

ESCOVA CITOLÓGICA NO RASTREAMENTO DE LESÕES PRÉ-CANCERÍGENAS E CANCERÍGENAS: PROSPECÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA

Karol Fireman de Farias¹, Tatiane Luciano Balliano^{2*}, Silvia Beatriz Beger Uchôa³, Denise Macêdo da Silva⁴, Edilson Martins de Souza⁵, Ana Caroline Melo dos Santos⁶, Adriely Ferreira da Silva⁷, Elaine Virgínia Martins de Souza Figueiredo⁸, José Luiz Lima Filho⁹

^{1,2,3,4,5,6,7,8}Universidade Federal do Alagoas, Campus Arapiraca, AL, Brasil.

⁹Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

Rec.: 23.09.2016 Ace.: 22.12.2016

RESUMO

Cerca de meio milhão de casos novos de câncer cervical são registrados anualmente no mundo, considerando limitações nos instrumentos de coleta e metodologias clínicas no rastreamento dessa patologia. Este trabalho objetivou a prospecção tecnológica sobre instrumentos na coleta de células cervicais, e avaliação do potencial tecnológico de um novo modelo de escova citológica. Foi realizada uma prospecção nos principais bancos de patentes e periódicos do mundo, utilizando os termos selecionados. Foram constatadas 47 patentes e 251 artigos, apresentando a maior parte do conhecimento na área através de artigos científicos. No Brasil, não foi encontrado registro de patentes, sugerindo um escasso investimento em tecnologia no país. Os Estados Unidos apresentou maior expressividade no número de patentes em relação à jurisdição. Foi observado um déficit no desenvolvimento de tecnologia nessa temática no Brasil, portanto, o presente estudo serve de alicerce para instigar o interesse no investimento tecnológico no país.

Palavras-chave: Escova citológica. Escova cervical. Vassoura Cervical.

ABSTRACT

About half a million new cases of cervical cancer are reported annually in the world, even in the limitations on collection instruments and clinical methodology tracking of this pathology. This study aimed to perform prospecting technological of equipment related to the collect of cervical cells, as well as to evaluate the technological potential of a new model of cytological brush. Technological prospecting was realized in the main banks of patents and periodicals of the world using the selected terms. 47 patents and 251 articles were found, presenting the most part of the knowledge in the area through scientific articles. In Brazil it was not found patent registration, suggesting a scarce investment in technology in the country. The United States presented major expressivity in the number of patents in relation to the jurisdiction. A deficit was observed in the development of technology in this theme in Brazil, therefore, this study serves as a foundation to instigate interest in technological investment in country.

Keywords: Cytology Brush. Cervical Brush. Cervical Broom.

Área tecnológica:.

*Autor para correspondência: tlb@qui.ufal.br

INTRODUÇÃO

O Papilomavírus Humano (HPV) é considerado a infecção viral mais comum do trato reprodutivo (WHO, 2016). Estudos apontam que o HPV está presente em mais de 90% dos casos de câncer cervical, sendo considerado o principal agente etiológico desta patologia (BRINGHENTI, 2010). Mais que isso, estima-se que anualmente ocorrem cerca de meio milhão de casos novos de câncer cervical no mundo, destes, 270 mil resultam em morte. No Brasil, o câncer cervical é o terceiro mais frequente entre as mulheres e o número de mortes por este tipo de câncer, passou de 4.091 óbitos no ano de 2002 para 5.264 em 2012 (WHO, 2016; PORTAL DA SAÚDE 2004).

No Brasil, através da Atenção Básica, o Ministério da Saúde difundiu como a estratégia de rastreamento do câncer cervical priorizando o exame Papanicolau, nas mulheres de faixa etária de 25 a 59 anos, considerada faixa de maior risco. Recomendado as mulheres com vida sexual ativa, e que se enquadre nessa faixa etária, a realização do exame a cada três anos após dois resultados normais consecutivos em um ano (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

Apesar de a evolução do câncer cervical em geral, ser lenta, com fases pré-clínicas detectáveis, podendo ser rastreado pelo exame citológico do esfregaço cervical (Papanicolau), o número elevado de mortes está diretamente associado ao fato de uma parcela considerável de mulheres está em estágio avançado da doença quando é diagnosticada.

