



MONITORAMENTO DE VACINAS CONTRA ARBOVIROSES ATRAVÉS DE DOCUMENTOS PATENTÁRIOS

GABRIEL DA FONSECA CAVALCANTE

Graduado em Biologia (Genética) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e pela University of Guelph (Canadá). É Técnico de Patentes em Kasznar Leonardos Propriedade Intelectual (2017 - atualmente). Tem experiência na área de Genética, Entomologia e na área da Propriedade Industrial, com ênfase em Patentes. E-mail: gabriel.cavalcante@kasznarleonardos.com

Sumário: 1. Introdução - 2. Objetivos - 3. Material e métodos - 4. Resultados e discussão - 5. Discussão e conclusões - 6. Perspectivas - Referências bibliográficas

1. INTRODUÇÃO

A carta patente é um documento emitido, por meio de um pedido feito por um Requerente, por um órgão governamental (no Brasil, pelo Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI) que atua em um ou mais países ou regiões (por exemplo, na Europa, pelo *European Patent Office* - EPO), o qual descreve detalhadamente uma invenção e fornece uma proteção judicial sobre esta, na qual a invenção patenteada pode ser explorada (no sentido de sua produção, utilização e venda) pelo proprietário do documento da patente por um tempo limitado, dando o direito de impedir que terceiros usem, produzam ou vendam a invenção patenteada (WIPO, 2008).

De modo geral, a invenção propriamente dita tem sua origem geralmente quando um inventor prossegue com o desenvolvimento de sua pesquisa de base rotineira e, em determinado momento, essa pesquisa supostamente atravessa a barreira do conhecimento comum, de forma intencional ou esporádica. Dada a aplicação industrial, novidade e atividade inventiva em relação ao que já é de conhecimento público, seja em documentos de patentes ou na literatura não patentária, e contanto que não esteja dentro das proibições das leis vigentes, esse inventor possui uma invenção passível de patenteamento. É possível afirmar que todo pesquisador é, potencialmente, um inventor. As pesquisas realizadas, mesmo que teóricas, podem ter aplicações práticas, que dependerão dos passos seguidos pelo inventor para virem a se tornar uma invenção patenteável (WOLFF, 1997).

2. OBJETIVOS

O objetivo do presente estudo é demonstrar como o desenvolvimento científico e o depósito de patentes estão fortemente relacionados, evidenciando os rumos que a pesquisa científica em uma determinada área leva ao longo dos anos através da busca e análises de pedidos de patentes, tanto pendentes quanto indeferidos e conce-

ditos. O presente trabalho foi concluído através da utilização de métodos de análise de tecnologia para determinar o cenário atual do desenvolvimento de vacinas contra arboviroses, a saber, onde e por quais instituições de pesquisa e empresas são feitos depósitos de pedidos de patente, além de apontar as tecnologias mais utilizadas na produção das mesmas. Mais especificamente, foram analisados documentos de patente como indicadores de evolução da tecnologia de vacinas. Para tanto, foram utilizadas as ferramentas de análise de dados e construção de gráficos e tabelas informativas através do Microsoft Excel. A partir dos dados obtidos, foi possível determinar:

- Número de depósitos de pedidos de patente ao longo do período de 1999 a 2016;
- Análise dos principais depositantes dos pedidos;
- Classificação dos documentos encontrados em categorias estabelecidas pela Classificação Internacional de Patentes - CIP;
- Determinar quais arboviroses são mais focadas no desenvolvimento de vacinas.

São apresentados, portanto, dados fundamentais relacionados à Propriedade Industrial e ao processo de obtenção de patentes, bem como o procedimento tomado para a realização de um estudo de prospecção tecnológica, tomando como base a área de vacinas contra arboviroses.

A área de inovação em vacinas foi escolhida como objeto de estudo devido à grande relevância do assunto observada nos últimos anos, destacando-se a epidemia causada pelo vírus da zika (família *Flaviviridae*) no começo do ano de 2015 nas Américas (GATHERER & KOHL, 2016) e os recentes alertas de febre amarela em diversos Estados brasileiros em 2017 (CDCP, 2017).

2.1. Noções básicas sobre Propriedade Intelectual

A Propriedade Intelectual é definida pela Organização Mundial da Propriedade Industrial - OMPI (*World Intellectual Property*



Organization - WIPO) como a síntese dos direitos de exclusividade sob as leis nacionais e tratados internacionais sobre criações, como patentes e obras de arte. Tais direitos permitem que inventores se beneficiem, pelo reconhecimento ou financeiramente, a partir de seu próprio trabalho ou investimento em uma criação.

De maneira geral, a Propriedade Intelectual pode ser dividida em duas grandes áreas: a Propriedade Industrial e os direitos de autor, ou *copyright*. A primeira inclui a patente, que é um conjunto de direitos exclusivos concedidos pelo governo a um inventor pela sua invenção; as marcas distintivas utilizadas para o reconhecimento de determinado produto ou serviço fornecido por uma companhia ou empresa (WIPO, 2018); os desenhos industriais, que se referem a processos de *design* aplicados a produtos que são manufaturados por técnicas para produção em massa (HESKETT, 1980); e indicações geográficas, que servem como um sinal para bens que possuem uma boa reputação ou qualidades que se dão devido ao local onde têm sua origem ou onde foram produzidos (ZAPPALAGLIO, 2013).

A segunda, por outro lado, seria a proteção dada a autores, artistas e outros criadores por suas construções literárias e artísticas, incluindo novelas, poemas, peças de teatro, composições musicais, filmes, coreografias, esculturas, arquiteturas, desenhos técnicos e até mesmo programas de computador. Os criadores de trabalhos protegidos por essa legislação, bem como seus herdeiros (os chamados “*right holders*”), possuem o direito de permitir ou proibir a reprodução, através de quaisquer meios de comunicação, de sua arte por terceiros. Geralmente, esse tipo de proteção se mantém presente durante toda a vida do criador, adicionando-se de 50 a 100 anos após sua morte, e então entram em domínio público (ABRANTES, 2011).

2.2. A Propriedade Industrial

2.2.1. Histórico internacional

A preocupação com a posse de um direito sobre obras intelectuais teve seu começo no fim da Idade Média, com o advento da imprensa e seus meios de divulgação. Antes disso, o esforço referente à reprodução de cópias fiéis aos exemplares originais já era o sufi-

ciente para controlar a divulgação das ideias, uma vez que o número de cópias de cada invenção era feito manualmente. Assim, ameaçados pela disseminação democrática de informações, a nobreza criou um sistema de censura que consistia em garantir direitos de monopólio comercial aos produtores de livros, com a condição de que estes mantivessem o conteúdo de suas obras a favor da ordem vigente (VIANNA, 2006).

Nos séculos seguintes, com a Revolução Industrial e o aumento da internacionalização do comércio, os países mais desenvolvidos se viram obrigados a criar mecanismos de regulação de modo a impedir que cópias de seus produtos ocorressem e fossem comercializadas nas grandes feiras industriais que, no século 19, já aconteciam com certa frequência. Assim, a primeira conferência internacional visando o estabelecimento de acordos internacionais relacionados à Propriedade Industrial foi realizada em Viena, no ano de 1873, que deu origem à União Internacional para a Proteção da Propriedade Industrial – que ficou conhecida como a Convenção da União de Paris - CUP, em 1883. O tratado entrou em vigor no ano seguinte e foi assinado pela Holanda, Portugal, Espanha, Itália, Suíça, França, Reino Unido, Bélgica, Tunísia e Brasil (ABRANTES, 2011).

Assim, a CUP criou a Secretaria Internacional da União para Proteção da Propriedade Industrial, conhecida pela sigla BIRPI (do francês *Bureaux Internationaux Réunis pour la Protection de la Propriété Intellectuelle*), que tratava de tarefas burocráticas e administrativas relacionadas ao tratado. Cerca de 80 anos depois, a sede da BIRPI foi transferida da cidade de Berna, na Suíça, para Genebra, e após reformas estruturais e administrativas, o órgão foi rebatizado para Organização Mundial da Propriedade Intelectual - OMPI. Assim, a OMPI criou relações estreitas com a Organização das Nações Unidas, tornando-se uma agência especializada para tratar de questões relacionadas à Propriedade Intelectual em países reconhecidos por esta (ABRANTES, 2005).

2.2.2. A trajetória da Propriedade Intelectual no Brasil

A concessão de patentes fez parte da Constituição de 1824 e foi regulamentada pela lei de 1830. Cerca de um ano depois, o Arquivo Nacional ficou encarregado de receber depósitos de pedidos de



patentes, onde era necessário que os inventores apresentassem na referida instituição um exemplar de cada uma de suas invenções, além de suas respectivas especificações técnicas e desenhos (FERRARI, 2008). Porém, foi apenas no ano de 1870 que o Arquivo Nacional passou a receber um crescente número de patentes, fato decorrente do rápido desenvolvimento da indústria, como resultado da Revolução Industrial no começo do século (FERRARI, 2008).

