



IV SINGEP

Simposio Internacional de Gestao de Projetos, Inovacao e Sustentabilidade

International Symposium on Project Management, Innovation and Sustainability

ISSN: 2317 - 8302

EVOLUÇÃO DA FEBRE CHICUNGUNHA NO BRASIL E OS PRODUTOS RELACIONADOS

WANISE BORGES GOUVEA BARROSO

Fundação Oswaldo Cruz

wanisefar@gmail.com

JORGE LIMA MAGALHÃES

Fundação Oswaldo Cruz

jlm.lima@gmail.com



EVOLUÇÃO DA FEBRE CHICUNGUNHA NO BRASIL E OS PRODUTOS RELACIONADOS

Resumo

A febre *chikungunya* tornou-se um risco global à saúde. No final de 2013 foram detectados os primeiros casos dessa doença nos países americanos. Desde a chegada do vírus às Américas, a Organização Panamericana da Saúde (OPAS) contabilizou 1,3 milhão de casos suspeitos, com 29,7 mil casos confirmados e 184 mortes. O objetivo geral do presente estudo foi analisar a evolução de casos da Chicungunha no mundo e os produtos desenvolvidos no combate e tratamento dos mesmos. De modo a mapear-se os principais casos da doença utilizou-se a ferramenta HealthMap que mostra o surto da doença no mundo. Através da ferramenta Aulive identificou-se 2.613 pedidos de patente depositados. Com a base de dados Gopubmed verificou-se que foram publicados 1.795 artigos. Com a base de dados Thomsom Reuters Integrity constatou-se que existem pesquisas para desenvolver novo produto para combater a febre chicungunha mas nenhum medicamento foi lançado no mercado ainda. Diante da falta de produtos no mercado relacionados à febre Chicungunha, como medicamento, vacina, e testes para diagnóstico, destaca-se a importância de investimento na pesquisa e desenvolvimento nessa área de modo a serem desenvolvidos produtos no combate à doença.

Palavras-chave: Chicungunha; Patente; Prospecção Tecnológica; *Aedes aegypti*.

Abstract

The chikungunya fever has become a global health risk. In late 2013 the first case of this disease in the American countries were detected. Since the arrival of the virus to the Americas, the Pan American Health Organization (PAHO) recorded 1.3 million suspected cases, with 29,700 confirmed cases and 184 deaths. The general objective of this study was to analyze the evolution of chikungunya cases in the world and the products developed to combat and treat them. In order to map, the main cases of the disease we have used the HealthMap tool showing the outbreak of the disease in the world. Through the Aulive tool we identified 2613 of patent applications. With the database Gopubmed it was found that 1.795 articles were published. Through Thomson Reuters Integrity we found that there is research to develop new product to combat chikungunya fever but no drugs were launched in the market yet. Due the lack of products on the market related to chikungunya fever, such as medicine, vaccine, and diagnostic tests, there is the importance of investment in research and development in this area to develop products to combating the disease.

Keywords: Chikungunya; Patent; Prospecting Technology; *Aedes aegypti*.



1 Introdução

A febre Chicungunha trata de uma doença tendo como causa o mesmo mosquito (*Aedes aegypti*) causador da dengue.

Desde 2005 a incidência da febre Chicungunha teve início nos países das Américas e na Europa, anteriormente restrita aos países da África e da Ásia Ocidental. Portanto, tornou-se imprescindível o acompanhamento dos casos da doença, bem como a busca de soluções para o combate e tratamento dessa febre.

O problema de saúde pública causado pelo '*A. aegypti*' vem se tornando cada vez mais grave, pois o mosquito, além de transmitir a dengue, também pode transmitir o vírus *chikungunya*.

Assim, o objetivo geral do presente estudo foi analisar a evolução de casos da Chicungunha no mundo e os produtos desenvolvidos no combate e tratamento da mesma. Como objetivos específicos realizou-se busca de ferramentas disponíveis na internet que possibilitassem os seguintes estudos:

- Mapeamento da incidência da Chicungunha no mundo;
- Mapeamento da incidência da Chicungunha no Brasil;
- Mapeamento de artigos científicos;
- Mapeamento dos pedidos de patente referentes ao tratamento e prevenção do Chicungunha, identificação dos principais depositantes e áreas tecnológicas dos pedidos.

Com o presente estudo pretende-se subsidiar tomadores de decisão de modo a serem elaboradas políticas públicas de modo a incentivar o desenvolvimento de inovações que possam ser empregadas no combate e tratamento dessa doença.

2 Referencial Teórico

Santos (2015) esclarece que a febre *chikungunya* de doença tropical negligenciada, tornou-se um risco global à saúde. No final de 2013 foram detectados os primeiros casos dessa doença nas Américas. A partir do final de 2014, a febre *chikungunya* se dispersou para a maior parte das ilhas do Caribe e para os países da América Central, Norte e Sul, incluindo o Brasil. Desde a chegada do vírus às Américas, a Organização Panamericana da Saúde (OPAS) contabilizou 1,3 milhão de casos suspeitos, com 29,7 mil casos confirmados e 184 mortes.

2.1 Chicungunha

Apesar da dengue ser uma das mais importantes arboviroses emergentes no Brasil, Figueiredo (2007) ensina que é importante estudar outras arboviroses que tenham sido pouco discutidas na literatura médica, dentre elas o *Chikungunya* (CHIKV). O Vírus Chikungunya é um alphavirus africano e foi descrito pela primeira vez em 1952, se espalhou sobre as ilhas do oceano Índico desde 2005, causando uma grande quantidade de surtos de doença febril aguda com artralgia proeminente e alguns casos de meningoencefalite.

