UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO - ESCOLA DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIA
DE PROCESSOS QUÍMICOS E BIOQUÍMICOS
GESTÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
TESE DE DOUTORADO

MARCELO KROPF SANTOS FERMAM

TENDÊNCIAS DA PESQUISA E DESENVOLVIMENTO EM PRÓTESES ORTOPÉDICAS

Profª. Emérita Drª. Adelaide Maria de Souza Antunes

ORIENTADORA

RIO DE JANEIRO

2015

MARCELO KROPF SANTOS FERMAM

TENDÊNCIAS DA PESQUISA E DESENVOLVIMENTO EM PRÓTESES ORTOPÉDICAS

Tese submetida ao corpo docente do Programa de Pós-graduação em Processos Químicos e Bioquímicos, área de Gestão e Inovação Tecnológica, da Escola de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Orientadora: Profª Emérita Adelaide Maria de Souza Antunes

Rio de Janeiro

2015

KROPF, Marcelo.

Tendências da Pesquisa e Desenvolvimento em Próteses Ortopédicas / Marcelo Kropf. Rio de Janeiro: UFRJ / Escola de Química, 2015.

xvii, 163 p. ; il.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, 2015.

Orientadora: Adelaide Maria de Souza Antunes

1. Tendências Tecnológicas – Tese: 2. Próteses Ortopédicas – Tese. I. Antunes, Adelaide Maria de Souza (Orient.) II. Tese (Doutorado – UFRJ / Escola de Química).

MARCELO KROPF SANTOS FERMAM

TENDÊNCIAS DA PESQUISA E DESENVOLVIMENTO EM PRÓTESES ORTOPÉDICAS

Tese submetida ao corpo docente do Programa de Pós-graduação em Processos Químicos e Bioquímicos, área de Gestão e Inovação Tecnológica, da Escola de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Rio de Janeiro, 30 de setembro de 2015.

Aprovada por:

Professora Emérita Adelaide Maria de Souza Antunes; D.Sc. – EQ/UFRJ

Professor Estevão Freire; D.Sc. – EQ/UFRJ

Professora Maria Antonieta Peixoto Gimenes Couto; D.Sc. – EQ/UFRJ

Professora Iolanda Margherita Fierro; D.Sc. – UERJ

Professor Jorge Lima de Magalhães; D.Sc. – FIOCRUZ

Professora Maria Simone de Menezes Alencar; D.Sc. - UNIRIO

Rio de Janeiro

2015

Dedico este trabalho a minha amada esposa Renata Araujo de Castro Fermam

“Prossigo para o alvo, pelo prêmio da soberana vocação de Deus em Cristo Jesus.”

Epístola de São Paulo aos Filipenses, cap. 3 verso 14.

Meus agradecimentos

Ao Senhor Jesus Cristo, meu Deus e Salvador, pelo seu sustento e amor durante esta dificílima trajetória até aqui, dando-me paz, saúde e inteligência.

A minha orientadora, a Professora Adelaide Maria de Souza Antunes, pela inesgotável paciência, confiança, apoio e presença constante. Uma pessoa fantástica que aprendi admirá-la pela simplicidade de pessoa e grandeza profissional.

A minha amada esposa, Renata Araujo de Castro Fermam, pelo amor, carinho, dedicação, incentivo diário, amizade e companheirismo que com sua presença foi decisiva nas horas em que mais precisei.

Ao meu amado pai, Hernandes Fermam, pelo eterno exemplo de força, vigor e determinação.

A minha querida mãe, Lucy Kropf Santos Fermam, pelo carinho e incentivo quase mensal nestes quatro anos de trabalho.

Ao meu amado irmão, Ricardo Kropf Santos Fermam, um dos principais responsáveis ao me instigar nesta caminhada acadêmica rumo ao conhecimento.

A minha avó, Daura Kropf Santos, que em seus 92 anos de idade, devota imenso amor, incentivo, força e exemplo, demonstrando que a vida é bela.

Ao meu avô, Sebastião de Abreu Santos (*in memorian)*, por ser o exemplo e modelo de cidadão. Gostaria muito que estivesse aqui para presenciar este momento.

Ao professor José Manuel Santos de Varge Maldonado pelas suas contribuições neste trabalho.

Ao amigo e Chefe Dr. Tito Henrique de Noronha Rocha, pelo incentivo, apoio e compreensão da dimensão deste trabalho para o INTO e para o Brasil.

Ao amigo Robson Carlos Monteiro, da gerência de resíduos e sustentabilidade do INTO, que em uma conversa sobre próteses ortopédicas fez surgir a inspiração para o tema desta tese.

A todos os profissionais do SIQUIM que colaboraram e me auxiliaram em tudo que foi possível.

A todos os demais amigos que apoiaram e acreditaram em mim.

E, finalmente, não menos importantes, mas igualmente fundamentais, aos amigos caninos Fred, Sofia e Nina, que com amor incondicional cercam a minha vida de paz e alegria.

RESUMO

KROPF, Marcelo. **Tendências da Pesquisa e Desenvolvimento em Próteses Ortopédicas.** Orientadora: Professora Emérita Adelaide Maria de Souza Antunes. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Química, Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, Área de Gestão e Inovação Tecnológica - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

Anualmente, 50 milhões de fraturas ocorrem no mundo. A osteoartrose e a osteoporose se destacam como as principais doenças responsáveis por fraturas. Estas doenças estão associadas ao perfil demográfico. Em 2030, o Brasil terá 40,5 milhões de idosos, logo as doenças ósseas podem corresponder a um aumento dos gastos sem precedentes no Sistema Único de Sáude. Em contrapartida, o desenvolvimento de novas próteses surge como resposta através da convergência de conhecimentos de diversas áreas como a ortopedia, medicina regenerativa, nanobiotecnologia, ciência dos materiais, biomecânica, entre outras. Com o mercado mundial em crescimento e com previsão de alcançar US$41,8 bilhões em 2016 e diante do cenário prospectivo desvantajoso, o Brasil pode e deve buscar formas de posicionar-se proativamente e aproveitar as oportunidades que se apresentam no futuro. Através da metodologia de estudo de caso exploratório, e baseado no arcabouço teórico de prospecção tecnológica, esta tese analisa o conhecimento científico e a informação tecnológica em próteses ortopédicas extraídos dos artigos científicos e depósitos de patentes indexados na base *Web of Science* e *Derwent Innovation Index* no período de 2000 a 2014. O objetivo é identificar as principais tecnologias que expressam as tendências da pesquisa e do desenvolvimento das próteses ortopédicas e buscar o posicionamento do Brasil frente às novas próteses ortopédicas no futuro. A partir das diversas tecnologias identificadas foi possível construir uma taxonomia que representa estas tendências: tecnologias (bio)mecânicas e ortopédicas (60%), tecnologias de (nano)biomateriais (20%), tecnologias (bio)químico-farmacêuticas (16%) e tecnologias de teste e diagnóstico (4%). As modernas próteses ortopédicas com base nanotecnológica e nanobiotecnológica representam o que há de mais novo atualmente no mercado e são as principais tendências encontradas. Quatro cenários prospectivos foram traçados: 1) *próteses avançadas com base nanobiotecnológica*; 2) *nanopróteses capazes de reparar fraturas in vivo; 3) próteses inteligentes oriundas da engenharia biomecatrônica avançada;* e 4) *próteses vivas criadas a partir de tecnologias nanobiotecnológicas*. Estes cenários indicam que existem possibilidades e oportunidades claras atuais e futuras para o Brasil diante das competências científicas e tecnológicas encontradas durante a condução deste trabalho.

Palavras-Chave: Próteses Ortopédicas; Nanobiotecnologia; Prospecção Tecnológica; Tendências; Inovação em Saúde.

ABSTRACT

KROPF, Marcelo. **Trends in the Research and Development of Orthopedic Prostheses.** Supervisor: Emeritus Professor Adelaide Maria de Souza Antunes. Doctoral Thesis. School of Chemistry, Technologies in Chemical and Biochemical Processes, Management and Technological Innovation Area, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

Around 50 million fractures occur every year in the world. Osteoarthritis and osteoporosis are the main diseases behind fractures, and both are associated with a specific demographic. In 2030, Brazil will have 40.5 million old people, which means bone diseases could put an unprecedented financial burden on its public health system. New prostheses are being developed to address this issue, combining knowledge from multiple areas, including orthopedics, regenerative medicine, nanobiotechnology, materials science, biomechanics, etc. With an expanding world market forecast to be worth some US$41.8 billion by 2016, and in view of the negative future prospects, Brazil is in a position where it could take a proactive stance and seize the opportunities likely to arise in the future. Based on exploratory case studies and drawing on the theoretical framework of technology foresight, this thesis analyzes scientific knowledge and technological information in orthopedic prostheses extracted from scientific articles and patent applications indexed in the Web of Science database and the Derwent Innovations Index between 2000 and 2014. The objective is to identify the technologies that represent the leading research and development trends in orthopedic implants and Brazil's position in the development of new orthopedic prostheses in the future. By identifying and classifying the technologies identified in the documents retrieved, it was possible to build up a taxonomy that represents these trends: (bio)mechanical and orthopedic technologies (60%), (nano)biomaterial technologies (20%), (bio)chemical and pharmaceutical technologies (16%), and test and diagnostic technologies (4%). The modern orthopedic prostheses based on nanotechnology and nanobiotechnology represent the state-of-the-art at the present time and are the main trends encountered. Four prospective scenarios were traced out: 1) advanced nanobiotechnology-based prostheses; 2) nano-prostheses capable of in vivo bone fracture repair; 3) intelligent prostheses produced by advanced bio-mecatronic engineering; and 4) living prostheses created using nanobiotechnology. These scenarios indicate that there are clear present and future possibilities and opportunities for Brazil based on the scientific and technological competencies identified in this study.

Keywords: orthopedic prostheses; nanobiotechnology; technology foresight; trends; health innovation.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 1

2. CONTEXTUALIZAÇÃO DO CENÁRIO ATUAL DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO EM SAÚDE NO BRASIL 6

2.1. Estratégias de desenvolvimento em saúde para garantia ao acesso às novas tecnologias nos países latino-americanos.....6

2.1.1 A Estratégia da Organização Mundial de Saúde.....7

2.1.2. A Agenda da Saúde para as Américas e o Planejamento Estratégico da OPAS.....8

2.2. A Trajetória Brasileira de Inovação em Saúde 11

2.2.1. O Complexo Econômico-Industrial da Saúde.....13

2.2.1.1. O Subsistema de Base Química e Biotecnológica 16

2.2.1.2. Subsistema de Base Mecânica, Eletrônica e de Materiais. 18

2.2.1.3. Subsistema de Serviços em Saúde 23

2.3. Mercado de Próteses Ortopédicas no Brasil 24

3. PRÓTESES ORTOPÉDICAS.....28

3.1. Biomateriais e a Medicina Regenerativa na Ortopedia.....28

3.2. Nanobiotecnologia aplicada à Ortopedia 33

4. ESTUDOS DE FUTURO 37

4.1. Prospecção Tecnológica.....37

4.1.1. Cenários Prospectivos.....41

5. METODOLOGIA 43

5.1 Etapa 1: Coleta dos dados 43

5.1.1. Seleção e execução dos critérios de busca de depósitos de patentes. 44

5.1.2. Seleção e execução dos critérios de busca de artigos científicos.....48

5.2. Etapa 2: Tratamento dos dados 50

5.2.1. Tratamento dos dados encontrados em depósitos de patentes 51

5.2.1.1. Critérios de refinamento utilizados nos depósitos de patentes. 51

5.2.1.2. Critérios de adequação utilizados nos depósitos de patentes.....53

5.2.2. Tratamento dos dados encontrados em artigos científicos.....55

5.2.2.1. Critérios de refinamento utilizados nos artigos científicos.....55

5.2.2.2. Critérios de adequação utilizados nos artigos científicos 56

5.3. Etapa 3: Pré-análise dos dados.....57

5.3.1. Pré-análise dos depósitos de patentes 57

5.3.1.1. Grupos de tecnologias extraídos dos depósitos de patentes.....61

5.3.2. Pré-análise dos artigos científicos publicados 61

5.3.2.1. Grupos de tecnologias extraídos dos artigos científicos 63

5.4. Execução do estudo de caso das tendências tecnológicas em próteses ortopédicas 63

5.4.1. Descrição das tecnologias que podem representar tendências tecnológicas identificadas nos depósitos de patentes levantados da *DII* 64

5.4.2. Descrição das tecnologias que podem representar tendências tecnológicas identificadas a partir das áreas do conhecimento dos artigos científicos levantados na *WoS* 66

5.5. Competências científicas e tecnológicas em próteses ortopédicas no Brasil 67

6. RESULTADOS E DISCUSSÕES 71

6.1. Resultados e discussões dos dados referentes ao depósito de patentes.....71

6.1.1. O perfil dos depositantes de patentes em próteses ortopédicas 75

6.1.1.1. Depósito de patentes realizadas por Instituições Brasileiras 79

6.1.2. Análises das tendências tecnológicas das próteses ortopédicas observadas nos depósitos de patentes.....84

6.1.2.1. Análise das tendências por base tecnológica dos depósitos de patentes.....85

6.2. Resultados e discussões dos dados referentes às publicações de artigos científicos ..103

6.2.1. Perfil dos atores que publicam artigos científicos em próteses ortopédicas 106

6.2.1.1. Artigos publicados em próteses ortopédicas no Brasil 108

6.2.2. Análises das tendências tecnológicas das próteses ortopédicas observadas nos artigos científicos indexados na *WoS*.....109

6.3. O perfil de desenvolvimento científico e tecnológico - das próteses ortopédicas atuais às próteses do futuro 110

6.3.1. Criação da taxonomia única e as Tendências da Pesquisa e Desenvolvimento em Próteses Ortopédicas 110

6.3.2. Cenários Prospectivos 113

6.3.3. Pesquisa e desenvolvimento de próteses ortopédicas no Brasil 115

6.3.3.1. Competências tecnológicas em próteses ortopédicas no Brasil 115

6.3.3.2. Competências científicas em próteses ortopédicas no Brasil 117

7. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES 121

REFERÊNCIAS 124

Apêndice 1. METODOLOGIA DE ESTUDO DE CASO EXPLORATÓRIO PARA TENDÊNCIAS TECNOLÓGICAS DAS PRÓTESES ORTOPÉDICAS 138

Anexo 1. CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE PATENTES UTILIZADAS NA PESQUISA DOS DEPÓSITOS DE PATENTES. 140

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Complexo Econômico-Industrial da Saúde 13

Figura 2. Representação gráfica da balança comercial brasileira de próteses articulares....26

Figura 3. Nanocomponentes ósseos 35

Figura 4. Fluxograma do desenvolvimento do estudo de caso exploratório.....64

Figura 5. Depósitos de patentes por tipos de próteses por base tecnológica encontradas na base de dados *DII* no período de indexação de 2000 a 2014 72

Figura 6. Depósito de patentes por tipos de próteses ortopédicas por data de prioridade 2000 a 2012. 73

Figura 7. Depositantes de patentes de próteses ortopédicas encontradas na base de dados *DII* no período de indexação 2000 a 2014.....75

Figura 8. *Top* 5 maiores depositantes de patentes em próteses ortopédicas no mundo encontradas na base de dados *DII* no período de 2000 a 2014 76

Figura 9. Depósito de patentes em próteses convencionais das cinco maiores depositantes por data de prioridade 2000 a 2012.....77

Figura 10. Depósito de patentes de próteses ortopédicas por país de origem encontradas na base de dados *DII* no período de indexação 2000 a 2014.....78

Figura 11. Depósito de patentes em próteses ortopédicas realizada por residentes no Brasil considerando o ano de prioridade 2001 a 2012.....82

Figura 12. Depósitos de patentes por tipo de tecnologias identificadas em próteses ortopédicas.....84

Figura 13. Tendências em próteses com base biotecnológica encontradas na base de dados *DII* no período de 2000 a 2014.....85

Figura 14. Tendências em próteses com base nanotecnológica encontradas na base de dados *DI*I no período de 2000 a 2014.....89

Figura 15. Tendências em próteses com base nanobiotecnológica encontradas na base de dados *DII* no período de indexação 2000 a 2014.....93

Figura 16. Tendências em próteses convencionais encontradas na base de dados *DII* no período de indexação 2000 a 2014.....97

Figura 17. Artigos científicos publicados por tipos de próteses ortopédicas na base *WoS* no período de 2000 a 2014.....104

Figura 18. Artigos publicados por tipos de próteses ortopédicas por base tecnológica ao longo do período de 2000 a 2014.....105

Figura 19. Perfil das organizações que publicaram artigos científicos em próteses ortopédicas na base *WoS* no período de 2000 a 2014.....106

Figura 20. Número de artigos científicos em próteses ortopédicas por países na base *WoS* no período de 2000 a 2014.....107

Figura 21. Tendências tecnológicas baseadas nas áreas do conhecimento dos atigos científicos em próteses ortopédicas pesquisados na base *WoS* no período de indexação de 2000 a 2014.....109

Figura 22. Construção da taxonomia única considerando o agrupamento de tendências tecnológicas identificadas.....110

Figura 23. Tendências da pesquisa e desenvolvimento em próteses ortopédicas atuais de acordo com o período de 2000 a 2014 de indexação nas bases *DII* e *WoS*. 112

LISTA DE TABELAS

Tabelas 1. Depósitos de patentes levantadas considerando os critérios de busca adotados pela metodologia no período de indexação na *DII* de 2000 a 2014.....47

Tabela 2: Número de atigos científicos encontrados considerando os critérios de busca adotados pela metodologia no período de indexação na base WoS de 2000 a 2014. 50

Tabela 3. Grupos de pesquisa encontrados no Diretório de Grupos de Pesquisa da Plataforma Lattes-CNPQ.....69

SIGLAS E ABREVIATURAS

1ª CNCTIS	1ª Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
ABDI	AGÊNCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL
ABIMO	Associação Brasileira da Indústria de Artigos e Equipamentos Médicos, Odontológicos, Hospitalares e de Laboratórios
ALC	América Latina e Caribe
ALS	*Amyotrophic Lateral Sclerosis*
ANPPS	Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BMP2	Bone Morphogentic Protein-2
BNDES	Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social
C&T	Ciência e Tecnologia
CaP	calcium-phosphate
CC's	Centros Colaboradores
CEIS	Complexo Econômico-Industrial da Saúde
CGEE	CENTRO DE GESTÃO E ESTUDOS ESTRATÉGICOS
CIP	Classificação Internacional de Patentes
CNT	nanotubos de carbono
CT&I	Ciência, Tecnologia e Inovação
CT&IS	Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia em Saúde
DII	Derwent Innovation Index
DSS	Determinantes Sociais da Saúde
EUA	Estados Unidos da América
FIOCRUZ.	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
FOB	Free on board.
hBMP2	Recombinant human Bone Morphogenetic Protein-2
hMSCs	*human MSCs*
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IEMI	Instituto de Estudos e Marketing Industrial
IFF	Instituto Fernandes Figueira
IFMA	Instituto Federal do Maranhão
IME	Instituto Militar de Engenharia
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia
INPE	Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais
INPI	Instituto Nacional de Propriedade Industrial
INT	Instituto Nacional de Tecnologia
INTO	Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia
IPEN	Instituto de Pesquisa de Energética e Nucleares
ITA	Instituto Tecnológico de Aeronáutica
MCTI.	Ministério de Ciência, Tecnologia e Inovação
MDIC	Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior
MIT	MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY
MSCs	*Mesenchymal stem cells*
NIH	*National Institutes for Health*
nm	nanometros

ODM	Objetivos de Desenvolvimento do Milênio
OMPI	Organização Mundial da Propriedade Intelectual
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
OPME	Órteses, Próteses e Materiais Especiais
P&D	pesquisa e desenvolvimento
PAC	Plano de Aceleração do Crescimento
PCR	*polymerase chain reaction*
PD&I	Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação
PD&IS	Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação em Saúde
PDP	Política de Desenvolvimento Produtivo
PEEK	*poly ether ether ketone*
PEO	polyethylene oxide
PITCE	Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior
PLA	*polylactic acid*
PNCTIS	Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
PPPs	Parcerias Público-Privadas
PUC	Pontifícia Universidade Católica
rbMSCs	*rabbit bone marrow-derived MSCs*
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SECEX	Secretaria de Comércio Exterior
SH	Sistema Harmonizado
SNI	Sistema Nacional de Inovação
SNIS	Sistema Nacional de Inovação em Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
TGF-β	Tumoral Growth Factor Beta
Ti	titanium
TIC	tecnologias de informação e comunicação
UFABC	Universidade Federal do ABC
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UFCE	Universidade Federal do Ceará
UFF	Universidade Federal Fluminense
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UFMS	Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
UFPR	Universidade Federal do Paraná
UFRGS	Universidade Federal do Rio de Grande do Sul
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UFS	Universidade Federal de Sergipe
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
UFSCAR	Universidade Federal de São Carlos
UFSJ	Universidade Federal de São João del-REI
UNESP	Universidade Estadual Paulista
UNESP	Universidade Estadual Paulista
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UNIFEI	Universidade Federal de Itajubá
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
UNIGRANRIO	Universidade do Grande Rio
UNIVAP	Universidade do Vale do Paraíba
URSS	União das Repúblicas Socialistas Soviéticas

USP	Universidade de São Paulo
WoS	*Web of Science*

1. INTRODUÇÃO

Há 70 anos a saúde é definida pela Organização Mundial de Saúde como "o completo estado de bem-estar físico, mental e social, e não simplesmente a ausência de enfermidade" (WHO, 1946). Este conceito se relaciona profundamente com o desenvolvimento e expressa a associação entre qualidade de vida e saúde da população. Assim, a saúde é o resultado de um processo de produção social e sofre influência de condições adequadas de bens e serviços essenciais a vida.

A universalização da saúde e a produção de novas tecnologias voltadas para o bem-estar físico, mental e social estão cada vez mais próximas na pauta de discussões do governo e da sociedade, sobretudo nos países latino-americanos, visto a importância de garantir o acesso e melhorar os serviços prestados a usuários cada vez mais exigentes.

O padrão demográfico e o perfil epidemiológico das doenças são fundamentais para compreensão do processo saúde-doença no mundo. Por exemplo, mais de 50 milhões de fraturas ocorrem por ano no mundo, a maioria por acidentes, quedas e outras atividades que possam causar lesões. Destas fraturas, 51% ocorrem em pessoas com menos de 45 anos, 21% entre adultos na faixa 45-64 anos e 29% em pessoas a partir dos 65 anos. Nesta população idosa, as necessidades de reparo das fraturas tem crescido por conta da osteoporose[1]. Em todo mundo, 9 milhões de fraturas osteoporóticas ocorrem anualmente. Somente na Europa acontece 1 fratura osteoporótica a cada 30 segundos (ORTHOWORLD, 2013).

Além disso, a osteoartrose[2] se destaca como a principal condição clínica debilitante, sendo responsável pela incapacidade laborativa de aproximadamente 15% da população adulta no mundo (SALMELLA, 2003). Sua progressão acarreta diminuição da amplitude do movimento, incapacidade funcional devido à dor, rigidez e, consequentemente, fraqueza muscular. A perda parcial ou total da articulação leva a deformação óssea por fricção por contato osso-a-osso. Quando há falha no tratamento medicamentoso na tentativa de conter a degeneração articular e óssea, a artroplastia[3] é indicada para substituição da articulação com uso de próteses (HIROSE-PASTOR; FULLER; ROCHA, 1994; HOCKBERG et al, 1996; BELLOTI, 2009). As próteses ou implantes ortopédicos compreendem todos os produtos médicos implantáveis com

[1] Osteoporose - doença osteometabólica caracterizada pela diminuição da densidade mineral óssea, com alteração na sua microestrutura, que conduz a um aumento da fragilidade óssea e a uma tendência a fraturas por traumatismos pouco intensos (WHO, 1994).
[2] Osteoartrose - Principal doença relacionada a perda total ou parcial das articulações, frequentemente presente no quadril e no joelho.
[3] Artroplastia - procedimento cirúrgico que visa substituir parcial ou totalmente uma articulação com a finalidade de restaurar a sua mobilidade (BRASIL, 2008). Atualmente, somente próteses de quadril e de joelho respondem por 29% do mercado de biomateriais para ortopedia (CGEE, 2010).

finalidade ortopédica e são utilizados diretamente para substituição articular, síntese óssea, ligamentoplastia e manutenção funcional da coluna vertebral de seres humanos (ABDI, 2010). O Ministério da Saúde define as próteses como "o objeto que substitui um segmento de membro amputado total ou parcialmente, ou uma articulação" (BRASIL, 2008).

Na população geral, os adultos acima de 30 anos têm a doença sintomática na articulação do joelho em aproximadamente 6% dos indivíduos, e no quadril em 3% (HOCHBERG et al, 1996). A indicação das artroplastias é mais frequente em pacientes com idade entre 65 e 79 anos (INSALL et al, 1985).

A Região das Américas possui mais de 100 milhões de pessoas com mais de 60 anos em 2012. A previsão é que esse número dobre até 2020 e que mais da metade dessas pessoas estejam vivendo na América Latina e Caribe (OPAS, 2013).

O Brasil chegará a 2022 contando com uma população de aproximadamente 209,4 milhões de pessoas segundo as projeções do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE 2010). O formato da pirâmide etária já não faz mais jus a esse nome, face à continuada tendência ao envelhecimento populacional.

O índice de envelhecimento populacional no país seguirá a trajetória de crescimento e atingirá a razão de 76,5 idosos para cada 100 jovens. Em termos absolutos serão 30,7 milhões de pessoas com 60 anos ou mais de idade, na medida em que existirão 40,2 milhões de 0 a 14 anos.

Em 2030, a população total brasileira deverá atingir 216,4 milhões. Nesse momento, a contribuição dos mais idosos nesse indicador já terá superado aquela do segmento de 0 a 14 anos de idade, 29,1 idosos contra 24,5 jovens. O que significa que a população brasileira, nesse ano, terá mais idosos – eles serão 40,5 milhões, enquanto são esperados 36,7 milhões de jovens. Isso estará retratado no índice de envelhecimento, estimado em 110,1 idosos para cada 100 jovens (IBGE 2010).

As mesmas projeções indicam que a população, com mais idosos do que jovens, continuará crescendo vegetativamente até o ano de 2038. A partir daí a taxa bruta de natalidade será menor do que a de mortalidade. Como consequência, no ano de 2040 a população já será menor em volume do que aquela observada no ano anterior (IBGE 2010).

No Brasil, a osteoartrose ocupa o terceiro lugar na lista dos segurados da previdência social que recebem auxílio doença, superada apenas pelas doenças mentais e cardiovasculares (SALMELLA, 2003). Portanto, em 2030, os problemas ortopédicos poderão avançar consideravelmente.

Além da osteoartrose, demais causas clínicas, como as fraturas ocasionadas por quedas em idosos ou acidentes automobilísticos, podem corresponder a um aumento dos gastos sem precedentes com cirurgias e internações de origem ortopédica pelo Ministério da Saúde em 2030 (HIROSE-PASTOR; FULLER; ROCHA, 1994; HOCHBERG et al, 1996).

As próteses ortopédicas são a maior parte de todos os dispositivos implantáveis com um custo total de cerca de US$ 10 bilhões. Tendo em vista o desenvolvimento avançado em biomateriais, aplicações clínicas e projetos, a indústria mundial de próteses ortopédicas espera alcançar US$ 41,8 bilhões em 2016 (KRISHNAN et. al, 2012).

O conceito de biomaterial é bem variado. Em síntese, deve ser entendido como os materiais destinados a possuir uma interface com os sistemas biológicos para avaliar, tratar, aumentar ou substituir qualquer tecido, órgão ou função do corpo. De origem biológica ou sintética, os biomateriais são utilizados para confecção de implantes, aparelhos ou sistemas que estarão em contato com sistemas biológicos e tecidos vivos com objetivo de reparar perdas teciduais e restaurar funções comprometidas por processos degenerativos ou traumatismos (TEIXEIRA, 2001; ZAMBUZZI; NEVES; OLIVEIRA, 2005). A duração média dos biomateriais utilizados nas próteses ortopédicas pode variar entre 10 e 15 anos (RODRIGUÉZ, et al, 2004; SATO; WEBSTER, 2004). Este fato, associado aos altos custos[4] adicionais com cirurgias de revisão, amplia a necessidade de avaliar o melhor tipo de prótese a ser utilizada e sua relação custo/efetividade nos procedimentos cirúrgicos (BELLOTI, 2009).

Os modernos biomaterias que compõem estas novas próteses possuem particularidades ímpares em relação aos biomateriais atuais e têm demonstrado serem promissores quanto à aplicação clínica. Em síntese, estes biomateriais mimetizam o comportamento fisiológico dos ossos, de forma surpreendente, interagindo com o corpo humano sem causar danos ou reações adversas importantes (THOMAS; PEPPAS, 2005; LAURENCIN; KUMBAR; NUKAVARAPU, 2009; SATO; WEBSTER, 2004; MEHTA; PARVIZI, 2009; CHRISTENSON et al, 2007).

Os Estados Unidos, a Europa e o Japão respondem por 80% do mercado mundial de produtos ortopédicos, no entanto, somente 20% da população mundial é representada pelos países produtores destas tecnologias ortopédicas, o que deixa claro que as oportunidades estão fora deste mercado, sobretudo nos maiores importadores que são os países em desenvolvimento. É

[4] Somente em 2004, cerca de 1500 cirurgias de revisão no Brasil foram responsáveis por custos adicionais na ordem de R$7 milhões em próteses (SOARES, 2005).

imperioso que estes países, como o Brasil, assumam estratégias urgentes de pesquisa, desenvolvimento e inovação em produtos ortopédicos (KROPF; ANTUNES, 2014, 2015).

Diante do cenário prospectivo desvantajoso que se apresenta para o setor saúde em 2030, o Brasil pode e deve buscar formas de posicionar-se proativamente ao aproveitar os diferentes leques de oportunidades que se apresentam no futuro. Mediante o uso de ferramentas de tomada de decisão, como a prospecção tecnológica, as tendências de pesquisa e desenvolvimento (P&D) destas novas próteses podem fornecer estratégias capazes de elevar as chances de *catch up*[5].

Por meio da metodologia de estudo de caso exploratório, a tese analisa os artigos científicos publicados e os depósitos de patentes nas bases *Web of Science (WoS)* e *Derwent Innovation Index* (*DII*) no período que compreende a década de 2000 e o início da década de 2010.

O objetivo geral da tese é identificar e analisar o potencial das inovações em próteses ortopédicas no cenário mundial. Deste modo, espera-se vislumbrar novos conceitos para a medicina ortopédica e o desenvolvimento socioeconômico por intermédio da saúde. Ao identificar as principais tecnologias que expressam tendências de P&D das próteses ortopédicas, buscar o posicionamento do Brasil frente ao conhecimento científico e tecnológico em próteses ortopédicas no futuro.

Os objetivos específicos da tese são:

1) levantar as patentes relacionadas à nanobiotecnologia[6] de materiais como oportunidade de inovação em sáude diante das expectativas que o estudo das tendências pode oferecer para o setor saúde no Brasil; e

2) caracterizar o desenvolvimento científico e tecnológico das novas próteses ortopédicas em relação às convencionais que pressuponham benefícios para a saúde e justifiquem investimento em P&D.

A originalidade desta tese está ligada à inexistência de obra literária, acadêmica ou profissional, bem como teses, dissertações e artigos científicos relacionados ao tema prosposto. Para verificação, utilizou-se a base de dados do Portal Periódicos CAPES para pesquisar os termos "biomateriais avançados", “medicina regenerativa”, “nanobiotecnologia associados às próteses

[5] *Catch up* - habilidade de um país em reduzir o distanciamento de seus níveis de produtividade e renda vis-à-vis os países líderes. Muitas vezes a estratégia utilizada é o emparelhamento tecnológico (FAGERBERG; GODINHO, 2006).
[6] Nanotecnologia - O conceito de nanotecnologia mais difundido e compartilhado por diferentes organizações governamentais é: “A nanotecnologia é a compreensão e controle da matéria na escala nanométrica, em dimensões entre cerca de 1 e 100 nanometros (nm), onde fenômenos únicos permitem novas aplicações” (ABDI, 2013).

ortopédicas", bem como seus sinônimos ou conceitos, nas bases *WoS, Science Direct, Scopus* e *PubMed.* As obras encontradas discutem isoladamente estes conceitos sem qualquer abordagem focada no objetivo desta tese, além de não existir até o momento qualquer discussão do gênero no Brasil.

No intuito de consolidar os objetivos da tese, o trabalho está organizado da seguinte forma: Além desta introdução, o capítulo 2 contextualiza o cenário atual da Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde no Brasil, o capítulo 3 traz a revisão bibliográfica sobre as próteses ortopédicas e sua evolução científica e tecnológica recente, o capítulo 4 aborda os estudos de futuro, no intuito de apoiar os paradigmas conceituais da tese. O capítulo 5 expõe a metodologia de pesquisa utilizada, o capítulo 6 apresenta os resultados e realiza as discussões necessárias, e o capítulo 7 revisita as questões norteadoras da tese apresentando as considerações, os desdobramentos e recomendações finais.

2. CONTEXTUALIZAÇÃO DO CENÁRIO ATUAL DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO EM SAÚDE NO BRASIL

A partir da evolução da Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (CT&IS) nos países latino-americanos, o capítulo destaca o alinhamento do Brasil às estratégias da Organização Mundial da Saúde (OMS) e, principalmente, da Organização Panamericana de Saúde (OPAS) em associar a saúde como estratégia de desenvolvimento socioeconômico.

A compreensão da construção do cenário brasileiro atual em CT&IS é necessária do ponto de vista do processo decisório que o país precisa assumir no intuito de buscar um melhor posicionamento no mercado mundial de próteses ortopédicas hoje e no futuro.

2.1. Estratégias de desenvolvimento em saúde para garantia ao acesso às novas tecnologias nos países latino-americanos

A rapidez no desenvolvimento e aplicação de novas tecnologias em diversas áreas do conhecimento tornou-se evidente na saúde desde o final do século passado. A transdisciplinaridade surge como um fator importante para a inovação tecnológica. A ciência da vida apresenta questões clássicas, as quais sempre estarão na pauta das discussões, tanto por governos quanto pelas universidades e centros de pesquisa. Portanto, há uma intensa demanda por uma gestão do conhecimento científico e tecnológico na área de ciências da saúde, a fim de proporcionar o desenvolvimento de tecnologias inovadoras, objetivando a melhoria da saúde individual e coletiva, considerando seus impactos econômicos e sociais.

Aproximadamente 4,8 bilhões de pessoas vivem em países em desenvolvimento, o que representa 80% da população mundial. Deste número, 43% vivem com menos de US$ 2 por dia. Alguns dados recentes qualificam a América Latina e Caribe como a região mais desigual do mundo, com 29% da população abaixo da linha de pobreza e os 40% mais pobres recebendo menos de 15% do total da renda (OPAS, 2013). A pobreza, entre outros fatores, afeta diretamente o acesso às tecnologias de saúde[7], como as vacinas, exames e diagnósticos, medicamentos, próteses ortopédicas, entre outros dispositivos médicos.

[7] Tecnologias de saúde são "todas as formas de conhecimento que podem ser aplicadas para a solução ou a redução dos problemas de saúde de indivíduos ou populações" (PANERAI; PEÑA-MOHR, 1989).

2.1.1 A Estratégia da Organização Mundial de Saúde

Desde 2006, a OMS tem buscado novas estratégias e ações sobre a saúde pública, inovação e propriedade intelectual no que tange à garantia ao acesso à saúde. A resolução WHA59.24 da 59º Assembleia Mundial da Saúde reconheceu o crescente número de doenças e condições que afetam desproporcionalmente os países em desenvolvimento. Deste modo, a proposta da OMS culminou na publicação do atual plano de ação, em vigor desde 2011, que visa minimizar esta situação através da Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação em Saúde (PD&IS) (WHO, 2011a).

A pesquisa em saúde baseada em políticas e práticas apoiadas no conhecimento científico foi o assunto da 60ª Assembleia Mundial da Saúde, em 2007. A missão estratégica da OMS passou a observar uma estrutura regionalizada que facilita e promove a cooperação entre todos os parceiros em Ciência e Tecnologia (C&T), a fim de produzir evidências baseadas em pesquisa e ferramentas que melhorem a saúde pública mundial através do conhecimento.

A Estratégia Mundial de Saúde Pública, Inovação e Propriedade Intelectual foi aprovada na Assembleia Mundial de Saúde de 2008 (WHA 61.21) e está fundamentada em 8 áreas prioritárias, denominadas de elementos: 1) Definição de prioridades de P&D; 2) Promoção da P&D; 3) Desenvolvimento e aperfeiçoamento da capacidade de pesquisa e inovação; 4) Transferência de tecnologia; 5) Aplicação e gestão da propriedade intelectual em saúde; 5) Aperfeiçoamento da distribuição e acesso; 7) Promoção de mecanismos sustentáveis de financiamento; e 8) Estabelecimento de sistemas de monitoramento e registros (WHO, 2008).

Desta maneira, a tomada de decisão passou a ser guiada pelos princípios de qualidade, impacto e abrangência, no intuito de alcançar a estratégia que atravessa os níveis regional, nacional e global. Foram identificadas sete diretrizes a partir da política mundial de saúde. Os aspectos determinantes destas diretrizes podem ser organizados sob o foco da justiça social, responsabilização, implementação e conhecimento, criando uma agenda sanitária mundial, que visa: 1) Investir em saúde para reduzir a pobreza; 2) Reforçar a segurança sanitária individual e mundial; 3) Promover a cobertura universal, igualdade de gêneros e direitos humanos ligados à saúde; 4) Influenciar os determinantes sociais, econômicos e comportamentais da saúde[8]; 5) Reforçar os sistemas de saúde e melhorar a equidade do acesso; 6) Explorar o conhecimento, a ciência e a tecnologia; e 7) Reforçar a governança, a liderança e a responsabilidade.

[8] Determinantes sociais, econômicos e comportamentais da saúde – definida pela Comissão Nacional de Determinantes Sociais da Saúde (DSS) da OMS como as condições de vida e de trabalho (aspectos sociais, econômicos, culturais, étnico-raciais, psicológicos e comportamentais) dos indivíduos e de grupos da população que estão relacionadas com sua situação de saúde (OPAS, 2007).

Estas prioridades são desenvolvidas através das redes criadas a partir de estruturas regionalizadas de cooperação técnica e colaboração entre os países e os escritórios nacionais da OMS, os chamados Centros Colaboradores (CC's) da OMS[9]. Na verdade, estes centros se transformaram em braços operadores da OMS e ajudam-na a implementar sua estratégia e também a desenvolver sua capacidade institucional nos países que necessitam da Organização. Sua principal função seria apoiar a estratégia global em saúde e os objetivos do plano global de ação, aprovados pelas Assembleias Gerais.

