

Avaliação do desenvolvimento tecnológico em saúde a partir da ocorrência das epidemias de zika e chikungunya no Brasil

Evaluation of technological development in health from the occurrence of the zika and chikungunya epidemics in Brazil

Evaluación del desarrollo tecnológico en salud desde la ocurrencia de las epidemias de zika y chikunguña en Brasil

Maria da Conceição Rodrigues Fernandes ¹
Washington Sales do Monte ¹
Francisco Silvestre Brilhante Bezerra ¹

doi: 10.1590/0102-311XPT090022

Resumo

Buscando compreender como as epidemias de zika e chikungunya incitaram o desenvolvimento tecnológico, este estudo realizou levantamento de dados epidemiológicos e prospecção tecnológica, utilizando dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) e do Orbit Intelligence. Ainda, analisou produtos desenvolvidos e em desenvolvimento a nível mundial e aqueles registrados no Brasil por meio da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). No ano de 2016, observou-se o maior número de casos totais para ambas as doenças. A prospecção tecnológica nacional revelou que há interesse global em desenvolver tecnologias para essas doenças e depositar suas patentes no Brasil, tendo as empresas como principais depositantes. Por sua vez, a prospecção tecnológica global mostrou que o ano de 2016 configura-se como importante marco na evolução do número de patentes para zika e chikungunya, sugerindo que as epidemias brasileiras estimularam o mundo no desenvolvimento de novos insumos para a saúde. Os Estados Unidos e a China são as principais jurisdições, tendo as universidades como maiores depositantes. A análise de produtos a nível global revelou que apenas dois chegaram ao mercado para zika e um para chikungunya, e as vacinas estão na categoria principal. A busca na Anvisa revelou que há mais produtos registrados para zika do que em comparação à chikungunya. Os principais fabricantes legais são empresas brasileiras, com pedidos de registro realizados principalmente pelas empresas DiaSorin S.p.A., ECO Diagnóstica Ltda. e Chembio Diagnostics Brazil Ltda. Apesar do visível estímulo à pesquisa, desenvolvimento e patenteamento gerado pelas epidemias de zika e chikungunya no Brasil, isso não garantiu a chegada de novos produtos ao mercado nem acesso da população a eles.

Patentes; Infecções por Arbovírus; Propriedade Intelectual de Produtos e Processos Farmacêuticos

Correspondência

M. C. R. Fernandes
Universidade Federal Rural do Semi-Árido.
Rua Francisco Mota 572, Mossoró, RN 59625-900, Brasil.
fernandesmary998@gmail.com

¹ Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró, Brasil.



Introdução

Arboviroses ocorreram nos últimos cinquenta anos devido à urbanização, globalização e mobilidade internacional, representando um alerta para a necessidade de fortalecimento de pesquisas em doenças transmitidas por mosquitos do gênero *Aedes* ¹. Esses vetores transmitem o vírus zika (ZIKV) e o vírus chikungunya (CHIKV) ².

O ZIKV foi isolado pela primeira vez na floresta Zika, em Uganda, no ano de 1947; cinco anos depois, foi identificado em humanos. Em 2007, na ilha de Yap (Estados Federados da Micronésia), a primeira epidemia causada por ZIKV foi relatada. Posteriormente, surtos foram registrados no sudoeste da Ásia, na Polinésia Francesa e outras ilhas do Oceano Pacífico, e nas Américas do Sul, do Norte e Central ³. No Brasil, o primeiro caso confirmado da infecção foi relatado em maio de 2015, apesar de análises filogenéticas indicarem a introdução do vírus na América em 2013 ⁴.

O CHIKV foi descrito pela primeira vez em 1955, após um surto na atual Tanzânia ⁵. Desde 2004, o vírus tem sido responsável por surtos nas ilhas do Oceano Índico, sudeste da Ásia e América ⁶. Em 2014, foi confirmado o primeiro caso de infecção por CHIKV no Brasil; desde então, a doença disseminou-se no país ⁷, de modo que o número de casos apresentava-se como o maior em todo o mundo até a primeira quinzena de maio de 2022 ⁸.

Frente a tais emergências de saúde pública, alcançar a segurança sanitária global é um desafio ⁹. Nesse intuito, empresas e pesquisadores se esforçam na tentativa de desenvolver tecnologias, como vacinas, fármacos e diagnósticos ¹⁰, uma resposta biomédica atrelada ao desenvolvimento tecnológico ¹¹. Nesse contexto, as patentes são importantes para a indústria farmacêutica na apropriação dos benefícios da inovação ¹² – estima-se que as empresas perdem cerca de 80% de seus rendimentos com a substituição por genéricos quando as patentes expiram ¹³.

Poucos trabalhos demonstram uma visão mercadológica associada ao desenvolvimento tecnológico de produtos para a área da saúde. Assim, a questão norteadora deste trabalho foi: as epidemias de zika e chikungunya incitaram o desenvolvimento tecnológico em saúde? Nesse sentido, realizou-se uma prospecção tecnológica a partir da análise de documentos de patentes e dos produtos desenvolvidos e registrados para zika e chikungunya.

Metodologia

Natureza da pesquisa

Trata-se de uma pesquisa de natureza aplicada e descritiva, adotando uma abordagem quantitativa ¹⁴.

Dados epidemiológicos

Para caracterizar as epidemias de zika e chikungunya, foi realizada uma busca de dados epidemiológicos do Brasil entre 2014 e 2020, na Plataforma de Informação em Saúde para as Américas (Plataforma de Información en Salud para las Américas – PLISA) e no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Prospecção tecnológica

O mapeamento tecnológico foi realizado utilizando o software Orbit Intelligence (<https://www.questel.com/ip-intelligence-software/orbit-intelligence/>) para uma análise em nível global e a base de patentes do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) para a análise nacional. Os parâmetros da busca estão descritos no Quadro 1. A pesquisa foi realizada no dia 28 de junho de 2021, sem limitação temporal para os resultados. Dados acerca do número de patentes publicadas, evolução anual de depósitos, países depositantes, Classificação Internacional de Patentes (IPC) e *status* legal (exclusivo para a busca global) foram coletados, compilados e apresentados em forma de figuras.

Quadro 1

Bases de patentes, descritores e abrangência da busca realizada com vistas a efetuar o mapeamento de patentes com enfoque em zika, chikungunya e controle de *Aedes*.

BASES/SOFTWARE	DESCRIPTORES	ABRANGÊNCIA
Orbit Intelligence	<i>Zika</i> OR <i>Zikv</i> ; <i>Chikungunya</i> OR <i>Chikv</i> ; <i>Control</i> AND <i>Aedes</i> .	Título e resumo
Instituto Nacional de Propriedade Industrial	<i>Zika</i> OR <i>Zikv</i> ; <i>Chikungunya</i> OR <i>Chikv</i> ; <i>Control</i> AND <i>Aedes</i> .	Título e resumo

Identificação de produtos gerados em resposta ao enfrentamento de zika e chikungunya

A fim de identificar e quantificar produtos para a saúde que se encontram em desenvolvimento ou foram desenvolvidos mundialmente para zika e chikungunya, utilizou-se a base Integrity, da Cortellis¹⁵. A busca foi realizada a partir da seção referente a drogas e biológicos. Para a doença zika, selecionou-se os campos: *infections – mosquito-borne disease – infection, flavivirus – infection, zika virus*. Para a doença chikungunya, selecionou-se: *infections – mosquito-borne disease – infection, phlebovirus – infection, chikungunya virus*. As informações referentes ao status de desenvolvimento do produto, sua categoria, a organização e respectivo país que o desenvolveu, além dos alvos associados às doenças, foram recuperadas e analisadas.

Adicionalmente, para consultar produtos desenvolvidos e registrados para zika e chikungunya no Brasil, utilizou-se o sistema de consultas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)¹⁶. Utilizou-se os termos “zika” e “chikungunya” no campo “nome do produto”, selecionando-se apenas produtos com “deferimento publicado”. Dados acerca da evolução anual de registros, principais empresas, fabricantes legais e seus países foram coletados.

Resultados e discussão**Dados epidemiológicos**

- **Zika**

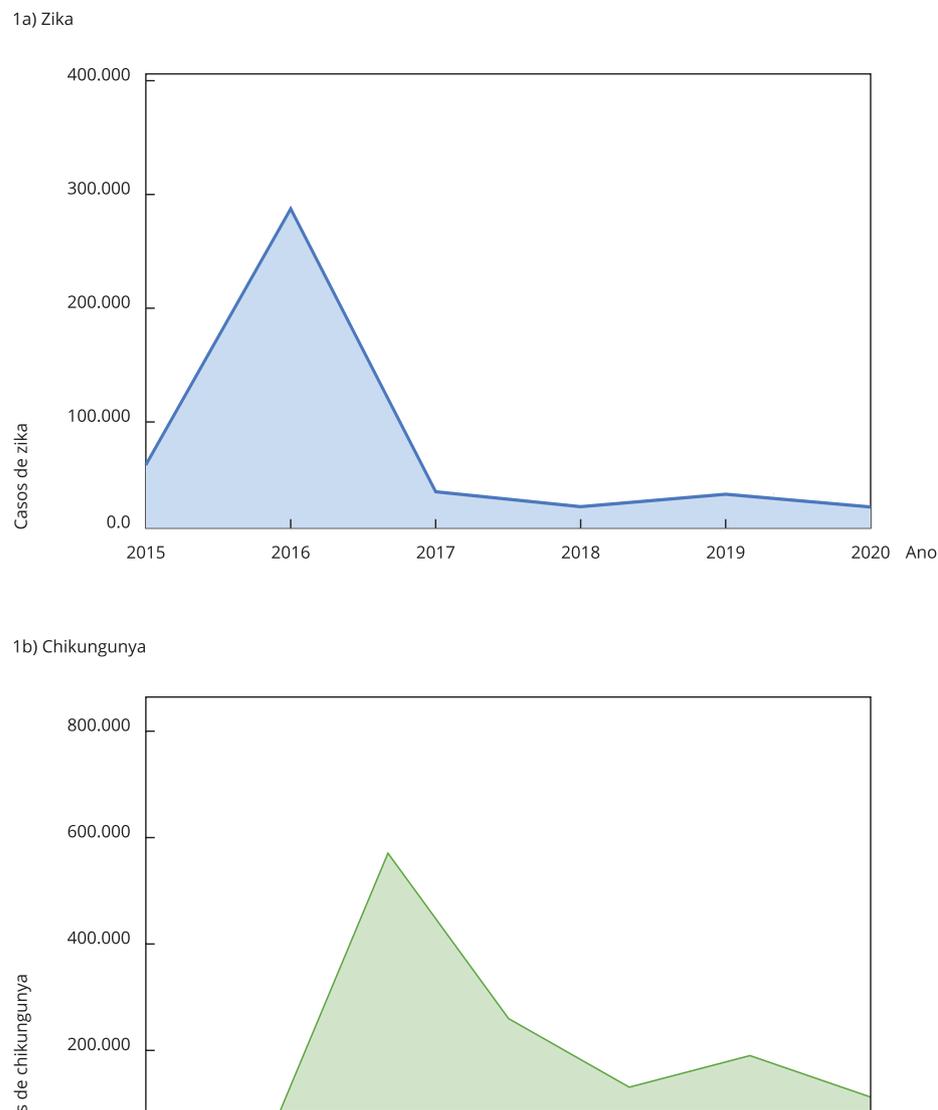
O ano de 2015 marcou o início da detecção do ZIKV na América, com mais de cinquenta mil casos registrados somente no Brasil (Figura 1a). O ano seguinte representou o momento mais crítico da epidemia, com mais de 280 mil casos registrados, e em seguida houve uma redução drástica no número de casos nos anos subsequentes, o que pode ser atribuído à adoção de estratégias como o controle e monitoramento de casos, acompanhamento de indicadores, vigilância em saúde e controle do vetor¹⁷.

Uma vez que as manifestações clínicas das arboviroses são semelhantes e os sintomas inespecíficos e sobrepostos, o diagnóstico diferencial de zika é um desafio¹⁸ e a infecção pode ser erroneamente diagnosticada com outros flavivírus¹⁹, como aconteceu no início dessa epidemia no Brasil, em que casos suspeitos de zika foram notificados como dengue²⁰. Ainda, em 80% dos casos, a infecção inicial é assintomática²¹, o que pode levar à subnotificação.

Antes de 2015, as plataformas de dados epidemiológicos aqui utilizadas não registraram nenhum caso da doença no Brasil, mesmo que a literatura indique a detecção dos primeiros casos nesse ano²². Cabe destacar que somente em 2016 o Brasil tornou a zika uma doença de notificação compulsória¹⁷.

Figura 1

Evolução do número total de casos de zika entre os anos de 2015 e 2020, e chikungunya entre os anos de 2014 e 2020, Brasil.



• Chikungunya

Apesar da provável introdução do CHIKV na América em 2013, os primeiros casos registrados na PLISA datam de 2014 (Figura 1b). De forma similar à zika, a chikungunya compartilha sinais e sintomas clínicos com outras arboviroses, como a dengue, tornando o diagnóstico diferencial desafiador²³. No ano de 2016, observou-se o maior número de casos no Brasil. Estratégias baseadas em controle vetorial²⁴ podem ter sido responsáveis pela diminuição do número de casos de chikungunya entre 2016 e 2020. Ainda, observou-se que esse número é mais elevado em comparação ao da zika.

Prospecção tecnológica no INPI

A Tabela 1 demonstra o número de patentes depositadas no INPI dentro do escopo da pesquisa.