A vigilância do vírus *Chikungunya* deve ser realizada nos portos e aeroportos internacionais brasileiros, de modo a identificar casos suspeitos e eliminar mosquitos importados (Figueiredo, 2007).

Acredita-se que o CHIKV se originou na África onde foram identificadas duas linhagens geneticamente distintas, a linhagem Africano oeste, leste e central e a linhagem sul Africano. Antes do ano 2000, grandes surtos de CHIKV eram raros, mas desde o início do século XXI, os surtos tornaram-se mais frequentes e evidências genéticas emergentes sugerem possíveis mecanismos de adaptação evolutiva do vírus ao vetor (Burt, 2012).

O primeiro surto de Chikungunya relatado ocorreu em Lamu Island, Quênia, em 2004. Mais tarde, o vírus se espalhou para La Reunion Island, infectando mais de duzentos mil indivíduos, em seguida, migrou para outras ilhas do oceano Índico, até finalmente alcançar a



Índia em 2006. É importante ressaltar que os viajantes que ficaram expostos nessas áreas afetadas, ao retornarem para a Europa, EUA, Canadá, dentre outros países, podem ter transportado o vírus para estes países (Burt, 2012).

A Figura 1 mostra como se deu o deslocamento do chicungunha no mundo, ou seja, teve início na África, se deslocou para Índia e Ásia Ocidental, e depois para Europa, Canadá, EUA, Américas Central e Sul.

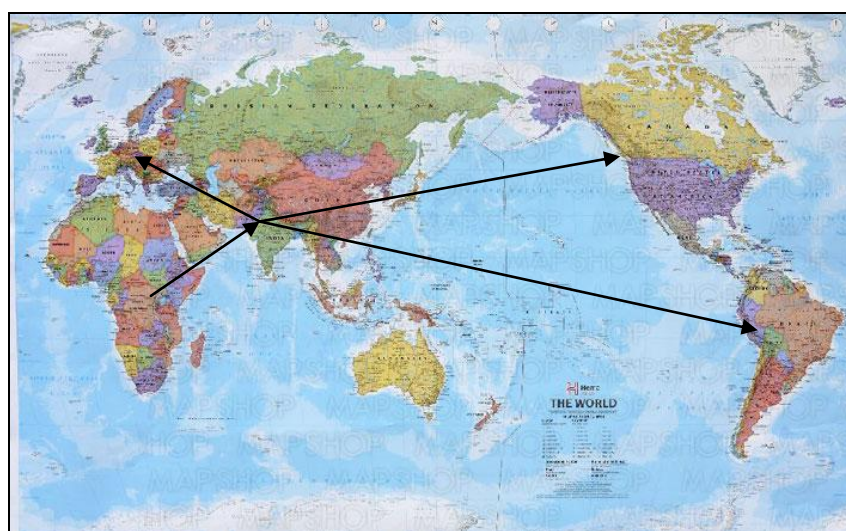


Figura 1. Deslocamento do chicungunha no mundo, da África para Índia e Ásia Ocidental, e depois para Europa, Canadá, EUA, Américas Central e Sul.

A dengue e a febre chicungunha possuem várias semelhanças, por isso, em alguns casos, é bastante difícil fazer o diagnóstico diferencial somente através dos sinais e sintomas. A principal diferença é o acometimento das articulações. A dengue até pode causar dor articular, mas ela não costuma ser tão importante quanto a dor muscular ou a dor nos olhos. Representou-se na Tabela 1 os sintomas da Dengue e da Chicungunha.

Tabela 1:
Sintomas da Dengue e da Chicungunha

Dengue	Chicungunha
Febre alta e súbita	Febre alta e súbita
Dor de cabeça	Dor de cabeça
Manchas e erupções no corpo	Manchas e erupções na pele
Dores nas articulações	Dores intensas nas articulações
Evolução para quadro hemorrágico	Não evolui para hemorragia

2.2 Ferramentas e bases de dados de monitoramento e prospecção tecnológica

Como nações desenvolvidas continuam a reforçar as suas capacidades de vigilância eletrônica de doenças, algumas partes do mundo ainda são vulneráveis a essas ameaças de doenças emergentes, carecendo de infra-estrutura essencial de saúde pública. A rede existente de esforços de vigilância tradicionais geridos pelos ministérios de saúde, institutos de saúde pública, agências multinacionais e de laboratório tem grandes lacunas em termos de cobertura geográfica, e conseqüentemente tem um pobre fluxo de informações através das fronteiras nacionais (Brownstein, 2008). Ao mesmo tempo, uma enorme quantidade de informações valiosas sobre doenças infecciosas, métodos de diagnóstico, medicamentos em



desenvolvimento, terapias, artigos e patentes relacionados a doença são encontradas em fontes de informação acessível pela Web.

A seguir, descreve-se, resumidamente, as ferramentas utilizadas no presente estudo de modo que elas possam ser utilizadas em outros estudos de prospecção de doenças.

HealthMap

O HealthMap é uma ferramenta útil e livre, e emprega algoritmos de processamento de texto para identificar informações importantes sobre o surto da doença pesquisada através de uma interface amigável (<http://www.healthmap.org>, recuperado em 30.08.2015).

Aulive

O *software* Aulive possui mais de 69 milhões de patentes que podem ser exploradas, analisadas, com a finalidade de proporcionar inovação no produto ou processo.