O rastreamento do câncer cervical através do exame citológico é, há mais de 50 anos, a base para identificação do câncer cervical, pois, através dele, é possível identificar lesões pré-malignas, prevenindo a progressão do câncer para estados mais agressivos, bem como diminuindo a incidência e aumentando a sobrevivência das mulheres, indicando-as para tratamento adequado quando necessário.

Apesar da eficácia na prevenção deste tipo de câncer, a citologia apresenta algumas limitações. Dentre elas, é possível citar a má qualidade das amostras colhidas, margem de erro aceitável na interpretação das lâminas citológicas, intervalo inadequado entre a coleta e a leitura da lâmina, conservação e transporte inadequado, os quais são responsáveis por limitações na sensibilidade da citologia, resultando na não identificação de aproximadamente 30% de neoplasias intraepiteliais cervicais de graus 2 e 3. Cerca de 22% dos casos de lesão de grau 2 (NIC2) que não são tratadas evoluem para lesão de grau 3 (NIC3), lesões que oferecem riscos substanciais para o desenvolvimento do carcinoma invasivo. Cerca de 10% das lesões identificadas são classificadas histologicamente como lesão intraepitelial cervical de grau 1 (NIC1).

É com base neste contexto que surgiu a problemática da pesquisa realizada: Como melhorar a qualidade das amostras colhidas na citologia e aprimorar a realização da técnica de coleta? Para responder a esta questão o artigo apresenta os resultados de uma pesquisa que tem como objetivo realizar uma prospecção tecnológica sobre equipamentos para coleta de material cervical. Assim, este trabalho foi conduzido para ilustrar o mapa das patentes e artigos correlacionadas a escovas para coleta de amostras cervicais através da pesquisa de anterioridade. O estudo, então, evoluiu com a representação e análise dos resultados obtidos.

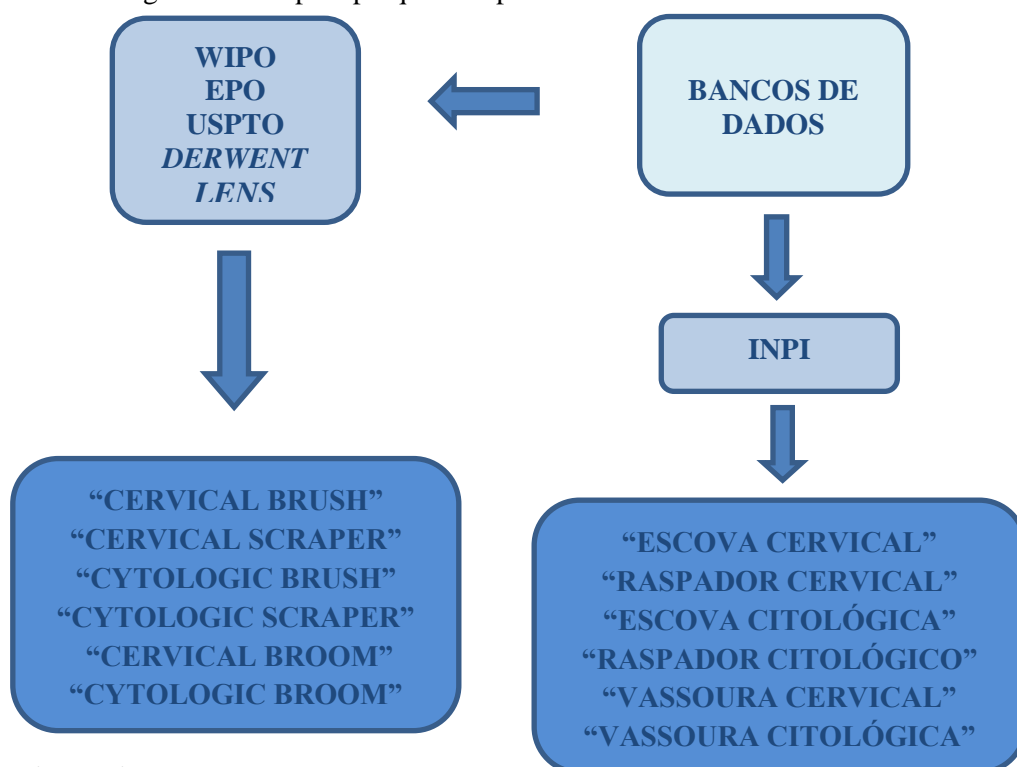
A escova citológica auxiliar na identificação de infecção por Papilomavírus humano (HPV) surgiu da necessidade de ser coletado um número maior de células em áreas suspeitas de infecção e reduzir sangramento no ato da coleta citológica. Fato que, associado à técnica de detecção diagnóstica adequada, proporciona um laudo fidedigno na presença ou ausência do HPV. Embora a coleta de material biológico também dependa do profissional que a realiza, o instrumento adequado reduz em até 50% as chances de coleta ineficaz e conseqüentemente amostra insatisfatória que no caso da avaliação oncótica ocorre devido material acelular ou hipocelular.

