

PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA: POTENCIALIDADES DE DIAGNÓSTICO PARA DOENÇAS DE CHAGAS

TECHNOLOGICAL PROSPECT: DIAGNOSTIC POTENTIAL FOR CHAGAS DISEASE

Ayres Fran da Silva e Silva

Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO – Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil – Universidade Federal Rural da Amazônia – UFRA, Campus Parauapebas – PA – PA 275, Km 13, Zona Rural, Parauapebas-PA. CEP: 68.515-000
ayres@ufra.edu.br

Geraldo Eduardo da Luz Júnior

Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO – Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil – Universidade Estadual do Piauí – UESPI, localizado na Rua João Cabral, 2231, bairro Pirajá, zona Norte de Teresina – PI, CEP: 64002-150.
geraldoeduardo@gmail.com



RESUMO

A doença de Chagas é endêmica, principalmente, em países de clima tropical sendo relacionadas à pobreza e ao baixo desenvolvimento, afetando milhões de pessoas no mundo. No Brasil, de 1,8 a 2,4 milhões de indivíduos devam estar na fase crônica da doença, 1/3 deles na forma cardíaca e digestiva. Este trabalho objetiva analisar o grau de desenvolvimento tecnológico através da prospecção tecnológica sobre o diagnóstico da doença de Chagas em busca de patentes e artigos. Para a busca e análise das patentes utilizaram-se as bases de dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), “European Patent Convention” (EPO), “The United States Patent and Trademark Office” (USPTO), “World intellectual property organization” (WIPO) e

“Esp@cenet-Latipat” (LATIPAT). Para os artigos científicos a base de dados usada foi a “Web of Science”. As patentes mostraram que os biomarcadores são mais protegidos para diagnosticar a doença de Chagas, as publicações de artigos científicos sobre o tratamento e diagnóstico foram expressivas no Brasil, com destaque para Fundação Oswaldo Cruz. Assim, a prospecção destaca um mapeamento, de artigos na base de periódicos “Web of Science” de 2005 a junho de 2015, além patentes que estavam depositadas nos bancos já mencionados acima na data de 10 de junho de 2015, aplicado para o diagnóstico da doença de Chagas.

PALAVRAS-CHAVE: Prospecção. Trypanosoma cruzi. Doença. Diagnóstico.

ABSTRACT

Chagas disease is endemic, mainly in tropical countries being related to poverty and low development, affecting millions of people worldwide. In Brazil, from 1.8 to 2.4 million individuals should be in the chronic phase of the disease, 1/3 of them in heart shape and digestive. This study aims to analyze the degree of technological development through technological prospection on the diagnosis of Chagas disease in search of patents and articles. For the search and examination of patents using the databases of Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), European Patent Convention (EPO), The United States Patent and Trademark Office (USPTO), World Intellectual Property Organization (WIPO) e Esp@cenet-Latipat (LATIPAT). For the scientific articles database used was the Web of Science. Patents have shown that biomarkers are better protected to diagnose Chagas disease, publications of scientific articles on the treatment and diagnosis were significant in Brazil, especially Fundação Oswaldo Cruz. Thus, the survey highlights a mapping of articles in journals based Web of Science from 2005 to June 2015, besides patents were deposited in banks already mentioned above on the date of June 10, 2015, applied for the diagnosis of Chagas disease.

KEYWORDS:

Prospecting. *Trypanosoma Cruzi*. Disease. Diagnosis.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) mostra em seu sítio para "tropical diseases" oito doenças que ocorrem em particular ou especialmente nos trópicos, e explica que, na prática, a designação se refere a doenças infecciosas que proliferam em condições climáticas quentes e úmidas. Algumas dessas doenças são originadas por protozoários como a malária, as leishmaníases, a doença de Chagas e a doença do sono. Outras são causadas por vermes como as

esquistossomíases, a oncocercíase e as filaríases linfáticas. Uma é viral, a dengue (Camargo, 2008).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) destaca que, a doença de Chagas é uma das principais doenças tropicais negligenciadas e responsáveis por óbitos e perda da capacidade de trabalho nos países da América Latina (Hasslocher-Moreno et al., 2013).

A Tripanossomíase Americana conhecida popularmente como doença de Chagas teve sua descoberta feita pelo médico brasileiro Carlos Chagas em 1908, o mesmo, diagnosticou e estudou clinicamente o primeiro caso humano da tripanossomíase em uma criança no ano de 1909. A doença de Chagas é um exemplo histórico em que o agente causal foi descoberto antes da doença propriamente dita. Com o achado, Carlos Chagas homenageou o epidemiologista Oswaldo Cruz com o seu nome no agente causador *Trypanosoma cruzi* (Bezerra et al., 2012).

Estima-se que aproximadamente 14 milhões de pessoas estejam infectadas na América Latina e que 60 milhões estejam em risco de infecção, sendo que, no Brasil, de 1,8 a 2,4 milhões de indivíduos devam estar na fase crônica da doença, 1/3 deles na forma cardíaca e digestiva, gerando alta morbimortalidade (Santos et al., 2012).

Em uma época marcada pelas transformações tecnológicas. A indústria farmacêutica até que apresentou, ao longo de sua história, um ritmo acelerado de inovações tecnológicas que resultaram em um fluxo contínuo de novos produtos no mercado. Essas foram quase sempre implementadas por empresas a partir de elevados investimentos em pesquisa e desenvolvimento tecnológico (P&D), mas em estreita cooperação com outras instituições, em geral públicas ou sem fins lucrativos. Entretanto, no período entre 1975 e 2004, apenas 1% dos 1.535 novos fármacos registrados foram destinados às doenças tropicais (Bezerra et al., 2012; Santos et al., 2012).

Para tratamento para doença de Chagas foram feitas utilizações: atoxyl (arsênico), a tintura de fucsina, o tártaro emético (antimonial pentavalente) e o cloreto de mercúrio, derivado quinoleínico, o bisquinaldina, as aminoquinolinas (pentaquina, isopentaquina

e primaquina), os arsênicos trivalentes, os aminoglicosídeos, nitrofuranos, antibióticos, nifurtimox, o benzonidazol, nitrofuril, TAK-187, Ravuconazole, Alopurinol, Megazol, Naftoimidazóis, benzonidazol, Posaconazol é um análogo do itraconazol. Os compostos citados não mostraram total eficiência no tratamento proposto, porém o posaconazol, no entanto, teve um efeito mais benéfico em testes feitos em ratos, representando 71% de cura e 100% de sobrevivência (De Oliveira Meneguetti, 2011; Bezerra *et al.*, 2012).