Os CC's participam diretamente da gestão da informação em saúde a partir da síntese, troca e divulgação de informações técnicas e científicas que necessitam para a realização de suas atividades. As informações de interesse são voltadas para o desenvolvimento da saúde nos países e/ou implementação dos programas da OMS, através de acordos de cooperação técnica. Estes Centros prestam serviços de apoio aos programas de interesse global, além de estimular a pesquisa através de programas de capacitação e investigação em saúde. Por exemplo, os programas de vigilância epidemiológica e identificação de vetores e desenvolvimento de medidas preventivas, que são fontes importantes de informação em saúde.

Atualmente, os CC's contam com mais de 800 instituições em mais de 80 países apoiando os programas e o plano estratégico da OMS (OPAS, 2010).

2.1.2. A Agenda da Saúde para as Américas e o Planejamento Estratégico da OPAS

Os países latino-americanos estabeleceram a Agenda de Saúde para as Américas 2008–2017, a fim de orientar as ações coletivas dos parceiros nacionais e internacionais interessados em contribuir para melhorar a saúde dos povos desta região ao longo da próxima década. O compromisso firmado reiterou a equidade[10] em saúde e melhorias no acesso (OPAS, 2007).

Esta agenda contempla o desenvolvimento das estratégias regionais de rede para o desenvolvimento da saúde no contexto das Américas, incorporando os elementos que

[9] Centros Colaboradores (CC's) da OMS - são instituições designadas pelo Diretor Geral da OMS para fazer parte de uma rede internacional de colaboração que apoiam os programas da organização em todos os níveis (nacional, entre países, regionais, inter-regionais e mundial). De acordo com a política e a estratégia de cooperação técnica da OMS, estes CC's participam do fortalecimento dos recursos do país em função do conhecimento, informação, dos serviços, da pesquisa e da capacitação, para o desenvolvimento nacional de saúde (WHO, 2011a).

[10] Equidade - O conceito de equidade em saúde foi formulado por Margaret Whitehead incorporando o parâmetro de justiça à distribuição igualitária. O conceito se contrapõe ao conceito de iniquidade em saúde, ou seja, as diferenças desnecessárias e evitáveis e que são ao mesmo tempo consideradas injustas e indesejáveis, conferindo uma dimensão ética e social (WHITEHEAD, 1992). Diferencia-se de igualdade que abarca um sentido de distribuição homogênea, isto é, a cada pessoa uma mesma quantidade de bens ou serviços. A equidade, por sua vez, levaria em consideração que as pessoas são diferentes, têm necessidades diversas (distribuição heterogênea). "A noção de igualdade só se completa se compartida à noção de equidade. Não basta um padrão universal se este não comportar o direito à diferença. Não se trata mais de um padrão homogêneo, mas de um padrão equânime" (SPOSATI, 1999).

complementam a agenda global estratégica da OMS, aprovada pelos Estados Membros na 59ª Assembleia Mundial da Saúde de maio de 2006. Ela foi concebida, além disso, em consonância com os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM)[11].

A análise das tendências de saúde nas Américas demonstrou a importância dos determinantes sociais como variáveis que ajudam a explicar a situação e orientar as ações da Agenda. Estas tendências estão relacionadas ao panorama socioeconômico, aos indicadores regionais de saúde e à situação dos sistemas de saúde, que representam o perfil dos diferentes países e regiões.

Um conjunto de oito áreas de ação[12] foi definido pela Agenda, como forma de cumprir os objetivos estratégicos de promoção e desenvolvimento da saúde. Entre elas, destaca-se a área sete, que apoia o desenvolvimento da saúde sob o contexto da C&T, a partir do conhecimento aplicado à tomada de decisões. Esta meta pode ser garantida através do fortalecimento da capacidade de pesquisa e utilização do conhecimento em âmbito local, regional, nacional, e global. Quando voltada para compreensão dos determinantes da saúde e suas consequências, a pesquisa é capaz de selecionar as intervenções necessárias e identificar os atores para a formação de alianças influindo em políticas públicas.

Do ponto de vista da Agenda, as autoridades sanitárias nacionais necessitam fortalecer suas capacidades de gestão da informação e do conhecimento e suas alianças com os geradores do conhecimento. O objetivo é garantir que as novas tecnologias de saúde tenham qualidade, segurança e eficácia essenciais e promover o uso racional destas tecnologias sem perder o foco no desenvolvimento da C&T das Américas.

Recentemente, a OPAS (2013) aprovou o Plano Estratégico 2014-2019, que renova o compromisso de melhorar a saúde dos povos da Região das Américas nos próximos anos. O Plano Estratégico responde às prioridades definidas na Agenda de Saúde para as Américas 2008-2017 e também está alinhado com o 12º Programa Geral de Trabalho da OMS 2014-2019. Além disso, contempla os mandatos regionais e as prioridades coletivas dos países conforme

[11] Objetivos de Desenvolvimento do Milênio - Em Setembro de 2000, os 189 Estados Membros das Nações Unidas comprometeram-se a atingir um conjunto de 8 objetivos específicos, que irão guiar os seus esforços coletivos nos próximos anos no que diz respeito ao combate à pobreza e ao desenvolvimento sustentável. Os objetivos são: 1) Erradicar a pobreza extrema e a fome; 2) Alcançar o ensino primário universal; 3) Promover a igualdade de gênero e a valorização da mulher; 4) Reduzir a mortalidade infantil; 5) Melhorar a saúde materna; 6) Combater o HIV/AIDS, a malária e outras doenças; 7) Garantir a sustentabilidade ambiental; e 8) Criar uma parceria global para o desenvolvimento. A Região das Américas já alcançou o Objetivo de Desenvolvimento do Milênio referente ao acesso a fontes melhoradas de água potável e a saneamento básico e está no rumo certo para alcançar a meta de saneamento até 2015 (UNITED NATIONS, 2000; OPAS, 2013).

[12] As áreas de ação definidas foram: 1) O fortalecimento das autoridades sanitárias nacionais; 2) abordagem dos determinantes sociais de saúde; 3) aumentar a proteção social e o acesso aos serviços de saúde de qualidade; 4) diminuir as desigualdades em saúde entre os países e as disparidades dentro deles; 5) reduzir os riscos e o ônus da doença; 6) fortalecer a gestão e desenvolvimento dos trabalhadores da saúde; 7) aproveitar os conhecimentos, a ciência e a tecnologia, e 8) fortalecer a segurança sanitária.

identificados nas Estratégias de Cooperação em Países e em outros documentos estratégicos nacionais.

Sob o tema "Em prol da saúde: desenvolvimento sustentável e equidade", este Plano se concentra na redução das iniquidades em saúde na Região, tanto dentro dos países e territórios, como entre eles, de modo a melhorar os resultados em matéria de saúde. Em função disso, e com a atenção voltada para os países, as principais estratégias do Plano são: (a) promover a saúde e o bem-estar; b) defender um enfoque multissetorial a fim de abordar os determinantes sociais da saúde e c) fomentar a colaboração com todos os países e territórios para avançar rumo à concretização progressiva da cobertura universal de saúde.

Com uma visão centrada na vida saudável e no bem-estar, o Plano procura catalisar mudanças na resposta dos sistemas de saúde da Região que transcendem o enfoque tradicional voltado para as doenças. Para tanto, o Plano aborda os problemas de saúde emergentes vinculados à evolução atual na Região, impulsionando um novo modelo de desenvolvimento com base na equidade e na sustentabilidade ambiental, e reafirma a saúde como um elemento fundamental para o desenvolvimento sustentável.

Entre as estratégias de cooperação técnica descritas no plano, do ponto de vista da Ciência, Tecnologia e Inovação (CT&I), pode-se destacar a promoção, o apoio, a adoção e o uso de tecnologias recém-desenvolvidas, acessíveis e eficazes que acelerem os esforços para alcançar os objetivos em matéria de saúde nos países e na Região.

Em síntese, segundo o Plano Estratégico 2014-2019, os países da Região das Américas tiveram grandes avanços no que concerne aos ODM, as ações estipuladas na Agenda de Saúde para as Américas 2008-2017 e melhorias nos indicadores socioeconômicos que garantiram o crescimento dos países. Por sua vez, também indica que o desenvolvimento da saúde na Região necessita de muito trabalho para que o acesso se torne cada vez melhor e alcance seu ideal de universalidade.[13]

[13] Universalidade – conceito da ciência política associado aos direitos humanos. A cobertura universal de saúde é uma das ideias de maior peso na saúde pública. Ela combina dois componentes fundamentais: *(a)* o acesso aos serviços de boa qualidade necessários para que cada pessoa e cada comunidade tenham boa saúde, passando pela promoção, prevenção, tratamento, reabilitação e cuidados paliativos ou atenção de longo prazo, além de ações para abordar os determinantes da saúde; e *(b)* os mecanismos, políticas e regulamentos financeiros exigidos para garantir a proteção financeira e evitar que a saúde precária leve à pobreza ou a agrave (OPAS, 2013).

2.2. A Trajetória Brasileira de Inovação em Saúde

Os temas vinculados à C&T ocupam um espaço cada vez maior na organização dos sistemas nacionais de saúde desde a segunda metade do século XX. A pesquisa e o desenvolvimento de tecnologias de saúde estão presentes em todo o mundo. O uso destas tecnologias visa reduzir as vulnerabilidades e as iniquidades em saúde. As políticas nacionais de saúde passaram a admitir um enfoque desenvolvimentista no sentido de aumentar a competitividade em inovação e fortalecimento da capacidade produtiva, sem comprometer aspectos regulatórios e de vigilância sanitária que garantam qualidade, segurança e eficácia dos produtos em saúde (OPAS, 2013).

A saúde é geradora de inovação por ser um dos maiores focos de investimento em P&D no mundo, estimulando a capacidade competitiva nacional em um ambiente globalizado (GUIMARÃES, 2006). É o setor responsável por um quarto do esforço nacional em pesquisa, o que a situa em posição de liderança, no que tange ao investimento em P&D para a geração de conhecimento (GUIMARÃES, 2005; GADELHA; COSTA, 2007; DRAIBE, 2007).

A aproximação da saúde pública ao campo da CT&I é fundamental para reduzir o hiato entre a academia e a gestão pública, aproximando a ciência das ações preventivas e de controle de agravos à saúde. A própria Constituição Federal, artº 200, estabeleceu o desenvolvimento científico e tecnológico entre as competências do Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 1988). Entretanto, somente em 1994, a primeira Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (1ª CNCTIS) reiterou a Política de Ciência e Tecnologia em Saúde como parte integrante da Política Nacional de Saúde (BRASIL, 1994).

A década de 2000 foi fundamental para os avanços da CT&IS no SUS. Logo no ano de 2000, a criação do Departamento de Ciência e Tecnologia em Saúde (DECIT) e, três anos depois, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), ambos vinculados ao Ministério da Saúde, podem ser destacados. O marco institucional mais importante desse movimento foi a realização da 2ª CNCTIS, ocorrida em 2004 (BRASIL, 2005a).

Esta conferência foi responsável pela ampliação dos debates de CT&IS ao firmar um pacto entre os delegados, convidados e observadores dos setores da saúde, da educação e da ciência e tecnologia, com a aprovação da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS) e da Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde (ANPPS) (BRASIL, 2005b). Estes instrumentos trouxeram ao Ministério da Saúde o papel de liderança

e articulação da C&T em saúde no Brasil, o que antes era tradicionalmente liderado pelo Ministério da Ciência Tecnologia e Inovação (GUIMARÃES, 2004).

Outro aspecto importante, diz respeito à incorporação tecnológica no SUS. Em 2009, foi publicada a Portaria GM/MS nº 2.690/2009 que instituiu a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde no âmbito do SUS. Seus objetivos principais são: aprimorar a capacidade regulatória do Estado e promover a Medicina Baseada em Evidências[14], de modo a subsidiar, melhorar e racionalizar o uso da tecnologia, apoiar o ensino e a pesquisa em gestão de tecnologias em saúde e buscar a equidade em saúde.

Mas sem dúvida, o principal impacto nas políticas de CT&IS no SUS foi a visão construída da importância da saúde como estratégia de desenvolvimento socioeconômico. O arcabouço teórico desta temática é vasto e foi responsável por colocar este setor em evidência, tendo em vista sua participação econômica e tecnológica, já que os investimentos no setor saúde são da ordem de 8% do PIB brasileiro, além de possuir características essenciais para o desenvolvimento do país em longo prazo, visto sua potencial articulação, geração e difusão de tecnologias portadoras de futuro[15]. E também pelos contextos democrático e territorial, oriundos das conquistas constitucionais que construíram o SUS, conduzindo a implantação de serviços de saúde em cada estado brasileiro o que condiciona o desenvolvimento regional (GADELHA; COSTA, 2007).

Desta maneira, esta relação entre saúde e desenvolvimento pode ser compreendida "como um processo dinâmico e virtuoso que combina, ao mesmo tempo, crescimento econômico, mudanças fundamentais na estrutura produtiva e melhoria do padrão de vida da população" (VIANA; ELIAS, 2007).

Na verdade, esta capacidade inerente ao setor saúde está ligada a um sistema produtivo interdependente denominado por GADELHA (2003) de Complexo Econômico-Industrial da Saúde. O CEIS configura o que hoje é entendido como inovação em saúde em todas as suas esferas, quer seja acadêmica, social, econômica, política, científica e tecnológica.

[14] Medicina Baseada em Evidências – ou Saúde baseada em evidências tem o propósito de auxiliar as decisões na área da saúde, por meio das melhores evidências científicas disponíveis e criar conhecimentos novos para facilitar e adequar essa implementação aos desafios da realidade nacional. Este processo envolve o uso consciente, explícito e criterioso da melhor evidência para a tomada de decisão sobre o cuidado de um paciente, com a integração da experiência individual do profissional e a melhor evidência clínica disponível a partir de pesquisas científicas (ATALLAH, 1996).

[16] Tecnologias portadoras de futuro - Genericamente, podem ser definidas como aquelas que possuem elevada probabilidade de romper barreiras tecnológicas e mercadológicas, como a Biotecnologia e a Nanotecnologia (CGEE, 2010).

2.2.1. O Complexo Econômico-Industrial da Saúde

A dimensão socioeconômica da saúde abarca uma compreensão sistêmica evidenciando o papel do governo como provedor da saúde, enquanto direito social, democrático e universal, elemento característico do Estado de Bem-estar, e a articulação da base produtiva capaz de responder a demanda (GADELHA; COSTA; MALDONADO, 2012). A base produtiva da saúde[16] é responsável pelo dinamismo econômico que eleva a saúde ao patamar de componente estratégico de desenvolvimento nacional. Este grande sistema de produção e de prestação de serviços, promovido e regulado pelo Estado foi definido por Gadelha (2003) como Complexo Econômico-Industrial da Saúde e é caracterizado, segundo a Figura 1.

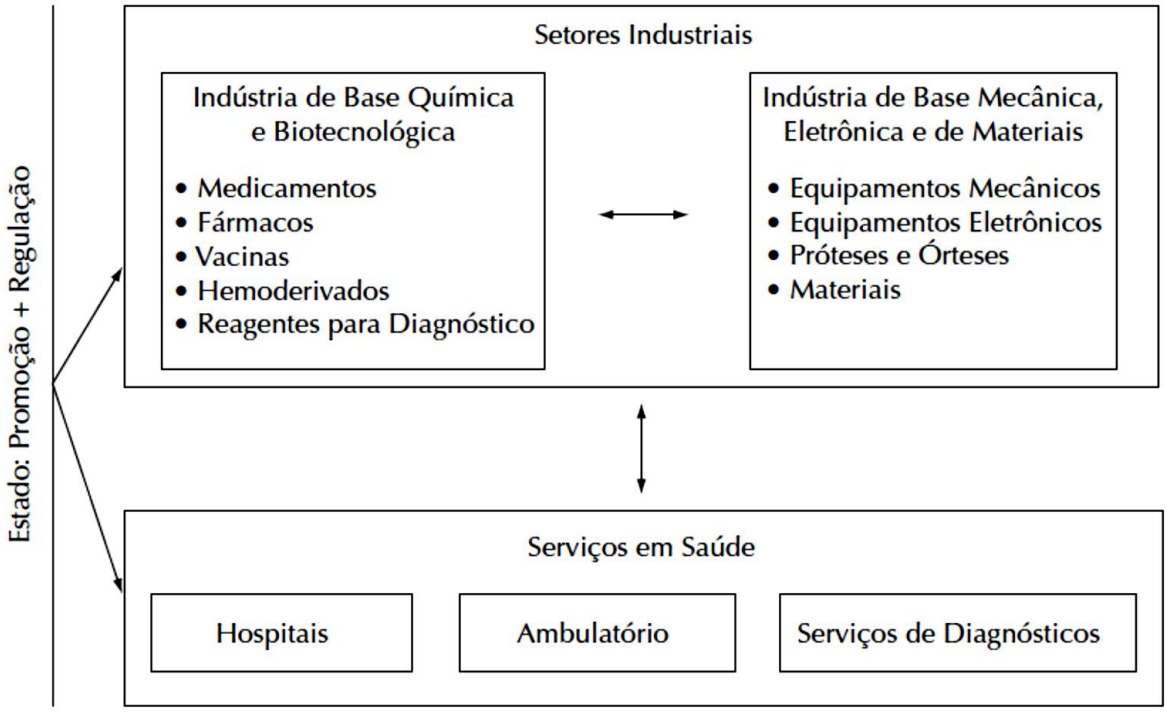

Figura 1. Complexo Econômico-Industrial da Saúde (GADELHA, 2003).

Conforme pode ser observado, há três subsistemas dinâmicos e interdependentes que se apoiam em políticas públicas de promoção e regulação institucionalizadas pelo Estado. Os subsistemas "Indústria de base química e biotecnológica" e "Indústria de base mecânica, eletrônica e de materiais" compõem a base produtiva econômica e industrial, tecnologicamente especializada e inovadora. O subsistema "serviços de saúde" impulsiona os subsistemas industriais por

[16] Base produtiva da saúde – "O conjunto das atividades produtivas e tecnológicas, que mantêm relações intersetoriais de compra e venda de bens e serviços e (ou) de conhecimentos e tecnologias, configura a base produtiva da saúde" (GADELHA, 2003).

demandar produtos que atendam às necessidades e perspectivas sociais garantindo o bem-estar da população (GADELHA, 2003; GADELHA; COSTA; MALDONADO; 2012). Estes substistemas são discutidos na próxima subseção.

Nesse sentido, justifica-se a preocupação com um processo precoce e acelerado de incorporação de tecnologias nos serviços de saúde, ou seja, antes de se consolidar um parque industrial robusto. A pressão imposta pelo avanço tecnológico, da maneira como vem acontecendo, é incompatível com a manutenção de um sistema universal. Assim, urge orientar esse desenvolvimento tecnológico para que tenha um caráter mais equitativo, de modo a reverter a dinâmica vigente de geração de inovação não vinculada às necessidades sociais. A grande questão, nesse contexto, é saber como induzir a taxa de progresso técnico e como definir a sua direção, ou seja, como fazer com que as novas tecnologias sigam rumos socialmente desejáveis e sustentáveis (FIOCRUZ, 2012).

Apesar de existir um parque industrial instalado no país, há riscos para o amplo desenvolvimento do CEIS. Por exemplo, a presença de subfinanciamento caracterizado pela proporção dos gastos públicos em relação aos gastos totais em saúde, girando em torno de 45% (WHO, 2011b). Situação agravada pelas mudanças sociossanitárias, como é o caso do aumento da demanda pelos serviços de saúde. Este aumento da demanda poderia significar oportunidades de crescimento do CEIS, com a criação de novos segmentos de mercado nacionais e internacionais inexplorados. Entretanto, o crescimento da demanda não é acompanhado pela base produtiva nacional de produtos e serviços de saúde, fato que pode comprometer o desempenho do SUS.

Segundo o Grupo de Inovação em Saúde da Fiocruz, outro risco de grande relevância está ligado ao baixo teor tecnológico e valor agregado da produção dos setores industriais da saúde, o que diminui a competitividade brasileira no cenário global, conforme pode ser comprovado pelo crescente déficit de mais de US$ 11 bilhões na balança comercial do CEIS em 2013, conforme os últimos dados do estudo do Grupo de Inovação em Saúde da Fiocruz, a partir de dados do Sistema Aliceweb do Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (MDIC) (METTEN et al, 2015).

É imperioso contornar estes riscos que levam o setor saúde a um ciclo vicioso de dependência, atraso, iniquidade e uma estrutura produtiva pouco dinâmica. Esta problemática pode prejudicar a participação estratégica da saúde na agenda política do desenvolvimento brasileiro, enfraquecendo a base produtiva nacional e, por conseguinte, provocando o aumento dos determinantes sociais da saúde (DSS) que impedem o fortalecimento do SUS.

No intuito de consolidar a saúde como estratégia nacional de desenvolvimento socioeconômico, minimizando tais riscos e reverter o déficit bilionário do CEIS, pode-se elencar algumas ações, dentre as quais se destacam (FIOCRUZ, 2012): 1) A consolidação da CT&I na agenda política e sanitária; 2) O uso estratégico do poder de compra do Estado, como metodologia de desenvolvimento e não apenas de forma racionalmente econômica; 3) A flexibilização e criação de marcos regulatórios sanitários capazes de articular produção, inovação e acesso de maneira virtuosa; 4) A modernização dos laboratórios públicos, por meio de alterações na estrutura de gerenciamento, tendo o Estado como alavanca da inovação e do desenvolvimento da produção brasileira; 5) O equilíbrio entre as empresas nacionais, privadas e públicas, e empresas estrangeiras no mercado nacional. Deve-se substituir a dependência pela cooperação, de modo que o mercado brasileiro não se desnacionalize; 6) A regulação da incorporação tecnológica no sistema de saúde, por meio da convergência de uma agenda de pesquisa com as necessidades coletivas em saúde; 7) Criação de mecanismos legais capazes de estimular a inovação tecnológica, como convém o estabelecimento da Lei nº 11.079, de 30 de dezembro de 2004, ou Lei das Parcerias Público-Privadas (PPPs), que foi decisiva no âmbito da política de assistência farmacêutica transformando a base produtiva nacional de medicamentos e abriu espaço para importantes investimentos que fortaleceram a base nacional de conhecimento em saúde.

Finalmente, do ponto de vista das políticas de desenvolvimento gerais, ressalta-se que o Plano Brasil Maior (BRASIL, 2011) deu continuidade tanto à Política de Desenvolvimento Produtivo (PDP) quanto à Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE) e inseriu o CEIS em seus blocos produtivos setoriais. Esta inserção delineia o CEIS como política pública de reforço e ampliação das vantagens competitivas da indústria nacional de saúde e a coloca como condição essencial ao desempenho futuro tanto da política nacional de saúde quanto da inserção competitiva internacional brasileira.

2.2.1.1. O Subsistema de Base Química e Biotecnológica

Este subsistema pode ser caracterizado pela indústria farmoquímica, (bio)farmacêutica[17], vacinas, hemoderivados e reagentes de diagnóstico. A evolução recente principalmente da indústria farmacêutica nacional pode ser considerada o ponto alto deste subsistema, principalmente pela consolidação do segmento de produção de medicamentos genéricos no decorrer da última década. A Política Nacional de Medicamentos (1998) e a Lei de Genéricos (1999) podem ser considerados os marcos regulatórios[18] decisivos que impulsionaram o aumento significativo da participação de empresas nacionais no mercado farmacêutico e representaram um importante ponto de inflexão na trajetória de crescimento da indústria nacional. A indústria (bio)farmacêutica possui elevado grau de importância estratégica neste subsistema pela sua capacidade de geração de empregos qualificados, renda e capacitação tecnológica para o país (GADELHA et al, 2009).

O crescimento do mercado de medicamentos genéricos, fenômeno também observado nos demais países emergentes, como China e Índia, assumiu um papel importante no cenário mundial da indústria farmacêutica, tradicionalmente dominada pelos países da tríade (EUA, Europa ocidental, Japão). Atualmente, estes países são responsáveis por 87% das vendas mundiais (FRANÇOSO; STRACHMAN, 2013). No caso do Brasil, o crescimento dos genéricos propiciou a alguns laboratórios nacionais, como Cristália, Blau Farmacêutica, Eurofarma, Silvestre Lab e Aché, produzirem medicamentos biológicos e medicamentos biológicos similares ou biossimilares[19] (PADILHA; KROPF; BAETAS, 2009).

Palmeira Filho (2013) observou a evolução da indústria farmacêutica nacional, a partir da indução e financiamento da Finep, Ministério da Saúde e Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES). Em especial, o financiamento do BNDES, através do Profarma[20], no período de 2004 a 2011. O autor pôde identificar o potencial de inovação

---

[17] Indústria (Bio)farmacêutica - Conforme o cenário atual da indústria farmacêutica mundial quanto ao desenvolvimento intensivo de fármacos de rota biotecnológica, também chamados de biofármacos (RADER, 2007), pode-se considerar o que inúmeros autores chamam de 'indústria (bio)farmacêutica'. Neste trabalho, os termos indústria farmacêutica e biofarmacêutica serão indiscriminadamente considerados sinônimos.

[18] Marco regulatório - A existência de um marco regulatório, conforme foi a Lei 9.787/99 que instituiu o medicamento genérico no Brasil, proporcionou o crescimento das empresas farmacêuticas brasileiras que investiram na fabricação de medicamentos genéricos em patamares competitivos, como ocorreu com a Aché ao adquirir a Biosintética em 2005, EMS, Eurofarma e a Medley antes de ser adquirida pelo grupo Sanofi-Aventis, em 2009, por R$ 1,5 bilhões (GADELHA, 2009).

[19] Medicamentos biológicos ou biossimilares – Medicamentos cujos princípios ativos são biofármacos, ou fármacos produzidos por rotas biotecnologias, como as técnicas de rDNA e hibridomas. Por exemplo, as citocinas, fatores de crescimento, hormônios, fatores da cascata de coagulação e enzimas são produzidos pela tecnologia do rDNA e os anticorpos monoclonais produzidos pela tecnologia de hibridomas. Portanto, em sua maioria, os biofármacos são proteínas ou são estruturas muito próximas (polipeptídeos, glicoproteínas, etc) com massa molecular muito grande, estruturalmente mais complexa do que os tradicionais fármacos de pequena massa molecular (KROPF, 2010).

[20] BNDES Profarma – possui as seguintes diretrizes estratégicas: 1) Elevar a competitividade do CEIS; 2) Contribuir para a sustentabilidade do SUS; e 3) Articular a Política Industrial e a Política Nacional de Saúde vigentes (BNDES, 2014).

incremental das empresas do setor, que contribuiu para elevar as chances do *catch up* mesmo de maneira simples. Questões relacionadas a uma histórica falta de alinhamento e arrojo estratégico da indústria nacional frente às oportunidades de médio e longo prazo, bem como riscos provenientes da frágil governança ainda observada em algumas empresas, indicam um processo ainda em construção e, portanto, ainda com grande espaço para a articulação de políticas setoriais nas esferas pública e privada.

Uma análise mais profunda da trajetória recente do subsistema de base química e biotecnológica no Brasil revela importante participação no desenvolvimento nacional, mas também elevada participação no déficit da balança comercial (GADELHA et al, 2009; VARGAS et al, 2012).

Quanto às perspectivas de crescimento do mercado farmacêutico brasileiro, cabe ainda destacar dois fatores que podem contribuir para a configuração de um cenário de ruptura pautado pela consolidação do Sistema Nacional de Inovação em Saúde (SNIS), na medida em que contribuem para a trajetória de crescimento do CEIS (GADELHA et al, 2009; VARGAS et al, 2012).

O primeiro fator está relacionado com o fim da vigência de patentes[21] para um volume crescente de medicamentos, que tem se constituído numa janela de oportunidade importante para empresas farmacêuticas nacionais. Entretanto, embora ainda represente um momento propício para empresas farmacêuticas nacionais, a estratégia de crescimento através da comercialização de medicamentos genéricos já enfrenta limitações na medida em que foi assimilada pelas grandes multinacionais farmacêuticas que passaram a investir no lançamento de seus próprios genéricos antes mesmo do vencimento da patente de seus medicamentos de marca.

O segundo fator importante para a perspectiva de crescimento do mercado farmacêutico brasileiro é o próprio dinamismo do crescimento dos mercados emergentes, entre os quais, como foi demonstrado, inclui-se o brasileiro.

A experiência proveniente da indústria farmacêutica brasileira, sobretudo com o advento dos medicamentos genéricos, serve de exemplo do fortalecimento das empresas nacionais a partir da criação de um marco regulatório (KROPF, 2010).

[21] Patentes – dispositivo legal que confere ao seu titular o direito de impedir terceiro, sem o seu consentimento, de produzir, usar, comercializar ou importar produto objeto de patente e/ou produto/processo obtido diretamente de processo patenteado. Possui duração de 20 anos, a partir da data de depósito do pedido e os seus direitos são territoriais, ou seja, com validade somente no país de depósito do pedido da patente (GUERRANTE, 2001).

2.2.1.2. Subsistema de Base Mecânica, Eletrônica e de Materiais

O dinamismo deste subsistema pode ser constatado pelo crescimento de 37% no número de empresas da indústria de equipamento e materiais médico-hospitalares e odontológicos no período de 1999 a 2009 e de 307% nas vendas nominais no mesmo período, o que, descontada a inflação, representa uma evolução real de 114,3% (IEMI, 2010).

O segmento industrial de órteses e próteses apresenta estrutura bastante segmentada, com predominância de empresas de porte médio, com 62% do total da indústria, especializadas, em sua maioria, nos segmentos de baixa e média densidade tecnológica (FIOCRUZ, 2012). Em sua grande maioria, estas empresas não possuem capacitações tecnológicas e gerenciais suficientes para se manterem competitivas. Motivo que explica o afastamento da indústria da fronteira tecnológica mesmo considerando sua evolução recente.

A fragilidade da indústria nacional de equipamentos está ligada a dois indicadores: 1) a relação de gastos com P&D sobre as suas vendas que, embora acima da média nacional, encontra-se distante da realidade verificada em âmbito mundial; e 2) o crescente déficit da balança comercial, sinalizando a dependência brasileira em importações de produtos de maior complexidade tecnológica.

No entanto, em 2012, a situação econômica do país era favorável em função de suas taxas de crescimento associada à ampliação do SUS e à extensão da cobertura das redes assistenciais, pauta cenários oportunos para este mercado. Em linhas gerais, a baixa densidade tecnológica e as fragilidades apontadas podem representar barreiras importantes ao fortalecimento da indústria nacional.

Diante dos avanços percebidos e da criação de incentivos para o desenvolvimento desta indústria, como, por exemplo, a ampliação do crédito para aquisição de equipamentos e o lançamento do Plano de Aceleração do Crescimento (PAC) Saúde, este cenário promissor vem atraindo a atenção das grandes multinacionais produtoras de dispositivos médicos. A Siemens foi a primeira a instalar uma fábrica de raios X no Brasil; a GE inaugurou em 2010 sua fábrica de aparelhos de raios X e de mamografia em Contagem, Minas Gerais; e a Toshiba, por sua vez, ainda avalia o mercado (FIOCRUZ, 2012). Os investimentos externos na indústria apresentaram um crescimento de 435% de 2003 a 2006, tendo a indústria de equipamentos propriamente dita respondido por mais de 80% desses recursos, em detrimento da indústria de materiais. Os Países Baixos, Suíça, Espanha, Suécia e EUA responderam por 87% desses recursos (LEÃO; OLIVEIRA; ALBORNOZ, 2008).

As aquisições realizadas pelas grandes multinacionais também representam um ponto de destaque. Em 2006, a 3M adquiriu a divisão de segurança da POMP Produtos Hospitalares e Segurança do Trabalho Ltda, fornecedora de produtos para a proteção individual do trabalhador, o que reforça a posição da adquirente no mercado hospitalar nacional (GELLERMANN; LEONARDO, 2006). Em 2007, a Philips adquiriu a VMI, empresa que tinha forte presença no mercado de raios X e nos segmentos de cateterismos, mamografia e ultrassonografia e, em 2008, adquiriu a Dixtal, o maior fabricante brasileiro de monitores de leitos de hospital e aparelhos médicos para respiração e anestesia. Em 2010, a empresa adquiriu a Tecso, empresa focada em radiologia, visando fortalecer sua posição competitiva na indústria. Também em 2010, a Philips adquiriu a Wheb Sistemas, empresa especializada em sistema de gestão hospitalar. Essas aquisições sinalizam o novo modelo de negócios no país, que deixa de se voltar exclusivamente para a comercialização de equipamentos e passa a visar à oferta de projetos integrados (FIOCRUZ, 2012).

Outra tendência que tem sido observada é a crescente incorporação das tecnologias de informação e comunicação (TIC). Em busca de redução de custos, rapidez no atendimento e aumento da qualidade do diagnóstico, os grandes hospitais e instituições médicas têm investido em programas e sistemas de informação.

A busca por vantagens competitivas específicas — melhor adaptação do produto à demanda local, melhor qualidade, custos mais baixos aos clientes, capacidade de atendimento às exigências dos consumidores, entre outros aspectos — de alguns *players* internacionais no mercado brasileiro, a exemplo da Siemens, GE e Philips, deverá induzir, no âmbito da mútua interdependência oligopolista, movimentos similares de outros competidores mundiais (FIOCRUZ, 2012).

A entrada de subsidiárias de grandes multinacionais na fabricação de produtos que não possuem correspondente nacional pode representar uma oportunidade de substituição de importações e, concomitantemente, um adensamento do perfil tecnológico e industrial da indústria nacional. Caso exista um movimento que concretize a absorção de conhecimento ou aumento da capacitação tecnológica por parte das empresas brasileiras, há possibilidades de minimizar a distância da fronteira tecnológica internacional.

A parcela dinâmica da indústria, em termos das taxas de crescimento e da inovação, adesão às práticas regulatórias, atendimento da demanda interna, exportações sustentáveis e maior conteúdo tecnológico relativo, se situa nos segmentos de equipamentos médico-hospitalares, próteses e implantes odontológicos. Tais segmentos representam os nichos de mercado para um

pleno desenvolvimento competitivo da indústria nacional. Impõe-se, entretanto, a definição e implementação de políticas públicas de promoção de estratégias de especialização em conjunção com o uso do poder de compra do Estado.

Neste cenário, destacam-se os nanomateriais como tecnologias presentes em novos dispositivos médicos, que combinam características mecânicas, funcionais, biológicas, farmacêuticas ou mesmo terapêuticas dos materiais. Por exemplo, prevê-se o desenvolvimento de polímeros com memória — materiais se transformam em uma forma predeterminada quando ativados por luz, calor ou campo magnético e podem ser implantados e ativados em qualquer lugar no corpo humano. A primeira dessas tecnologias aparecerá na forma de autossuturas e aparelhos ortodônticos que se ajustam rapidamente. O desenvolvimento de pinos de titânio para osseointegração é outra área promissora. Inicialmente utilizada em implantes odontológicos, a técnica começou a ser usada em próteses craniomaxilofaciais e há indicações de que o seu grande potencial de aplicação está na utilização de parafusos de titânio em próteses ortopédicas (MARTINS, 2008).

Destacam-se as seguintes tendências para a indústria de equipamentos e materiais médico-hospitalares e odontológicos (FIOCRUZ, 2012):

a) Consolidação do Brasil como principal polo da indústria de equipamentos e materiais na América Latina.

b) Especialização competitiva de empresas brasileiras em determinados nichos de mercado (equipamentos médico-hospitalares, odontológico e implantes e próteses, por exemplo), apesar da crescente presença de empresas multinacionais na economia nacional.

c) Aumento da participação de empresas nacionais em determinados nichos de mercado associado, quer com a progressiva consolidação patrimonial de empresas nacionais, quer com a adoção de novos modelos de gestão.

d) Expansão da capacidade produtiva associada com aumento na escala de produção e diversificação em produtos de maior valor agregado.

e) Ampliação e diversificação das exportações brasileiras.

f) Redução no déficit na balança comercial do subsistema de base mecânica, eletrônica e de materiais.

g) Mudança significativa no padrão de esforço inovativo da indústria de equipamentos e materiais nacional associada ao aumento nos dispêndios privados em pesquisa e desenvolvimento.

h) Desenvolvimento tecnológico e industrial/capacitação inovativa de equipamentos e materiais prioritários no âmbito do SUS.

i) Desenvolvimentos tecnológicos em: (1) tecnologias mais efetivas e rápidas; (2) tecnologias que favoreçam o diagnóstico precoce; (3) crescente incorporação das TICs e desenvolvimento de equipamentos dotados de conectividade; (4) equipamentos dotados de portabilidade, conectividade e segurança; (5) equipamentos menos invasivos e cuja tônica seja a convergência tecnológica.

No que se refere à identificação de equipamentos prioritários do ponto de vista do desenvolvimento nacional, destacam-se exemplos de equipamentos para os quais é preciso construir competências, quais sejam:

a) Chips dedicados à indústria de equipamentos hospitalares, que podem ser utilizados em inúmeros equipamentos eletromédicos.

b) Hemodialisadores: filtros utilizados em hemodiálise.

c) Artigos e instrumentos cirúrgicos (instrumental) fabricados com plásticos de engenharia, e não pelo método tradicional de indústrias metalúrgicas.

d) Equipamentos automatizados para diagnóstico.

e) Imagens médicas: receptores, aparelhos de ultrassonografia, radiologia digital.

f) <u>Tecnologia de materiais.</u>

Essa aposta leva em conta tanto o perfil tecnológico e industrial atual das empresas que compõem a indústria de equipamentos e materiais médico-hospitalares e odontológicos no Brasil como o caráter cumulativo do aprendizado, isto é, o aspecto *path dependent* das trajetórias tecnológicas. Leva também em consideração que as iniciativas governamentais de apoio ao seu desenvolvimento, desenhadas a partir de agora, gerarão frutos efetivos a longo prazo. É justamente a promoção da adoção de trajetórias tecnológicas cada vez mais densas por parte das empresas que as conduzirá à construção de vantagens competitivas em determinados nichos de mercado, em um futuro desejável a longo prazo.

