

COVID-19 (SARS-COV-2): ESTUDO PROSPECTIVO SOBRE TESTES DE DETECÇÃO DO CORONAVÍRUS EM HUMANOS

Paulo Cesar dos Santos Teixeira¹; Fábio dos Santos Teixeira²; Carlos Alberto Machado da Rocha³

¹Mestrando em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação- PROFNIT
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará – IFPA – Belém/PA – Brasil
arqpaulocesar2@gmail.com

²Mestrando em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação- PROFNIT
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará – IFPA – Belém/PA – Brasil
arqfabio28@gmail.com

³Professor do Mestrado em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação-
PROFNIT
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará – IFPA – Belém/PA – Brasil
carlos.rocha@ifpa.edu.br

Resumo

SARS-CoV-2 (coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2) é um vírus pertencente à família Coronaviridae. Esse novo coronavírus é o causador da doença COVID-19, que se tornou uma pandemia mundial em 2020. Dentro desse contexto, o presente artigo teve como objetivo realizar a prospecção científica e tecnológica de testes para detecção do vírus em humanos, sendo para isso utilizada a plataforma LENS. Foram encontradas 9.116 documentos de patentes e 1.117 produções científicas. A evolução anual mostra um crescimento considerável do número de patentes ao longo do período analisado (duas décadas mais recentes). Já com relação aos artigos, ocorreram oscilações, tendo seu ápice em 2014. A prospecção apontou que os Estados Unidos se destacam na difusão dessas tecnologias.

Palavras-chave: covid-19; pandemia; coronavírus; prospecção.

1 Introdução

Os coronavírus são vírus de RNA, da família Coronaviridae, largamente disseminados entre uma variedade de animais domésticos e selvagens, bem como em humanos e causam doenças respiratórias, intestinais, hepáticas e neurológicas. (WEISS; LEIBOWITZ, 2011). Desses coronavírus, três são causadores de infecção respiratória grave em humanos: SARS-CoV (SARS), MERS-CoV (MERS) e o novo SARS-CoV-2, causador da COVID-19 (LAI *et al.*, 2020).

A SARS (síndrome respiratória aguda grave) é um distúrbio infeccioso que foi diagnosticado pela primeira vez na China em novembro de 2002 e posteriormente disseminado em todo o mundo (BOOTH *et al.*, 2003), sendo registrados mais de 8.000 casos, com 774 mortes (OMS, 2003). A MERS (síndrome respiratória do Oriente Médio) surgiu na Arábia Saudita em 2012, também associada a infecções respiratórias graves (OMRANI *et al.*, 2015) e teve 2.494 casos confirmados, com taxa de letalidade de 34% (PEERI *et al.*, 2020).

Em dezembro de 2019, surge a COVID-19 (“COVID” significa **CO**rona **VI**rus **Disease** = Doença do Coronavírus, enquanto “19” se refere a 2019, ano em que os primeiros casos foram divulgados), descoberta em pacientes com pneumonia de causa desconhecida na cidade de *Wuhan*, província de *Hubei* na China. (ZHU *et al.*, 2019). Os sintomas mais comuns identificados entre os pacientes são febres, seguidas de tosse (LAI *et al.*, 2020).

Os dados até o momento indicam que cerca de 80% dos casos confirmados de COVID-19 foram assintomáticos ou apresentaram sintomas leves, 15% manifestaram infecções graves, requerendo auxílio de oxigênio e 5% foram considerados críticos e demandavam cuidados médicos específicos como ventilação mecânica (OMS, 2020).

Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o COVID-19 uma doença pandêmica (ONU, 2020). De acordo com o relatório 149 da OMS sobre a situação do COVID-19 pelo mundo, divulgado em 17 de junho de 2020, até aquele momento havia 8.061.550 casos confirmados, com 440.290 mortos e, ainda segundo o relatório, o Brasil aparece em segundo lugar em número de casos e vítimas, atrás apenas dos Estados Unidos (OMS, 2020).

Esse cenário é preocupante, visto que a transmissão da COVID-19 ocorre principalmente por meio de gotículas respiratórias geradas quando a pessoa tosse ou espirra, contato direto com os indivíduos infectados ou pelo contato com superfícies e objetos contaminados (CARVALHO *et al.*, 2020; MALIK, 2020).