O PatentInspiration do Aulive possui vários efeitos visuais e consiste em uma das maneiras mais rápidas de fazer com tenham sentido as milhares de patentes que correspondem à pesquisa, possibilita a solução de problemas, inovação ou de novos mercados para determinada tecnologia. Também realiza a análise de patentes, através de análises estatísticas (<http://www.aulive.com>, recuperado em 11.05.2015).

Gopubmed

A base de dados Gopubmed é utilizada para a obtenção de uma visão geral de um conjunto de artigos. Este recurso pode ser utilizado para que o pesquisador tenha uma visão sobre os temas pesquisados. Especificando, por exemplo, o nome de um pesquisador como consulta no GoPubMed, sendo capaz de explorar o interesse e o foco de pesquisa do pesquisador (<http://gopubmed.org/web/goweb>, recuperado em 30.08.2015).

Integrity

O Thomson Reuters Integrity é um portal de descoberta e desenvolvimento de drogas que engloba essencialmente informações de: compostos bioativos, metas e precedentes, gravações de genomas e estudo e relato de genes, síntese química e empresas e institutos de pesquisa. O Integrity possui informações de pesquisa e desenvolvimento de produtos desde 1988.

O Integrity possui informações dos seguintes escritórios de patentes WO, EP, EUA, JP, CN, KR (<http://thomsonreuters.com/en/products-services/pharma-life-sciences/pharmaceutical-research/integrity.html>, recuperado em 30.08.2015).

3 Metodologia

Inicialmente, realizou-se pesquisa em artigos científicos e sites de modo a entender sobre o tema febre *Chikungunya*, e identificar as principais ferramentas e bases de dados de prospecção tecnológica, disponíveis na internet de forma gratuita e comerciais.

Para a elaboração do presente estudo realizou-se busca no HealthMap com o termo *Chikungunya* em todos os países no período de 01/01/2015 a 11/05/2015, e, após o resultado, restringiu-se o local de realização da busca para Brasil. A seguir, analisou-se os países e os estados do Brasil com maior incidência da doença.

Em agosto de 2015, buscou-se a palavra-chave *Chikungunya* na base de dados Gopubmed, e ao clicar-se na palavra “statistics”, elaborou-se o gráfico da quantidade de publicações e o ano de publicação, foram encontrados 1.795 documentos no período de 1970 a 2015. Outros gráficos e informações podem ser visualizados pelo Gopubmed.



Realizou-se nova busca em agosto de 2015 utilizando-se o *software* Aulive de modo a recuperar-se os pedidos de patente, nessa ocasião foram utilizadas as palavras-chave *Chikungunya* e *Chicungunha*. Ao todo foram recuperados 2.613 documentos de patente e elaborou-se gráficos e tabelas de modo a se analisar as informações e subsidiar os tomadores de decisões.

Por último realizou-se busca na base de dados Thomson Reuters Integrity, disponível no portal dos periódicos da Capes, de modo a avaliar-se o estágio das pesquisas e se algum medicamento utilizado no tratamento da *Chicungunha* foi lançado no mercado.

4 Resultados

Mapeou-se os casos de febre *Chicungunha* através do *software* HealthMap, e, através da Figura 2 visualiza-se os alertas gerados pelo mundo, durante o período de 01/01/2015 a 11/05/2015. Nesse período verifica-se que a maior incidência da doença ocorreu nos países da América Latina e EUA. Através da representação, verifica-se que quanto com as cores mais fortes (vinho) e com o tamanho da bola maior, tem-se que a incidência da febre é maior. Nesse período foram identificados 496 alertas para a *Chicungunha*, sendo que a maior predominância foi no sul dos EUA e nos países da América Latina, com excessão do Uruguai e Chile. Identificou-se também alguns casos na Europa, África, Índia e Indonésia.