Em meados de 1890, o Arquivo Nacional ficou saturado com o grande volume de pedidos depositados (FERRARI, 2008). Como consequência, foi criado o decreto de 17 de setembro de 1891, transferindo a responsabilidade dos serviços prestados ao sistema de patentes para a Secretaria de Agricultura, Indústria e Comércio e, em 1933, foi criado o Departamento de Propriedade Industrial - DNPI. O DNPI era especializado para lidar com pedidos de patentes, onde era necessário que os requerentes fizessem seus pedidos através do depósito de um envelope lacrado contendo o relatório descritivo do pedido (FERRARI, 2008).

O DNPI e o rápido processo de industrialização do Brasil com o governo Vargas caminharam juntos, principalmente com o surgimento de indústrias de base no País, como a Companhia Vale do Rio Doce e a Companhia Siderúrgica Nacional. O DNPI adotou como seu principal veículo de publicidade e divulgação à *Revista da Propriedade Industrial* - a RPI, circulante até os dias de hoje, por onde é noticiado o andamento de processos relativos aos pedidos de marcas e patentes. É então criado o Código da Propriedade Industrial, de 1945 (ÁVILA, 2008).

Finalmente, em 11 de dezembro de 1970, o DNPI se transformou no Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI, pela Lei nº 5.648 de 1970, sob o Ministro da Indústria e Comércio, sediada atualmente no Centro da cidade do Rio de Janeiro, onde também se concentra grande parte dos escritórios que lidam com Propriedade Intelectual no Brasil (ÁVILA, 2008).

Assim, o INPI é a autarquia federal responsável por regular a Propriedade Industrial no Brasil, não só examinando e concedendo privilégios de exclusividade de marcas e patentes, mas também estimulando a competitividade entre empresas nacionais desenvolvedoras de novas tecnologias, promovendo eventos e ações que visam a disseminação da Propriedade Industrial e da inovação na sociedade como um todo (FERRARI, 2008).

2.3. O sistema brasileiro de depósito e exame de patentes

Uma patente é válida apenas no país no qual a mesma foi concedida – ou seja, não há patente internacional (WIPO, 2018). Assim, um inventor que deseja ter seu objeto protegido em outros países deve realizar um depósito para cada um destes em suas respectivas autarquias. Em outras palavras, a matéria de um invento pode ser livremente copiada nos países onde não há um pedido de proteção para a mesma (ABRANTES, 2011).

No território brasileiro, o requerente, independentemente ou através de seu procurador, deverá depositar seu pedido de patente no

Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI. O depósito pode também ser feito de forma internacional, através do *Patent Cooperation Treaty* - PCT, que é um sistema que foi criado na década de 1970 visando a cooperação entre países industrializados e em desenvolvimento, do qual o Brasil é signatário. Neste sentido, o PCT é um tratado internacional que estabelece um sistema de depósitos unificado para os países assinantes, e seus pedidos recebem o código “WO”. Através de um depósito PCT é possível obter patentes em diversos países a partir de um único pedido. As vantagens de depositar um pedido WO incluem um período de pelo menos 18 meses adicionais a partir da data de depósito, totalizando 30 meses para determinação dos países nos quais a patente será requerida; estudo da viabilidade patentária do pedido; e uma maneira de adiar despesas, resguardando a prioridade em todos os países assinantes do PCT sem que haja a necessidade de realizar o depósito em todos eles (CTBE, 2018).

2.4. O pedido de patente

Um pedido de patente é composto, em sua forma mais simples, pelo relatório descritivo, quadro reivindicatório e resumo, segundo a Lei nº 9.279 de maio de 1996. O INPI determina que o relatório descritivo de um pedido de patente tem como objetivo especificar a área técnica a qual o objeto de invenção pertence e revelar como o invento em questão resolve um problema técnico, descrevendo a invenção de forma clara, consistente e precisa (BATALHA, 2007).

O quadro reivindicatório de um pedido é constituído por, pelo menos, uma reivindicação, que deve conter descrita a matéria para qual se busca proteção de forma bem definida e com suporte no relatório descritivo – ou seja, a redação das reivindicações deve ter embasamento no relatório descritivo em sua totalidade (Lei nº 9.279/1996).

Por fim, o resumo deve conter palavras chave e resumir muito brevemente o objeto da invenção, de forma que seja possível divulgar a tecnologia contida na invenção ao público de forma concisa, indicando também o campo técnico da invenção e da aplicação da matéria pleiteada (Lei nº 9.279/1996).

Para melhor definir e precisar a matéria pleiteada, é possível que o requerente efetue modificações no relatório descritivo, quadro reivindicatório, resumo e desenhos (quando aplicável), até o fim do processamento do pedido, desde que estas modificações não ampliem o escopo da invenção contida no relatório descritivo (Lei nº 9.279/1996).

Para receber uma patente, uma invenção deve necessariamente atender a três requisitos básicos: novidade, atividade inventiva, e ser passível de aplicação industrial (Lei nº 9.279/1996).

Segundo a Lei da Propriedade Intelectual - LPI nº 9.279 de 1996, a novidade de uma invenção se dá quando esta não está compreendida no estado da técnica, que diz quanto a tudo que é publicamente acessível antes do momento em que o pedido de patente é depositado, independente do meio de acesso. Tendo este conceito em vista,



inventores frequentemente acabam por destituir de novidade a sua própria invenção, uma vez que acabam por publicar, apresentar em congressos ou até mesmo realizar apresentações orais sobre seus trabalhos, desconhecendo o conceito de novidade estabelecido nas Leis da Propriedade Intelectual. Porém, alguns países contam com disposições específicas em suas leis a fim de evitar este empecilho, geralmente referidos como “Período de Graça”. No Brasil, por exemplo, se o depósito do pedido ocorrer dentro de um ano após a divulgação pelo próprio inventor ou terceiros com seu consentimento, o Período de Graça determina que a invenção em questão não será considerada como estado da técnica (ABRANTES, 2011).

Ainda, a LPI estabelece que a atividade inventiva diz respeito à ocorrência da invenção de maneira não óbvia para um técnico especializado no assunto, quando esta apresenta um efeito técnico inesperado e suficiente em relação ao que já está revelado no estado da técnica. A atividade inventiva decorre, portanto, da originalidade vinda da criatividade humana, tornando o progresso evidente do que era compreendido no estado da técnica. Quando aplicável, o examinador pode “combinar” a matéria de diferentes documentos de estado da técnica para alegar que um técnico no assunto seria motivado a alcançar a matéria do pedido com expectativa de sucesso (ABRANTES, 2011).

Por fim, a LPI determina que a invenção deva ser passível de aplicação industrial. Neste sentido, a referida “indústria” é extremamente genérica, sendo dividida pela classificação internacional de patentes (*International Patent Classification - IPCs*) podendo pertencer às mais diversas áreas. É então avaliada a possibilidade de manufaturar, fabricar, materializar ou executar a invenção em diferentes escalas, através da utilização de técnicos e/ou maquinaria adequada para realizar tal produção (ABRANTES, 2011).

A matéria dos pedidos de patente pode ser dividida pela Classificação Internacional de Patentes - CIP, que é um sistema criado pela OMPI em 1971 visando a catalogação e indexação de pedidos de patentes depositados em qualquer escritório de patentes no mundo, para ser uma ferramenta eficiente na busca dos referidos documentos, seja por autoridades ou por usuários que buscam realizar um estudo de viabilidade patentária. Ainda, segundo SANTOS *et al.* (2009), a CIP tem como principais objetivos:

- Organizar documentos de patente de forma a facilitar buscas e apontar a novidade e atividade inventiva dos pedidos;
- Servir de base para classificar a informação tecnológica nos âmbitos técnicos e legais;
- Acompanhar o desenvolvimento do estado da técnica em uma determinada área tecnológica;
- Prover dados estatísticos relativos ao resultado de uma busca por documentos.

A CIP organiza o pedido de patente desde campos mais abrangentes até campos estritamente específicos. Esta classificação ocorre de acordo com a matéria divulgada no pedido, sendo dividida em Seção, Classe, Subclasse, Grupos e Subgrupos, onde cada um destes itens é representado por um código de letras e números.

À luz do exposto, é evidente que a análise de patenteabilidade é um trabalho delicado, passível de equívocos de análise, e é possível observar, muitas vezes, divergências de entendimento entre os especialistas em Propriedade Industrial. Portanto, o seguimento de um protocolo de exame altamente especializado é indispensável para o processamento de um pedido de patente (BATALHA, 2007).

2.5. *Trajectoria das vacinas e seu desenvolvimento na atualidade*

Louis Pasteur definiu a vacina, em 1881, como uma “suspensão contendo microrganismos vivos (geralmente atenuados) ou inativados (por exemplo, bactérias ou vírus) ou frações dos mesmos, administrados a um indivíduo a fim de induzir imunidade contra estes e prevenir doenças infecciosas ou suas sequelas”. Ainda, o termo “imunidade” é definido como “o resultado da exposição do corpo animal a produtos químicos resultantes do crescimento de determinados micróbios, como o vírus da febre contagiosa” (SALMON *et al.*, 1886).

Ainda que a indução da imunidade algumas vezes falhe em decorrência de inúmeros fatores (como doenças autoimunes, diabetes, uso de esteroides ou fatores genéticos), as vacinas são, do ponto de vista histórico, o método com a maior eficácia e segurança no combate e erradicação de doenças infecciosas (HALLORAN & STRUCHINER, 1998) Embora os termos “vacinação” e “imunização” sejam usados como equivalentes, principalmente em ter-



mos fora da medicina, o último é mais abrangente, visto que se refere à simples administração de um agente imunológico que acaba por resultar no desenvolvimento da imunidade a certo patógeno (STERN & MARKEL, 2005).