Diante disso, torna-se recomendável a realização de testes para detecção do vírus em todas as pessoas, independente de apresentar ou não os sintomas, haja vista que 80% dos casos confirmados apresentaram sintomas leves ou são assintomáticos (não apresentam nenhum sintoma característico como: febre, tosse ou dificuldades em respirar), sendo, contudo, portadores do vírus e com isso potenciais transmissores. Então, a realização do teste molecular seria a resposta final e precisa sobre a presença do vírus no indivíduo.

O diagnóstico laboratorial considerado padrão ouro para a identificação do novo coronavírus (SARS-CoV-2) continua sendo a RT-PCR em tempo real (BRASIL, 2020). A sigla RT-PCR significa “transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase” (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*, em inglês). Esta reação é composta de duas partes: a transcrição reversa e a amplificação propriamente dita. Seu principal diferencial é que, na verdade ela não parte de um molde de DNA diretamente extraído da amostra; a amostra fornece o RNA, que é convertido em cDNA (DNA complementar). O cDNA obtido é, então, utilizado na PCR (VIEIRA, 2002), permitindo obter em algumas horas, milhões de réplicas desse cDNA, que será ou não identificado como relacionado ao agente infeccioso em questão.

Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma prospecção científica e tecnológica dos testes de detecção para o coronavírus em humanos com potencial de aplicação, por meio de buscas de patentes e produções científicas sobre o tema, analisando sua variação ao longo do tempo no cenário mundial, além de verificar a relação entre o aumento de produções e a ocorrência de casos de coronavírus.

2 Metodologia

Para realizar a busca de produções científicas e tecnológicas sobre testes de detecção do coronavírus em humanos, foi utilizada a plataforma LENS (www.lens.org), uma plataforma aberta, que realiza buscas em conjunto com outras bases como, por exemplo: *European Patent Office* (EPO), *World Intellectual Property Organization* (WIPO), *United States Patent and Trademark Office* (USPTO), *PubMed*, *Crossref* e a *Microsoft Academic*. Optou-se por essa ferramenta porque o LENS realiza pesquisa e análise acadêmica e de patentes mapeando o conhecimento global sobre inovação.

Após a escolha da ferramenta foi realizada a estratégia de pesquisa. Primeiramente foram selecionadas as palavras relacionadas ao tema que iriam constar na pesquisa. Após terem sido selecionadas, foi decidido que as palavras seriam em língua inglesa, devido a sua maior abrangência em pesquisa. Aspirando obter o máximo dos resultados, foi aplicado o operador booleano “AND” e de truncagem “()”. Com isso, ficou definida a expressão de busca “*test AND (RT-PCR AND (coronavirus AND humans))*”.

Essa forma facilitou a busca na plataforma, visto que, existe uma área que permite uma pesquisa estruturada tanto de trabalhos acadêmicos quanto de patentes. Após essa etapa, foi definido o período de tempo da pesquisa. Tanto os artigos quanto as patentes ficaram limitados aos dados de publicação no período que compreende de 2000 a 2020. Essa faixa de anos foi escolhida, devido ao interesse em desenvolvimentos tecnológicos considerando os 20 anos de vida de uma patente e seu sigilo de 18 meses. Com isso, foi realizada a coleta dos dados, sendo efetuada em 17 de junho de 2020. A Tabela 1 mostra a expressão de busca e os resultados gerais.

Tabela 1 – Termo utilizado na busca e o número de resultados obtidos

EXPRESSÃO DE BUSCA	
“ <i>test AND (RT-PCR AND (coronavirus AND humans))</i> ”	
Resultados/ Período (2000-2020)	
Produções Científicas (Artigos)	Produções Tecnológicas (Patentes)
1.117	9.116

Fonte: A autoria própria (2020)

Após aplicação da metodologia obtivemos os seguintes resultados referentes a testes de detecção para o coronavírus em humanos: 1.117 artigos (produções científicas) e 9.116 patentes (produções tecnológicas) distribuídas em 2.918 famílias (cada família de patentes refere-se a uma mesma invenção depositada em diferentes países). Importante frisar que esses documentos de patentes incluem tanto patentes depositadas quanto concedidas.

3 Resultados e discussão

Após análise preliminar dos resultados obtivemos as seguintes impressões. A pesquisa demonstrou um grande desenvolvimento de patentes referentes a testes de detecção do coronavírus para humanos, além de também incluir resultados para animais. Esses resultados são importantes, pois, evidenciam que há interesse no tema. Com relação aos artigos foi possível inferir as mesmas impressões a respeito do interesse pelo assunto.

