B.** *Fact sheet 204.* Acessado em 22 de março de 2011. Disponível em http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/print.html.

_____. Global Health Observatory Data Repository, Country Statistics. Acessado em 07 de setembro de 2011. Disponível em http://apps.who.int/ghodata/?vid=5200&theme=country#

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION **Patent Information: Buried Treasure.** *WIPO Magazine*, 1: p.88-11, Jan-Feb, 2005. Disponível em http://www.wipo.int/wipo_magazine/en/pdf/2005/wipo_pub_121_2005_01-02.pdf.

_____. **International Patent Classification version 2011.01** Disponível em http://www.wipo.int/ipc/itos4ipc/ITSupport_and_download_area/20110101/pdf/scheme/full_ipc/eindex.html

WRIGHTTL; MAMISH, D.; COMBS, C.; KIM, M.; DONEGAN, E.; FERRELL, L.; LAKE, J.; et al. **Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis.** *Lancet*; 339(8799), 1992.

YU, M. C.; YUAN, J. M.; GOVINDARAJAN, S. e ROSS, R. K. EPIDEMIOLOGY OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA. *Can J Gastroenterol*, 14(8), 2000.

ZAAIJER, H. L.; VRIELINK, H. e KOOT, M. **Early detection of hepatitis B surface antigen and detection of HBsAg mutants: a comparison of five assays.** *Vox Sang*, 81, 2001.

ZACKIEWICZ, M. A. **Definição de Prioridades de Pesquisa a Partir da Abordagem de Technological Foresight.** *Dissertação de Mestrado.* DPCT/Unicamp, 2000

ZANETTI, A. R.; TANZI, E.; MANZILLO, G.; MAIO, G.; SBREGLIA, C. e CAPORASO, N. et al. **Hepatitis B variant in Europe.** *Lancet*, 2(8620), 1988.

ZUCKERMAN, A. J. **Hepatitis B.** *In Medical Microbiology*, 4th ed, Gavelston: Samuel Baron, 1996.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TÉCNICAS DE SNPS – *SINGLE NUCLEOTIDE POLIMORPHISMS* (POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO)

Diferentes versões de uma certa seqüência de DNA em um determinado local cromossômico (locus) são chamados de alelos. A coexistência de alelos múltiplos em um locus é chamada de polimorfismo genético. Qualquer sítio no qual existam alelos múltiplos como componentes estáveis da população é, por definição, polimórfico. A base para o polimorfismo entre os alelos são as diferentes mutações que podem ocorrer na seqüência de DNA. As alterações em um locus incluem aquelas que mudam a seqüência de DNA, mas não mudam a seqüência da proteína, aquelas que mudam a seqüência da proteína sem mudar a sua função, aquelas que criam proteínas com diferentes atividades e aquelas que criam proteínas mutantes que não são funcionais.

Uma população pode ter um polimorfismo extensivo em nível de genótipo. Muitas variantes de seqüência diferentes podem existir em um determinado locus; algumas delas são evidentes, porque afetam o fenótipo, mas outras estão ocultas, porque não têm efeito visível.

O tipo mais comum de variação genética é o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP - pronuncia-se "snip"), que consiste em uma diferença em uma única base de uma dada sequência de DNA (Figura 62).

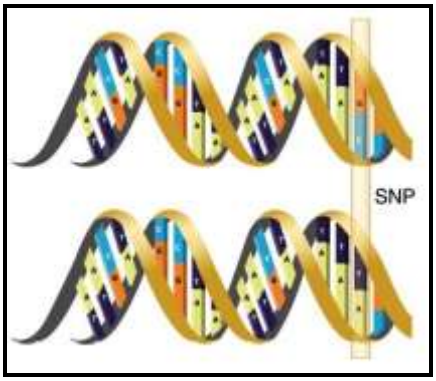


Figura 62: Desenho esquemático ilustrando o polimorfismo de nucleotídeo único. Fonte: http://www.mdsupport.org/library/genetics.html.

Existem várias técnicas para a determinação de SNPs. Não é objetivo deste trabalho detalhar cada uma delas, mas apenas citá-las, para permitir ao leitor recuperar informações mais detalhadas. Diversas estratégias moleculares podem ser empregadas na análise de SNPs. No Quadro 9, são apresentadas as principais metodologias.

MÉTODO	**REFERÊNCIA**
MASDA	Shuber et al. (1997)
Whitehead–Affymetrix SNP microarray	D.G. Wang et al. (pers. comm.)
Taqman	Livak et al. (1995)
Molecular beacons	Tyagi et al. (1998)
MADGE	Day and Humphries (1994)
Allele-specific PCR	Liu et al. (1997)
OLA	Samiotaki et al. (1994); Tobe et al. (1996)
OLA multiplex gel	Grossman et al. (1994); Day et al. (1995)
DOL	Chen et al. (1998)
Solid-phase minisequencing	Syvänen et al. (1993)
Minisequencing on array	Shumaker et al. (1996); Pastinen et al. (1997)
Minisequencing multiplex gel	Pastinen et al. (1996)
Minisequencing with FRET	Chen et al. (1997)
Pyrominisequencing	P. Nyre´n and M. Ronaghi (pers. comm.)

Quadro 9: Métodos para análise de SNPs – Polimorfismos de nucleotídeo único. Adaptado de (Landgreen, 1998)

APÊNDICE B – TÉCNICA DE MICROARRANJOS LÍQUIDOS

Os microarranjos líquidos se utilizam de minúsculas esferas (bilhas) de poliestireno, revestidas por dois tipos de moléculas fluorescentes que, quando excitadas por um laser, são capazes de emitir dois sinais distintos. Um sinal identifica qual a doença pesquisada e o outro sinal aponta se a amostra é reagente para a doença ou não. O teste possibilita a detecção de um conjunto de patógenos em uma única amostra (Marques, F., 2009) (Figura 63).

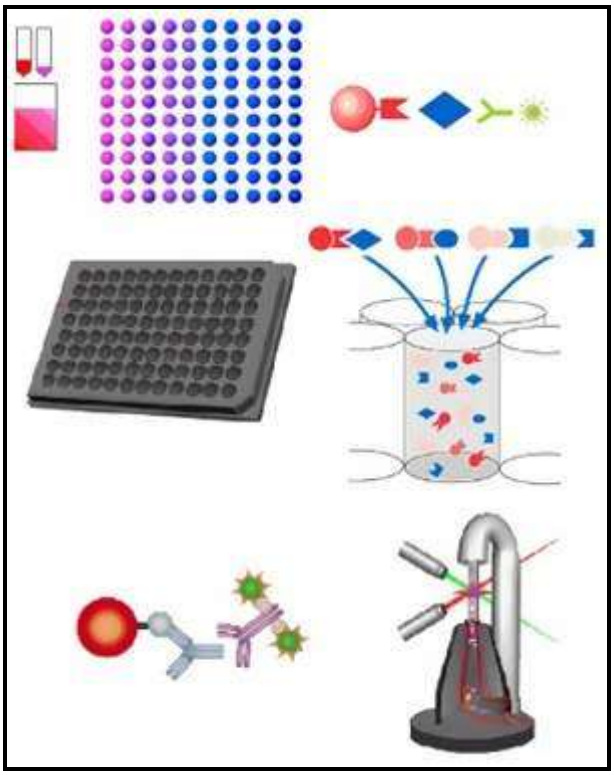


Figura 63: Representação esquemática da ligação de moléculas às microesferas, da obtenção de diferentes fluorescências nas microesferas e de sua avaliação simultânea em microarranjos líquidos. Fonte: MARQUES, 2009. Acessível em: http://www.fiocruz.br/ccs/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=2727&sid=9.

No microarranjo, cada tipo de microesfera, um para cada doença investigada, tem uma cor específica e pode ser revestida com proteínas ou material genético de um determinado patógeno – vírus, bactérias, dentre outros. Dessa forma, como pode haver, em um único ensaio, até 100 tipos de microesferas (de 100 cores distintas), o sistema pode testar até 100

patógenos diferentes de uma só vez – cada tipo (ou cor) de microesfera correspondendo a um determinado patógeno. O ensaio é realizado em uma microplaca de 100 poços. Em cada poço da microplaca, as microesferas se misturam com o soro de um indivíduo diferente. Isso significa que até 100 pessoas podem ser testadas por vez, para até 100 marcadores cada uma – tudo isso simultaneamente (Marques, F., 2009).

Se um indivíduo foi infectado por um ou mais patógenos, seu soro apresenta anticorpos contra tais patógenos. Os anticorpos, então, reconhecem e se ligam às proteínas dos patógenos encontradas na superfície das respectivas microesferas, formando complexos anticorpo+microesfera. Em seguida, uma terceira classe de molécula é adicionada ao poço: sua função é reconhecer e se ligar aos complexos anticorpo+microesfera – a ligação desta terceira molécula caracteriza uma microesfera como positiva (Marques, F., 2009).

Por fim, todas as microesferas de cada poço são analisadas por um equipamento que emite dois tipos de raios laser: o primeiro identifica o tipo (ou a cor) da microesfera, enquanto o segundo verifica se ela é positiva (contém o anticorpo e, portanto, houve infecção) ou negativa (não contém o anticorpo e, portanto, não houve infecção). Uma quantidade significativa de microesferas positivas de um ou mais tipos num poço significa que aquele indivíduo foi infectado pelos patógenos correspondentes (Marques, F., 2009).

A descrição do método e de seus mecanismos microscópicos é difícil, mas todo esse processo de diagnóstico demora apenas cerca de meia hora. Num primeiro momento, os pesquisadores estão estudando o uso do microarranjo líquido para o desenvolvimento de multitestes diagnósticos para programas do Ministério da Saúde. O estudo já ultrapassou a etapa de bancada de laboratório, já tendo obtido a prova de conceito. Atualmente, está em fase de desenvolvimento de protótipo, incluindo sua automação (Cruz, B e Lourenço, P.; Hemobrás).

Este projeto surge como desdobramento de uma importante iniciativa de nacionalização de insumos e testes para diagnóstico liderada pelo Ministério da Saúde, por meio da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Para atingir este objetivo, diferentes instituições de ciência e tecnologia se uniram para nacionalizar a produção de testes para diagnóstico e também para investir no desenvolvimento de novos produtos, com base em plataformas de vanguarda neste campo (Cruz, B e Lourenço, P.; Hemobrás).