Apesar disso, é possível observar que as definições de “vacina”, “vacinação” e “imunização” mudaram com o passar do tempo, de forma a se tornarem mais cientificamente precisas, embora as complicações relacionadas à vacinologia tenham permanecido constantes. Problemas relacionados ao financiamento têm sido limitantes para o avanço do desenvolvimento e distribuição de vacinas em larga escala, bem como as preocupações relacionadas à contaminação e biossegurança. Ainda, uma considerável parcela da população permanece cética, incrédula e até mesmo hostil com relação aos benefícios da vacinação (STERN & MARKEL, 2005).

É possível afirmar que o impacto das vacinas sobre a saúde e longevidade humana é um dos pontos mais importantes da história da humanidade. A trajetória da vacinação pode ter seu início traçado cerca de 300 anos atrás, quando Edward Jenner tomou conhecimento de que trabalhadores rurais pareciam ser imunes à varíola por estarem constantemente expostos à varíola bovina, que é muito branda em seres humanos. Com isto em mente, Jenner coletou a secreção de uma trabalhadora rural contaminada com a varíola bovina e raspou-a no braço de uma criança. Ao decorrer de algumas semanas, Jenner inoculou a criança com a varíola humana, e observou que sua cabaia era resistente à doença (LOMBARD *et al.*, 2007).

No século seguinte, a segunda geração de vacinas foi desenvolvida por Louis Pasteur, que, apesar de não entender precisamente a base teórica do funcionamento das vacinas, elaborou formulações contra a cólera usando a estratégia da atenuação da bactéria que causa cólera através da exposição desta a condições adversas. Como reporta PLOTKINS (2011), com base nas observações e resultados na vacinação contra cólera, Pasteur usou a mesma estratégia para desenvolver vacinas contra antraz e raiva. Suas descobertas elevaram a vacinação a uma questão de prestígio nacional e originou leis que a tornavam obrigatória em vários países da Europa (STERN & MARKEL, 2005).

Dessa forma, a partir do século 19, o desenvolvimento de vacinas deixou de progredir por métodos puramente empíricos e passou a ocorrer de forma mais “racional”, se espalhando por toda Europa e Estados Unidos. PLOTKINS (2011) relata que dentre os eventos mais importantes no campo estão o desenvolvimento de métodos para inativar bactérias, isolamento de toxinas bacterianas e a produção de antitoxinas, e a descoberta de que o soro imune continha substâncias (anticorpos) que eram capazes de neutralizar toxinas ou impedir a replicação bacteriana. Ainda, ao final do século 19 e no começo do século 20, vacinas com células totalmente inativadas contra a febre tifoide, cólera e a peste negra foram produzidas e testadas. Deste momento em diante, o estudo da imunologia chegou ao ponto de poder diferenciar a defesa mediada por anticorpos da defesa mediada por linfócitos, e que o tratamento de células em culturas permitia a seleção de mutantes enfraquecidos para o uso em vacinas.

Portanto, vacinas eficientes puderam ser criadas através de estudos em animais, pela análise de respostas imunes apresentadas contra infecções naturais recorrentes (conhecidas como correlatos mecanicistas de proteção), e pelo uso da administração passiva de anticorpos contra antígenos específicos a fim de mostrar que ditos antígenos deveriam ser incluídos em vacinas (PLOTKINS, 2012). O rápido avanço da biotecnologia de vacinas pode ser dividido através de diferentes estratégias, que serão discutidas adiante.

2.5.1. Atenuação

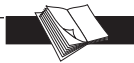
A atenuação foi mais claramente formulada por Pasteur e seus colaboradores em 1879, demonstrando sua utilidade com a bactéria *Pasteurella multocida*, que causa diarreia em galinhas, com antraz em ovelhas e com mais sucesso o vírus da raiva em humanos e outros animais. Este método baseava-se na exposição dos agentes causadores das condições ao calor e oxigênio para atenuar os mesmos (GUBSER *et al.*, 2004). Porém, CALMETTE e GUÉRIN, em 1929, executaram a melhor forma de atenuação de agentes infecciosos quando cultivaram a bactéria causadora da tuberculose bovina cerca de 230 vezes em um meio artificial para obter uma cepa atenuada para desenvolver uma vacina para proteção contra tuberculose humana. No século 20, SELLARDS e LAIGRET (1928) e, posteriormente, THEILER e SMITH (1937) atenuaram o vírus da febre amarela pela passagem em série em camundongos e no tecido embrionário de galinhas.

2.5.2. Cultura de células

No século 20, virologistas entenderam que a atenuação não era um método tão eficiente, visto que o meio pelo qual a cultura passava não era estéril. Foi descoberto então que as células poderiam ser cultivadas *in vitro* e usadas como substrato para replicação viral, como mostrado por ENDERS *et al.* (1949). Esta descoberta passou então a ser usada por desenvolvedores de vacina. Albert Sabin utilizou a cultura de células e seleção de clones para desenvolver a vacina oral da poliomielite (SABIN *et al.*, 1954), bem como o sarampo (KATZ *et al.*, 1960), rubéola (PLOTKIN *et al.*, 1969), caxumba (HILLEMANN *et al.*, 1968) e varicela (TAKAHASHI *et al.*, 1975). Este tipo de tratamento de células era eficiente porque os clones da cultura em questão se adaptavam àquele meio, perdendo então a capacidade de se replicarem em um hospedeiro humano – por exemplo, se as células fossem cultivadas para crescer em um meio com temperatura constante menor que 37°C, estas dificilmente sobreviveriam no corpo humano (PLOTKIN *et al.*, 1969).

2.5.3. Reagrupamento/recombinação

A técnica da recombinação tem como foco vírus de RNA que possuem genomas fragmentados, como se fossem cromossomos (STERN & MARKEL, 2005). O cultivo simultâneo de dois vírus em uma cultura de células com seleção clonal permitia o isolamento de vírus com RNA segmentados de ambos os vírus.



Assim, o reagrupamento tornou possível a criação de três importantes vacinas: a influenza (MAASSAB & DÉBORDE, 1985) e as duas vacinas contra rotavírus (FRANCIS *et al.*, 1946; CLARK *et al.*, 2006). A estratégia do reagrupamento consistia em misturar o material genético (no caso, RNA viral) de uma espécie viral com o material genético de outra espécie também viral na mesma célula através de recombinação e *crossing over* (ALBERTS *et al.*, 1997). Dessa forma, quando o hospedeiro é infectado, é provável que novas partículas virais formadas sejam criadas de segmentos dos quais a origem é uma mistura do material genético das partículas originais, onde estas partículas terão propriedades herdadas de ambas as linhagens parentais. Portanto, partículas de vírus de uma linhagem que são inofensivas aos humanos podem ser combinadas com uma linhagem com outras partículas de vírus que são essenciais à replicação dos mesmos, e então estas são cultivadas em um meio (por exemplo, embrião de galinhas) e então esta cepa dará origem à vacina (KOPROWSKI *et al.*, 1952).

2.5.4. Inativação

A inativação de patógenos foi descoberta no final do século 19, praticamente no mesmo período por SALMON e SMITH (1886) e ROUX e CHAMBERLAND (1887). A técnica foi aplicada no desenvolvimento de vacinas contra tifoide, peste negra e cólera. Em contraste com a atenuação, a vacina inativada é uma vacina contendo partículas virais, bactérias ou quaisquer patógenos cultivados em condições controladas e que foram mortos através de métodos físicos ou químicos, como o aquecimento ou utilização de formaldeído, respectivamente, ou através da radiação, de forma a reduzir sua virulência (isto é, sua capacidade infecciosa) e assim impossibilitar a contaminação do hospedeiro (PETROVSKY, 2004).

A vacina inativada pode conter vírus inteiros inativados, vírus dissociados através da utilização de detergentes, ou então através da purificação de antígenos. Dessa forma, esta técnica utiliza partículas que estimulam o sistema imune de um indivíduo de forma eficiente para o desenvolvimento da imunidade contra o patógeno em questão. Porém, a administração de vacinas inativadas às pessoas que possuem seu sistema imunológico comprometido (por exem-

plo, por doenças autoimunes) não é recomendada, uma vez que o patógeno utilizado, ainda que enfraquecido, poderá causar a doença (PLOTKIN & PLOTKIN, 2011).

2.5.5. Polissacarídeos capsulares

O desenvolvimento do uso de polissacarídeos capsulares partiu do pressuposto de que muitos patógenos eram envolvidos por uma cápsula de polissacarídeo que poderiam sofrer fagocitose através da detecção destas por anticorpos. Com essa informação, ARTENSTEIN e GOTTSCHLICH (1969) desenvolveram uma vacina contra o polissacarídeo meningococal para o tratamento de doenças epidêmicas em tropas militares.