O presente trabalho tem como objetivo apresentar os resultados de uma pesquisa de prospecção tecnológica sobre equipamentos relacionados à coleta de células cervicais, bem como avaliar o potencial tecnológico de um novo modelo de escova citológica que auxilia no rastreamento de lesões pré-cancerígenas e cancerígenas e da infecção HPV genital e cervical na prática médica.

METODOLOGIA

Esta prospecção foi baseada na investigação de patentes e artigos científicos. Para a realização da pesquisa das patentes foram utilizadas as seguintes bases de dados gratuitas: Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), *World Intellectual Property Organization* (WIPO), *European Patent Office* (EPO), *United States Patent and Trademark Office* (USPTO) e *Derwent Innovations Index* (Derwent), utilizando o termo “*cervical brush*”, “*cervical scraper*”, “*cytologic brush*”, “*cytologic scraper*”, “*cervical broom*”, “*cytologic broom*” nas bases de dados internacionais e os mesmos termos em português na base de dados do INPI. Os dados do portal *lens.org* foram utilizados a fim de identificar as citações patentárias, os documentos mais relevantes sobre a temática, principais autores e inventores, e as empresas que lideram no segmento. O *Lens* engloba aproximadamente 95% das patentes mundiais. A pesquisa de patentes ficou compreendida entre 1973 a 2016, ressaltando que algumas patentes estavam protegidas pelo período de sigilo (Figura 1).

Figura 1 - Metodologia utilizada para pesquisa de patentes.