A HEMOBRÁS - através de parceria com a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos e Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde, com o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Biomanguinhos) e Instituto Carlos Chagas (ICC) da Fundação Oswaldo Cruz, com o Instituto de Tecnologia do Paraná (Tecpar) e com o Instituto de Biologia Molecular do Paraná (IBMP) está desenvolvendo um produto com base nessa plataforma tecnológica, com o propósito de atender à demanda dos serviços de hemoterapia da rede pública brasileira (Cruz, B e Lourenço, P.; Hemobrás).

Em relação aos testes utilizados hoje, os microarranjos apresentam enorme vantagem, pois demandam menor volume de amostras, possibilitam cobertura maior de doenças simultaneamente e aumento da sensibilidade e especificidade da análise (Cruz, B e Lourenço, P.; Hemobrás).

Com a produção desse teste será possível padronizar um arranjo contendo os marcadores hemoterápicos previstos em lei para os testes realizados em serviços de hemoterapia, sendo eles: HBV, HCV, HIV, HTLV, sífilis e doença de Chagas (Cruz, B e Lourenço, P.; Hemobrás).

APÊNDICE C – RESUMO GERAL DOS RESULTADOS OBTIDOS NA SEÇÃO 6.3.

PRODUTO	TIPO DE ENSAIO	FABRICANTE	PAÍS	REGISTRO	EXPIRA EM
ABBOTT REALTIME HBV AMPLIFICATION REAGENT KIT - ABBOTT REALTIME HBV KIT REAGENTE DE AMPLIFICAÇÃO	MOLECULAR	ABBOTT GMBH & CO. KG	ALEMANHA	80146501582	13/05/2014
ADVIA CENTAUR HBsAg	IMUNOLÓGICO	SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC	ESTADOS UNIDOS	10345160623	23/07/2012
ARCHITECT HBsAg REAGENTS	IMUNOLÓGICO	ABBOTT IRELAND E ABBOTT GMBH	ALEMANHA E IRLANDA	10055311115	24/04/2012
AxSYM HBsAg (V2) REAGENTS	IMUNOLÓGICO	ABBOTT GMBH & CO. KG	ALEMANHA	10055310784	11/08/2013
AxSYM HBsAg Confirmatory / AxSYM HBsAg Confirmatório	IMUNOLÓGICO	ABBOTT GMBH & CO. KG	ALEMANHA	10055310298	05/03/2011
Bioelisa HBsAg 3.0	IMUNOLÓGICO	BIOKIT S/A	ESPANHA	80003610192	03/11/2013
BIOLISA - HBSAG	IMUNOLÓGICO	QUIBASA QUÍMICA BÁSICA LTDA	BRASIL	10269360197	13/09/2015
COBAS AMPLICOR HBV MONITOR TEST	MOLECULAR	ROCHE MOLECULAR SYSTEMS INC.	ESTADOS UNIDOS	10287410635	16/07/2012
COBAS AMPLIPREP/COBAS TAQMAN HBV	MOLECULAR	ROCHE MOLECULAR SYSTEMS INC.	ESTADOS UNIDOS	10287410731	30/06/2013

COBAS AMPLISCREEN HBV TEST	MOLECULAR	ROCHE MOLECULAR SYSTEMS INC.	ESTADOS UNIDOS	10287410732	30/06/2013
COBAS TAQMAN HBV TEST	MOLECULAR	ROCHE MOLECULAR SYSTEMS INC.	ESTADOS UNIDOS	10287410636	16/07/2012
EIAgen HBsAg	IMUNOLÓGICO	ADALTIS S.R.L.	ITÁLIA	10387650086	09/07/2012
Elecsys HBsAg	IMUNOLÓGICO	ROCHE DIAGNOSTICS GMBH	ALEMANHA	10287410836	14/010/2014
ELECSYS HBSAG II	IMUNOLÓGICO	ROCHE DIAGNOSTICS GMBH	ALEMANHA	10287410744	21/07/2013
ELECSYS HBSAG TESTE CONFIRMATORIO	IMUNOLÓGICO	ROCHE DIAGNOSTICS GMBH	ALEMANHA	10287410358	24/09/2014
Enzygnost HBsAg 6.0	IMUNOLÓGICO	SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS PRODUCTS GMBH	ALEMANHA	10345161733	10/05/2015
ETI-MAK-4 TESTE IMUNOENZIMATICO DE HBsAg	IMUNOLÓGICO	DIASORIN S.P.A.	ITÁLIA	10339840146	13/11/2012
HBsAg	IMUNOLÓGICO	HUMAN GMBH	ALEMANHA	10303460116	15/03/2015
HBsAg	IMUNOLÓGICO	DOLES REAGENTES E EQUIPAMENTOS PARA LABS LTDA	BRASIL	10231810107	25/05/2015
HBSAG	IMUNOLÓGICO	LABTEST DIAGNOSTICA SA	BRASIL	10009010152	01/10/2012

HBsAG	IMUNOLÓGICO	ACON BIOTECH (HANGZHOU) CO., LTD	CHINA	10402200081	01/02/2015
HBsAG	IMUNOLÓGICO	M.B.S. S.R.L.	ITÁLIA	80213250386	30/11/2014
HBsAg - EIC	IMUNOLÓGICO	GOLD ANALISA DIAGNÓSTICA LTDA	BRASIL	80022230166	27/07/2014
HBsAg CONFIRMATION	IMUNOLÓGICO	DIA.PRO DIAGNOSTIC BIOPROBES S.R.L.	ITÁLIA	80345000112	15/06/2014
HBsAg CONFIRMATORIO IMMULITE	IMUNOLÓGICO	SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS PRODUCTS LIMITED E SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC	REINO UNIDO E ESTADOS UNIDOS	10345161107	06/07/2014
HBsAG ELISA BIOEASY	IMUNOLÓGICO	ACON BIOTECH (HANGZHOU) CO LTD	CHINA	10374660115	16/02/2014
HBsAg ELISA Kit	IMUNOLÓGICO	AUTOBIO DIAGNOSTICS CO., LTD	CHINA	80213250388	28/12/2014
HBsAg IMMULITE / IMMULITE 1000	IMUNOLÓGICO	SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS PRODUCTS LIMITED E SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC	REINO UNIDO E ESTADOS UNIDOS	10345161105	06/07/2014
HBsAg IMMULITE 2000	IMUNOLÓGICO	DIAGNOSTIC PRODUCTS CORPORATION	ESTADOS UNIDOS	10071770434	05/02/2013
HBsAg ONE	IMUNOLÓGICO	DIA.PRO DIAGNOSTIC BIOPROBES S.R.L.	ITÁLIA	80345000058	19/05/2013
HBsAg ONE	IMUNOLÓGICO	RADIM SPA	ITÁLIA	80103990077	02/07/2012

HEPANOSTIKA HBSAG ULTRA	IMUNOLÓGICO	BIOMERIEUX S A	FRANÇA	10158120583	02/01/2012
HEPANOSTIKA HBSAG ULTRA CONFIRMATORY	IMUNOLÓGICO	BIOMERIEUX BV	HOLANDA	10158120612	10/11/2013
Hepatitis B (HBsAg) ELISA	IMUNOLÓGICO	WIENER LABORATORIOS S.A.I.C.	ARGENTINA	10268590188	26/06/2011
IMMULITE 2000 HBsAg	IMUNOLÓGICO	SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS PRODUCTS LIMITED E SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC	REINO UNIDO E ESTADOS UNIDOS	10345161625	28/09/2014
IMMUNOCOMB II HBsAg	IMUNOLÓGICO	ORGENICS LTD	ISRAEL	80195040075	25/02/2014
IMMUNOCOMB II HBsAg 90	IMUNOLÓGICO	ORGENICS LTD	ISRAEL	80195040076	25/02/2014
IMUNO-RAPIDO HBsAg	IMUNOLÓGICO	WAMA PRODUTOS PARA LABORATORIO LTDA	BRASIL	10310030063	19/03/2016
Imunoscreen HBSAG SS	IMUNOLÓGICO	MBIOLOG DIAGNOSTICOS LTDA	BRASIL	80047580147	15/03/2015
KIT CONFIRMATORIO IMUNODIAGNOSTICO VITROS* PARA HBsAg	IMUNOLÓGICO	ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS	REINO UNIDO	10132590632	23/10/2011
KIT DE CONFIRMAÇÃO IMUNODIAGNÓSTICO VITROS* PARA HBsAg ES	IMUNOLÓGICO	ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS	REINO UNIDO	80145901204	27/07/2014

KIT DE REAGENTE IMUNODIAGNÓSTICO VITROS* PARA HBsAg ES	IMUNOLÓGICO	ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS	REINO UNIDO	80145901202	27/07/2014
KIT EIAgen HbsAg	IMUNOLÓGICO	ADALTIS S.R.L.	ITÁLIA	80213250308	25/02/2014
LIAISON HBsAg	IMUNOLÓGICO	DIASORIN S.P.A.	ITÁLIA	10339840211	12/09/2015
LIAISON HBsAg CONFIRMATORY TEST	IMUNOLÓGICO	DIASORIN S.P.A.	ITÁLIA	10339840212	19/09/2015
MONOLISA HBsAg PLUS	IMUNOLÓGICO	BIO RAD LABORATORIES	FRANÇA	80020690095	16/08/2007
MUREX HBsAg	IMUNOLÓGICO	MUREX BIOTECH LTDA	REINO UNIDO	10055310886	11/08/2014
PROCLEIX ULTRIO ASSAY - HIV-1/HBV/HCV	MOLECULAR	GEN-PROBE INCORPORATED	ESTADOS UNIDOS	10162410461	10/05/2015
ProdInfect MicroWell ELISA HBsAg	IMUNOLÓGICO	DIAGNOSTIC AUTOMATION/CORTEZ DIAGNOSTIC, INC	ESTADOS UNIDOS	80242750079	23/06/2015
Q-PREVEN HBsAg – DBS	IMUNOLÓGICO	SYMBIOSIS DIAGNOSTICA LTDA	BRASIL	80105220077	30/07/2015
SD HBSAG ELISA 3.0	IMUNOLÓGICO	STANDARD DIAGNOSTICS INC.	CORÉIA DO SUL	80313040032	30/06/2013
SURASE B-96 (TNB) (HBSAG)	IMUNOLÓGICO	GENERAL BIOLOGICAL CORP.	CHINA	10387650111	11/02/2013

VERSANT HBV DNA 3.0 Assay (bDNA)	MOLECULAR	SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC	ESTADOS UNIDOS	10345160088	02/10/2012
VIDAS HBsAg ULTRA (HBS)	IMUNOLÓGICO	BIOMERIEUX S A	FRANÇA	10158120524	22/09/2014
VIDAS HBSAG ULTRA CONFIRMATION	IMUNOLÓGICO	BIOMERIEUX S A	FRANÇA	10158120541	27/04/2015
VIKIA HBSAG	IMUNOLÓGICO	BIOMERIEUX BRASIL S/A	BRASIL	10158120579	30/10/2011

Quadro 10: Panorama geral dos resultados do levantamento de kits diagnósticos disponíveis no mercado brasileiro a partir do site da ANVISA.