Esta técnica também possibilitou a criação de uma vacina contra influenza tipo B e tifoide. As vacinas feitas através do uso de polissacarídeos capsulares geravam um soro de anticorpos que prevenia a infecção bacteriana e, assim, a contração de doenças em adultos. Porém, este tipo de vacina era ineficiente em crianças, que ainda não possuíam seu sistema imunológico completamente desenvolvido e, portanto, não desencadeavam a formação de linfócitos B que tinham os polissacarídeos de patógenos como alvo. Tal problema foi resolvido através da conjugação de polissacarídeos com proteínas, permitindo assim que os linfócitos B fossem auxiliados pelos linfócitos T. Ainda, estas vacinas conjugadas permitiram que o transporte nasofaríngeo dos bacilos fosse prevenida e assim possibilitou a imunização contra os principais patógenos bacterianos que ocorriam na infância (PLOTKIN & PLOTKIN, 2011).

2.5.6. Engenharia genética

A engenharia genética é mais recente técnica na área de vacinas, desenvolvida ao final do século 20. VALENZUELA *et al.* (1982) foi um dos pioneiros desta técnica quando realizou a transformação de uma sequência codificadora do antígeno S em leveduras, tornando estas capazes de produzir partículas de superfície do antígeno *in vitro* em larga escala. Desde então, a engenharia genética tem sido usada para produzir diversos antígenos para uso na produção de vacinas através do uso de células de leveduras, células animais ou células de insetos como meio de produção destes antígenos (PLOTKIN & PLOTKIN, 2011).



Diversos vírus e bactérias são intensamente estudados como vetores para introdução de patógenos por meio das vacinas produzidas por técnicas de engenharia genética. Tais vetores são atenuados e transformados com genes excisados de patógenos através do uso de ferramentas de engenharia genética em seu genoma. Dessa forma, os vetores se replicam abortiva ou completamente – em ambos os casos, expressando os genes que foram inseridos em seu genoma (PLOTKIN & PLOTKIN, 2011).

A primeira patente relativa a um vetor se refere à cepa 17D atenuada do vírus da febre amarela, que era transformada com os genes prM e E do vírus da encefalite japonesa. Esta cepa era usada na produção de vacinas para imunização contra dita doença (GUY *et al.*, 2010). Outra patente relevante na área é referente à vacina contra meningocócica grupo B. Essa vacina consiste de quatro proteínas identificadas através da análise genômica, as quais induzem anticorpos bactericidas junto à uma vesícula de membrana externa do organismo em questão (GIULIANI *et al.*, 2006), sendo esta a primeira vacina que utilizou a análise genômica de forma a selecionar proteínas que geram respostas imunes.

Sucessos anteriores foram em grande parte devido à determinação de anticorpos protetores com base em previsões feitas a partir do estudo de modelos animais, infecções naturais e soropidemiologia. Essas previsões têm sido corretas, como indica o declínio de muitas infecções para as quais as vacinas foram feitas nos últimos 200 anos (PLOTKIN & PLOTKIN, 2011).

2.6. Vacinas contra arboviroses

2.6.1. Histórico das arboviroses

Segundo o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC, 2018), o termo “arbovírus” é usado para se referir a quaisquer vírus que são transmitidos por vetores artrópodes. Portanto, o termo “arbovirose” trata das doenças que podem ser contraídas mediante a infecção por estes vírus, como a dengue, febre amarela e zika.

A relação entre os artrópodes vetores foi proposta pelo médico e pesquisador cubano Carlos FINLAY no fim do século 19, formulando a hipótese de que a febre amarela era transmitida por mosquitos, e não

pelo contato humano (CHAVES-CARBALLO, 2005). Em decorrência do tráfico de escravos e da globalização, um dos principais vetores de arboviroses, o *Aedes aegypti*, fez com que a dengue fosse uma doença epidêmica nos séculos 18 e 19 (GLUBER, 1998). A descoberta do vírus do oeste do Nilo foi feita em 1937, e desde então foi reportada em mosquitos do gênero *Culex* (TAYLOR, 1958), causando epidemias na África, Oriente Médio e Europa. Cerca de uma década mais tarde, a dengue reemerge como uma doença global, sendo o seu vírus disseminado através das altas taxas de crescimento populacional, viagens internacionais e urbanização. Dessa forma, ainda são reportados pelo menos 50 milhões de casos de dengue por ano, tornando esta doença a mais comum e clinicamente importante doença arboviral do mundo (GUZMAN *et al.*, 2010).

Ainda, concomitantemente com a dengue, houve nos últimos anos uma epidemia de infecções pelo vírus da zika nas Américas, tendo seu início no Brasil em 2015 e tendo se espalhado pelo resto do continente nos anos seguintes (CDC, 2018). O vírus da zika foi descoberto e isolado em 1947 por pesquisadores do *Yellow Fever Research Institute*, localizado na África (COHEN, 2016). Adicionalmente, em 2016, a Organização Mundial da Saúde - OMS (WHO, em inglês) declarou que os casos de microcefalia e síndrome de Guillain-Barré reportados no Brasil eram fortemente suspeitos de estarem associados com o surto de zika no País.

Por fim, a história do desenvolvimento de vacinas tem visto muitas realizações, mas ainda existem muitas doenças, principalmente arboviroses, que são difíceis de atingir, e novas tecnologias estão sendo trazidas para enfrentá-las (LIANG *et al.*, 2015). Porém, é importante notar que vírus com características únicas estão presentes nos mais diversos ecossistemas, o que poderá impulsionar a evolução de novos vírus patogênicos, o que irá gerar uma demanda global por novas vacinas no futuro (LIANG *et al.*, 2015). Há, portanto, uma necessidade de uma abordagem inovadora em termos de vacinas confiáveis e eficazes como ferramentas adicionais no combate destas doenças. A tabela 1 faz uma relação das principais arboviroses quanto aos seus principais agentes, suas características gerais, as principais técnicas utilizadas para o desenvolvimento de vacinas contra cada tipo de agente e os sintomas apresentados para cada uma das enfermidades causadas pelos mesmos.



Tabela 1

Classificação dos principais agentes causadores das arboviroses quanto à sua taxonomia, características gerais do vírus, principais técnicas usadas para o desenvolvimento de vacinas para cada caso clínico e os sintomas presentes em cada uma das infecções

Família/ Gênero	Vírus	Características gerais	Técnica de Vacina utilizada	Apresentação clínica
Togaviridae				
<i>Alphavirus</i>				
	Vírus da Encefalite Equina da Venezuela (VEEV)	(+)ssRNA, envelopado, ~70nm	Inativação, Engenharia Genética	Febre, dor de cabeça, dor de garganta, estado mental alterado
	Vírus da Chikungunya (CHIKV)	(+)ssRNA, envelopado, ~70nm	Inativação, Atenuação, Engenharia Genética	Febre, dor de cabeça, sintomas gastrointestinais, dor muscular e nas articulações
Flaviviridae				
<i>Flavivirus</i>				
	Vírus da Dengue (DENV)	(+)ssRNA, envelopado, ~50nm	Atenuação, Engenharia Genética	Febre, dor muscular, dor nas articulações
	Vírus da Encefalite Japonesa (JEV)	(+)ssRNA, envelopado, ~50nm	Inativação, Engenharia Genética	Geralmente não apresenta sintomas; dor de cabeça, vômitos, febre
	Vírus da Febre Amarela (YFV)	(+)ssRNA, envelopado, 40-60nm	Atenuação	Icterícia, febre, dores no corpo, náusea e vômitos
	Vírus do Oeste do Nilo (WNV)	(+)ssRNA, envelopado, 45-50nm	Inativação, Recombinação, Engenharia Genética	Febre, dor muscular, meningismo, estado mental alterado
	Tick-borne encephalitis virus (TBEV)	(+)ssRNA, envelopado, 40-50nm	Inativação, Recombinação	Encefalite, meningite, ou ambos
	Vírus da zika (ZIKV)	(+)ssRNA, envelopado, 40nm	Inativação, Engenharia Genética	Febre, dor muscular, dor nas articulações (de forma mais branda que na dengue)
Bunyaviridae				
<i>Phlebovirus</i>				
	Vírus do Vale Rift (RVFV)	(-)ssRNA, envelopado	Inativação, atenuação, Engenharia Genética, Recombinação	Enxaqueca, desorientação e hemorragia
Reoviridae				
<i>Orbivirus</i>				
	Vírus da doença da língua azul ou febre catarral (BTV)	(+)dsRNA, não envelopado, 86nm	Inativação, Atenuação, Engenharia genética	Febre, salivação, inchamento do rosto e língua, azulamento da língua

Fonte: Adaptado de Beckham & Tyler (2015).



3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Busca de documentos de patente

3.1.1. Etapas e base de dados

Para a realização do presente estudo foram realizadas três etapas, que podem ser definidas como: 1) o estudo da história da vacinação e das técnicas utilizadas na confecção de vacinas, bem como o estudo das arboviroses quanto à sua história e virologia, 2) realização da busca de documentos de patentes através de palavras-chave e escrutinização dos resultados e 3) análise dos resultados da busca e elaboração de análises estatísticas a partir dos resultados.

Na primeira etapa, foram feitas buscas na literatura através da plataforma *Google Scholar*, com acesso feito pela Plataforma Capes, com palavras-chave como “*vaccine development*”, “*arbovirolosis*” e “*vaccine against arbovirolosis*”.