Cabe considerar a relevância deste subsistema e dos seus atores quanto à necessidade de estimular modelos de desenvolvimento e inovação baseados em novos equipamentos para o subsistema de serviços de saúde. Se determinadas tecnologias de saúde possuem elevada densidade tecnológica, o SNIS deve articular-se para estrategicamente absorver os conhecimentos ao ponto de criar as oportunidades para que o país possa reproduzir e desenvolver estes produtos, como convém ao caso das novas próteses ortopédicas. O desenvolvimento destas novas tecnologias de saúde é capaz de revolucionar a medicina ortopédica ao aliar a ciência dos materiais à engenharia de tecidos e a medicina regenerativa de uma forma já existente, mas ainda não consolidada, mesmo no cenário mundial. São novas possibilidades para mudar profundamente a prática médica, oferecendo melhores custos no tratamento efetivo e melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

Neste sentido, considerando a experiência da indústria farmacêutica brasileira, que obteve crescimento em torno da criação de um marco regulatório para produção de genéricos, ainda há uma deficiência na conceituação ou definição legal das Órteses[22], Próteses e Materiais Especiais (OPME). Fato que implica em atraso para o segmento de próteses ortopédicas no Brasil, já que prevalece o disposto na Lei 5991/1973, sobre o comércio de produtos sujeitos à vigilância sanitária, que enquadra as próteses como correlato[23] (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

As próteses são registradas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) através de uma legislação não-específica que é a Resolução RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001, que dispõe sobre o registro de produtos correlatos. De acordo com a RDC, a classificação atual utilizada pela ANVISA é que as próteses são produtos médicos implantáveis: "qualquer produto médico projetado para ser totalmente introduzido no corpo humano ou para substituir uma superfície epitelial ou ocular, por meio de intervenção cirúrgica, e destinado a permanecer no local após a intervenção. Também é considerado um produto médico implantável, qualquer produto médico destinado a ser parcialmente introduzido no corpo humano através de intervenção cirúrgica e permanecer após esta intervenção por longo prazo" (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

A existência de um marco legal frágil com definições gerais ou inespecíficas pode se tornar uma barreira ao desenvolvimento de novas indústrias, como aconteceu com os medicamentos biológicos similares (KROPF, 2010). Novamente a questão legal pode se tornar um empecilho

[22] Órteses - Dispositivos que favorecem o posicionamento mais adequado do aparelho locomotor (BRASIL, 2008). Ex.: palmilhas ortopédicas, joelheiras, cotoveleiras, entre outros.
[23] Correlato - substância, produto, aparelho ou acessório, cujo uso ou a aplicação esteja ligado à defesa e proteção da saúde individual ou coletiva, à higiene pessoal ou de ambientes, ou a fins diagnósticos e analíticos, os cosméticos e perfumes, e, ainda, os produtos dietéticos, óticos, de acústica médica, odontológicos e veterinários.

para a criação de uma sólida indústria de próteses ortopédicas ao generalizar produtos específicos com definições abrangentes.

2.2.1.3. Subsistema de Serviços em Saúde

O subsistema de serviços é responsável por maior peso econômico no CEIS. Tal fato está interligado ao seu importante papel no SNIS, principalmente no que diz respeito à demanda dos produtos dos outros subsistemas e por ser responsável pela parcela significativa da geração de empregos diretos e indiretos no país.

Neste sentido, os serviços de saúde assumem um papel estratégico diante dos desafios de promoção e manutenção da saúde e da necessidade de otimização dos custos inerentes ao processo. Além disso, é responsável pelo dinamismo do CEIS ao conferir um caráter sistêmico, tendo em vista sua função de consumidor e demandante de tecnologias de saúde.

Assim, é correto afirmar a importância do SUS voltar-se para as áreas de CT&I, a fim de reduzir o impacto dos custos dos serviços de saúde, uma vez que o segmento é influenciado pela inovação e produção, como se observa pela crescente interdependência entre nanotecnologia, biotecnologia, genômica, medicina regenerativa e tecnologia da informação e comunicação e os formatos de prestação de serviços e organização dos sistemas de saúde.

As próteses ortopédicas pertencem ao grupo 8 de produtos estratégicos definidos na Portaria do Ministério da Saúde nº 2.531, de 12/11/2014. Enquanto os níveis de atenção à saúde no âmbito SUS, as próteses ortopédicas estão vinculadas à assistência de média[24] e alta complexidade[25].

2.3. Mercado de Próteses Ortopédicas no Brasil

As dez maiores empresas fabricantes de próteses ortopédicas no mundo e suas respectivas participações no mercado são: 1) a norte-americana Zimmer (23%), 2) a norte-americana DePuy Synthes (20%), 3) a norte-americana Stryker (20%), 4) a norte-americana Biomet[26]

[24] Média complexidade - Compõe-se por ações e serviços que visam a atender aos principais problemas de saúde e agravos da população, cuja prática clínica demande disponibilidade de profissionais especializados e o uso de recursos tecnológicos de apoio diagnóstico e terapêutico. A atenção média foi instituída pelo Decreto nº 4.726 de 2003, que aprovou a estrutura regimental do Ministério da Saúde. Suas atribuições estão descritas no Artigo 12 da proposta de regimento interno da Secretaria de Assistência à Saúde. Entre os grupos que compõem os procedimentos de média complexidade estão as próteses e órteses (BRASIl, 2005c).

[25] Alta complexidade - Conjunto de procedimentos que, no contexto do SUS, envolve alta tecnologia e alto custo, objetivando propiciar à população acesso a serviços qualificados, integrando-os aos demais níveis de atenção à Saúde (atenção básica e de média complexidade). Entre as principais áreas que compõem a alta complexidade do SUS, e que estão organizadas em "redes" encontram-se assistência em traumatologia e ortopedia (BRASIl, 2005c).

[26] Biomet - A Zimmer e a Biomet anunciaram fusão das marcas em abril de 2014 (ZIMMER BIOMET, 2015)

(12%), 5) a britânica Smith&Nephew (11%), 6) a norte-americana Wright Medical (2%), 7) a norte-americana Tornier (2%), 8) a alemã Aescuslap[27] (2%), 9) a norte-americana Exactech (1%), e 10) a alemã Mathys (1%). As participações de mercado de outras empresas correspondem a 6% (ORTHOWORLD, 2013).

No Brasil, as grandes empresas globais convivem com pequenas e médias empresas nacionais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Em sua maioria, as empresas fabricantes nacionais de próteses[28] estão concentradas no Estado de São Paulo. Suas atividades dividem-se entre os seguintes segmentos de implantação: artroplastia; craniomaxilo; coluna e traumatologia. Segundo a Associação Brasileira da Indústria de Artigos e Equipamentos Médicos, Odontológicos, Hospitalares e de Laboratórios (ABIMO), as empresas nacionais não têm sido capazes de atender à demanda, sendo o mercado nacional atendido em grande parte por importações. Em 2013, o Brasil apresentou um déficit comercial em órteses e próteses de US$ 588 milhões (MALDONADO, 2015).

O mercado nacional de implantes ortopédicos é extremamente concentrado, onde as sete maiores empresas em 2010 detinham 60% de *market share* − as norte-americanas B.Braun/Aesculap (13,9%), Medtronic (10,5%), Stryker (10,2%), Synthes (6,9%), a brasileira MDT (6,7%), a norte-americana Depuy (6,4%) e a brasileira Baumer (6%) (MALDONADO, 2015).

Em 2012, este mercado nacional era avaliado em R$1,1 bilhão. No mesmo ano, os gastos do SUS com procedimentos cirúrgicos ortopédicos superaram cerca de R$ 575 milhões, correspondendo a R$ 146 milhões voltados para órteses e próteses ortopédicas. Somente os procedimentos de artroplastia de quadril e joelho foram responsáveis por cerca 17 mil internações, gerando um gasto total com esses procedimentos cirúrgicos de cerca de R$ 65 milhões, tendo sido aproximadamente R$ 38 milhões relativos à compra de próteses (CGEE, 2010). Não há dados recentes sobre os gastos do SUS com próteses ortopédicas e procedimentos cirúrgicos.

A demanda por implantes de quadril e joelho, o maior setor de produtos ortopédicos, tem expectativa de rápido crescimento (CGEE, 2010). As projeções econômicas indicam um crescimento médio esperado de 15% para os próximos anos, considerando o envelhecimento da população brasileira associado ao estilo de vida ativo e aumento dos acidentes traumáticos,

[27] Aesculap – divisão de equipamentos cirúrgicos da B.Braun.
[28] Fabricantes nacionais de próteses - São exemplos de fabricantes de próteses: Hexagon, Metabio, Ortosíntese, Osteomed e a Prosíntese. Atuam no segmento coluna, joelho, ombro, quadril e trauma. A Metabio atua também no segmento crânio-maxilo (MALDONADO, 2015).

fato que sugere a necessidade de ampliação de cobertura do SUS (CGEE, 2010; MALDONADO 2015).

O CGEE realizou um estudo prospectivo para o ano de 2022 sobre as perspectivas e prioridades de PD&I em Materiais Avançados para a saúde médico-odontológica, considerando as diretrizes do Ministério de Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI). Neste estudo, dois tópicos relacionados a ortopedia foram considerados relevantes (escala de 1-5, sendo 5 muito relevante): a nanotecnologia aplicada ao tratamento de doenças crônico-degenerativas e engenharia de superfícies aplicada aos biomateriais, que obteve nível de relevância 4,3 e as próteses de quadril e placas/parafusos reabsorvíveis, com nível 3,9 (CGEE, 2010).

O mercado brasileiro de importações e exportações de próteses foi avaliado segundo o Sistema de Análise das Informações de Comércio Exterior via Internet, denominado AliceWeb, da Secretaria de Comércio Exterior (SECEX), do Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (MDIC). No período de 2002 a 2014, utilizando o Sistema Harmonizado (SH): 902131 – próteses articulares – conforme sua representação gráfica na Figura 2. O sistema Aliceweb não reportou dados de exportação e importação para os anos de 2000 e 2001.

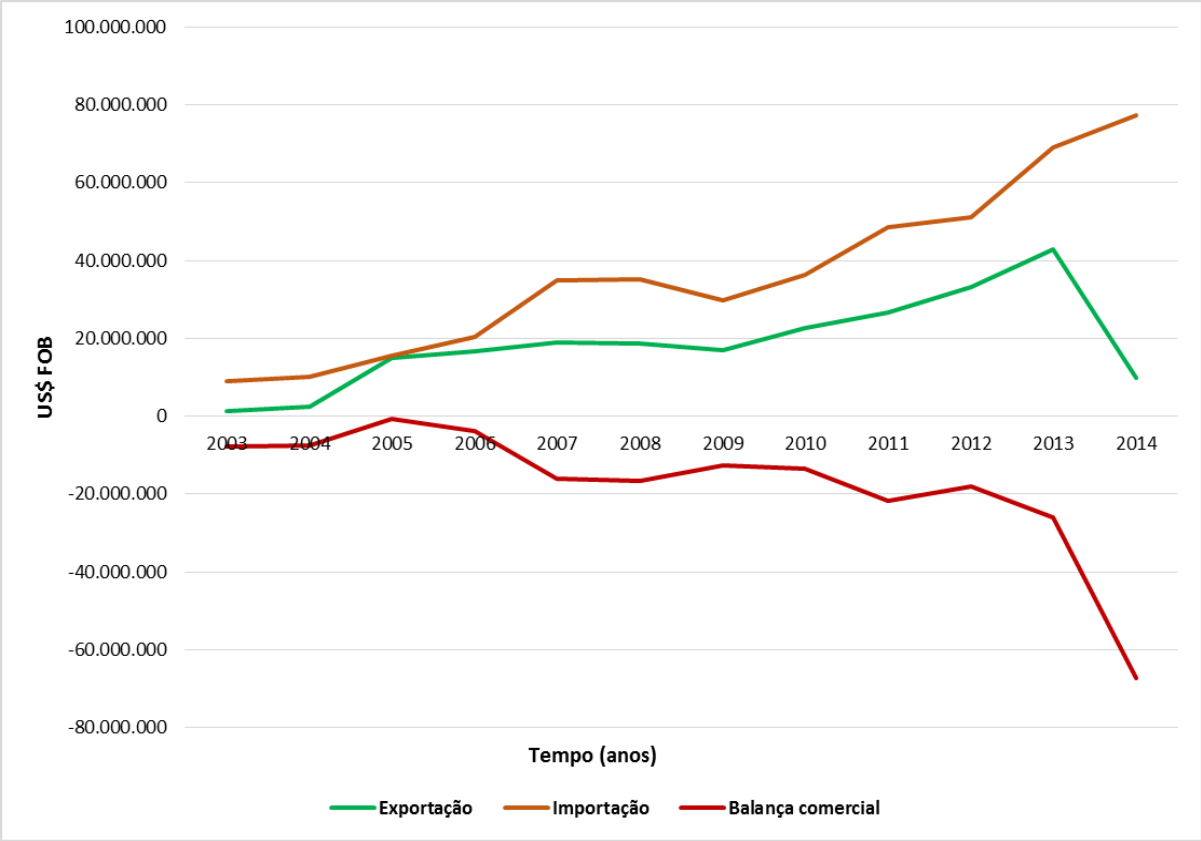

Figura 2. Representação gráfica da balança comercial brasileira de próteses articulares. Elaborado a partir das pesquisas no Sistema Aliceweb (MDIC, 2015).

O déficit total da balança comercial em todo o período foi de US$ 218.212.045 FOB[29]. Ressalta-se que apenas as próteses como produtos finais foram pesquisadas (MDIC, 2015). Das importações totais para o período pesquisado, no valor de US$ 445.394.547 FOB, cerca de 55% foram exclusivamente dos Estados Unidos e 10% da Alemanha.

O déficit brasileiro em próteses articulares está em franco crescimento. Após um período de alta na exportação de próteses articulares nacionais, no período de 2002 a 2013, há uma queda abrupta no ano de 2014, que pode ser reflexo da crise econômica brasileira iniciada neste ano e que influenciou negativamente a exportação. No entanto, este fenômeno pode estar relacionado

[29] FOB – *Free on board*. Neste tipo de frete, o vendedor encerra suas obrigações quando a mercadoria transpõe a amurada do navio (*ship's rail*) no porto de embarque indicado e, a partir daquele momento, o comprador assume todas as responsabilidades quanto a perdas e danos. A entrega se consuma a bordo do navio designado pelo comprador, quando todas as despesas passam a correr por conta do comprador. O vendedor é o responsável pelo desembaraço da mercadoria para exportação. Este termo pode ser utilizado exclusivamente no transporte aquaviário (marítimo, fluvial ou lacustre).
Disponível em http://www.aprendendoaexportar.gov.br/sitio/paginas/comExportar/pp_fob.html, acesso em 09/04/2014)

a uma diminuição geral da exportação e importação nos países desenvolvidos e, principalmente, nos países em desenvolvimento (WTO, 2014).

A retomada do crescimento é fundamental para que o Brasil possa reduzir este déficit, que permanecia abaixo de US$ 20 milhões FOB até 2012. Transformar este déficit em superávit é uma trajetória longa e crítica diante do horizonte desvantajoso de transição demográfica de 2030, da necessidade permanente de garantia a um melhor acesso às tecnologias de saúde, como as próteses ortopédicas, e as incertezas de um atendimento universal de qualifidade do SUS pós-2030.

3. PRÓTESES ORTOPÉDICAS

O objetivo deste capítulo é apresentar a base de discussão do objeto da tese. O capítulo inicia a partir de uma revisão da osteologia para indicar os motivos do uso, apontando os avanços da ciência dos materiais, que recentemente tem sido influenciada pela nanotecnologia, biotecnologia, engenharia de tecidos e medicina regenerativa. Finalmente, ele correlaciona as principais deficiências das próteses convencionais com as potencialidades das novas próteses ortopédicas apresentando as bases da convergência tecnológica entre nanotecnologia e biotecnologia.

3.1. Biomateriais e a Medicina Regenerativa na Ortopedia

A osteologia, em sentido etimológico, é o estudo dos ossos pela sua importante ação na proteção das partes moles do corpo, conformação e sustentação do corpo, como sistema de alavanca, na produção de células sanguíneas e por ser depósito de íons cálcio e fósforo. O corpo humano de um indivíduo adulto é composto por 206 ossos[30]. A artrologia é o campo da anatomia que estuda as articulações ou junturas, responsáveis pela união entre os ossos na constituição do esqueleto (DANGELO; FATTINI, 1998).

Em síntese, o osso humano é um material natural composto por duas fases, uma fase inorgânica entre 50% a 60% de minerais e uma fase orgânica composta pela matriz extracelular que representa 30% a 40% do tecido ósseo, adicionalmente possui cerca de 10% de água. O osso se organiza internamente em células e um material intercelular calcificado, a matriz óssea. O tecido ósseo serve de reservatório de íons de cálcio estando envolvido no metabolismo de cálcio e formação celular. Ossos e os dentes contêm cerca de 99% do cálcio do corpo e 85% do fósforo. Este componente inorgânico do osso encontra-se majoritariamente em forma de cristais de hidroxiapatita. A parte orgânica da matriz é formada por fibras colágenas tipo 1[31] (95%) e por substância fundamental amorfa que contém glicoproteínas.

A constituição orgânica do osso também possui tecido vivo, cerca de 15% da matriz orgânica contém células que incluem: 1) *osteoblastos*, ou células osteoprogenitoras, dispõem sempre na superfície da matriz óssea, e tem a função de sintetizar a parte orgânica (colágeno e glicoproteínas) da matriz óssea; 2) *osteócitos*, células achatadas na superfície do osso chamadas de células de revestimento, são originadas do envolvimento dos osteoblastos pela matriz de

[30] Este número pode variar devido a critérios de contagem, fatores individuais e fatores etários (DANGELO, FATTINI, 1998).
[31] Matriz colágena tipo 1 - proteína fibrosa de grandes dimensões com sequências de aminoácidos repetitivas formadas em estrutura de tripla hélice.

onde partem canalículos osteocondutores de nutrientes; 3) *osteoclastos*, células gigantes e móveis, responsáveis pela reabsorção do tecido ósseo, participando dos processos de remodelação óssea.

A partir das fibras colágenas, estas células organizam-se em lamelas, que podem ficar paralelas umas às outras, ou se dispõem em camadas concêntricas em torno de canais com vasos, formando os Sistemas de *Havers.* Cada sistema de *Havers* é constituído por um cilindro longo no qual no centro, existe um canal que é o canal de *Havers*, que constituem vasos, nervos e tecido conjuntivo frouxo. Estes canais se comunicam entre si através de canais transversais ou oblíquos, os canais de *Volkmann* (GUYTON, 1984).

A associação de hidroxiapatita com as fibras colágenas é responsável pelo comportamento mecânico do osso, além de conferir dureza, rigidez e a resistência características.

Macroscopicamente o osso de um esqueleto completamente desenvolvido, consiste em 80% de osso cortical (ou compacto) e 20% de osso esponjoso (trabecular). O osso compacto distingue-se do osso trabecular pela orientação espacial dos seus componentes minerais e orgânicos, pelas posições características no esqueleto, sendo muito mais denso que o osso trabecular.

Portanto, o osso é um sistema vivo com inúmeras funções, além de propiciar uma estrutura sobre a qual a musculatura pode funcionar. O esqueleto protege os órgãos vitais e abriga a medula óssea, essencial na produção de células do sistema hematopoiético e imune (DENNY; BUTTERWORTH, 2006). A sua função metabólica primária é servir como depósito e promover a reciclagem principalmente do cálcio, que é necessário para a condução nervosa, contração muscular, formação do coágulo e secreção celular (CASTANIA, 2002). O tecido ósseo é o único capaz de reparar sem deixar cicatriz, além de viver em constante processo de remodelação (SALGADO et al, 2004).

Segundo Nordin e Frankel (1989), todos os ossos são revestidos em suas superfícies externas e internas por densas membranas conjuntivas, o periósteo e o endósteo, respectivamente. O revestimento das superfícies ósseas é essencial para a manutenção do tecido, pois áreas de reabsorção óssea aparecem nos locais que perderam o revestimento conjuntivo ou a camada de osteoblastos. As células do periósteo, que morfologicamente são fibroblastos, transformam-se muito facilmente em osteoblastos e têm importante papel no crescimento dos ossos e na reparação das fraturas.

A regeneração óssea é requerida em muitas condições ortopédicas, principalmente nos casos de defeitos provocados por fraturas, não-uniões e nos casos de perda óssea devidos a neoplasias ou

processos infecciosos, afetando significativamente a qualidade de vida dos seus portadores. Em muitos casos, o tratamento requer o uso de implantes ósseos, sendo dessa forma os biomateriais alvo de pesquisas constantes. A evolução tecnológica dos biomateriais é relativamente recente, sendo possível dividi-la em 3 gerações: 1) primeira geração de biomateriais - implantes ósseos (primeira articulação artificial do quadril desenvolvida em 1961); 2) segunda geração de biomateriais - dispositivos bioativos[32] (iniciou-se nos anos 1970); 3) terceira geração – da engenharia de tecidos (1987) e medicina regenerativa até a atualidade (MATSUI, 2007). Esta geração tem se destacado como importante área de pesquisa, desenvolvimento e inovação em saúde. Os avanços a partir de tecnologias portadoras de futuro, como a biotecnologia e a nanotecnologia, estão cada vez mais presentes nas pesquisas científicas e patenteamento de novas próteses ortopédicas.

Os biomateriais utilizados na ortopedia auxiliam o reparo ósseo e devem apresentar biocompatibilidade, previsibilidade, aplicação sem riscos transoperatórios e ínfimas sequelas pós-cirúrgicas, além da boa adaptação relacionada ao paciente, entre outros (TEIXEIRA, 2001; ZAMBUZZI; NEVES; OLIVEIRA, 2005).

A reparação da fratura é um processo biológico que ocorre após a ruptura do osso e/ou da cartilagem, que restaura a continuidade tecidual necessária à sua função (JONHSON, 2008). Assim, a união óssea pode ocorrer por meio de dois mecanismos diferentes de reparo: consolidação direta ou reconstrução osteonal e consolidação indireta. O que define se vai ocorrer o primeiro ou o segundo tipo de cicatrização é a quantidade de movimentação no foco da fratura, a qual vai variar com o método de estabilização utilizado (HULSE; HYMAN, 2007). A reconstrução osteonal ocorre com o alinhamento anatômico das extremidades da fratura e com estabilidade absoluta, podendo ocorrer de dois modos: consolidação por contato, que ocorre nas zonas de contato ósseo cortical e é caracterizada pela modelagem osteonal por meio do plano de fratura, não existindo espaço entre os segmentos ósseos; e consolidação lacunar, que ocorre quando o espaço entre as extremidades ósseas é inferior a 1 mm, existindo pequenas lacunas que serão preenchidas por tecido fibroso que posteriormente será transformado em osso (HULSE; HYMAN, 2007). A consolidação óssea indireta ocorre em um ambiente mecanicamente instável, que propicia a movimentação dos segmentos ósseos (JONHSON, 2008). Neste tipo de consolidação um calo ósseo é formado inicialmente, sendo basicamente constituído por cartilagem, que mais tarde sofrerá calcificação, ocorrendo uma combinação

[32] Dispositivos bioativos – ou biomateriais, são dispositivos que contém atividade biológica ou capacidade de interagir biologicamente com tecidos. O conceito de "bio" não deve ser confundido, como em biologia e biotecnologia, pois diferem quanto a definição, rotas de desenvolvimento e produtos obtidos.

entre os processos de ossificação intramembranosa e endocondral. A calcificação da cartilagem do calo da fratura ocorre por um mecanismo similar ao que ocorre na placa de crescimento (SCHENK, 2003). As técnicas biológicas de estabilização de fraturas enfatizam a manipulação mínima do ambiente da fratura para preservar os mediadores inflamatórios que irão estimular a angiogênese [33], a reabsorção óssea pelos osteoclastos e a proliferação de células osteoprogenitoras (JONHSON, 2008).

Todos estes mecanismos fisiológicos possuem um papel específico importantíssimo, sobretudo, diante de condições fisiopatológicas (fraturas osteoporóticas e não-osteoporóticas, fraturas por danos variados, osteoartrose, infecções, entre outras, como descrito anteriormente). Com o agravamento destas condições, a substituição óssea pode se tornar a última opção disponível para regenerar o tecido ósseo. Geralmente, a substituição óssea pode ser realizada a partir de: 1) enxertos ósseos do próprio paciente, apresentando os melhores resultados clínicos por diminuir respostas imunogênicas (resposta imunológica que enxergaria o enxerto como corpo estranho, passível de rejeição). Entretanto, esta alternativa é desvantajosa, visto os custos adicionais relacionados à cirurgia, dor no ato da coleta e somente amostras muito pequenas são obtidas; 2) de enxertos ósseo de doadores falecidos, que resolveria a questão da quantidade do material, no entanto, tendem aumentar o risco de transmissão de doenças por infecção e presença de resposta imunogênica considerável. Além disso, os ossos não seriam viáveis por não possuírem osteoblastos vivos e de substitutos sintéticos; e 3) substitutos ósseos sintéticos, os mais utilizados e aceitos na medicina moderna (CAMPANA et al, 2014).

Alguns substitutos ósseos sintéticos não deixam de ser um corpo estranho, quando implantados no corpo humano. Mesmo os modernos implantes ortopédicos, usados atualmente, podem sofrer desgaste com o tempo de uso liberando debris[34] que levarão a uma resposta imunogênica, ocasionado perda óssea por osteólise[35]. Outro problema importante é o baixo crescimento ósseo no local do implante que, associado com a falta de adesão do implante ao tecido, acarreta novas fraturas. Por conseguinte, a necessidade de novo procedimento cirúrgico para implantar nova prótese é a única alternativa para solução destes casos.

Segundo Rodriguéz e colaboradores (2004), a prótese ideal deve ser osteogênica (produção de tecido ósseo), osteoindutora (estimulam a diferenciação das células pluripotentes em células ósseas), osteocondutora (permitem a migração do tecido ósseo sobre o biomaterial na interface

[33] Angiogênese – desenvolvimento de novos vasos em tecidos.
[34] Debris – resíduos ou micro-partículas de desgaste do biomaterial.
[35] Osteólise – lise ou quebra do tecido ósseo por reabsorção dos osteoclastos. A perda óssea leva à perda da fixação ideal das próteses. Em alguns casos a prótese necessita ser trocada.

tecido-material), biocompatível (capacidade de prevenir reações inflamatórias e imunogênicas), biodegradável/bioabsorvível (capacidade do material ser substituído pelo crescimento ósseo), capaz de prover suporte estrutural, de fácil uso clínico e custo-efetivo.

Assim, os diferentes biomateriais podem ser classificados, conforme suas propriedades 1) *osseocondutoras* (biomateriais poliméricos, cerâmicas de sulfato e fosfato de cálcio); 2) *osseoindutoras* (biomateriais originados de terapia genética e engenharia de tecidos, que induzem a diferenciação celular de células-tronco em células osteogênicas); 3) *osteogênicas* (biomateriais que contém aspirados de medula óssea); 4) *combinados* (biomateriais com mais de uma destas propriedades, como por exemplo, os compósitos[36]) (RODRIGUÉZ et.al., 20104).

Por exemplo, há um histórico de reações de hipersensibilidade em pacientes que utilizam próteses metálicas (titânio-alumínio-vanádio, cobalto-cromo e cobalto-cromo-molibdênio) em artroplastias totais de joelho, o que acarreta a falha no implante, risco de osteólise, entre outras reações prejudiciais ao tratamento (MITCHELSON et al, 2015).

Por isso, criar o substituto ósseo "perfeito" é a principal meta da medicina regenerativa, área emergente interdisciplinar de investigação e aplicações clínicas, focada na reparação, substituição ou regeneração de células, tecidos ou órgãos para restaurar a sua função. Quando a capacidade fisiológica de auto-regeneração está deficiente ou inexistente, e não existe outras alternativas capazes de recuperar o tecido, são utilizadas modernas técnicas da biotecnologia, como a terapia genética, células-tronco, reprogramação celular e a engenharia de tecidos, para criar um novo tecido que será uma cópia exata do que foi danificado.

A engenharia de tecidos, principal área da medicina regenerativa, utiliza métodos para promover o crescimento de células através da manipulação de vários biomateriais, artificiais ou naturais, que fornecem o suporte para crescimento controlado em tipos específicos de tecido. Estes suportes são chamados de *scaffolds*[37] e têm propriedades físicas, mecânicas e químicas apropriadas à adesão de células e formação de novo tecido. Esta formação de novo tecido pode ocorrer em dois ambientes, *in vivo* e *in vitro*. O primeiro consiste em implantar o *scaffolds* com ou sem células semeadas diretamente no sítio da lesão do paciente com o objetivo de corrigir o defeito existente utilizando a capacidade de regeneração do corpo do paciente. Quanto a cultura de tecido novo *in vitro* ocorre em *scaffolds* num ambiente controlado com características

[36] Compósitos - material formado por dois ou mais materiais com características e aspectos diferentes, no entanto quando analisados macroscopicamente o mesmo é homogêneo, podendo possuir fibras longas ou curtas (GAY, 1991).
[37] *Scaffolds* – suportes de crescimento celulares e de revestimento de diferentes conformações e biomateriais.

propícias ao crescimento celular (biorreatores) onde depois, quando o tecido já está regenerado, é implantado no paciente.

Avanços recentes no uso de impressão 3D[38] são uma fonte diversificada de *scaffolds* para engenharia de tecidos ósseos. Através desta técnica é possível mimetizar a arquitetura da matriz extracelular óssea com nanobiomateriais avançados de titânio, cerâmica e biovidro (MRAVIC; PÉAULT; JAMES, 2014).

O sucesso do implante depende da resposta tecidual do sítio receptor e do tipo de interface e adesão que ocorre entre implante e tecido vivo do hospedeiro. Qualquer material implantado em um organismo vivo estimula alguma reação, que pode ser modulada e corrigida de diferentes formas.

Existem quatro tipos de respostas teciduais a implantes (HENCH; BEST, 2004): 1) se o material é tóxico, o tecido ao redor morre (por exemplo, metais pesados como chumbo); 2) se o material não é tóxico e é biologicamente inativo ("inerte") ocorre a formação de cápsula de tecido fibroso com espessura variável (por exemplo, silicones); 3) se o material não é tóxico e é biologicamente ativo ocorre a formação de uma interface de adesão contínua entre tecido e implante (por exemplo, polietileno poroso, cerâmicas); 4) se o material não é tóxico e se dissolve, os tecidos ao seu redor o substituem (por exemplo, polímeros absorvíveis).

3.2. Nanobiotecnologia aplicada à Ortopedia

A convergência tecnológica é definida pela combinação de duas ou mais áreas tecnológicas formando uma nova área do conhecimento. Esta nova área transdisciplinar se encontra na interseção tecnológica das áreas formadoras e levam ao surgimento de indústrias emergentes com potencial altamente inovador (MIT, 2011).

Este é o caso da nanobiotecnologia, que é a convergência entre a nanotecnologia e a biotecnologia. A nanotecnologia é definida como a área tecnológica que compreende e manipula materiais em escala nanométrica, os nanomateriais (<100 nm). De acordo com a *National Institutes for Health* (NIH) dos Estados Unidos, o conceito de nanotecnologia é ampliado com a menção de que na escala nanométrica, as propriedades físicas, químicas e biológicas dos materiais diferem das propriedades da matéria em escalas maiores (ABDI, 2013). Tal fato pode ser observado porque os fenômenos que governam a nanoescala seguem

[38] Impressoras 3D – A tecnologia *3D Printing* tem revolucionado os setores industriais em todo mundo. Sua capacidade de criação de produtos por qualquer pessoa pode influenciar de forma disruptiva várias tecnologias e seus mercados, inclusive o ortopédico.

a mecânica quântica. Neste sentido, ao invés de propriedades massivas, prevalecem os efeitos de superfície. Isso pode levar a alterações marcantes nas propriedades dos materiais e pode resultar em melhor desempenho e novas funcionalidades. Já a Biotecnologia é definida pela Organização das Nações Unidas como qualquer aplicação tecnológica que utilize sistemas biológicos, organismos vivos, ou seus derivados, para fabricar ou modificar produtos ou processos para utilização específica (UNITED NATIONS, 1992).

As quatro áreas centrais de convergência nanobiotecnológica na saúde são: 1) nanoestruturas; 2) *drug delivery* e aplicações biomédicas; 3) bio-imagem; e 4) nanotubos de carbono e biossensores (TAKEDA et al, 2009). As aplicações nanobiotecnológicas utilizadas na ortopedia estão presentes em todas estas áreas. Essencialmente, a efetividade das próteses está intimamente ligada a sua estrutura, composição, interação com o organismo e capacidade de responder positivamente diante de distintas condições fisiológicas (LAURENCIN; KUMBAR; NUKAVARAPU, 2009).

Esta convergência tem levado ao desenvolvimento de novos revestimentos biológicos osteocondutores e osteoindutores, que emulam o nicho natural do crescimento ósseo. Por exemplo, os nanorevestimentos de biocerâmica com molélulas bioativas osteogênicas e com fármacos têm sido utilizadas para acelerar a osteointegração de implantes em vários modelos experimentais *in vitro* e *in vivo* (ZHANG et al, 2014).

Logo, os nanorevestimentos, os nanofilmes e as superfícies nanoestruturadas preenchem lacunas fundamentais para a regeneração tecidual e reparo ósseo. Um dos principais problemas que envolvem as próteses é a biocompatibilidade reduzida, baixo crescimento ósseo e, portanto, menor adesão do biomaterial ao corpo humano. Através da engenharia de tecidos e utilização de nanomateriais, a interação tecido-material tem se aproximado bastante da realidade fisiológica normal.

Quando as interações tecido-material são inadequadas, tornam-se o principal motivo de falha no tratamento. Deste modo, o aperfeiçoamento dos biomateriais é tido como prerrogativa essencial para o sucesso e durabilidade dos implantes, assim como sua plena função em restaurar os movimentos (LAURENCIN; KUMBAR; NUKAVARAPU, 2009).

As interações tecido-material são amplamente estudadas, sendo o principal alvo de pesquisa e inúmeras descobertas. Características como a superfície topográfica dos implantes, sua

composição físico-química, porosidade, propriedades mecânicas [39] e os mecanismos moleculares de reconhecimento celular dos nanomateriais (capazes de estimular a osseointegração), entre outros, simulam a fisiologia normal do tecido ósseo (THOMAS; PEPPAS, 2005; LAURENCIN; KUMBAR; NUKAVARAPU, 2009; ANSELME, 2011).

Neste contexto, considerando a estrutura óssea e a nanotecnologia, o osso é um nanocompósito (THOMAS; PEPPAS, 2005; LAURENCIN; KUMBAR; NUKAVARAPU, 2009; SATO; WEBSTER, 2004; MEHTA; PARVIZI, 2009). Os cristais de hidroxiapatita presentes na matriz óssea possuem 1nm de espessura, as fibrilas de colágenos, que formam a fibra de colágeno possuem 0,5nm e os canais harvesianos, que compõem o sistema condutor de *Havers* têm entre 3 a 7nm. Estes nanocomponentes estão apresentados na Figura 3.

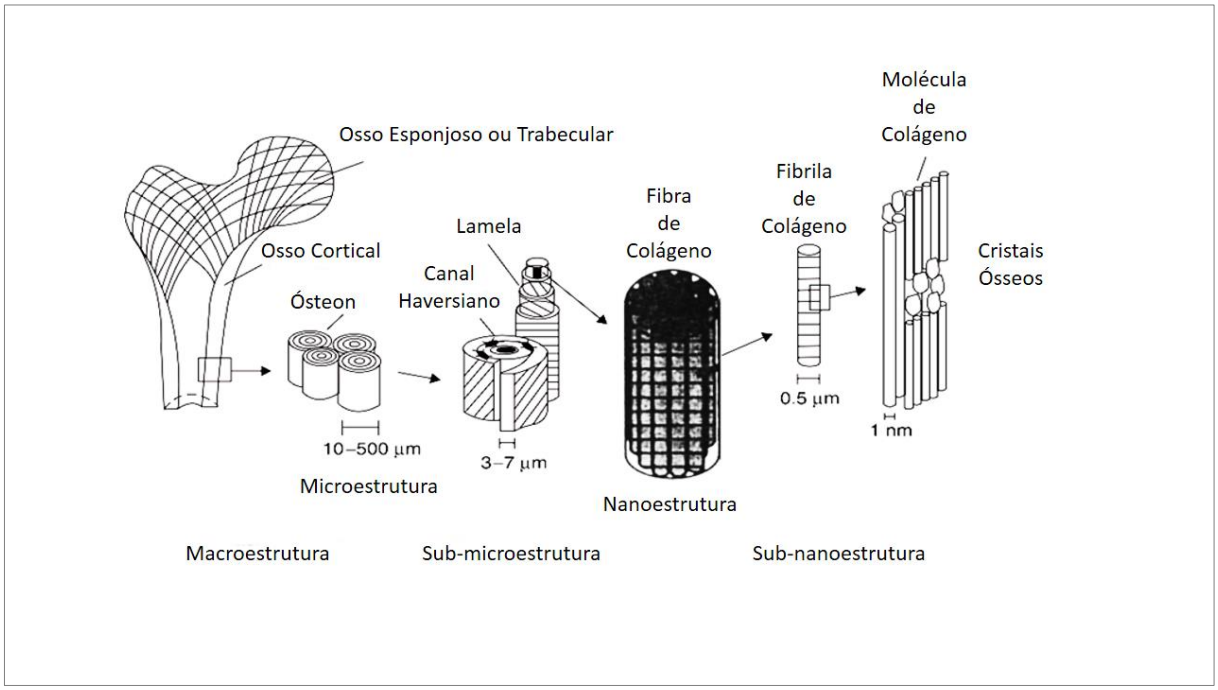

Figura 3. Nanocomponentes ósseos (Traduzido e adaptado de SATO; WEBSTER, 2004).

Em outras palavras, significa dizer que as interações tecido-material tendem a ser aperfeiçoadas na nanoescala, tendo em vista que quanto menor é a área, maior a superfície de contato, logo diversos biomateriais apresentaram resultados maximizados através de sua aplicação nanotecnológica. Na realidade, os nanometais, nanopolímeros, nanofibras e nanotubos de

[39] Propriedades mecânicas – elasticidade, ductibilidade (grau de deformação), tenacidade (medida da capacidade de absorver energia mecânica até a fratura), limite do escoamento (ou limite da deformação), resiliência (medida da capacidade de absorver e devolver energia mecânica), dureza, fadiga, *creep* (comportamento apresentado pelos materiais caracterizado por uma deformação contínua durante aplicação de uma carga constante em um determinado período de tempo) e resistência ao desgaste ou erosão (KHAN, et.al, 2014).

carbono e nanocompósitos de cerâmica e polímeros possuem todas as propriedades ósseas, descritas anteriormente, superiores aos biomateriais convencionais em análise por escaneamento eletromicrográfico (THOMAS; PEPPAS, 2005; LAURENCIN; KUMBAR; NUKAVARAPU, 2009; SATO; WEBSTER, 2004; MEHTA; PARVIZI, 2009; CHRISTENSON et al, 2007). Da mesma maneira, a partir de técnicas em biotecnologia, pode-se produzir proteínas recombinantes altamente reprodutíveis, biocompatíveis, com menor potencial imunogênico e customizáveis. Estas proteínas são capazes de interagir com qualquer biomaterial e biomimetizarem a matriz celular óssea o que faz com que o organismo tenha maior aceitação ao implante ortopédico (ROMANO et al, 2011).

As células-tronco mensenquimais [40] são amplamente utilizadas atualmente. Tais células possuem uma multi-linhagem potente capaz de diferenciar-se em uma variedade de tipos de células, a fim de criar e reparar tecidos mesenquimais[41]. Diversos arranjos com estas células-tronco mensenquimais podem ser realizados, a fim de estimular a condrogênese, a osteogênese, a osteointegração e o reparo de tecidos a partir da mediação de fatores de crescimento, como por exemplo, TGF-β, integrinas α1, α2, α5, e β1, e BMP2[42] (proteína morfogenética óssea 2) estimulada pela secreção de osteoblastos (BORNES; ADESIDA; JOMHA, 2014; ZHANG et al, 2014; CAPLAN, 2015). Através da técnica do DNA recombinante, a rhBMP2[43] pode ser produzida nas bactérias *E.coli*.