Outra forma de tratamento é utilização Fitoterápicos, plantas medicinais são usadas no tratamento de doenças parasitárias e, vários estudos (Camurça-Vasconcelos *et al.*, 2005; Pinto *et al.*, 2006; Da Silva Sobral *et al.*, 2010; Giraldi e Hanazaki, 2010) corroboram a importância terapêutica atribuída a produtos de origem vegetal, bem como descrevem a atividade tripanossomicida de vários princípios ativos naturais. Diversas classes, como quinonas, flavonóides, alcalóides e terpenos apresentam-se ativas contra o *T. cruzi*. Na região amazônica pode se citar também a *Banisteriopsis caapi* e *Psychotria viridis* que tem ação antitripanosomal contra o *Trypanosoma lewisii* e *T. cruzi*. Essas plantas são utilizadas no preparo de um chá conhecido como (Ayahuasca) que é utilizado em rituais religiosos na região amazônica, tanto por indígenas como pela população local, acredita-se que é devido ao uso desse chá que indígenas não se infectam por *T. cruzi* e *Leishmania sp* (Bezerra *et al.*, 2012; Figueredo *et al.*, 2014).

A tripanossomíase é uma das mais graves endemias do Brasil. O parasita pode ser transmitido aos seres humanos por insetos triatomíneos, alimento contaminado, fezes, via oral, transfusão de sangue ou transplantes de órgãos de doadores infectados e o percurso transplacentária de uma mãe contaminada para seu recém-nascido (Figueredo *et al.*, 2014).

É importante destacar o lapso comumente cometido pelo médico por não incluir a infecção chagásica aguda no rol das doenças febris. Apesar da redução acentuada do número de casos por transmissão vetorial, alertam para a transmissão por outros mecanismos, de interesse também para

países não endêmicos, dada a migração de latino-americanos infectados para os mesmos (Coura e Borges-Pereira, 2012; Rassi e Rassi Junior, 2013; Matsuda *et al.*, 2014).

O diagnóstico clínico da doença de Chagas na fase aguda foi por muito tempo divulgado como sinal de Romaña, que tornou-o excelente marcador para o diagnóstico de fase aguda, permitindo o reconhecimento de maior número de casos. Por outro lado, durante algum tempo, tão arraigada ficou a noção de que fase aguda era igual à presença do sinal de Romaña que se o paciente não o apresentasse a hipótese diagnóstica era descartada, ainda que uma ou outra manifestação do período estivesse presente. O diagnóstico laboratorial da doença de Chagas na fase aguda (Coura e Borges-Pereira, 2012; Rassi e Rassi Junior, 2013; Matsuda *et al.*, 2014).

Consideram como selo diagnóstico da fase aguda o encontro do *T. cruzi* no sangue e outros líquidos orgânicos. Sobre o tratamento específico, salientam o significativo valor do benzonidazol, atualmente fabricado pelo LAFEPE (Recife, PE) e à disposição de interessados, gratuitamente, por solicitação ao Ministério da Saúde. Por fim, súmula de definições de caso é apresentada por Coura e Borges-Pereira (2012), Rassi e Rassi Junior (2013) e Matsuda *et al.* (2014).

O exame complementar específico que deve ser usado para o diagnóstico da fase aguda consiste, basicamente, na demonstração do *T. cruzi* no sangue periférico (exame direto), por meio do exame a fresco, gota espessaou pelo método de concentração de Strout (Coura e Borges-Pereira, 2012; Rassi e Rassi Junior, 2013; Matsuda *et al.*, 2014).

Em geral a evidenciação de *T. cruzi* pelo exame direto só é útil nas primeiras semanas da doença. Há que assinalar que o tempo de doença é variável importante na obtenção do resultado. Por exemplo, nos primeiros 10 dias a partir da contaminação, o resultado comumente é negativo porque não houve tempo para uma multiplicação satisfatória dos parasitos, que se faz, em tese, a cada 5 dias. Por outro lado, após os 30 dias do início dos sintomas, o número de parasitos circulantes decresce, graças

à imunidade que se estabelece (Coura e Borges-Pereira, 2012; Rassi e Rassi Junior, 2013; Matsuda *et al.*, 2014).

Outros métodos usados para o diagnóstico específico, na fase aguda da doença de Chagas, são constituídos por: biópsia da lesão cutânea tida como chagoma, de linfonodo satélite e de músculo esquelético; xenodiagnóstico com exame precoce dos triatomíneos (sexto ao décimo dia após o repasto) (Coura e Borges-Pereira, 2012; Rassi e Rassi Junior, 2013; Matsuda *et al.*, 2014).

Métodos sorológicos, ideal para a fase crônica da doença de Chagas pela baixa parasitemia, são basicamente a hemaglutinação, a imunofluorescência. A hemaglutinação inicia-se pela incubação do soro do paciente com hemácias previamente sensibilizadas com antígeno de *Trypanosoma cruzi* e observação de aglutinação. A imunofluorescência ou teste imunoenzimático (ELISA) incide na incubação de parasitas fixados em lâminas e em contato com soro do paciente, ocorre uma reação entre anticorpos anti-IgG humana do paciente e substâncias que emitem coloração verde à luz violeta; a leitura é feita com microscópio de fluorescência. O ELISA é uma reação imunoenzimática análogo à imunofluorescência, utiliza-se uma enzima como a peroxidase, que acelera a transformação do cromógeno incolor em colorido; a leitura é feita em espectrofotômetro. Para evitar resultados falso-positivos ou falso-negativos, devem ser solicitados sempre dois testes diferentes. A sensibilidade dos testes de fixação do complemento, de imunofluorescência e hemaglutinação são, respectivamente, de 91,5%, 99% e 100% (Coura e Borges-Pereira, 2012; Rassi e Rassi Junior, 2013; Matsuda *et al.*, 2014).

Outro teste que pode ser empregado na detecção de parasitas é amplificação do DNA do *Trypanosoma cruzi* por reação

polimerásica em cadeia. A positividade deste exame pode chegar a 96,5%, porém não é método de rotina devido a seu alto custo e dificuldade técnica de realização do teste (Coura e Borges-Pereira, 2012; Rassi e Rassi Junior, 2013; Matsuda *et al.*, 2014).

Na literatura busca-se uma inovação para um teste rápido com alta sensibilidade, especificidade e estabilidade para o trabalho de campo e banco de sangue emergências, em diferentes áreas geográficas em que diferentes cepas e clones de *T. cruzi*. Os testes disponíveis, tais como, Stat-Pack® e Imbios®, apresentam grande variação na sua sensibilidade e especificidade de acordo com a área geográfica, tal como América Central, Bolívia e a região amazônica, e que deve ser sempre acompanhada por uma segunda teste de confirmação. Portanto, isto é extremamente importante e necessário desenvolver um teste rápido com alta sensibilidade e especificidade (Coura e Borges-Pereira, 2012).

Diante do exposto, Este trabalho objetiva analisar o grau de desenvolvimento tecnológico através da prospecção tecnológica sobre o diagnóstico da doença de Chagas em busca artigos de patentes. Para a busca e análise dos artigos e patentes usou-se base "Web of Science"¹ e as bases de dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI)², "European Patent Convention" (EPO)³, "The United States Patent and Trademark Office" (USPTO)⁴, "World intellectual property organization" (WIPO)⁵ e "Esp@cenet-Latipat" (LATIPAT)⁶.

METODOLOGIA

Para ajudar a prospecção tecnológica, foi feito um levantamento de pedidos de patentes publicados, em que a palavra

¹ webofscience.com

² www.inpi.gov.br

³ www.epo.org

⁴ www.uspto.gov

⁵ www.wipo.int

⁶ p.espacenet.com

doença de Chagas ou *Trypanosoma cruzi* fosse citada.