Para realização da segunda etapa, foi necessária a seleção de uma base de dados de documentos de patentes para busca de documentos depositados no mundo no período entre 2002 a 2016 relacionados às vacinas contra arboviroses. A base selecionada foi o *PatSnap* (<https://analytics.patnap.com/home>), que permite a busca de documentos patentários de forma mais abrangente e por ser uma base que agrega dados de documentos depositados em mais de 80 países. A base também possui um mecanismo simples e versátil para inserção e manuseio de palavras-chave (campo “*query*”), sendo uma base de uso fácil e intuitivo.

Além disso, o *PatSnap* providencia diversas ferramentas para análises estatísticas dos resultados obtidos através da busca, onde foram construídos a maioria das análises para a terceira etapa da realização do trabalho.

3.1.2. Estratégia de busca e obtenção de dados

A busca realizada no presente trabalho foi desenvolvida no período de fevereiro a julho de 2018 no *PatSnap*. A estratégia de busca foi elaborada tendo seu ponto de partida através da inserção de uma combinação de palavras-chave conectadas por caracteres de truncagem e conectores disponíveis no *PatSnap* no campo de busca da plataforma. Os referidos caracteres e suas funções são listadas abaixo:

- AND: busca por ambos os termos inseridos;
- OR: busca por um termo ou outro, opcionalmente;
- NOT: busca o primeiro termo inserido, excluindo o termo seguinte inserido;
- *: inserido após um radical, busca variações do termo inserido.

Sendo assim, os parâmetros da busca foram estabelecidos na seguinte disposição:

- *zika OR chikungunya OR dengue OR yellow fever OR arbovirus* para o título e resumo do pedido;
- data de publicação: 1º de janeiro de 2002 a 31 de dezembro de 2016
- reivindicações: *vaccin** OR *syringe* OR *treat** NOT *detect**

As palavras-chave foram utilizadas na língua inglesa uma vez que a base utilizada é uma base universal, e a maioria dos pedidos possui uma versão depositada na língua inglesa. O campo do título e resumo envolveu as arboviroses mais comuns e o termo “*arbovirus*”, de forma a abranger as arboviroses em alta e adicionalmente incluir arboviroses menos comuns que zika, dengue, febre amarela e chikungunya, como a febre do oeste do Nilo, e vírus da febre catarral. A data de publicação dos pedidos foi ajustada para abranger os pedidos depositados nos últimos 15 anos e descartar pedidos que ainda estão em período de sigilo, visto que o dito período pode durar até 18 meses após o depósito do pedido. As palavras-chave utilizadas para as reivindicações foram escolhidas para restringir os resultados às publicações direcionadas a vacinas e vacinações, seringas para aplicação, tratamento de arboviroses e excluir resultados direcionados ao diagnóstico das mesmas. Como pontuado acima, o uso do símbolo “*” determina que diferentes sufixos dos radicais “*vaccin*” e “*treat*” sejam incluídos nos resultados, como “*vaccination*”, “*vaccine*”, “*treatment*” e “*treating*”, respectivamente, enquanto as palavras derivadas de “*detect*”, como “*detection*” e “*detecting*” não sejam incluídas na busca.

Após a inserção das palavras-chave, a busca gerou um resultado bruto de 412 pedidos. A etapa seguinte envolveu a leitura e escrutinização do resumo de cada um dos 412 resultados gerados com a finalidade de excluir resultados que, embora tenham sido apresentados pela busca, não eram compatíveis com a finalidade da mesma. Exemplos de ditos resultados indesejados incluem composições fitoterápicas e preventivas que proporcionam resistência à infecção por arboviroses, rações para animais que conferiam resistência às ditas viroses, e composições farmacêuticas não imunogênicas.

Após a seleção de documentos relevantes para a realização do presente trabalho, foi aplicado um filtro “INPADOC” de prioridades disponível pelo *software*. O país de prioridade é o país onde um pedido foi primeiramente depositado. O filtro INPADOC foi aplicado com a finalidade de evitar com que os pedidos com uma mesma prioridade, ou seja, fossem considerados como pedidos diferentes, assim evitando que resultados enviesados fossem gerados.

A execução das etapas acima descritas gerou um resultado de 142 documentos representantes de famílias de pedidos de patente, ou seja, pedidos que foram depositados em um ou mais países que compreendem a mesma matéria, possuindo a mesma prioridade.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

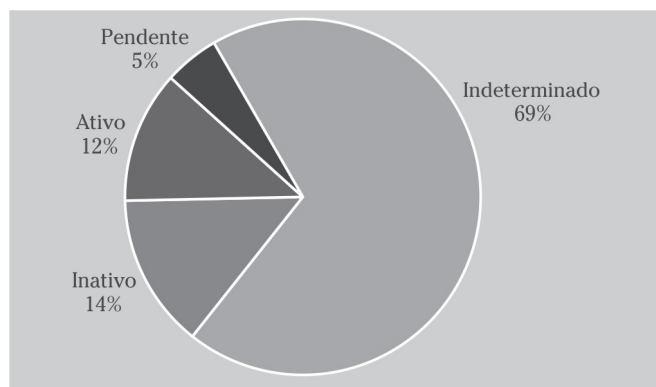
A busca por documentos de patentes em vacinas contra arboviroses, após a seleção dos documentos relevantes, gerou um resultado de 142 documentos no banco de dados do *PatSnap*. Dos 142 representantes de família estabelecidos, 17 documen-



tos correspondem às patentes em vigência (Ativo); 7 pedidos seguem sob exame (Pendente); 20 pedidos estão inativos por abandono, retirada do pedido, falta de pagamento de taxas oficiais e expiradas (Inativo); e o *status* legal dos demais pedidos não foi identificado pelo *software* (98 pedidos, Indeterminado), como mostra a relação na figura 1. Os pedidos “indeterminados” podem estar relacionados a pedidos que ainda não possuem requerimento de exame ou ainda estão passando por trâmites administrativos na fase de depósito.

Figura 1

O gráfico mostra a divisão percentual do *status* legal e do tipo de patente no campo da tecnologia, fornecendo uma visão geral de qual proporção do dito campo está em vigor ou não está mais ativa

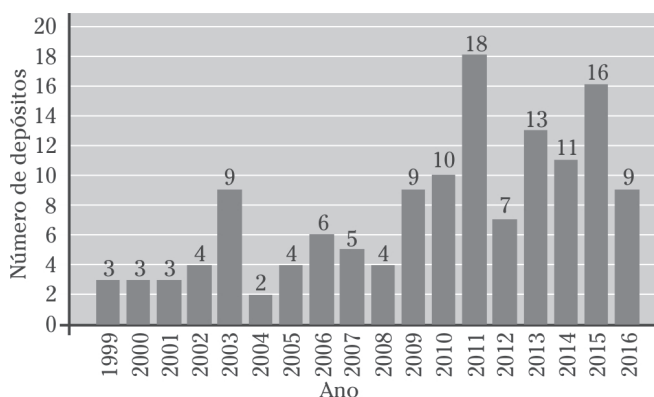


4.1. Evolução dos pedidos de patente no período de 1999 a 2016

A figura 2 mostra a evolução temporal do depósito de pedidos até o ano de 2016. É possível observar um aumento no número de pedidos a partir do ano de 2009, mantendo-se relativamente alto em comparação aos anos de 1999 a 2008. Este fato pode estar correlacionado à reemergência de arboviroses observada no mesmo intervalo de tempo como, por exemplo, a epidemia do vírus da zika ocorrida em 2015 e 2016 (SIKKA *et al.*, 2016). Estas epidemias são decorrentes da alta exposição de humanos aos mosquitos vetores e pelo aumento da densidade populacional através da urbanização e a alta mobilidade de pessoas ao redor do mundo (GOULD *et al.*, 2017).

Figura 2

Número de depósitos de documentos de patente para vacinas contra arboviroses por ano



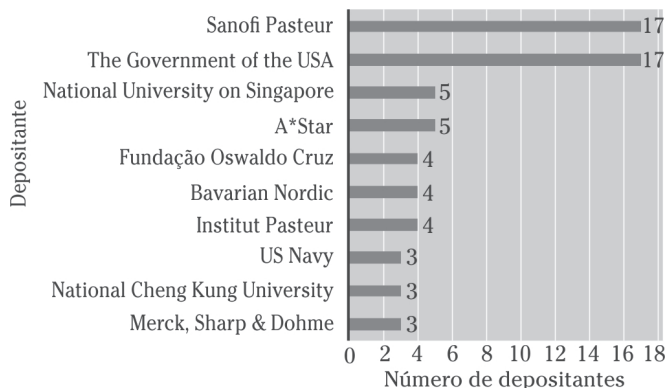
Fonte: Elaborado no Microsoft Excel a partir de dados exportados pelo PatSnap abrangendo o período de 1999 a 2016.

4.2. Principais depositantes de pedidos de patente

A figura 3 mostra os dez principais depositantes de pedidos de patente relacionados às vacinas contra arboviroses no período de 1999 a 2016. Foram incluídas na análise as dez instituições de

Figura 3

Principais depositantes de pedidos de patente direcionados às vacinas contra arboviroses



Fonte: Elaborado no Microsoft Excel a partir de dados obtidos pelo PatSnap, abrangendo o período entre 1999 e 2016.



pesquisa/ensino e empresas com o maior número de pedidos diferentes de patente. Os demais depositantes não foram incluídos visto que estes tinham dois ou menos depósitos reportados.