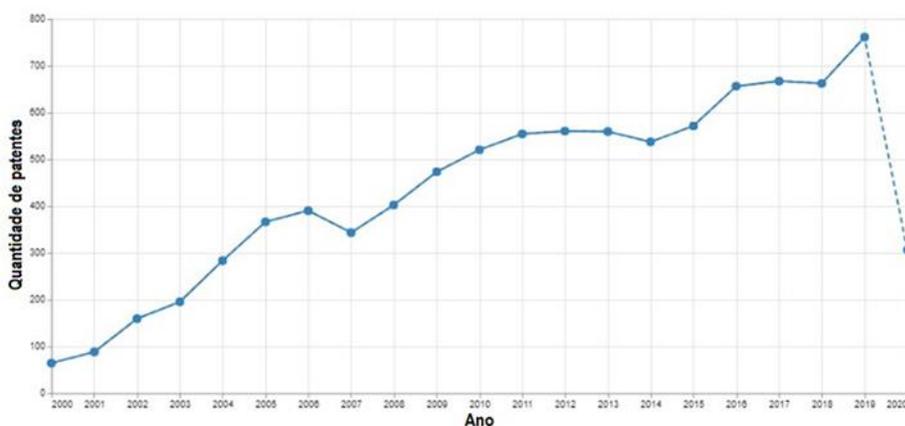
A Figura 1 indica o quantitativo anual apurado de patentes (Figura 1A) e de artigos (Figura 1B). Como a Figura 1A trata de patentes, os dados dos anos de 2019 e 2020 ainda não serão considerados devido estarem no período de sigilo de 18 meses de uma patente. De acordo com essa figura, pode-se observar que as patentes obtiveram um crescimento quase constante, com pequenas variações no decorrer dos anos. A partir do ano de 2002, esse

resultado pode ter sido impulsionado pelo surgimento e desenvolvimento do surto de SARS-CoV (coronavírus da síndrome respiratória aguda grave) em 2002 na China.

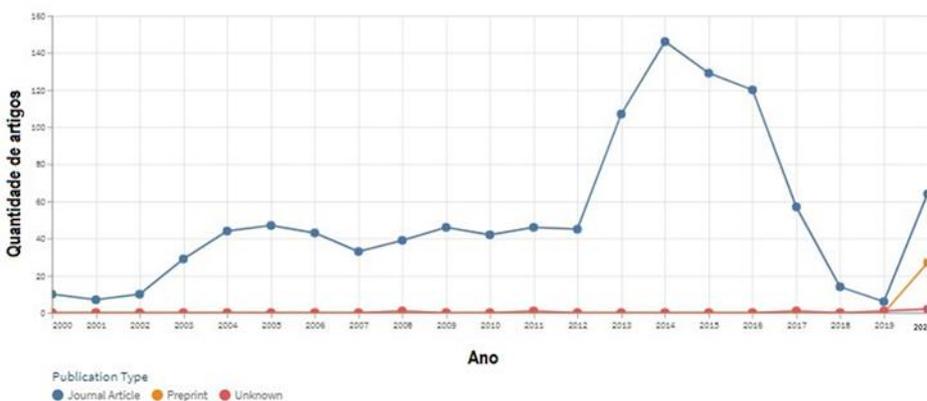
Ao analisarmos os artigos (Figura 1B), percebemos pequenas variações até o ano de 2012, quando houve um salto, até atingir o ápice em 2014. É importante frisar que o salto após 2012, pode ter sido impulsionado pelos casos de MERS (síndrome respiratória do Oriente Médio). Após o ápice de 2014, as produções apresentaram um decréscimo até o ano de 2019. Também é possível observar no gráfico que o ano de 2020 já apresenta um aumento significativo no número de artigos, motivado sobretudo pela pandemia de COVID-19 em curso.