O perfil em bioengenharia molecular e celular, engenharia de tecidos e medicina regenerativa integra um conjunto de tecnologias que têm como ponto comum a interação, a escala micrométrica e nanométrica, e sistemas artificiais complexos com biomoléculas, células, tecidos, materiais e organismos. Esta convergência entre tecnologias oriundas da engenharia, das ciências biológicas e a medicina corresponde a um novo paradigma com potencial para conduzir a aplicações de elevado impacto na saúde.

---

[40] Células-tronco mensenquimais são células fusiformes capazes de proliferação rápida e auto- renovação dentro de um certo número de tecidos, incluindo a medula óssea, tecido sinovial, sangue, tecido adiposo e periósteo (PITTENGER et al, 1999; SAKAGUCHI et al, 2005; SAW et al, 2013)

[16] Mensenquimais – originário da mesoderme embrionária dos vertebrados, sendo pouco diferenciado. Dele se origina os tecidos conjuntivos no adulto (BORNES; ADESIDA; JOMHA, 2014).

[42] BMP2 - proteína morfogenética óssea 2 é um fator de regulação do crescimento ósseo e pertence a superfamília TGF-β (GENSCRIPT, 2015).

[43] rhBMP2 - *Recombinant human Bone Morphogenetic Protein-2.*

4. ESTUDOS DE FUTURO

Este capítulo se apropria dos conceitos usuais de estudos de futuro aplicado à administração e gestão tecnológica para delinear as bases que apoiam o sentido da tese. O uso de técnicas de prospecção tecnológica é fundamental para compreensão das tendências da pesquisa, do desenvolvimento e da inovação tecnológica nas novas próteses ortopédicas para o setor saúde.

4.1. Prospecção Tecnológica

O futuro essencialmente desperta expectativas positivas e negativas na humanidade. Desde as gerações mais primitivas, o homem tenta predizer, ver e vislumbrar o futuro. A filosofia e a religião das civilizações antigas[44], como por exemplo, os egípcios, gregos, judeus e tantas outras, já discursavam sobre os eventos do futuro, no intuito de compreenderem seu lugar no universo, sugerindo códigos de conduta e de ações consistentes com sua cultura e conhecimento. Quer seja pelo fascínio, curiosidade, esperança, medo ou incertezas, o futuro carrega consigo o sentido temporal de distância, evolução, desenvolvimento, modernidade e descontinuidade.

O futuro é indissociável a condição temporal da existência humana. Jean-Paul Sartre (1946) chama atenção ao discutir a existência e a essência humana perpassando sobre o conceito do futuro como objeto projetável:

> "queremos dizer é que o homem primeiro existe, ou seja, que o homem antes de mais nada é o que se lança para um futuro, e o que é consciente de se projetar num futuro. O homem é antes de mais nada um projeto que se vive subjetivamente [...] Não o que ele quiser ser. Porque o que entendemos vulgarmente por querer, é uma decisão consciente, e que, para a maior parte de nós, é posterior àquilo, que ele próprio se fez. Posso querer aderir a um partido, escrever um livro, casar-me; tudo isso não é mais do que a manifestação de uma escolha mais original, mais espontânea do que o que se chama vontade. Mas, se verdadeiramente a existência precede a essência, o homem é responsável por aquilo que é. Assim, o primeiro esforço do existencialismo é o de pôr todo o homem no domínio do que ele é e de lhe atribuir a total responsabilidade da sua existência".

Assim, apesar do futuro carregar a subjetividade humana, ele está completamente dependente de sua vontade, tornando-o responsável pelas suas escolhas, inclusive do seu próprio sentido de ser, tanto hoje quanto amanhã. Nada mais que pensar em destinos, diferentes caminhos a serem percorridos, em prol do alcance de possíveis, plausíveis e prováveis objetivos.

[44] Civilizações antigas – talvez seja inevitável afirmar que a construção dos conceitos de futuro modernos tem suas bases na filosofia, cultura, história, sociologia, antropologia e religião dos povos antigos, o que remonta propriamente a construção do mundo moderno e contemporâneo através dos tempos.

No campo da filosofia, literatura e da história, o senso de futuro foi sendo construído pela humanidade de diferentes formas, correntes, visões, e não poderia ser diferente do ponto de vista da ciência e das áreas que utilizam o futuro como forma de criar (re)arranjos para enfrentar as situações do tempo presente.

Atualmente, os Estudos de Futuro constituem um campo multidisciplinar abrangendo todas as atividades, conceitos, escolhas e visões possíveis, prováveis ou preferenciais que determinem ou caracterizem as consequências no porvir (AMARA; SALANIK, 1972; ASSAKUL, 2003). Enquanto área de estudo, possui fundamentação teórica embasada em variadas terminologias[45] aplicadas à temática futuro.

Os termos *prospecção, estudos do futuro e prospectiva* são utilizados com certa sinonímia no Brasil. Em inglês, os termos mais empregados são *Forecast(ing), Foresight(ing)* e *Future Studies*. Na França, os termos usados são *Veille Technologique, Futuribles e La Prospective* (INT, 2003).

Tais termos trazem consigo um sentido próprio que podem ser definidos como método sistemático de avaliação das condições futuras, previsíveis ou não, da ciência, tecnologia, economia e sociedade, que devem ser levadas em conta na formulação de políticas, planejamento e tomada de decisões, considerando o tempo presente e suas tendências gerais e específicas (SKUMANICH; SILBERNAGEL, 1997; ZACKIEWICZ; SALLES-FILHO, 2001). O objetivo é identificar as áreas estratégicas de pesquisa e tecnologias emergentes capazes de gerar benefícios econômicos e sociais (CUHLS; GRUPP, 2001).

Os alvos de interesses das ferramentas de estudo de futuro são as novas tecnologias, mudanças incrementais ou descontinuidades nas tecnologias existentes. Os elementos causais responsáveis pelo impacto da tecnologia e seu desenvolvimento e difusão no presente e no futuro podem possuir origens sociais, econômicas e propriamente pertinentes às tecnológicas (PORTER et al, 1991).

Neste sentido, emerge o conceito de prospecção[46] tecnológica, termo aplicado aos estudos que têm por objetivo antecipar e entender as potencialidades, evolução, características e efeitos das mudanças tecnológicas, particularmente a sua invenção, inovação, adoção e uso (COATES et

[45] Terminologias - Segundo ALENCAR (2008), o termo *Foresight* pode ser o mais antigo. Utilizado por H.G.Wells, durante uma transmissão da *British Broadcasting Corporation* em 1932, ao informar o seu intento em criar o *Departments and Professors of Foresight,* antecipando em cerca de 40 anos o desenvolvimento da área que trataria os Estudos de Futuro. Desde então, *Foresight* é a terminologia mais usualmente empregada pelos países de língua inglesa e demais países ou grupos que aplicam seus conceitos. Esta tese não se preocupa em detalhar cada um dos termos, mas sim o sentido mais geral de Estudos do Futuro.

[46] Prospecção – do latim *prospectione* que significa "visão sobre o futuro". Prospectivo, do latim *prospectivu,* que faz ver adiante ou ao longe; concernente ao futuro: crítica prospectiva; visão prospectiva. Prospectiva, designação dada ao conjunto de investigações que dizem respeito à evolução da humanidade (DICIONÁRIO UNIVERSAL DA LINGUA PORTUGUESA, 2001).

al, 2001). A prospecção tecnológica analisa o ciclo de vida das tecnologias no presente no intuito de compreendê-las no futuro, bem como suas implicações sociais, políticas e econômicas durante este processo, que pode ser a curto, médio e longo prazos (PORTER et al, 1991). Este ciclo pode ser entendido, considerando o modelo de dinâmica da inovação de Utterback e Albernathy (1975), tendo como início o surgimento de uma nova tecnologia (fase fluida), quando há incertezas do produto inovador recém-lançado no mercado; o estabelecimento do design dominante, que é a definição, desenvolvimento e amadurecimento da tecnologia no mercado (fase transitória), momento que passa a ser utilizada em larga escala; até que ocorra seu declínio até o abandono ou obsolescência (fase específica) e retomada de inovações em um ciclo virtuoso. Este ciclo tende a se propagar pelo futuro mesmo que haja mudança completa do *design* dominante.

Alguns fatores devem ser considerados no processo de prospecção tecnológica (PORTER et al, 1991): 1) Possibilidade de rupturas científicas; 2) Limites da taxa de desenvolvimento tecnológico; 3) Maturidade da ciência e aplicações da tecnologia; 4) Sensiblidade do ritmo de inovação para altos níveis de decisão política; 5) Relevância para financiamentos de P&D; 6) Extensão da possibilidade de substituição por outros produtos ou inovações paralelas; 7) Relevância da difusão; e 8) Oportunidades para se apropriar de avanços de tecnologias relacionadas.

Assim, espera-se que o processo decisório seja amparado pelas estratégias de prospecção tecnológica. A antecipação aos avanços tecnológicos pode pressupor a redução de possíveis dependências, já que busca-se um posicionamento que influencie e oriente as trajetórias tecnológicas no futuro. Este processo evolucionista significa lançar-se à frente e garantir a competitividade e sobrevivência dos diversos atores que compõem o Sistema Nacional de Inovação (SNI)[47] de um país (ZACKIEWICZ; SALLES-FILHO, 2001).

Vale destacar que a informação e conhecimento presentes em uma tecnologia podem ser depreendidos de artigos científicos e de patentes. Estas últimas caracterizam as informações da tecnologia protegida recém-lançada e apta para entrada no mercado. As patentes são consagradamente usadas como indicadores do resultado das atividades de invenção (ALENCAR, 2008).

[47] Sistema Nacional de Inovação (SNI) – Freeman (1995) define como um conjunto de atores (instituições e centros de pesquisa, empresas públicas e privadas, órgãos de fomento, agências governamentais, universidades etc) e mecanismos em um país que contribuem para a criação, avanço e difusão das inovações tecnológicas.

As patentes são fontes de informação tecnológica (GUERRANTE, 2001), pois: 1) qualificam o estado da técnica de determinada tecnologia na etapa de depósito da patente, 2) fundamentam e orientam as decisões de investimento no sentido de compra da tecnologia, 3) diferenciam as tecnologias de suas potenciais alternativas, 4) identificam as tecnologias emergentes, tendências de mercado e previsão de novos produtos; 5) distinguem as potenciais rotas para aperfeiçoamento de produtos e processos existentes; 6) monitoram as atividades dos concorrentes; e 7) permitem o rastreamento de tecnologias, caracterizando empresas, inventores, depositantes, parcerias, países, áreas de alto nível de atividade patentária, entre outras informações estratégicas.

Portanto, a análise de patentes oferece inteligência estratégica sobre determinada tecnologia, o que pode revelar vantagens competitivas baseadas na identificação e perfil dos atores líderes do desenvolvimento tecnológico. O número das patentes concedidas a estes atores como, por exemplo, uma empresa ou até mesmo um país, reflete seu vigor tecnológico (ALENCAR, 2008).

A escolha do método de prospecção depende de variados fatores inerentes ao tipo de pesquisa, contexto social, político e econômico da empresa ou país e variados motivos que impelem o desenvolvimento do estudo, como posicionamento estratégico, análise de mercados, inovação tecnológica, que podem estar interligados ou não.

Os métodos podem ser classificados considerando a técnica (qualitativos, quantitativos ou semiquantitativos), o tipo de abordagem (exploratório ou normativo) e a origem do conhecimento (evidências, criatividade, consulta a especialistas e interação) (ALENCAR, 2008).

Os métodos técnicos qualitativos e os métodos baseados em criatividade e as consultas tendem a ser subjetivos, desde que não haja nenhuma aplicação matemática ou embasamento técnico adequado, ou que ampare as subjeções. Os métodos quantitativos, semiquantitativos prezam pelas análises objetivas. A sinergia entre os diferentes tipos de métodos pode ser uma alternativa viável para compreender as peculiaridades dos ciclos de vida tecnológicos, facilitando o entendimento e até mesmo conferindo robustez às análises (ALENCAR, 2008).

Quanto à abordagem, os métodos exploratórios focalizam as possibilidades, a partir do conhecimento existente no tempo presente voltado para vislumbrar as tendências do futuro. Já os métodos normativos focalizam os aspectos desejáveis do futuro, pois baseiam-se no planejamento (MILES et al, 2002).

4.1.1. Cenários Prospectivos

Os cenários constituem importante ferramenta utilizada em estudos prospectivos. Entre as várias definições existentes, a mais sintética define cenários como um conjunto de eventos cujos comportamentos devem ser factíveis e estruturados cujo objetivo é descrever situações futuras que auxiliem os tomadores de decisão na confecção de planos estratégicos para a construção de um futuro desejado (PIO, 2004).

Para Godet (1993), os cenários são um conjunto descritivo detalhado de uma situação futura, incluindo a ação dos principais atores e a probabilidade estimada de eventos incertos, articulados de tal forma a descrever a passagem da situação de origem para uma situação em um momento futuro de forma coerente.

Elaborar cenários não é o mesmo que predizer eventos, mas sim um esforço de fazer descrições plausíveis e consistentes de situações futuras possíveis, apresentando os condicionantes do caminho entre a situação atual e cada cenário futuro, destacando os fatores relevantes às decisões que precisam ser tomadas. Assim, mesmo sendo uma representação parcial e imperfeita do futuro, o cenário, entendido como instrumento de apoio à decisão, precisa abranger as principais dimensões relevantes do problema, e seus autores devem livrar-se das amarras e dos preconceitos do passado, ao mesmo tempo em que devem se manter dentro dos limites do conhecimento científico e propor transformações viáveis no horizonte de tempo considerado. Ademais, imaginar cenários desejáveis para um país exige estruturar otimística e realisticamente visões de um futuro mais humano e mais justo, envolvendo necessariamente um juízo de valores na sua análise (WRIGHT; SPERS, 2006).

De acordo com Mason (1994), o planejamento baseado em cenários é um olhar para a frente de forma criativa e aberta, em busca de padrões que podem emergir e que devem levar a um processo de aprendizagem sobre o futuro. Segundo Schoemaker (1995), a metodologia de elaboração de cenários consiste de um processo estruturado de imaginar futuros possíveis, que pode ser aplicado a um amplo leque de assuntos nas mais diversas áreas. Por meio da identificação de tendências básicas conhecidas e grandes incertezas, é possível construir diferentes cenários que ajudem a definir os rumos de uma nação. Os cenários, normalmente, envolvem fatores tecnológicos, econômicos, sociais, políticos e culturais, bem como as suas inter-relações.

A construção de cenários para as novas próteses ortopédicas deve ser encarada como um exercício complementar as análises de tendências considerando a evolução tecnológica e o horizonte de transição demográfica no Brasil de 2030.

5. METODOLOGIA

A partir do arcabouço teórico de prospecção tecnológica, esta metodologia propõe o levantamento e análise dos dados de depósito de patentes na base *Derwent Innovation Index* e artigos científicos em próteses ortopédicas indexados na base *Web of Science* no período de 2000 a 2014. Ambas as bases estão disponíveis no Portal CAPES. Cabe ressaltar que o levantamento de artigos científicos propiciou o desenvolvimento da revisão bibliográfica nos capítulos 3 e 4 desta tese.

Utilizando os conceitos de Yin (2001) para a realização de um estudo de caso exploratório, foi feita a identificação das tendências tecnológicas em próteses ortopédicas.

As próximas subseções estão organizadas em etapas: Etapa 1, de coleta de dados, Etapa 2, de tratamento de dados, Etapa 3, de pré-análise dos dados, e Etapa 4, da execução do estudo de caso de tendências tecnológicas em próteses ortopédicas.

5.1 Etapa 1: Coleta dos dados

A coleta dos dados tem como objetivo levantar os dados inerentes à informação tecnológica (extraída dos depósitos de patentes) e à informação científica (extraída dos artigo científicos). Neste sentido, a escolha adequada das bases são fundamentais. Conforme abordado anteriormente, a *DII* foi utilizada na coleta dos dados de depósitos de patentes e a *WoS* na coleta dos dados de artigos científicos publicados. Ambas consideraram o período de indexação nas bases de 2000 a 2014, que compreende a década de 2000 e o início da década de 2010.

A *DII* é uma ferramenta que combina os recursos do *Derwent World Patents Index* e do *Patents Citation Index*. A base possui mais de 11 milhões de invenções básicas e 22 milhões de patentes, com cobertura desde 1963 até o presente. Cerca de 25.000 novos registros de patentes são adicionados à *DII* semanalmente. As informações de patentes são extraídas de 40 órgãos emissores de patentes em todo o mundo e são organizadas em três categorias: Química, Engenharia, Elétrica e Eletrônica.

Além destas particularidades, a *DII* foi escolhida devido à qualidade de indexação e padronização das informações fornecidas. Por exemplo, as informações presentes na patentes passam por processos de descrição de títulos e resumo com foco na invenção, uso e inovação, sendo reindexadas com o *Manual Code* (códigos manuais acrescentados pela *DII* para indicar os aspectos técnicos da inovação e as aplicações de uma invenção). Finalmente, a base possui

sistema de navegação amigável, que categoriza as patentes citadas para registros bibliográficos completos de patentes e para todas as patentes que foram citadas nas patentes originais, bem como a referência destas em artigos científicos citados na *WoS*.

A *WoS* é uma base consagrada[48] e fidedigna do ponto de vista da pesquisa em CT&I no mundo. A base permite o acesso a referências e resumos em todas as áreas do conhecimento. A *WoS* possui ferramentas disponíveis para análise de citações, referências, índices, permitindo análises bibliométricas, cobrindo 55 milhões de registros nos principais periódicos, atas de congressos e livros de ciências, ciências sociais, artes e ciências humanas para identificar as melhores pesquisas relevantes considerando a área de interesse.

Por estes motivos, além de possuir padronização de alto nível das informações catalogadas em seu banco de dados, a *WoS* foi escolhida por demonstrar-se amigável quanto à possibilidade de salvar arquivos com formatação amigável e adequada para o uso no *Microsoft Excel 2013* para que o tratamento e as análises dos dados não fossem prejudicados.

5.1.1. Seleção e execução dos critérios de busca de depósitos de patentes

As patentes foram coletados da plataforma de dados *DII da Thompson Reuters*, conforme mencionado anteriormente. A busca de patentes é um processo estratégico que procura recuperar um conjunto de depósitos de patentes representativo da área de interesse da pesquisa, para o período de tempo desejado.

A recuperação utilizou o sistema de Classificação Internacional de Patentes (CIP)[49] da Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI) e o *Manual Code*[50] da *DII* para nanotecnologia. As CIP foram pesquisadas no portal do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), já o *Manual Code* foi pesquisado a partir da própria base *DII*. O uso da CIP tem se demonstrado uma ferramenta eficaz na indicação de tendências em relação ao desenvolvimento tecnológico de áreas convergentes. A CIP permite identificar as áreas de conhecimento predominantes e tendências de aplicações (GRILICHEZ, 1990). A pesquisa de depósitos de patentes através da CIP pode ser falha, visto que suas atualizações não

[48] Base consagrada - A plataforma de dados Medline, que possui um banco de dados consagrado para pesquisa relacionada à saúde, foi utilizada no início da pesquisa. Contudo, a Medline não foi escolhida, visto que sua opção de salvar dados para análises em software de terceiros não produziu arquivos com formatação consistente.
[49] CIP - A Classificação Internacional de Patentes, atualmente na versão 2015.01, foi criada pelo Acordo de Estrasburgo (1971) e é adotada por mais de 100 países, sendo coordenada pela OMPI (WIPO, 2015).
[50] *Manual Code* – O Manual Code da DII foi utilizado apenas na recuperação dos depósitos de patentes da nanotecnologia, já que a CIP B82 não cobre todos os aspectos do tema, uma vez que esta tecnologia é classificada em vários locais de forma diferente em função da sua aplicação, conforme abordado no Anexo 1.

acompanham o surgimento de tecnologias emergentes. No entanto, seu uso em conjunto com outras estratégias de busca tem se mostrado útil (ALENCAR; ANTUNES, 2008). A versão[51] utilizada na tese foi a versão 2014.01. A versão mais nova é a 2015.01.

Todos códigos relacionados com as próteses, seus materiais e suas variadas aplicações, bem como os códigos relacionados aos nanomateriais e biotecnologia foram selecionados conforme Anexo 1.

Há tipos de próteses por bases ou rotas tecnológicas[52], ou seja, tipos de próteses com diferentes aplicações tecnológicas que são caracterizadas conforme suas áreas tecnológicas. A estratégia de busca foi criada a partir dos códigos de próteses ortopédicas, materiais utilizados em próteses, biotecnologia e nanotecnologia.

- *Pesquisa de próteses gerais:* IP[53]=(A61F-002/00 OR A61F-002/02 OR A61F-002/08 OR A61F-002/28 OR A61F-002/30 OR A61F-002/32 OR A61F-002/34 OR A61F-002/36 OR A61F-002/38 OR A61F-002/40 OR A61F-002/42 OR A61F-002/44 OR A61F-002/46 OR A61F-002/54 OR A61F-002/56 OR A61F-002/58 OR A61F-002/60 OR A61F-002/62 OR A61F-002/64 OR A61F-002/66 OR A61F-002/68 OR A61F-002/76 OR A61F-002/78 OR A61F-002/80 OR A61L-031/00[54] OR A61L-031/02 OR A61L-031/04 OR A61L-031/06 OR A61L-031/08 OR A61L-031/10 OR A61L-031/12 OR A61L-031/14 OR A61L-031/16 OR A61L-031/18 OR A61L-033/00 OR A61L-033/02 OR A61L-033/04 OR A61L-033/06 OR A61L-033/08 OR A61L-033/10 OR A61L-033/12 OR A61L-033/14 OR A61L-033/16 OR A61L-033/18)
- *Pesquisa de próteses ortopédicas com base biotecnológica:* IP=(C12N-001/00 OR C12N-001/00 OR C12N-003/00 OR C12N-007/00 OR C12N-009/00 OR C12N-011/00 OR C12N-013/00 OR C12N-013/00 OR C12N-015/00 OR C12N-005/00 OR C12N-005/02 OR C12N-005/06 OR C12N-005/08 OR C12N-005/10 OR C12N-005/12 OR C12N-005/16 OR C12N-005/18 OR C12N-005/20 OR C12N-005/24 OR C12N-005/26 OR C12N-005/26 OR C12N-005/28) AND (*CIP de próteses gerais)*
- *Pesquisa de próteses ortopédicas com base nanotecnológica:* IP=(B82B-001/00 OR B82B-003/00 OR B82Y) OR MAN=(E05-U06 OR E27-B02A OR E27-B01A OR E27-

[51] Versão – As versões anteriores da CIP foram abordadas no Anexo 1.
[52] Bases ou rotas tecnológicas – A tese propõe esta caracterização considerando as áreas tecnológicas (biotecnologia, nanotecnologia e nanobiotecnologia) que estão codificadas na classificação internacional de patentes.
[53] IP - significa campo referente à "classificação internacional de patentes" na *DII.*

[54] A61L-031/00 – As CIP pertencentes a A61L-031/00 correspondem aos "materiais utilizados em próteses", que foram incluídos na busca a fim de não perder dados. As descrições podem ser encontradas no Anexo 1.

B03A OR E31-U04 OR J01-C04 OR S05-Y02 OR N06-C09 OR U11-A14 OR U11-C13 OR U21-B01T OR X12-D01D OR X12-D07E2A) AND (*CIP de próteses gerais)*

- *Pesquisa de próteses ortopédicas com base nanobiotecnológica:* não necessitou de critérios de pesquisa, mas sim critérios de refinamento, conforme será abordado na Etapa 2, de tratamento dos dados.

A execução das buscas está apresentada na Tabela 1.

Tabela 1: Depósitos de patentes levantadas considerando os critérios de busca adotados pela metodologia no período de indexação na *DII* de 2000 a 2014.

TIPOS DE PRÓTESES	CRITÉRIO DE BUSCA	RESULTADOS
Próteses gerais	IP=(A61F-002/00 OR A61F-002/02 OR A61F-002/08 OR A61F-002/28 OR A61F-002/30 OR A61F-002/32 OR A61F-002/34 OR A61F-002/36 OR A61F-002/38 OR A61F-002/40 OR A61F-002/42 OR A61F-002/44 OR A61F-002/46 OR A61F-002/54 OR A61F-002/56 OR A61F-002/58 OR A61F-002/60 OR A61F-002/62 OR A61F-002/64 OR A61F-002/66 OR A61F-002/68 OR A61F-002/76 OR A61F-002/78 OR A61F-002/80 OR A61L-031/00 OR A61L-031/02 OR A61L-031/04 OR A61L-031/06 OR A61L-031/08 OR A61L-031/10 OR A61L-031/12 OR A61L-031/14 OR A61L-031/16 OR A61L-031/18 OR A61L-033/00 OR A61L-033/02 OR A61L-033/04 OR A61L-033/06 OR A61L-033/08 OR A61L-033/10 OR A61L-033/12 OR A61L-033/14 OR A61L-033/16 OR A61L-033/18)	41.666
Próteses com base biotecnológica	IP=(C12N-001/00 OR C12N-001/00 OR C12N-003/00 OR C12N-007/00 OR C12N-009/00 OR C12N-011/00 OR C12N-013/00 OR C12N-013/00 OR C12N-015/00 OR C12N-005/00 OR C12N-005/02 OR C12N-005/06 OR C12N-005/08 OR C12N-005/10 OR C12N-005/12 OR C12N-005/16 OR C12N-005/18 OR C12N-005/20 OR C12N-005/24 OR C12N-005/26 OR C12N-005/26 OR C12N-005/28) AND (*CIP de próteses gerais)*	1.037
Próteses com base nanotecnológica	IP=(B82B-001/00 OR B82B-003/00 OR B82Y) OR MAN=(E05-U06 OR E27-B02A OR E27-B01A OR E27-B03A OR E31-U04 OR J01-C04 OR S05-Y02 OR N06-C09 OR U11-A14 OR U11-C13 OR U21-B01T OR X12-D01D OR X12-D07E2A) AND (*CIP de próteses gerais)*	199

* notas das classificações no Anexo 1. Elaboração própria.

O total geral bruto é de 43.902 depósitos de patentes em próteses ortopédicas pesquisadas no período de indexação de 2000 a 2014 na base *DII*. O conjunto dos dados encontrados foi reunido e copiado para o *software* Microsoft Excel 2013, aplicados filtros de cores[55] e filtros conforme o cabeçalho das patentes (número da patente, depositante, título, resumo, foco tecnológico, classificações internacionais de patentes, país de origem e data do primeiro depósito). Os refinamentos necessários foram realizados na Etapa 2, de tratamento dos dados.

[55] Filtros de cores: para o tratamento e construção dos gráficos para análise dos dados, convencionou-se o uso de cores para identificação dos tipos de próteses por base tecnológica: azul para próteses convencionais, verde para próteses com base biotecnológica, abóbora para próteses com base nanotecnológica e amarelo para próteses com base nanobiotecnológica.

5.1.2. Seleção e execução dos critérios de busca de artigos científicos

A primeira etapa foi a seleção da base de dados. A plataforma de pesquisa selecionada para busca dos artigos científicos foi a *WoS* [56] *da Thomson Reuters*, conforme abordado anteriormente.

A revisão da literatura especializada em próteses ortopédicas e medicina regenerativa construiu o *thesaurus*[57] utilizado nesta tese, que corresponde a todos os termos utilizados nos critérios desta metodologia. A escolha das palavras-chave, para a busca de artigos científicos, obedeceu os seguintes critérios:

- Termos que obedeçam um padrão característico originados das principais áreas especializadas e seus sinônimos na ortopedia;
- O caracter curinga "*" foi utilizado para os termos "*nano*", "*bone*", *"osteo", "osseo"* e *"engineer*", devido a infinidade de palavras que podem ser encontradas, conforme o exemplo: *nanoparticles, nanostrutured, nano-based, nanoscale, nanomaterials, nano-films, bone, bones, bonecrafting, bone tissue, bone marrow, osteointegration, osseointegration, osteosconductive, osseoconductive, engineering* etc.
- Utilização destes termos identificados em associação com as outras áreas pesquisadas, que são nanotecnologia, biotecnologia e engenharia de tecidos, a fim de construir as seguintes estratégias de busca:

1) *Pesquisa de próteses gerais:* TS[58]=((bone* OR knee OR hip OR spine OR joint OR hand OR foot OR feet OR acetabulum OR femoral OR spinal OR shoulder* OR elbow* OR osteo* OR osseo* OR prosthese OR prosthesis OR implant* OR graft* OR substitute* OR alloy*) AND (orthopedic* OR orthopaedic*)).
2) *Pesquisa de próteses ortopédicas com base biotecnológica:* TS=((bone* OR knee OR hip OR spine OR joint OR hand OR foot OR feet OR acetabulum OR femoral OR spinal OR shoulder* OR elbow* OR osteo* OR osseo* OR prosthese OR prosthesis OR implant* OR graft* OR substitute* OR alloy*) AND (orthopedic* OR orthopaedic*) AND ((tissue AND engineer*) OR biotech*))).
3) *Pesquisa de próteses ortopédicas com base nanotecnológica:* TS=((bone* OR knee OR hip OR spine OR joint OR hand OR foot OR feet OR acetabulum OR femoral

[56] *WoS* – a escolha da plataforma tem como motivo principal sua facilidade na adequação e formatação dos dados nas planilhas do software Microsoft Excel 2013. Outras plataformas demonstraram problemas quanto a organização dos dados nas planilhas.
[57] *Thesaurus - Do latim* "tesouro". Lista de palavras com ideias dentro de uma área ou domínio do conhecimento.
[58] TS – significa "tópico" nas bases de pesquisa da *Thomson Reuter*.

OR spinal OR shoulder* OR elbow* OR osteo* OR osseo* OR prosthese OR prosthesis OR implant* OR graft* OR substitute* OR alloy*) AND (orthopedic* OR orthopaedic*) AND (nano*)).

4) *Pesquisa de próteses ortopédicas com base nanobiotecnológica:* não necessitou de critérios de pesquisa, mas sim critérios de refinamento, conforme será abordado na Etapa 2, de tratamento dos dados.

A recuperação de dados foram agrupados de acordo com a Tabela 2. O período da pesquisa foi afixado em 2000 a 2014, considerando completamente a última década e o início da década de 2010.

Tabela 2: Número de atigos científicos encontrados considerando os critérios de busca adotados pela metodologia no período de indexação na base *WoS* de 2000 a 2014.

TIPOS DE PRÓTESES	CRITÉRIO DE BUSCA	RESULTADOS
Próteses gerais	TS=((bone* OR knee OR hip OR spine OR joint OR hand OR foot OR feet OR acetabulum OR femoral OR spinal OR shoulder* OR elbow* OR osteo* OR osseo* OR prosthese OR prosthesis OR implant* OR graft* OR substitute* OR alloy*) AND (orthopedic* OR orthopaedic*))	23297
Próteses com base biotecnológica	TS=((bone* OR knee OR hip OR spine OR joint OR hand OR foot OR feet OR acetabulum OR femoral OR spinal OR shoulder* OR elbow* OR osteo* OR osseo* OR prosthese OR prosthesis OR implant* OR graft* OR substitute* OR alloy*) AND (orthopedic* OR orthopaedic*) AND ((tissue AND engineer*) OR biotech*)))	828
Próteses com base nanotecnológica	*Pesquisa de próteses ortopédicas com base nanotecnológica:* TS=((bone* OR knee OR hip OR spine OR joint OR hand OR foot OR feet OR acetabulum OR femoral OR spinal OR shoulder* OR elbow* OR osteo* OR osseo* OR prosthese OR prosthesis OR implant* OR graft* OR substitute* OR alloy*) AND (orthopedic* OR orthopaedic*) AND (nano*))	1035

Elaboração própria.

O total geral bruto é de 25.160 artigos sobre próteses ortopédicas publicados no período de 2000 a 2014 na base *WoS*. O conjunto dos dados encontrados foi reunido e copiado para o *software* Microsoft Excell 2013, aplicados filtros de cores[59] e filtros conforme o cabeçalho dos artigos (autor, título, resumo, revista, endereço, área do conhecimento etc). Os refinamentos necessários foram realizados na Etapa 2, de tratamento dos dados.

5.2. Etapa 2: Tratamento dos dados

Os dados coletados na Etapa 1 foram tratados para compor o conjunto final de depósitos de patentes e artigos publicados a serem analisados no capítulo 6. Não foi utilizado nenhum *software* específico para tratamento dos dados, mas sim critérios de refinamento (inclusão/exclusão e adequação) dos dados encontrados.

[59] Filtros de cores: seguiu a mesma convenção adotada em patentes. Ver nota 54.

5.2.1. Tratamento dos dados encontrados em depósitos de patentes

Primeiramente, foi necessário retirar todos os dados duplicados através da ferramenta "remover duplicatas" do Excel 2013. Os dados remanescentes foram organizados por especialidades ortopédicas conforme as classificações internacionais de patentes. Entretanto, esta organização não foi possível, visto que mais de uma patente estava aplicada em mais de uma especialidade. Uma análise prévia foi suficiente para detectar que mesmo próteses odontológicas ou cardiovasculares estavam associadas às próteses ortopédicas em uma mesma patente. Tal fato deve-se à entrada das CIP A61L-031, que foram importantes do ponto de vista da recuperação do maior número possível de depósitos de patentes de próteses, mas também trouxe consigo dados desnecessários.

5.2.1.1. Critérios de refinamento utilizados nos depósitos de patentes

Por este motivo, critérios de refinamento foram criados para que permanecessem patentes exclusivamente ortopédicas. Os critérios de inclusão *bone*OR knee OR hip OR spine joint OR hand OR foot OR feet OR acetabulum OR femoral OR spinal OR shoulder* OR elbow* OR osseo* OR osteo* OR orthopedic* OR orthopaedic** foram aplicados à coluna "resumo". Todos os demais dados foram excluídos. Uma profunda revisão foi realizada, a fim de que fosse constatado que nenhum dado importante havia sido removido por engano.

A próxima etapa foi a organização dos depósitos de patentes por tipos de próteses por base tecnológica. A coluna "classificação internacional de patentes" foi fundamental para separação dos tipos de próteses com base biotecnológica, nanotecnológica e nanobiotecnológica:

- As próteses com base biotecnológica são todas que contêm a estrutura C12N. Total de 399 depósitos de patentes.

  Exemplo:
  PN=US2007027543-A1. "Title: Enhancement method of bone fusion in mammals e.g. human involves differentiating a cell, which expresses one or more characteristic of bone cell using adipose tissue-derived adult stromal cell" CIP: A61F-002/44; A61K-035/32; A61L-027/00; A61P-019/00; A61P-019/02; A61P-019/08; A61P-019/10; A61P-043/00; ***C12N-005/06****.*

- As próteses com base nanotecnológica são todas que contêm a estrutura B82 ou os códigos manuais de nanotecnologia da *Derwent*. Total de 37 depósitos de patentes.

  Exemplo:
  PN=US2010268346-A1. "Title: Nanotextured cobalt-chromium alloy article such as a hip or knee replacement prosthesis or its component for implantation into a mammal such as human, comprises cobalt-chromium alloy, and a surface oxide layer". CIP: A61F-002/30; B32B-015/04; C23C-022/00; **B82B-003/00**; A61L-027/00; A61L-027/04; A61F-002/28; A61F-002/32; A61F-002/38; A61L-027/30; A61L-027/50; C23C-022/05; C23C-022/54; A61L-027/06; A61F-000/00; A61L-000/00; C22C-000/00; A61C-000/00; B05D-000/00; C23C-000/00; C25F-003/00.

- As próteses com base nanobiotecnológica são todas que possuem a estrutura B82 associada a estrutura C12N e os códigos manuais de nanotecnologia da *Derwent*. Total de 7 depósitos de patentes.

  Exemplo:
  PN=KR2011097662-A. "Title: Scaffold used for regeneration of damaged articular cartilage, obtained by mixing human mesenchymal stem cells in 3D collagen type II-based hydrogel." CIP: A61F-002/28; A61L-027/24; A61L-027/38; A61L-027/56; A61L-027/14; A61L-027/52; **B82B-003/00**; **C12N-005/0775.**

- As demais próteses que não se enquadraram na estrutura das CIP foram consideradas *a priori como* próteses convencionais. Total de 22.172 depósitos de patentes.

  Exemplo:
  PN=CN1324665-A. "Title: Composite tumor-resisting artificial bone used for repairing bone material, comprises calcium phosphate cement". CIP: A61L-027/12; A61F-002/28; A61L-027/50.

Filtros de cores foram aplicados conforme mencionado anteriormente.

5.2.1.2. Critérios de adequação utilizados nos depósitos de patentes

O novo tratamento dos dados foi realizado de acordo com alguns critérios de adequação:

- Depósitos de patentes cujo foco da tecnologia era biotecnologia foram classificados como próteses com base biotecnológica. Total de 462 depósitos de patentes.

  Exemplo:
  PN=WO2012003502-A2. "Title: Bioresorbable, non-toxic, osteogenic magnesium alloy for preparing non-toxic, non-immunoreactive orthopedic implant or dental implant, where the implant is used for performing orthopedic surgery, comprises calcium, strontium, and magnesium." TECHNOLOGY FOCUS - BIOTECHNOLOGY - Preferred Alloy: In the alloy, the percent of calcium is 1 to 7 wt.%; the percent of strontium is 1-7 or 0.5-3.5 wt.%; and the percent of magnesium is 80 to 99 wt.%. The alloy is substantially free from aluminum, manganese, zirconium and/or zinc. The alloy further comprises an osteogenic growth factor, hormone, nucleic acid sequence or drug. Preferred Implant: In the implant, the alloy comprises at least 50% total weight of the implant. The implant is a cage, dowel or wedge. It is rod, screw, pin or plate. The implant is a prosthetic femoral hip joint; a prosthetic femoral head; a prosthetic acetabular cup; a prosthetic elbow; a prosthetic knee; a prosthetic shoulder; a prosthetic wrist; a prosthetic ankle; a prosthetic hand; a prosthetic finger; a prosthetic toe; a prosthetic vertebrae; a prosthetic spinal disc; a prosthetic cochlea; a prosthetic vessel; or a prosthetic heart valve. EXAMPLE - No suitable example given."

- Uso do termo *nano** como filtros na coluna "resumo" e "foco da tecnologia" da planilha Excel foi determinante para encontrar patentes de próteses com base nanotecnológica, mesmo que não houvesse qualquer CIP de nanotecnologia[60]. Total de 264 depósitos de patentes.

[60] Nanotecnologia – A interdisciplinaridade de áreas como a nanotecnologia pode dificultar a busca de patentes, exatamente por ser uma área de conhecimento tecnológico recente e em fase de estabelecimento. Campos da ciência e tecnologia emergentes tipicamente levam tempo para consolidar sua identidade e terminologia. A estabilização dos termos pode ser um interessante indicador de seu amadurecimento (ALENCAR, 2008).