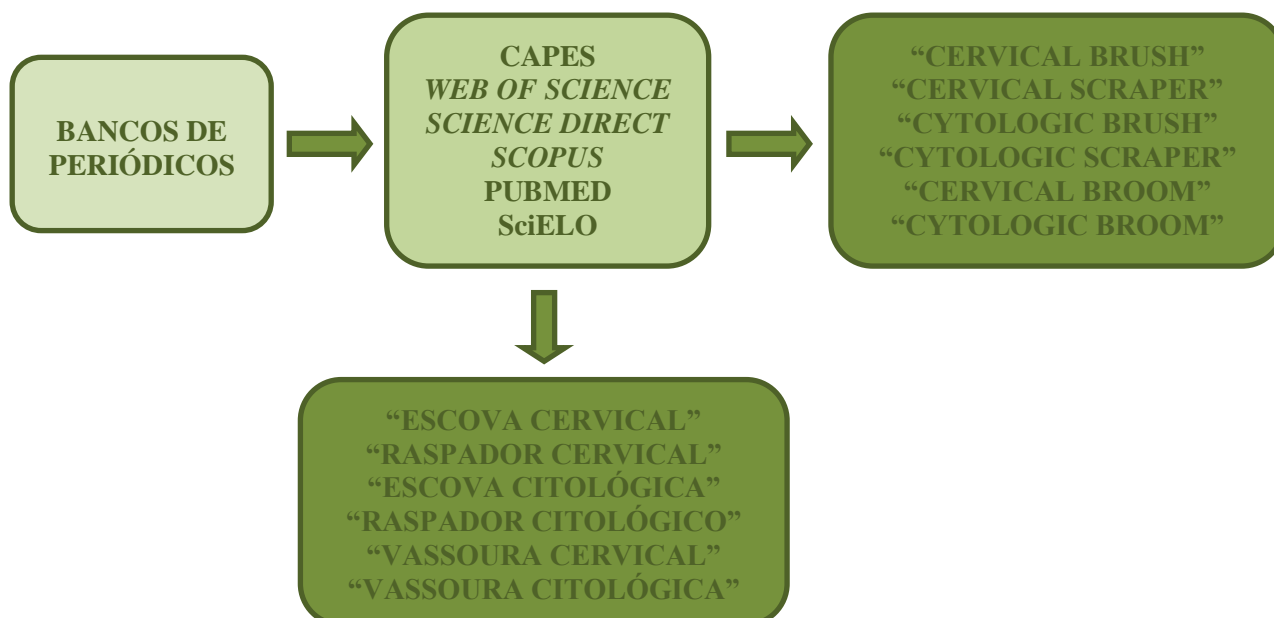
Fonte: Autoria própria, 2016.

Os artigos científicos foram mapeados nas bases de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), *Web of Science*, *Science Direct*, *Scopus*, PubMed e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*). Para a pesquisa utilizou-se os termos “*cervical brush*”, “*cervical scraper*”, “*cytologic brush*”, “*cytologic scraper*”, “*cervical broom*”, “*cytologic broom*” e os respectivos termos em português, tendo sido validados os documentos que continham esses

Farias, K.F. *et al.* Escova citológica no rastreamento de lesões pré-cancerígenas e cancerígenas: prospecção científica e tecnológica.

termos no título e/ou resumo (Figura 2). A pesquisa foi realizada entre os meses de Agosto a Setembro de 2016. Para a construção dos gráficos empregou-se o *GraphPad Prism version 7.00* e *Microsoft Office Excel 2010*.

Figura 2 - Metodologia utilizada para pesquisa de artigos científicos.



Fonte: A autoria própria, 2016.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 1 apresenta as palavras-chave utilizadas nas buscas de patentes e periódicos com os respectivos números de documentos encontrados. O maior número de patentes depositadas até o momento foi encontrado na base de dados *Lens* com 1.286 patentes, seguida pela WIPO com 92 patentes. Em relação às bases de periódicos foram levantados 251 periódicos, o maior número de artigos científicos foi encontrado na base de periódicos da PubMed.

Tabela 1 - Número de patentes e documentos encontrados segundo as palavras-chave por base de dados.

Patentes						
Palavras-chave	INPI	WIPO	EPO	USPTO	DERWENT	LENS
“Cervical brush”	-	64	13	46	11	317
“Escova cervical”	0	-	-	-	-	-
“Cervical scraper”	-	11	3	5	2	31
“Raspador cervical”	0	-	-	-	-	-
“Cytologic brush”	-	4	2	13	0	872
“Escova citológica”	0	-	-	-	-	-
“Cytologic scraper”	-	2	1	0	0	11
“Raspador citológico”	0	-	-	-	-	-
“Cervical broom”	-	11	0	6	0	46
“Vassoura cervical”	0	-	-	-	-	-
“Cytologic broom”	-	0	0	0	0	9
“Vassoura citológica”	0	-	-	-	-	-
Total	0	92	19	70	13	1.286
Publicações						
	<i>Web of Science</i>	<i>Science Direct</i>	<i>Scopus</i>	PubMed		
Todas as combinações de palavras-chave	9	25	30	106		