• Zika

O ano de 2017 registra o maior número de depósitos (Figura 2a), refletindo interesse dos depositantes em gerar produtos em resposta ao grande número de casos notificados no ano anterior. A partir de 2018, observa-se uma diminuição de casos.

Mais de 80% dos depósitos foram realizados por não residentes (Figura 2b). Os Estados Unidos foram o país que mais depositou patentes sobre zika no INPI, com 24 depósitos. Em 2016, a zika também passou a ter notificação compulsória nos Estados Unidos ²⁵.

A epidemiologia da doença neste país revela a existência de casos em viajantes ²⁶, transmissão local nos estados continentais (Flórida e Texas, Estados Unidos) ²⁷ e surtos, com mais de 26.432 casos confirmados entre 2015 e 2017 ²⁸.

As principais IPCs observadas foram a A61K (Figura 2c), referindo-se a preparações medicinais contendo antígenos ou anticorpos, e o grupo A61K 39/12, que diz respeito especificamente a antígenos virais, denotando a importância do desenvolvimento dos imunobiológicos para controle e/ou prevenção de doenças infecciosas.

Empresas e universidades foram os principais depositantes de patentes para zika, respondendo por mais de 70% do total de depósitos (Figura 2d). No Brasil, ainda há falta de parcerias de grandes empresas farmacêuticas com universidades e/ou fundações de apoio à pesquisa ²⁹. Interações entre universidade, governo e indústria constituem uma “tríplice hélice” de inovação e empreendedorismo, dinâmica chave ao crescimento econômico e desenvolvimento social fundamentados no conhecimento ³⁰.

• Chikungunya

O primeiro depósito de patente no INPI para chikungunya é francês, datando de 2007, e compreende um concentrado de imunoglobulinas específicas de chikungunya como um produto medicinal. Outras duas patentes brasileiras foram depositadas antes do surto da doença no Brasil, denotando interesse do país pela enfermidade que já acometia outros países, como a Índia e a Indonésia ^{31,32}. O ano de 2018 registra o maior número de depósitos de patentes no Brasil (Figura 2e).

Os países depositantes de tecnologias no INPI para chikungunya são mostrados na Figura 2f. O Brasil destaca-se, junto aos Estados Unidos, como principal país depositante. Observou-se pouco interesse no patenteamento de tecnologias para chikungunya, talvez pelo fato de esta ser uma doença negligenciada e que afeta comumente populações mais pobres ³³.

Similarmente ao descrito para zika, a principal IPC encontrada para chikungunya no INPI foi a A61K (Figura 2g), assim como os principais depositantes se enquadraram também como empresas e universidades (Figura 2h).

Tabela 1

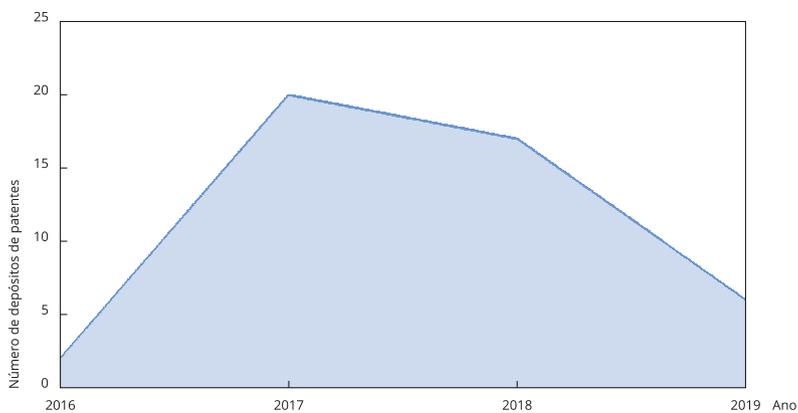
Resultados da busca no banco de patentes do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) para zika, chikungunya e controle de *Aedes*.

Descritores usados na busca	Patentes encontradas
<i>Zika</i> OR <i>Zikv</i>	45
<i>Chikungunya</i> OR <i>Chikv</i>	10
<i>Control</i> AND <i>Aedes</i>	13

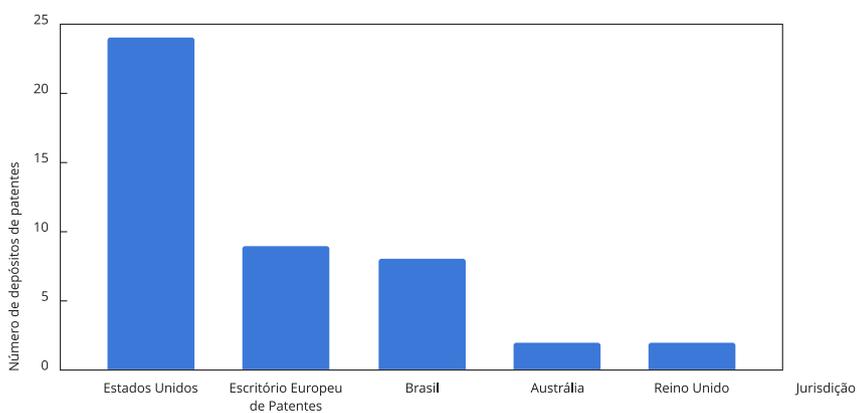
Figura 2

Dashboard representando os principais dados obtidos a partir da prospecção tecnológica em zika, chikungunya e controle de *Aedes* no Instituto Nacional de Propriedade Industrial, realizada em 28 de junho de 2021.

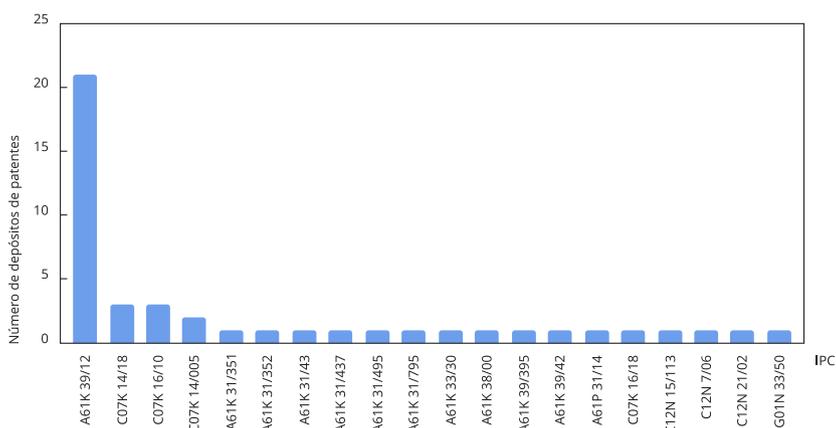
2a) Evolução anual de patentes sobre zika



2b) Principais jurisdições depositantes de patentes sobre zika, 2016-2019



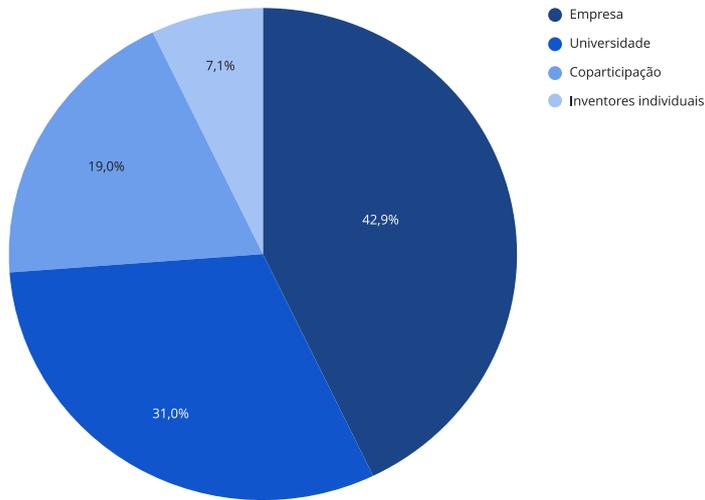
2c) IPC sobre zika, 2016-2019



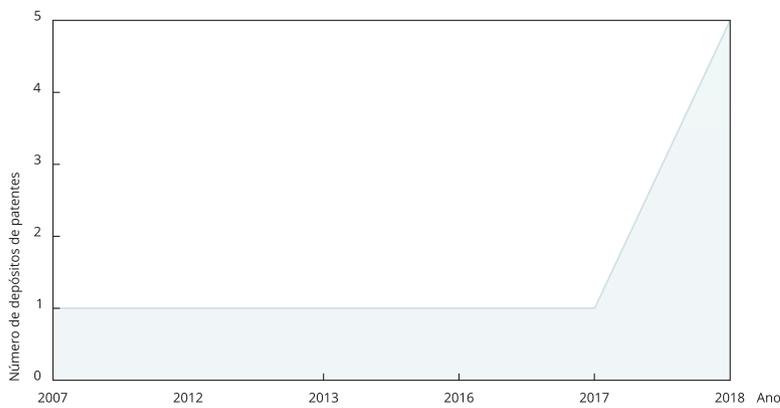
(continua)

Figura 2 (continuação)

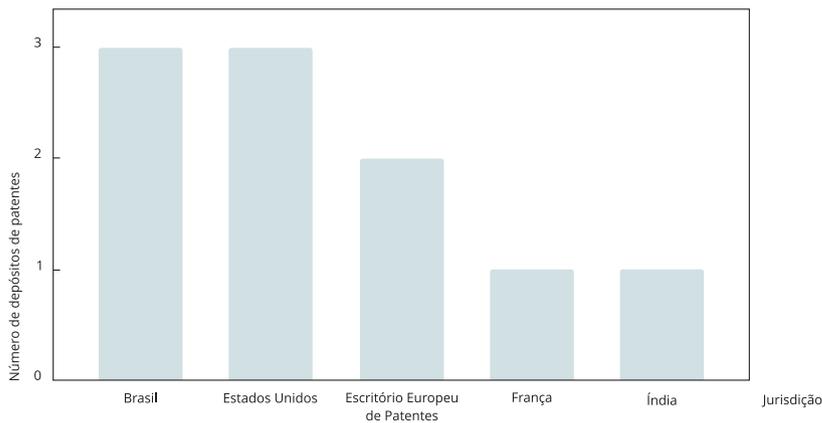
2d) Perfil dos depositantes de patentes sobre zika, 2016-2019



2e) Evolução anual de patentes sobre chikungunya, 2007-2018



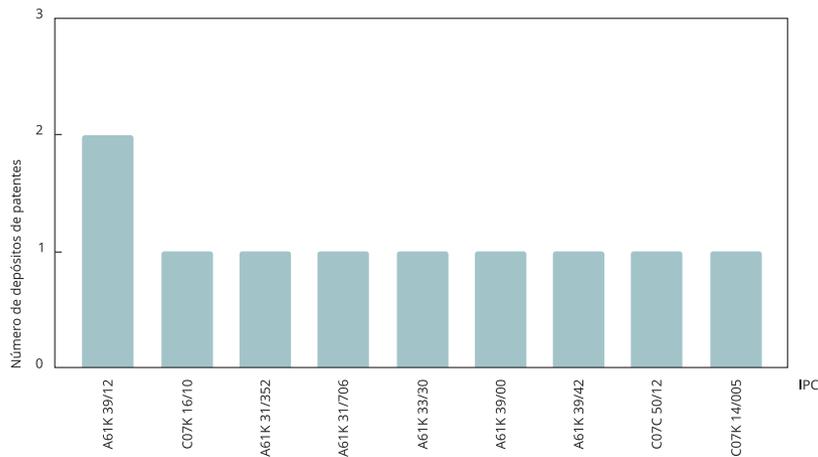
2f) Principais jurisdições depositantes de patentes sobre chikungunya, 2016-2019



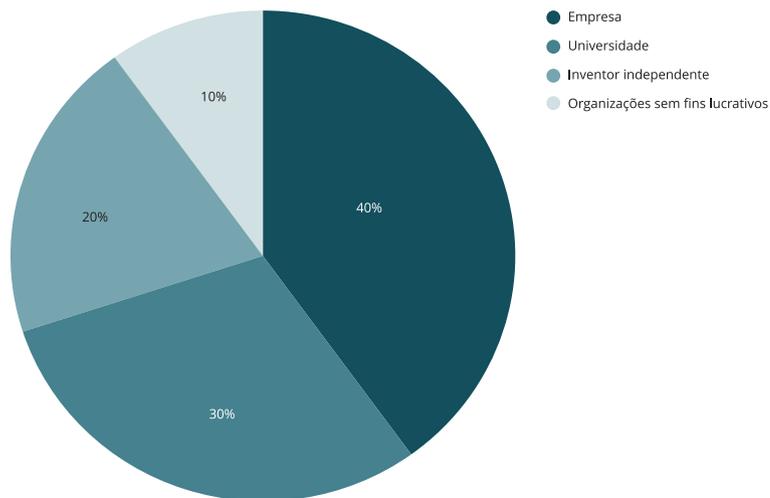
(continua)

Figura 2 (continuação)