Exemplo:

PN=US2009093881-A1. "Title: Metal device, useful for attaching to bone, comprises composite metal structure configured to be implanted in the body, surface region having titania ***nanotube*** *microstructures, and antimicrobial agent e.g. elemental silver on the surface. TECHNOLOGY FOCUS - INORGANIC CHEMISTRY - Preferred Components: The antimicrobial agent is particles of elemental silver, where the particles have a particle size of 1 nm -100 microns. The calcium phosphate-based bioceramic surface coating layer (at least 60%) includes one or more of tricalcium phosphate (preferred), tetra-calcium phosphate and hydroxyapatite. The tricalcium phosphate includes a crystalline form of tricalcium phosphate to increase a surface coating layer stability. The composite metal structure includes titanium metal. The calcium phosphate-based bioceramic surface coating includes a titanium (Ti) and calcium-phosphate (CaP) composite layer having a Ti-CaP gradient between a composite layer-Ti metal surface interface and an exterior region of the composite layer. The surface coating includes a titanium and calcium phosphate-based bioceramic gradient extending from a coating - metal interface to an exterior region of the surface coating. Preferred Process: The titania* ***nanotubes*** *are formed by an anodization process and the silver is electrodeposited on the* ***nanotubes.*** CIP: A61F-002/28."

- Depósitos de patentes com o foco tecnológico biotecnologia e o termo *nano** foram designados como próteses com base nanobiotecnológica. Total de 46 depósitos de patentes.

Exemplo:

PN=US2013325144-A1. "Title: Biomaterial used as bone and/or cartilage defect filling material, and in treatment of small bone and/or cartilage defect in patient suffering from e.g. osteonecrosis, comprises nanofibrous scaffold, and optionally living cells. TECHNOLOGY FOCUS - BIOTECHNOLOGY - Preferred Biomaterial: The biomaterial comprises osteoblasts that are optionally comprising collagen hydrogel, and chondrocytes comprising an alginate hydrogel. Preferred Components: The ***nanofibrous*** *scaffold is made of poly(e-caprolactone) or collagen. The therapeutic molecule is a growth factor chosen*

from bone morphogenetic protein (BMP), transforming growth factor, fibroblast growth factor, and nucleic acid encoding the growth factor. The BMP is BMP2 or BMP7. The polycation is chitosan or polymer of lysines. The polyanion is therapeutic molecule. The living cells comprise osteoblasts, chondrocytes and/or hydrogel deposited on the ***nanofibrous*** *scaffold. Preferred Method: The method involves coating the* ***nanofibrous*** *scaffold with at least one layer pair by immersing the nanofibrous scaffold in a solution comprising the polycations, rinsing the obtained scaffold, immersing the scaffold in a solution comprising polyanions, rinsing the scaffold obtained and optionally sterilizing the scaffold. The living cells are isolated from the to-be-treated patient. ACTIVITY - Osteopathic; Antiinflammatory. No biological data given. MECHANISM OF ACTION - Cell therapy. EXAMPLE - No suitable example given."*

5.2.2. Tratamento dos dados encontrados em artigos científicos

5.2.2.1. Critérios de refinamento utilizados nos artigos científicos

Os critérios de refinamento adotados para tratamento dos dados e classificação dos tipos de próteses em artigos científicos foram diferenciados. Em princípio, os critérios de inclusão *osteo* OR osseo* prosthes* OR implant* OR graft* OR substitute* OR alloy* OR orthopedic* OR orthopaedic* OR arthro** foram utilizados na coluna "resumo" da planilha Excel. Tais critérios foram essenciais para remover artigos sobre próteses ondontológicas, cardiológicas, mamárias e outras não relacionadas à ortopedia. Os dados restantes foram excluídos. Em seguida, dois critérios de exclusão baseados nas áreas do conhecimento dos artigos foram utilizados da seguinte maneira:

- *Exclusão de artigos em áreas não-afins à ortopedia*, como por exemplo, acústica, agricultura, agronomia, alergia, antropologia, arqueologia, ciência comportamental, negócios e economia em serviços de saúde, sistema cardiovascular, criminologia, odontologia, dermatologia, educação, veterinária, ecologia e áreas relacionadas, gastroenterologia, ginecologia e obstetrícia, urologia, oftalmologia/ótica, psicóloga, psiquiatria, cardiovascular, otorrinolaringologia, paleonologia etc. Total de 5.766 artigos excluídos.
- *Exclusão de artigos de áreas afins à ortopedia, mas não relacionadas diretamente às próteses ortopédicas,* como por exemplo: cirurgias ortopédicas, genética de doenças,

neurociência, enfermagem, emergência, nutrição, esporte, oncologia, cirurgia, reumatologia, reabilitação/fisioterapia, radiologia, outras áreas médicas etc. Total de 10.706 artigos excluídos.

5.2.2.2. Critérios de adequação utilizados nos artigos científicos

Para a classificação dos tipos de próteses, além do critério de pesquisa descrito anteriormente na Tabela 2, foram criados os seguintes critérios de adequação:

- Artigos cuja área do conhecimento era biotecnologia foram classificados como próteses com base biotecnológica. Total de 164 artigos em próteses com base biotecnológica.
- Uso dos termos *biotech*, tissue engineer*, stem cells, genetic*, regenerat** na coluna "resumo" ou "título" da planilha Excel foi importante para testar todos os artigos que não possuíam as áreas e subáreas em biotecnologia, ou seja, há artigos que abordam a biotecnologia aplicada às próteses, mas não obedeceram às áreas. Total de 2.671 artigos em próteses com base biotecnológica.
- Artigos cuja área do conhecimento era nanotecnologia foram classificados como próteses com base nanotecnológica. Total de 309 artigos em próteses com base nanotecnológica.
- Uso do termo *nano** na coluna "resumo" ou "título" da planilha Excel foi importante para testar todos os artigos que não possuíam as áreas e subáreas em nanotecnologia, ou seja, há artigos que abordam a nanotecnologia aplicada às próteses, mas não obedeceram às áreas. Total de 279 artigos em próteses com base nanotecnológica.
- Artigos cuja área do conhecimento era biotecnologia e possuíam o termo *nano** na coluna *"resumo" ou "título"* da planilha Excel foram classificados como próteses com base nanobiotecnológica. Total de 11 artigos em próteses com base nanobiotecnológica.
- Uso dos termos *nano*, biotech*, nanobiotech*, tissue engineer*, stem cells, genetic*, regenerat** na coluna "resumo" ou "título" da planilha Excel foi importante para testar todos os artigos que não possuíam as áreas e subáreas em nanotecnologia e biotecnologia, ou seja há artigos que abordam a nanobiotecnologia aplicada às próteses, mas não obedeceram às áreas. Total de 396 artigos em próteses com base nanobiotecnológica.
- Artigos que não se enquadraram no disposto anteriormente receberam a classificação de próteses convencionais. Total de 4.857 artigos.

5.3. Etapa 3: Pré-análise dos dados

A pré-análise pode ser considerada a etapa crítica, já que demandou maior cuidado para caracterização quantitativa e qualitativa dos vários grupos de tecnologias presentes em patentes e artigos. Por fim, todos os dados remanescentes dos critérios de refinamento e adequação foram avaliados, a fim de compor a pré-definição das tecnologias apresentada no capítulo 6. Uma análise caso-a-caso foi realizada nos depósitos de patentes e artigos tendo em vista a transversalidade[61] das informações encontradas.

5.3.1. Pré-análise dos depósitos de patentes

A pré-análise dos depósitos de patentes foi um processo para separação dos dados que viessem a compor as listas de tecnologias que pudessem representar uma tendência. Para esta tarefa, cada depósito de patentes foi analisado tomando por base as informações da coluna "foco tecnológico da *DII*" da planilha Excel e, na sua ausência, a coluna "resumo", ou ambas foram essenciais para criação da lista de tecnologias.

Destaca-se que o primeiro foco tecnológico foi considerado como a principal tecnologia presente nos depósitos de patentes com mais de um foco descrito.

Exemplo:

PN= AU2006261764-A1. "Title: Increasing cell longevity involves contacting the cell to cerium oxide nanoparticles in amount that results increased cell longevity. ***TECHNOLOGY FOCUS - BIOLOGY - Preferred Component: The longevity of cells is grown in large scale cell cultures. The cell cultures are yeast cultures. They produce consumable products. They are mammalian cultures, or plant cultures. The biologically tolerable substance is water, a salt, phosphate buffered saline, and/or a lipid.*** *TECHNOLOGY FOCUS - INSTRUMENTATION AND TESTING - Preferred Method: The cerium oxide nanoparticles are produced from a process other than a sol-gel method. Preferred Property: The size of the cerium oxide nanoparticles is 11-500 (preferably 20) nm. Greater than 95% of the cerium oxide particles have a size of 15-25 nm. TECHNOLOGY FOCUS - PHARMACEUTICALS - Preferred Method: The contacting step involves administering to the subject the cerium oxide*

[61] Transversalidade – Um mesmo depósito de patente ou artigo possuíam diversos focos tecnológicos, áreas do conhecimento e um conjunto pré-definido de critérios envolvidos que forçou o autor a uma análise profunda a fim de eleger qual era o grupo tecnológico que uma determinada patente ou artigo deveria assumir.

nanoparticles to treat a disease or disorder. The cerium oxide nanoparticles are delivered via liposomes, or with albunt. The method prevents aging of cells of a subject by using topical administration in the form of makeup or anti-aging cream. The method is an in vitro method, or an ex vivo method in which cell(s) is removed from a multi-cellular organism, treated with the cerium oxide nanoparticles, and then returned to the organism. The blood from an organism is exposed to the cerium oxide nanoparticles, and then returned to the organism. The method is a method of radioprotection of cells exposed to radiation during a cancer treatment regimen. Majority of the nanoparticles exert their effect outside of the cell by reducing the level of free radicals that can diffuse into the cell. The nanoparticles are administered 10 nM-1 muM blood or intracellular fluid concentrations of cerium oxide nanoparticles. Multiple doses of the nanoparticles are administered, and each dose is given months or years apart from another. Preferred Composition: The composition includes substance(s) having a beneficial effect on the diet or nutrition of the animal. It is a dietary or nutritional supplement for the animal, e.g. human. It is a pharmaceutical composition for therapeutic treatment of the animal. ACTIVITY - Nootropic; Neuroprotective; Antiparkinsonian; Anticonvulsant; Cerebroprotective; Vasotropic; Antiarthritic; Antiarteriosclerotic; Cardiovascular-Gen.; Antidiabetic; Antiasthmatic; Respiratory-Gen.; Immunosuppressive; Antiinflammatory. A single 10 nM dose of cerium oxide nanoparticles extended the life span of cultured rat brain cells (neurons, astrocytes, microglia) from 28-182 days (6 months). Stock solutions of 10 wt.% were sonicated in ultra-high purity water or in normal saline prepared with ultra high purity water. Stocks were sonicated with a probe sonicator for 3 minutes. Dilutions were made, beginning with 10 mM, down to less than or equal to100 nM. No phosphate or other ionic buffers were used because these were found to increase agglomeration. All serial dilutions were sonicated for 3 minutes prior to use or to further dilution. Aged neurons and astrocytes were functionally equivalent to their younger, untreated, counterparts. Neurotransmission in response to glutamate, GABA, and acetylcholine in cerium oxide nanoparticle-treated aged cultures was similar to younger, cultured controls. Similar doses of cerium oxide nanoparticles administered orally (in the food) extended the lifespan of the fruit fly. Results determined the effect of nanoparticles on the maximum lifespan of organotypic brain cells in culture. The mixed brain cell cultures from rat cerebral cortex were treated with 10 nM cerium oxide nanoparticles on day 10 in vitro. Controls received vehicle alone (normal saline). The nanoparticles showed dramatic effect on cell lifespan. MECHANISM OF ACTION -

None given. ADMINISTRATION - The cerium oxide nanoparticles are administered at 0.01 ng-1 g, or 1 ng-100 mg per kg weight of subject, by oral ingestion, injection, infusion, topical, inhalation, sublingual absorption, and/or rectal or vaginal delivery (claimed). EXAMPLE - Cerium oxide nanoparticles of size less than 20 nm had readily entered cultured cells and cells of living organisms. Doses as high as 100-fold of that which extend cell culture lifespan exhibited no overt toxicity in Drosophila. A single tail vein injection of 0.3-3 mM in the mouse produced no overt organ or behavioral abnormalities. Cerium oxide nanoparticles were found to accumulate in brain, heart, and lung with little excretion over 6 month time. At the 0.3 mM dose, tissue cerium levels approximately doubled and remained in the parts per billion range."

Em caso de dúvidas, a leitura do resumo da patente foi considerada para confirmação do principal foco de uma determinado depósito de patente. O resumo do exemplo anterior é descrito da seguinte forma:

"NOVELTY - ***Increasing cell longevity involves contacting the cell to cerium oxide nanoparticles of a size of 11-500 nm in an amount sufficient to result in increased cell longevity. USE - The method is used for increasing cell longevity; reducing free radical damage within the cell; treating a subject suffering from a disease, disorder, or dysfunction associated with free radical damage or to prevent or delay a subject from getting a disease, disorder, or dysfunction associated with free radical damage; preventing aging of cells of the subject; treating a non-human animal; and preventing or treating brain disease, spinal cord disease, other neurological trauma, neurodegenerative disorder, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), multiple sclerosis, toxin-mediated damage, stroke, arthritis or joint disease, atherosclerosis, cardiovascular disease, diabetes, diseases of the retina, allergic or autoimmune disorder (e.g. allergy, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, respiratory dysfunction, or an autoimmune disease), inflammation at the site of a wound.*** *It is used for radioprotecting cells exposed to radiation during a cancer treatment regimen. (All claimed) ADVANTAGE - The inventive method uses cerium oxide nanoparticles to provide a single dose of particles to the animal to reduce or eliminate clinical symptoms resulting from damage due to free radicals in cells of the animal, or to prevent the clinical symptoms. The cerium oxide nanoparticles are capable of extending the life of a living cell by exposing the*

cell to cerium oxide nanoparticles. The exposure reduces or eliminates damage to the cell caused by endogenous and exogenous free radicals. The cerium oxide nanoparticles can be exposed to the cell before, during, or after free radical damage. They are capable of reducing the inflammatory response in brain microglia (MG), reduce neuronal death induced by activated, inflammatory brain MG, and reducing the release of interleukin and inflammatory mediators of the arachidonic acid cascade in brain MG. They are capable of treating inflammatory and immune disorders. DETAILED DESCRIPTION - INDEPENDENT CLAIMS are included for: ***(1) in vivo method of treating cell(s) with cerium oxide nanoparticles comprising contacting the cell with cerium oxide nanoparticles having a size of less than 1-500 nm to reduce free radical damage within the cell;*** *(2) method of determining the effects of one or more environmental stimuli on free radical production in a cell comprising contacting the cell(s) with cerium oxide nanoparticles having a size of greater than or equal to11 nm to provide treated cells, optionally providing identical cells but which are not contacted with cerium oxide nanoparticles to provide control cells, observing the treated and control cells for detectable changes in free radical levels, and optionally, comparing the free radical levels in the treated and control cells; (3) cerium oxide nanoparticles having a size 11-500 nm; (4) pharmaceutical composition comprising the nanoparticles comprising biologically tolerable substance(s); (5) container comprising cerium oxide nanoparticles of a size of 11-500 nm; (6) kit comprising the container; and (7) medical prosthesis made from joint replacements or joint additives coated with or containing cerium oxide nanoparticles to reduce inflammation in the subject."*

Deste modo, este depósito de patente foi classificado com foco tecnológico "biologia". No capítulo seguinte, o foco tecnológico recebe uma descrição abrangente considerando todas as descrições para um dado grupo de depósitos de patentes com o mesmo foco tecnológico. Nos casos de patentes que não possuíam informações de foco tecnológico, a leitura do resumo foi obrigatória tornando a pré-análise a etapa mais demorada da pesquisa. As próteses com base biotecnológica possuíam 42 depósitos sem foco tecnológico, as próteses com base nanotecnológica possuíam 95, as próteses com base nanobiotecnológica possuíam apenas 4 depósitos sem a descrição do foco tecnológico e as próteses convencionais possuíam 16.171

depósitos sem foco tecnológico. Ou seja, considerando todos os tipos de próteses, 72% dos depósitos foram analisados através da coluna "resumo" da planilha Excel.

5.3.1.1. Grupos de tecnologias extraídos dos depósitos de patentes

Os grupos de tecnologias foram separados para os quatro tipos de próteses (próteses com base biotecnológica, nanotecnológica, nanobiotecnológica e convencionais) segundo os seguintes focos tecnológicos fornecidos pela base *DII*: biologia, cerâmica e vidro, engenharia química, computação e controle, eletrônica, imagem e comunicação, padrões industriais, química inorgânica, metalurgia, teste e diagnóstico, (bio)mecânica, química orgânica, farmacêutica e polímeros. As patentes sem a descrição do foco tecnológico obedeceram os focos acima quando classificadas através do resumo. Por último, a contagem das patentes por foco tecnológico foi realizada para definir os percentuais de participação de cada tecnologia por tipo de próteses cujos resultados encontram-se no próximo capítulo.

Semelhantemente, os tipos de depositantes foram categorizados a partir da coluna "depositantes" e os países dos depositantes a partir da coluna "país de origem" da planilha Excel. Somente os principais países depositantes foram organizados na planilha do maior para o menor em relação ao número de depósitos. Para as institições depositantes, uma análise detalhada foi realizada para as cinco principais empresas[62] com maior número de depósitos. Os dados foram essenciais para comparação com o número de depósitos realizados por organizações e empresas brasileiras.

5.3.2. Pré-análise dos artigos científicos publicados

Seguindo a mesma premissa da pré-análise dos depósitos de patentes, os artigos publicados foram categorizados a partir das colunas "área do conhecimento" e "subárea do conhecimento" na base *WoS*. Mais uma vez, em caso de dúvidas, o resumo do artigo foi considerado para a classificação dos conhecimentos científicos encontrados nas tecnologias abordadas por determinado artigo.

[62] Cinco principais empresas - Há centenas quase milhares de depositantes com uma, duas, três e até mais patentes. A construção do gráfico para as análises se tornaria inviável. Deste modo, a análise das cinco principais empresas demonstrou-se eficaz, até mesmo porque a partir do sexto e sétimo maiores depositante o número de depósitos fica reduzido para menos de 100 depósitos de patentes.

Exemplo:

"Title: Isolation, characterization and the multi-lineage differentiation potential of rabbit bone marrow-derived mesenchymal stem cells. Resumo: Mesenchymal stem cells (MSCs) are recognized by their plastic adherent ability, fibroblastic-like appearance, expression of specific surface protein markers, and are defined by their ability to undergo multi-lineage differentiation. Although rabbit bone marrow-derived MSCs (rbMSCs) have been used extensively in previous studies especially in translational research, these cells have neither been defined morphologically and ultrastructurally, nor been compared with their counterparts in humans in their multi-lineage differentiation ability. A study was therefore conducted to define the morphology, surface marker proteins, ultrastructure and multi-lineage differentiation ability of rbMSCs. Herein, the primary rbMSC cultures of three adult New Zealand white rabbits (at least 4months old) were used for three independent experiments. rbMSCs were isolated using the gradient-centrifugation method, an established technique for human MSCs (hMSCs) isolation. Cells were characterized by phase contrast microscopy observation, transmission electron microscopy analysis, reverse transcriptase-polymerase chain reaction (PCR) analysis, immunocytochemistry staining, flow cytometry, alamarBlue (R) assay, histological staining and quantitative (q)PCR analysis. The isolated plastic adherent cells were in fibroblastic spindle-shape and possessed eccentric, irregular-shaped nuclei as well as rich inner cytoplasmic zones similar to that of hMSCs. The rbMSCs expressed CD29, CD44, CD73, CD81, CD90 and CD166, but were negative (or dim positive) for CD34, CD45, CD117 and HLD-DR. Despite having similar morphology and phenotypic expression, rbMSCs possessed significantly larger cell size but had a lower proliferation rate as compared with hMSCs. Using established protocols to differentiate hMSCs, rbMSCs underwent osteogenic, adipogenic and chondrogenic differentiation. Interestingly, differentiated rbMSCs demonstrated higher levels of osteogenic (Runx2) and chondrogenic (Sox9) gene expressions than that of hMSCs (P<0.05). There was, however, no difference in the adipogenic (Ppar) expressions between these cell types (0.05). rbMSCs possess similar morphological characteristics to hMSCs, but have a higher potential for osteogenic and chondrogenic differentiation, despite having a lower cell proliferation rate than hMSCs. The characteristics reported here may be used as a comprehensive

set of criteria to define or characterize rbMSCs. Área do conhecimento: Anatomy & Morphology".

No exemplo apresentado, o artigo foi indexado área "Anatomia e Morfologia" do periódico. Considerando o resumo, o artigo foi classificado como "pesquisa científica de novas tecnologias de células e genética".

5.3.2.1. Grupos de tecnologias extraídos dos artigos científicos

Muitas áreas foram encontradas, entretanto, somente as áreas de relevância foram utilizadas para compor os grupo de tecnologias extraídos dos artigos científicos: biologia celular e genética, química, ciências da computação, engenharia, ciências dos nanomateriais e ortopedia. A contagem dos artigos por área do conhecimento foi realizada para definir os percentuais de participação de cada tecnologia por tipo de próteses cujos resultados encontra-se no próximo capítulo.

Foram considerados os países e as instituições dos autores para criar as análises comparativas com o número de publicações brasileiras.

5.4. Execução do estudo de caso das tendências tecnológicas em próteses ortopédicas

A investigação de estudo de caso utilizada baseia-se nos conceitos[63] apresentados por Yin (2001), uma vez que a tese enfrenta uma situação tecnicamente única, que é o estudo de tendências tecnológicas em próteses ortopédicas, em que há muitas variáveis de interesse como objeto de análise. O resultado baseia-se em várias fontes de evidências (artigos e patentes) cujos dados convergem para o cumpimento dos objetivos apresentados anteriormente, beneficiando-se do desenvolvimento prévio de proposições teóricas do capítulo 3, da coleta dos dados realizada neste capítulo e a análise dos dados no capítulo 6. Neste sentido, o estudo de caso não é nem uma estratégia para a coleta de dados nem meramente uma característica do planejamento em si (STOECKER, 1991), mas uma estratégia de pesquisa abrangente para alcançar as respostas necessárias que pretende o trabalho.

[63] Conceitos – Yin (2001) propõe a organização do estudo de caso em cinco componentes a fim de estruturar o estudo de caso exploratório. A aplicação destes cinco componentes à teses está descrita no Apêndice 1.

A Figura 4 representa o fluxograma de execução do estudo de caso exploratório.

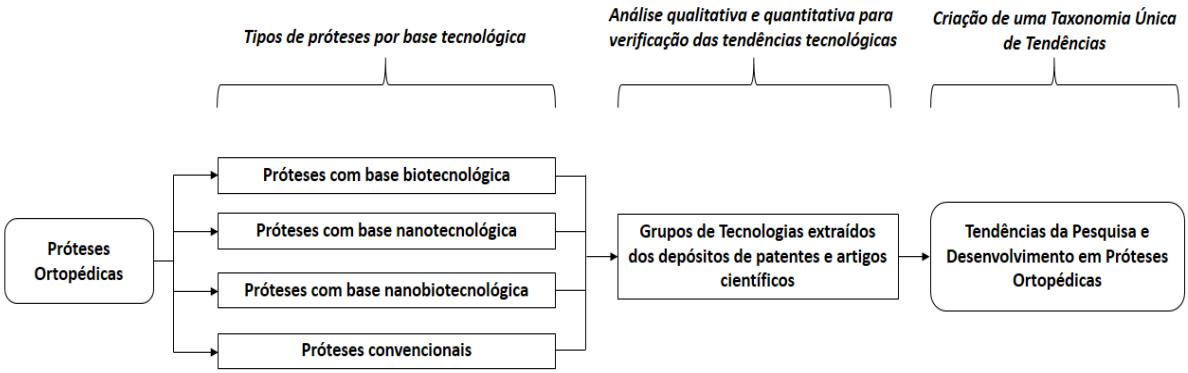

Figura 4. Fluxograma do desenvolvimento do estudo de caso exploratório (Elaboração própria).

A criação de uma taxonomia única, que representa as tendências da pesquisa e desenvolvimento em próteses ortopédicas, foi construída a partir das tendências tecnológicas identificadas a partir dos grupos de tecnologias extraídos dos depósitos de patentes e artigos científicos. Conforme mencionado anteriormente, a coleta dos dados por tipo de prótese por base tecnológica foi necessária para caracterizar estes grupos. A descrição das tecnologias foi realizada pelo autor considerando os focos tecnológicos da *DII* e as áreas de conhecimento da *WoS* em comparação com os respectivos resumos de patentes e artigos, a fim de construir o texto que melhor abrangesse e significasse as tecnologias que possam representar tendências.

As subseções seguintes apresentam as descrições de todos os grupos de tecnologias identificados. Vale ressaltar que nem todas estas tecnologias representam tendências tecnológicas. No capítulo 6, a análise quantitativa foi capaz de selecionar quais grupos tecnológicos extraídos dos depósitos de patentes representam tendências. Estas tendências foram selecionadas para compor a taxonomia única.

5.4.1. Descrição das tecnologias que podem representar tendências tecnológicas identificadas nos depósitos de patentes levantados da *DII*

As descrições que se seguem representam as tecnologias identificadas a partir da análise qualitativa dos grupos tecnológicos encontrados no resumo e focos tecnológicos da *DII*:

1) *Tecnologias de células e tecidos* - relacionadas à biologia celular e de tecidos com finalidade de aprimorar funções ou estruturas das células ósseas, com o objetivo de otimizar o reparo de fraturas.
2) *Tecnologias genéticas* - referentes à biotecnologia com finalidade de modificar geneticamente características e estruturas do tecido ósseo ou substâncias do componente orgânico da matriz óssea, com o propósito de evidenciar, alterar ou suprimir determinada propriedade ou mecanismo celular, bioquímico ou fisiológico.
3) *Tecnologias farmacêuticas* - relacionadas à farmacologia de medicamentos que são utilizados de forma profilática, curativa ou paliativa como (nano)filmes, (nano)revestimentos, podendo ser liberados ou impregnados como (nano)partículas de variadas formas farmacêuticas e em diferentes biomateriais.
4) *Tecnologias de materiais cerâmicos* – exclusivamente pertencentes aos biomateriais cerâmicos constituídos de diferentes compósitos *"bone-like"* em diferentes formas, tamanhos e rearranjos e associados aos mais variados agentes capazes de maximizar suas funções e suas aplicações como biomaterial, incluindo a interação com os componentes da matriz óssea e do tecido ósseo.
5) *Tecnologias de materiais inorgânicos* - pertencentes aos materiais inorgânicos constituídos de diferentes compósitos *"bone-like"* em diferentes formas, tamanhos e rearranjos e associados aos mais variados agentes capazes de maximizar suas funções e suas aplicações como biomaterial, incluindo a interação com os componentes da matriz óssea e do tecido ósseo.
6) *Tecnologias de teste e diagnóstico* - associadas aos implantes e dispositivos de diferentes tamanhos com diversas características e funções, podendo ser impregnados com agentes bioativos ou outras substâncias, utilizados em sua grande maioria para ensaios de biomateriais, diagnóstico e suporte para crescimento celular (*scaffolding*).
7) *Tecnologias responsáveis pelas modificações químicas* – pertinentes a modificação química de substâncias, agentes bioativos e reações (bio)químicas que maximizem as propriedades biológicas e as interações tecido-material.
8) *Tecnologias de materiais metálicos* – exclusivamente relacionadas às diferentes ligas metálicas, oriundas da metalurgia, que são constituídas de diferentes compósitos *"bone-like"* em diferentes formas, tamanhos e rearranjos e associados aos mais variados agentes capazes de maximizar suas funções e suas aplicações como biomaterial, incluindo a interação com os componentes da matriz óssea e do tecido ósseo.

9) *Tecnologias de materiais (bio)poliméricos* - ligadas aos compósitos (bio)poliméricos *"bone-like"* em diferentes formas, tamanhos e rearranjos e associados aos mais variados agentes capazes de maximizar suas funções e suas aplicações como biomaterial, incluindo a interação com os componentes da matriz óssea e do tecido ósseo.
10) *Tecnologias de processos químicos engenheirados* - relacionadas aos processos químicos e tratamento de biomateriais a partir de engenharia de diferentes componentes.
11) *Tecnologias (bio)mecânicas* - relacionadas diretamente com a (bio)mecânica das próteses e suas características como fixação, conexão, reconstrução, flexibilidade, elasticidade, superfície de revestimento e sistemas de implantes.
12) *Tecnologias da computação* – relacionadas aos sistemas computacionais utilizados para o funcionamento de próteses automatizáveis.
13) *Tecnologias eletroeletrônicas* – relacionadas às próteses que dependem de componentes elétricos ou eletrônicos para o adequado funcionamento.
14) *Tecnologias de padronização industrial* – relacionadas à padronização industrial das próteses ou seus componentes.
15) *Outras tecnologias* – somatório das tecnologias descritas anteriormente que possuem baixa prevalência, ou seja, não correspondem a uma tendência por tipos de próteses.

5.4.2. Descrição das tecnologias que podem representar tendências tecnológicas identificadas a partir das áreas do conhecimento dos artigos científicos levantados na *WoS*

As descrições que se seguem representam as tecnologias identificadas a partir da análise qualitativa das áreas de conhecimento e resumo dos artigos indexados na *WoS:*

As tecnologias presentes na pesquisa científica encontradas no artigos assemelham-se as tecnologias encontradas nos depósitos de patentes. As áreas cujos artigos foram publicados recebem a descrição, que podem ou não ser equiparadas à lista anterior:

1) *Tecnologias ligadas à ortopedia* – relacionam-se a medicina ortopédica e seus esforços no estudo e pesquisa do tratamento de doenças do osso e reparo ósseo. Novos métodos e procedimentos cirúrgicos que proporcionem novos conhecimentos no uso e aplicação otimizada das prótéses foram incluídos. Relacionam-se com as *tecnologias (bio)mecânicas* da subseção 5.4.1.
2) *Tecnologias provenientes da engenharia* – podem ser equiparadas às *Tecnologias (bio)mecânicas*, conforme descrição na subseção 5.4.1.

3) *Tecnologias dos nanomateriais* – abrangem todos os nanomateriais metálicos, cerâmicos, (bio)poliméricos, entre outros, constituídos de diferentes compósitos *"bone-like"* em diferentes formas, tamanhos e rearranjos e associados aos mais variados agentes capazes de maximizar suas funções e suas aplicações como biomaterial, incluindo a interação com os componentes da matriz óssea e do tecido ósseo.
4) *Tecnologias celulares e genéticas* - estas tecnologias foram somadas, uma vez que vários artigos semelhantes foram classificados como biotecnologia e como biologia celular. Diz respeito às modificações genéticas, engenharia de tecido e pesquisa em células-tronco. Correspondem a união das *tecnologias de células e tecidos* e *tecnologias genéticas* descritas na subseção 5.4.1.
5) *Tecnologias químicas* – equiparam-se às *tecnologias responsáveis pelas modificações químicas* presentes na subseção 5.4.1.
6) *Tecnologias de computação e outras ligadas à informática* – estas tecnologias estão relacionadas aos cálculos e modelos matemáticos e computacionais, ligados à bioinformática ou a (bio)mecânica. Relacionam-se com as *tecnologias computacionais* da subseção 5.4.1.
7) *Outras tecnologias* – de igual modo a subseção 5.4.1 são tecnologias cujas áreas somadas não representam uma tendência.

5.5. Competências científicas e tecnológicas em próteses ortopédicas no Brasil

Os atores envolvidos no desenvolvimento científico e tecnológico em próteses ortopédicas no mundo foram avaliados para que facilitasse a compreensão e a comparação de como o Brasil deve se inserir no cenário mundial de próteses.

Esta tese define as competências científicas como as habilidades e conhecimentos observados pela produção científica, como por exemplo, as linhas de pesquisa do diretório de grupos da plataforma Lattes-CNPQ. Esta última foi essencial para complementar os dados de artigos no que tange ao Brasil. As competências tecnológicas são definidas como habilidades e conhecimentos extraído do perfil de inventividade encontrado nas patentes.

Os artigos científicos não foram utilizados para a criação da lista de competências científicas, pois não se pode afirmar com precisão se todos os artigos publicados objetivam a pesquisa de novas tecnologias. No entanto, as linhas de pesquisa sanam essa dificuldade, pois naturalmente correspondem a grupos de pesquisa cadastrados no Lattes-CNPQ que possuem exatamente o objetivo de desenvolvimento científico e até mesmo tecnológico. Como o desenvolvimento

tecnológico deriva-se da inventividade em processo de registro de patentes, as linha de pesquisa encontradas foram caracterizadas como competências científicas.

A coleta no diretório de grupos de pesquisa da plataforma Lattes-CNPQ foi necessária para avaliar quem são os grupos e quais são as linhas de pesquisa em próteses ortopédicas. Esta coleta serviu como apoio para análises de competências brasileiras e complementar o panorama de publicações de artigos e patentes publicadas por residentes brasileiros. Utilizando o termo "próteses", foram encontrados 89 grupos de pesquisas, contudo apenas 35 grupos foram considerados específicos para próteses ortopédicas. Os demais grupos tinham como linha de pesquisa "próteses odontológicas".

A Tabela 3 apresenta os grupos encontrados. Foram considerados apenas os grupos atualizados.

Tabela 3. Grupos de pesquisa encontrados no Diretório de Grupos de Pesquisa da Plataforma Lattes-CNPQ

INSTITUIÇÃO	GRUPO	ÁREA PREDOMINANTE
Instituto Federal de São Paulo	Automação da Produção, Robótica e Reabilitação	Engenharia Mecânica
Instituto Federal de São Paulo	Automação de Processos e Sistemas	Engenharia Mecânica
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul	Bioengenharia	Medicina
Universidade Federal de Pernambuco	Biopolímero de Cana-de-açúcar	Medicina
Universidade de São Paulo	Caracterização de interfases eletroquímicas	Química
Universidade Federal de Minas Gerais	Centro de Tecnologia Biomédica (CTBio-UFMG)	Engenharia Biomédica
Pontifícia Universidade Católica do Paraná	CEPUC - Cirurgia Experimental da PUCPR.	Medicina
Universidade Federal do ABC	Ciência e Tecnologia de Biomateriais	Engenharia Biomédica
Universidade Federal do ABC	Ciência, Tecnologia e Modelamento de Materiais	Engenharia de Metais e Metalúrgica
Universidade Federal de São Paulo	Cirurgia e Experimentação	Medicina
Instituto Federal da Bahia	Compósitos Poliméricos e Cerâmicos	Engenharia de Metais e Metalúrgica
Universidade Federal de Pernambuco	Computação Biomédica	Engenharia Biomédica
Universidade Federal de Uberlândia	CPTA - Centro de Pesquisas em Reabilitação e Tecnologias Assistivas	Engenharia Biomédica
Universidade Federal de Uberlândia	ENBIO - Engenharia Biomédica UFU	Engenharia Biomédica
Universidade Estadual de Londrina	Engenharia Biomédica e Instrumentação Eletrônica	Engenharia Elétrica
Universidade de Brasília	Engenharia Biomédica e Saúde	Engenharia Biomédica
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul	Grupo de Automação e Controle de Sistemas	Engenharia Elétrica
Pontifícia Universidade Católica de São Paulo	Grupo de Biomateriais	Engenharia Biomédica
Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri - Campus JK	Grupo de Biomecânica e Bioengenharia	Engenharia Mecânica
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho	Grupo de Caracterização Mecânica e Microestrutural de Materiais	Engenharia Mecânica
Hospital de Clínicas de Porto Alegre	Grupo de Engenharia Biomédica	Engenharia Biomédica

Tabela 3 continuação: Grupos de pesquisa encontrados no Diretório de Grupos de Pesquisa da Plataforma Lattes-CNPQ

Universidade Federal de Santa Catarina	Grupo de Estudos e Pesquisas em BioMecânica Óssea	Engenharia Biomédica
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul	Grupode Materiais Metálicos - NUCLEMAT	Engenharia Mecânica
Universidade Federal do Rio Grande do Sul	Laboratório de Transformação Mecânica	Engenharias de Materiais e Metalúrgica
Universidade Federal do Paraná	Mecânica dos Sólidos Computacional	Engenharia Civil
Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia	Metrologia de Materiais e Nanotecnologia	Física
Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia	Metrologia Mecânica, Científica e Industrial	Engenharia Mecânica
Universidade do Estado do Amazonas	Modelagem e Identificação Inteligente de Sistemas Tecnológicos e Biotecnológicos	Engenharia Elétrica
Universidade Estadual de Campinas	Nanoengenharia Eletronica, Diamante Semicondutor e Materiais Nanoestruturados	Engenharia Elétrica
Universidade de São Paulo	Neuroanatomia e Morfologia Experimental	Morfologia
Universidade de Brasília	NTAAI - Núcleo de Tecnologia Assistiva, Acessibilidade e Inovação	Fisioterapia e Terapia Ocupacional
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte	Núcleo de Pesquisas em Computação, Indústria e Saúde	Ciências da Computação
Universidade Federal do Espírito Santo	Robótica e Automação Industrial	Engenharia Elétrica
Fundação Educacional Inaciana Padre Sabóia de Medeiros	Sistemas da Mobilidade	Engenharia Mecânica
Universidade Federal de Santa Catarina	TOCE/ UFSC	Medicina

Fonte: Dados compilados do Diretório de Grupos de Pesquisa da Plataforma Lattes-CNPQ, acesso em 01/08/2015.

As discussões sobre as linhas de pesquisa identificadas encontram-se no capítulo 6, seção 6.3.3

6. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Este capítulo apresenta os resultados levantados a partir da aplicação das bases metodológicas descritas no capítulo 5. Em seguida, os dados são analisados evidenciando as principais tendências da pesquisa e desenvolvimento em próteses ortopédicas encontradas na evolução do desenvolvimento científico e tecnológico. O intuito é definir quais os rumos da pesquisa e da produção das próteses ortopédicas considerando o horizonte científico-tecnológico atual e futuro. Finalmente, elencam-se as oportunidades para o Brasil ao revisitar os objetivos gerais e específicos da tese.

6.1. Resultados e discussões dos dados referentes ao depósito de patentes

A execução dos critérios de busca, refinamento e adequação reportou um total de 22.615 depósitos de patentes indexados na base *DII* que estão descritos por tipos de próteses por base tecnológica:

- Próteses com base biotecnológica – 861 depósitos;
- Próteses com base nanotecnológica – 301 depósitos;
- Próteses com base nanobiotecnológica – 53 depóistos;
- Próteses convencionais – 21.400 depósitos.

Os dados foram dispostos na Figura 5 que aponta a prevalência de depósitos de patentes das próteses convencionais (94,63%).