Figura 1 – Quantidades de patentes e de artigos por ano relativo a testes de detecção para coronavírus em humanos

(A) Quantidade de patentes



(B) Quantidade de artigos



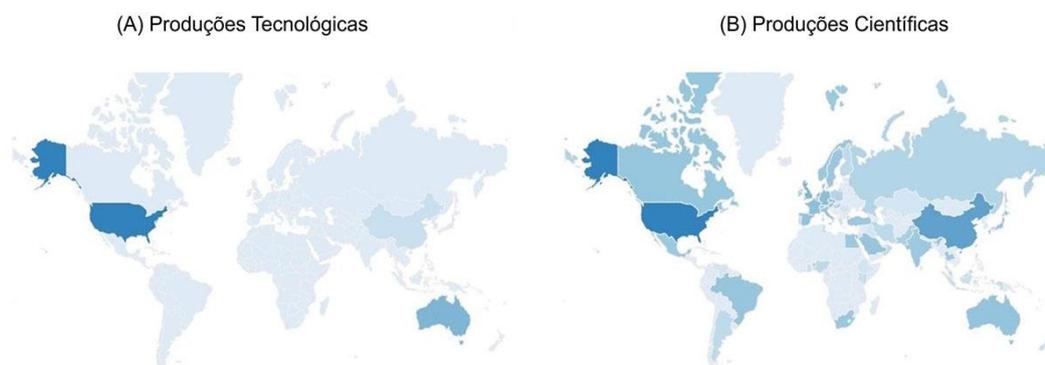
Fonte: LENS. <https://www.lens.org/lens> (2020)

Na Figura 2 são apresentados os mapas dos países desenvolvedores de produções tecnológicas (Figura 2A) e de países desenvolvedores de produções científicas (Figura 2B) referentes a testes de detecção para coronavírus em humanos. Pode-se observar que poucos países são detentores das tecnologias, tanto que somente os Estados Unidos representam (56%) dos depósitos de patentes referentes ao tema, seguidos pela Austrália com (16%). Além disso, é importante frisar que 22% das patentes são depositadas na OMPI (Organização Mundial da Propriedade Intelectual) via PCT (*Patent Cooperation Treaty*, em inglês). Em

termos de artigos, verifica-se que existe uma distribuição maior entre os países e novamente os Estados Unidos lideram com 19% das publicações, seguido da China com 11%. É importante salientar ainda que o Brasil aparece na lista com 1,5% dos artigos publicados. Esses resultados são interessantes, pois, revelam a existência de grande interesse científico e tecnológico por esse tema, principalmente pelo os Estados Unidos.

Segundo o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (BRASIL, 2018), as principais economias do mundo investem fortemente em pesquisa e desenvolvimento, e nos países líderes em desenvolvimento tecnológico as empresas investem ainda mais do que o governo nessas atividades. Em países como os Estados Unidos e China, as empresas são responsáveis por mais de 70% dos dispêndios nacionais de pesquisa e desenvolvimento. Certamente isso representa um dos principais fatores que explicam o protagonismo desses países.

Figura 2 – Mapas mundiais de países desenvolvedores de produções tecnológicas (A) e produções científicas (B) de testes de detecção para coronavírus em humanos. A cor azul sofre uma gradação quanto mais intensa mais representativa



Fonte: LENS. <https://www.lens.org/lens> (2020)

A Figura 3 apresenta as principais instituições por número de trabalhos acadêmicos (Figura 3A) e por número de proprietários de patentes (Figura 3B) referentes ao tema. Pode-se observar na Figura 3A que entre as 10 instituições que mais publicaram artigos científicos, a Universidade de *Hong Kong* lidera com 46 publicações, seguida pelo CDC (Centros de Controle e Prevenção de Doenças) dos Estados Unidos com 40. Esses resultados do CDC podem ser explicados pelo fato do mesmo ser uma agência do departamento de saúde americano e por sua ligação com a Universidade *Emory*, que é reconhecida como um dos melhores sistemas de cuidados da saúde do sudeste do país.

Já, quando se observa as proprietárias de patentes (Figura 3B), vê-se que entre as 10 principais instituições, a *Ibis Biosciences* lidera com 146 patentes, seguida da *Isis Pharmaceuticals* com 77. A *Ibis Biosciences* é uma empresa norte-americana de biotecnologia fundada em 2006, que desenvolve, fabrica e comercializa produtos para a identificação e caracterização de agentes infecciosos (IBIS BIOSCIENCES, 2020).

A *Isis Pharmaceuticals*, que em dezembro de 2015 anunciou a mudança de nome para *Ionis Pharmaceuticals, Inc.*, desenvolve medicamentos direcionados a RNA, e para pacientes com doenças raras e graves (IONIS, 2020). Essa informação é interessante se analisarmos que a técnica conhecida como RT-PCR já citada anteriormente utiliza métodos de RNA para detectar o RNA viral do novo coronavírus.