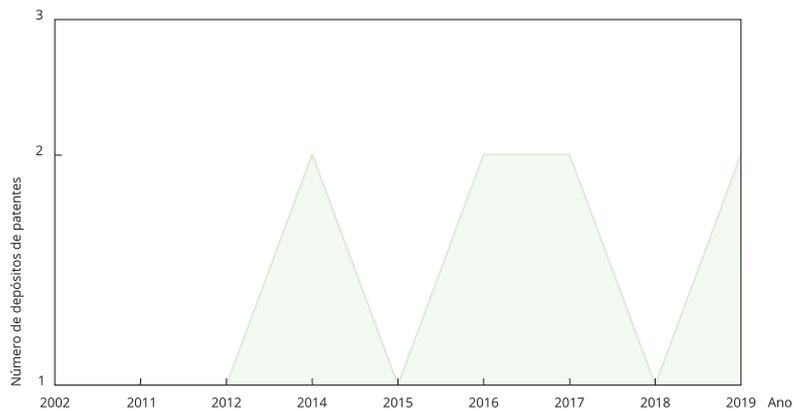
2g) IPC sobre chikungunya, 2016-2019



2h) Perfil dos depositantes de patentes sobre chikungunya, 2016-2019



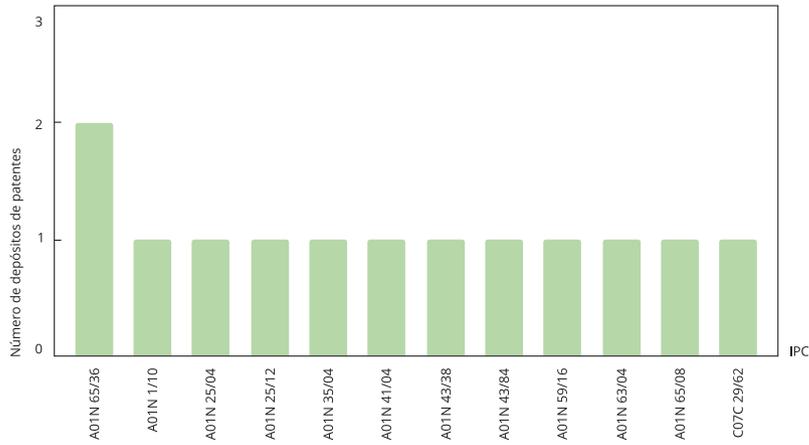
2i) Evolução anual de patentes sobre controle de *Aedes*, 2002-2019



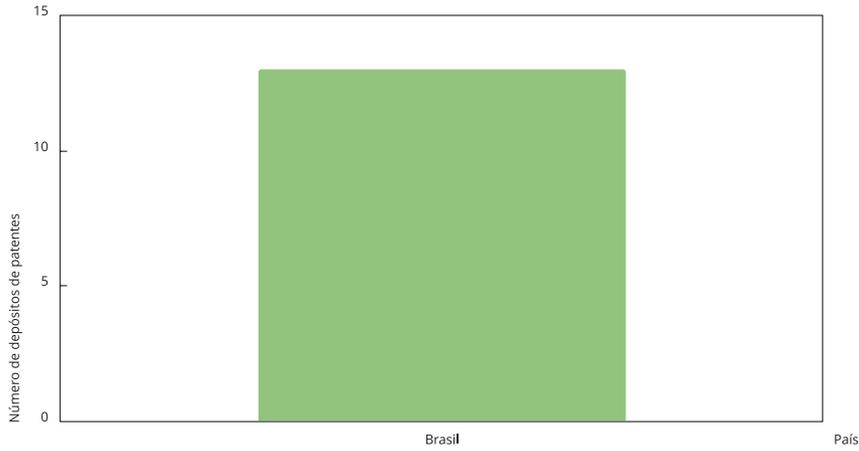
(continua)

Figura 2 (continuação)

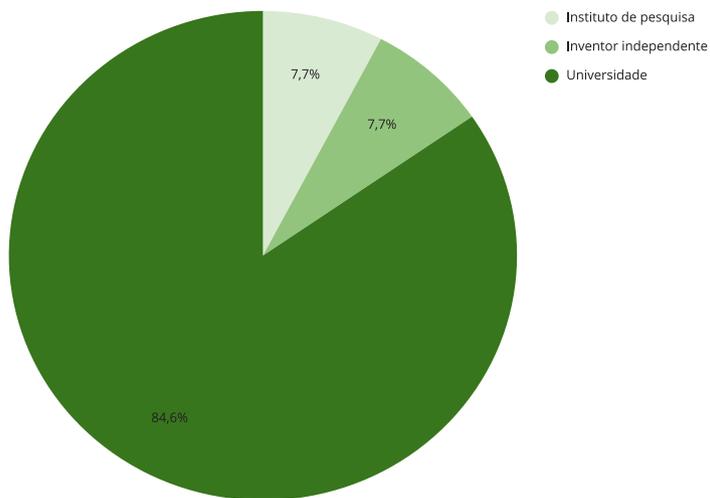
2j) IPC sobre controle de *Aedes*, 2002-2019



2k) País depositante de patentes sobre controle de *Aedes*, 2002-2019



2l) Perfil dos depositantes de patentes sobre controle de *Aedes*, 2002-2019



IPC: Classificação Internacional de Patentes.

- **Controle de *Aedes***

Patentes contendo estratégias para controle de mosquitos do gênero *Aedes* são depositadas no INPI desde 2002, provavelmente pela existência prévia de outras arboviroses no Brasil, como dengue e febre amarela. Os anos de 2014, 2016, 2017 e 2019 registram os maiores números de depósitos (Figura 2i). A ocorrência das novas epidemias de zika e chikungunya exigiu a elaboração de tecnologias alternativas para controle desses vetores, o que impulsionou o desenvolvimento de produtos patenteáveis no Brasil ³⁴.

A maior parte das patentes voltadas ao controle de *Aedes* depositadas no INPI estão inseridas nas subclasses A01N (Figura 2j). Ela se refere a métodos biocidas, pesticidas ou herbicidas, repelentes ou atrativos de pestes.

O único depositante das patentes para controle de mosquitos do gênero *Aedes* no INPI é o Brasil (Figura 2k), já que surtos/epidemias de arboviroses transmitidos por mosquitos do gênero *Aedes* têm ocorrido de forma simultânea nesse país ³⁵. Assim, as universidades têm assumido papel relevante no depósito de patentes (Figura 2l), com destaque para a Universidade Federal de Sergipe (UFS). Deve-se ressaltar que a interação entre universidades, indústrias e governos é fundamental para levar resultados da bancada para o sistema de saúde. Porém, a quebra dessa interação resulta em nível menor de geração ou não maturação de tecnologias e de sua concretude na forma de produtos ou serviços ³⁶. Nos últimos anos, os setores de ciência, tecnologia e inovação no Brasil vêm sofrendo expressivos cortes orçamentários, afetando diretamente as verbas direcionadas à pesquisa para a saúde. De acordo com dados do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea), os gastos com Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (PD&I) somavam aproximadamente R\$ 4 milhões antes de 2004. Em 2015, esse valor chegou a R\$ 13 milhões, mas foi reduzido em 2018 para R\$ 5,1 milhões ³⁷, o que pode comprometer cenários futuros do país enquanto produtor de tecnologias que atendam às necessidades da população.

Prospecção tecnológica no Orbit Intelligence

A Tabela 2 demonstra o número de patentes dentro do escopo das estratégias tecnológicas para zika, chikungunya ou controle de *Aedes*.

- **Zika**

Em 2017, o número de patentes depositadas para zika atingiu seu pico (Figura 3a), com 178 delas. A China destaca-se como o principal depositante de patentes para o ZIKV, seguida de Estados Unidos, Escritório Europeu de Patentes e Brasil (Figura 3b). Esses depósitos são feitos principalmente por universidades e institutos de pesquisa (Figura 3c). As IPCs e o status legal das patentes estão nas Figuras 3d e 3e.

Tabela 2

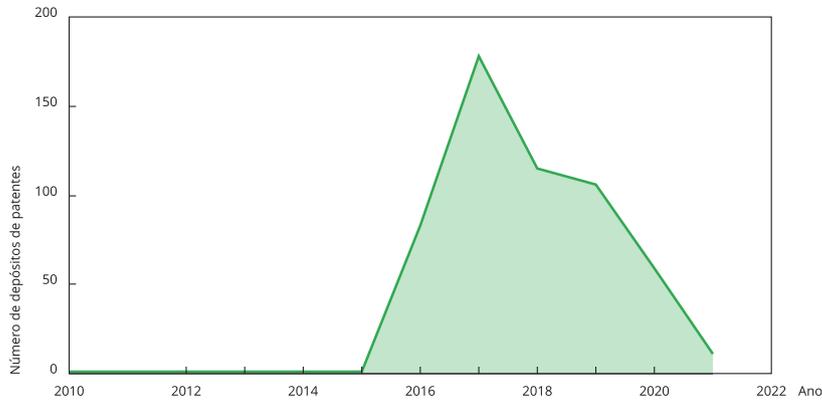
Resultados da busca no banco de patentes Orbit Intelligence para zika, chikungunya e controle de *Aedes*.

Descritores usados na busca	Patentes	
	Total	No escopo da pesquisa
<i>Zika</i> OR <i>Zikv</i>	581	556
<i>Chikungunya</i> OR <i>Chikv</i>	276	264
<i>Control</i> AND <i>Aedes</i>	85	80

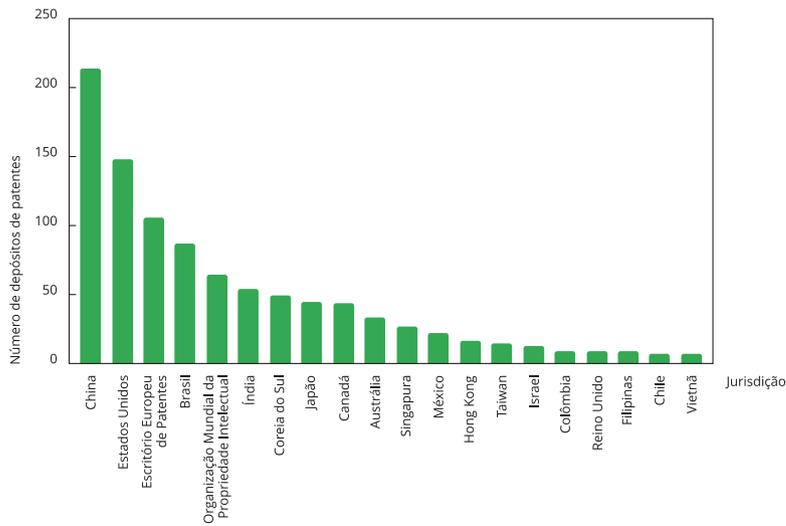
Figura 3

Dashboard representando os principais dados obtidos a partir da prospecção tecnológica em zika, chikungunya e controle de *Aedes* no Orbit Intelligence, realizada em 28 e junho de 2021.

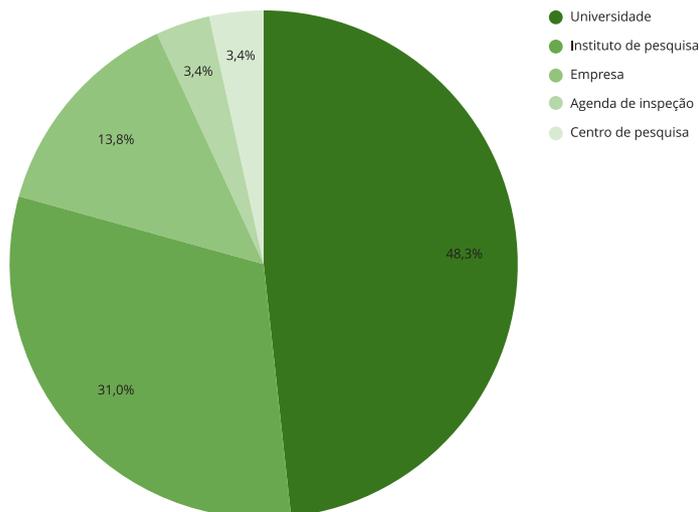
3a) Evolução anual de patentes de zika, 2010-2020



3b) Principais depositantes de patentes sobre zika, 2010-2020



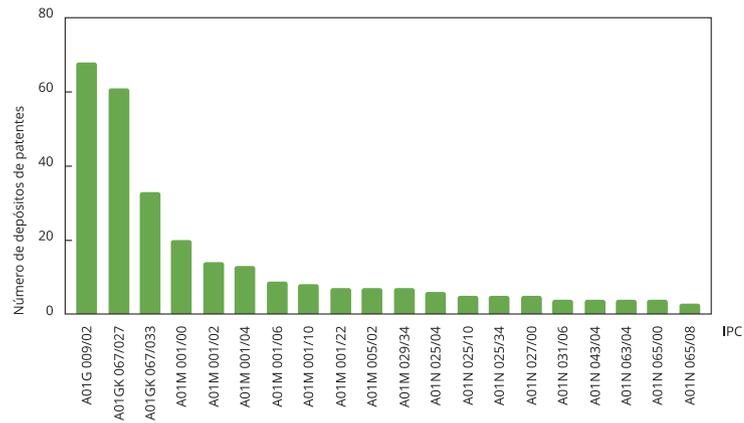
3c) Perfil dos depositantes de patentes sobre zika, 2010-2020



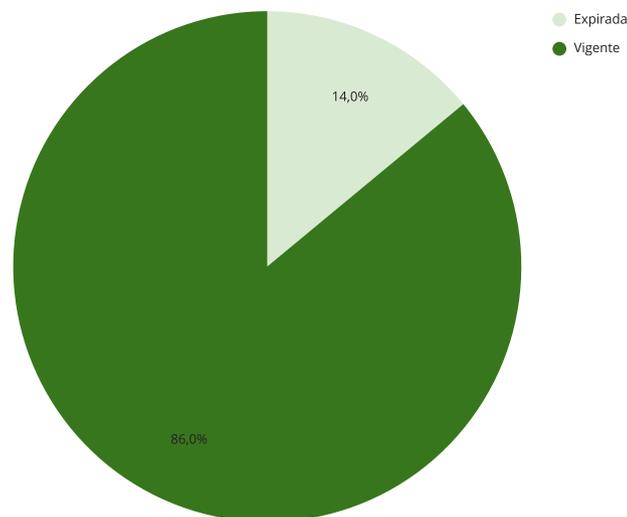
(continua)