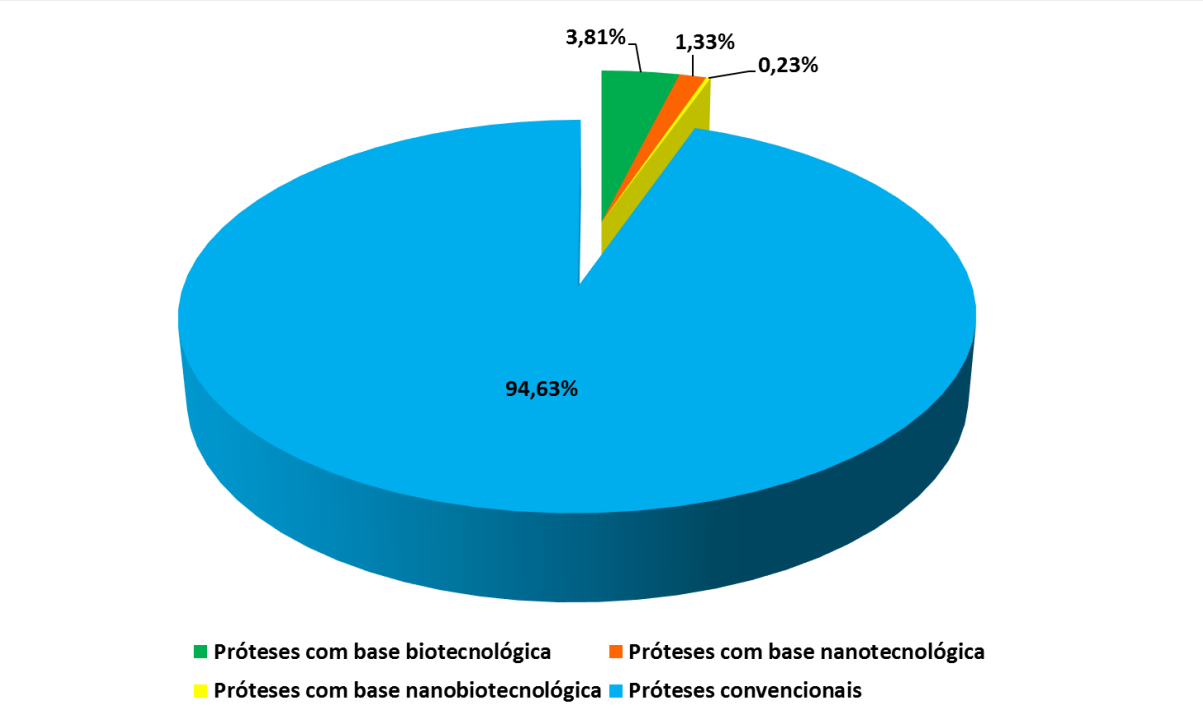

Figura 5. Depósitos de patentes por tipos de próteses por base tecnológica encontradas na base de dados *DII* no período de indexação de 2000 a 2014 (Elaboração própria).

Apesar de apenas 5,37% dos depósitos representarem as novas tecnologias aplicadas às próteses, a quantidade é importante do ponto de vista da compreensão da evolução dos biomateriais emergentes. Provavelmente, tal fato pode indicar que quanto mais intensivo em conhecimento, menor a representatividade no gráfico, já que a nanotecnologia e a nanobiotecnologia são áreas tecnológicas não completamente estabelecidas.

A evolução dos depósitos de patentes por tipo de próteses ao longo dos anos, considerando o ano de prioridade[64], pode ser visualizada na Figura 6.

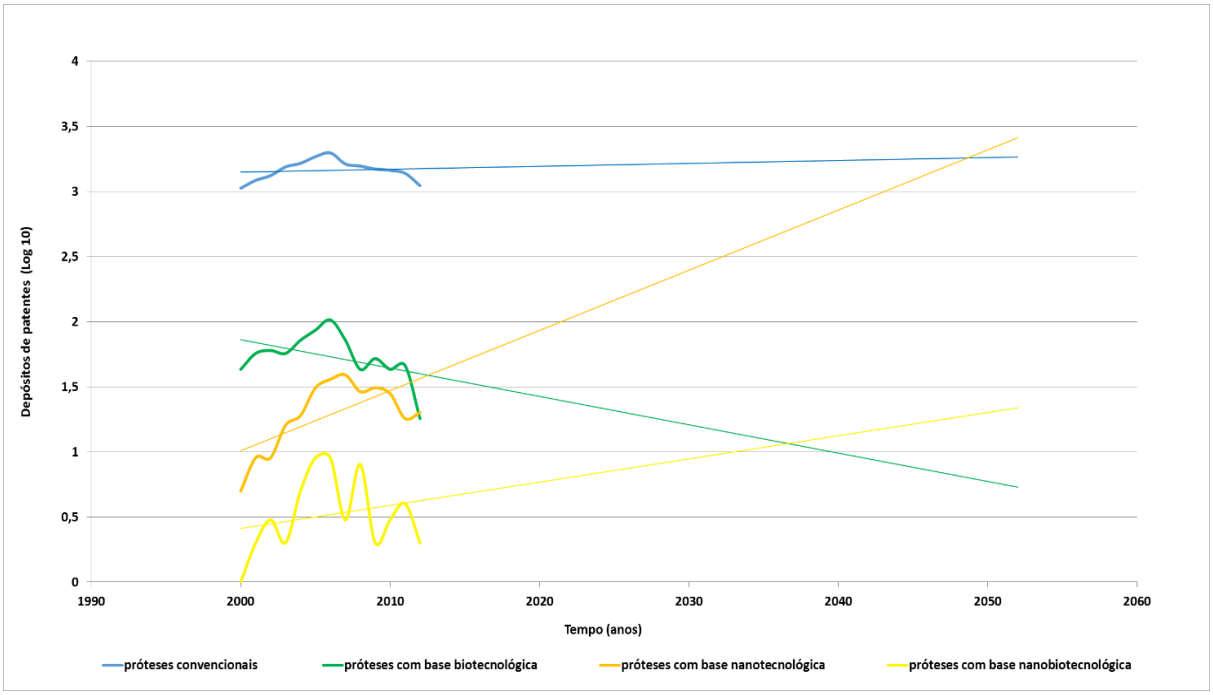

Figura 6. Depósito de patentes por tipos de próteses ortopédicas por ano de prioridade 2000 a 2012. O número de depósitos foi colocado em logarítmo base 10 para facilitar as comparações entre grandes diferenças de depósitos por tipo de prótese (Elaboração própria).

O período pesquisado considerou o ano de prioridade de 2000 a 2012 por motivo de fins comparativos, já que não foram detectadas próteses com base nanobiotecnológica anterior ao ano 2000. A suposta queda no ano de 2012 pode ser explicada pelo efeito de borda, que é característico pela falta de indexação nas bases e pelo período de sigilo de patentes nos anos de 2013 e 2014.

De acordo com a Figura 6, as próteses convencionais possuem uma leve tendência de crescimento, quase constante. As próteses com base biotecnológica estão em queda e as próteses com base nanotecnológica e nanobiotecnológica estão com crescimento importante ao longo dos anos.

Estas tendências podem ser justificadas pelo mais amplo desenvolvimento das tecnologias dos biomateriais do que das tecnologias relacionadas ao tecido. A biotecnologia, enquanto ciência, encontra-se em um estágio de maturidade tecnológica superior à nanotecnologia. A segunda

[64] Ano de Prioridade - O país onde ocorre o primeiro depósito é chamado de País de Origem e o pedido nele depositado Pedido Prioritário. A extensão deste pedido em outros países gera pedidos correspondentes. O ano de prioridade é o ano do primeiro depósito no país de origem (http://nehmi-ip.com.br/services.php?serv=4&faq=7, acesso em 22/08/2015).

geração de biomateriais bioativos iniciou-se nos anos 1970, o que corresponde a quase 20 anos do surgimento da terceira geração de biomateriais e 50 anos até os dias atuais. Este fato pode indicar a necessidade de um novo salto tecnológico, que é justificado pela tendência constante das próteses convencionais, queda das próteses com base biotecnológica e crescimento das próteses baseadas em nanotecnologia e nanobiotecnologia. Não significa dizer que a biotecnologia está em obsolescência, mas que do ponto de vista das interações tecido-material, as tecnologias voltadas para o tecido alcançaram maturidade e que agora o foco principal são as tecnologias inerentes aos materiais.

Comparativamente, as tendências das próteses com base nanotecnológica possuem maior crescimento que as nanobiotecnológicas, porque esta última é uma área de convergência tecnológica, que demanda maiores esforços do ponto de vista do conhecimento.

A extrapolação das linhas de tendências indicam que os depósitos de patentes de próteses com base nanobiotecnológica suplantarão os depósitos de patentes em próteses com base biotecnológica aproximadamente em 2037. Os depósitos de patentes das próteses com base nanotecnológica superarão os depósitos de patentes das próteses convencionais aproximadamente em 2049. Caso este prognóstico seja confirmado, os depósitos de patentes de próteses com base nanotecnológica e nanobiotecnológica serão superiores no período que coincide a inversão demográfica da pirâmide etária brasileira (pós-2030).

6.1.1. O perfil dos depositantes de patentes em próteses ortopédicas.

O perfil dos depositantes de próteses ortopédicas pode ser visualizado na Figura 7.

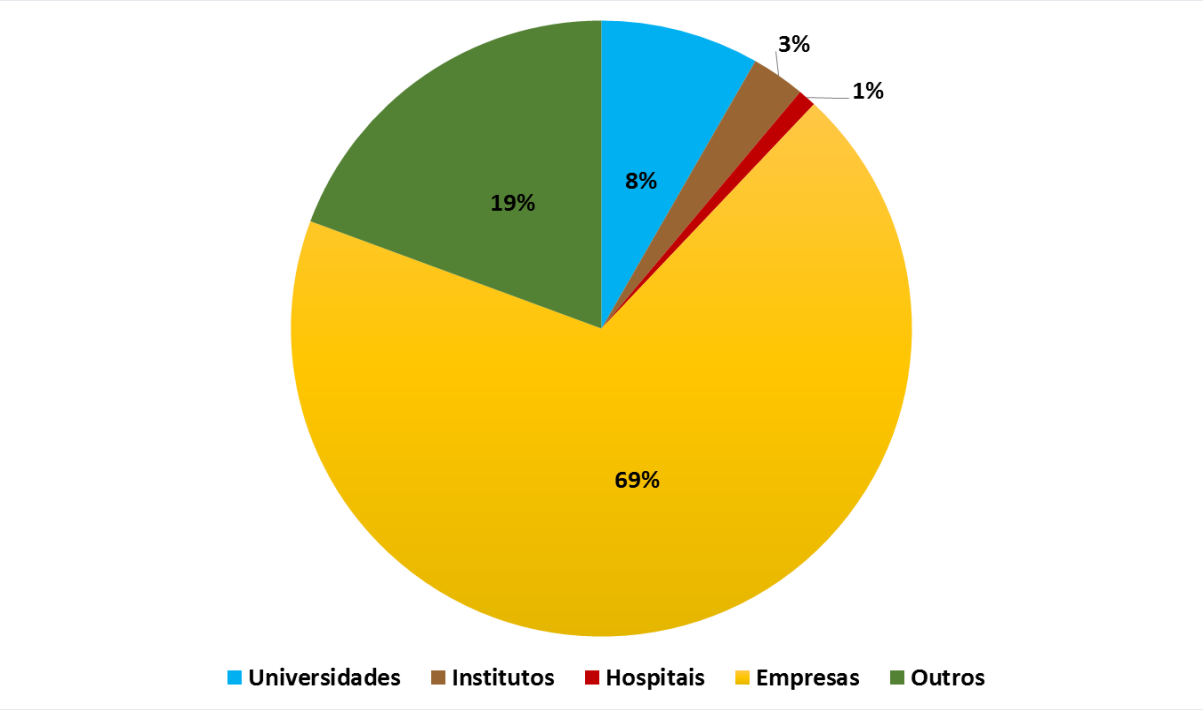

Figura 7. Depositantes de patentes de próteses ortopédicas encontradas na base de dados *DII* no período de indexação 2000 a 2014 (Elaboração própria).

De acordo com a Figura 7, o desenvolvimento tecnológico das próteses ortopédicas é promovido com quase 70% dos depósitos pelas empresas. As universidades, institutos e centros de pesquisa somam 11% dos depósitos. Apenas 1% dos depósitos de patentes foram realizadas por hospitais. Outros depositantes, como as entidades governamentais e depósitos de indíviduos sem vínculo aparente, correspondem a 19% dos depósitos na base *DII*.

As universidades predominantes são de países como EUA e China. A universidade da Califórnia possui 42 depósitos e a universidade de Shangai possui 92 depósitos de patentes.

As cinco maiores empresas com maior número de depósitos são em ordem: as norte-americanas Depuy, adqurida pela Johnson&Johnson em 1998, a Warsaw Orthopedic Inc e a Zimmer Inc, a britânica Smith&Nephew Orthopaedics e, por útimo, a norte-americana Spinal Technology (Figura 8).

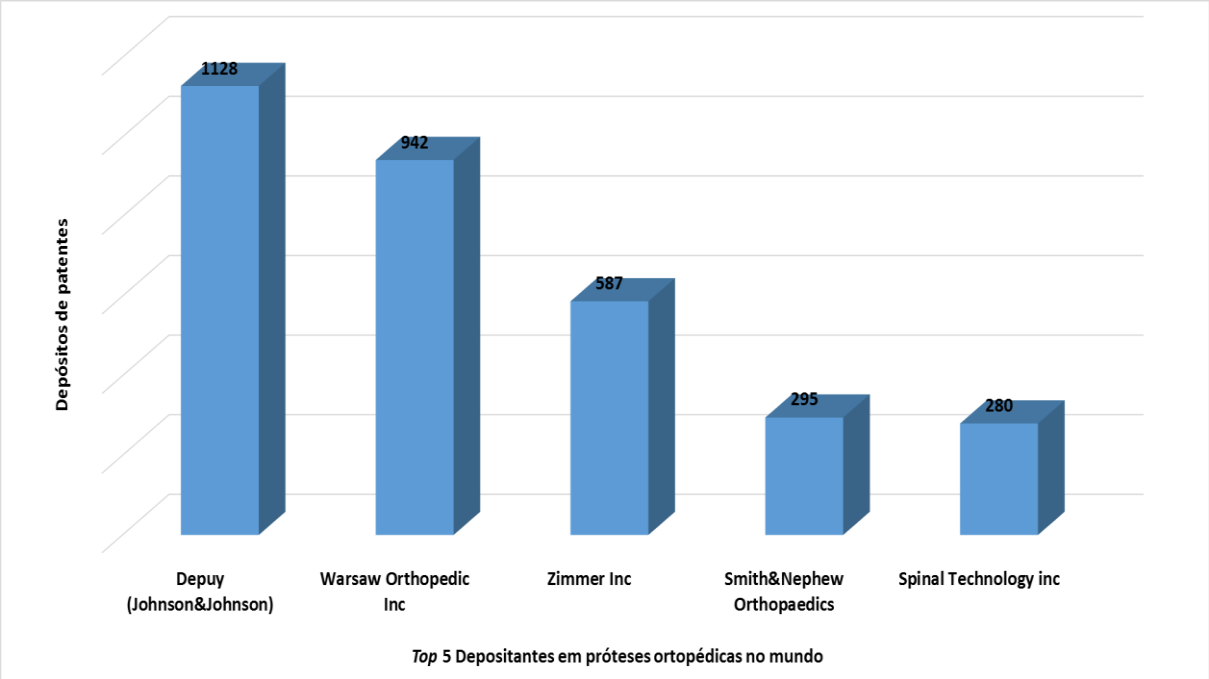

Figura 8. *Top* 5 maiores depositantes de patentes em próteses ortopédicas no mundo encontradas na base de dados *DII* no período de 2000 a 2014 (Elaboração própria).

Uma particularidade interessante é que as três primeiras empresas, a Depuy, Warsaw e Zimmer, situam-se na cidade de Warsaw, Indiana, EUA. A cidade é conhecida como a Capital Mundial da Ortopedia por formar um *cluster* de produtores de próteses no mundo. Estas empresas realizaram parcerias estratégicas e formaram a Orthoworx em 2009 com fundos de investimento da fundação filantrópica Lilly Endowment Inc. Atualmente participam desta parceria as instituições: BioCrossroads, a Biomet, a Cidade de Warsaw, a Depuy Orthopaedics Inc, Grace College & Seminary, a Kosciusko County Community Foundation, a Kosciusko County Commissioners, a Lakeland Financial Corp. & Lake City Bank, a Medtronic (sexta maior depositante de patentes do período pesquisado), a Northeast Indiana Regional Partnership, a Paragon Medical, Symmetry Medical e a Zimmer. Este grupo ancora um *cluster* industrial que representa quase um terço do mercado ortopédico global de US$ 38 bilhões, incluindo 60% do mercado global de artroplastia de joelho e quadril (BIOCROSSROADS, 2009).

A evolução dos depósitos de patentes dos cinco maiores depositantes por tipo de próteses ao longo dos anos, considerando o ano de prioridade, encontram-se na Figura 9.

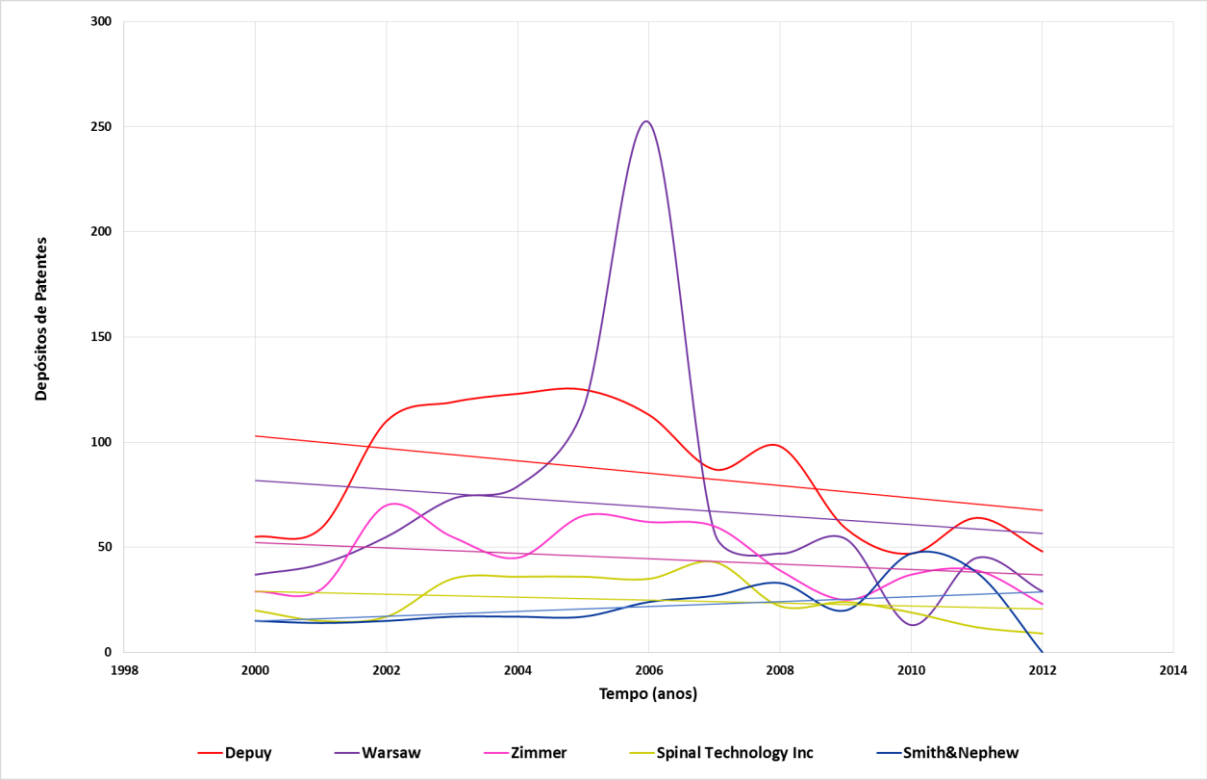

Figura 9. Depósito de patentes em próteses convencionais das cinco maiores depositantes por ano de prioridade 2000 a 2012 (Elaboração própria).

Foram comparadas apenas as próteses convencionais, pois as cinco empresas não possuem nenhum depósito de patente em próteses com base nanobiotecnológica. Os números de depósitos de patentes em próteses com base biotecnológica e nanotecnológica são tão pequenos que não representam tendências ao longo dos anos.

As quatro maiores depositantes, a Depuy, a Warsaw, a Zimmer e a Spinal Technology estão com tendência em queda para este tipo de prótese. É provável que o número de depósitos de patentes dos outros tipos de próteses aumente para os próximos anos. Somente a britânica Smith&Nephew possui tendência em crescimento neste tipo de prótese, o que pode significar uma tentativa de aproximação dos concorrentes.

A Figura 10 apresenta os principais países de origem por número de depósitos.

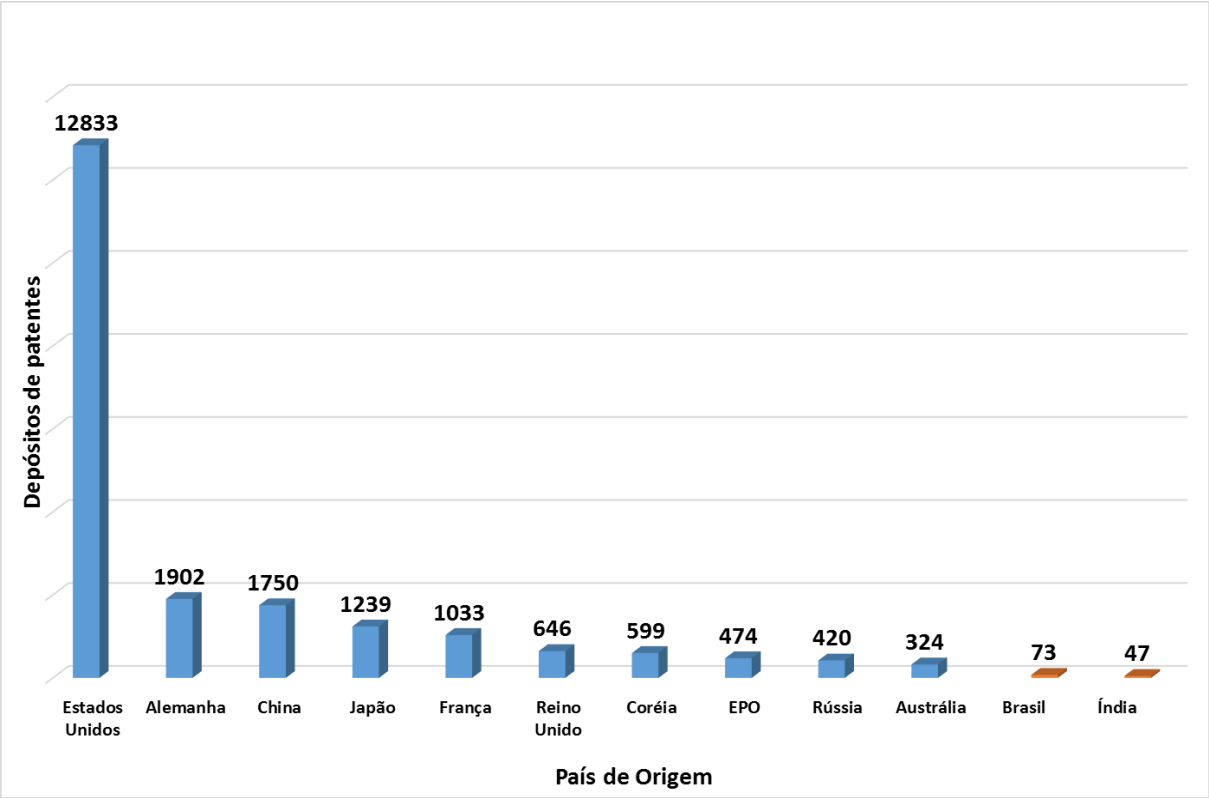

Figura 10. Depósitos de patentes de próteses ortopédicas por país de origem encontradas na base de dados *DII* no período de indexação 2000 a 2014 (Elaboração própria).

Conforme observado durante a pesquisa, a Figura 10 retrata os Estados Unidos como o principal país de origem de depósitos. Das 12833 depósitos de patentes, 582 são próteses com base biotecnológica, 155 com base nanotecnológica e 39 com base nanobiotecnológica. Neste sentido, os Estados Unidos são o primeiro país quando o assunto é proteção das tecnologias recém-inventadas, ditando os rumos do desenvolvimento tecnológico em próteses ortopédicas. A China é o primeiro do grupo Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul (BRICS) e assume a terceira posição como país de origem. A África do Sul é o único país do BRICS que não possui depósitos de patentes em próteses ortopédicas.

6.1.1.1. Depósitos de patentes realizadas por Instituições Brasileiras

Há 73 pedidos de patentes contemplando as organizações residentes. Destacam-se as seguintes instituições e seus depósitos de patentes:

- MDT Indústria e Comércio de Implantes Ortopédicos com 4 depósitos de patentes: 1) próteses de discos intervetebrais redutores de dor e capazes de prevenir lesões articulares. 2) instrumento capaz de regular e distribuir o peso sobre os ligamentos do joelho e, ainda, substituí-los caso necessário. 3 e 4) sistemas femorais para artroplastia de quadril.
- UFMG com 3 depósitos de patentes: 1) novo compósito a base de zircônio que estabiliza a os cristais de hidroxiapatita da matriz óssea; 2) biocompósito biodegradável que compreende uma mistura homogênea de nanotubos de carbono (CNT) associados a uma solução de colágeno tipo I. O produto é próprio para a reparação de cartilagens, tendões e fraturas ósseas; integração de superfícies artificiais e tecidos biológicos; regeneração de perdas ósseas localizadas; substituição de estruturas biológicas e a perda da função do tecido do hospedeiro, para permitir a regeneração, restauração e manutenção da função; regeneração, a substituição e a reconstituição de células e tecidos biológicos, in vitro ou *in vivo*, nas áreas médicas e veterinárias; 3) compósito polimérico com ligante radioativo utilizado para controlar tumores benignos e malignos.
- UNICAMP com 2 depósitos de patentes: 1) método de enriquecimento de vidro bioativo para preparação de implantes; 2) produção de biomateriais poliméricos com importantes propriedades mecânicas e adesão satisfatória.
- GMReis com 2 depósitos de patentes: 1) elemento filtrante de medula óssea para tornar biocompatíveis os biomateriais das próteses. 2) Dispositivo interespinhal de material polimérico
- Link Gmbh & Co Kg Waldemar com 2 depósitos de patentes: 1) dispositivo de fixação de próteses. 2) dispositivo de conexão de próteses.
- USP com 1 depósito de patente: articulação que é feita de materiais plásticos, materiais metálicos, ou uma combinação de materiais de metal e de plástico. A articulação é formada por duas tecnologias, por exemplo, a prototipagem rápida e a formação de moldes de silicone.
- UFPR com 1 depósito de patente: Polietileno de ultra-alta-densidade revestido com filme de carbono de alta-dureza para uso em próteses ortopédicas.

- UFSCAR com 1 depósito de patente: produção de hidroxiapatita associada ao fosfato de nióbio para formação de pós e blocos de hidroxilapatitas. O fosfato de nióbio é utilizado como preenchimento dos ossos para regenerar a fratura.
- Einco Biomaterial LTDA com 1 depósito de patente: próteses com aplicação nanotecnológica de uso veterinário: produção de materiais fosfocálcico nanoestruturados e principalmente uma biocerâmica bifásica micro/macroporosa de hidroxiapatita e fosfato tricálcico combinado com polímeros. O biomaterial é biologicamente e fisiologicamente biocompatível, bioativo, osseocondutor e osseoindutor, com variadas formas de apresentação, composição, estrutura, porosidade, plasticidade, resistência mecânica, flexibilidade, moldabilidade e modelagem específica ou não específica.
- Biomecanica Ind & Comércio de Produtos Ortopédicos Ltda com 1 depósito de patente: sistema de fixação de próteses.
- Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas com 1 depósito de patente: próteses de revestimento de fosfato de cálcio poroso que facilita a regeneração tecidual, a engenharia de tecidos e a liberação de fármacos.
- Alefh Medical Importacao e Exportação Ltda com 1 depósito de patente: elementos de fixação de próteses.
- Associação Pro Ensino em Santa Cruz do Sul com 1 depósito de patente: conectores modulares de próteses.
- Bayco Consulting Ltd com 1 depósito de patente: prótese com biomaterial metálico ou biopolimérico com ligantes químicos de superfície capaz de estimular o crescimento ósseo por osseointegração.
- Bioactive Biomaterials LTDA com 1 depósito de patente: material bioabsorvível injetável composto de polímero bioabsorvível, polímeros hidrofílicos e cerâmicas bioativas, agentes osseocondutivos, quimioterápicos ou fármacos, adesinas e aditivos mineriais.
- Phoenix Biomedical Corp com 1 depósito de patente: estabilizadores cilíndricos da coluna.
- Centro Brasileiro Pesquisas Fisicas com 1 depósito de patente: revestimento poroso de fosfato de cálcio tratado quimicamente.
- Scitech Prod Medicos Ltda com 1 depósito de patentes: sistema de precisão de movimentos em próteses.

- Incomepe Indústria Materiais Cirúrgicos Ltda com 1 depósito de patente: dispositivo pneumático de testes de próteses totais de quadril.
- Traiber AS com 1 depósito de patente: parafusos de fixação de vértebras.
- Medvale Pesquisa e Desenvolvimento de Ciências Físicas e Naturais com 1 depósito de patente: dispositivo que contém 2 braçadeiras de fixação femoral que reduz custos com a cirurgia, risco de trombose e complicações relacionadas com a anestesia e infecção.
- Neoortho Produtos Ortopédicos com 1 depósito de patente: placas ósseas que melhoram a superfície de contato e aceleram o tratamento de fraturas.
- Norian Corp com 1 depósito de patente: dispositivo a base de cálcio que contém um conjunto de diferentes fibras altamente resistentes e tenazes.
- Synthes AG com 1 depósito de patente: rebites de fixação de diferentes materiais metálicos.
- União Brasileira de Educação e Assistência com 1 depósito de patente: dispositivo de alta resistência mecânica a base de cobalto com superfície externa coberta de materiais bioativos (Ex.: hidroxiapatita, trifosfato de cálcio e óxido de titânio).
- Pesquisadores individuais[65] com 40 depósitos de patentes: 1) hastes fixadoras torácicas e lombares. 2) prótese de joelho de baixo custo. 3) Elemento metálico para ancoragem óssea. 4) dispositivos de conexão. 5) enxerto ósseo composto de micro-elementos, como tocoferol, carotenóides, vitamina B, ácido glutamânico e seus derivados, magnésio, zinco e manganês e seus sais, usado para promover o crescimento ósseo. 6) dispositivo de avaliação, diagnóstico e imagem para criação de protótipos tridimensionais. 7) dispositivo de avaliação, diagnóstico e imagem para criação de protótipos tridimensionais para geração de complementos ósseos e de promoção celular. 8) sistemas metálicos de implantes cervicais. 9) Sistema flexível implantável de estabilização seletiva e correção de deformidades e instabilidades da coluna. 10) Sistema dinâmico, flexível e deslizante implantável de estabilização seletiva e correção de deformidades e instabilidades da coluna para melhorar mobilidade, reabilitação e garantir conforto. 11 e 12) sistemas de fixação de placas para tratamentos de fratura. 13) prótese femoral. 14) próteses eletrônicas de mão e pulso. 15) parafuso osseosintético. 16) prótese diafisária segmentar não-convencional utilizada no tratamento de metástase de câncer ósseo. 17) vitrocerâmica para uso de engeharia de tecidos e liberação de fármacos e quimioterápicos. 18) sistemas de estabilização de próteses. 19) sistema de

[65] Pesquisadores individuais – depositantes que não declararam vínculo institucional.

ancoragem de titânio intra-articular de discos, ligamentos e meniscos. 20) próteses articulares craniomaxilofaciais. 21) sistemas de substituição de próteses metálicas por outras próteses. 22, 23, 24, 25) sistema de fixação de próteses. 26) dispositivo de teste de próteses de quadril. 27) prótese de joelhos para amputados. 28) simulador multiaxial de teste de próteses articulares. 29 e 30) Outros implantes articulares. 31) composto químico de regeneração óssea. 32) *Scaffolds* para crescimento ósseo. 33) Prótese acetabular de revestimento metálico (Cromo-Cobalto ligado a um polietileno) para artroplastia total de quadril. 34) Prótese de cabeça femoral. 35) mistura de trifosfato de cálcio com peróxido de hidrogênio para formação de substitutos ósseos. 36) próteses de joelhos modulares de rotação hidráulica. 37) próteses de joelhos modulares de rotação pneumática. 38) Implante revestido de filme poroso de titanato de magnésio com excelente força mecânica e propriedades osseoindutoras. 39) Outras próteses de joelho. 40) Mecanismos de produção de hidroxiapatita contendo fosfato de nióbio formando blocos de hidroxilapatita.

A evolução dos depósitos de patentes em próteses ortopédicas ao longo dos anos por residentes nacionais considerando o ano de prioridade, pode ser visualizada na Figura 11.

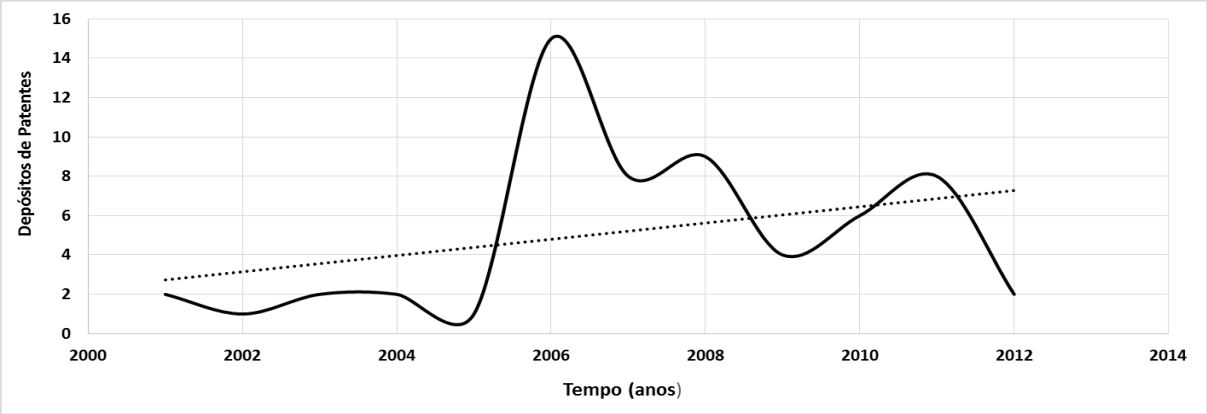

Figura 11. Depósito de patentes em próteses ortopédicas realizada por residentes no Brasil considerando o ano de prioridade 2001 a 2012 (Elaboração própria).

De acordo com a Figura 11, a tendência de depósitos de patentes em próteses ortopédicas segue em crescimento. Foi considerado o período de 2001 a 2012, já que 2000 não houve depósito e 2013 e 2014 ainda estão em período de sigilo. Não foram considerados por tipo de prótese por base tecnológica, porque os números não são representativos por tipo de próteses por base

tecnológica. Apesar de poucos depósitos registrados no período, esta tendência de crescimento é importante do ponto de vista de que o Brasil entrou na agenda de países em que há proteção às invenções em próteses ortopédicas nos últimos 10 anos.

Entretanto, indo ao encontro de Belloti (2009), há uma importante lacuna de estudos que forneçam evidências de efetividade do emprego das próteses ortopédicas no Brasil. Assim, a opção por um determinada prótese não é baseada em evidências científicas de boa qualidade. Geralmente, a classe médica dá preferência às próteses importadas, já que estas possuem maiores estudos de efetividade, qualidade e segurança, que são normalmente fornecidos pelos fabricantes.

No entanto, devido à diferença do preço entre as próteses nacionais e importadas, a existência de possíveis conflitos de interesse quanto à adoção de uma determinada tecnologia e a inexistência de uma política nacional com a certificação de empresas e centros de pesquisa nacionais para controle e testes de próteses e seus compontes, é de grande importância a realização de estudos multicêntricos para fornecer evidências sobre a real efetividade das próteses comercializadas no Brasil.

O fortalecimento de políticas que valorizem e obriguem a realização de estudos de avaliação, processos de certificação e a regulação das próteses nacionais e seus componentes é fundamental para a garantia da qualidade, efetividade e segurança destes produtos para a saúde.

6.1.2. Análises das tendências tecnológicas das próteses ortopédicas observadas nos depósitos de patentes

As tecnologias identificadas nos depósitos de patentes, segundo descrito anteriormente no estudo de caso exploratório (seção 5.4), estão representadas na Figura 12.

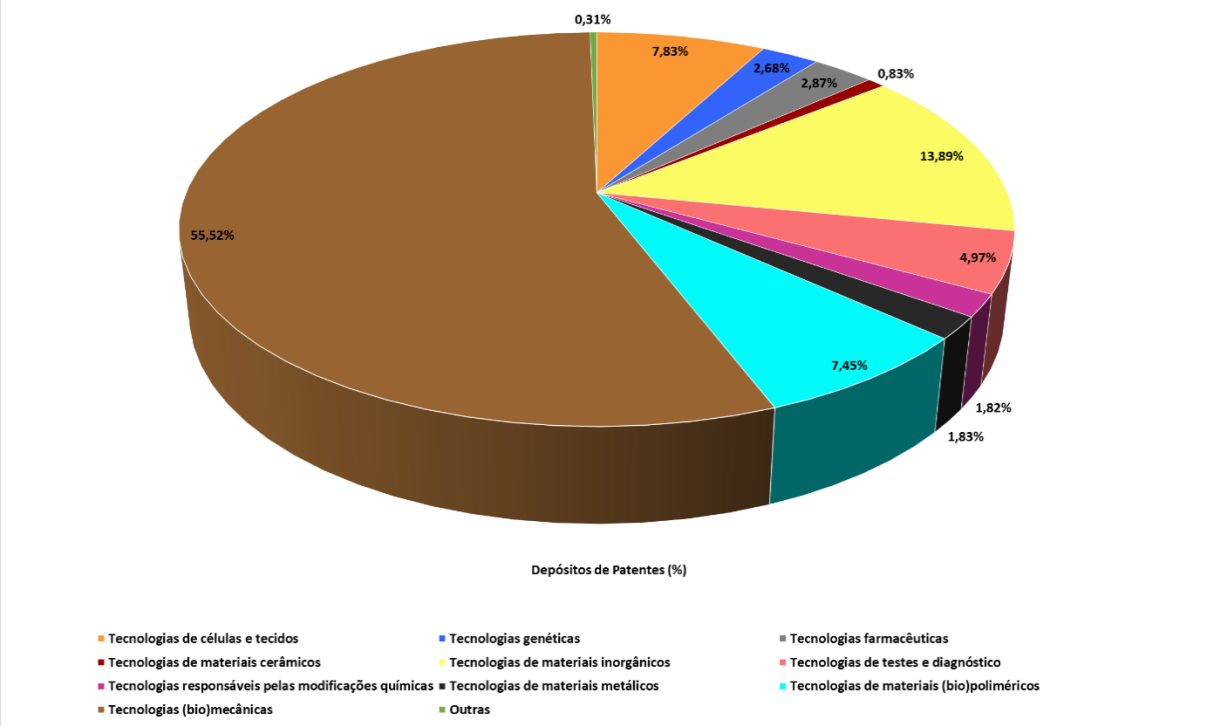

Figura 12. Depósitos de patentes por tipo de tecnologias identificadas em próteses ortopédicas (Elaboração própria).