A pesquisa foi realizada em 10 de junho de 2015. Foram usadas para a busca de pedidos de patentes depositadas as seguintes bases de dados: Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), European Patent Convention (EPO), The United States Patent and Trademark Office (USPTO), World Intellectual Property Organization (WIPO) e Esp@cenet-Latipat (LATIPAT).

Os artigos foram selecionados na base de periódicos "Web of Science -" as palavras-chave foram usadas na sequência: 1) doença "disease*", 2) Chagas "Chagas*", 3) *Trypanosoma Cruzii* "Trypanosoma Cruzii*", 4) diagnóstico "diagnosis*". Para sequência 1,2 e 3,4 utilizou-se operador "and", já para sequência 3,4 utilizou-se operador "or". A mesma foi refinada para artigos publicados de 2005 a junho de 2015.

A busca no banco de dados foi alcançada da seguinte forma: 1) no INPI em busca avançada no tópico resumo foi introduzido as palavras chaves: doença and chagas or *Trypanosoma cruzi* and diagnóstico; 2) no EPO em busca avançada no tópico título ou resumo foi colocado as palavras chaves: "(disease and Chagas or *Trypanosoma cruzi* and diagnosis)"; 3) no LATIPAT em busca avançada no tópico título ou resumo foi introduzido as palavras chaves: doença and

chagas or *trypanosoma cruzi* and diagnóstico; 4) no WIPO em busca "patentscope" com pesquisa na primeira página das patentes foi feita a busca da seguinte maneira "((disease) and (Chagas) or (*Trypanosoma cruzi*) and (diagnosis))"; 5) no USPTO em pesquisa de patentes "Search for Patents" no tópico Pesquisa de Patentes por texto completo (desde 1976) "Searching Full Text Patents (Since 1976)" escolheu-se o tema pesquisa avançada, para esta pesquisa foi usada as seguintes palavras chaves: "ABST/((disease) and (Chagas) or (*Trypanosoma*) and (*cruzi*) and (diagnosis))". O enfoque da pesquisa foi montar banco de dados de tudo e qualquer tipo de utilização diagnóstica para doença de Chagas.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

O número de artigos publicados por ano está representado na Figura 1, nos anos de 2005 a junho de 2015 foi encontrado 5284 artigos. De 2005 a 2009 ocorreu um crescimento crescente de publicações de artigos. Avendo um decréscimo em 2010. De 2011 a 2014 ocorreu um aumento de publicações. Em 2015 até mês de junho ocorreu 225 publicações de artigos.

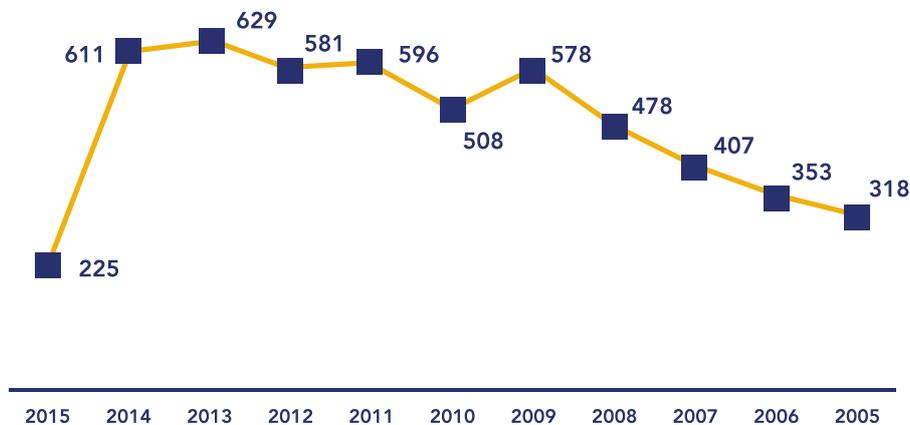


Figura 1 – Número de artigos publicados que envolve o estudo para tratamento e diagnóstico da doença de Chagas por ano.

FONTE: Autoria própria (2015).

A Figura 2 mostra o número de publicações de artigos dos dez países que publicaram sobre a doença de Chagas voltadas ao tratamento e diagnóstico. O Brasil apresentou o melhor desempenho com 2509 publicações, destas 721 publicações foram feitas pela Fundação Oswaldo Cruz, seguida 719 publicações feitas pela Universidade Federal de São Paulo, destaque do maior detentor de recursos para pesquisa a região sudeste. Outra instituição que contribuiu forte para este expressivo número foi a Universidade Federal de Minas Gerais com 411 publicações, isto mostra o caráter a pesquisa científica no Brasil que são feitas quase que exclusivamente por instituições públicas. O segundo país que mais apresentou publicações foi Estados Unidos, com 1211, a

instituição de maior destaque deste país foi Universidade da Georgia. Com 96 publicações. Esta Figura 2 ainda que os países da América são os maiores responsáveis por estas publicações além dos dois citados destaca-se Argentina, com 811 publicações, México, com 285 publicações, Colômbia, com 242 publicações, Venezuela, com 194 publicações, e Chile, com 173 publicações. Isso corrobora com doença de Chagas que é uma tripanossomíase americana causada pelo "hemoflagellate *Trypanosoma cruzi*". De acordo com Organização Mundial da Saúde, existem entre 16 e 18 milhões de pessoas infectadas a partir do sul dos EUA para o sul da Argentina e Chile (Ferreira et al., 2005).

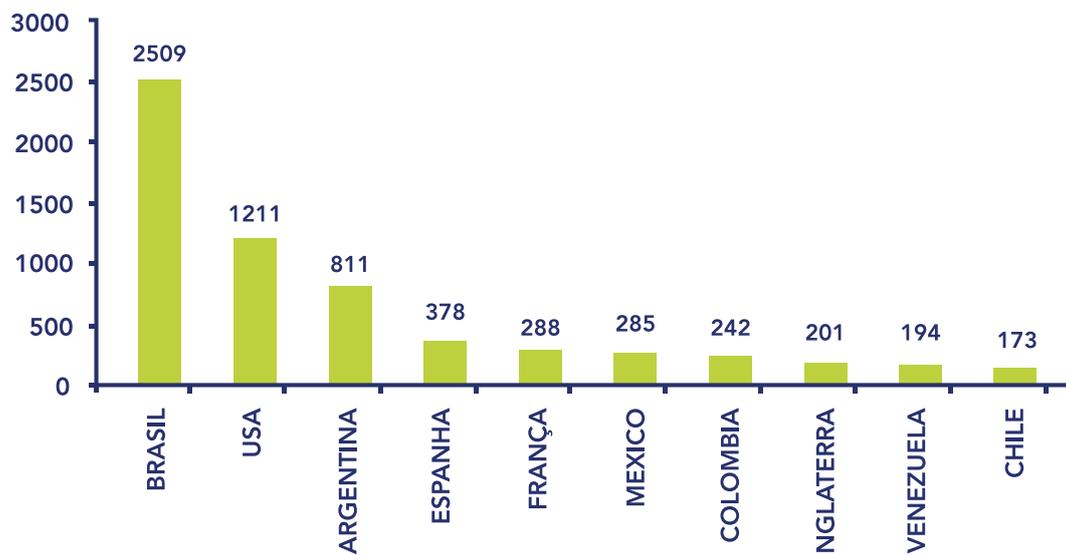


Figura 2 – Número de artigos publicados que envolve o estudo para tratamento e diagnóstico da doença de Chagas para dos dez países que mais publicaram.