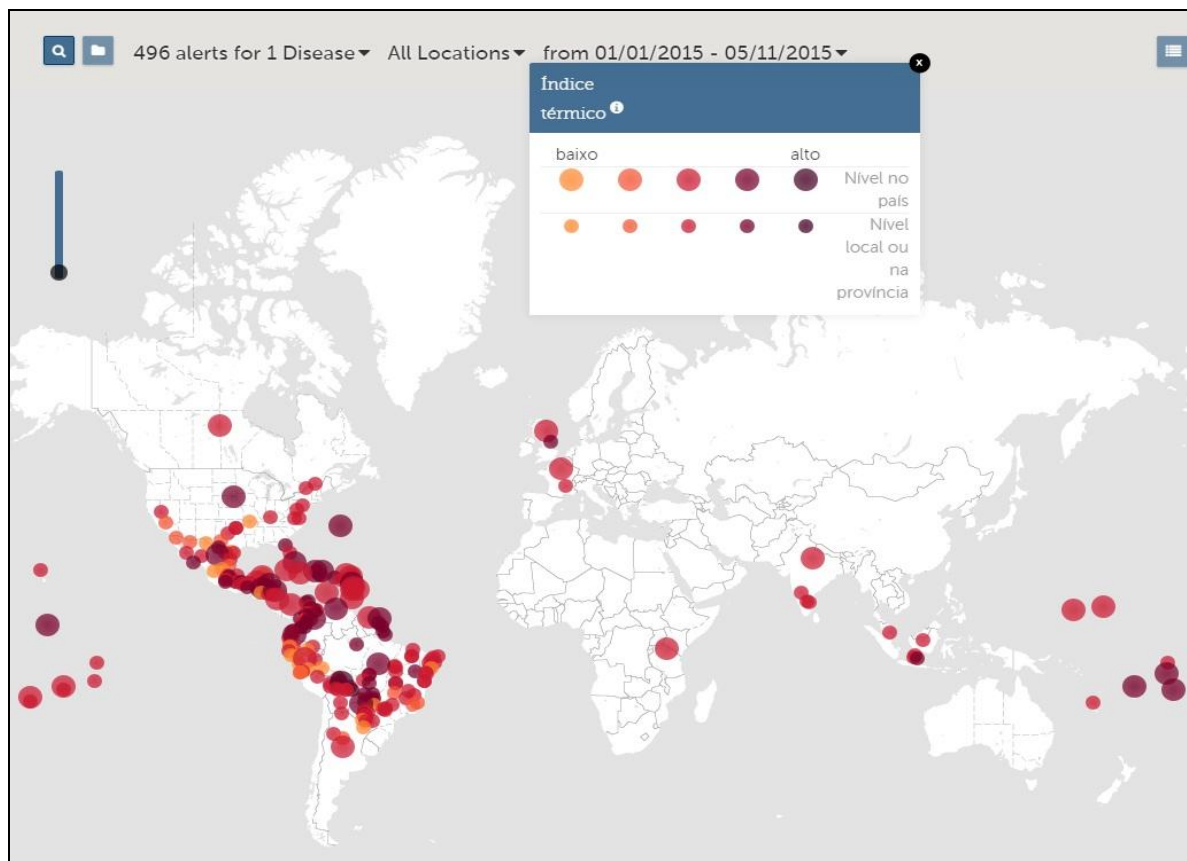


Figura 2. Alertas sobre Chicungunha no mundo, durante o período de 01/01/2015 a 11/05/2015.

Fonte: Extraído pelos autores do *software* HealthMap. Maio, 2015

Através da Figura 3 identificou-se 68 alertas para a febre *Chicungunha* no Brasil, dentre todos os estados, os que apresentaram maior incidência da doença foram a Bahia com 19 casos e São Paulo e Paraná com 10 casos ao todo, Rio de Janeiro e Mato Grosso com 5



casos cada. A Figura 3 não mostra alertas da doença no Acre, Rondônia, Roraima, Ceará, Santa Catarina e Rio Grande do Sul.

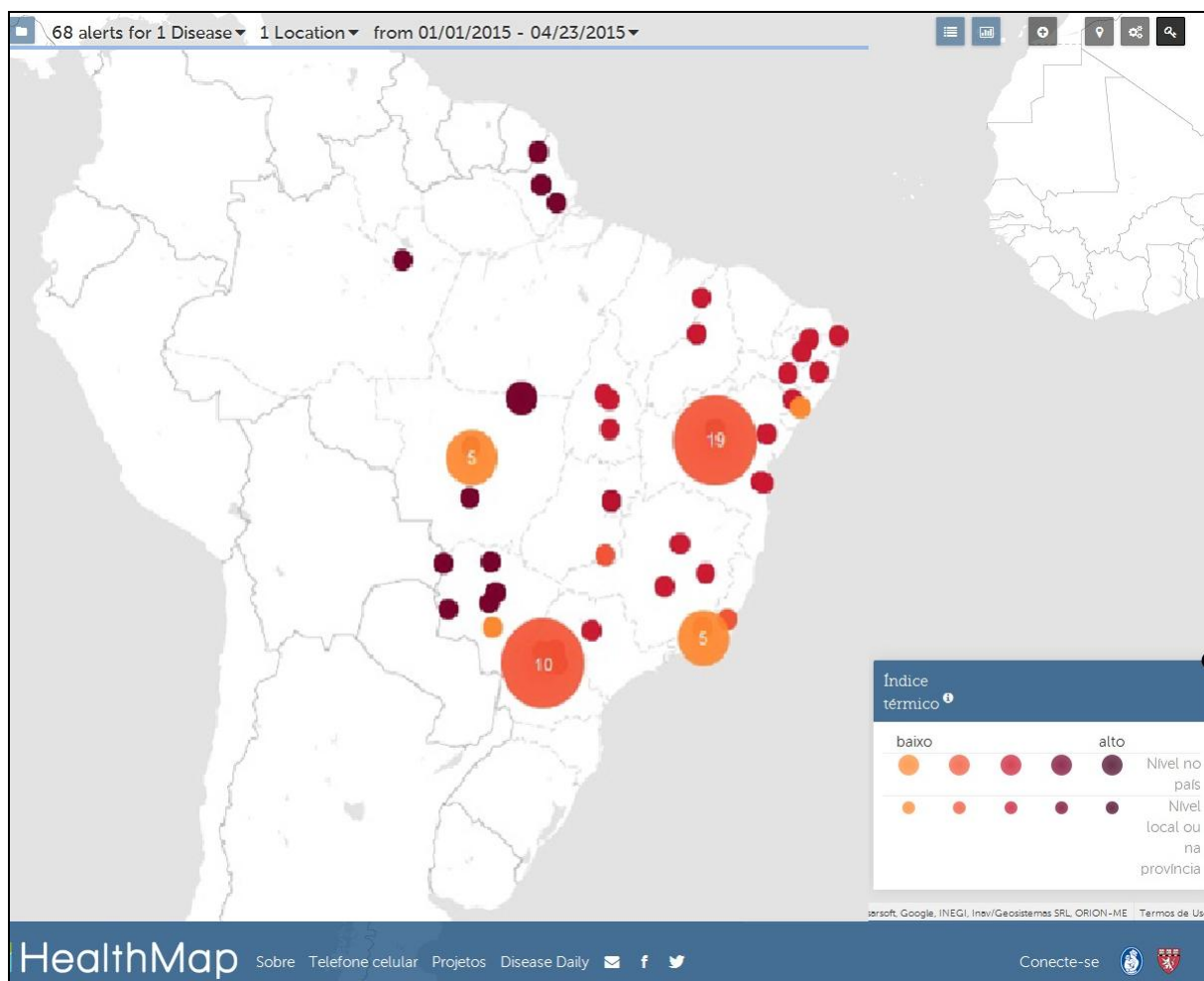


Figura 3. Alertas sobre Chicungunha no Brasil, durante o período de 01/01/2015 a 11/05/2015.