Chama-se ainda a atenção para o fato de que algumas das instituições que detêm patentes referentes ao tema são Universidades como a Universidade de *Harvard*, uma das mais prestigiadas do mundo, tendo 47 patentes referentes ao tema. Isso é importante, pois

permite que as Universidades não fiquem limitadas apenas ao conhecimento científico, mas também adentrem na pesquisa tecnológica, permitindo aproximar-se da indústria. Espera-se que essa mentalidade também venha a difundir-se entre as Universidades brasileiras, incentivando o desenvolvimento da inovação tecnológica e proporcionando uma maior interação da tripla hélice da inovação, formada pelo governo, academia e empresas.

Figura 3 – Principais instituições por número de trabalhos acadêmicos e por número de patentes

(A) Principais instituições acadêmicas



(B) Principais instituições proprietárias de patentes



Fonte: LENS. <https://www.lens.org/lens> (2020)

A Figura 4 mostra o quantitativo de patentes pela Classificação Cooperativa de Patentes (CPC, sigla em inglês). A CPC é o sistema de classificação criado pelo EPO/USPTO, baseado na Classificação Internacional de Patentes (IPC, sigla em inglês), sendo apenas mais detalhado. Enquanto o IPC possui em torno de 70 mil grupos, a CPC possui em torno de 200 mil grupos de patentes (INPI, 2020).

É importante destacar que cada parte desse código tem um significado específico que ajudará a identificar a que grupo(s) o pedido de patente se refere, facilitando a identificação de outros pedidos relacionados ao mesmo fim. Com essas informações preliminares, pode-se observar que a CPC mais representativa utilizando a expressão de busca foi a C07K14/005 com 278 resultados, seguida da C12Q1/701 com 255 e C12N7/00 com 254.

A maioria dos resultados ocorre, portanto, em duas classes: a classe C07, que se refere a “química orgânica”; a classe C12, que inclui “bioquímica; cerveja; álcool; vinho; vinagre; microbiologia; enzimologia; engenharia genética ou de mutação”.

De acordo com a classificação, o código completo C07K14/005 refere-se a “peptídeos com mais de 20 aminoácidos; gastrinas; somatostatinas; melanotropinas; derivados de vírus”. C12Q1/701 refere-se a “processos de medição ou ensaio envolvendo enzimas, ácidos

nucleicos ou microorganismos; envolvendo vírus ou bacteriófagos”. Já C12N7/00 refere-se a “vírus, p. ex. bacteriófagos; suas composições; sua preparação ou purificação”.

Figura 4 – Classificação de CPC referentes a testes de detecção para o coronavírus em humanos



Fonte: LENS. <https://www.lens.org/lens> (2020)

Em acréscimo, nota-se na figura a presença destacada da classe A61 (ciência médica ou veterinária; higiene). A classificação A61K38/00 com 185 resultados refere-se a “preparações medicinais contendo peptídeos”. Esses dados demonstram que além das patentes de testes para detecção do coronavírus. Também foram recuperadas patentes de medicamentos para o seu combate.

4 Conclusão

A realização deste estudo permitiu a verificação do cenário mundial das pesquisas científicas e tecnológicas desenvolvidas até o presente momento, referentes a teste de detecção do coronavírus em humanos. A prospecção realizada revelou que os Estados Unidos correspondem ao país que detém o maior número de patentes depositadas e concedidas relacionadas ao tema, demonstrando um volume significativo de conhecimento.

A quantidade, tanto de produções científicas quanto tecnológicas, desenvolveu-se consideravelmente nos últimos anos, sobretudo a partir do ano de 2002, quando ocorreu o primeiro caso de infecção respiratória grave em humanos, causada pelo SARS-CoV, posteriormente pelo MERS-CoV em 2012 e agora pelo SARS-CoV-2 causando a COVID-19.

Nesse cenário Global de contágio pelo SARS-CoV-2, uma das soluções para o enfrentamento do problema são medidas de saúde pública já adotadas pelos países para responder à pandemia, incluindo a realização de testes de detecção do vírus e as ações conjuntas necessárias para limitar sua propagação.

Provavelmente haverá um crescimento de produções científicas e tecnológicas, devido à pandemia, visto que, ainda existe um vasto campo praticamente inexplorado para pesquisa e desenvolvimento de testes para o COVID-19 em humanos. E futuros estudos deverão explorar detalhadamente os diversos testes para o coronavírus. Além disso, o número de testes deve aumentar nos próximos anos, potencializando o uso, uma vez que os procedimentos laboratoriais são essenciais e indispensáveis para a detecção do vírus em todo o mundo. E para isso as agências reguladoras terão um papel relevante para permitir a entrada no mercado de produtos com eficácia, conveniência e custo-benefício demonstrados, haja vista que o tempo e o custo de desenvolvimento dos testes deverão reduzir devido à necessidade de produção em larga escala proporcionada pela pandemia.