A Sanofi Pasteur foi uma das Requerentes com o maior número de depósito de pedidos de patentes para vacinas contra arboviroses, atingindo uma média de aproximadamente pouco mais de um depósito por ano durante o mesmo período (Fig. 3). A Sanofi Pasteur é a divisão de pesquisa e desenvolvimento de vacinas da empresa farmacêutica multinacional Sanofi, sendo a maior empresa especializada no desenvolvimento de vacinas contra a febre amarela no mundo, seguida de institutos brasileiros, senegaleses e russos de pesquisa (THE ECONOMIST, 2016).

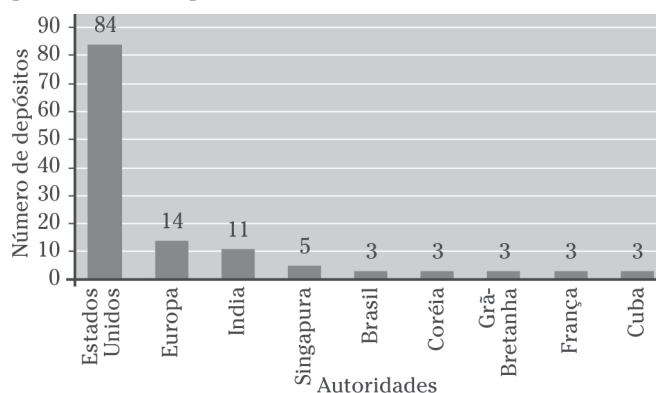
Ao lado da Sanofi Pasteur, o governo dos Estados Unidos da América liderou o grupo de depositantes de pedidos de patente entre 1999 e 2016 por meio do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (*United States Department of Health and Human Services - HHS*). O HHS é um departamento do governo dos Estados Unidos da América que tem como objetivo prover serviços essenciais à saúde dos cidadãos do país. Vale pontuar que, apesar de o HHS e a Sanofi Pasteur possuírem o mesmo número de depósitos, o HHS é a instituição que detém o maior número de patentes concedidas ao longo desse período (cinco patentes), sendo todas elas direcionadas às vacinas e métodos de produzir vacinas contra o vírus da dengue.

É importante notar a presença da Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz dentre os maiores depositantes, destacando o fato de que a instituição está lado a lado com as maiores empresas farmacêuticas multinacionais e órgãos governamentais de outros países. Este fato demonstra a importância da Fiocruz na área de pesquisa e desenvolvimento da saúde pública, sendo a mais importante instituição de ciência e tecnologia em saúde da América Latina e uma das principais instituições de pesquisa em saúde pública do mundo (Radioagência Nacional Mobile, 2016). Os pedidos de patente da Fiocruz são direcionados à produção de vacinas contra a febre amarela e a dengue.

Ainda, embora apenas com um pedido de patente, vale ressaltar a presença do Instituto Butantã na lista de depositantes. A patente do Instituto Butantã (patente nº US 10,004,795 B1) corresponde a uma patente de vacina contra a dengue concedida nos Estados Unidos recentemente. A referida vacina está na última fase dos testes em humanos para que, em seguida, possa ser disponibilizada à população norte-americana, que vem enfrentando casos de dengue e gerando um aumento na demanda por vacinas contra dengue (AGÊNCIA FAPESP, 2018). A concessão desta patente, além de garantir a visibilidade brasileira e internacionalização do instituto na área de desenvolvimento de vacinas, representa uma indicação da capacidade do Brasil de exportar novas tecnologias para países desenvolvidos, em contraste com a lógica tradicional de importação de tecnologia dos mesmos.

Além disso, foi observado que a grande maioria dos pedidos são depositados nos Estados Unidos, tendo em vista a alta competitividade do mercado norte-americano. Ainda, 14 pedidos foram depositados na Europa, 11 na Índia e os demais pedidos tiveram seu primeiro depósito em outros países, como mostra a figura 4. O pequeno número de depósitos no Brasil pode estar relacionado à demora na análise de pedidos, que pode ultrapassar os dez anos (FOLHA DE SÃO PAULO, 2017), além da falta de competidores capazes de infringir a patente.

Figura 4
Principais locais onde pedidos de patente direcionados às vacinas contra arboviroses são depositados, determinado pelo número da prioridade

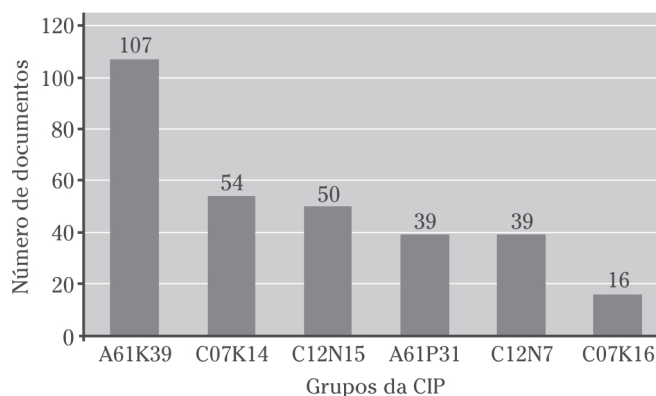


Fonte: Elaborado no Microsoft Excel a partir de dados obtidos pelo PatSnap, abrangendo o período de depósitos entre 1999 e 2016.

4.3. Matérias divulgadas nos pedidos de patente

A busca do presente estudo teve como resultado as classificações das CIPs relacionadas na figura 5. A divisão em Grupos foi escolhida por representar os documentos de forma equilibrada, isto é, evitando resultados muito amplos ou classificações muito específicas. A relação da descrição dos principais Grupos da CIP é apresentada na tabela 2.

Figura 5
Principais seis grupos da CIP atribuídos aos documentos de patente relacionados às vacinas contra arboviroses



Fonte: Elaborado a partir de dados obtidos pelo PatSnap abrangendo o período de 1999 a 2016.



Tabela 2
Descrição dos principais Grupos das CIPs atribuídas aos documentos de patentes relacionados ao desenvolvimento de vacinas contra arboviroses

Grupos da CIP	Definição
A61K39	Preparações medicinais contendo antígenos/anticorpos.
C07K14	Cadeias polipeptídicas com mais de 20 aminoácidos; Gastrinas; Somatostatinas; Melanotropinas e derivados dos mesmos.
C12N15	Mutações e engenharia genética de DNA ou RNA (vetores, plasmídeos, ou a purificação, isolamento ou preparação dos mesmos); uso de hospedeiros para os mesmos (microorganismos geneticamente modificados); novas plantas; reprodução de plantas por técnicas de cultura de tecidos; novos animais; uso de preparações medicinais contendo material genético o qual é inserido em células do corpo para tratar doenças genéticas; terapia gênica; peptídeos em geral.
A61P31	Anti-infecciosos, isto é, antibióticos, antissépticos, quimo terapêuticos.
C12N7	Vírus, por exemplo bacteriófagos; composições, preparação ou purificação dos mesmos (preparações medicinais contendo vírus, preparações medicinais com antígenos virais ou composições de anticorpos, por exemplo vacinas de vírus).
C07K16	Imunoglobulinas, por exemplo anticorpos monoclonais ou policlonais.

Fonte: Elaborado a partir de dados obtidos na plataforma PatSnap abrangendo o período de 1999 a 2016.

Através da leitura do título, do quadro reivindicatório e do resumo dos documentos encontrados sob as classificações descritas, foi observado que aproximadamente 50% deles envolviam técnicas de engenharia genética em componentes virais com o intuito de utilizá-los na manufatura de vacinas para estimulação da resposta imune em indivíduos, como por exemplo, vacinas de DNA onde células são geneticamente modificadas para produzirem diretamente determinados antígenos que irão estimular uma resposta imune no hospedeiro (ALARCON *et al.*, 1998). Os demais resultados estão relacionados à confecção de vacinas a partir de partículas virais, vírus atenuados e compostos imunogênicos.

Analisando mais cuidadosamente o conteúdo dos documentos encontrados, foram também listados documentos que envolvem a produção de partículas virais através de plantas transgênicas (vide WO2015199551A1), cujos produtos derivados são utilizados na confecção de vacinas contra diversas arboviroses. A presença de resultados relacionados à produção de vacinas através de plantas transgênicas indica que muitos avanços continuam a ser feitos nesta área, sendo esta uma tecnologia emergente em vista do baixo custo de produção em pequena escala, fácil estocagem de sementes e ausência de risco de transmissão de doenças ao ser humano (WALMSLEY & ARNTZEN, 2003).

Em uma análise adicional, foi observado que 64% dos resultados da busca eram direcionados ou mencionavam vírus da dengue. Tal resultado foi gerado através da busca pelas palavras-chave como “dengue” e “flavivirus” no escopo das 142 famílias de documentos encontradas. O foco no combate à dengue provavelmente decorre da universalidade da doença, a qual é a arbovirose mais comum aos humanos, sendo reportados aproximadamente 100 milhões de casos por ano em uma população de risco de 2,5 a 3 bilhões de pessoas (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1997).