APÊNDICE D – RESUMO GERAL DOS RESULTADOS OBTIDOS NA SEÇÃO 6.5.

TÍTULO	ESCOPO	TIPO	INFORMAÇÃO CIENTÍFICA	ABORDA GENÓTIPOS
An alternative purification protocol for producing hepatitis B virus X antigen on a preparative scale in Escherichia coli.	AMPLO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Clinical applications of the enzyme labeled antibody method. Immunoperoxidase methods in diagnostic histopathology.	AMPLO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Sensitivities of four new commercial hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) assays in detection of HBsAg mutant forms.	AMPLO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Clinical relevance of viral dynamics and genotypes in hepatitis B virus.	AMPLO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Molecular beacons as diagnostic tools: technology and applications.	AMPLO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Origin and utility of the reverse dot-blot.	AMPLO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Quality control in nucleic acid testing--where do we stand?	AMPLO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Experience with PCR screening.	AMPLO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Profile of the circulating DNA in apparently healthy individuals.	AMPLO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Analytical and clinical performance evaluation of the cobas TaqScreen MPX Test for use on the cobas s 201 system.	AMPLO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
A standardized framework for accurate, high-throughput genotyping of recombinant and non-recombinant viral sequences.	AMPLO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Analytical and clinical sensitivity of the Procleix Ultrio HIV-1/HCV/HBV assay in samples with a low viral load.	AMPLO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Prevalence, risk factors and genotype distribution of HCV and HBV infection in the tribal population: a community based study in south India.A1:H377	AMPLO	BÁSICA	AMBOS	NÃO
[Microbiological diagnosis of viral hepatitis].	AMPLO	BÁSICA	AMBOS	NÃO
Surveillance of the genetic variation in incident HIV, HCV, and HBV infections in blood and plasma donors: implications	AMPLO	BÁSICA	AMBOS	NÃO

for blood safety, diagnostics, treatment, and molecular epidemiology.				
[Diagnosis of Hepatitis B and C: current aspects].	AMPLO	BÁSICA	AMBOS	NÃO
[Progress in hepatitis diagnosis].	AMPLO	BÁSICA	AMBOS	NÃO
Current issues in the diagnosis of hepatitis B and C virus infections.	AMPLO	BÁSICA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
[Laboratory diagnosis of viral hepatitis B and C].	AMPLO	BÁSICA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Mutation detection in DNA oligonucleotides based on a Guanine quenching method coupled with enzymatic digestion of single-stranded DNA.	AMPLO	BÁSICA	MOLECULAR	NÃO
[Genetic diagnosis of hepatitis B and C].	AMPLO	BÁSICA	MOLECULAR	NÃO
[Molecular diagnosis of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection].	AMPLO	BÁSICA	MOLECULAR	NÃO
The use of molecular assays in the management of viral hepatitis.	AMPLO	BÁSICA	MOLECULAR	NÃO
[Molecular diagnosis of hepatitis C and hepatitis B infection].	AMPLO	BÁSICA	MOLECULAR	NÃO
New nucleic acid diagnostic tests in viral hepatitis.	AMPLO	BÁSICA	MOLECULAR	NÃO
[Utility of molecular biology in the microbiological diagnosis of viral hepatitides].	AMPLO	BÁSICA	MOLECULAR	NÃO
Detection of blood-transmissible agents: can screening be miniaturized?	AMPLO	BÁSICA	MUTANTES	NÃO
Hepatitis B virus genotypes and HBsAg subtypes in refugees and injection drug users in the United States determined by LiPA and monoclonal EIA.	FOCADO	APLICADA	AMBOS	NÃO
Hepatitis B virus markers in anti-HBc only positive individuals.	FOCADO	APLICADA	AMBOS	NÃO
The prevalence of surface antigen variants of hepatitis B virus in Papua New Guinea, South Africa, and Sardinia.	FOCADO	APLICADA	AMBOS	NÃO
Evaluation of sensitivity for wild type and mutant forms of hepatitis B surface antigen by four commercial HBsAg assays.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
A 'first loop' linear epitope accessible on native hepatitis B surface antigen that persists in the face of 'second loop'	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO

immune escape.				
Localization of hepatitis B surface antigen epitopes present on variants and specifically recognised by anti-hepatitis B surface antigen monoclonal antibodies.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
DNA-designed avian IgY antibodies: novel tools for research, diagnostics and therapy.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
A novel immunoassay for PreS1 and/or core-related antigens for detection of HBsAg variants.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
European collaborative evaluation of the Enzygnost HBsAg 6.0 assay: performance on hepatitis B virus surface antigen variants.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Early detection of hepatitis B surface antigen and detection of HBsAg mutants: a comparison of five assays.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Reactivity of genotypically distinct hepatitis B virus surface antigens in 10 commercial diagnostic kits available in Japan.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Evaluation of a new automated assay for hepatitis B surface antigen (HBsAg) detection VIDAS HBsAg Ultra.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Evaluation of two new automated assays for hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) detection: IMMULITE HBsAg and IMMULITE 2000 HBsAg.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
[Evaluation of seven immunological assay reagents for hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) in the sensitivity and the detection of HBsAg mutants].	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Cloning and expression of surface antigens from occult chronic hepatitis B virus infections and their recognition by commercial detection assays.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Mutation of the 'a' determinant of HBsAg with discordant HBsAg diagnostic kits.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Performance of ELISA HBsAg Test Kits with Use of the Different Types of Panels Containing HBsAg.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
[Determination of the hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) by immunoenzyme analysis].	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Immunoassay detection of hepatitis B surface antigen mutants.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO

HBsAg diagnostic kits in the detection of hepatitis B virus mutation within 'a' determinant.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Improved detection of hepatitis B virus surface antigen by a new rapid automated assay.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Frequency of hepatitis B virus 'a' determinant variants in unselected Spanish chronic carriers.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Reactivity of 13 in vitro expressed hepatitis B surface antigen variants in 7 commercial diagnostic assays.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Sensitivity and specificity of Czechoslovak ELISA HBsAg Sevac tests: comparison with other third-generation tests and counter-immunoelectrophoresis.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
[Evaluation of hepatitis B virus genotyping EIA kit].	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
[Assessment of sensitivity of commercial test-systems for HBsAg immunodetection according to their ability to detect HBsAg-mutants of hepatitis B virus].	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Evaluation of 10 commercial diagnostic kits for in vitro expressed hepatitis B virus (HBV) surface antigens encoded by HBV of genotypes A to H.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
The analytic sensitivity and mutant detection capability of six hepatitis B surface antigen assays.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Multicenter study of a new fully automated HBsAg screening assay with enhanced sensitivity for the detection of HBV mutants.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
[Establishment of a new combined enzyme immunoassay for detection of HBV preS1 and core antigens and the consistency with HBV DNA test].	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Establishment of an HBsAg mixed titer performance panel and HBsAg working standard for quality control of HBsAg diagnostic kits in Korea.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
[Comparison of nine different qualitative HBsAg assay kits].	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Multicentre evaluation of the Elecsys hepatitis B surface antigen II assay for detection of HBsAg in comparison with other commercially available assays.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO

Efficacy of serologic marker screening in identifying hepatitis B virus infection in organ, tissue, and cell donors.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Evaluation of 17 CE-marked HBsAg assays with respect to clinical sensitivity, analytical sensitivity, and hepatitis B virus mutant detection.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Comparison of the technical and clinical performance of the Elecsys HBsAg II assay with the Architect, AxSym, and Advia Centaur HBsAg screening assays.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
[Evaluation of high-sensitivity HBsAg quantitative assay for HBV genotype].	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Improved detection of natural hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) mutants by a new version of the VITROS HBsAg assay.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
[Comparison study with enzyme immunoassay and chemiluminescence immunoassay for hepatitis B virus surface antigen detection].	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Performance evaluation of 70 hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) assays from around the world by a geographically diverse panel with an array of HBV genotypes and HBsAg subtypes.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Detection of HBsAg mutants in a population with a low prevalence of hepatitis B virus infection.	FOCADO	APLICADA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Comparison of reverse hybridization, microarray, and sequence analysis for genotyping hepatitis B virus.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Sensitive detection of HBsAg mutants by a gap ligase chain reaction assay.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Automated multiplex assay system for simultaneous detection of hepatitis B virus DNA, hepatitis C virus RNA, and human immunodeficiency virus type 1 RNA.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Real time TaqMan PCR detection and quantitation of HBV genotypes A-G with the use of an internal quantitation standard.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Rapid detection and quantitation of hepatitis B virus DNA by real-time PCR using a new fluorescent (FRET) detection	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO

system.				
Detection of PCR products using self-reporting duplex mutation primers.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Several concerns about the primer design in the universal molecular beacon real-time PCR assay and its application in HBV DNA detection.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
A genotype-independent real-time PCR assay for quantification of hepatitis B virus DNA.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Detection of YMDD motif mutants by oligonucleotide chips in lamivudine-untreated patients with chronic hepatitis B virus infection.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Universal primers for real-time amplification of DNA from all known Orthohepadnavirus species.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Transmission of hepatitis B from hepatitis-B-seronegative subjects.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Detection of single-base mutations by fluorogenic ribonuclease protection assay.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Hepatitis B virus DNA quantitation and detection of core promoter, precore and polymerase mutations in chronic hepatitis B: evaluation and clinical usefulness of three new commercial assays.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Quantitation of hepatitis B virus DNA by real-time PCR using internal amplification control and dual TaqMan MGB probes.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Evaluation of the COBAS AmpliPrep-total nucleic acid isolation-COBAS TaqMan hepatitis B virus (HBV) quantitative test and comparison to the VERSANT HBV DNA 3.0 assay.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Evaluation of a new molecular assay for detection of human immunodeficiency virus type 1 RNA, hepatitis C virus RNA, and hepatitis B virus DNA.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Assessment of the target-capture PCR hepatitis B virus (HBV) DNA quantitative assay and comparison with commercial HBV DNA quantitative assays.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO

Limitations and improvements of the quantiplex branched-DNA assay in Hepatitis B virus-infected patients receiving lamivudine.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Fully automated quantitation of hepatitis B virus (HBV) DNA in human plasma by the COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan system.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Multicenter performance evaluation of a transcription-mediated amplification assay for screening of human immunodeficiency virus-1 RNA, hepatitis C virus RNA, and hepatitis B virus DNA in blood donations.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Evaluation of COBAS AmpliPrep nucleic acid extraction in conjunction with COBAS AmpliScreen HBV DNA, HCV RNA and HIV-1 RNA amplification and detection.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
A multicenter study evaluation of the digene hybrid capture II signal amplification technique for detection of hepatitis B virus DNA in serum samples and testing of EUROHEP standards.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
A novel accurate ACRS-PCR method with a digestion internal control for identification of wild type and YMDD mutants of hepatitis B virus strains.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Novel method for genotyping hepatitis B virus on the basis of TaqMan real-time PCR.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Multiplex locked nucleic acid probes for analysis of hepatitis B virus mutants using real-time PCR.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
The efficacy of individual-donation and minipool testing to detect low-level hepatitis B virus DNA in Taiwan.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Single-step real-time PCR to quantify hepatitis B virus and distinguish genotype D from non-D genotypes.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Nuclease-resistant double-stranded DNA controls or standards for hepatitis B virus nucleic acid amplification assays.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Performance of sequence analysis, INNO-LiPA line probe assays and AFFIGENE assays in the detection of hepatitis B virus polymerase and precore/core promoter mutations.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Real-time PCR quantitation of hepatitis B virus total DNA and covalently closed circular DNA in peripheral blood	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO

mononuclear cells from hepatitis B virus-infected patients.				
European multicenter evaluation of high-density DNA probe arrays for detection of hepatitis B virus resistance mutations and identification of genotypes.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Determination of hepatitis B virus genotype by flow-through reverse dot blot.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Real-time PCR assay for detection and quantification of hepatitis B virus genotypes A to G.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Peptide nucleic acid array for detection of point mutations in hepatitis B virus associated with antiviral resistance.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Hepatitis B virus (HBV) genotype determination by the COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HBV Test, v2.0 in serum and plasma matrices.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Comparison of Versant HBV DNA 3.0 and COBAS AmpliPrep-COBAS TaqMan assays for hepatitis B DNA quantitation: Possible clinical implications.	FOCADO	APLICADA	MOLECULAR	NÃO
Robust hepatitis B virus genotyping by mass spectrometry.	FOCADO	APLICADA	OUTRA TECNOLOGIA	NÃO
Hepatitis B surface antigen variant with multiple mutations in the a determinant in an agammaglobulinemic patient.	FOCADO	BÁSICA	AMBOS	NÃO
Hepatitis B virus escape mutants: 'pushing the envelope' of chronic hepatitis B virus infection.	FOCADO	BÁSICA	AMBOS	NÃO
Molecular characterization of envelope antigenic variants of hepatitis B virus from Spain.	FOCADO	BÁSICA	AMBOS	NÃO
Comparison of currently available assays for detection of hepatitis B virus DNA in the routine diagnostic laboratory.	FOCADO	BÁSICA	AMBOS	NÃO
HBV virological assessment.	FOCADO	BÁSICA	AMBOS	NÃO
Clinical implications of hepatitis B virus envelope protein variation.	FOCADO	BÁSICA	AMBOS	NÃO
Hepatitis B today: clinical and diagnostic overview.	FOCADO	BÁSICA	AMBOS	NÃO
Molecular variants of hepatitis B virus.	FOCADO	BÁSICA	AMBOS	NÃO
Unusual naturally occurring humoral and cellular mutated epitopes of hepatitis B virus in a chronically infected argentine	FOCADO	BÁSICA	GENÓTIPOS	A

patient with anti-HBs antibodies.				
Geographic distribution, virologic and clinical characteristics of hepatitis B virus genotypes in China.	FOCADO	BÁSICA	GENÓTIPOS	A - D
Common genotypes of hepatitis B virus.	FOCADO	BÁSICA	GENÓTIPOS	A - D
Genetic variability of the S gene of hepatitis B virus: clinical and diagnostic impact.	FOCADO	BÁSICA	GENÓTIPOS	A - H
Genotype, phylogenetic analysis, and transmission pattern of occult hepatitis B virus (HBV) infection in families of asymptomatic HBsAg carriers.	FOCADO	BÁSICA	GENÓTIPOS	A, C e D
Expression of Hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) from genotypes A, D and F and influence of amino acid variations related or not to genotypes on HBsAg detection.	FOCADO	BÁSICA	GENÓTIPOS	A, D e F
Molecular characteristics of occult hepatitis B virus from blood donors in southeast China.	FOCADO	BÁSICA	GENÓTIPOS	C
Characterization of hepatitis B surface antigen strains circulating in the Kingdom of Cambodia.	FOCADO	BÁSICA	GENÓTIPOS	C e B
[Determination of hepatitis B virus genotypes by DNA sequence analysis in patients from Ankara, Turkey].	FOCADO	BÁSICA	GENÓTIPOS	D
Characterization of a novel hepatitis B virus mutant: demonstration of mutation-induced hepatitis B virus surface antigen group specific 'a' determinant conformation change and its application in diagnostic assays.	FOCADO	BÁSICA	GENÓTIPOS	D
Naturally occurring MHR variants in Turkish patients infected with hepatitis B virus.	FOCADO	BÁSICA	GENÓTIPOS	D
Prevalent HBV genotypes and subtypes in a South Indian population.	FOCADO	BÁSICA	GENÓTIPOS	D PRINCIPALMENTE
Hepatitis B virus genotype E surface antigen detection with different immunoassays and diagnostic impact of mutations in the preS/S gene.	FOCADO	BÁSICA	GENÓTIPOS	E
Diagnostic impact of the genetic variability of the hepatitis B virus surface antigen gene.	FOCADO	BÁSICA	GENÓTIPOS	F
A unique amino acid substitution, L215Q, in the hepatitis B	FOCADO	BÁSICA	GENÓTIPOS	F

virus small envelope protein of a genotype F isolate that inhibits secretion of hepatitis B virus subviral particles.				
Molecular and phylogenetic analyses suggest an additional hepatitis B virus genotype 'I'.	FOCADO	BÁSICA	GENÓTIPOS	I
Distribution of hepatitis B virus (HBV) genotypes among HBV carriers in Isparta.	FOCADO	BÁSICA	GENÓTIPOS	GERAL
Distribution of hepatitis B virus genotypes among American blood donors determined with a PreS2 epitope enzyme-linked immunosorbent assay kit.	FOCADO	BÁSICA	GENÓTIPOS	GERAL
Hepatitis B virus genotypes identified by a Line Probe Assay (LiPA) among chronic carriers from Spain.	FOCADO	BÁSICA	GENÓTIPOS	GERAL
Recent developments in the diagnosis and monitoring of HBV infection and role of the genetic variability of the S gene.	FOCADO	BÁSICA	GENÓTIPOS	GERAL
[HBs antigen mutants: prevalence, clinical and diagnostic implications].	FOCADO	BÁSICA	GENÓTIPOS	GERAL
Use of mutator cells as a means for increasing production levels of a recombinant antibody directed against Hepatitis B.	FOCADO	BÁSICA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Determination of HBsAg subtypes in Western Siberian part of Russia.	FOCADO	BÁSICA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
High cytoplasmic expression in E. coli, purification, and in vitro refolding of a single chain Fv antibody fragment against the hepatitis B surface antigen.	FOCADO	BÁSICA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
High genetic variability of the group-specific a-determinant of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) and the corresponding fragment of the viral polymerase in chronic virus carriers lacking detectable HBsAg in serum.	FOCADO	BÁSICA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
New hepatitis B virus mutant form in a blood donor that is undetectable in several hepatitis B surface antigen screening assays.	FOCADO	BÁSICA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Hepatitis B surface antigen escape mutant in a first time blood donor potentially missed by a routine screening assay.	FOCADO	BÁSICA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Mutations of the surface protein of hepatitis B virus.	FOCADO	BÁSICA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
[A study of monoclonal antibodies to HBsAg by a method of	FOCADO	BÁSICA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO

radioimmunoassay with autoradiographic recording of results].				
Identification and characterization of a C(K/R)TC motif as a common epitope present in all subtypes of hepatitis B surface antigen.	FOCADO	BÁSICA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
A hepatitis B virus variant found in the sera of immunised children induces a conformational change in the HBsAg 'a' determinant.	FOCADO	BÁSICA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Toleration of amino acid substitutions within hepatitis B virus envelope protein epitopes established by peptide replacement set analysis. II. Region S(122-136).	FOCADO	BÁSICA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Hepatitis B virus genomes that cannot synthesize pre-S2 proteins occur frequently and as dominant virus populations in chronic carriers in Italy.	FOCADO	BÁSICA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Hepatitis B surface antigen with an excess or deficiency in subtypic determinants in sera from asymptomatic carriers in Japan.	FOCADO	BÁSICA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Detecting hepatitis B surface antigen mutants.	FOCADO	BÁSICA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus.	FOCADO	BÁSICA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
[Atypical profile of markers of hepatitis B and vaccination].	FOCADO	BÁSICA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Quantification of HBsAg: Basic virology for clinical practice.	FOCADO	BÁSICA	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO
Genomic mutations with amino acid substitutions of circulating hepatitis B virus found in non-B, non-C patients with hepatocellular carcinoma.	FOCADO	BÁSICA	MOLECULAR	NÃO
'Silent' hepatitis B virus mutants are responsible for non-A, non-B, non-C, non-D, non-E hepatitis.	FOCADO	BÁSICA	MOLECULAR	NÃO
Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Spain: identification of viral genotypes and prediction of antigenic subtypes by limited sequencing.	FOCADO	BÁSICA	MOLECULAR	NÃO
Hepatitis B virus genotypes: comparison of genotyping methods.	FOCADO	BÁSICA	MOLECULAR	NÃO
Use of PCR in resolving diagnostic difficulties potentially caused by genetic variation of hepatitis B virus.	FOCADO	BÁSICA	MOLECULAR	NÃO