FONTE: Autoria própria (2015).

A Figura 3 trás as áreas que mais publicaram de 2005 a junho de 2015. A área de parasitologia contribuiu com 1378 publicações, é natural já que a doença de Chagas é acometida por parasita, por se tratar de uma doença característica dos trópicos, a área de medicina tropical apresentou 1256 publicações, por se tratar de uma doença infecciosa negligenciada (Amato Neto e Pasternak, 2009; Dias et al., 2009; Araújo, 2012), a área de doenças infecciosas colaborou 794 publicações, é notório o desenvolvimento de biomarcadores, esta contribuição

advém do desenvolvimento de áreas consagradas como a bioquímica e biologia molecular, a qual colaborou 543, a farmácia e farmacologia, com 525 publicações, apresentou contribuição devido ao longo do tempo, têm sido feitos investimentos e medidas de enfrentamento e controle dessa doença, principalmente no Brasil líder no seguimento (Nicoletti e Lopes Da Silva, 2014). Mesmo assim, ainda se faz muito pouco (Werneck et al., 2011; Santos et al., 2012), quando comparamos os investimentos em pesquisas que focam outras doenças

de interesse mundial (De Abreu Pedra et al., 2011). São inúmeras as dificuldades no desenvolvimento de tecnologias de pesquisa e desenvolvimento aplicados à prevenção e controle da doença, e entre elas destaca-se para este seguimento urgência no desenvolvimento de novos fármacos, menos tóxicos e mais seguros do que os existentes, além da promoção do fortalecimento das ações de controle e prevenção da doença (Nicoletti e Lopes Da Silva, 2014).

A imunologia, com 506 publicações, é notória a sua contribuição para conhecimento e tratamento da doença cerca de 50 anos, uma série de trabalhos científicos sobre o *Trypanosoma cruzi* e a imunologia, a patogenia, a epidemiologia, o diagnóstico, o tratamento e o controle da doença de Chagas foi desenvolvida no Brasil e em outros países do Continente Sul-americano e do Mundo (Magalhães-Santos, 2015; Souza e Hora, 2015).

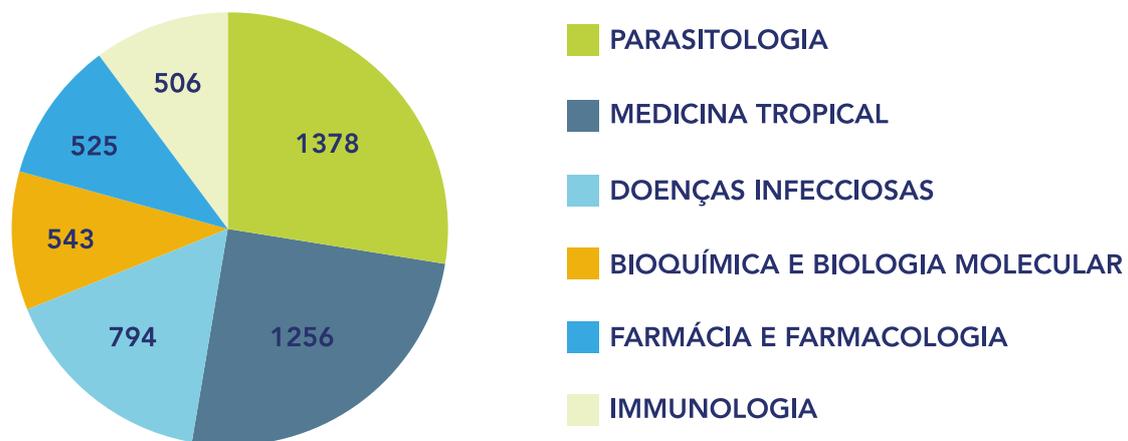


Figura 3 – Áreas do conhecimento que mais publicaram artigos com tratamento e diagnóstico da doença de Chagas.

FONTE: Autoria própria (2015).

A Figura 4 mostra o número de patentes depositadas nas bases de dados: Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), European Patent Convention (EPO), The United States Patent and Trademark Office (USPTO), World Intellectual Property Organization (WIPO) e Esp@cenet-Latipat (LATIPAT). Os quais segundo a metodologia de pesquisa neste levantamento apresentaram: no INPI com 43 patentes depositadas; no EPO com 18 patentes depositadas; no LATIPAT com 22 patentes depositadas, no USPTO com 6 patentes depositadas e no WIPO com 22 patentes depositadas, este último alcançou o total 22 com famílias de patentes, pois o mesmo apresentou a mesma patente depositada em bancos diferentes.

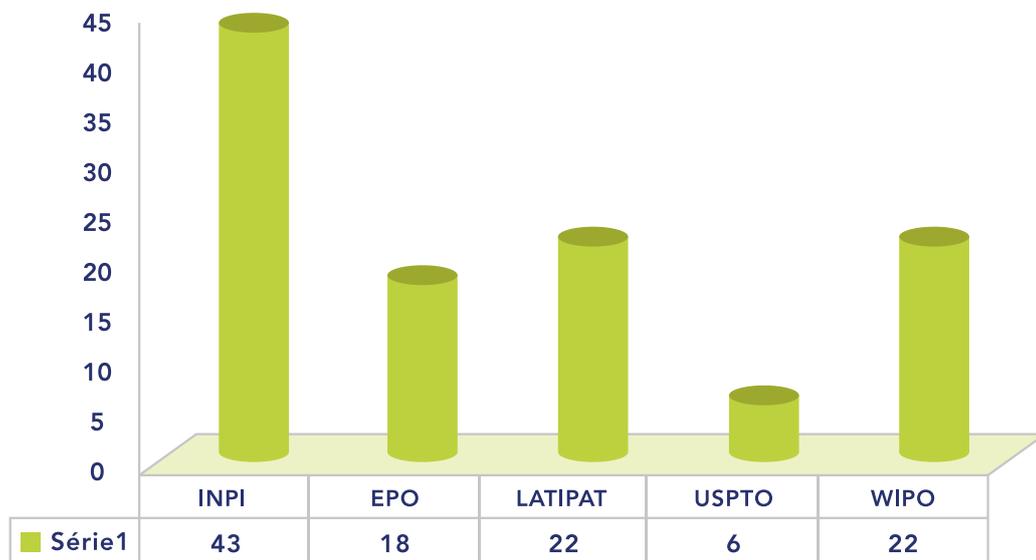


Figura 4 – O número de patentes depositadas nas seguintes bases de dados: Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), European Patent Convention (EPO), The United States Patent and Trademark Office (USPTO), Word intellectual property organization (WIPO) e Esp@cenet-Latipat (LATIPAT), pesquisa foi realizada em 10 de junho de 2015.