Dentre as técnicas para produção de vacinas, se destaca a utilização de técnicas de engenharia genética. Na sua forma mais primitiva de aplicação, a referida técnica envolve a expressão, em células microbiais, de genes de patógenos que codificam para antígenos de superfície que são capazes de induzir a produção de anticorpos no hospedeiro do referido patógeno (MURRAY *et al.*, 1989). Nos resultados da busca que envolveram técnicas de engenharia genética, foi possível observar a utilização de técnicas mais recentes como a inserção de microRNA, a produção de recombinantes virais e produção de mutantes deletérios, a replicação de vetores contendo genes de patógenos, o desenvolvimento de proteínas de fusão, entre outras técnicas.

5. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

O presente trabalho foi concluído através da utilização de métodos de análise de tecnologia para determinar o cenário atual do desenvolvimento de vacinas contra arboviroses, a saber, onde e



por quais instituições de pesquisa e empresas são feitos depósitos de pedidos de patente, além de apontar as tecnologias mais utilizadas na produção das mesmas. Mais especificamente, foram analisados documentos de patente como indicadores de evolução da tecnologia de vacinas.

Com a aplicação da metodologia de busca estabelecida no *Patsnap*, foram encontradas 142 famílias de documentos. O período de publicações de 2002 a 2016 foi escolhido em vista do surgimento de novas técnicas de engenharia genética que emergiram no final do século 21 e alavancaram o setor cerca de uma década depois, de forma concomitante com surtos e reemergência de arboviroses como a dengue, chikungunya e zika nos anos de 2015 a 2016. Dessa forma, a partir de 2009 foi mantido um número relativamente alto de depósitos em comparação com a década anterior, fator que pode ter sido impulsionado pelo surgimento de novas tecnologias de desenvolvimento de vacinas e um aumento da demanda pelas mesmas.

Como mostra o presente estudo, os maiores avanços no desenvolvimento de vacinas são gerados principalmente por grandes empresas, como a Sanofi, e instituições governamentais, como o *Human Health Services* - HHS dos Estados Unidos. Em seguida, foi possível verificar a presença de instituições de pesquisa e universidades na lista de principais depositantes, além de instituições brasileiras como o Instituto Butantã e a Fundação Oswaldo Cruz. Este resultado evidencia o potencial do Brasil como exportador de novas tecnologias voltadas para a saúde pública.

Dentre as técnicas para produção de vacinas, se destaca a utilização de técnicas de engenharia genética. Na sua forma mais primitiva de aplicação, a referida técnica envolve a expressão, em células microbiais, de genes de patógenos que codificam para antígenos de superfície que são capazes de induzir a produção de anticorpos no hospedeiro do referido patógeno (MURRAY *et al.*, 1989). Nos resultados da busca que envolveram técnicas de engenharia genética, foi possível observar a utilização de técnicas mais recentes como a inserção de microRNA, a produção de recombinantes virais e produção de mutantes deletérios, a replicação de vetores contendo genes de patógenos, o desenvolvimento de proteínas de fusão, entre outras técnicas. Porém, é importante notar que vírus com características únicas estão presentes nos mais diversos ecossistemas, o que poderá impulsionar a evolução de novos vírus patogênicos, o que irá gerar uma demanda global por novas vacinas no futuro (LIANG *et al.*, 2015).

Ainda, foi possível observar que, mesmo com os recentes surtos de zika e chikungunya ao redor do mundo, o foco dos depósitos e pesquisas no desenvolvimento de vacina ainda é, em sua maioria, voltado para combater a dengue, sendo esta a arbovirose mais recorrente para os humanos. Porém, como aponta LIANG *et al.* (2015), a investigação da ocorrência de arboviroses varia de forma regional, além de haver uma falta da avaliação da

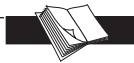
presença destas doenças em determinadas áreas. Adicionalmente, considerando o resultado da busca, apenas uma pequena fração das arboviroses pode ser prevenida através de vacinas, o que evidencia o fato de que ainda há uma demanda crescente por vacinas contra as arboviroses menos comuns entre humanos. Neste sentido, em vista da falta de uma avaliação de ocorrência adequada e da baixa disponibilidade de vacinas, alternativas efetivas para evitar arboviroses envolvem o foco em procedimentos práticos a fim de diminuir ao máximo o contato com insetos vetores e o investimento na pesquisa e desenvolvimento de fármacos direcionados ao tratamento das complicações decorrente de contaminações de arbovírus.

6. PERSPECTIVAS

- Elaboração de estudos similares para outros tipos de vacinas e vírus, como os relacionados às infecções sexualmente transmissíveis.
- Realização de uma análise mais aprofundada abrangendo todas as arboviroses e a saber em quais técnicas de desenvolvimento de vacinas estão focadas, além de determinar qual o mercado de interesse de cada país.
- Elaboração de um estudo que utilize publicações científicas além da análise de documentos patentários.
- Aplicação de metodologias mais complexas direcionadas para o estudo de prospecção, como a análise de curva em S e ciclo da tecnologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRANTES, A. C. S. Introdução ao sistema de patentes: aspectos técnicos, institucionais e econômicos. Rio de Janeiro: Lumen Juris, 2011.
- AGÊNCIA FAPESP. Butantã obtém patente para produção da vacina contra dengue nos EUA. Disponível em <<http://agencia.fapesp.br/butantan-obtem-patente-para-producao-da-vacina-contradengue-nos-eua/28036/2018>>. Acesso em 28 de junho de 2018.
- ALARCON, J. B.; WAINE, G. W.; McMANUS, D. P. *DNA vaccines: technology and application as anti-parasite and antimicrobial agents*. In *Advances in parasitology* (Vol. 42, p. 343-410). Academic Press, 1999.
- ALBERTS, B.; BRAY, D.; ROBERTS, K.; LEWIS, J.; RAFF, M. *Essential cell biology: an introduction to the molecular biology of the cell*. Taylor & Francis Group. ISBN 978-0-8153-2045-6, 1997
- ARNOLD, F. R.; dos Santos, C. B. A concessão de patentes no Brasil: um estudo exploratório. Caderno PAIC, 17(1), 101-115, 2016.



- ÁVILA, J. *A história da tecnologia brasileira contada por patentes*. INPI, 2008.
- BATALHA, P. F. Questões Controvertidas sobre a Atuação do INPI na defesa de Direitos Difusos e o Processo de Nulidade de Patente. Trabalho de Conclusão de Curso - Faculdade de Direito, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007.
- BECKHAM, J. D.; TYLER, K. L. *Arbovirus infections. Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 21(6 *Neuroinfectious Disease*), 1599, 2015.
- CALMETTE, A. *La Vaccination Preventive Contre la Tuberculose par le "BCG"*. MASSON et cie, 1927.
- CANALLI, W. M.; SILVA, R. Uma breve história das patentes: analogias entre ciência/tecnologia e trabalho intelectual/trabalho operacional. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2011. Acesso em 29 de março de 2018.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *Yellow fever*. Disponível em <<https://wwwnc.cdc.gov/travel/notices/alert/yellow-fever-brazil>>, 2018. Acesso em 27 de fevereiro de 2018.
- CHAVES-CARBALLO, E. *Carlos Finlay and yellow fever: Triumph over adversity. Military medicine*. 170(10): 881-885. <<https://doi:10.7205/milmed.170.10.881>>. PMID 16435764, 2005.
- CLARK, H.F.; OFFIT, P.A.; PLOTKIN, S.A.; HEATON, P.M. *The new pentavalent rotavirus vaccine composed of bovine (strain WC3) human rotavirus reassortants. Pediatr Infect Dis J* 25(7): 577-583, 2006.
- COHEN, J. *Zika's long, strange trip into the limelight*. Science. American Association for the Advancement of Science, 2016. Acesso em 4 de abril de 2018.
- COSTA, L. S.; GADELHA, C. A. G.; MALDONADO, J.; SANTOS, M.; METTEN, A. *O complexo produtivo da saúde e sua articulação com o desenvolvimento socioeconômico nacional. Revista do Serviço Público Brasília*, 64: 177-199, 2013.
- DE GODOY DAIHA, K., et al. *Are lipases still important biocatalysts? A study of scientific publications and patents for technological forecasting*. PLoS One 10.6, 2015.
- HALLORAN, E.; STRUCHINER, C. J. *Avaliação dos efeitos de vacinas*. Scielo Books, 1998. Acesso em 3 de abril de 2018.
- ENDERS, J. F.; WELLER, T. H.; ROBBINS, F. C. *Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues*. Science 109(2822): 85-87, 1949.
- FERRARI, M. *A História da Tecnologia Brasileira Contada por Patentes*. DART - INPI - MIDC. Rio de Janeiro, 2008.
- FOLHA DE SÃO PAULO. *Demora leva inventor brasileiro a desistir de patentes*. Disponível em <<https://www1.folha.uol.com.br/mercado/2017/12/1947187-demora-leva-inventor-brasileiro-a-desistir-de-patentes.shtml>>. Acesso em 21 de dezembro de 2018.
- FRANCIS, T. Jr.; SALK, J.E.; BRACE, W.M. *The protective effect of vaccination against epidemic influenza B*. J Am Med Assoc 131: 275-278, 1946.
- FREIRE, A. R. S.; CASTRO, M. S. Propriedade Intelectual e sua patenteabilidade: uma análise dos pressupostos de novidade, atividade inventiva e aplicação industrial, no contexto universitário. XIX Encontro Nacional do CONPEDI, Fortaleza, 2010.
- FURTADO, L., R. *Sistema de Propriedade Industrial no Direito Brasileiro: comentários a nova legislação sobre marcas e patentes, Lei nº 7.279, de 14 de maio de 1996*. Brasília: Brasília Jurídica, 15 p., 1996.
- GATHERER, D.; KOHL, A. *Zika virus: a previously slow pandemic spreads rapidly through the Americas*. Journal of General Virology, 97(2), 269-273, 2016.
- GIULIANI, M.M., et al. *A universal vaccine for serogroup B meningococcus*. Proc Natl Acad Sci USA 103(29): 10834-10839, 2006.
- GOULD, E.; PETTERSSON, J.; HIGGS, S.; CHARREL, R.; DE LAMBALLERIE, X. *Emerging arboviruses: Why today?* One Health, 4, 1-13, 2017.