Fonte: Extraído pelos autores do *software* HealthMap. Maio, 2015

A Figura 4 consiste de um gráfico, elaborado através do *software* GoPubMed, onde são representados os artigos referentes à Chicungunha. O vírus *Chikungunya* teve sua origem no continente africano e foi descrito pela primeira vez em 1952, e a partir de 2005 se espalhou sobre as ilhas do oceano Índico, observa-se que enquanto o vírus estava restrito aos países da África, os artigos publicados no mundo sobre essa doença eram insignificantes, observa-se uma média de 25 artigos por ano, no período de 1970 a 1975, e de 5 artigos por ano no período de 1976 a 2005.

Somente a partir de 2006, quando a incidência da *Chikungunya* começou a ocorrer na Europa e nas Américas, ou seja, nos últimos 10 anos, a quantidade de artigos começou a crescer, ou seja, desde então começou a pesquisa e a publicação de artigos sobre essa doença.

A base de dados Gopubmed estima que no ano de 2015 devam ser publicados cerca de 540 artigos referenets à *Chikungunya*.

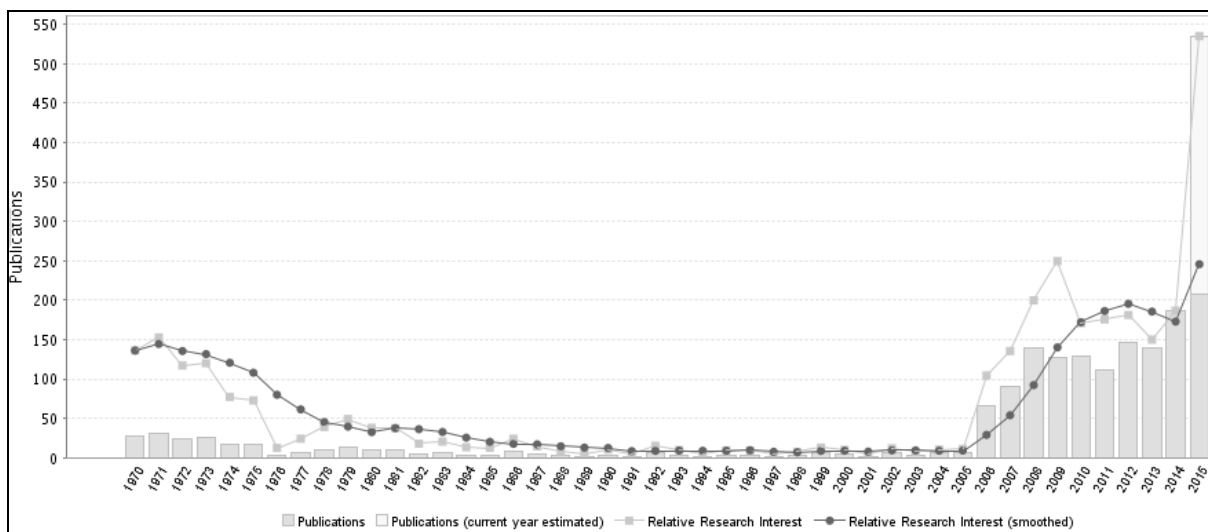


Figura 4. Quantidade de artigos relacionados com a febre Chicungunha.

Fonte: Extraído pelos autores do *software* GoPubMed. Agosto, 2015

A Figura 5 mostra a quantidade de pedidos de patente depositados no mundo, relacionados à Chicungunha, no período de 30 anos, ou seja, de 1986 a 2015, representada pelo gráfico elaborado pelo *software* Aulive. Somente a partir do ano 2000 a quantidade de pedidos passa a ser significativa com um total de 129 pedidos, desde esse ano identifica-se que passou-se a ter investimento em pesquisa e desenvolvimento de novos produtos e processos para o combate e tratamento da Chicungunha. Ao todo foram encontrados 2.613 documentos de patente depositados.

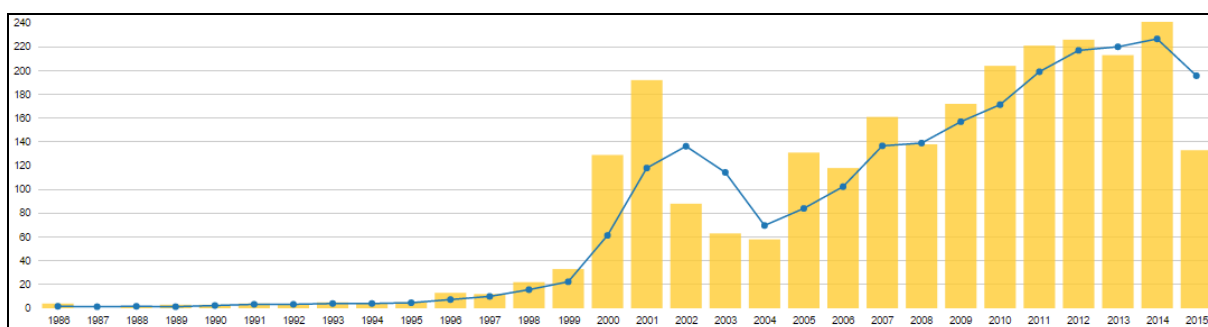


Figura 5. Quantidade de pedidos de patente para a febre Chicungunha no período de 1986 a 2015.