FONTE: Autoria própria (2015).

A Figura 5 mostra a quantidade de patentes por país que fizeram depósitos de patentes nas bases de dados: Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), European Patent Convention (EPO), The United States Patent and Trademark Office (USPTO), Word intellectual property organization (WIPO) e Esp@cenet-Latipat (LATIPAT). A análise infatiza que Brasil e Estados Unidos são os maiores depositantes, sendo que o Brasil lidera os depósitos feitos no INPI e WIPO com 32 e 8, respectivamente. Os resultados dos depósitos dos Estados Unidos nos bancos de dados: INPI e WIPO com 6 e 6, respectivamente. Os Estados Unidos apresenta liderança de

depósitos EPO e LATIPAT 8 e 7, respectivamente, nestes bancos o Brasil EPO e LATIPAT 6 e 6, respectivamente. Brasil e Estados Unidos apresentaram um empate de 2 depósitos no banco de dados USPTO. Estes depósitos mostram que a proteção da propriedade intelectual visa proteger a inovação nos países mais acarretados da doença negligenciada, causada pelo *Trypanosoma cruzi*, doença popularmente conhecida como doença de Chagas. A baixa quantidade de patentes depositadas para diagnóstico da doença corrobora com baixo registro de fármacos para curar a doença com menos de 1% (Bezerra *et al.*, 2012; Santos *et al.*, 2012).

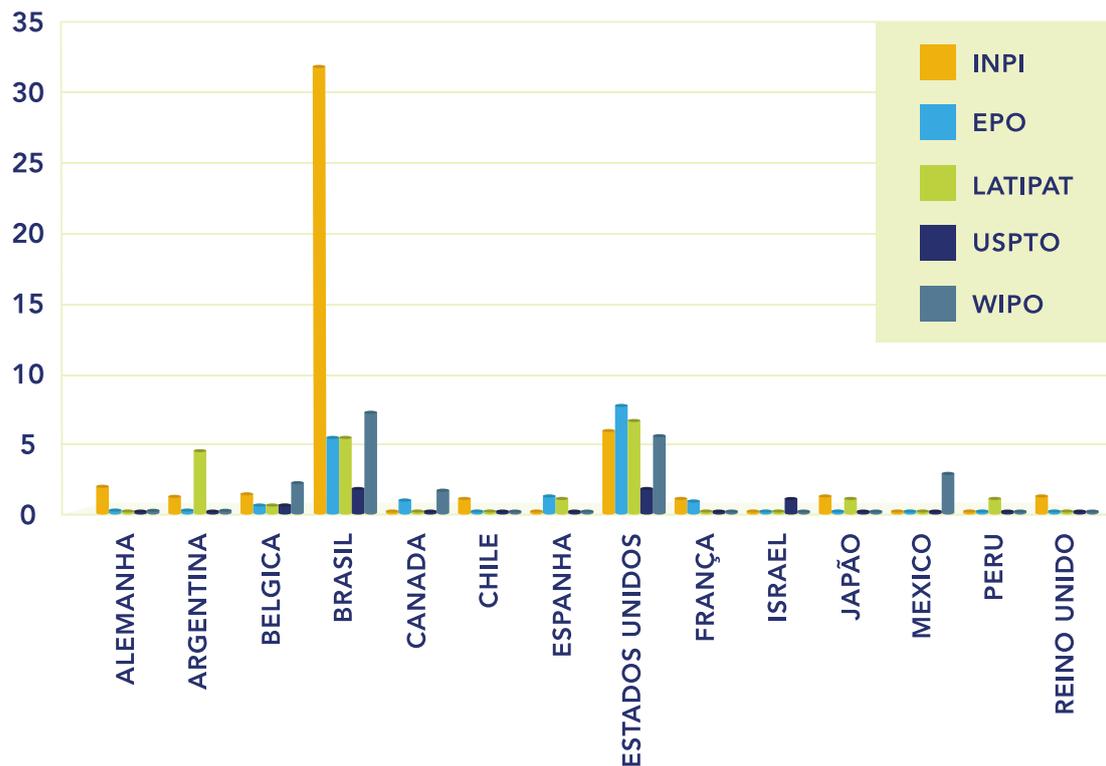


Figura 5 – Mostra a quantidade de patentes por país que fizeram depósitos de patentes na bases de dados: Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), European Patent Convention (EPO), The United States Patent and Trademark Office (USPTO), Word intellectual property organization (WIPO) e Esp@cenet-Latipat (LATIPAT), pesquisa foi realizada em 10 de junho de 2015.

FONTE: Aatoria própria (2015).

A Figura 6 mostra depósitos de patentes no banco de dados no INPI por estado brasileiro. Estes dados revelam que o principal estado com depósitos de patentes referente ao diagnóstico da doença de Chagas é Rio de Janeiro (RJ) com 10 depósitos, seguido de São Paulo com 9 depósitos, Minas Gerais com 6 depósitos, estados estes situados na região sudeste do Brasil, além destes estados a região nordeste com os estados da Paraíba com 1 depósito, Alagoas com 1 depósito, Piauí com 1 depósito. A região centro oeste com Distrito Federal, apresentou 3 depósitos. A região norte com Pará apresentou com 1 depósito. Esses dados corrobora com nível de distribuição das verbas para fomento a pesquisa científica no país (Botelho e Almeida, 2012).



Figura 6 – Depósitos de patentes no banco de dados no INPI por estado brasileiro.

FONTE: Autoria própria (2015).

A Figura 7 Mostra a quantidade de patentes depositadas por década na bases de dados: Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), European Patent Convention (EPO), The United States Patent and Trademark Office (USPTO), World intellectual property organization (WIPO) e Esp@cenet-Latipat (LATIPAT).

Os resultados nesta busca por depósitos de patentes por década nas diferentes bases de dados revelaram que 1972 a 1982 apenas WIPO e EPO receberam depósitos. De 1982 a 1992 todas as bases receberam depósitos, WIPO foi a que apresentou maior número patentes depositadas com 4 depósitos.

De 1992 a 2002, a WIPO continuou aumentando o número de depósitos para 8. Mais INPI apresentou um aumento significativo da década passada, a qual a apresentou apenas 1 depósito, o número aumentou para 17 depósitos, responsáveis por esta proeza foi iniciativa principalmente das instituições públicas destacaram-se nestes depósitos: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP; Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz); Universidade Federal de São Paulo e Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto, todas estas instituições são oriundas da região sudeste, região de maior detentor das verbas para fomento de pesquisa (Botelho e Almeida, 2012).

De 2002 a 2014 as bases INPI, WIPO, EPO e LATIPAT, mantiveram o crescimento, avendo um decrescimo na base de dados USPTO, mais uma vez liderança na década ficou com INPI com 28 depósitos, mais uma vez as instituições públicas foram responsáveis pelo aumento na quantidade dos depósitos, desta vez não só as instituições públicas da região sudeste foram responsáveis, sendo ainda elas com maior destaque: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP; Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz); Universidade Federal de São Paulo e Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto, a este grupo seletto juntou-se uma instituição do centro oeste: Fundação Universidade de Brasília, instituições do nordeste: Universidade Federal da Paraíba; Universidade Federal de Alagoas e a Universidade Federal do Piauí. De 2002 a 2014 ainda contribuiu a Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, mais as grandes contribuintes para o crescimento dos depósitos nos bancos de dados do INPI foram: Universidade Federal de Minas Gerais” UFMG em parceria com a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais” FAPEMIG.