Figura 3 (continuação)

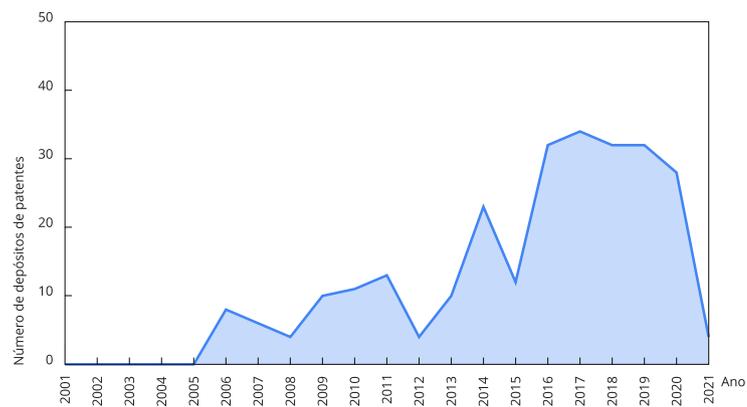
3d) IPC sobre zika, 2010-2020



3e) Status legal das patentes sobre zika, 2010-2020



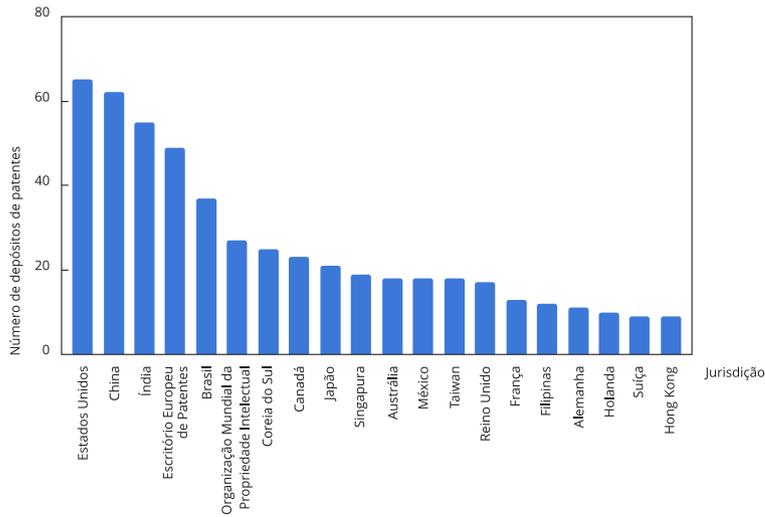
3f) Evolução anual de patentes sobre chikungunya, 2006-2021



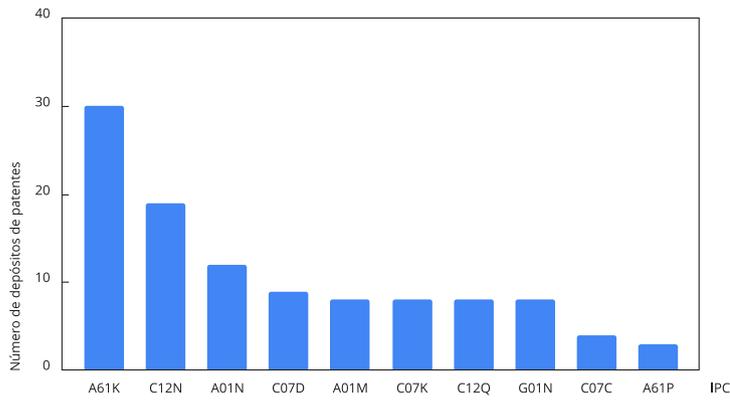
(continua)

Figura 3 (continuação)

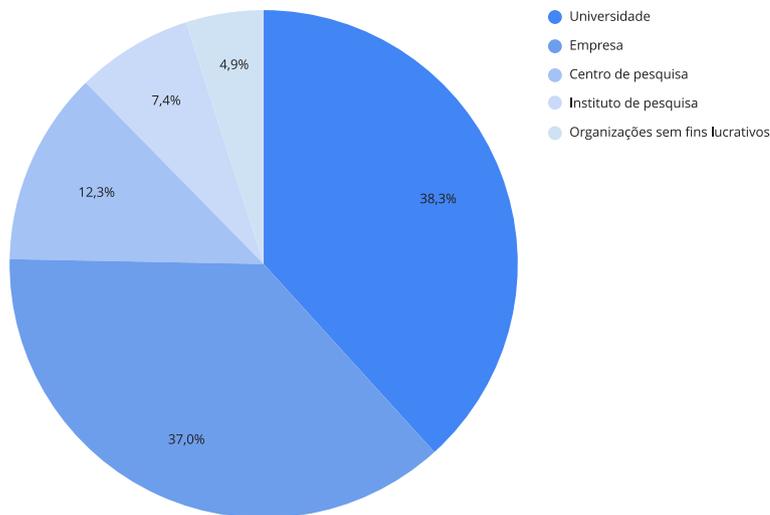
3g) Principais depositantes de patentes sobre chikungunya, 2006-2021



3h) IPC sobre chikungunya, 2006-2021



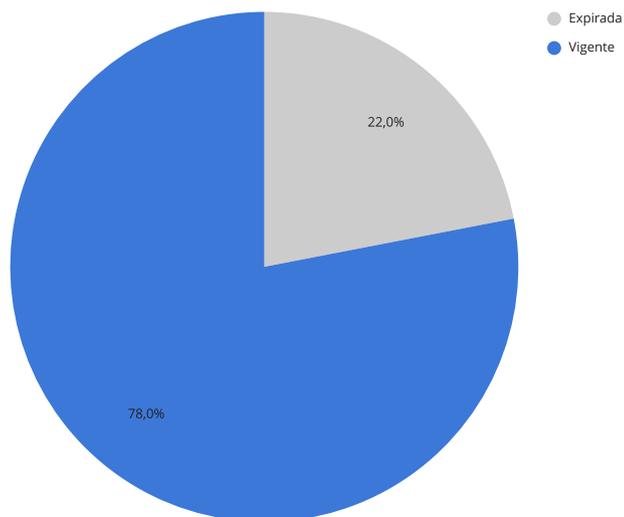
3i) Perfil dos depositantes de patentes sobre chikungunya, 2006-2021



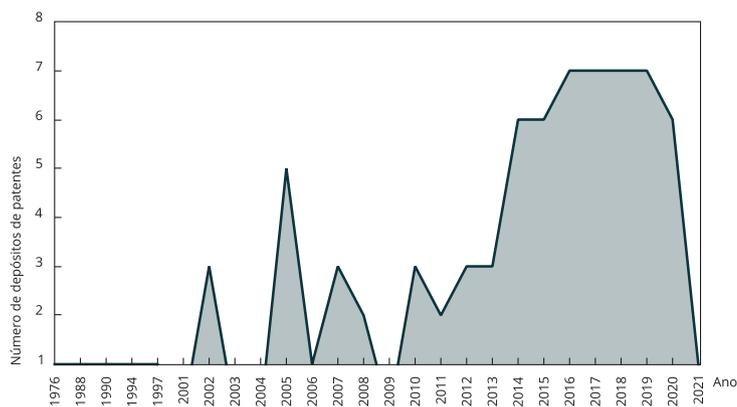
(continua)

Figura 3 (continuação)

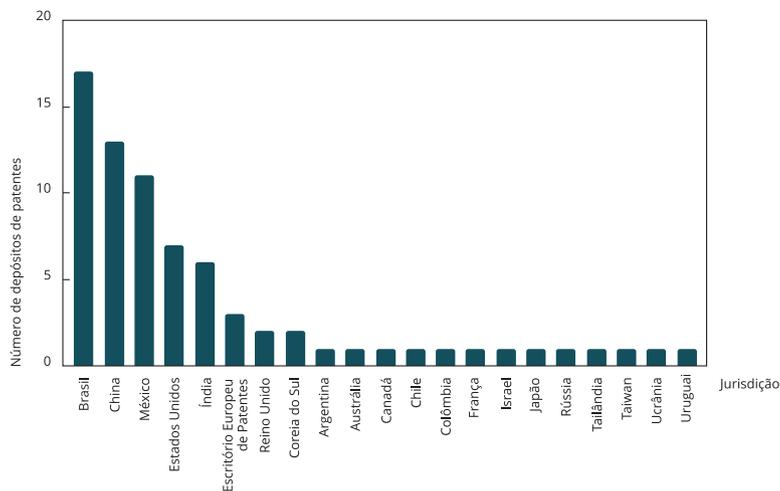
3j) Status legal das patentes sobre chikungunya, 2006-2021



3k) Evolução anual de patentes sobre controle de *Aedes*, 1976-2021



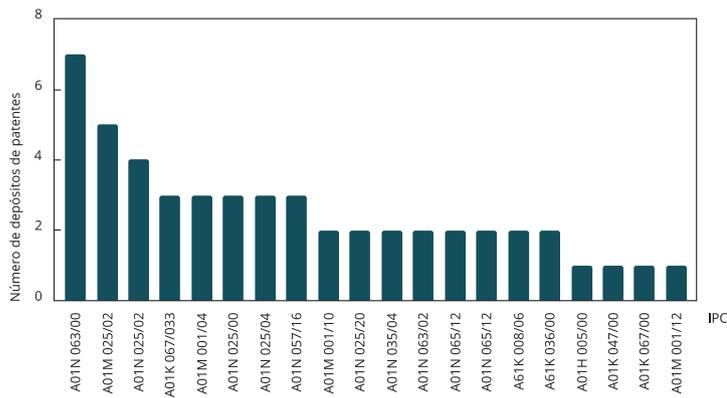
3l) Principais depositantes de patentes sobre controle de *Aedes*, 1976-2021



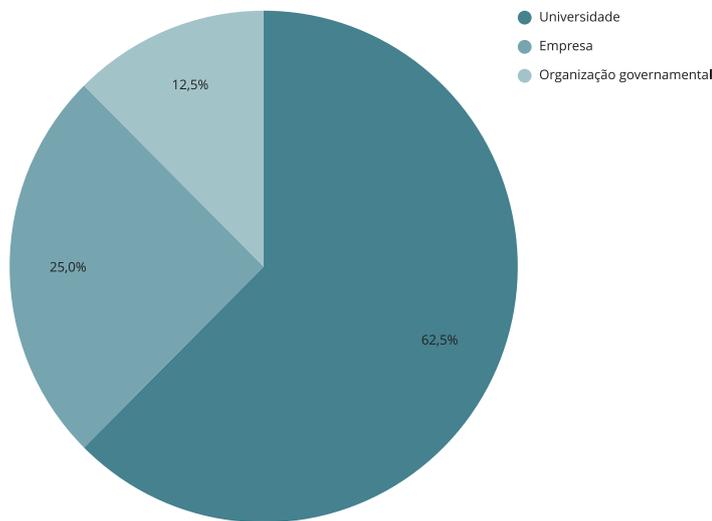
(continua)

Figura 3 (continuação)

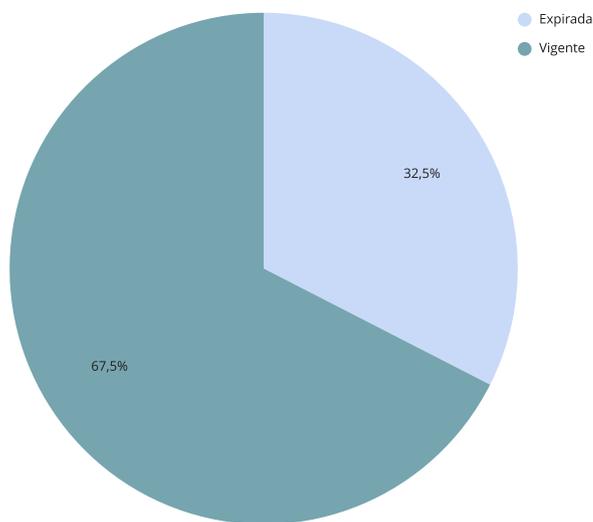
3m) IPC sobre controle de *Aedes*, 1976-2021



3n) Perfil dos depositantes de patentes sobre controle de *Aedes*, 1976-2021



3o) Status legal das patentes sobre controle de *Aedes*, 1976-2021



IPC: Classificação Internacional de Patentes.

Diante da magnitude do número de patentes, deve-se avaliar as implicações diretas dos direitos de propriedade intelectual na saúde pública, uma vez que o produto esteja no mercado. Tais implicações estão diretamente relacionadas à implementação de políticas de acesso a medicamentos, pois deve-se considerar o equilíbrio entre os direitos do titular da patente e o direito das populações a terem acesso a novas tecnologias, que podem prolongar ou salvar suas vidas, reduzindo o seu sofrimento ³⁸. Assim, o comércio de produtos farmacêuticos patenteados é positivo para a indústria e seus inventores, uma vez que há a garantia de retorno financeiro aos detentores da patente, mas pode influenciar negativamente a resposta a emergências de saúde pública em países em desenvolvimento ^{39,40}.

- **Chikungunya**

Entre as 264 patentes recuperadas, 66 depósitos foram efetuados antes da epidemia de chikungunya no Brasil (Figura 3f). Em 2016 houve o maior número de depósitos, seguindo-se por 2018 e 2019. Estados Unidos, China e Índia destacam-se como as principais jurisdições dos depósitos (Figura 3g).