Fonte: Extraído pelos autores do *software* Aulive. Agosto, 2015

De modo a identificar-se a quantidade de pedidos de patente depositados para a Chicungunha elaborou-se a Tabela 2 com a quantidade dos mesmos, considerando o período de 1996 a 2015, ou seja, no período dos últimos 20 anos, para isso foi utilizada a ferramenta Aulive.



Tabela 2:

Quantidade de pedidos de patente para a febre Chicungunha no período de 1996 a 2015.

Fonte: Extraído pelos autores do *software* Aulive. Agosto, 2015

Ano	Quantidade	Ano	Quantidade
1996	13	2006	118
1997	12	2007	161
1998	22	2008	138
1999	33	2009	172
2000	129	2010	204
2001	192	2011	221
2002	88	2012	226
2003	63	2013	213
2004	58	2014	241
2005	131	2015	133

Através da Figura 6 visualiza-se a distribuição das 20 Classificações Internacionais de Patentes (CIP) com maior incidência para o termo Chicungunha.

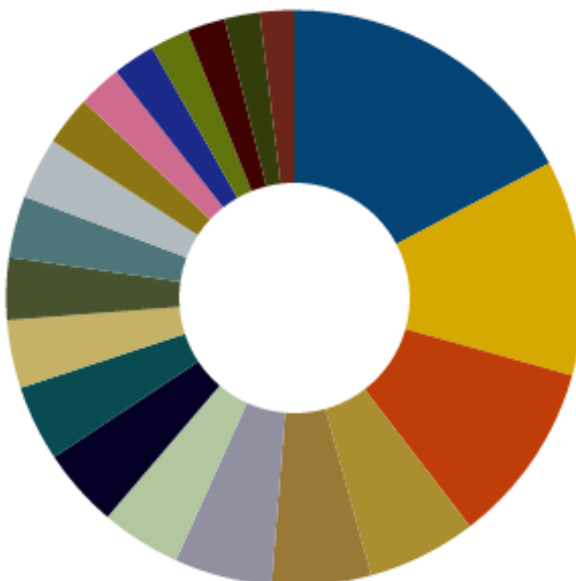


Figura 6. Quantidade das 20 maiores CIP de pedidos de patente para a Chicungunha no período de 1986 a 2015.

Fonte: Extraído pelos autores do *software* Aulive. Agosto, 2015

Analisando-se a Figura 6 em conjunto com a Figura 7 tem-se que a IPC C07K14/00, que trata de peptídeos com mais de 20 aminoácidos, é a responsável pela maior quantidade de pedidos, pois possui 1.234. A CPI A61K38/00 trata de medicamentos contendo peptídeos e possui 866 pedidos, verifica-se que foram desenvolvidos diversos medicamentos à base de peptídeos no tratamento de chicungunha. Outros documentos de patentes com o tipo de proteção, identificado pela IPC (medicamentos, análise, dentre outros) e a respectiva quantidade de pedidos podem ser observados através da Figura 7.

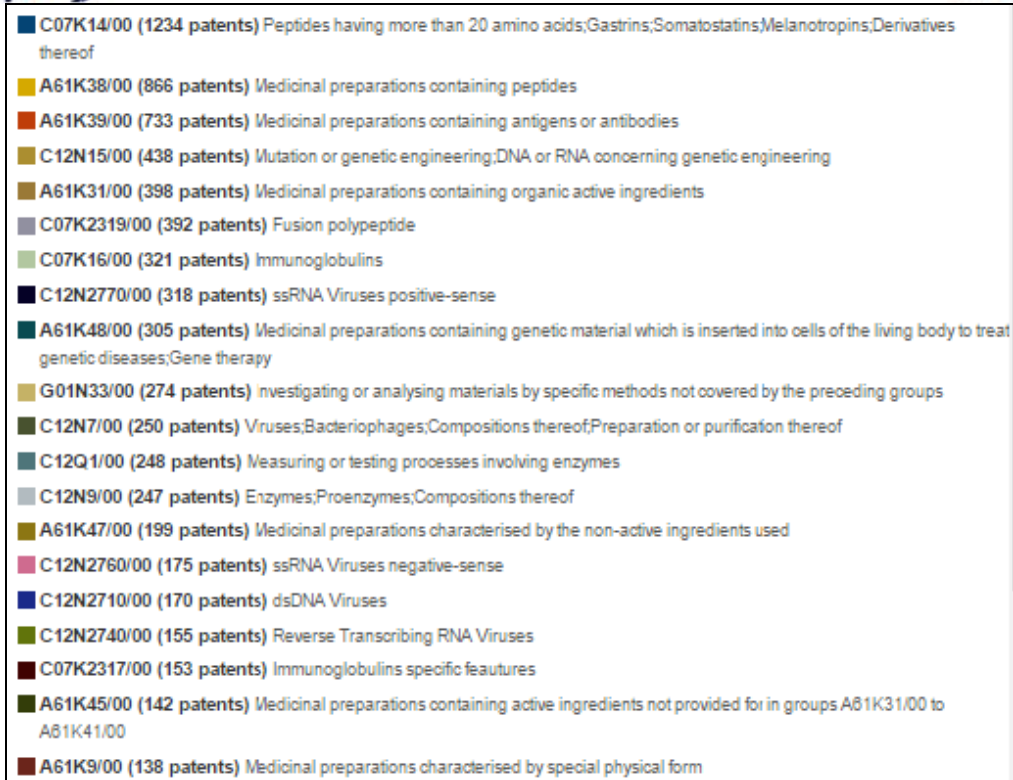


Figura 7. Descreve o significado das 20 maiores CIP mostradas no gráfico da Figura 6.