Espera-se que o desenvolvimento de testes para a detecção do coronavírus em humanos seja mais assertiva e ágil, possibilitando um rápido diagnóstico da doença e proporcionando tratamentos preventivos e de cuidados paliativos, reduzindo a mortalidade e o número de pacientes em todo o mundo.

5 Referências

BOOTH, C.M et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area **JAMA**, 289 (2003), pp. 2801-2809. DOI:10.1001/jama.289.21.JOC30885. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/196681>>. Acesso em: 29 de março de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico 03: Doença pelo novo coronavírus 2019 – COVID-19**. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/21/2020-02-21-Boletim-Epidemiologico03.pdf>>. Acesso em: 18 de junho de 2020.

BRASIL. **Plano de ação para a promoção da inovação tecnológica: 2018-2022**. Secretaria de Desenvolvimento Tecnológico e Inovação. Brasília, DF: Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações, 2018.

CARVALHO, A.P. Novo coronavírus (COVID-19), Nº 14, Fevereiro de 2020. **Sociedade Brasileira de Pediatria**. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22340d-DocCientifico_-_Novo_coronavirus.pdf>. Acesso em: 29 de março de 2020.

INPI – INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL. Classificação de patentes, 2020. Disponível em: <<http://www.inpi.gov.br/menu-servicos/patente/classificacao-de-patentes>>. Acesso em: 29 março 2020.

IONIS. Disponível em: <<https://ir.ionispharma.com/news-releases/news-release-details/isis-pharmaceuticals-changes-name-ionis-pharmaceuticals>>. Acesso em: 29 março 2020.

IBIS BIOSCIENCES. Disponível em: <<https://www.crunchbase.com/organization/ibis-biosciences>>. Acesso em: 29 março 2020.

LAI, Chih-Cheng et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): The Epidemic and the Challenges. **International Journal of Antimicrobial Agents**, [S.l.],v. 55, n. 3, 2020. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105924. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32081636>>. Acesso em: 29 de março de 2020.

LENS. Disponível em: <<https://www.lens.org/>>. Acesso: 17 junho de 2020.

MALIK, Y. A. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. **Malaysian Journal of Pathology**. v. 42, n. 1, p. 3-11, 2020.

ONU – ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. Organização Mundial da Saúde declara novo coronavírus uma pandemia. 11 março 2020. **ONU News**. Disponível em: <<https://news.un.org/pt/story/2020/03/1706881>>. Acesso em: 29 março de 2020.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Resumo dos prováveis casos de SARS com início da doença de 1 de novembro de 2002 a 31 de julho de 2003. WHO. Disponível em: <https://www.who.int/csr/sars/country/table2003_09_23/en/>. Acesso: 29 março de 2019.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 46. March 2020. **WHO**. Disponível em: <<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200306-sitrep-46-covid-19.pdf>>. Acesso em: 19 mar. 2020.

OMRANI, Ali.S. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): animal to human interaction. **Pathogens and Global Health**, Volume 109, 2015 - Issue 8; p.354-362. DOI:10.1080/20477724.2015.1122852. Disponível em:<<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20477724.2015.1122852>>. Acesso em: 29 de março de 2020.

PEERI, N. C. et al. The SARS and MERS, and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? **Int J Epidemiol**, [S.l.], v. 22, Feb, 2020. DOI: 10.1093/ije/dyaa033. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32086938>>. Acesso em: 29 de março de 2020.

VIEIRA, D. P. **Técnicas de PCR: Aplicações e Padronização de Reações**. USP, 2002. Disponível em: <<http://www.imt.usp.br/wp-content/uploads/proto/protocolos/aula1.pdf>>. Acesso em: 18 de junho de 2020.

WEISS, S.R; LEIBOWITZ, J.L. Coronavirus Pathogenesis. **Advances in Virus Research**. Volume 81, 2011, Pages 85-164. DOI: 10.1016/B978-0-12-385885-6.00009-2. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123858856000092>>. Acesso em: 29 de março de 2020.

ZHU, Na et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **The New England Journal of Medicine**, 2020; 382:727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017. Disponível em:<<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001017>>. Acesso em: 29 de março de 2020.