No que se refere à IPC, as subclasses A61K, C12N e A01N abrangem grande parte das patentes (Figura 3h) e referem-se a preparações para fins médicos, odontológicos ou sanitárias; microrganismos ou enzimas; mutação ou engenharia genética; e biocidas, pesticidas ou repelentes ou atrativos de pestes. Universidades e empresas (Figura 3i) foram os principais depositantes dessas patentes e 78% delas encontram-se vigentes (Figura 3j).

- **Controle de *Aedes***

O primeiro registro de depósito de patente para controle de mosquitos do gênero *Aedes* data de 1976 (Figura 3k). A partir de 2014, percebe-se um aumento do número de depósitos, com tendência de crescimento e estabilidade até o ano de 2020. Até o momento da busca, 2021, foi registrado apenas um depósito de patente para controle de mosquitos do gênero *Aedes*.

Brasil, China e México foram as principais jurisdições depositantes de patentes de tecnologias para controle de *Aedes* (Figura 3l). Essa análise auxilia na identificação de países alvos de mercado. A realidade de coexistência de arboviroses que marca o Brasil demonstra o interesse do país em desenvolver tecnologias de controle de mosquitos desse gênero, já que são vetores de muitas doenças de importância médica na nação ⁴¹.

Na Figura 3m, estão explicitadas as principais subclasses observadas segundo a IPC e as universidades foram os principais depositantes de patentes para controle de *Aedes* (Figura 3n). O status legal das patentes recuperadas é mostrado na Figura 3o.

As características em comum do ZIKV e CHIKV devem encorajar pesquisas semelhantes em diagnósticos, vacinas, alvos biológicos e imunes, controle vetorial e determinantes ambientais ¹. A *Wolbachia*, uma abordagem de supressão populacional para controle de mosquitos, e estratégias baseadas em engenharia genética têm sido desenvolvidas na premissa de controle vetorial ⁴².

Identificação de produtos gerados em resposta ao enfrentamento das epidemias de zika e chikungunya

- **Integrity**

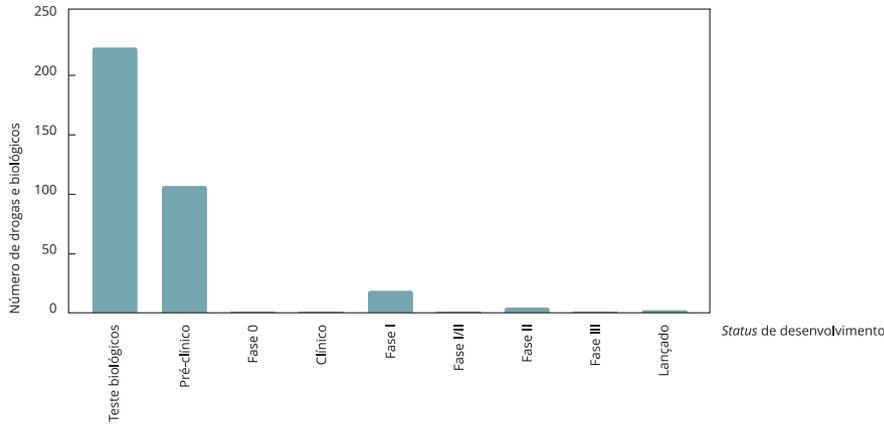
a) Zika

A busca efetuada revelou a presença de 358 drogas e biológicos para zika, estando a maioria em desenvolvimento, na fase pré-clínica ou de testes (Figura 4a). Destes, 19 produtos encontravam-se na fase inicial dos estudos clínicos, e somente duas drogas antivirais chegaram ao mercado: a niclosamida e o sódio astrodímero, um modulador da transdução de sinal e um inibidor da transcriptase reversa, respectivamente. Tais fatos estão provavelmente associados à baixa produtividade e altos custos da PD&I no setor farmacêutico, aliados à regulamentação rígida, baixas probabilidades de sucesso técnico, mercado incerto e recursos humanos qualificados limitados, o que restringe o desenvolvimento de novos produtos. Estima-se que apenas 3 em cada 10 medicamentos comercializados atingem receitas que igualam ou excedem os custos médios de PD&I ⁴³.

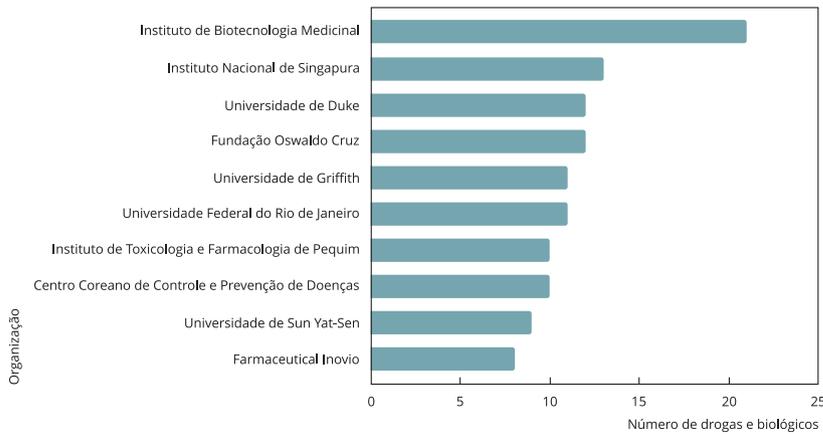
Figura 4

Dashboard representando os principais dados obtidos a partir da base Integrity sobre drogas e biológicos para zika e chikungunya.

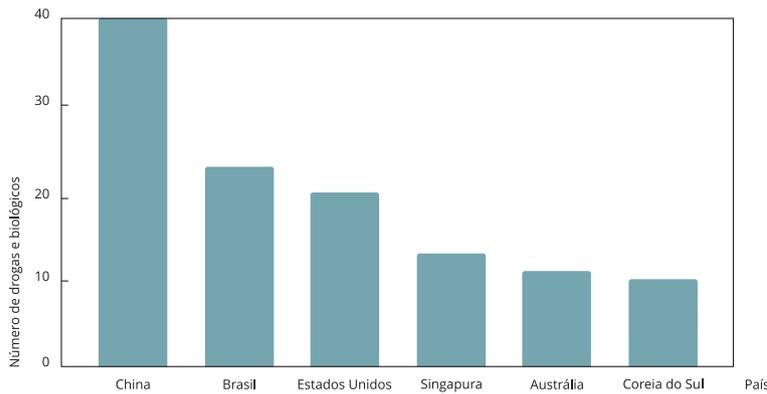
4a) Status de desenvolvimento de drogas e biológicos para zika



4b) Dez principais organizações do desenvolvimento de drogas e biológicos para zika



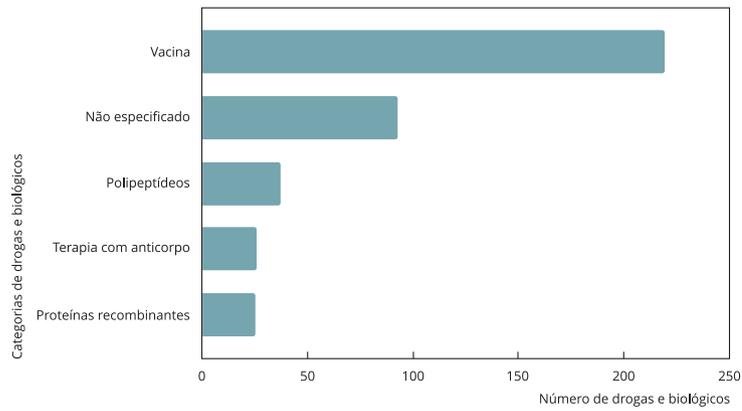
4c) Países das dez principais organizações no desenvolvimento de drogas para zika



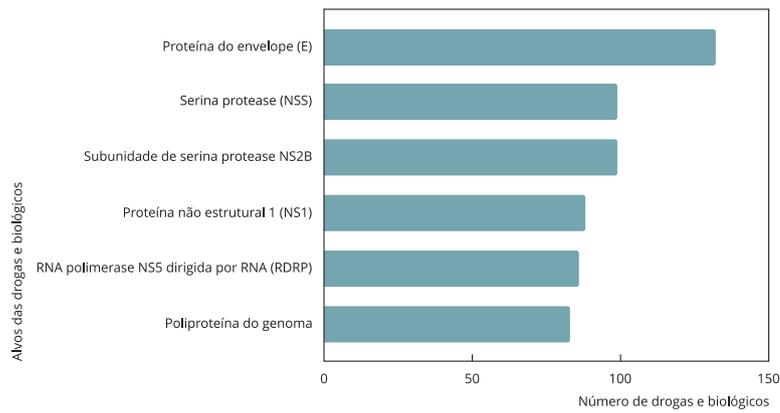
(continua)

Figura 4 (continuação)

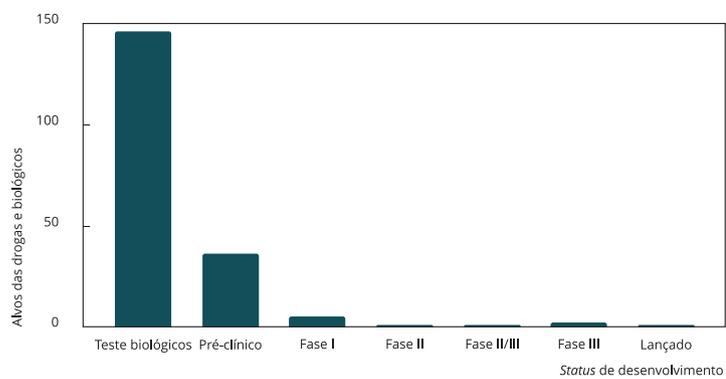
4d) Cinco principais categorias de drogas e biológicos para zika



4e) Seis principais alvos entre as drogas e biológicos para zika



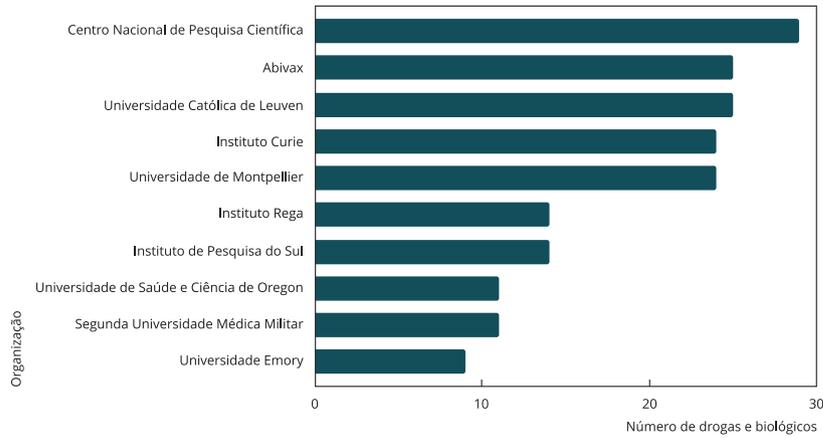
4f) Status de desenvolvimento de drogas e biológicos pra chikungunya



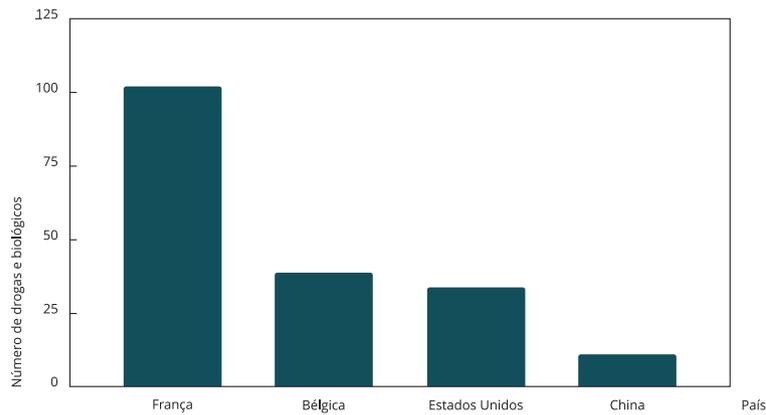
(continua)

Figura 4 (continuação)

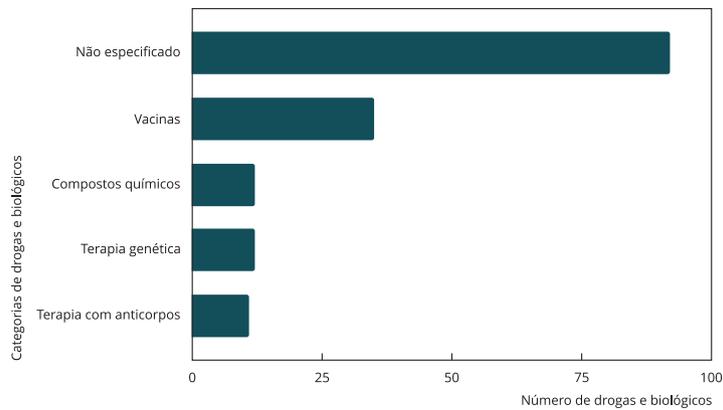
4g) Dez principais organizações no desenvolvimento de drogas e biológicos para chikungunya



4h) Países das dez principais organizações no desenvolvimento de drogas e biológicos para chikungunya



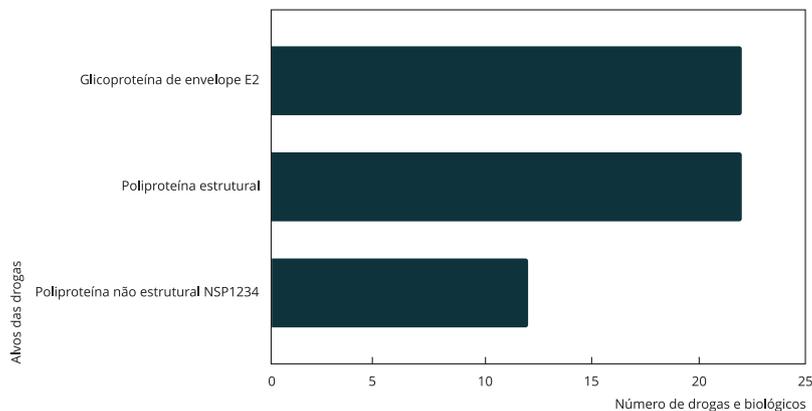
4i) Cinco principais categorias de drogas e biológicos para chikungunya



(continua)

Figura 4 (continuação)

4j) Seis principais alvos entre as drogas e biológicos para chikungunya



Entre as organizações envolvidas no desenvolvimento de drogas e biológicos para zika, destacou-se principalmente o Instituto de Biotecnologia Medicinal da China (Figura 4b). Essa instituição está vinculada à Academia Chinesa de Ciências Médicas e à Faculdade de Medicina da União de Pequim, e desenvolve pesquisas em antibióticos, antivirais e medicamentos biotecnológicos ⁴⁴. Em nível de Brasil, destaca-se a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). A Fiocruz é uma instituição com destaque em ciência e tecnologia em saúde da América Latina, que atua desenvolvendo produtos e processos, como vacinas e medicamentos à base de plantas e diagnósticos, contribuindo à saúde nacional ⁴⁵. A Fiocruz criou a Rede Zika Ciências Sociais, que reúne pesquisadores e instituições para combinar esforços e abordar questões que surgiram da experiência com a doença ⁴⁶.