Detection of an acute asymptomatic HBsAg negative hepatitis B virus infection in a blood donor by HBV DNA testing.	FOCADO	BÁSICA	MOLECULAR	NÃO
Toward routine diagnosis of hepatitis B virus desoxyribonucleic acid.	FOCADO	BÁSICA	MOLECULAR	NÃO
[Detection of HBV DNA among HBsAg negative children after prevention for mother-to-infant transmission].	FOCADO	BÁSICA	MOLECULAR	NÃO
Molecular testing in the diagnosis and management of chronic hepatitis B.	FOCADO	BÁSICA	MOLECULAR	NÃO
New developments in HBV molecular diagnostics and quantitative serology.	FOCADO	BÁSICA	MOLECULAR	NÃO
Hepatitis B virus genetic diversity.	FOCADO	BÁSICA	MUTANTES	NÃO
Hepatitis B virus genetic diversity and its impact on diagnostic assays.	FOCADO	BÁSICA	MUTANTES	NÃO
[Hepatitis B. The virus, diagnostic techniques, epidemiology, disease and its possible outcomes].	FOCADO	BÁSICA	MUTANTES	NÃO
[Algorithm of serologic screening and assessment of prevalence of serologically meaningful mutations of HBsAg in hepatitis B virus carriers].	FOCADO	BÁSICA	MUTANTES	NÃO
Biological significance of amino acid substitutions in hepatitis B surface antigen (HBsAg) for glycosylation, secretion, antigenicity and immunogenicity of HBsAg and hepatitis B virus replication.	FOCADO	BÁSICA	MUTANTES	NÃO
Hepatitis B caused by a hepatitis B surface antigen escape mutant.	FOCADO	BÁSICA	MUTANTES	NÃO
Immunocompromised patients with HBsAg a determinant mutants: comparison of HBsAg diagnostic assays.	FOCADO	BÁSICA	MUTANTES	NÃO
Surveillance for hepatitis B surface antigen mutants.	FOCADO	BÁSICA	MUTANTES	NÃO
The genetic backbone modulates the phenotype of hepatitis B surface antigen mutants.	FOCADO	BÁSICA	MUTANTES	NÃO
Detection of a premature stop codon in the surface gene of hepatitis B virus from an HBsAg and antiHBc negative blood donor.	FOCADO	BÁSICA	MUTANTES	NÃO
Prediction of conformational changes by single mutation in the	FOCADO	BÁSICA	MUTANTES	NÃO

hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) identified in HBsAg-negative blood donors.				
Monitoring of hepatitis B virus surface antigen escape mutations and concomitantly nucleos(t)ide analog resistance mutations in Turkish patients with chronic hepatitis B.	FOCADO	BÁSICA	MUTANTES	NÃO
Hepatitis B virus mutations associated with antiviral therapy.	FOCADO	BÁSICA	MUTANTES	NÃO
The amino Acid residues at positions 120 to 123 are crucial for the antigenicity of hepatitis B surface antigen.	FOCADO	BÁSICA	MUTANTES	NÃO
Molecular characterization of occult hepatitis B cases in Greek blood donors.	FOCADO	BÁSICA	MUTANTES	NÃO
Differential reactivity of mouse monoclonal anti-HBs antibodies with recombinant mutant HBs antigens.	FOCADO	BÁSICA	MUTANTES	NÃO
[Antigenicity of major hydrophilic region II of hepatitis B virus surface antigen].	FOCADO	BÁSICA	MUTANTES	NÃO
Viral and clinical factors associated with surface gene variants among hepatitis B virus carriers.	FOCADO	BÁSICA	MUTANTES	NÃO
[Analysis of clinical characteristics and S gene mutation of hepatitis B virus (HBV) in patients with hepatitis B surface antigen RIA negative and HBV DNA positive].	FOCADO	BÁSICA	MUTANTES	NÃO
Prevalence of occult hepatitis B virus infection in a general adult population in Korea.	FOCADO	BÁSICA	MUTANTES	NÃO

Quadro 11: Panorama geral dos resultados da busca de artigos científicos a partir da *Pubmed*®.

APÊNDICE E– RESUMO GERAL DOS RESULTADOS OBTIDOS NA SEÇÃO 6.6.

TÍTULO	ESCOPO	TIPO	INFORMAÇÃO TECNOLÓGICA	ABORDA GENÓTIPOS	CIP
Diagnostic kit for simultaneously screening hepatitis B antigen, hepatitis C virus, HIV/HIV p24 antigen and Treponema pallidum, comprises markers comprising colloidal metals, dispersion-type dye, dye-marked microspheres and latex	AMPLO	PRODUTO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	G01N-033/569; G01N-033/571; G01N-033/576
New conjugate comprises fusion protein, antigen part, and optional marker, useful for preparing a diagnostic reagent kit for immunodetection	AMPLO	PRODUTO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	G01N-033/53
New diluent capable of maintaining high stability of enzyme marker comprises buffer solution, protein substrate solution, amino acid solution, sugar solution, additive, and a preservative, useful for preparing in vitro diagnostic	AMPLO	PRODUTO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	G01N-033/50; G01N-033/576; G01N-033/577
Infecting eukaryotic cells with virus to obtain infected cultures, useful for producing vaccines, comprises freeing receptors for lipoproteins and/or lipids at cell surface, from lipoproteins and/or lipids prior to infection	AMPLO	PROCESSO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	C12N-005/10; A61K-009/127; A61K-039/29; C12N-005/00; C12N-005/02; C12N-007/00; C12N-007/01; C12N-007/02; C12Q-001/68; A61K-039/12; A61P-031/12; C12N-005/06; C12Q-001/70; G01N-033/15; G01N-033/50
Use of Bacillus lentus subtilisin 147 to analyze one or more target non-proteinaceous components from a mixture of non-proteinaceous and proteinaceous components derived from a	AMPLO	PROCESSO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	C12N-015/10; C12Q-001/37; C12Q-001/68

biological sample useful e.g. diagnostically					
Use of Bacillus lentus subtilisin 147 to analyze a target non-proteinaceous component from a mixture of non-proteinaceous and proteinaceous components derived from a biological sample useful e.g. diagnostically to detect viruses	AMPLO	PROCESSO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	C12N-015/10; C12Q-001/37; C12Q-001/68; C12N-009/56; G01N-033/68; C12N-009/50; G01N-033/554; C12N-009/54; C12N-015/09; C12R-001:07; C12P-021/06; G01N-033/53; C12N-001/00; C12N-007/00; C12N-009/52
Extracting viral nucleic acid for hybridisation assay - by pptn. with immobilised antibody then breaking viral capsid(s)	AMPLO	PRODUTO/ PROCESSO	DIAGNÓSTICO MOLECULAR	NÃO	C07H-021/00; C12N-007/02; C12P-019/34; C12Q-001/68; G01N-033/56
Composition useful for purifying and detecting nucleic acid for binding to solid surface comprises chaotropic agent, buffering substance and polidocanol	AMPLO	PRODUTO	DIAGNÓSTICO MOLECULAR	NÃO	C12N-015/10; C12Q-001/68; C07H-021/00; C07H-021/04; C12Q-001/70; C12N-001/06; C12P-019/00; C12P-019/34
Simultaneous solid phase immunoassay - for different antigens and/or antibodies using different enzyme labelled detection antibodies, esp. for HIV	AMPLO	PRODUTO/ PROCESSO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	C07K-015/06; G01N-033/54
Detecting antigen or antibody - by incubating sample with support contg. dissociated immune complex then with	AMPLO	PROCESSO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	A61K-039/00; C12Q-001/00;

labelled reactant					G01N-033/54
Qualitative in vitro diagnostic kit for simultaneous detection of anti-HIV antibodies and hepatitis B surface antigens	AMPLO	PRODUTO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	G01N-033/569
Qualitative in vitro diagnostic kit for simultaneous detection of anti-HIV and HCV antibodies and HBsAg antigens	AMPLO	PRODUTO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	G01N-021/78; G01N-033/531
A process of preparing a single-step multi-diagnostic kit for infectious diseases	AMPLO	PROCESSO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	A61B-010/00
Methods and reagent kits for gene-amplification diagnostics involving preparation and RNA preparation methods	AMPLO	PRODUTO/ PROCESSO	DIAGNÓSTICO MOLECULAR	NÃO	A61K-039/12; C12N-015/10; G01N-033/53
Immunochromatographic test strip for determining the presence of analyte in biological sample, includes bibulous strip comprising upstream developer-receiving zone, downstream indicator zone, and sample application zone	AMPLO	PRODUTO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	G01N-033/558
Obtaining or preserving nucleic acids comprises combining bromelain with the test biological sample and extracting nucleic acids from the sample	AMPLO	PROCESSO	DIAGNÓSTICO MOLECULAR	NÃO	C12N-009/99; C12Q-001/68; C12Q-001/70; C12S-003/00; C12S-003/20
Rapid test kit for detection of diseases caused by virus e.g. HIV virus, comprises cellulose filter paper, at least one antigen, staining agent, destaining buffer and absorbent material	AMPLO	PRODUTO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	C12Q-001/70; G01N-033/53
Enzymatic immunological determn. of antigens and antibodies - esp. useful for diagnostic testing for hepatitis or rubella antibodies	AMPLO	PRODUTO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	C12K-001/04; G01N-033/53
Sensitive heterologous diagnostic immunoassay - comprises contacting enzyme-tagged complex containing analyte with ortho-phenylene di:amine and hydrogen peroxide then irradiating	AMPLO	PRODUTO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	C12Q-001/26; G01N-033/53
Kit for autocatalytic amplification of RNA targets	AMPLO	PRODUTO/ PROCESSO	DIAGNÓSTICO MOLECULAR	NÃO	C12P-019/34
Measuring analytes with barrier webs	AMPLO	PRODUTO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	C12Q-001/70; G01N-033/543