Fonte: Extraído pelos autores do *software* Aulive. Agosto, 2015

A Figura 8 compreende uma matriz onde é mostrado o cruzamento entre os países e o ano de depósito dos pedidos de patente. Nos últimos 10 anos, período de 2005 a 2015, os EUA foram responsáveis pela maior quantidade de pedidos depositados. Entretanto, nos anos de 2000 e 2001, a maior a quantidade de depósitos de pedidos foram realizados através dos pedidos de patente internacionais PCT.

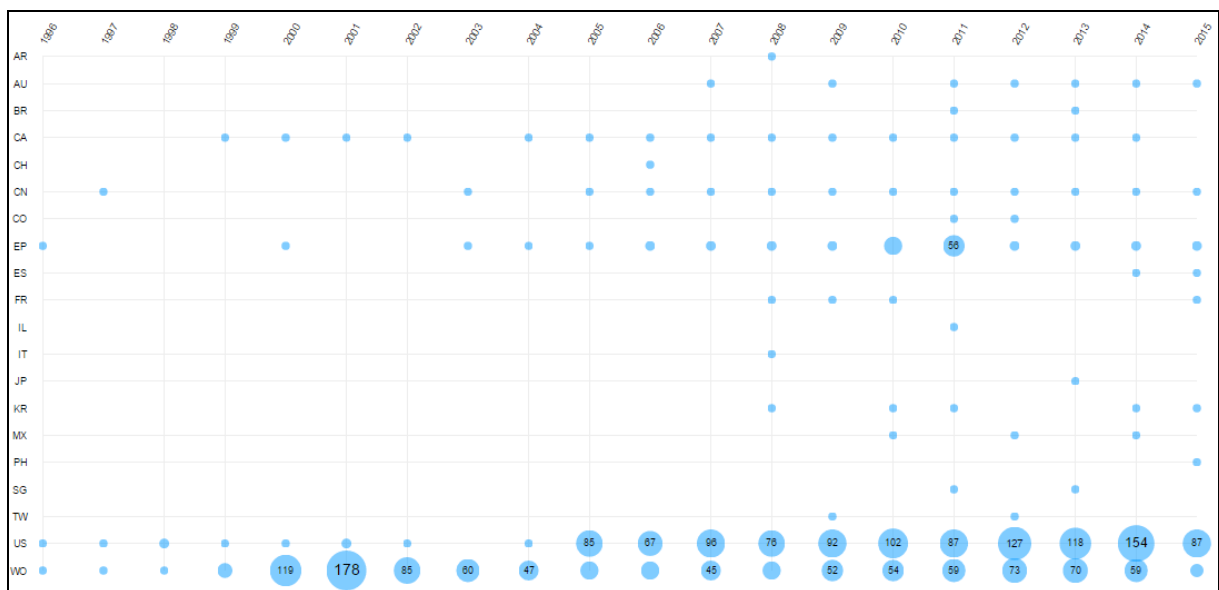


Figura 8. Representa a quantidade de depósitos de 1986 a 2015 por país de depósito do pedido de patente.

Fonte: Extraído pelos autores do *software* Aulive. Agosto, 2015



A Figura 9 representa os principais depositantes, sendo que, aqueles com o tamanho de letra maior são os que possuem maior quantidade de documentos de patente. A quantidade dos pedidos depositados por cada depositante/ano pode ser visualizada na Figura 10.



Figura 9. Representa os principais depositantes dos pedidos de patente.

Fonte: Extraído pelos autores do *software* Aulive. Agosto, 2015

Através da Figura 10 identifica-se que os principais depositantes são Barash Steven C, Human Genome Sciences Inc., Komatsoulis George, Rosen CraiG A e Rubem Steven M, sendo que a maior quantidade de depósitos foi realizada nos anos 2000 e 2001. Nos demais anos os depositantes são responsáveis por quantidade de depósitos semelhante, sendo que alguns deixaram de depositar pedidos, isto mostra que a pesquisa na área de chicungunha foi finalizada.



Figura 10. Representa os principais depositantes e quando foram realizados os depósitos dos pedidos de patente.

Fonte: Extraído pelos autores do *software* Aulive. Agosto, 2015

Após a realização da busca na base de dados Integrity visualizou-se que nenhum medicamento foi colocado no mercado para o tratamento da Chicungunha. Tem-se que 3,5% das pesquisas e desenvolvimento para o medicamento a ser utilizado para a Chicungunha estão na Fase II, 7,1%, na Fase I, 53,5% na Pré-clínica e 35,7% em testes biológicos.