Quanto à nacionalidade dessas organizações (Figura 4c), a maior parte era chinesa. Mais de 210 milhões de pessoas vivem em áreas propícias à disseminação do ZIKV na China, e o sudeste do país é adequado à transmissão do vírus devido às condições ambientais ideais e distribuição de mosquitos *Aedes* ⁴⁷. Contudo, até 2016, os casos de ZIKV registrados na China eram importados de outros países e ocasionados pelas linhagens africana e asiática ⁴⁸.

As vacinas representaram a principal categoria de produto para zika (Figura 4d), porém ainda não há nenhuma comercialmente disponível ou tratamento específico para o ZIKV ⁴⁹. Alguns imunizantes se encontram em desenvolvimento, como a VRC 705, uma vacina de DNA desenvolvida pelo Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID) e o Centro de Pesquisa de Vacina (VRC) ⁵⁰, ambos dos Estados Unidos. Devido à efetividade, baixo risco e custo das vacinas, estas são reconhecidas como uma alternativa de grande impacto na saúde global contra arbovírus, mas lacunas na inovação e desenvolvimento tecnológico desses produtos permanecem, trazendo a necessidade de incentivos e novos mecanismos de financiamento ⁵¹.

Entre os seis principais alvos das drogas e biológicos, destacam-se a proteína do envelope de ZIKV e as serinas protease NS3 e NS2B (Figura 4e). A proteína do envelope medeia a entrada do vírus na célula, sendo considerada o principal alvo de anticorpos neutralizantes contra os flavivírus ⁵². Ainda, as proteases NS3 e NS2B de ZIKV estão envolvidas na replicação viral do RNA, montagem do vírus e modulação das respostas das células hospedeiras ⁵³, sendo considerados atraentes alvos biológicos para zika.

b) Chikungunya

Um total de 192 drogas e biológicos para chikungunya foram identificados, a maioria ainda em fase de testes biológicos (Figura 4f). O único produto lançado com aplicação ao CHIKV foi o molnupiravir, que atua inibindo a replicação viral, o que corrobora o já demonstrado para zika, que, mesmo com o expressivo desenvolvimento de produtos para a saúde pública global nas últimas décadas, poucas inovações têm sido absorvidas na prática ⁵⁴.

O Centro Nacional de Pesquisa Científica (CNRS) e a empresa ABIVAX, ambas instituições francesas, ocuparam as primeiras posições entre as dez organizações que mais desenvolvem drogas e biológicos contra chikungunya, como mostra a Figura 4g. O CNRS é internacionalmente reconhecido cientificamente, estando entre os órgãos públicos mais inovadores do mundo ⁵⁵. A ABIVAX utiliza plataformas imunológicas para desenvolver tratamentos inovadores em infecções virais, câncer e doenças inflamatórias crônicas ⁵⁶.

Consequentemente, a França foi o país que mais se destacou no desenvolvimento de drogas e biológicos contra chikungunya (Figura 4h). Quanto a aspectos epidemiológicos, entre 2005 e 2006, um surto de CHIKV foi relatado na Ilha da Reunião ⁵⁷. No sudeste da França, transmissão autóctone do CHIKV foi registrada em 2010, onde há presença do vetor *A. albopictus* ⁵⁸.

A maioria das drogas e biológicos indexados para chikungunya não foram especificados. No entanto, vacinas e compostos químicos ocupam a segunda e terceira posição entre as categorias de produtos, respectivamente (Figura 4i). Apesar disso, não há tratamento específico ou vacina para CHIKV. No entanto, muitas vacinas estão em desenvolvimento, como a VLA1553, uma vacina viva atenuada contra CHIK que está sendo desenvolvida pela empresa francesa Valneva ⁵⁹.

Entre as drogas e biológicos para CHIKV, os principais alvos (Figura 4j) foram a glicoproteína do envelope (E2) e a poliproteína estrutural. A poliproteína viral de CHIKV é traduzida a partir de um mRNA de aproximadamente 5 quilobases (kb), pós-traduzida e clivada em proteína do capsídeo (C), duas glicoproteínas de envelope principais (E1, E2) e três proteínas acessórias menores (E3, 6K e a proteína transframe TF) ⁶⁰. O complexo de glicoproteína envelope E2-E1 de CHIKV é considerado um interessante alvo no desenvolvimento de drogas antivirais, por ligar-se a receptores na célula hospedeira e desencadear fusão de membrana durante a entrada do CHIKV ⁶¹.

• Anvisa

a) Zika

Antes de chegar ao mercado, uma nova droga precisa passar por rigorosos testes pré-clínicos e clínicos para aprovação por órgãos reguladores ⁶². No Brasil, por exemplo, a Anvisa concede o registro de novos medicamentos desde que sejam comprovadas sua qualidade, eficácia e segurança ⁶³. A *Lei nº 13.411/2016* ⁶⁴ determina que o prazo para a aprovação de medicamentos é de até 365 dias. Assim, mesmo passando por todas as etapas de desenvolvimento, ainda pode haver uma demora de um ano até que o novo produto seja comercializado.

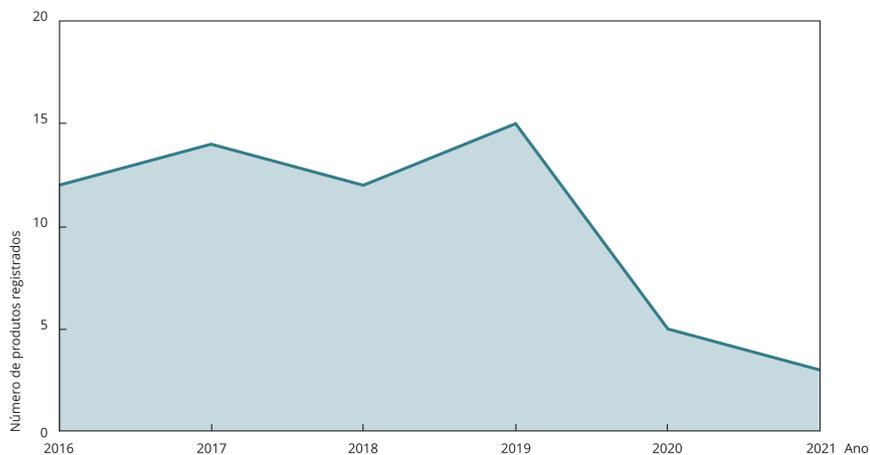
A busca revelou a presença de 61 registros de produtos para zika (Figura 5a), todos diagnósticos, incluindo imunoensaios e testes moleculares. Em decorrência da indisponibilidade de vacina para ZIKV e da sobreposição de manifestações clínicas com outras arboviroses ou coexistência delas, aprimorar a detecção e caracterização das arboviroses é importante ao controle e tratamento dessas doenças ⁶⁵.

Os primeiros registros de produtos para a saúde na Anvisa para zika iniciaram em 2016 (Figura 5a). Desenvolver ferramentas de diagnóstico para esse vírus foi prioridade de saúde global urgente no segundo semestre de 2015, quando a doença entrou no cenário internacional. Com isso, laboratórios de referência e financiadores agiram de modo a acelerar as ações em pesquisa e desenvolvimento, e a Organização Mundial da Saúde (OMS) orientou a padronização do diagnóstico. Apesar disso, em 2016, quando a OMS declarou o fim da emergência em saúde pública por zika, a capacidade diagnóstica de alguns países como o Brasil permaneceu irregular, com poucas ferramentas disponíveis ⁶⁶.

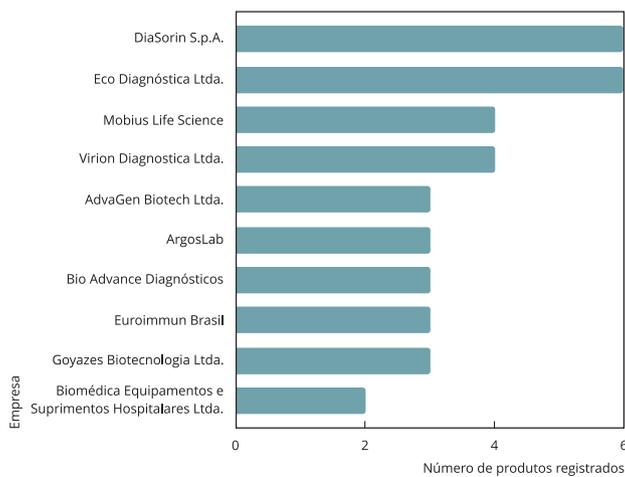
Figura 5

Análises obtidas a partir da busca de produtos gerados e registrados em resposta ao enfrentamento de zika e chikungunya através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

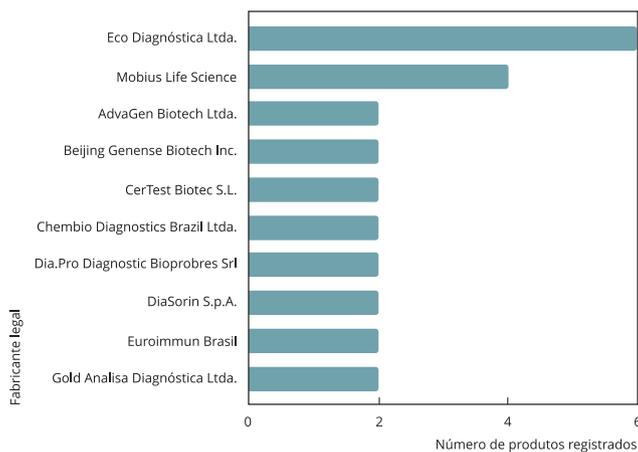
5a) Evolução anual de registros de produtos para a saúde em enfoque em zika, 2016-2021



5b) Empresas que realizaram registros de produtos para a saúde com enfoque em zika, 2016-2021



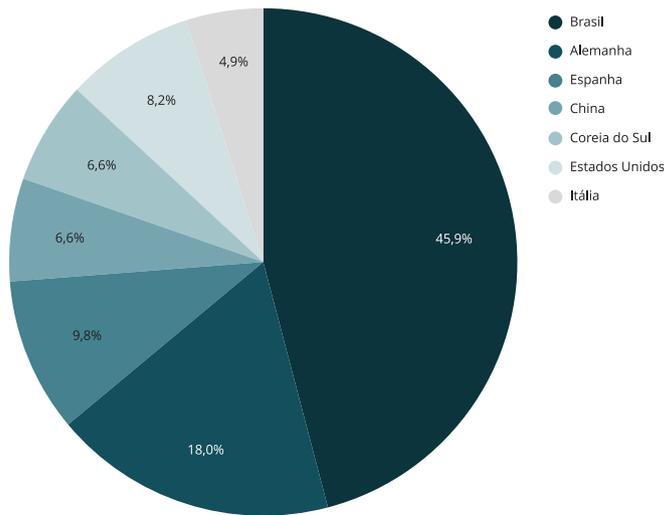
5c) Fabricantes legais de produtos para a saúde registrados em enfoque em zika, 2016-2021



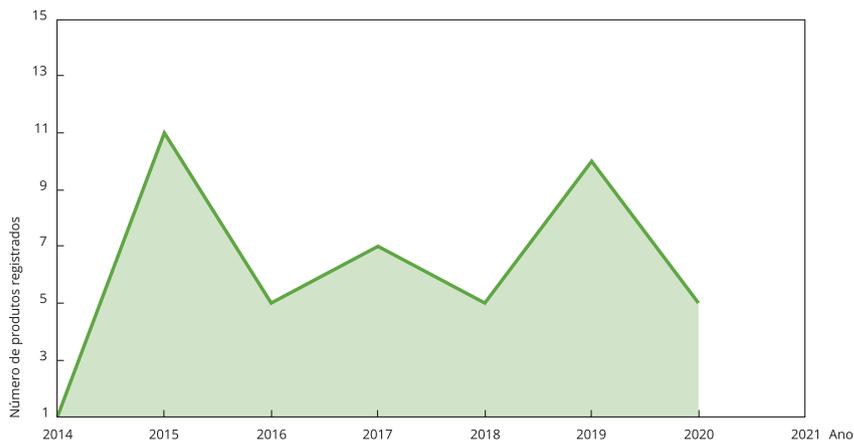
(continua)