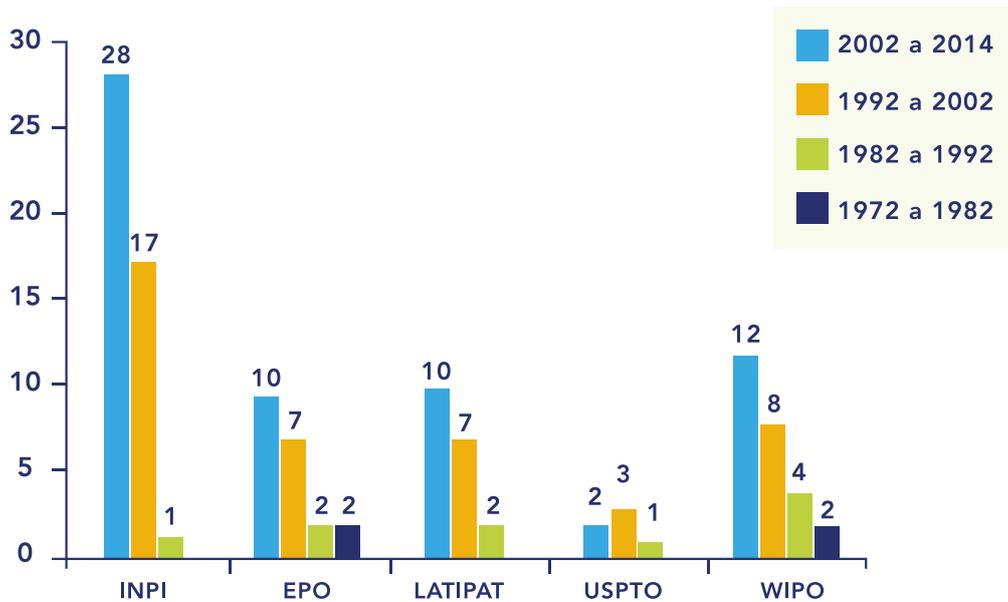


Figura 7 – Mostra a quantidade de patentes depositadas por década na bases de dados: Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), European Patent Convention (EPO), The United States Patent and Trademark Office (USPTO), World intellectual property organization (WIPO) e Esp@cenet-Latipat (LATIPAT).

FONTE: Aatoria própria (2015).

É possível observar na Figura 8 os principais processos para diagnosticar a doença de Chagas. As patentes referentes a estes processos foram depositadas por década na bases de dados: INPI, EPO, LATIPAT, USPTO e WIPO.

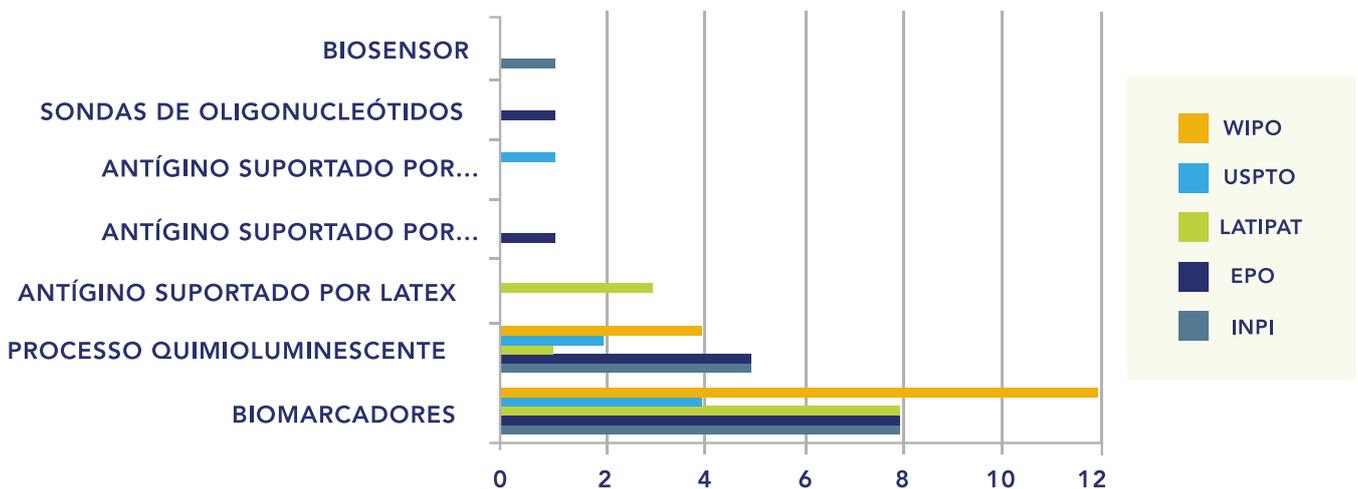


Figura 8 – Os principais processos para diagnosticar a doença de Chagas.

FONTE: Aatoria própria (2015).

No INPI foi verificado um depósito de um biosensor para doença de chagas, conforme mostra na Figura 8, a patente do mesmo não estava disponível para leitura,

mais a literatura desta que este mecanismo de diagnóstico são muito rápidos e tem tanto uma elevada especificidade e sensibilidade. Além disso, eles têm a vantagem

de exigir pequenos volumes de amostras que proporcionam um aumento no número de amostras analisadas, reduzindo assim os custos quando comparado com os métodos analíticos convencionais (Ferreira et al., 2005). No USPTO e EPO, apresentaram patentes para transportadores de antígenos no primeiro o transportador lipoproteína e no segundo uma glicoproteína.

A Figura 8 mostra que LATIPAT apresenta 3 depósitos de patentes referentes ao processo para diagnosticar doença de chagas, tendo como suporte para o antígeno, o látex. Os depositantes são "Consejo Nac Invest Cient Tec e Univ Nac Del Litoral", ambos da Argentina, os mesmos fazem parte dos 3 depósitos, como não foi possível o acesso as patentes, não foi possível identificar a técnica para obter o complexo antígeno e látex. Mais estudos apontam para látex poliméricos em emulsão.

Próximo de completar 100 anos da sua divulgação da obtenção de látex por polimerização em emulsão tornou-se uma técnica bastante conhecida no mundo, estes sistemas constituem-se com grande aplicação industrial e tecnológica. Na literatura costa que são largamente usados na produção filmes plásticos, materiais elásticos, couro artificial, têxteis impermeáveis, tintas, adesivos, recobrimento de papel, pneus, em estudados como sistemas de modelo em físico-química de colóides e nas últimas décadas tem voltado suas atenções para produção de materiais biomédicos e biotecnológicos (Cardoso et al., 1992; Neto, 1994; Forcada e Hidalgo-Alvarez, 2005; Schiavetto et al., 2009).