As tecnologias (bio)mecânicas (55,52%), as tecnologias de materiais inorgânicos (13,89%), as tecnologias de células e tecidos (7,83%) e as tecnologias de materiais biopoliméricos (7,45%) são as principais tecnologias encontradas nos depósitos de patentes em próteses ortopédicas. Os dados apresentados pela Figura 12 identifica as tendências tecnológicas mais importantes que foram objeto de desenvolvimento tecnológico para todo o conjunto de próteses ortopédicas pesquisado no período de indexação de 2000 a 2014 na base *DII*.

6.1.2.1. Análise das tendências por base tecnológica dos depósitos de patentes

A identificação das tendências em próteses com base biotecnológica está caracterizada na Figura 13.

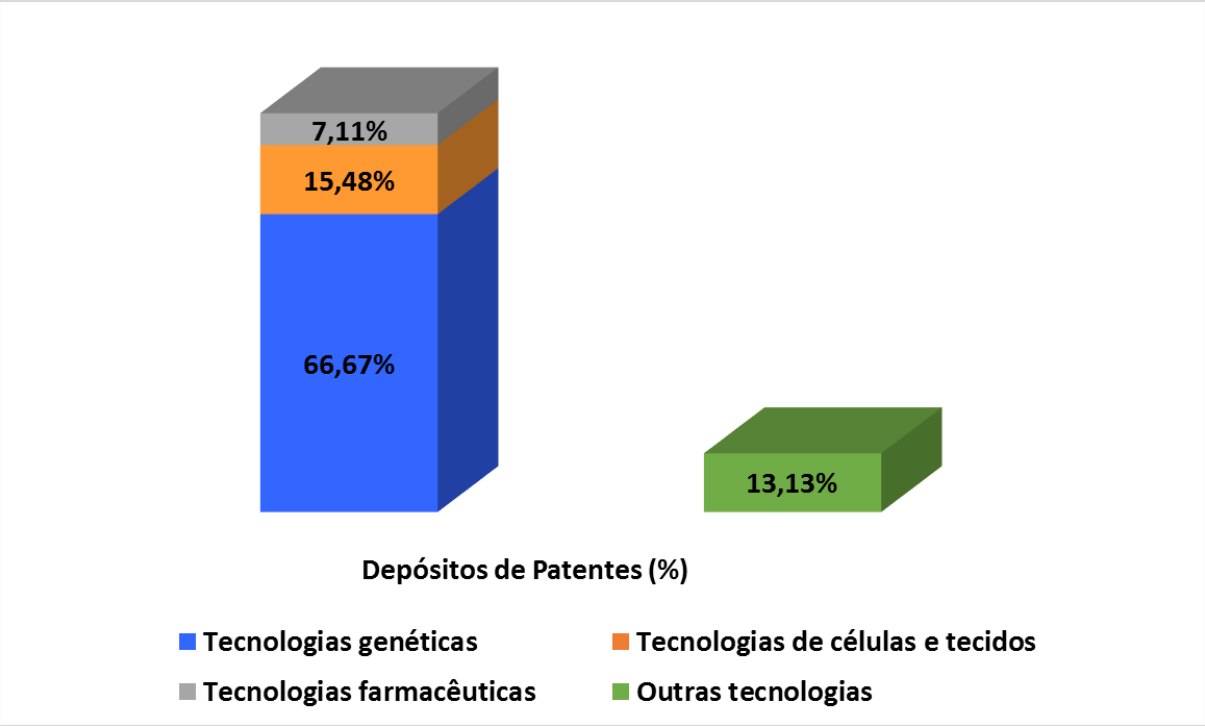

Figura 13. Tendências em próteses com base biotecnológica encontradas na base de dados *DII* no período de 2000 a 2014 (Elaboração própria).

As tendências das próteses com base biotecnológica representam:

- 66,67% dos depósitos de patentes relacionam-se às tecnologias genéticas, ou seja, as tecnologias com finalidade de modificar geneticamente características e estruturas do tecido ósseo ou substâncias do componente orgânico da matriz óssea, com o propósito de evidenciar, alterar ou suprimir determinada propriedade ou mecanismo celular, bioquímico ou fisiológico.

  Exemplo:
  PN=US2010217393-A1. "Title: Stabilizing bone plate useful in interbody fusion system for stabilizing spinal implant comprises bone plate having left side surface and right side surface, top surface and bottom surface, and first upper surface and second lower surface. TECHNOLOGY FOCUS - BIOTECHNOLOGY - Preferred Bone Plate: The bone plate further comprises

a screw retainer component comprising a resilient member constructed and arranged for insertion within a reception groove therefore adjacent the intersection of the borehole and the first upper surface; where the resilient member is adapted to be deflected to allow each the fixation element to be inserted into the borehole, and is further adapted to return to its original position subsequent to passage of the fixation elements; where a loosened or broken fixation element is retained within the borehole. The resilient member is in the form of an open figure eight. It comprises a material selected from poly ether ether ketone (PEEK), titanium, titanium alloy, stainless steel, allograft bone, plastic, ceramic and combinations. The engagement seat is a metallic insert. It further comprises at least one anchoring tab positioned above and/in juxtaposed relation to a plane defined by the first upper surface of the bone plate. It further comprises at least one anchoring tab positioned above and in juxtaposed relation to a plane defined by the first upper surface of the bone plate. Preferred System: In the interbody fusion system, the biomechanical spacer implant further contains at least one hollow area adapted for holding bone growth promoting material. The fixation elements and the borehole cooperate to allow for angular motion of the bone screws relative to the implant. The fixation elements are sized and configured for use in the cervical spine. The fixation elements are sized and configured for use in the lumbar spine. The fixation elements are sized and configured for use in the anterior, posterior or lateral aspect of the spine. Each of the upper and lower surfaces has at least one bone engaging projection. The projection is a fin, a spike, a keel, a ridge, knurling, or a combination. The biomechanical implant and the bone plate are adapted to form a unitary construct prior to insertion within an intervertebral space. The implant comprises an artificial material other than bone. The implant is made of an artificial material that is stronger than bone. The implant is made of an artificial material that is harder than bone. The implant comprises bone. The implant comprises bone growth promoting material. The bone growth promoting material is selected from one of bone morphogenetic protein, hydroxyapatite, and genes coding for the production of bone. The implant is treated with a bone growth promoting substance. The implant is a source of osteogenesis. The implant comprises a plastic material. The implant comprises a ceramic material. The implant is

formed of a porous material. The system is in combination with a chemical substance to inhibit scar formation. It is in combination with a fusion promoting substance. The fusion promoting substance includes at least one of bone, bone morphogenetic protein, hydroxyapatite, and genetic materials coding for the production of bone. The fixation elements are selected from a screw, a staple, a nail, a fluted cannulated screw and combinations. The materials selected for the fixation elements and bone plates are selected to be of differing hardness effective to cause a locking engagement upon the fixation element being threaded into the bone plate. The implant comprises a material selected from the group consisting of a material having an elasticity equal to, greater than or less than bone."

- 15,48% das tecnologias encontradas correspondem as tecnologias relacionadas à biologia celular e de tecidos com finalidade de aprimorar funções ou estruturas das células ósseas, com o objetivo de otimizar o reparo de fraturas.

Exemplo:
PN=US2004136968-A1. "Title: Repairing tissue defects e.g. resulting from burns, comprises extracting and isolating cells, seeding the cells into a cell-free support matrix, and implanting the cell-seeded support matrix at the site of tissue defect. "TECHNOLOGY FOCUS - BIOLOGY - Preferred Cells: For the repair of tendon, muscle, epithelium, nerve tissue, bone repair structure, skin repair structure and tissue; the cells are tenocytes, myocyte, epithelial cells, nerve cells, osteocytes, keratinocytes and stem cells respectively. Preferred Matrix: (M) is resorbable and is a membrane, microbead, fleece, gel and/or thread. (M) is autologous or is allogeneic. (M) Comprises combination of collagen type I and type III; or collagen type II. (M) Comprises proteins or polypeptides selected from small intestine submucosa, peritoneum, pericardium, polylactic acid and/or blood. Preferred Tissue: The tissue repair structure is implantable or injectable. The tenocytes, myocytes, epithelial cells, nerve cells, osteocytes or keratenocytes are adhered to (M)."

- 7,11% dos depósitos de patentes apresentam tecnologias farmacêuticas aplicadas à regeneração tecidual, indução de propriedades celulares, adição de propriedades terapêuticas a diversos biomateriais.

  Exemplo:
  PN=US2005187162-A1. "Title: Composition useful for promoting proliferation of osteoblasts and treating bone fractures comprises an isolated recombinant peptide component having specific sequence. TECHNOLOGY FOCUS - PHARMACEUTICALS - Preferred Composition: (C1) further comprises osteoprogenitor stem and/or osteoblasts, an osteoinductive factor, an agent, an osteoinductive substance, and a delivery vehicle which is a bone-compatible matrix. (M1) is a biodegradable polymer, demineralized bone matrix and/or ceramic.Preferred Method: (P1) further involves monitoring the treatment with an antibody against (I) or its fragment.Preferred Components: The agent is antibiotic, antimycotic, anti-inflammatory drug and/or immunosuppressive drug."

- 13,13% são outras tecnologias que isoladas não correspondem a uma tendência.

As tendências das próteses com base biotecnológica apontam para evolução da engenharia de tecidos modificando geneticamente células, proteínas, adesinas e outros componentes da matriz óssea para aumento do reparo ósseo.

Propriedades como a osteoindução, a osteogênese e a biocompatibilidade são otimizadas *in loco* na fratura. A utilização de fármacos como os antibióticos e os anticoagulantes em biomateriais ou diretamente no tecido tem como objetivo a redução ou eliminação completa dos riscos de infecção ou sangramento.

A identificação das tendências em próteses com base nanotecnológica está caracterizada na Figura 14.

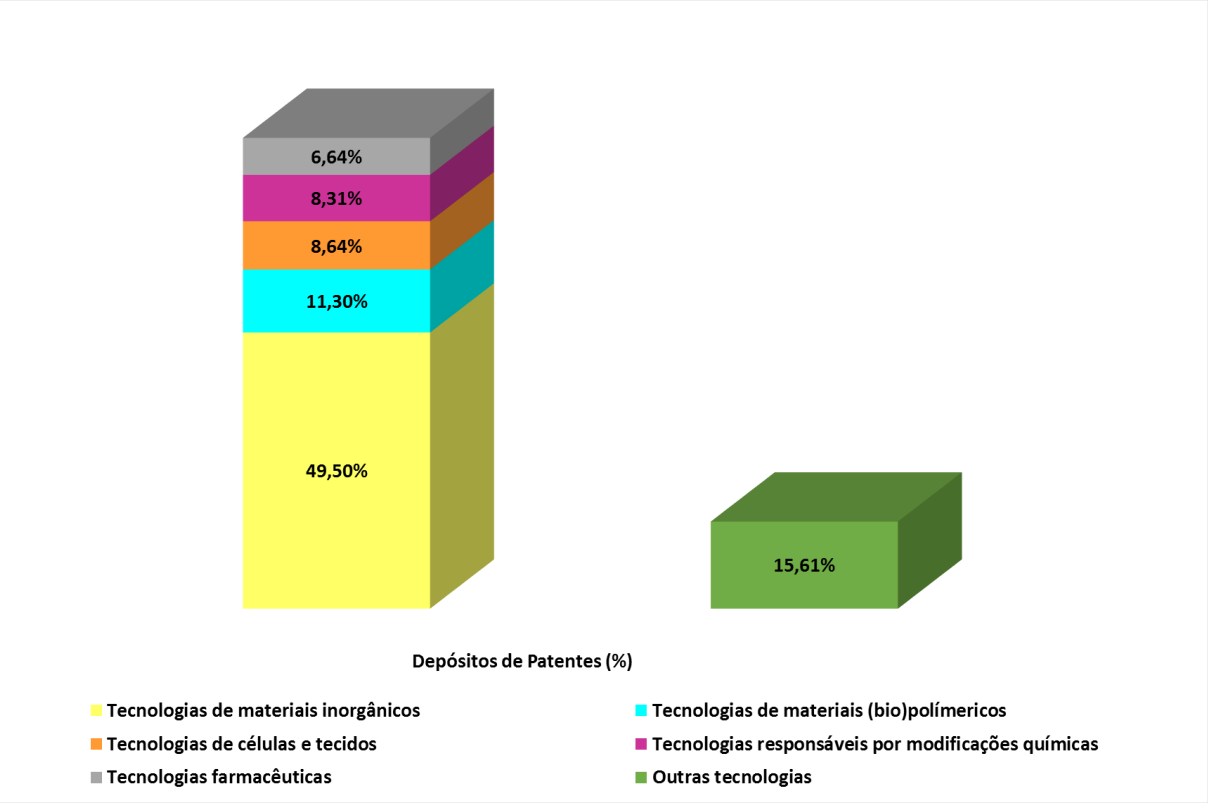

Figura 14. Tendências em próteses com base nanotecnológica encontradas na base de dados *DII* no período de 2000 a 2014 (Elaboração própria).

As novidades contidas nos depósitos de patentes das próteses com base nanotecnológica correspondem às seguintes tendências:

- 49,50% dos depósitos possuem foco tecnológico pertencente aos materiais inorgânicos constituídos de diferentes compósitos *"bone-like"* em diferentes formas, tamanhos e rearranjos e associados aos mais variados agentes capazes de maximizar suas funções e suas aplicações como biomaterial, incluindo a interação com os componentes da matriz óssea e do tecido ósseo.

  Exemplo:
  PN=CN103007356-A. "Title: Ultra-high molecular weight polyethylene artificial joint is obtained by pressing surface anti-wear layer and base component made of ultra-high molecular weight polyethylene and inorganic nanoparticles composite. TECHNOLOGY FOCUS - INORGANIC CHEMISTRY - Preferred

*Component: The inorganic **nano-particles** are chosen from nano hydroxyl apatite, nano aluminum oxide, zirconium oxide or silicon oxide, and is modified by coupling agent."*

- 11,30% das patentes relacionam-se ás tecnologias de (bio)polímeros em diferentes formas, tamanhos e rearranjos e associados aos mais variados agentes capazes de maximizar suas funções e suas aplicações como biomaterial, incluindo a interação com os componentes da matriz óssea e do tecido ósseo.

  Exemplo:
  *PN=IT1375245-B. "Title: Surgical prosthesis used for e.g. hernioplasty, comprises woven mesh including monofilament of biocompatible plastics material, and having specific weight per unit area, three-dimensional percentage porosity, and tensile strength. TECHNOLOGY FOCUS - POLYMERS - The monofilaments are polypropylene monofilaments. The polymer material is selected from polypropylene, polylactic acid, polyethylene oxide, silicone, polytetrafluoroethylene, polyurethanes, polyglycolic acid, hyaluronic acid, polycaprolactone, collagen and/or other biological macromolecules. The fibres and **nanofibres** are made of a polymer material selected polyethylene glycol, chitosan, polyglycolic acid, polylactic acid (PLA), hyaluronic acid, polycaprolactone, polyethylene oxide (PEO) and biological macromolecules (preferably PLA and/or PEO)."*

- 8,64% dos depósitos de patentes encontrados são tecnologias da biologia celular e de tecidos com a finalidade de aprimorar funções ou estruturas das células ósseas, com o objetivo de otimizar o reparo de fraturas.

  Exemplo:
  *PN=KR2011040388-A. "Title: Silk/hydroxyapatite complex **nanofiber** supporter useful for osteogenesis, comprises **nanofiber** supporter, hydroxyapatite and silk nanofiber. TECHNOLOGY FOCUS - BIOLOGY - Preferred Component: The pore diameter of the silk **nanofiber** is 50-1000 mu m. The porosity of silk in the supporter is 90% or more. The silk nanofiber maintains form of strand of fiber without conglomeration or entanglement."*

- 8,31% dos depósitos de patentes são pertinentes à modificação química de substâncias, agentes bioativos e reações (bio)químicas que maximizem as propriedades biológicas e as interações tecido-material.

  Exemplo:
  PN= KR791518-B1. "Title: Bioactive glass nanofibers as tissue-regeneration biomaterials in, e.g. neurosurgical fields, have fundamental glass structure of silicon oxide-calcium oxide or silicon oxide-calcium oxide-phosphorus pentoxide. TECHNOLOGY FOCUS - ORGANIC CHEMISTRY - Preferred Component: The silicon oxide source is trimethyl orthosilicate. The calcium source is calcium chloride, calcium hydroxide, calcium acetate, or calcium alkoxides. The phosphorus oxide source is phosphoric acid or phosphorus pentoxide. EXAMPLE - As glass precursors, 100 g tetraethyl orthosilicate, calcium nitrate, and triethyl phosphate at a molar ratio of 0.7:0.25:0.05 were added to 1000 ml water-ethanol mixture containing 1 g hydrochloric acid. The molar ratio of the glass precursors to the water-ethanol mixture was 1. The sol mixture (1000 ml) was stirred for 24 hours and aged at 25 degrees C for 24 hours, and additionally aged at 40-70 degrees C for 48 hours. The aged sol was mixed with 1000 ml polyvinyl butyral (10%) at a weight ratio of sol mixture: polyvinyl butyral of 1:2-2:1. Then, 10 ml sol mixture was electrospun. The formed nonwoven nanofiber matrix was heat-treated at 600-900 degrees C for 1-6 hours in air." CIP: A61F-002/28; ***B82B-003/00****; C12M-003/00.*

- 6,64% dos depósitos de patentes relacionam-se às tecnologias farmacêuticas aplicadas à regeneração tecidual, indução de propriedades celulares, adição de propriedades terapêuticas a diversos biomateriais.

  Exemplo:
  PN=US2012282324-A1. "Title: Treating a spinal cord injury which is an acute spinal cord injury, comprises topically delivering a neurotrophic factor and/or an antiinflammatory agent to the spinal cord injury site. TECHNOLOGY FOCUS - PHARMACEUTICALS - Preferred Components: The neurotrophic agent and/or antiinflammatory agent is in a vehicle comprising a hydrogel, a

***nanoparticle, nanosphere**, a microparticle, a microsphere, a liposome, a micelle, a membrane and/or a scaffold. The neurotrophic factor is in a chitosan-gelatin based hydrogel or glial derived neurotrophic factor."*

- 15,51% correspondem a outras tecnologias que isoladas não representam uma tendência.

As tendências tecnológicas das próteses com patentes com base nanotecnológica expõem caracteristicas diretamente envolvidas com os nanomateriais e suas interações com os materiais inorgânicos da matriz óssea, como por exemplo, a interação entre os cristais de hidroxiapatita da matriz óssea com os nanotubos de carbono dos biomateriais. Prevalecem as nanoformas, seus arranjos e as interações de superfície dos biomateriais e a preparação da prótese para recebimento de nanopartículas de liberação ativa, como os nanofármacos. Os sistemas de liberação de fármacos (*drug delivery*) diretamente aplicados nos biomateriais destas próteses eliminam o risco de infecção, aumentam a biocompatibilidade e reduzem os riscos da imunogenicidade decorrente da interação tecido-material. A bioabsorção adequada destes biomateriais tendem a reduzir os riscos inerentes à perda das próteses por osteólise.

Destacam-se os polímeros sintéticos (polietileno, poliuretano, polimetacrilato entre outros) e naturais (quitosana, colágeno e polímeros derivados de animais e vegetais) biodegradáveis e não-biodegradáveis em diversas formas e nanoestruturas interagindo principalmente com a matriz orgânica.

A diferenciação de células-tronco em células osteoprogenitoras tem sido uma das principais estratégias de regeneração óssea. Além disso, moléculas biologicamente ativas, como fatores de crescimento, integrinas e adesinas, e até mesmo fármacos (imunomoduladores) são utilizados como forma de promover a proliferação celular e diminuir a imunogenicidade.

O uso de soluções orgânicas está presente nas preparações de *scaffolds in vitro e in vivo*. Outros produtos químicos preparam a superfície de próteses funcionando como nanofilme protetor ou reagentes de componentes do componente orgânico da matriz óssea.

As tendências em próteses com base nanobiotecnológica podem ser observadas na Figura 15.

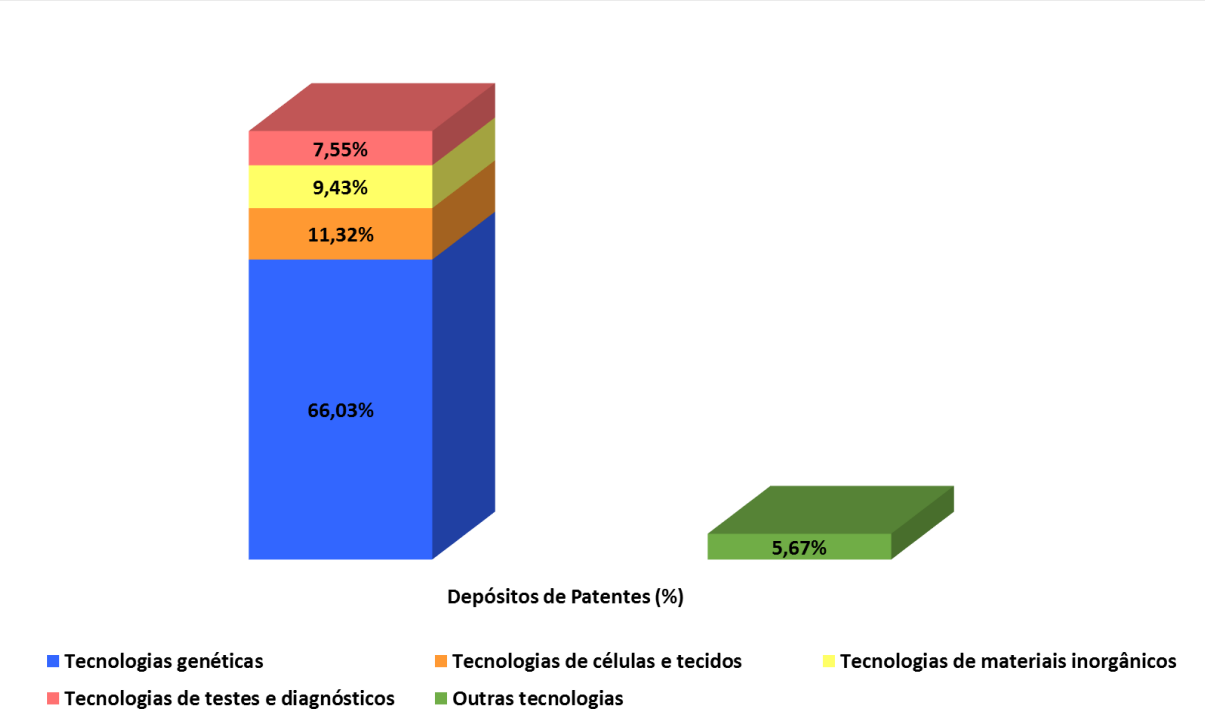

Figura 15. Tendências em próteses com base nanobiotecnológica encontradas na base de dados *DII* no período de indexação 2000 a 2014 (Elaboração própria).

As tendências das próteses com base nanobiotecnológica:

- 66,03% dos depósitos apontam para as tecnologias referentes à biotecnologia com finalidade de modificar geneticamente características e estruturas do tecido ósseo ou substâncias do componente orgânico da matriz óssea, com o propósito de evidenciar, alterar ou suprimir determinada propriedade ou mecanismo celular, bioquímico ou fisiológico.

  Exemplo:
  *PN=US2013325144-A1."Title: Biomaterial used as bone and/or cartilage defect filling material, and in treatment of small bone and/or cartilage defect in patient suffering from e.g. osteonecrosis, comprises nanofibrous scaffold, and optionally living cells. TECHNOLOGY FOCUS - **BIOTECHNOLOGY** - Preferred Biomaterial: The biomaterial comprises osteoblasts that are optionally comprising collagen hydrogel, and chondrocytes comprising an alginate hydrogel. Preferred Components: The **nanofibrous** scaffold is made*

of poly(e-caprolactone) or collagen. The therapeutic molecule is a growth factor chosen from ***bone morphogenetic protein*** *(BMP), transforming growth factor, fibroblast growth factor, and nucleic acid encoding the growth factor. The BMP is BMP2 or BMP7. The polycation is chitosan or polymer of lysines. The polyanion is therapeutic molecule. The living cells comprise osteoblasts, chondrocytes and/or hydrogel deposited on the* ***nanofibrous*** *scaffold. Preferred Method: The method involves coating the* ***nanofibrous*** *scaffold with at least one layer pair by immersing the* ***nanofibrous*** *scaffold in a solution comprising the polycations, rinsing the obtained scaffold, immersing the scaffold in a solution comprising polyanions, rinsing the scaffold obtained and optionally sterilizing the scaffold. The living cells are isolated from the to-be-treated patient.*

- 11,32% dos depósitos de patentes indicam tecnologias relacionadas à biologia celular e de tecidos com finalidade de aprimorar funções ou estruturas das células ósseas, com o objetivo de otimizar o reparo de fraturas.

Exemplo:
PN=EP1904072-A2. "Title: Increasing cell longevity involves contacting the cell to cerium oxide nanoparticles in amount that results increased cell longevity. TECHNOLOGY FOCUS - BIOLOGY - Preferred Component: The longevity of cells is grown in large scale cell cultures. The cell cultures are yeast cultures. They produce consumable products. They are mammalian cultures, or plant cultures. The biologically tolerable substance is water, a salt, phosphate buffered saline, and/or a lipid. Title: Increasing cell longevity involves contacting the cell to cerium oxide ***nanoparticles*** *in amount that results increased cell longevity." CIP: A61K-033/24; A61K-008/19; A61K-009/127; A61K-033/06; A61K-033/08; A61K-047/42; A61P-003/00; A61P-003/10; A61P-009/00; A61P-009/06; A61P-009/10; A61P-017/00; A61P-017/02; A61P-017/18; A61P-019/00; A61P-019/02; A61P-025/00; A61P-025/16; A61P-025/28; A61P-029/00; A61P-037/00; A61P-037/08; A61P-039/00; A61P-039/06; A61Q-019/08; A61F-002/30; A61K-035/12; A61K-035/14; A61K-009/14; A61P-043/00; B32B-005/00;* ***C12N-005/00****; C12Q-001/02;* ***B82Y-005/00; C12N-005/071.***

- 9,43% dos depósitos de patentes possuem tecnologias pertencentes aos materiais inorgânicos constituídos de diferentes compósitos *"bone-like"* em diferentes formas, tamanhos e rearranjos e associados aos mais variados agentes capazes de maximizar suas funções e suas aplicações como biomaterial, incluindo a interação com os componentes da matriz óssea e do tecido ósseo.

Exemplo:

PN=US2003219466-A1. "Title: Preparation of hydroxyapatite useful e.g. for treating bone or tooth injury comprises reacting calcium ions with phosphate ions in the presence of hydroxyl ions. TECHNOLOGY FOCUS - INORGANIC CHEMISTRY - Preferred Method: The method comprises mixing a calcium ion-containing solution (preferably calcium chloride solution) with a solution containing phosphate ions (preferably trisodium phosphate). The hydroxyapatite is prepared according to the formula: n(CaCl2)+6(Na3PO4)+2NaOH = Ca10(PO4)6(OH)2+20NaCl+(n-10)CaCl2 (where n is greater than 10, preferably greater than 100). The calcium phosphate is precipitated by mixing a solution of calcium chloride with a solution of NaCl (preferably 280 mM), KCl (preferably 10 mM), Na3PO4 (preferably 1.5 mM), dextrose (preferably 12 mM) and HEPES (preferably 50 mM) adjusted to pH 7.5 with NaOH. The calcium phosphate is precipitated in the presence of a biomolecule. The method further comprises associating the calcium phosphate with a substrate (S1); depositing the calcium phosphate onto a substrate (S2); and incorporating the calcium phosphate into a dosage form (including transdermal, aerosol, parenteral or oral form).Preferred Components: (S2) is a ceramic, metal or semiconductor (all optionally porous), amorphous carbon, pyrolytic graphite, ***carbon nanotubes*** *or polymer. (S3) is metal, ceramic, semiconductor (all optionally porous), cell growth support or matrix, cell growth medium, medical implant, stent, amorphous carbon (preferably pyrolitic graphite and carbon nanotubes), or the polymer (preferably hydrogel). The composition is contained within the hydrogel, and the hydrogel is contained within a cell-culture vessel. (S3) is optionally woven mesh or an aqueous reservoir for a transdermal drug delivery device; and comprises a filler or excipient.* CIP*:* A61K-000/00; A61F-002/00; A61K-048/00; C01B-025/26;

A01N-025/34; C07K-001/00; C07K-014/00; C07K-017/00; G01N-033/53; A61K-031/715; A61L-027/00; A61L-027/32; C01B-025/00; C01B-025/12; **C12N-015/00.**

- 7,55% são tecnologias associadas aos implantes e dispositivos de diferentes tamanhos com diversas características e funções, podendo ser impregnados com agentes bioativos ou outras substâncias, utilizados em sua grande maioria para ensaios de biomateriais, diagnóstico e suporte para crescimento celular (*scaffolding*).

  Exemplo:
  PN=US2006095137-A1. Title: Membrane for guided bone tissue regeneration, has porous structure of nonwoven made of silk fibroin nanofibers obtained by removing sericin from silk fibers. TECHNOLOGY FOCUS - INSTRUMENTATION AND TESTING - Preferred Component: The membrane further includes an additive from a drug, a growth factor, and/or a ceramic. Preferred Properties: The pore size of the porous structure is 2-10 microns. The thickness of the membrane is 0.1-5 mm. The thickness of the ***nanofiber*** *is 0.001-10 microns. Preferred Method: The manufacturing method further includes recrystallizing the silk fibroin nanofibers after the electrospinning. The recrystallization is performed in 1-3C alcohol or aqueous solution."* CIP: A61F-002/28; **C12N-005/08**; A61L-027/22; A61L-031/04.

- 5,67% das tecnologias não se constituem numa tendência.

Apesar de ter um pequeno número de depósitos de patentes, apenas 53, as próteses com base nanobiotecnológica expressam o que há de mais novo. A convergência tecnológica indica a transversalidade do conhecimento. A fusão destas duas áreas é fundamental do ponto de vista das ciências da saúde. Provavelmente é a principal tendência específica para a produção de próteses no futuro, uma vez que alia tecnologias tanto do ponto de vista do tecido quanto dos materiais para alcançar a prótese "perfeita". A trajetória do desenvolvimento alcançado e os rumos tecnológicos podem direcionar a produção e inovação em saúde do ponto de vista da medicina ortopédica e engenharia de tecidos.

O uso de técnicas biotecnológicas e manipulação genética para criação de substâncias customizáveis (ex.: químicas, farmacológicas, proteínas, citocinas, adesinas) aplicadas aos nanomateriais garantem funcionalidades únicas às novas próteses. Propriedades que são encontradas em determinados tipos de biomateriais podem ser reunidas em um biomaterial nanoestruturado. Por esta razão estas próteses se destacam das demais, pois as propriedades como osteogenicidade, osteoindução, osteocondução, biocompatibilidade, biodegradabilidade e bioabsorção podem ser conseguidas através da manipulação genética ou pela preparação de nanoestruturas que interagem "perfeitamente" com estes produtos biologicamente modificados. Neste sentido, a tendência é que as tecnologias de teste e diagnósticos de próteses tenham maior destaque no futuro. Atualmente, os ensaios com *nanoscaffolds* ("nano-próteses") para crescimento celular *in vitro* ou *in vivo* vêm se disseminando na medicina regenerativa (GHORAISHIZADEH et al, 2014). É plenamente possível que as nano-próteses substituam as próteses no futuro em cirurgias mais simples ou aquelas não haja necessidade de substituição total do tecido ósseo danificado.

As tendências em próteses convencionais são encontradas na Figura 16.

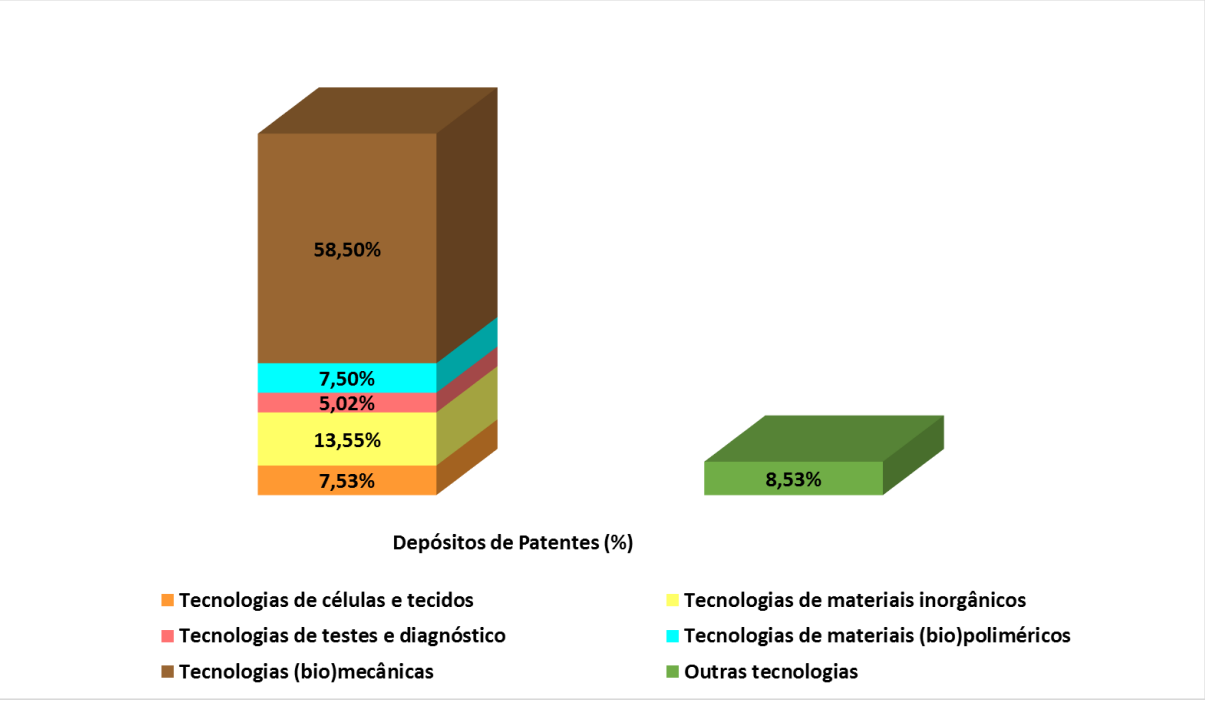

Figura 16. Tendências em próteses convencionais encontradas na base de dados *DII* no período de indexação 2000 a 2014 (Elaboração própria).

As próteses convencionais são o grupo pesquisado com maior número de depósitos de patentes, conforme apresentado anteriormente na Figura 5. As tendências observadadas nas próteses convencionais foram:

- 58,60% das tecnologias se relacionam diretamente com a (bio)mecânica das próteses e suas características como fixação, conexão, reconstrução, flexibilidade, elasticidade, superfície de revestimento e sistemas de implantes.

  Exemplo:
  PN=US2007282448-A1. Title: Inter-vertebral disc motion devices for correction of vertebral scoliosis without bone fusion, and repairing and augmenting fractured vertebral body that abuts implanted mobile disc prothesis without fusion to another vertebral body. Abstract: NOVELTY - An orthopedic prosthesis, comprising at least one mobile device adapted to at least partially replace the motion characteristics of a natural inter-vertebral disc positioned in a disc space, and a receptacle coupled to a bearing surface, the receptacle being adapted to accept an implantable material without the removal of the bearing surface, where the implantable material contacts the abutment surface of each of the vertebral bodies adjacent to the disc space and leads to fusion and immobilization of two vertebral bodies adjacent the disc space. USE - For the correction of vertebral scoliosis without bone fusion using a minimally invasive surgical; and repairing and augmenting a fractured vertebral body that abuts an implanted mobile disc prothesis without fusion to another vertebral body (claimed). ADVANTAGE - The implant designs replicate physiologic movement and minimize the stress loads on the facet joints. DETAILED DESCRIPTION - An orthopedic prosthesis, comprising (i) at least one mobile device adapted to at least partially replace the motion characteristics of a natural inter-vertebral disc positioned in a disc space, and a receptacle coupled to a bearing surface, the receptacle being adapted to accept an implantable material without the removal of the bearing surface, where the implantable material contacts the abutment surface of each of the vertebral bodies adjacent to the disc space and leads to fusion and immobilization of two vertebral bodies adjacent the disc space, or (ii) a mobile device that is adapted to at least partially reproduce the motion characteristics of a natural cervical inter-vertebral disc by

at least partially replacing an unco-vertebral joint portion of a natural cervical disc without concurrently replacing a portion of the body of the disc that is interposed between each of the two unco-vertebral joints of that disc. INDEPENDENT CLAIMS are included for the following: (1) a method for the correction of vertebral scoliosis without bone fusion using a minimally invasive surgical technique, involves laterally approaching a side of a convexity of a deformity in the spine, where the side of the convexity is a side of the vertebral midline in which the vertical distance between the pedicle portion of each vertebral body of the spine is greatest, and placing a mobile orthopedic prosthesis into a disc space via the lateral approach, where the orthopedic prosthesis contains at least one bearing surface that is adapted to at least partially replace a natural inter-vertebral disc, where the dimension of the prosthesis in the coronal plane is less than that of the inter-vertebral disc; and (2) a method of repairing and augmenting a fractured vertebral body that abuts an implanted mobile disc prosthesis without fusion to another vertebral body, involves placing a rigid orthopedic brace across a fracture site and anchoring the brace to bone using bone fasteners on either side of the fracture site, where the brace contains at least one rigid member, and preserving the mobility of a natural disc or mobile disc prosthesis that abuts the fractured vertebra."

- 13,55% das patentes depositadas pertencem às tecnologias de materiais inorgânicos constituídos de diferentes compósitos *"bone-like"* em diferentes formas, tamanhos e rearranjos e associados aos mais variados agentes capazes de maximizar suas funções e suas aplicações como biomaterial.

  Exemplo:
  PN=DE102005032604-A1. "Title: Resorbable medical implant has a partial coating of a bio-compatible material, which does not resorb, leaving free zones to support the growth of cells from the recipient's body. TECHNOLOGY FOCUS - INORGANIC CHEMISTRY - Preferred Coating: The coating can be of titanium, tantalum, hafnium, zirconium, silver or niobium."

- 7,53% representam tecnologias ligadas aos compósitos (bio)poliméricos *"bone-like"* em diferentes formas, tamanhos e rearranjos e associados aos mais variados agentes

capazes de maximizar suas funções e suas aplicações como biomaterial, incluindo a interação com os componentes da matriz óssea e do tecido ósseo.

Exemplo:
PN=US2009259263-A1. "Title: Method of fixating bone in body of patient, involves connecting two bones and scaffold material with adhesive component, such that adhesive component is in contact with portion of surface of each bone and scaffold material. TECHNOLOGY FOCUS - POLYMERS - The adhesive component has material selected from the group consisting of urethane-based, resorbable synthetic polymer and isocyanate-based, resorbable synthetic polymer."