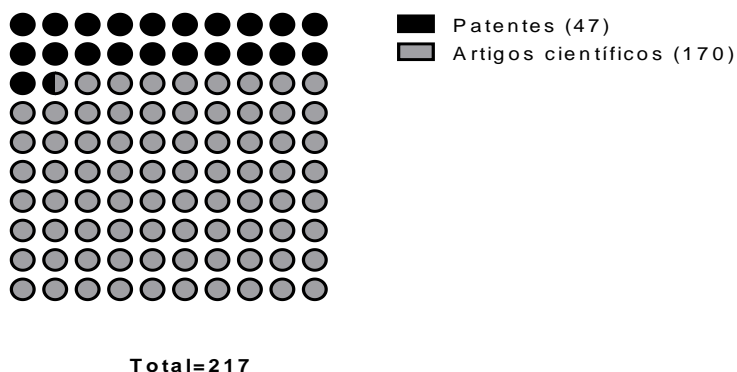
Fonte: Autoria própria, 2016.

Após apuração das 1.286 patentes encontradas na *LENS*, houve um refinamento nas buscas com base nas famílias de patentes, reduzindo esse número a 509 patentes. Diante desse resultado foi realizado um austero refinamento das patentes encontradas através da leitura de cada documento, assim foram detectadas 35 duplicatas de patentes. Posteriormente, restaram 47 patentes que realmente faziam alusão ao tipo de dispositivo almejado nesta pesquisa.

O refinamento minucioso dos artigos científicos foi realizado com base nos resultados gerados nas seguintes bases de periódicos: *Web of Science*, *Science Direct*, *Scopus* e PubMed. A posteriori, 251 artigos encontrados nas referidas bases de periódicos foram fiéis à temática, destes 81 artigos eram duplicados, resultando em 170 artigos, distribuindo da seguinte forma entre as bases: PubMed (106), *Scopus* (30), *Science Direct* (25), *Web of Science* (9).

Com base na análise dos dados, ficou evidente que a maior parte do conhecimento na área está sendo difundido por meio de artigos científicos (Figura 3). Esse número no Brasil é ainda mais discrepante, visto que, o nível de investimento em tecnologia é refletido nas produções identificadas, deixando em destaque a diferença das produções dos países mais desenvolvidos.

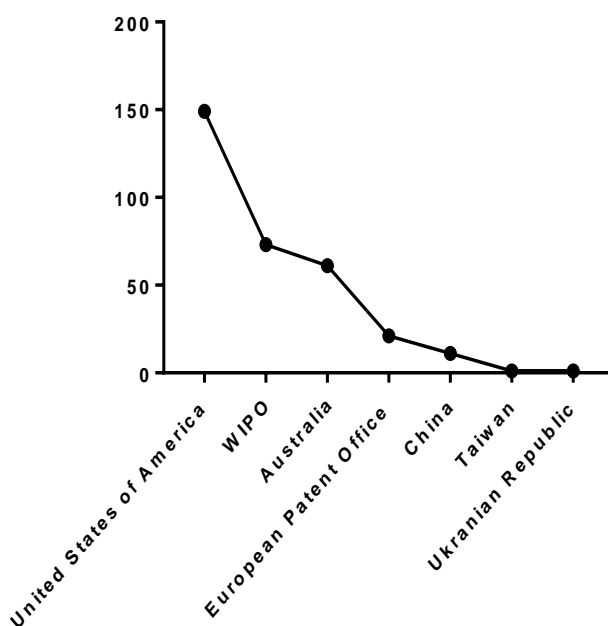
Figura 3 - Número total de patentes e artigos científicos encontrados nas bases de dados.



Fonte: Aatoria própria, 2016.