Figura 5 (continuação)

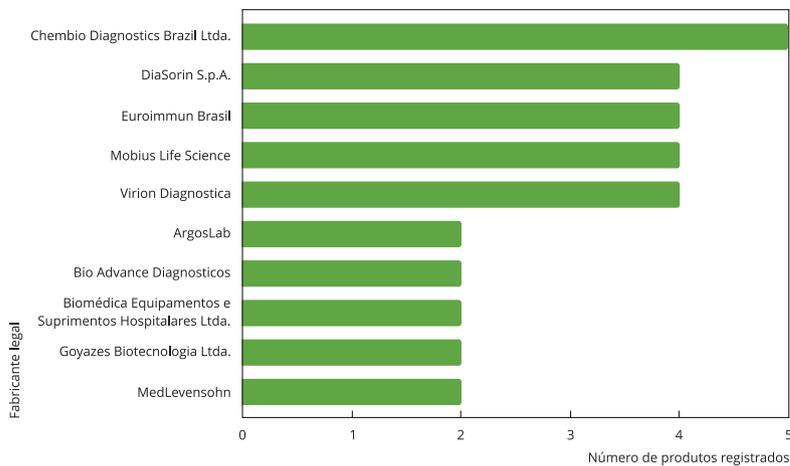
5d) Países dos fabricantes legais de produtos para a saúde registrados com enfoque em zika, 2016-2021



5e) Evolução anual de registros de produtos para a saúde com enfoque em chikungunya, 2014-2020



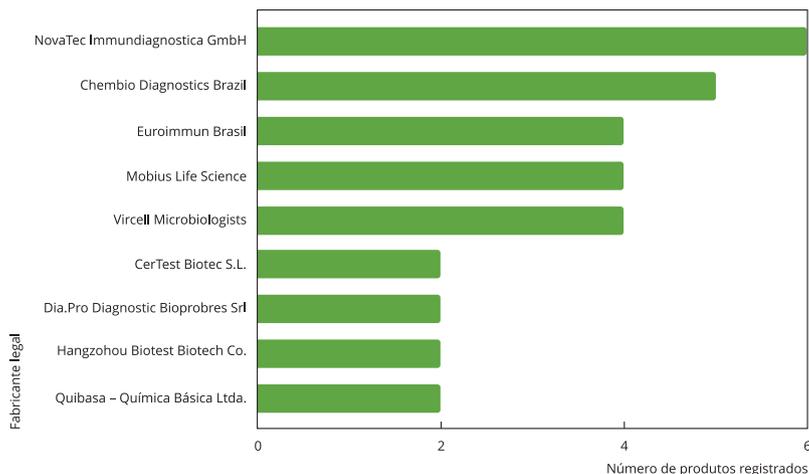
5f) Empresas que realizaram registros de produtos para a saúde em enfoque em chikungunya, 2014-2020



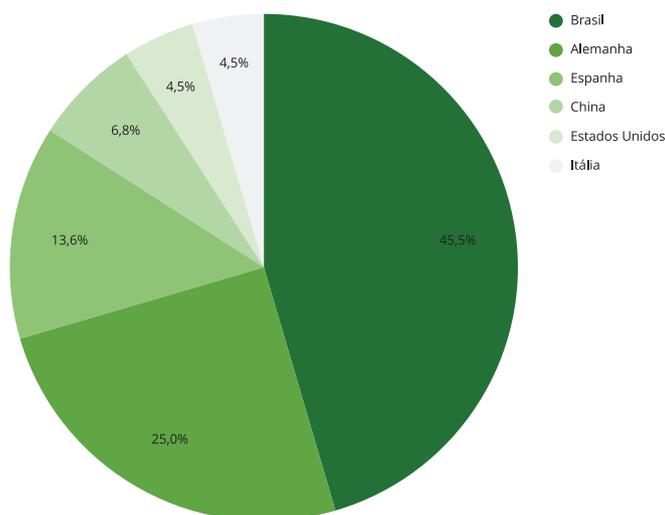
(continua)

Figura 5 (continuação)

5g) Fabricantes legais de produtos para a saúde registrados com enfoque em chikungunya, 2014-2020



5h) Países dos fabricantes legais de produtos para a saúde registrados com enfoque em chikungunya, 2014-2020



As empresas situadas no Brasil que mais registraram produtos direcionados à zika foram a DiaSorin S.p.A. ⁶⁷ e a Eco Diagnóstica Ltda. ⁶⁸ (Figura 5b). A *Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 423*, de 16 de setembro de 2020 ⁶⁹, caracteriza a empresa solicitante por pessoa jurídica situada no Brasil, fabricante ou importadora, que requer o registro ou a notificação de produto. A DiaSorin é uma empresa italiana líder global no mercado de diagnósticos laboratoriais ⁶⁷. Já a Eco Diagnóstica ⁶⁸ oferece tecnologias e produtos para o mercado de diagnóstico humano e veterinário, sendo denominada como maior empresa de *point of care* do Brasil.

Quanto aos fabricantes legais dos produtos registrados para zika, observa-se que são em sua maioria empresas brasileiras e alemãs (Figura 5c). A *RDC nº 36*, de 26 de agosto de 2015 ⁷⁰, define fabricante legal como pessoa jurídica com a responsabilidade pelo projeto, manufatura, embalagem e rotulagem do produto antes de colocá-lo no mercado sob seu nome, sendo estas operações realizadas ou não pela própria empresa. Assim, as empresas Eco Diagnóstica Ltda. e Mobius Life Science ⁷¹. Science possuem o maior número de registros de produtos para a saúde com enfoque em zika (Figura 5d). A Mobius Life Science é brasileira e desenvolve e comercializa produtos voltados à medicina diagnóstica, *kits*

para extração de ácidos nucleicos, sorologia, além de diagnóstico molecular *in vitro* de doenças infecciosas, oncologia e genética.

b) Chikungunya

O primeiro registro de produto na Anvisa para a chikungunya ocorreu em 2014. Até 2020, 44 produtos para a saúde foram registrados (Figura 5e). Os produtos apresentam enfoque diagnóstico e incluem testes rápidos, imunoenzimáticos, moleculares e cromatográficos.

O diagnóstico clínico da chikungunya é laborioso, principalmente pela cocirculação de outros arbovírus com espectro clínico semelhante, como dengue e zika⁷². Atualmente, a detecção de chikungunya por meio do RNA viral, anticorpos IgM específicos e anticorpos neutralizantes é realizada laboratorialmente em amostras de soro ou plasma⁷³.

Com relação às empresas que efetuaram o maior número de registros de produtos para chikungunya, observa-se a participação da Chembio Diagnostics Brazil Ltda. e da DiaSorin S.p.A. (Figura 5f). A Chembio Diagnostics Brazil Ltda., por meio de transferência de tecnologia e colaborações com Instituto de Biotecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos), Fiocruz, fornece produtos de diagnóstico ao Ministério da Saúde, auxiliando no combate de doenças infecciosas⁷⁴.

Como fabricantes legais, destaca-se a NovaTec Immundiagnostica GmbH, que atua principalmente no desenvolvimento e fabricação de diagnósticos para doenças infecciosas humanas e veterinárias⁷⁵; e, a Chembio Diagnostics Brazil Ltda. (Figura 5g). Os principais países dentro dessa categoria são também Brasil e Alemanha (Figura 5h).

Conclusão

O interesse em desenvolver tecnologias para zika e chikungunya é global e advém, principalmente, de universidades e empresas chinesas e estadunidenses. Existe uma clara relação de temporalidade entre a deflagração das epidemias de zika e chikungunya no Brasil e o aumento no número de depósito de patentes e de produtos em desenvolvimento. No entanto, percebe-se que poucas tecnologias efetivamente chegaram ao mercado, denotando a necessidade de fortalecimento da interação universidades-empresas e de estímulo governamental (tríplice hélice) por meio do fomento à PD&I, que ainda apresenta-se incipiente, sendo necessária a sua intensificação. Além disso, a maioria dessas tecnologias é voltada para diagnóstico, com escassez de produtos para tratamento ou imunoprofilaxia.

Nesse contexto, desenvolver e patentear um produto não é suficiente, e outras barreiras precisam ser superadas, como a necessidade de elevados investimentos, o tempo para completar o desenvolvimento do produto, as dificuldades de se realizar ensaios clínicos e a regulamentação pelas agências de controle. Dentro de um contexto de saúde pública, é necessário ainda avaliar além de questões mercadológicas, garantindo o acesso às tecnologias patenteadas, que em geral, sem o estabelecimento de políticas públicas de acesso aos novos produtos, deixa à margem as populações mais carentes.

Por fim, as epidemias de zika e chikungunya no Brasil foram fatores que estimularam a pesquisa, desenvolvimento e patenteamento. Entretanto, isso não garantiu a chegada de novos produtos ao mercado, por meio de transferência de tecnologia, nem seu acesso à população, provavelmente por falta de investimentos e pelo fato de estas serem doenças tropicais negligenciadas.

Colaboradores

M. C. R. Fernandes contribuiu para a concepção do estudo, redação, revisão crítica, análise de dados e aprovou a versão final do texto. W. S. Monte contribuiu para a concepção do estudo, revisão crítica e aprovou a versão final do texto. F. S. B. Bezerra contribuiu para a concepção do estudo, revisão crítica e aprovou a versão final do texto.

Informações adicionais

ORCID: Maria da Conceição Rodrigues Fernandes (0000-0002-9790-4078); Washington Sales do Monte (0000-0002-7858-6094); Francisco Silvestre Brillhante Bezerra (0000-0001-6484-143X).

Referências

1. Wilder-Smith A, Gubler DJ, Weaver SC, Monath TP, Heymann DL, Scott TW. Epidemic arboviral diseases: priorities for research and public health. *Lancet Infect Dis* 2017; 17:e101-6.
2. Souza-Neto JA, Powell JR, Bonizzoni M. *Aedes aegypti* vector competence studies: a review. *Infect Genet Evol* 2019; 67:191-209.
3. Sharma V, Sharma M, Dhull D, Sharma Y, Kaushik S, Kaushik S. Zika virus: an emerging challenge to public health worldwide. *Can J Microbiol* 2020; 66:87-98.
4. Wikan N, Smith DR. Zika virus: history of a newly emerging arbovirus. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:e119-26.
5. Robinson MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika territory, in 1952-1953. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1955; 49:28-32.
6. Kril V, Aiqui-Reboul-Paviet O, Briant L, Amara A. New insights into chikungunya virus infection and pathogenesis. *Annu Rev Virol* 2021; 8:327-47.
7. Jain S, Rocha ICN, Maheshwari C, Santos Costa AC, Tsagkaris C, Aborode AT, et al. Chikungunya and COVID-19 in Brazil: the danger of an overlapping crises. *J Med Virol* 2021; 93:4090-1.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Chikungunya worldwide overview 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/chikungunya-monthly> (acessado em 12/May/2022).
9. Pannu J, Barry M. Global health security as it pertains to Zika, Ebola, and COVID-19. *Curr Opin Infect Dis* 2021; 34:401-8.
10. Rutschman AS. IP preparedness for outbreak diseases. *UCLA Law Review* 2018; 5:1200-66.
11. Kumar N, Dubey S, Goyal MK, Jimenez-Bescos C, Talei A. Technological advancement and pandemic. In: Goyal MK, Gupta AK, editores. *Integrated risk of pandemic: Covid-19 impacts, resilience and recommendations*. Singapura: Springer; 2020. p. 345-59.
12. Buainain AM, Carvalho SMP. Propriedade intelectual em um mundo globalizado. *Parcerias Estratégicas* 2010; 5:145-53.
13. Markman GD, Espina MI, Phan PH. Patents as surrogates for inimitable and non-substitutable resources. *J Manage* 2004; 30:529-44.
14. Watson R. Quantitative research. *Nurs Stand* 2015; 29:44-8.
15. Clarivate. Cortellis Drug Discovery Intelligence. <https://integrity.clarivate.com/> (acessado em 28/Jan/2022).
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. <https://consultas.anvisa.gov.br/> (acessado em 20/Out/2021).
17. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. *Vírus Zika no Brasil. A resposta do SUS*. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
18. Beltrán-Silva SL, Chacón-Hernández SS, Moreno-Palacios E, Pereyra-Molina JA. Clinical and differential diagnosis: dengue, chikungunya and Zika. *Rev Méd Hosp Gen Méx* 2018; 81:146-53.
19. Malla A, Shanmugaraj B, Ramalingam S. Emerging mosquito-borne arboviral infection Zika – an epidemiological review. *Asian Pac J Trop Biomed* 2020; 10:193-200.
20. Secretaria Estadual de Saúde. Nota técnica 20/15. Circulação da febre do Zika vírus – orientação para vigilância e a assistência à saúde. http://media.wix.com/ugd/3293a8_c1c6bf9777a443698d8efc05622b132b.pdf (acessado em 28/Dez/ 2022).
21. Malone RW, Homan J, Callahan MV, Glasspool-Malone J, Damodaran L, Schneider ADB, et al. Zika virus: medical countermeasure development challenges. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10:e0004530.
22. Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, Sampaio SA, Filippis I, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:653-60.
23. Silva LA, Lima MRQ, Camargo BR, Guimarães DKSC, Barbastefano AAL, Lima RC, et al. A chikungunya virus multiepitope recombinant protein expressed from the binary system insect cell/recombinant baculovirus is useful for laboratorial diagnosis of chikungunya. *Microorganisms* 2022; 10:1451.
24. Zara A, Santos S, Fernandes-Oliveira E, Carvalho R, Coelho G. Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. *Epidemiol Serv Saúde* 2016; 25:391-404.