Monitoring anti-HBV drug resistance by genetic detection of mutations in DNA polymerase of HBV in patient's sample, involves hybridizing the polynucleic acids of the sample with a probe and detecting the hybrid	AMPLO	PRODUTO	DIAGNÓSTICO MOLECULAR	A e C	C12Q-001/70; C12Q-001/68; C12N-015/09; C12Q-000/00
Producing antibodies in egg yolk, useful for diagnosis and immunotherapy, by immunizing birds with naked DNA	AMPLO	PROCESSO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	A61K-039/395; A61K-048/00; A61P-037/00; C07K-016/02; G01N-033/577; A61P-031/00; A61P-033/00; A61P-035/00; G01N-033/53
Preventing and treating hepatitis viral infection in a mammal, comprises administering nucleic acid molecules that up- or down-regulate in hepatitis B virus infection or polypeptides encoded by the nucleic acid molecules	AMPLO	PROCESSO	IMUNODIAGNÓSTICO/ DIAGNÓSTICO MOLECULAR	NÃO	C12N-000/00; A01N-043/44
Non-pathogenic microorganism for use as a positive control material in nucleic acid amplification detection techniques, comprises irreversibly modified surface proteins and substantially intact nuclear components	AMPLO	PRODUTO	DIAGNÓSTICO MOLECULAR	NÃO	C12Q-001/70; C12N-007/00; C12N-007/01; C12N-007/04; C12N-013/00; C12N-007/06; C12Q-001/68; C12N-001/20; C12Q-001/04; C12N-015/09
Preparing monoclonal antibodies, useful for immunizing or treating infections or cancer, comprises immunizing an animal tolerant to eukaryotic cells with an antigen, and selecting a hybridoma expressing the antibodies	AMPLO	PROCESSO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	A61K-039/395; C07K-016/00; C12N-005/20; C07K-016/44; C12P-021/04; G01N-033/53
Novel crystal of whole antibodies and their fragments, useful for treating cardiovascular, respiratory, inflammatory disease,	AMPLO	PRODUTO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	A61K-039/395; A61K-047/06;

transplant rejection and cancer, and for delivery of therapeutic agents and vaccines					A61K-047/36; A61K-047/38; A61K-047/42; A61P-035/00; C07K-016/00; G01N-033/53; G01N-033/569; A61K-047/30; A61K-047/32; A61K-047/34; A61K-049/00; A61K-051/00; A61P-009/00; A61P-011/00; A61P-029/00; A61P-037/06; A61P-041/00; A61P-043/00; C07K-001/22; A61K-000/00; A61P-000/00; C07K-000/00; G01N-000/00; A61K-009/00; A61K-009/16; A61K-047/10; A61P-037/00; C07K-001/00; G01N-033/68; A61K-031/4353; A61K-031/436; A61K-039/00; G01N-031/00
Determining three analytes in sample by carrying out specific	AMPLO	PROCESSO	DIAGNÓSTICO	NÃO	C12Q-001/68;

binding of analytes to binding partners which are coupled to combinations of labels and are labeled with less different labels than different partners used			MOLECULAR		C12P-019/34; G01N-033/53; G01N-033/566; C12N-015/09
Analyzing polynucleotide sample for target sequences, by contacting sample with first signal probe, first quencher and second signal probes, monitoring signals of probes, determining presence or absence of target sequences in sample	AMPLO	PRODUTO	DIAGNÓSTICO MOLECULAR	NÃO	C12N-000/00; C12Q-001/68; C12N-015/09
Detecting presence of target polynucleotide comprises comparing the rate of change in the optical property of a dye in a mixture to the optical property of the dye in a similar mixture containing a polynucleotide/nucleic acid analog	AMPLO	PROCESSO	DIAGNÓSTICO MOLECULAR	NÃO	C12Q-000/00; C12Q-001/00; C12Q-001/68; C12Q-000/00000; C12N-015/09; G01N-021/77; G01N-021/78
Concentrated and buffered liquid composition useful for amplifying nucleic acids, comprises deoxynucleotide trisphosphate, enzyme, oligonucleotide primer, and fluorescent nucleotide probe, and polyol or polyvinylpyrrolidone	AMPLO	PRODUTO	DIAGNÓSTICO MOLECULAR	NÃO	C12Q-001/68
Non-radial cylindrical microfluidic device for analyzing presence/absence of molecule in fluid sample, comprises sample reservoir having sample input port in fluid connection with detector array(s) comprising reaction chamber and reagent	AMPLO	PRODUTO/ PROCESSO	IMUNODIAGNÓSTICO/ DIAGNÓSTICO MOLECULAR	NÃO	C12M-003/00; C12M-001/34; G01N-033/53
Use of serum comprising a high neutralization titer of polyclonal avian antibodies against a transmittable viral disease for manufacturing a medicament for treating or preventing transmittable viral disease infection in a subject	AMPLO	PROCESSO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	A61K-039/00; A01K-067/027; A61K-039/42; A61P-031/00; A61P-031/12; C07K-016/08; C07K-016/10; G01N-033/531;

					A61P-031/18; A61P-031/20; A61P-037/00; A61P-037/04
New isolated peptides are viral protease activity inhibitors useful for detecting virus in a sample (e.g. mucus, saliva, throat wash, nasal wash, spinal fluid, sputum, urine, semen and sweat) and for treating viral infection	AMPLO	PRODUTO/ PROCESSO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	C12Q-001/70; A61K-038/00; A61K-038/55; A61P-031/00; A61P-031/12; A61P-031/14; A61P-031/16; A61P-031/18; A61P-031/20; A61P-031/22; A61P-043/00; C07K-007/00; C07K-007/06; C07K-007/08; C12N-015/09; C12Q-001/04; C12Q-001/37; A61K-039/00; A61K-039/12; A61K-039/385; C12Q-001/00; G01N-033/53; G01N-033/536; G01N-033/542; A61K-038/06; A61K-038/08; C07K-005/00; C07K-005/08; C12N-009/50
Determining whether specified microorganisms are present within a biological sample comprises combining target	AMPLO	PROCESSO	DIAGNÓSTICO MOLECULAR	NÃO	C12Q-001/68; C12M-001/26;

sequences with primers comprised within a high throughput diagnostic multiplexing panel					C12M-001/28; C12Q-001/04; C12Q-001/24; C40B-040/04; C40B-040/06; C12M-001/00; C12N-015/09; C12Q-001/02; A61K-045/00; C12Q-001/70; G01N-033/543; G01N-033/569
Non-radioactive disease diagnostic probe - comprising DNA fragment complementary to target disease organism which is chemically altered	AMPLO	PROCESSO	DIAGNÓSTICO MOLECULAR	NÃO	C12Q-001/68; G01N-033/50
Selecting immunogens and diagnostic reagents using phage libraries - expressing oligopeptide(s) on the surface, useful for vaccines, partic. against hepatitis virus and auto:immune disease	AMPLO	PROCESSO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	C12N-015/10; A61K-039/12; C07K-007/08; C12N-007/00; C12N-015/36; C12N-015/51; C12N-015/62; G01N-033/577; C12N-015/09; A61K-039/00; C09K-007/08; G01N-033/53; G01N-033/569; G01N-033/576; A61B-000/00; G01N-033/537; G01N-033/566; A61K-035/76; C12N-007/01; G01N-033/564;

					C12N-015/010; A61K-039/012; C07K-007/008; C12N-015/036; C12N-015/051; C12N-015/062; C12N-007/02; C12P-021/06
Detection and assay for, e.g. hepatitis C virus - comprises treatment of the sample with surfactants, protein denaturing agent prior to immunoassay	AMPLO	PRODUTO/ PROCESSO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	G01N-033/569; G01N-033/576; C12N-005/10; C12N-015/02; C12P-021/08; C12R-001:91; G01N-033/577; G01N-033/531; G01N-033/543; C12N-015/09; C12P-021/02; C07K-016/10; C12Q-001/70; G01N-033/53; C07K-016/18; C12N-007/06; C12N-005/12; C07K-016/00; C07K-016/08; C12N-005/18; C12N-007/04; B01F-017/00
Detection of single-stranded polynucleotide analytes	AMPLO	PROCESSO	DIAGNÓSTICO MOLECULAR	NÃO	C12Q-001/68; C12Q-001/70; C12Q-000/00
New specific oligonucleotides used for amplification, detection, and/or quantification of DNA of Hepatitis B virus	FOCADO	PRODUTO	DIAGNÓSTICO MOLECULAR	NÃO	A61K-031/7088;

					C07H-021/04; C12Q-001/68
In vitro diagnostic kit, for detecting hepatitis B virus E antibody by using double-antigen sandwich method, comprises recombinant HBeAg and substrate liquid	FOCADO	PRODUTO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	G01N-021/31; G01N-021/76; G01N-033/52; G01N-033/535; G01N-033/544; G01N-033/545; G01N-033/576
Hepatitis B virus pro-S1 antigen diagnostic kit useful for detecting hepatitis B virus pro-S1 antigen in blood comprises a detection test paper strip comprising a gold label pad, a reaction film, and a water absorption layer	FOCADO	PRODUTO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	G01N-033/576; G01N-033/577
Preparing a single clone antibody of antimutagen hepatitis B virus surface antigen for use in a fluorogence diagnostic kit, comprises using CGMCCHBSP2	FOCADO	PROCESSO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	C07K-016/10; C12N-005/16; C12P-021/08; G01N-033/577; C07K-016/08
Method for joint investigating hepatitis B virus pro S1 antigen and nuclear antigen and diagnostic kit	FOCADO	PRODUTO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	G01N-033/543; G01N-033/569; G01N-033/577; G01N-033/576
Multi-epitope antigenic gene clone in preS1 region of hepatitis B virus and the coding sequence	FOCADO	PRODUTO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	A61K-039/29; A61P-001/00; A61P-001/16; A61P-031/00; A61P-031/20; C12N-015/51; C12P-019/00; C12P-019/34; G01N-033/53; G01N-033/576; G01N-033/68
Detecting hepatitis B virus-derived nucleic acid sequence in	FOCADO	PROCESSO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	C12Q-001/70;

sample by subjecting sample to polymerase chain reaction, and presence of amplified product indicates presence of HBV-derived target nucleic acid sequence					C12Q-001/68; C07H-021/04; C12N-007/01; G01N-033/53; G01N-033/576; C07H-021/00; C12R-001/93; G01N-033/68; A61K-039/395; A61P-031/12; C07K-016/08; C12N-007/00; C12N-015/09; C12R-001:93; G01N-033/566; C12P-019/34; A61K-039/29; C12N-005/06; C12N-005/16; G01N-033/569
Peptide(s) having hepatitis B surface antigenicity - used as vaccine for prevention of hepatitis B virus infection and in diagnostic kits	FOCADO	PRODUTO/ PROCESSO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	A61K-037/02; A61K-039/29; C07H-021/04; C12N-001/19; C12N-005/00; C12N-015/00; C12P-021/02; C12R-001/86
New T-cell stimulating polypeptide and composite polypeptide immunogen - comprising aminoacid residue sequence of hepatitis B core antigen, useful as a vaccine against HBV and in diagnosis of HBV	FOCADO	PRODUTO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	A61K-039/29; C07K-007/08; A61K-007/10; A61K-039/00; C12P-021/02; A61K-039/295; C07K-007/10;