- GOTSCHLICH, E.C.; LIU, T.Y.; ARTENSTEIN, M.S. *Human immunity to the meningococcus. 3. Preparation and immunochemical properties of the group A, group B, and group C meningococcal polysaccharides. J Exp Med* 129(6): 1349-1365, 1969.
- GUBLER, D. J. *Dengue and dengue hemorrhagic fever. Clinical Microbiology Reviews.* 11 (3): 480-496. PMC 88892. PMID 9665979, 1998.
- GUBSER, C. *et al. Poxvirus genomes: a phylogenetic analysis. J. Gen. Virol.* 85, 105-117, 2004.
- GUY B, *et al. Preclinical and clinical development of YFV 17D-based chimeric vaccines against dengue, West Nile and Japanese encephalitis viruses. Vaccine* 28(3): 632-649, 2010.
- GUZMAN, M. G.; HALSTEAD, S. B.; ARTSOB, H.; BUCHY, P.; FARRAR, J.; GUBLER, D. J.; HUNSPERGER, E.; KROEGER, A.; MARGOLIS, H. S.; MARTÍNEZ, E.; NATHAN, M. B.; PELEGRINO, J. L.; SIMMONS, C.; SELLARDS, A. W.; LAIGRET, J. *Vaccination de l'homme contre la fièvre jaune. C R Acad. Sci Paris.* 194: 1609-1611, 1932.
- HESKETT, J. *Industrial design* (p. 72). London: Thames and Hudson, 1980.
- HILLEMANN, M.R.; BUYNACK, E.B.; WEIBEL, R.E.; STOKES J. Jr. *Live, attenuated mumps-virus vaccine. N Engl J Med* 278(5): 227-232, 1968.
- KATZ, S.L., *et al. Studies on an attenuated measles-virus vaccine. VIII. General summary and evaluation of the results of vaccination. Am J Dis Child* 100: 942-946, 1960.
- KOPROWSKI, H.; JERVIS, G.A.; NORTON, T.W. *Immune responses in human volunteers upon oral administration of a rodent-adapted strain of poliomyelitis virus. Am J Hyg* 55(1): 108-1240, 1952.
- KUPFER, David; TIGRE, Paulo. *Prospecção tecnológica. CARUSO, L. A.; TIGRE, P. B. Modelo Senai de Prospecção: Documento Metodológico. Montevideo. OIT/CINTERFOR. Cap, vol. 2, p. 1-19, 2004.*
- LABORATÓRIO NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO BIOETANOL - CTBE. *Patentes e Inovação. Disponível em <http://ctbe.cnpem.br/inovacao/perguntas-frequentes-patentes/#toggle-id-8>. Acesso em 8 de julho de 2018.*
- LEI DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL DE 1996. (1996) Brasília. Recuperado em 20 de junho de 2018.
- LIANG, G.; GAO, X.; GOULD, E. A. *Factors responsible for the emergence of arboviruses; strategies, challenges and limitations for their control. Emerging microbes & infections,* 4(3), e18, 2015.
- LOMBARD, M.; PASTORET, P. P.; MOULIN, A. M. *A brief history of vaccines and vaccination. Revue Scientifique et Technique-Office International des Epizooties,* 26(1), 29-48, 2007.
- MAASSAB, H.F.; Deborde, D.C. *Development and characterization of cold-adapted viruses for use as live virus vaccines. Vaccine* 3(5): 355-369, 1985.
- MURRAY, K.; STAHL, S.; ASHTON-RICKARDT, P. G. *Genetic engineering applied to the development of vaccines. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B,* 324(1224): 461-476, 1989.
- PETROVSKY, N.; AGUILAR, J.C. *Vaccine adjuvants: Current state and future trends. Immunology and Cell Biology.* 82 (5): 488-496. <https://doi:10.1111/j.0818-9641.2004.01272.x>. ISSN 0818-9641. PMID 15479434, 2004.
- PLOTKIN S. A.; FARQUHAR, J.D.; KATZ, M.; BUSER, F. *Attenuation of RA 27-3 rubella virus in WI-38 human diploid cells. Am J Dis Child* 118(2):178-185, 1969.
- PLOTKIN, S. A.; GILBERT, P.B. *Nomenclature for immune correlates of protection after vaccination. Clin Infect Dis* 54(11):1615-1617, 2012.
- PLOTKIN, S. A. *History of vaccination. Proceedings of the National Academy of Sciences,* 111(34), 12283-12287, 2014.
- PLOTKIN, S. A.; PLOTKIN, S. L. *The development of vaccines: how the past led to the future. Nature Reviews Microbiology,* 9(12), 889, 2011.
- ROUX, E.; CHAMBERLAND, C.E. *Immunité contre la septicémie conférée par des substances solubles. Ann Inst Pasteur (Paris)* 1: 561-572, 1887.
- SABIN A. B.; HENNESSEN, W. A.; WINSSER, J. *Studies on variants of poliomyelitis virus. I. Experimental segregation and properties of avirulent variants of three immunologic types. J Exp Med* 99(6): 551-576, 1954.
- SALMON, D. E. *The theory of immunity from contagious diseases. Proc. Am. Assoc. Adv. Sci.* 35, 262-266, 1886.
- SALMON, D.E.; SMITH, T. *On a new method of producing immunity from contagious diseases. Am Vet Rev.* 1886; 10: 63-69, 1886.
- SIKKA, V.; CHATTU, V. K.; POPLI, R. K.; GALWANKAR, S. C.; KELKAR, D.; SAWICKI, S. G.; PAPADIMOS, T. J. *The emergence of Zika virus as a global health security threat: a review and a consensus statement of the INDUSEM Joint Working Group (JWG). Journal of global infectious diseases,* 8(1), 3, 2016.
- STERN, A. M.; MARKEL, H. *The history of vaccines and immunization: familiar patterns, new challenges. Health Aff.* 24 (3): 611-21. PMID 15886151. <<https://doi:10.1377/hlthaff.24.3.611>>, 2005.



- TAKAHASHI, M.; OKUNO, Y.; OTSUKA, T.; OSAME, J.; TAKAMIZAWA, A. *Development of a live attenuated varicella vaccine. Biken J* 18(1): 25-33, 1975.
- TAYLOR, R. M.; HURLBUT, H. S.; DRESSLER, H. R.; SPANGLER, E. W.; THRASHER, D. *Isolation of West Nile virus from Culex mosquitoes. The Journal of the Egyptian Medical Association.* 36 (3): 199-208. PMID 13084817, 1953.
- THEILER, M.; SMITH, H.H. *Effect of prolonged cultivation in vitro upon pathogenicity of yellow fever. J Exp Med* 65(6): 767-786, 1937.
- U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. *Types of Vaccines. Vaccines.gov.*, 2013. Acesso em 4 de abril de 2018.
- VALENZUELA, P.; MEDINA, A.; RUTTER, WJ.; AMMERER, G.; HALL, B.D. *Synthesis and assembly of hepatitis B virus surface antigen particles in yeast. Nature Reviews* 298(5872): 347-350, 1982.
- VIANNA, T.L. A ideologia da Propriedade Intelectual: a inconstitucionalidade da tutela penal dos direitos patrimoniais de autor. Teresina: Jus Navigandi, ano 11, n° 1174, 2006.
- WALMSLEY, A. M.; ARNTZEN, C. J. *Plant cell factories and mucosal vaccines. Current opinion in biotechnology*, 14(2), 145-150, 2003.
- WIPO. *Intellectual Property Handbook: Policy, Law and Use. Chapter 2: Fields of Intellectual Property Protection*, 2008. Acesso em 20 de fevereiro de 2018.
- WOLFF, M. T. *A Pesquisa Científica e as Patentes*. Dannemann Siemsen, 1997. Disponível em <http://www.buscalegis.ufsc.br/revistas/files/anexos/6916-6915-1-PB.html> Acesso em 20 de fevereiro de 2018.
- THE ECONOMIST. *Yellow Plague*. 2016. Disponível em <https://www.economist.com/international/2016/05/14/yellow-plague> Acesso em 15 de julho de 2018.
- YOKSAN, S.; PEELING, R. W. *Dengue: uma ameaça global contínua. Microbiologia da Nature Reviews*. 8 (12): S716. doi: 10.1038/nrmicro2460. PMC 4333201. PMID 21079655, 2010.
- ZAPPALAGLIO, A. *The Protection of Geographic Indications: Ambitions and Concrete Limitations*. Edinburgh Student L. Rev., 2, 89, 2013.