A Figura 4 denota os países mais expressivos no número de patentes em relação à jurisdição. Os *United States of America* (EUA) aparece em destaque com 149 patentes, esse fato está relacionado aos investimentos dos EUA na área de tecnologia. Os países da América Latina não despontam nesse *ranking*, o que ressalta a importância de maior investimento no ramo da tecnologia, a fim de estimular as invenções e o progresso tecnológico, principalmente as tecnologias com potencial mercadológico, posto que, a inovação tecnológica concebe vantagens competitivas que são valorizadas pelo mercado financeiro.

Figura 2 - Número de patentes em relação à jurisdição.

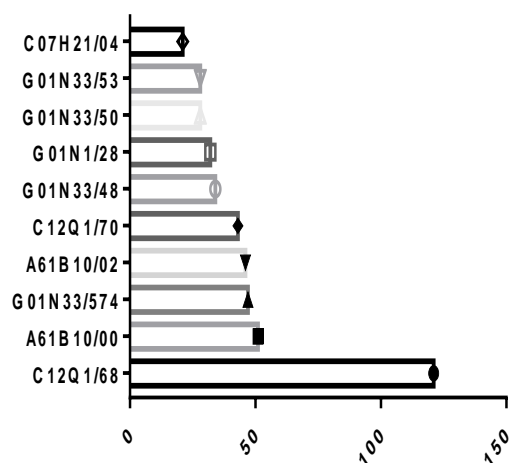


Fonte: Aatoria própria, 2016.

Em conformidade com a Classificação Internacional de Patentes (IPC) e utilizando-se o termo “cervical brush”, as classes de patentes mais presentes foram C: Química; metalurgia, com subclasse em Química Orgânica 2 abrangendo compostos contendo duas ou mais unidades mononucleotídicas tendo grupo fosfato ou polifosfato separados, ligados por radicais sacarídeos de grupos nucleosídeos com desoxirribosila como radical sacarídeo (C07H21/04) com 21 patentes, e pertencentes a subclasse Bioquímica; cerveja; álcool; vinho; vinagre; microbiologia; enzimologia; engenharia genética ou de mutação com processos de medição ou ensaio envolvendo enzimas ou microrganismos; suas composições ou seus papéis de teste; processos de preparação dessas composições; controle responsivo a condições do meio nos processos microbiológicos ou enzimáticos envolvendo ácidos nucleicos (C12Q1/68) com 121 patentes, envolvendo vírus ou bacteriófagos (C12Q1/70) 43 patentes.

A classe “A” trata das Necessidades humanas com subclasse Diagnóstico; Cirurgia; Identificação envolvendo outros métodos ou instrumentos para diagnósticos (A61B10/00) com 51 patentes e instrumentos para coletar amostras de células ou para biópsia (dispositivos para coleta de amostras de sangue) (A61B10/02) com 46 patentes. E classe G: Física com subclasse Medição; Teste com foco em investigação ou análise dos materiais pela determinação de suas propriedades químicas ou físicas para câncer (G01N33/574) 47 patentes, Material biológico; Hemocitrômetros (G01N33/48) 34 patentes, Análise química de material biológico; Testes por métodos envolvendo a formação ligações bioespecíficas de ligantes; Testes imunológicos (G01N33/50) 28 patentes, Imuno-ensaio; Ensaio envolvendo ligantes bioespecíficos; Materiais para os mesmos (G01N33/53) 28 patentes e Preparação de espécimes para investigação (G01N1/28) com 32 patentes (Figura 3).