					A61K-039/012; A61K-039/02; A61K-039/125; A61K-039/13; A61K-039/145; A61K-039/205; A61K-039/21; A61K-039/245; C12N-015/09; C12Q-001/70; C12R-001:92; G01N-033/569; G01N-033/576
New hepatitis B surface antigen protein - is substd. at position 145, used as hepatitis vaccine and for diagnosis	FOCADO	PRODUTO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	A61K-000/00; A61K-039/29; C07K-000/00; C07K-013/00; C12N-000/00; C12N-015/51; C12P-021/00; G01N-000/00; G01N-033/57; A61K-039/395; G01N-033/576; A61K-039/42; C07K-015/04; C07K-015/12; C12N-015/63; C12P-021/02; G01N-033/53; C07K-014/02; C12N-001/19; A61K-031/70; A61K-048/00; C07K-016/08;

					C07H-021/04; C12N-015/09; A61K-031/00; C12R-001:865; A61K-031/711; A61K-039/029; C07K-013/000; C12N-015/000; C07K-016/00; C12P-021/08; C12P-021/06; C12Q-001/70
New mutant hepatitis B surface antigen, useful as a diagnostic agent and in vaccines	FOCADO	PRODUTO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	A61K-039/29; C07K-014/02; C12Q-001/68; G01N-033/576; C07H-021/04; C07K-016/08; C12N-005/16; C12N-007/00; C12N-015/51; C12Q-001/70; A61K-031/00; C07K-016/28; C12N-005/10; C12N-015/09; C12P-021/08; C12R-001:91; C12R-001:92; G01N-033/577; G01N-033/538
Diagnostic kits for hepatitis b capable of specifically detecting gene of amino acid-mutated s antigen which is derived from hepatitis b virus and related directly to virulence of genotype c hepatitis b	FOCADO	PRODUTO	DIAGNÓSTICO MOLECULAR	C	C12Q-001/68; G01N-033/576

New monoclonal antibody against hepatitis B surface antigen from hybridoma RF-HBs-1 - useful in immunoassay, antigen purificn., and as antiviral agent	FOCADO	PRODUTO/ PROCESSO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	A61K-039/42; A61K-039/44
Novel isolated and/or purified hepatitis B virus polypeptide and polynucleotide sequences that are phylogenetically different from HBV genotype A-F molecules, useful for HBV diagnosis, prophylaxis and therapy	FOCADO	PRODUTO	IMUNODIAGNÓSTICO/ DIAGNÓSTICO MOLECULAR	A- G	C07K-014/02; A61K-039/29; A61P-031/20; C12N-015/36; C12Q-001/68; C12Q-001/70; G01N-033/569; A61K-038/00; A61K-039/00; A61K-039/395; A61K-045/00; A61K-048/00; C07K-016/08; C12N-001/15; C12N-001/19; C12N-001/21; C12N-005/10; C12N-015/09; C12P-021/02; G01N-033/15; G01N-033/50; G01N-033/53; G01N-033/576; G01N-037/00
Detecting or assaying hepatitis B virus for screening and therapeutic monitoring in blood management and in a health check or diagnostic test, comprises using a probe for specifically binding e.g. a monoclonal antibody	FOCADO	PROCESSO	DIAGNÓSTICO MOLECULAR	NÃO	C07K-016/08; C12N-005/18; C12P-021/02; C12P-021/08; G01N-033/576; G01N-033/577; C07K-014/02; C12N-005/10;

					C12N-015/02; C12N-015/09; C12R-001:19; C12Q-001/70; C07K-014/005; C12N-005/20; G01N-033/58; C12N-005/00; C12N-005/06; C12N-005/12; C12Q-001/00; G01N-033/53
New isolated Hepatitis B virus polynucleic acid with polymorphisms in the reverse transcriptase domain, useful for monitoring progression of HBV infection, or for monitoring the occurrence of resistance to an antiviral drug	FOCADO	PRODUTO	DIAGNÓSTICO MOLECULAR	NÃO	C12N-007/00; C12N-015/00; A61K-039/29; C07H-021/00; C07H-021/04; C07K-014/005; C07K-014/02; C12N-015/86; C12P-021/06; C12Q-001/70
Capture oligonucleotide composition useful for detection of hepatitis B virus (HBV), comprising polynucleotide having HBV-complementary sequence which is immobilized on solid support	FOCADO	PRODUTO	DIAGNÓSTICO MOLECULAR	NÃO	C12Q-001/68; C07H-021/04; C12Q-001/70; C12N-015/09; C07H-021/00; C12P-019/00; C12P-019/34
New isolated nucleic acids encoding hepatitis B (HBV) mutants with reduced susceptibility to adefovir, and associated reagents, useful in monitoring and adjusting patient therapy, and in the treatment of patients infected with the mutants	FOCADO	PRODUTO	DIAGNÓSTICO MOLECULAR	NÃO	C07K-014/02; C12Q-001/70; A01K-067/00; C07H-021/04; C12N-007/00; C12N-015/86;

					A01K-067/033; C12N-005/00; C12N-005/02; C12N-015/00; C12N-015/09; C12N-015/63; C12N-015/70; C12N-015/74
Predicting the long-term response of a host of hepatitis B virus (HBV) to 3TC therapy comprises determining whether the HBV bears a nucleic acid encoding leucine at amino acid position (aa) 91 or cysteine at aa256	FOCADO	PRODUTO/ PROCESSO	DIAGNÓSTICO MOLECULAR	NÃO	G01N-000/00; C12Q-001/68; C12Q-001/70
Microarray useful for detecting drug-resistant hepatitis B virus	FOCADO	PRODUTO	DIAGNÓSTICO MOLECULAR	NÃO	C12Q-001/68; C12Q-001/00
Novel dendritic cell capable of presenting hepatitis B surface antigen, obtained by pulsing dendritic cell with hepatitis B surface antigen, useful for preventing and treating hepatitis B infection	FOCADO	PRODUTO/ PROCESSO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	A61K-035/14; A61K-039/29; A61P-001/16; A61P-031/12; C12N-005/06; C12N-005/08; A61K-035/12; A61P-001/00; A61P-031/00; A61P-031/20; A61P-037/00; A61P-037/04; A61P-043/00
Processing specimen containing hepatitis B virus (HBV), comprises processing specimen with processing agent having acidifying agent and protein denaturant and/or surface active agent, to remove antibody coupled to HBV antigen	FOCADO	PRODUTO/ PROCESSO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	G01N-033/48; G01N-033/569; G01N-033/576; G01N-033/53; C12Q-001/04; G01N-033/531; C12Q-001/70; C12N-007/00;

					G01N-033/543
New hepatitis B virus (HBV) variant comprising at least one nucleotide mutation in the DNA polymerase gene, useful for selecting non cross resistant anti HBV drug and for detecting an HBV variant	FOCADO	PRODUTO/ PROCESSO	IMUNODIAGNÓSTICO/ DIAGNÓSTICO MOLECULAR	NÃO	C07K-014/005; C07K-014/02; C12N-007/00; C12N-015/01; C12N-015/34; C12N-015/36; C12N-015/51; C12Q-001/70; A61K-031/7042; A61K-031/7072; C07H-021/00; C07H-021/04; C12N-007/01; C12N-015/86
New hepatitis B virus (HBV) variant comprising at least one nucleotide mutation in the DNA polymerase gene at codon position 181, useful for selecting non cross resistant anti HBV drug and for detecting an HBV variant	FOCADO	PRODUTO/ PROCESSO	IMUNODIAGNÓSTICO/ DIAGNÓSTICO MOLECULAR	NÃO	C07K-014/005; C07K-014/02; C12N-007/00; A61K-031/7042; A61K-031/7056; C07H-021/00; C07H-021/04; C12N-015/86; C12Q-001/70; A61K-039/155; A61K-039/165; A61K-039/29; G01N-031/00; G01N-033/00; A61K-045/00; A61P-031/00;

					A61P-031/20; C12N-015/09; C12Q-001/06; C12Q-001/68; G01N-033/15; G01N-033/50; G01N-033/576
A quantitative method for detecting Hepatitis B Virus (HBV)-DNA by PCR hybridization process comprises using primers and probes	FOCADO	PRODUTO/ PROCESSO	DIAGNÓSTICO MOLECULAR	NÃO	C12Q-001/68; C12Q-001/70; C12N-015/11
New diagnostic kit for hepatitis B or hepatitis B-associated hepatic disease comprising primers and a restriction enzyme of Hinf1 and HphI, useful for diagnosing hepatitis B or hepatitis B-associated hepatic disease, e.g. hepatoma	FOCADO	PRODUTO	DIAGNÓSTICO MOLECULAR	C	C12Q-001/68
Prodn. of recombinant hepatitis B surface antigen - by pre-culturing and culturing suitable yeast strain in media with controlled inorganic phosphorus content	FOCADO	PROCESSO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	A61K-039/29; G01N-033/576; G01N-033/53; A61K-000/00; C12N-001/16; C12N-015/51
Kit for simultaneous diagnosis of hepatitis B and C - comprising one or more hepatitis B and C virus antigenic proteins including one or more epitope(s)	FOCADO	PRODUTO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	C12Q-001/70; G01N-033/576; C07K-014/02; C07K-014/18; C12Q-001/68
Novel hepatitis B surface antigen epitope(s) - useful as vaccines for treatment and prophylaxis of HBV infection	FOCADO	PRODUTO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	A61K-039/29; C07K-014/02; G01N-033/576
Hepatitis B virus binding polypeptide, useful for vaccines against hepatitis infection	FOCADO	PRODUTO	IMUNODIAGNÓSTICO	NÃO	A01K-067/00; A61K-038/17; A61K-039/29; A61K-039/42; C07H-021/04; C07K-014/02;

					C07K-014/705; C07K-014/725; C07K-016/08; C07K-016/28; C12N-015/51; C12N-015/85; C12N-015/86; G01N-033/576

Quadro 12: Panorama geral dos resultados da busca de documentos de patentes a partir da *DII*.