O látex de poliestireno pela facilidade de adequação/modificação da superfície pode ser utilizado em reações antígeno-anticorpo. A estreita distribuição de tamanho das partículas do latex funcionalizados contendo grupos reativos, como hidroxila, aldeído, carboxila e etc., fazem do poliestireno o suporte de complexos antigino-anticorpo de alguns imunoenaios (ou imunodiagnósticos) (Gonzalez, Gugliotta, Giacomelli, et al., 2008; Gonzalez, Gugliotta e Meira, 2008; Gonzalez et al., 2010).

As proteínas estão vinculadas ao látex por adsorção física e/ou ligação química.

Estudos relatam que a ligação química é adequada uma vez que melhora a estabilidade do látex, assim reduzindo o risco de desnaturação de proteínas. Imunodiagnósticos testes são prontamente visualizadas por reações de aglutinação (Kristensen et al., 2001; Kesari et al., 2005; Gonzalez, Gugliotta, Giacomelli, et al., 2008; Gonzalez, Gugliotta e Meira, 2008; Kim et al., 2009; Gonzalez et al., 2010).

Na Figura 8 mostram que todas as bases apresentaram depósitos referentes a processos que envolvem o emprego quimiluminescente, estudos mostram que o diagnóstico da infecção pelo T. cruzi é baseado em epidemiologia e clínicas, mas deve ter sua etiologia confirmada por diagnóstico laboratorial. Este último pode ser realizada por meio de visualização direta do parasita ou por meio da resposta imunológica do hospedeiro infectado. Estas patentes depositadas apontam para um avanço no diagnóstico na fase aguda da doença de Chagas pelo processo quimiluminescente. Os processos quimiluminescentes existentes de forma rotineira só busca o diagnóstico etiológico da doença de Chagas na fase crônica (Ferreira et al., 2005; Bernardes-Engemann et al., 2014; Chambela, 2014; Repolês, 2014).

A Figura 8 mostra que o principal desenvolvimento de patentes encontra-se no processo que envolve a utilização de biomarcadores, estes podem ser definidos como variáveis genéticas, imunológicas e bioquímicas que se relacionam com expressão de doença. Estudos revelam que avanço no conhecimento sobre o binômio, infecção doença, tem mudado o conceito das doenças infecciosas e os marcadores biológicos tem tido um importante papel nesta área. Nas doenças inflamatórias crônicas e nas doenças neoplásicas estes marcadores se relacionam com atividade ou remissão do processo patológico, contribuindo de modo importante como guia de tratamento. Nos processos infecciosos, como a expressão da doença varia de formas assintomáticas, oligossintomáticas à doença clássica, estes marcadores têm um papel importante como valor preditivo de evolução clínica. Do ponto de vista genético é amplamente conhecida a associação de doença com antígenos e

mais recentemente a expressão clínica de doenças (Schriefer e Carvalho, 2008; Em Cardiologia–Parte e Cardíaca, 2014; Em Biomarcadores, 2015; Interativas, 2015).

CONCLUSÕES

Nota-se que, ao longo do tempo, têm sido feitos investimentos e medidas de enfrentamento e controle da doença de Chaga no Brasil e no mundo. No Brasil destaca-se pelas instituições públicas e principalmente pela Fundação Oswaldo Cruz com publicação de artigos e patentes nos bancos de dados aqui analisados, tornando o Brasil líder no seguimento. Mesmo assim, ainda se faz muito pouco, quando comparamos os investimentos em pesquisas que focam outras doenças de interesse mundial.

As pesquisas permitiram que doença de Chagas no Brasil fosse controlada através de inseticidas, levando a uma redução da infestação populacional. As medidas de controle para erradicar as populações de espécies de triatomíneos nativos têm reduzido significativamente o risco de doença de Chagas transmitida por insetos hematófagos contaminados.

Não obstante, a contaminação por transfusão de sangue é um problema grave em países onde o rastreio de doadores de banco de sangue não incluem monitoramento do soro para este tornando a um agente infeccioso.

Para amenizar esse problema. A busca feita mostra que há um desenvolvimento significativo em biomarcadores altamente seletivo, mais que demanda alto investimento financeiro. O processo quimioluminescente também apresenta inovação, mais com menor sensibilidade e custo elevado para os países acometidos da doença, sonda e biosensor, nesta área foi revelado, os mesmos são rápidos e seletivos, mais necessitam de grandes investimentos para testes de acordo com a área geográfica. Suportes e transpotadores de antígenos apresentaram como um caminho viável para inovação tecnológica, pois os mesmos podem

trazer inovação para um teste rápido com alta sensibilidade, especificidade e estabilidade para o trabalho de campo e banco de sangue emergências, em diferentes áreas geográficas.

AGRADECIMENTOS

A Prof^a. Maria Rita M. S. Santos da Universidade Federal do Piauí – UFPI. ©

REFERÊNCIAS

AMATO NETO, V.; PASTERNAK, J. Centenário da doença de Chagas. **Revista de Saúde Pública**, v. 43, n. 2, p. 381-382, 2009. ISSN 0034-8910.

ARAÚJO, J. D. D. Polarização epidemiológica no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 21, n. 4, p. 533-538, 2012. ISSN 1679-4974.

BERNARDES-ENGEMANN, A. R. et al. Esporotricose em crianças e adolescentes atendidos no HUPE-UERJ entre 1997 e 2010: estudo clínicoepidemiológico. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 13, n. 5, 2014. ISSN 1983-2567.

BEZERRA, W. S.; DE OLIVEIRA MENEGUETTI, D. U.; CAMARGO, L. M. A. A busca de fármacos para tratamento da tripanossomíase americana: 103 anos de negligência. **Saúde (Santa Maria)**, v. 38, n. 1, p. 09-20, 2012. ISSN 2236-5834.

BOTELHO, A.; ALMEIDA, M. Desconstruindo a política científica no Brasil: evolução da descentralização da política de apoio à pesquisa e inovação. **Sociedade e Estado**, v. 27, n. 1, p. 117-132, 2012. ISSN 0102-6992.

CAMARGO, E. P. Doenças tropicais. **estudos avançados**, v. 22, n. 64, p. 95-110, 2008. ISSN 1806-9592.

CAMURÇA-VASCONCELOS, A. et al. Validação de plantas medicinais com atividade anti-helmíntica. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 7, n. 3, p. 97-106, 2005.

CARDOSO, A. L. H.; CARDOSO, A.; GALEMBECK, F. Obtenção e Caracterização de Látex Copoliméricos. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, 1992.

CHAMBELA, M. D. C. Avaliação das concentrações de citocinas séricas de pacientes em diferentes estágios da doença de Chagas. 2014.

COURA, J. R.; BORGES-PEREIRA, J. Chagas disease: What is known and what should be improved: a systemic review. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 3, p. 286-296, 2012. ISSN 0037-8682.

DA SILVA SOBRAL, F. E.; BRANDÃO, P. A.; ATHAYDE, A. C. R. Utilização de fitoterápicos no tratamento de parasitoses em galinhas caipira criadas em sistema semi-extensivo. **AGROPECUÁRIA CIENTÍFICA NO SEMIÁRIDO**, v. 6, n. 1, p. 1-6, 2010. ISSN 1808-6845.