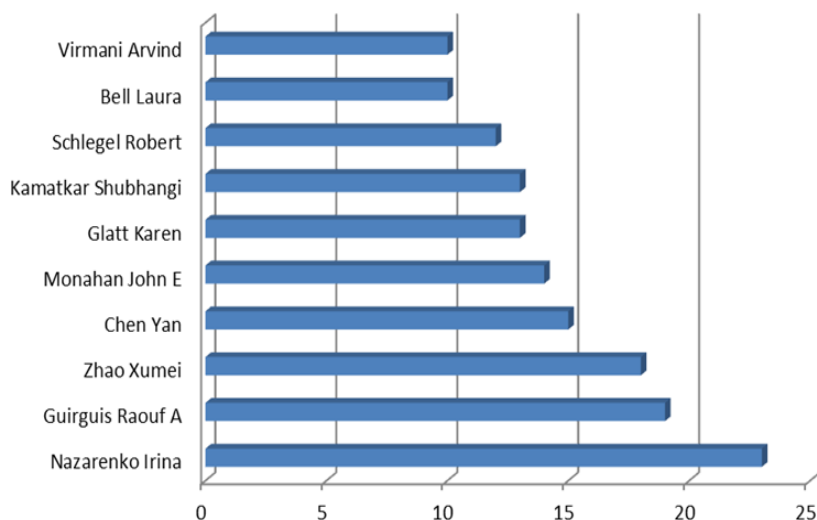
Figura 3 - Número de patentes segundo a Classificação Internacional de Patentes (IPC).



Fonte: Autoria própria, 2016.

Com relação à invenção, os principais inventores das patentes foram Nazarenko Irina, Guirguis Raouf A, Zhao Xumei, Chen Yan, Monahan John E, Glatt Karen, Kamatkar Shubhangi, Schlegel Robert, Bell Laura, Virmani Arvind. Nazarenko Irina tem o maior número de invenções, sendo 23 invenções ao todo (Figura 4).

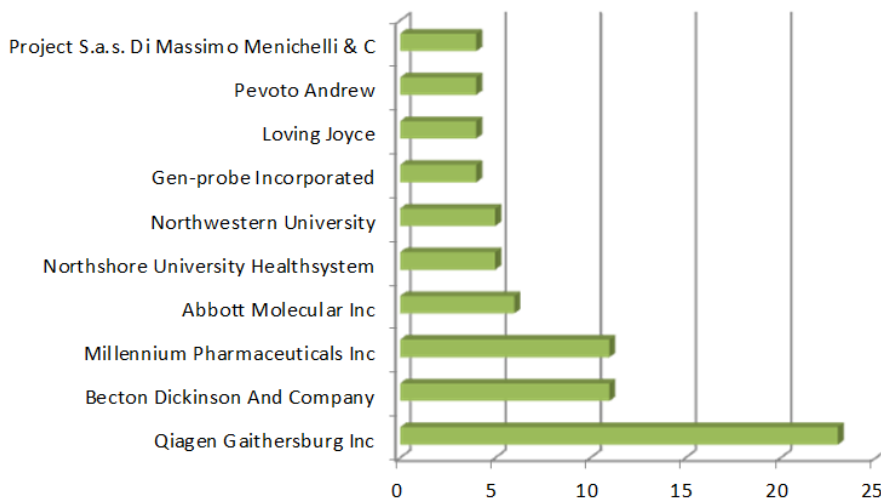
Figura 4 - Número de patentes por inventor.



Fonte: Autoria própria, 2016.

Dentre os principais proprietários das patentes, constam apenas duas universidades Norte-Americanas, *Northshore University Healthsystem* e *Northwestern University*, as demais são pertencentes a empresas (Figura 5).

Figura 5 - Principais proprietários das patentes.



Fonte: Autoria própria, 2016.

CONCLUSÃO

Algumas ponderações devem ser feitas a respeito dos dados supracitados. Os investimentos em inovação e a evolução do conhecimento humano com base em novas tecnologias e práticas são fundamentais para o alcance de níveis de excelência em produção e inovação tecnológica, mesmo

sendo evidentes os riscos em relação ao resultado e seu tempo de retorno. O fato de nenhuma patente sobre a temática ser encontrada no INPI, revela um déficit de desenvolvimento tecnológico na área, porventura isso se deva a dificuldade de financiamento das pesquisas.

Outrossim, ressalta-se a necessidade da realização de novas pesquisas na área para que se possam traçar estratégias para a expansão e consolidação de atividades científicas e tecnológicas.