ANEXOS

ANEXO A - NOMENCLATURA DE AMINOÁCIDOS.

AMINOÁCIDO	ABREVIAÇÃO (UMA LETRA)
ALANINA	A
ARGININA	R
ASPARAGINA	N
ÁCIDO ASPÁRTICO	D
CISTEÍNA	C
GLUTAMINA	Q
ÁCIDO GLUTÂMICO	E
GLICINA	G
HISTIDINA	H
ISOLEUCINA	I
LEUCINA	L
LISINA	K
METIONINA	M
FENILALANINA	F

PROLINA	P
SERINA	S
TREONINA	T
TRIPTOFANO	W
TIROSINA	Y
VALINA	V
ASPARAGINA OU ÁCIDO ASPÁRTICO	B
GLUTAMINA OU ÁCIDO GLUTÂMICO	Z

Quadro 13: Nomenclatura oficial para aminoácidos. Adaptado de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk22379/table/a304/?report=objectonly.

ANEXO B - PAÍSES COBERTOS PELA BASE DE DADOS *PUBMED*®

PAÍS	ABREVIAÇÃO	PAÍS	ABREVIAÇÃO
AFEGANISTÃO	AF	**LAOS**	LA
ALBÂNIA	AL	**LETÔNIA**	LV
ALGÉRIA	DZ	**LÍBANO**	LB
ANDORRA	AD	**LESOTO**	LS
ANGOLA	AO	**LIBÉRIA**	LR
ANTÍGUA E BARBUDA	AG	**LÍBIA**	LY
ARGENTINA	AR	**LIECHTENSTEIN**	LI
ARMÊNIA	AM	**LITUÂNIA**	LT
AUSTRÁLIA	AU	**LUXEMBURGO**	LU
ÁUSTRIA	AT	**MACEDÔNIA**	MK
AZERBAIJÃO	AZ	**MADAGASCAR**	MG
BAHAMAS	BS	**MALAWI**	MW
BAHREIN	BH	**MALÁSIA**	MY
BANGLADESH	BD	**MALDIVAS**	MV
BARBADOS	BB	**MALI**	ML
BIELORRÚSSIA	BY	**MALTA**	MT
BÉLGICA	BE	**ILHAS MARSHALL**	MH
BELIZE	BZ	**MAURITÂNIA**	MR
BENIN	BJ	**MAURÍCIAS**	MU
BUTÃO	BT	**MÉXICO**	MX
BOLÍVIA	BO	**MICRONÉSIA**	FM
BÓSNIA E HERZEGOVINA	BA	**MOLDÁVIA**	MD
BOTSWANA	BW	**MÔNACO**	MC
BRASIL	BR	**MONGÓLIA**	MN
BRUNEI DARUSSALAM	BN	**MARROCOS**	MA
BULGÁRIA	BG	**MOÇAMBIQUE**	MZ
BURKINA FASO	BF	**MIANMAR**	MM
BURUNDI	BI	**NAMÍBIA**	NA
CAMBODJA	KH	**NAURU**	NR
CAMARÕES	CM	**NEPAL**	NP
CANADÁ	CA	**HOLANDA**	NL
CABO VERDE	CV	**NOVA ZELÂNDIA**	NZ

REPÚBLICA DA ÁFRICA CENTRAL	CF	**NICARÁGUA**	NI
CHADE	TD	**NÍGER**	NE
CHILE	CL	**NIGÉRIA**	NG
CHINA	CN	**NORUEGA**	NO
COLÔMBIA	CO	**OMÃ**	OM
COMORES	KM	**PAQUISTÃO**	PK
REPÚBLICA DEMOCRÁTICA DO CONGO	CD	**PALAU**	PW
REPÚBLICA POPULAR DO CONGO	CG	**PANAMÁ**	PA
COSTA RICA	CR	**PAPUA NOVA GUINÉ**	PG
COSTA DO MARFIM	CI	**PARAGUAI**	PY
CROÁCIA	HR	**PERU**	PE
CUBA	CU	**FILIPINAS**	PH
CHIPRE	CY	**POLÔNIA**	PL
REPÚBLICA CHECA	CZ	**PORTUGAL**	PT
DINAMARCA	DK	**QATAR**	QA
DJIBOUTI	DJ	**PORTO RICO**	PR
DOMINICA	DM	**ROMÊNIA**	RO
REPÚBLICA DOMINICANA	DO	**FEDERAÇÃO RUSSA**	RU
TIMOR LESTE	TL	**RUANDA**	RW
EQUADOR	EC	**SÃO CRISTÓVÃO E NEVIS**	KN
EL SALVADOR	SV	**SANTA LÚCIA**	LC
GUINÉ EQUATORIAL	GQ	**SÃO VICENTE E GRANADINAS**	VC
ERITREIA	ER	**SAMOA**	WS
ESTÔNIA	EE	**SÃO MARINO**	SM
ETIÓPIA	ET	**SÃO TOMÉ E PRÍNCIPE**	ST
FIJI	FJ	**ARÁBIA SAUDITA**	SA
FINLÂNDIA	FI	**SENEGAL**	SN
FRANÇA	FR	**SÉRVIA E MONTENEGRO**	CS
GABÃO	GA	**SEYCHELLES**	SC

GÂMBIA	GM	**SERRA LEOA**	SL
GEÓRGIA	GE	**SINGAPURA**	SG
ALEMANHA	DE	**ESLOVÁQUIA**	SK
GANA	GH	**ESLOVÊNIA**	SI
GRÉCIA	GR	**ILHAS SALOMÃO**	SB
GRANADA	GD	**SOMÁLIA**	SO
GROENLÂNDIA	GL	**ÁFRICA DO SUL**	ZA
GUATEMALA	GT	**ESPANHA**	ES
GUINÉ	GN	**SRI LANKA**	LK
GUINÉ-BISSAU	GW	**SUDÃO**	SD
GUIANA	GY	**SURINAME**	SR
HAITI	HT	**SUAZILÂNDIA**	SZ
HONDURAS	HN	**SUÉCIA**	SE
HONG KONG	HK	**SUÍÇA**	CH
HUNGRIA	HU	**REPÚBLICA ÁRABE DA SÍRIA**	SY
ISLÂNDIA	IS	**TAJIQUISTÃO**	TJ
ÍNDIA	IN	**TANZÂNIA**	TZ
INDONÉSIA	ID	**TAIWAN**	TW
IRÃ	IR	**TAILÂNDIA**	TH
IRAQUE	IQ	**TOGO**	TG
IRLANDA	IE	**TONGA**	TO
ISRAEL	IL	**TRINIDAD E TOBAGO**	TT
ITÁLIA	IT	**TUNÍSIA**	TN
JAMAICA	JM	**TURQUIA**	TR
JAPÃO	JP	**TURQUEMENISTÃO**	TM
JORDÂNIA	JO	**TUVALU**	TV
CAZAQUISTÃO	KZ	**UGANDA**	UG
QUÉNIA	KE	**UCRÂNIA**	UA
KIRIBATI	KI	**EMIRADOS ÁRABES UNIDOS**	AE
REPÚBLICA POPULAR DEMOCRÁTICA DA CORÉIA	KP	**REINO UNIDO**	GB
CORÉIA DO SUL	KR	**ESTADOS UNIDOS**	US
KUWAIT	KW		

QUIRGUISTÃO	KG		

Quadro 14: Países cobertos pela base de dados *PubMed*®. Acessível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7249/.

ANEXO C - PAÍSES COBERTOS PELA BASE DE DADOS *DERWENT INNOVATIONS INDEX*SM

PAÍS	ABREVIAÇÃO	PAÍS	ABREVIAÇÃO
ÁFRICA DO SUL	ZA	**HOLANDA**	NL
ALEMANHA	DD/DE	**HUNGRIA**	HU
ARGENTINA	AR	**ÍNDIA**	IN
AUSTRÁLIA	AU	**IRLANDA**	IE
ÁUSTRIA	AT	**ISRAEL**	IL
BÉLGICA	BE	**ITÁLIA**	IT
BRASIL	BR	**JAPÃO**	JP
CANADÁ	CA	**LUXEMBURGO**	LU
CHECOSLOVÁQUIA / REPÚBLICA TCHECA	CS / CZ	**MÉXICO**	MX
CHINA	CN	**NORUEGA**	NO
CORÉIA DO SUL	KR	**NOVA ZELÂNDIA**	NZ
DINAMARCA	DK	**PATENTES EUROPÉIAS**	EP
***DISCLOSURE* DE PESQUISA**	RD	**PORTUGAL**	PT
***DISCLOSURE* DE TECNOLOGIA INTERNACIONAL**	TP	**REINO UNIDO**	GB
ESLOVÁQUIA	SK	**ROMÊNIA**	RO
ESPANHA	ES	**SINGAPURA**	SG
ESTADOS UNIDOS	US	**SUÉCIA**	SE
FEDERAÇÃO RUSSA (RÚSSIA) / UNIÃO SOVIÉTICA	RU / SU	**SUÍÇA**	CH
FILIPINAS	PH	**TAIWAN**	TW
FINLÂNDIA	FI	**TRATADO DE COOPERAÇÃO EM MATÉRIA DE PATENTES**	WO
FRANÇA	FR		

Quadro 15: Países cobertos pela base de dados *Derwent Innovations Index*SM. Acessível em: http://images.isiknowledge.com/WOKRS410B4/help/DII/hcodes_country.html, apenas para assinantes ou através do portal da CAPES.

ANEXO D – CRITÉRIOS DE PATENTEABILIDADE DE PRODUTOS E PROCESSOS BIOTECNOLÓGICOS DE ALGUNS PAÍSES

MATÉRIA	BRASIL	CHINA	ESTADOS UNIDOS	COMUNIDADE EUROPÉIA	AUSTRÁLIA	ÍNDIA	JAPÃO
Descoberta							
Material isolado da natureza							
Microorganismo isolado							
Microorganismo transgênico							
Célula humana							
Célula animal (não humana)							
Variedade animal (não humana)							
Animal transgênico (não humano)							
Processo de produção de animais (não humanos) não essencialmente biológico							
Célula vegetal							
Planta transgênica							
Variedade vegetal							
Processo de produção de plantas não essencialmente biológico							
Método terapêutico							

Matéria não patenteável

Matéria patenteável

Quadro 16: Alguns países e sua matéria patenteável em produtos e processos biotecnológicos, Adaptado de Mayerhoff, Z. D. V. L., 2007.