DE ABREU PEDRA, R. et al. Desafio em saúde pública: tratamento

etiológico da Doença de Chagas na fase crônica. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba. ISSN eletrônico 1984-4840**, v. 13, n. 2, p. 5-9, 2011. ISSN 1984-4840.

DE OLIVEIRA MENEGUETTI, D. U. **INFECÇÃO NATURAL DE TRIATOMÍNEOS (HEMIPTERA: REDUVIIDAE) POR TRIPANOSOMATÍDEOS NO MUNICÍPIO DE OURO PRETO DO OESTE, RONDÔNIA, BRASIL: UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR**. 2011. UNIVERSIDADE LUTERANA DO BRASIL

DIAS, L. C. et al. Quimioterapia da doença de Chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. **Química Nova**, 2009. ISSN 0100-4042.

EM BIOMARCADORES, G. D. E. Biomarcadores em Cardiologia-Parte 2: Na Doença Coronária, Doença Valvar e Situações Especiais. **Arq Bras Cardiol**, v. 104, n. 5, p. 337-346, 2015.

EM CARDIOLOGIA-PARTE, B.; CARDÍACA, N. I. Artigo Especial. **Arq Bras Cardiol**, v. 103, n. 6, p. 451-459, 2014.

FERREIRA, A. A. P. et al. Immunosensor for the diagnosis of Chagas' disease. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 21, n. 1, p. 175-181, 2005. ISSN 0956-5663.

FIGUEREDO, F. G. et al. Avaliação das potenciais atividades tripanocida e antileishmania do extrato de folhas de Piper arboreum (Piperaceae) e de suas frações. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n. 1, p. 149-154, 2014. ISSN 2179-443X.

FORCADA, J.; HIDALGO-ALVAREZ, R. Functionalized polymer colloids: Synthesis and colloidal stability. **Current Organic Chemistry**, v. 9, n. 11, p. 1067-1084, 2005. ISSN 1385-2728.

GIRALDI, M.; HANAZAKI, N. Uso e conhecimento tradicional de plantas medicinais no Sertão do Ribeirão, Florianópolis, SC, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 24, n. 2, p. 395-406, 2010.

GONZALEZ, V. D. et al. Immunodiagnosis of Chagas disease: synthesis of three latex-protein complexes containing different antigens of *Trypanosoma cruzi*. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 77, n. 1, p. 12-17, 2010. ISSN 0927-7765.

GONZALEZ, V. D. et al. Latex of immunodiagnosis for detecting the Chagas disease: II. Chemical coupling of antigen Ag36 onto carboxylated latexes. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 19, n. 2, p. 789-795, 2008. ISSN 0957-4530.

GONZALEZ, V. D.; GUGLIOTTA, L. M.; MEIRA, G. R. Latex of

immunodiagnosis for detecting the Chagas disease. I. Synthesis of the base carboxylated latex. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 19, n. 2, p. 777-788, 2008. ISSN 0957-4530.

HASSLOCHER-MORENO, A. M. et al. Atenção integral e eficiência no Laboratório de Pesquisa Clínica em Doenças de Chagas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, 2009-2011. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 22, n. 2, p. 295-306, 2013. ISSN 1679-4974.

INTERATIVAS, F. R. S. Pesquisa desenvolve imunizante que controla o avanço da doença de Chagas. 2015.

KESARI, R. et al. Suitability of dyed latex bead agglutination test for immunodiagnosis of Karnal bunt (*Tilletia indica*) teliospores in a single seed of wheat. **Food and agricultural immunology**, v. 16, n. 1, p. 73-81, 2005. ISSN 0954-0105.

KIM, S. et al. Synthesis of polystyrene nanoparticles with different surface modification by emulsion polymerization and measurement of IgG adsorption and stability for the application in latex-protein complex based solid-phase immunoassay. **Polymer Bulletin**, v. 62, n. 1, p. 23-32, 2009. ISSN 0170-0839.

KRISTENSEN, B.; HØJBJERG, T.; SCHØNHEYDER, H. C. Rapid immunodiagnosis of streptococci and enterococci in blood cultures. **Apmis**, v. 109, n. 4, p. 284-288, 2001. ISSN 1600-0463.

MAGALHÃES-SANTOS, Í. F. Transmissão oral da Doença de Chagas: breve revisão. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 13, n. 2, p. 226-235, 2015. ISSN 2236-5222.

MATSUDA, C. N. et al. Doença de Chagas. **RBM rev. bras. med**, v. 71, n. 10, 2014. ISSN 0034-7264.

NETO, J. M. M. **Caracterização de latex poliestirenicos por centrifugação em gradiente de densidade**. 1994. Doutorado em Química Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas.

NICOLETTI, M. A.; LOPES DA SILVA, E. CONTROLE E TRATAMENTO DAS DOENÇAS NEGLIGENCIADAS: VISÃO DA SITUAÇÃO ATUAL. **Revista Saúde-UnG**, v. 7, n. 3-4, p. 65-81, 2014. ISSN 1982-3282.

PINTO, E. D. P. P.; AMOROZO, M. C. D. M.; FURLAN, A. Conhecimento popular sobre plantas medicinais em comunidades rurais de mata atlântica-Itacaré, BA, Brasil. **Acta Botanica Brasílica**, v. 20, n. 4, p. 751-762, 2006.

RASSI, A.; RASSI JUNIOR, A. Doença de Chagas aguda. **Sociedade Brasileira de Clínica Médica; Lopes AC, Guimarães HP, Lopes RD, Vendrame LS (org) PROURGEM Programa de Atualização em Medicina de Urgência e Emergência: Ciclo**, v. 7, p. 41-85, 2013.

REPOLÊS, L. C. Avaliação do método confirmatório FC-TRIPLEX-IgG1 no esclarecimento diagnóstico e na monitoração sorológica para doença de Chagas em bancos de sangue. 2014.

SANTOS, F. L. A. D. et al. Pesquisa, desenvolvimento e inovação para o controle das doenças negligenciadas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 1, p. 37-47, 2012. ISSN 2179-443X.

SCHIAVETTO, M. G. et al. Síntese e caracterização de esferas monodispersas de látex e sua utilização no preparo de filmes de cristais coloidais tridimensionais. **Eclética Química**, v. 34, n. 4, p. 79-86, 2009. ISSN 0100-4670.

SCHRIEFER, A.; CARVALHO, E. M. Biomarcadores em medicina. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 78, n. 1, 2008. ISSN 0016-545X.

SOUZA, C. T. V. D.; HORA, D. L. D. Produção de conhecimento em saúde na pesquisa clínica: contribuições teórico-práticas para a formação do docente. **Revista Brasileira de Pós-Graduação**, v. 11, n. 26, 2015.

WERNECK, G. L.; HASSELMANN, M. H.; GOUVÊA, T. G. Panorama dos estudos sobre nutrição e doenças negligenciadas no Brasil. **Ciênc Saúde Coletiva**, v. 16, n. 1, p. 39-62, 2011.