PERSPECTIVAS

O mercado tecnológico no Brasil tem fortes tendências à expansão. Um fator que pode contribuir para a ascensão da tecnologia no país é a melhoria nas interações institucionais, como as universidades e empresas, com o objetivo de desenvolver e aplicar novos conhecimentos que são imprescindíveis para a disseminação da informação e o desenvolvimento econômico.

REFERÊNCIAS

WORLD HEALTH ORGANIZATION; Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>>. Acesso em: 20 jul. 2016.

BRINGHENTI, M. E. Prevenção do Câncer Cervical: Associação da Citologia Oncótica a Novas Técnicas de Biologia Molecular na Detecção do Papilomavírus Humano (HPV). **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 22, n. 3, p. 135–140, 2010.

PINHO, A. A.; FRANCA-JUNIOR, I. Prevenção do câncer de colo do útero: um modelo teórico para analisar o acesso e a utilização do teste de Papanicolaou. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant.*, Recife, v. 3, n. 1, p. 95-112, mar. 2003.

RAMA, C.; ROTELI-MARTINS, C.; DERCHAIN, S.; LONGATTO-FILHO, A.; GONTIJO, R.; SARIAN, L.; SYRJANEN, K.; CHING, T.; ALDRIGHI, J. Rastreamento anterior para câncer de colo uterino em mulheres com alterações citológicas ou histológicas. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 42, n. 3, p. 411-419, June 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa da incidência de câncer no Brasil 2016. Rio de Janeiro: INCA; 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Diretrizes Brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do Útero. Rio de Janeiro: INCA; 2011.

KOSS, L. G. The Papanicolaou test for cervical cancer detection: a triumph and a tragedy. *J Am Med Assoc* 1989;261:737-43.

BRENNA, S. M. F.; HARDY, E.; ZEFERINO, L. C.; NAMURA, I. Conhecimento, atitude e prática do exame de Papanicolaou em mulheres com câncer de colo uterino. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 17(4):909-914, jul-ago, 2001.

VALE, D. B. A. P.; MORAIS, S. S.; PIMENTA, A. L.; ZEFERINO, L. C. Avaliação do rastreamento do câncer do colo do útero na Estratégia Saúde da Família no Município de Amparo, São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.26, n. 2, p.383-390, fev.2010.

FRIGATO, S.; HOGA, L. A. K. Assistência à mulher com câncer de colo uterino: o papel da Enfermagem. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2003, 49(4): 209-214.

BESSEN, J. (2005) "Patents and the diffusion of technical information". *Economic Letters*, 86 (1): 121-128.

SILVA, K.; GODINHO, M. M.; TONHOLO, J.; UCHOA, S. B. B.; VASCONCELLOS, A. G. Patentes Acadêmicas x Patentes Universitárias: uma avaliação do inventor acadêmico nas patentes depositadas pela via PCT 2002-2012. *Cadernos de Prospecção*, Salvador-BA, v. 7, n. 3, p. 335-344, 2014.

BOLDRIN, M.; LEVINE, D. (2002) "The Case Against Intellectual Property". *The American Economic Review*, 92 (2): 209-212.

ABRANTES, A. C. S. Introdução ao Sistema de Patentes - Aspectos Técnicos, institucionais e Econômicos. 1. ed. Rio de Janeiro: Editora Lúmen Júris, 2011, p 418.

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em: Acesso em: 05 set. 2016.

CYSNE, M. R. F. P. Transferência de tecnologia entre a universidade e a indústria. *Revista Eletrônica de Biblioteconomia e Ciência da Informação*, Florianópolis (SC), v. 10, n. 20, p. 54 - 74, julho/dezembro, 2005.

SERAFINI, M. R.; SILVA, G. F. Prospecção Tecnológica no Brasil: Características da Propriedade Intelectual no Nordeste. *Revista GEINTEC*, v.1 n. 1. p. 01-11, 2011.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Normas e recomendações do INCA: prevenção do colo do útero. *Revista brasileira de cancerologia* 2003;49(4):205.