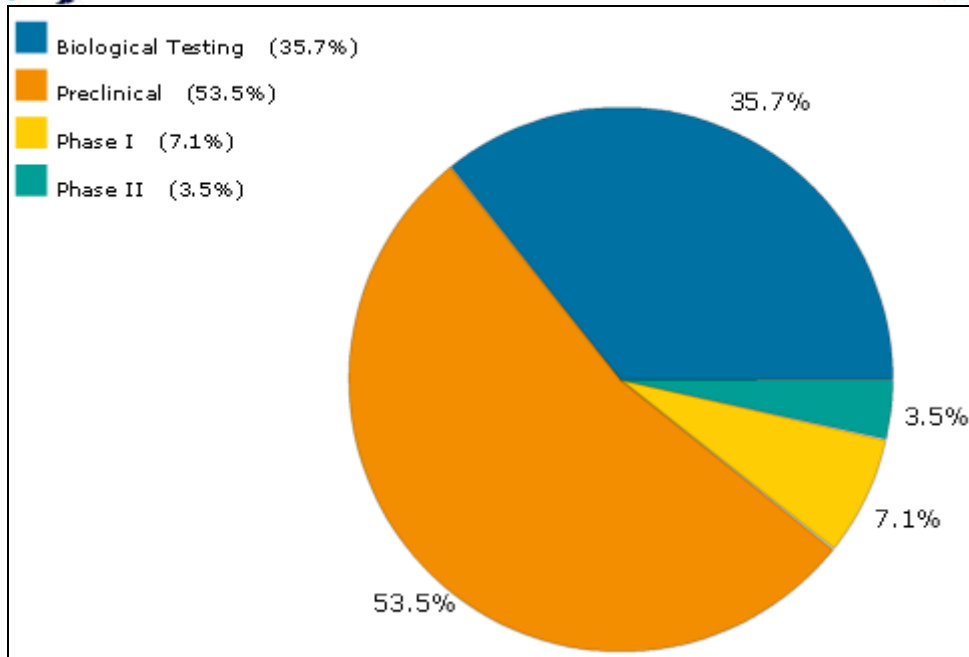


Figura 11. Representa o estágio de desenvolvimento do produto.

Fonte: Extraído pelos autores do base de dados Integrity. Maio, 2015

5 Considerações finais

Conclui-se que para tomada de decisão na área de saúde é necessário ter o resultado de estudos de prospecção tecnológica, empregando-se ferramentas e bases de dados que realizam o monitoramento de propagação de doenças, o estudo a respeito de uma doença específica, evitando-se assim a disseminação de doenças em território nacional

Verifica-se que em 1952 os casos da febre Chicungunha estavam restritos a alguns países da África, entretanto, com a globalização e com o aumento da quantidade de passageiros que utilizam transporte marítimo e aéreo, a partir de 2005, os casos da doença se espalharam pelos países das Américas e da Europa, assim, tornou-se necessário manter estudo referente aos alertas de incidência da doença através do HealthMap que consiste de uma ferramenta disponível de forma gratuita mas que possibilita acompanhar a incidência de diversas doenças pelo mundo e nos países.

A ferramenta GoPubMed possibilitou identificar as principais pesquisas básicas relacionadas às doenças, no presente estudou-se o caso sobre Chicungunha.

Com o estudo realizado no Aulive, identificou-se as tecnologias desenvolvidas no combate da Chicungunha bem como as empresas que têm investido em P&D para desenvolver produtos e processos no combate e tratamento à Chicungunha.

E, finalmente, através da base de dados Integrity, consegue-se identificar a fase de desenvolvimento dos produtos que já foram ou serão lançados no mercado.

Portanto, conclui-se que, apesar de terem sido depositados 2.613 pedidos de patente referentes à Chicungunha, e publicados 1.795 artigos científicos, no período de 01/01/2015 a 11/05/2015, verificou-se que a maioria dos produtos pesquisados ainda encontram-se na fase de pesquisa e desenvolvimento, uma vez que, através da base de dados Integrity, não foi identificado o lançamento de medicamentos no mercado para o tratamento da febre Chicungunha.

Diante a falta de produtos no mercado utilizados no combate, prevenção e tratamento da febre Chicungunha, como medicamento e vacina, bem como a falta de testes para



diagnóstico, destaca-se a importância de investimento na pesquisa e desenvolvimento nessa área de modo a desenvolver produtos no combate da doença, pois conforme descrito em artigos, tende a aumentar os casos dessa doença, portanto, torna-se necessário a elaboração de políticas públicas nessa área.

6 Referências

Brownstein, John S., et al. (2008). "Surveillance Sans Frontieres: Internet-based emerging infectious disease intelligence and the HealthMap project." *PLoS medicine* 5.7: e151.

Burt, F. J., Rolph, M. S., Rulli, N. E, Mahalingam ,S., Heise, M. T. (2012). Chikungunya: a re-emerging virus. *The Lancet*. Volume 379, Issue 9816, 18–24, Pages 662-671.

Doms, Andreas, and Michael Schroeder.(2005). "GoPubMed: exploring PubMed with the gene ontology." *Nucleic acids research* 33.suppl 2: W783-W786.

Figueiredo, L. T. M. (2007). Emergent arboviruses in Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*[online]. Vol.40, n.2, pp. 224-229.

Freifeld, Clark C., et al. (2008). "HealthMap: global infectious disease monitoring through automated classification and visualization of Internet media reports." *Journal of the American Medical Informatics Association* 15.2: 150-157.

Santos, C. N. D. (2015). Vírus chikungunya: uma nova ameaça. Disponível em <http://cienciahoje.uol.com.br/revista-ch/2015/325/virus-chikungunya-uma-nova-ameaca>, acesso em 01.09.2015.