25. Council of State and Territorial Epidemiologists. Zika virus disease and Zika virus infection without disease, including congenital infections case definitions and addition to the Nationally Notifiable Diseases List. Atlanta: Council of State and Territorial Epidemiologists; 2016.
26. Hennessey MJ, Fischer M, Panella AJ, Kosoy OI, Laven JJ, Lanciotti RS, et al. Zika virus disease in travelers returning to the United States, 2010-2014. *Am J Trop Med Hyg* 2016; 95:212-5.
27. Likos A, Griffin I, Bingham AM, Stanek D, Fischer M. Local mosquito-borne transmission of Zika virus – Miami-Dade and Broward Counties, Florida, June-August 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:1032-8.
28. Hills SL, Fischer M, Petersen LR. Epidemiology of Zika virus infection. *J Infect Dis* 2017; 216 Suppl 10:S868-74.
29. Acioli GR, Abud AKS, Oliveira Júnior AM. Patenting and strategies of major pharmaceutical companies in Brazil. *Research, Society and Development* 2020; 9:e264996896.
30. Etzkowitz H, Zhou C. Hélice triplíce: inovação e empreendedorismo universidade-indústria-governo. *Estud Av* 2017; 31:23-48.
31. Harapan H, Michie A, Mudatsir M, Nusa R, Yohan B, Wagner AL, et al. Chikungunya virus infection in Indonesia: a systematic review and evolutionary analysis. *BMC Infect Dis* 2019; 19:243.
32. Arankalle VA, Shrivastava S, Cherian S, Gunjekar RS, Walimbe AM, Jadhav SM, et al. Genetic divergence of Chikungunya viruses in India (1963-2006) with special reference to the 2005-2006 explosive epidemic. *J Gen Virol* 2007; 88:1967-76.
33. Sarkar S, Gardner L. Zika: the cost of neglect. *Palgrave Communications* 2016; 2:16060.
34. Achee NL, Grieco JP, Vatandoost H, Seixas G, Pinto J, Ching-Ng L, et al. Alternative strategies for mosquito-borne arbovirus control. *PLoS Negl Trop Dis* 2019; 13:e0006822.
35. Magalhaes T, Chalegre KDM, Braga C, Foy BD. The endless challenges of arboviral diseases in Brazil. *Trop Med Infect Dis* 2020; 5:75.
36. Rosa MFF, Silva EN, Pacheco C, Diógenes MVP, Millett C, Gadelha CAG, et al. Direct from the COVID-19 crisis: research and innovation sparks in Brazil. *Health Res Policy Sys* 2021; 19:10.
37. Koeller P. Nota técnica 56. Investimentos federais em pesquisa e desenvolvimento: estimativas para o período 2000-2020. s.l.: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada; 2020.
38. Chaves GC, Oliveira MA, Hasenclever L, Melo LM. A evolução do sistema internacional de propriedade intelectual: proteção patentária para o setor farmacêutico e acesso a medicamentos. *Cad Saúde Pública* 2007; 23:257-67.
39. Guan W. IPRs, public health, and international trade: an international law perspective on the TRIPS Amendment. *Leiden Journal of International Law* 2016; 29:411-40.
40. World Health Organization. Addressing the global shortage of, and access to, medicines and vaccines. Report by the Director-General. Geneva: World Health Organization; 2018.
41. Ogunlade ST, Meehan MT, Adekunle AI, Rojas DP, Adegboye OA, McBryde ES. A review: *Aedes*-borne arboviral infections, controls and *Wolbachia*-based strategies. *Vaccines (Basel)* 2021; 9:32.
42. Wang GH, Gamez S, Raban RR, Marshall JM, Alphey L, Li M, et al. Combating mosquito-borne diseases using genetic control technologies. *Nat Commun* 2021; 12:4388.
43. Yousefi N, Mehralian G, Rasekh HR, Yousefi M. New product development in the pharmaceutical industry: evidence from a generic market. *Iran J Pharm Res* 2017; 16:834-46.
44. Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Institute of Medicinal Biotechnology. About IMB. <http://www.imb.com.cn/index.htm> (acessado em 16/Mai/2022).
45. Fundação Oswaldo Cruz. Produção e inovação. <https://portal.fiocruz.br/producao-e-inovacao> (acessado em 16/Mai/2022).
46. Fundação Oswaldo Cruz. Zika Social Sciences Network. <https://fiocruz.tghn.org/zikanetwork/#:~:text=A%20Rede%20foi%20constitu%C3%ADda%20pela,na%20sociedade%20e%20suas%20consequ%C3%Aancias> (acessado em 16/Maio/2022).
47. Bogoch II, Brady OJ, Kraemer MUG, German M, Creatore MI, Brent S, et al. Potential for Zika virus introduction and transmission in resource-limited countries in Africa and the Asia-Pacific region: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:1237-45.
48. Zhang Y, Chen W, Wong G, Bi Y, Yan J, Sun Y, et al. Highly diversified Zika viruses imported to China, 2016. *Protein Cell* 2016; 7:461-4.
49. Mwaliko C, Nyaruaba R, Zhao L, Atoni E, Karungu S, Mwau M, et al. Zika virus pathogenesis and current therapeutic advances. *Pathog Glob Health* 2020; 115:21-39.
50. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. VRC 705: a Zika virus DNA vaccine in healthy adults and adolescents (DNA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03110770> (acessado em 16/Mai/2022).
51. Possas C, Antunes AMS, Mendes FML, Martins RM, Homma A. Emerging and resurgent arboviral diseases: global vaccine patent landscape and the case for immunome. In: Singh H, Keswani C, Singh S, organizadores. *Intellectual property issues in microbiology*. Singapura: Springer; 2019. p. 337-52.
52. Goo L, DeMaso CR, Pelc RS, Ledgerwood JE, Graham BS, Kuhn RJ, et al. The Zika virus envelope protein glycan loop regulates virion antigenicity. *Virology* 2018; 515:191-202.
53. Lindenbach BD, Thiel H-J, Rice CM. Flaviviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, editores. *Fields virology*. 5th Ed. Filadélfia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007. p. 1101-52.

54. Piot P. Innovation and technology for global public health. *Glob Public Health* 2012; 7 Suppl 1:S46-53.
55. Le Centre National de la Recherche Scientifique. Le CNRS. <https://www.cnrs.fr/fr/lecnsr> (acessado em 16/Mai/2022).
56. Abivax. About us. <https://www.abivax.com/about-us/> (acessado em 16/Mai/2022).
57. Fritel X, Rollot O, Gérardin P, Gaüzère BA, Bideault J, Lagarde L, et al. Chikungunya virus infection during pregnancy, réunion, France, 2006. *Emerg Infect Dis* 2010; 16:418-25.
58. Grandadam M, Caro V, Plumet S, Thiberge JM, Souarès Y, Failloux AB, et al. Chikungunya virus, Southeastern France. *Emerg Infect Dis* 2011;17:913.
59. Wressnigg N, Hochreiter R, Zoihs O, Fritzer A, Bézay N, Klingler A, et al. Single-shot live-attenuated chikungunya vaccine in healthy adults: a phase 1, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:1193-203.
60. Vu DM, Jungkind D, LaBeaud AD. Chikungunya virus. *Clin Lab Med* 2017; 37:371-82.
61. Battini L, Fidalgo DM, Álvarez DE, Bollini M. Discovery of a potent and selective chikungunya virus envelope protein inhibitor through computer-aided drug design. *ACS Infect Dis* 2021; 7:1503-18.
62. Kaur T, Madgulkar A, Bhalekar M, Asgaonkar K. Molecular docking in formulation and development. *Curr Drug Discov Technol* 2018; 16:30-9.
63. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Como a Anvisa vê o uso off label de medicamentos. http://antigo.anvisa.gov.br/en_US/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_life_cycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=352702&_101_type=content&_101_grou (acessado em 28/Dez/2022).
64. Brasil. Lei nº 13.411, de 28 de dezembro de 2016. Altera a Lei nº 6.360/76 e a Lei nº 9.782/99, para dar transparência e previsibilidade ao processo de concessão e renovação de registro de medicamento e de alteração pós-registro. *Diário Oficial da União* 2016; 29 dez.
65. Machado BAS, Hodel KVS, Barbosa-Júnior VG, Soares MBP, Badaró R. The main molecular and serological methods for diagnosing COVID-19: an overview based on the literature. *Viruses* 2021; 13:40.
66. Kameda K, Kelly AH, Lezaun J, Löwy I. Imperfect diagnosis: the truncated legacies of Zika testing. *Soc Stud Sci* 2021; 51:683-706.
67. Ministério da Saúde. Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 423, de 16 de Setembro de 2020. Altera a Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 27, de 21 de junho de 2011, a Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 36, de 26 de agosto de 2015, e, Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 40, de 26 de agosto de 2015, para dispor sobre a extinção do regime de cadastro e migração dos dispositivos médicos de classe de risco II para o regime de notificação. *Diário Oficial da União* 2020; 18 set.
68. Ministério da Saúde. Resolução – RDC nº 36, de 26 de agosto de 2015. Dispõe sobre a classificação de risco, os regimes de controle de cadastro e registro e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de produtos para diagnóstico in vitro, inclusive seus instrumentos e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 2015; 27 ago.
69. DiaSorin S.p.A. About us. <http://www.diasorin.com/en/company/about-us> (acessado em 16/Mai/2022).
70. Eco Diagnóstica Ltda. Sobre a Eco. <https://ecodiagnostica.com.br/empresa/> (acessado em 16/Mai/2022).
71. Mobius Life Science. Quem somos. <https://mobiuslife.com.br/quem-somos/> (acessado em 16/Mai/2022).
72. Silva NM, Teixeira RAG, Cardoso CG, Siqueira Junior JB, Coelho GE, Oliveira ESF. Chikungunya surveillance in Brazil: challenges in the context of Public Health. *Epidemiol Serv Saude* 2018; 27:e2017127.
73. Wong E, Suárez JA, Naranjo L, Castrejón-Alba MM. Arbovirus rash in the febrile returning traveler as a diagnostic clue. *Curr Trop Med Reports* 2021; 8:91-8.
74. Chembio Diagnostics Brazil Ltda. About us. <https://chembio.com.br/about-us/> (acessado em May 16, 2022).
75. NovaTec Immundiagnostica GmbH. History – standing the test of time. <https://www.novatec-id.com/company.html> (acessado em 27/Fev/2023).

Abstract

This study aims to understand how the zika and chikungunya epidemics incited technological development. We surveyed epidemiological data and technological prospecting, using data from Brazilian National Institute of Industry Property (INPI) and Orbit Intelligence, and analyzed products developed/under development worldwide and products registered in Brazil by Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa). In 2016, the highest number of total cases was observed for both diseases. Brazil's technological prospecting revealed the existence of a global interest in developing technologies for these diseases and filing their patents in Brazil, with companies as the main depositors. Global technological prospecting showed that 2016 is an important milestone in the evolution of the number of patents for zika and chikungunya, suggesting that Brazilian epidemics stimulated the world in the development of new health inputs. The United States and China are the main jurisdictions, with universities as the largest depositors. Global product analysis revealed that only two products reached the market for zika and one for chikungunya, and vaccines are in the top category. A research in Anvisa revealed more products registered for zika compared to chikungunya. The main legal manufacturers are Brazilian companies, with DiaSorin S.p.A., Eco Diagnóstica Ltda., and Chembio Diagnostics Brazil Ltda. leading the registration requests. Despite the visible stimulus to research, development, and patenting generated by the zika and chikungunya epidemics in Brazil, such stimulus did not guarantee the arrival of new products on the market and population access to these products.

Patent; Arbovirus Infections; Intellectual Property of Pharmaceutical Products and Process

Resumen

Con el fin de comprender cómo las epidemias de zika y chikunguña estimularon el desarrollo tecnológico, este estudio realizó la recopilación de datos epidemiológicos y la prospección tecnológica, utilizando datos del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial (INPI) y Orbit Intelligence, y analizó los productos desarrollados y en desarrollo en todo el mundo y productos registrados en Brasil por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa). En 2016 se observó el mayor número de casos para ambas enfermedades. La prospección tecnológica nacional reveló que existe un interés mundial por desarrollar tecnologías para estas enfermedades y depositar sus patentes en Brasil, con las empresas como los principales depositantes. La prospección tecnológica mundial mostró que 2016 fue un hito importante en la evolución del número de patentes de zika y chikunguña, lo que sugiere que las epidemias brasileñas estimularon el desarrollo mundial de nuevos insumos para la salud. EE.UU. y China son las principales jurisdicciones, con las universidades como las mayores depositantes. El análisis global de productos reveló que solo 2 han llegado al mercado para zika y 1 para chikunguña, y las vacunas están en la categoría superior. La búsqueda en Anvisa reveló la existencia de más productos registrados para zika que para chikunguña. Los principales fabricantes legales son empresas brasileñas, con las solicitudes de registro realizadas principalmente por DiaSorin S.p.A., Eco Diagnóstica Ltda. y Chembio Diagnostics Brazil Ltda. Aunque hubo una notable promoción a la investigación, desarrollo y patentamiento generado por las epidemias de zika y chikunguña en Brasil, esto no implicó la llegada de nuevos productos al mercado y el acceso a ellos por parte de la población.

Patente; Infecciones por Arbovirus; Propiedad Intelectual de Productos y Procesos Farmacéuticos

Recebido em 22/Mai/2022

Versão final reapresentada em 28/Dez/2022

Aprovado em 07/Fev/2023