- 7,50% estão relacionadas à biologia celular e de tecidos com finalidade de aprimorar funções ou estruturas das células ósseas, com o objetivo de otimizar o reparo de fraturas.

Exemplo:
PN=US2007009606-A1. "Title: Biostructure for implantation into the human body or for growth of tissue comprises organic-solvent-soluble network comprising organic-solvent-soluble material at least some of which is in form of irregularly shaped perforated films. TECHNOLOGY FOCUS - BIOLOGY - Preferred Biostructure: The biostructure further comprises particles of tricalcium phosphate or another substantially-insoluble substance and a biologically useful material in at least some space not occupied by any other materials. Preferred Method: The method further involves infiltrating a biologically useful substance into the biostructure. The film-forming step involves exposing the preform to vapor of an organic solvent in the presence of air or in the absence of air or exposing to vapor of acetone, ethyl acetate, acrylonitrile, tetrahydrofuran, or another non-chlorinated organic solvent. The manufacturing the preform involves three dimensional printing or manufacturing the preform containing empty macroscopic internal features having a cross-sectional dimension of greater than approximately 100 microns."

- 5,02% dos focos das tecnologias estão associadas aos implantes e dispositivos de diferentes tamanhos com diversas características e funções, podendo ser impregnados

com agentes bioativos ou outras substâncias, utilizados em sua grande maioria para ensaios de biomateriais, diagnóstico e suporte para crescimento celular (*scaffolding*).

Exemplo:

PN=US6749614-B2. "Title: Orthopedic fixation rod for stabilizing implant within body, comprises elongated tubular inflatable balloon with interior chamber and accelerator for accelerating curing of curable media into chamber. TECHNOLOGY FOCUS - INSTRUMENTATION AND TESTING - Preferred Arrangements: The accelerator comprises a heat source having resistive heating element such as conductive coil, several carbon fibers. The rod further comprises heat sensor carried by balloon. The heat source is heating the media at least 50 degrees C (60 degrees C). The balloon comprises substantially inelastic material and compliant material. The reinforcement element (120) comprises an expandable tubular stent. The balloon has an inflated length of 5 cm. The rod has first and second bone anchors. The hardenable media is used for inflating IM. The hardenable media comprises rapid setting and liquid polymer such as light activated polymer. The central lumen is an inflation lumen and stiffening wire (122) lumen. The elongated TB comprises an inner sleeve (110) and an outer sleeve (112) to form an annular lumen such as inflation lumen between inner and outer sleeves. IM comprises a balloon. The heat source comprises a circulating loop for circulating a heated media. The heat source comprises an RF antenna, ultrasound transducer, microwave antenna and waveguide. A formed in place orthopedic device comprises an outer wall forming a cavity, several reinforcing fibers in the cavity, hardenable media for bonding with reinforcing fibers to form device and heating element. The media is hardened while the device is positioned within the body of a patient to create the formed in place orthopedic device. The media comprises an epoxy, polyurethane. The reinforcing fibers further comprises graphite fibers having a diameter of 0.003-0.007 inches. The reinforcing fibers are provided in one bundle having fibers of 3000-12000. The orthopedic device has 30-60 bundles of fibers. The reinforcing fibers has a Tow tensile strength of 5000-7000 Mpa and Tow tensile modulus of 250-350 Gpa. The device further comprises at least one reinforcing sleeve within the cavity. The reinforcing sleeve is a braided carbon fiber wall. The outer wall is positioned between two bone anchors. The

curable media is introduced into a tubular media support structure with balloon extending between first and second rods. The patient is treated by percutaneously. The balloon is positioned between first and second rods and the media is introduced into the balloon. The implantable formed in place medical device comprises a flexible wall, heating element, inflation pathway in flow communication with cavity and stop for closing the pathway. The flexible wall is the wall of a balloon. The device has an inflated length of at least 3 (5) cm. The device has an inflated diameter of not more than 2 (1) cm. TB comprises a first tube and second tube movably positioned within first tube. The inflatable device is removably carried by the distal end and second tube extends into the inflatable device. The device is removably carried by the second tube. The heating element has a resistance of 30 ohms. The heating element such as tungsten achieves a temperature of 50 degrees C upon application of a voltage of not more than 12 V. The elevating temperature of at least a portion of the hardenable material is 45 degrees C. The bone fixation device comprises a delivery catheter (100) with IM, heat source carried by IM and two anchors having portals. The IM extends through the portals of two anchors."

- 8,53% são outras tecnologias que não formam uma tendência.

As tendências das próteses convencionais predominantemente recaem sobre o desenvolvimento de dispositivos com (bio)mecânica avançada. Não obstante a biomecatrônica[66] ter sido objeto de pesquisa e estudo desta tese, as próteses robotizadas substituem total ou parcialmente membros inferiores e superiores com bastante eficiência (ROBOTICS VIRTUAL ORGANIZATION, 2013). Diferentes tecnologias são aplicadas ao que convencionou-se chamar de "próteses inteligentes", como por exemplo, a mioeletricidade[67], a reinervação muscular, entre outras que realizam a interação tecido e materiais biomecatrônicos (DEHGHANI, 2010). A informação tecnológica preeminentemente encontrada nestas patentes demonstra a inventidade de sistemas de implantes e suas fixações no corpo humano.

[66] Biomecatrônica: área de convergência tecnológica entre biologia, mecânica, elétrica, electrônica e ciências da computação que integra componentes biomecatrônicos ao corpo humano, tanto para fins de substituição e terapêuticos (por exemplo, próteses inteligentes e coração artificial) quanto para o aumento de capacidades existentes (DEHGHANI,2010).
[67] Mioeletricidade – algumas próteses não dependem da força muscular para o acionamento, mas sim de energia elétrica externa, proveniente de uma bateria, por exemplo.

As tecnologias de materiais inorgânicos e de células e tecidos surgem como segunda e terceira tendências respectivamente. Fato que pode indicar que mesmo nas próteses convencionais ainda há esforços para aprimoramento tecnológico voltado para otimizar a interação tecido-material.

Outra tendência que merece destaque é a utilização de (bio)polímeros como materiais aplicados às próteses. Além de apresentarem biodegradabilidade e biocompatibilidade, destacam-se pela elasticidade mimetizando as propriedades elásticas do tecido ósseo que são conferidas pelas fibras de colágeno.

Apenas 5,02% das tecnologias estão voltadas para ensaios e diagnósticos. O percentual encontrado é semelhante ao encontrado nas próteses com base nanobiotecnológica (7,55%). Este fato pode indicar que estas tecnologias estão bem estabelecidas e são suficientes para comprovação da eficácia, segurança e qualidade das novas próteses, ou a necessidade de pesquisa, desenvolvimento e inovações na área que acompanhem o ritmo e a tendência de crescimento das novas próteses ortopédicas no mundo.

6.2. Resultados e discussões dos dados referentes às publicações de artigos científicos

A execução dos critérios de busca, refinamento e adequação reportou um total de 8.688 artigos publicados na base *WoS* no período de 2000 a 2014, dos quais estão apresentados nas Figura 17 e categorizados abaixo:

- Próteses com base biotecnológica – 2.835 artigos
- Próteses com base nanotecnológica – 588 artigos;
- Próteses com base nanobiotecnológica – 407 artigos;
- Próteses convencionais – 4.857 artigos.

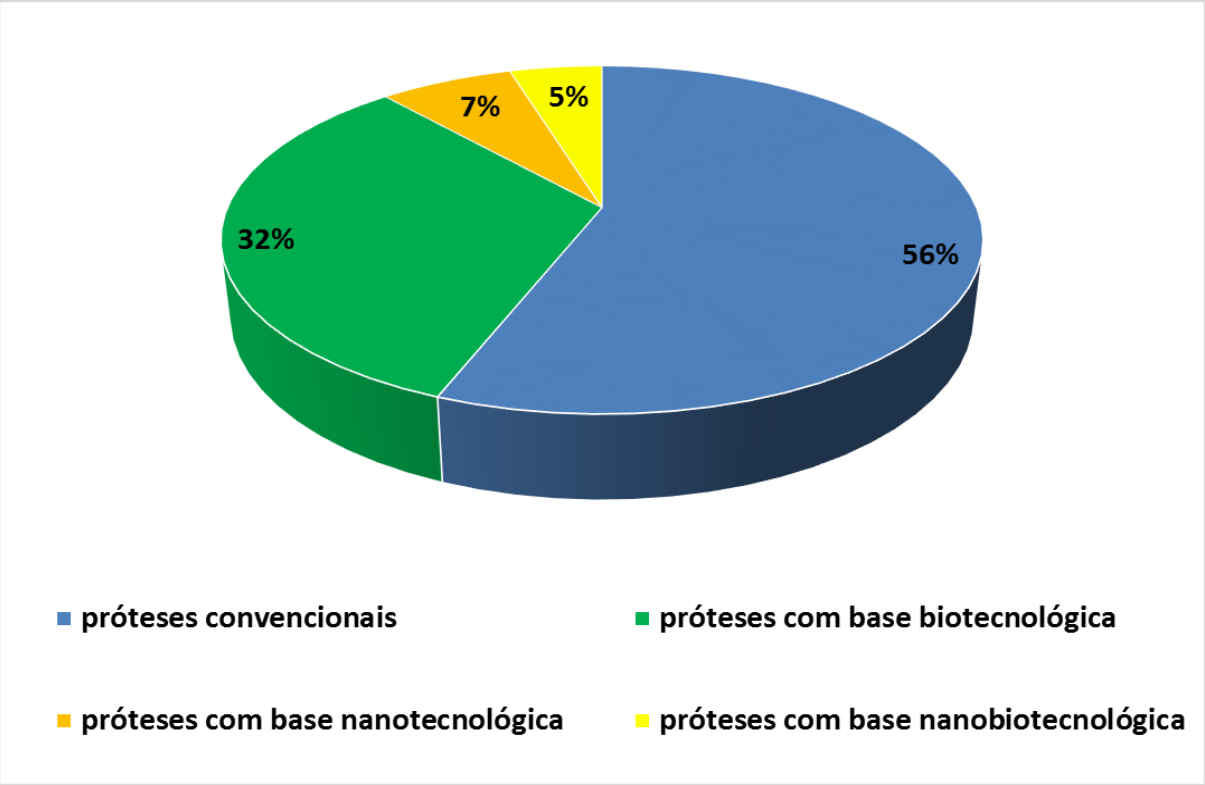

Figura 17. Artigos científicos publicados por tipos de próteses ortopédicas na base *WoS* no período de 2000 a 2014 Elaboração própria).

A Figura 17 tem as próteses convencionais como o principal objeto de publicações de artigos científicos na base *WoS*. Os artigos expressam a pesquisa e o desenvolvimento científico em próteses. Pode-se perceber que as próteses com base biotecnológica, nanotecnológica e nanobiotecnológica estão comparativamente maiores em relação ao perfil do desenvolvimento tecnológico encontrado nos depósitos de patentes. Tal fato expressa o crescimento destas áreas conforme abordado ao longo deste trabalho. A biotecnologia é uma área consagrada e bem estabelecida no mundo, significando o motivo desta destacar-se das demais áreas. As três áreas representam a evolução científica das próteses do futuro, se somadas correspondem a 44% dos artigos encontrados, que são praticamente a metade de todo o levantamento em próteses ortopédicas.

A evolução temporal dos artigos publicados no período de 2000 a 2014 pode ser constatada na Figura 18.

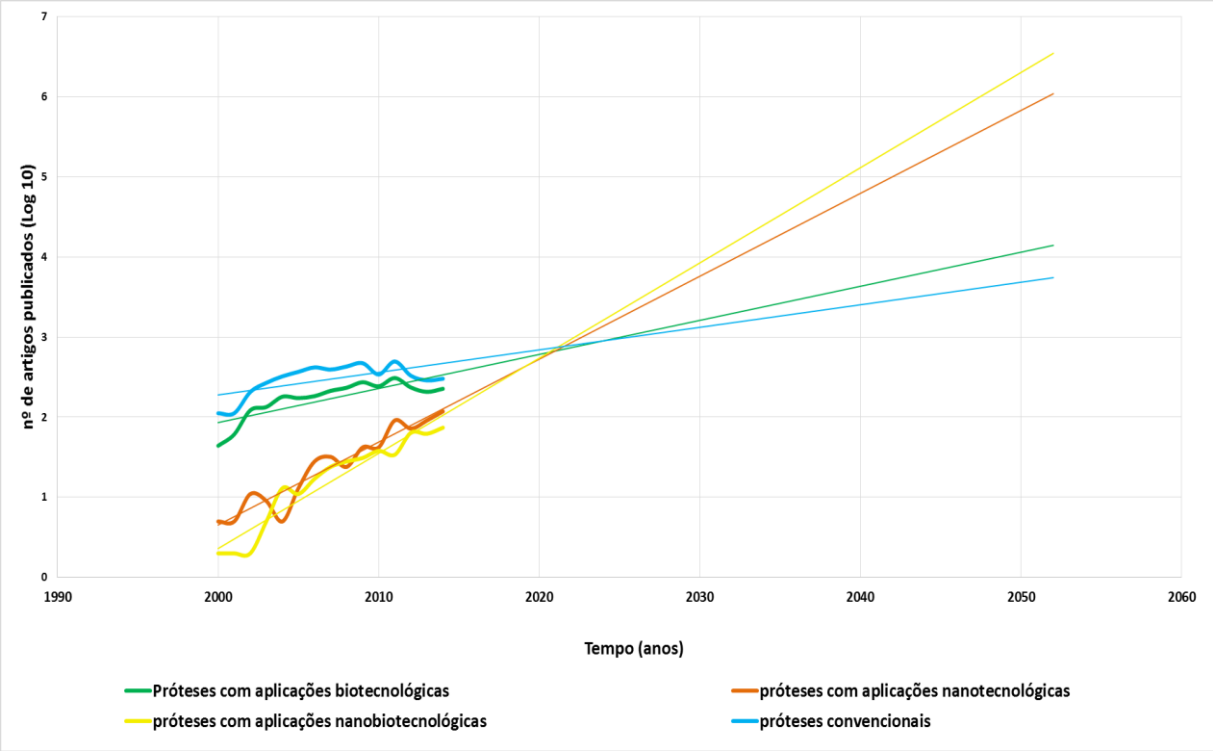

Figura 18. Artigos publicados por tipos de próteses ortopédicas por base tecnológica ao longo do período de 2000 a 2014. O número de artigos foi colocado em logarítmo base 10 para facilitar as comparações entre grandes diferenças de publicação por tipo de prótese (Elaboração própria).

Os artigos publicados apresentam tendência de crescimento no período pesquisado para todos os tipos de próteses. Diferentemente da análise dos depósitos de patentes, a análise dos artigos considera o desenvolvimento científico e não o tecnológico. Neste sentido, justifica-se este perfil de crescimento, já que mesmo as próteses convencionais ainda são passíveis de estudo, inclusive por países que sequer possuem densidade tecnológica necessária para produzir estas tecnologias de saúde que estão maduras no mundo. A evolução científica das próteses convencionais pode apontar para o surgimento de novas tecnologias que não utilizem a nanotecnologia e a biotecnologia como base dos estudos de novos materiais para próteses. Também pode significar uma melhor compreensão clínica do uso dos biomateriais atuais na medicina ortopédica.

Em relação às próteses com base biotecnológica, a produção científica em torno do uso de células tronco mesenquimais (32%) e o uso de *scaffolds* na medicina regenerativa (25%) certamente é o principal fator que eleva as tendências de crescimento no estudo de próteses. Os dois temas juntos equivalem a mais de 50% de toda a pesquisa científica neste tipo de prótese.

Finalmente, mais uma vez, é notória a tendência de crescimento das próteses nanotecnológicas e nanobiotecnológicas. Seguindo a tendência de crescimento do desenvolvimento tecnológico

observada nos depósitos de patentes, o desenvolvimento científico está pautado no estudo de novos nanomateriais, suas propriedades mecânicas, ósseas e suas interações com o tecido ósseo e sua capacidade de mimetizar a matriz óssea.

A extrapolação da linha de tendência indica um aumento de publicações de artigos científicos em próteses com base nanotecnológica e nanobiotecnológica, após 2022, ao ponto de superarem as publicações de artigos em próteses com base biotecnológica e próteses convencionais.

6.2.1. Perfil dos atores que publicam artigos científicos em próteses ortopédicas

As principais organizações que publicam artigos em próteses estão demonstradas na Figura 19.

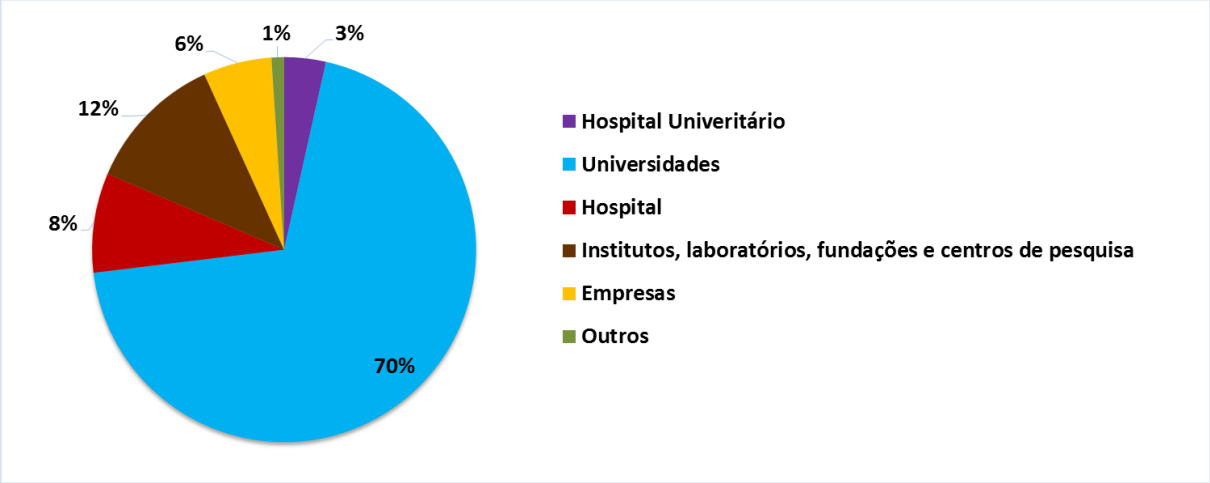

Figura 19. Perfil das organizações que publicaram artigos científicos em próteses ortopédicas na base *WoS* no período de 2000 a 2014 (Elaboração própria).

Conforme ilustrado na Figura 19, as Universidades são as instituições que mais publicam artigos científicos em próteses ortopédicas no mundo. O percentual aumenta para quase 80% considerando os hospitais universitários[68]. Os institutos, laboratórios, fundações e centros de pesquisa contribuem com 12% de publicações. Artigos publicados por entidades governamentais e pessoas com publicações não relacionadas a nenhuma organização possuem apenas 1% de artigos.

[68] Hospitais Universitários: Foram pesquisados separadamente das Universidades e dos Hospitais como uma categoria distinta, a fim de demonstrar a participação destas importantes instituições no estudo de próteses ortopédicas no mundo (8%). Cabe lembrar a importância dos hospitais universitários brasileiros para o ensino e pesquisa em saúde, no entanto, nenhum artigo foi encontrado na base *WoS* no período de 2000 a 2014.

O número de artigos publicados por países podem ser visualizado na Figura 20.

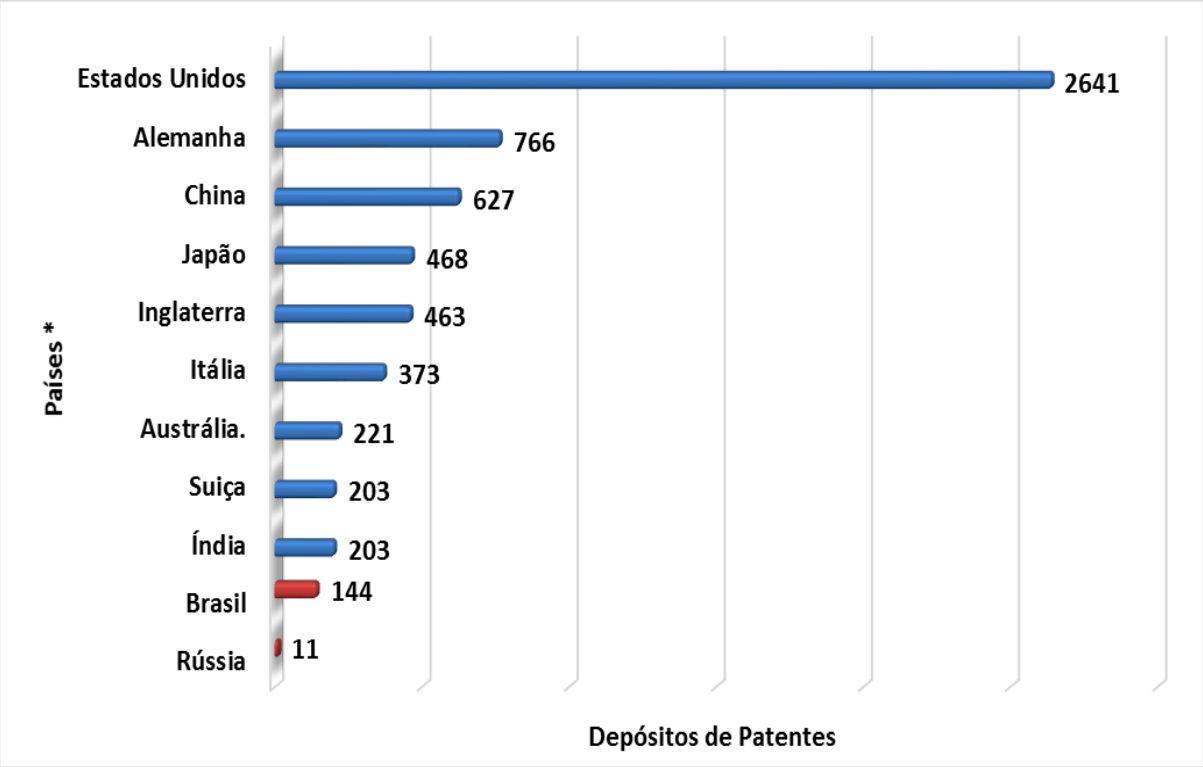

Figura 20. Número de artigos científicos em próteses ortopédicas por países na base *WoS* no período de 2000 a 2014 (Elaboração própria). * Países: conforme endereço de correspondência dos autores (*reprinted adress).*

Em semelhança à Figura 8, que apresenta os países de origem em número de depósitos de patentes, os quatros primeiros países em número de artigos publicados permanecem inalterados. A supremacia norte-americana se faz presente mais uma vez e faz referência ao *cluster* de Warsaw, além da proeminente participação das universidades estadunidenses em número de publicações. A Rússia possui apenas 11 publicações em 14 anos, o que não condiz com o número de patentes depositadas (420). Os principais atores que depositaram estas patentes foram os antigos institutos soviéticos[69] de pesquisa. Esta redução pode ser explicada pelas intensas discussões de ordem política e militar que envolvem a Rússia e os demais países que compunham a União das Repúblicas Socialistas Soviéticas (URSS).

[69] Institutos Soviéticos – Apesar da extinção da URSS em 21 de dezembro de 1991, muitos institutos da antiga União Soviética, construídos ao longo dos quase 70 anos de existência do estado socialista, permanecem funcionando. A própria *DII* classifica todos os institutos russos de pesquisa como institutos soviéticos.

6.2.1.1. Artigos publicados em próteses ortopédicas no Brasil

Quanto ao Brasil, as 144 publicações correspondem a:

- 97 artigos em próteses convencionais: 9 da USP, 8 da UNICAMP, 5 IPEN-SP, 5 da UFRJ, 5 UFRGS, 5 da UNESP, 3 da PUC-SP, 3 da UFSCAR, 2 do ITA, 2 da UFS, 2 UFMS, 2 do Instituto da Aeronáutica e Espaço, 2 do Centro Tecnológico da Marinha de São Paulo, 1 do Laboratório Nacional de Luz Síncrotron, 1 da Comissão Nacional Engenharia Nuclear, 1 da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, 1 da IFMA, 1 da UFABC, 1 da UFSCAR, 1 do IME, 1 do Instituto Federal de Edução Ciência e Tecnologia do Sudeste de Minas Gerais, 1 do Instituto da Mão, 1 do INMETRO, 1 do INPE, 1 do INT, 1 da UFF, 1 da UFBA, 1 da UNIFEI, 1 da UFMG, 1 UFPR, 1 UFSC, 1 Universidade de São Francisco e 32 relacionados a indivíduos sem a instituição informada;
- 33 artigos em próteses com base biotecnológica: 7 da USP, 5 da UNESP, 5 UNICAMP, 2 da UNIFESP, 1 da UNIGRANRIO, 1 da UNIVAP, 1 da UFSJ, 1 da UFABC, 1 Universidade Positivo, 1 da IFF-FIOCRUZ, 1 da INTO e 1 da Excellion Biomedica, e 6 publicações individuais;
- 13 artigos em próteses com base nanotecnológica: 1 da UFSCAR, 1 da UFPR, 4 da UNICAMP, 1 da UNESP, 1 do Campus Universitário Morro do Cruzeiro, 1 da UNIVAP, 1 da UFSCAR, 1 da UFCE, 1 da UFRGS, 1 do ITA;
- 1 artigo em próteses com base nanobiotecnológica (UNICAMP)
- Do total dos 144 artigos levantados, 62,5% são fundamentalmente das universidades públicas.

6.2.2. Análises das tendências tecnológicas das próteses ortopédicas observadas nos artigos científicos indexados na *WoS*

As tendências observadas nos artigos estão apresentadas na Figura 21.

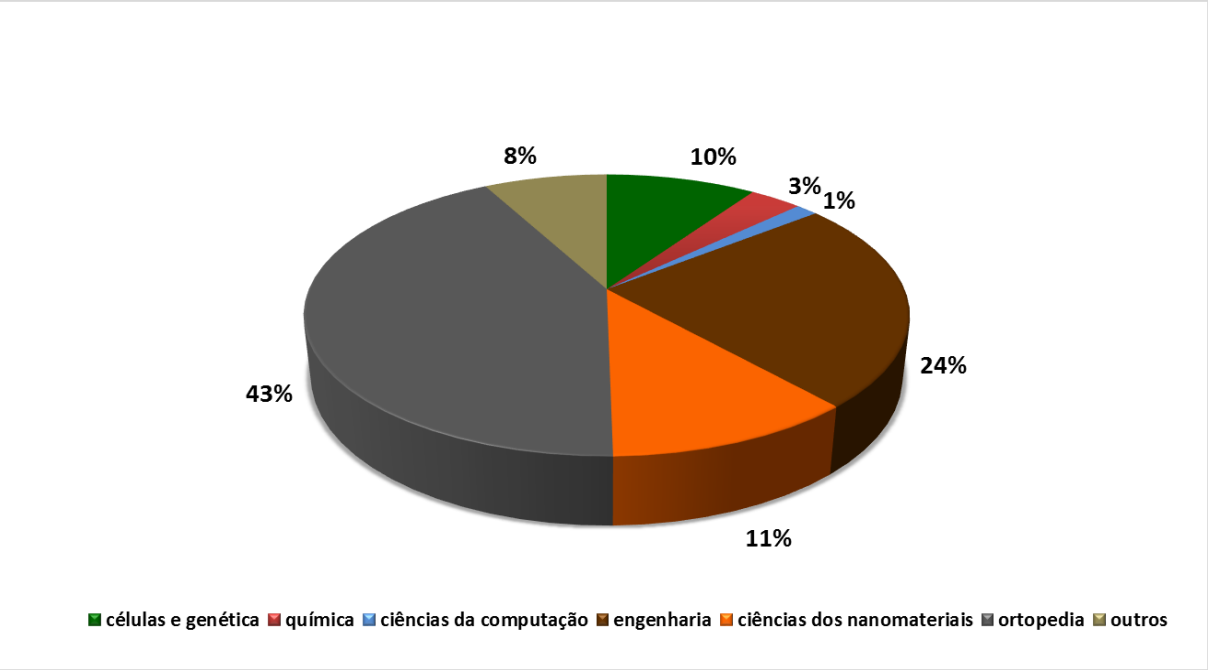

Figura 21. Tendências tecnológicas baseadas nas áreas do conhecimento dos atigos científicos em próteses ortopédicas pesquisados na base *WoS* no período de indexação de 2000 a 2014. Caracterizam as tendências da pesquisa de novas tecnologias em próteses ortopédicas (Elaboração própria).

As tecnologias ligadas à ortopedia (43%), as tecnologias provenientes da engenharia (24%), as tecnologias dos nanomaterias (11%) e as tecnologias celulares e genéticas (10%) são as principais tendências percebidas através dos artigos publicados.

A ortopedia é a área médica que mais se aproxima da engenharia. Áreas como as engenharias biomédica, clínica, biomecânica e metalúrgica são as principais no que tange ao desenvolvimento científico de novas próteses. Aliadas à ortopedia e à engenharia, as ciências dos nanomateriais (11%) e as tecnologias de células e genética (10%) são as áreas do conhecimento que mais crescem em pesquisa científica ((21% no total). Seguindo a premissa, as tendências provenientes das análises dos artigos endossam o que foi descrito no referencial teórico sobre próteses ortopédicas nesta tese. Novos biomateriais e novas tecnologias que alcancem melhor interação tecido material têm sido objetos de pesquisa em todo o mundo. A utilização de células-tronco para diferenciação de tecidos ósseos e a utilização de *scaffolds* também são uma tendência específica importante. A pesquisa de próteses inteligentes, oriundas da biomecatrônica, segue um caminho paralelo, conforme será discutido na subseção 6.3.2.

6.3. O perfil de desenvolvimento científico e tecnológico - das próteses ortopédicas atuais às próteses do futuro

6.3.1. Criação da taxonomia única e as Tendências da Pesquisa e Desenvolvimento em Próteses Ortopédicas

Esta seção tem como meta reunir as principais tendências observadas nos depósitos de patentes e publicação de artigos para caracterizar as próteses ortopédicas atuais e do futuro. As classificações das tendências descritas em patentes e artigos dão origem a taxonomia única de tendências considerando todas as tecnologias encontradas. Elas representam o perfil de desenvolvimento científico e tecnológico das próteses ortopédicas. As tecnologias foram agrupadas considerando o desenvolvimento e a produção, testes e aplicação ou uso, seus alvos de ação e/ou interação (Figura 22):

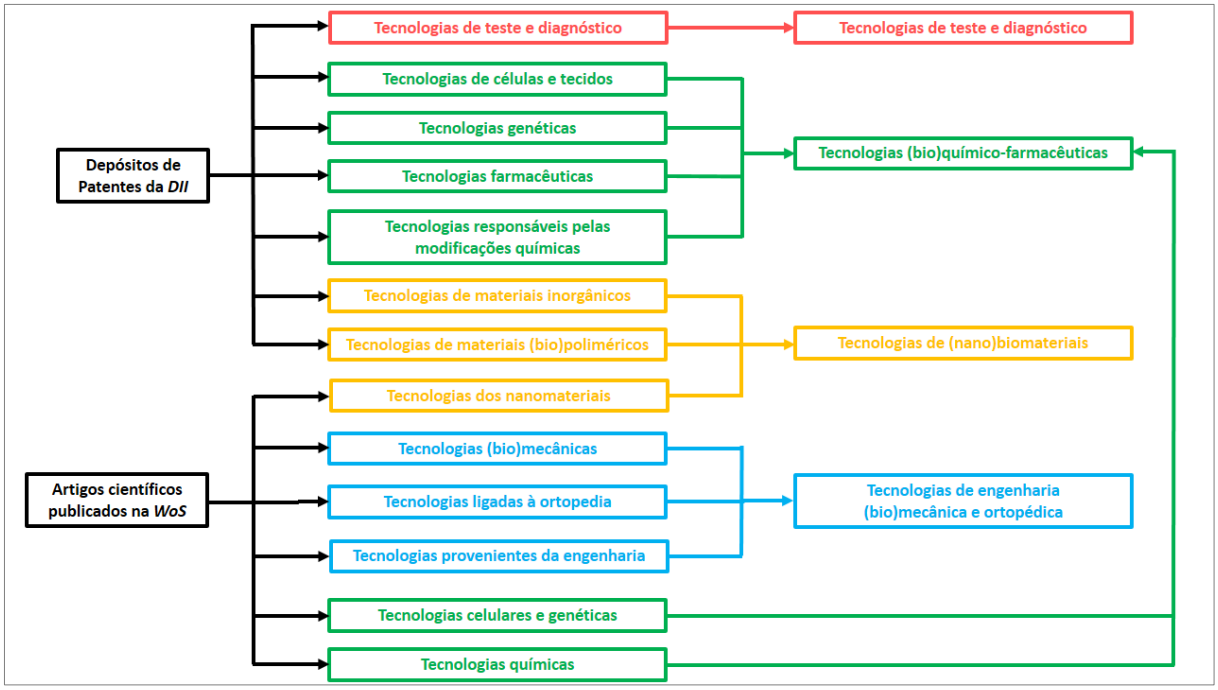

Figura 22. Construção da taxonomia única considerando o agrupamento de tendências tecnológicas identificadas (Elaboração própria).

As tecnologias (bio)químico-farmacêuticas foram agrupadas considerando sua ação e/ou interação com o tecido. As tecnologias de (nano)biomateriais foram agrupadas considerando o sua ação e/ou interação com o material. As tecnologias de engenharia (bio)mecânica e

ortopédica estão relacionadas ao desenvolvimento, produção, aplicação ou uso. Finalmente, as tecnologias de testes e diagnósticos fazem referência às tecnologias para teste das propriedades mecânicas e dos componentes das próteses para que o funcionamento seja adequado dentros dos padrões de efetividade, qualidade e segurança preconizados pelas normas técnicas nacionais ou internacionais.

As tendências da pesquisa e do desenvolvimento em próteses ortopédicas estão descritas abaixo:

1) *Tecnologias (bio)químico-farmacêuticas* - compreendem as tecnologias de modificação genética, química e biológica com finalidade de aprimorar funções, estruturas, reações (bio)químicas e o material genético das células ósseas com o objetivo de otimizar o reparo de fraturas e a interação tecido-material. Inclui ações de fármacos, imunomoduladores, manipulação e engenharia de tecidos, células e seus componentes.
2) *Tecnologias de (nano)biomateriais* – tratam-se de todas as tecnologias pertencentes à quaisquer (nano)biomateriais (ligas metálicas, metais inorgânicos, biocerâmicos, biopoliméricos, entre outros) constituídos de diferentes compósitos *"bone-like"* em diferentes formas, tamanhos e rearranjos associados aos mais variados agentes capazes de maximizar suas funções e suas aplicações como biomaterial, incluindo a interação com os componentes da matriz óssea e do tecido ósseo. As nano-próteses ou *nanoscaffolds* se enquadram neste grupo de tecnologias.
3) *Tecnologias de teste e diagnóstico* - associadas aos implantes e dispositivos de diferentes tamanhos com diversas características e funções, podendo ser impregnados com agentes bioativos ou outras substâncias, utilizados em sua grande maioria para ensaios de biomateriais, diagnóstico e suporte para crescimento celular (*scaffolding*).
4) *Tecnologias de engenharia (bio)mecânica e ortopédica* - relacionadas diretamente com a (bio)mecânica das próteses, medicina ortopédica e suas características como fixação, conexão, reconstrução, flexibilidade, elasticidade, superfície de revestimento e sistemas de implantes. O uso de próteses como tratamento ou substituição de ossos com tumor benigno ou maligno ou outras doenças ósseas estão incluídos neste grupo. Novos métodos e procedimentos cirúrgicos que proporcionem novos conhecimentos relacionados à aplicabilidade das próteses também estão incluídos. As próteses inteligentes oriundas da biomecatrônica se enquadram nesta tendência.

A Figura 23 apresenta as tendências segundo a taxonomia construída a partir da pesquisa científica de novas tecnologias levantadas em artigos científicos e o perfil do desenvolvimento tecnológico observado nos depósitos de patentes:

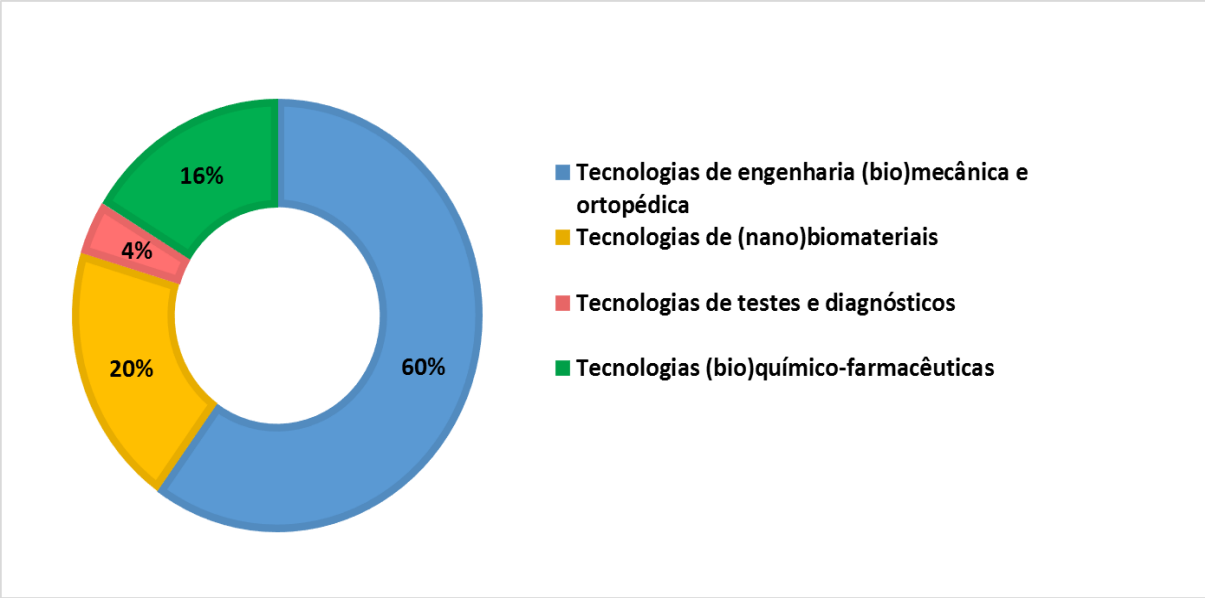

Figura 23. Tendências da pesquisa e desenvolvimento em próteses ortopédicas atuais de acordo com o período de 2000 a 2014 de indexação nas bases *DII* e *WoS*. (Elaboração própria).

As tecnologias de engenharia (bio)mecânicas e ortopédica (60%), as tecnologias de (nano)biomateriais (20%) e as tecnologias (bio)químico-farmacêuticas (16%) representam as tendências atuais das próteses ortopédicas diante de todas as análises reunidas e discutidas até o momento.

A prótese ideal deve ser constituída de um nanobiomaterial que alcançasse todas as propriedades mecânicas e ortopédicas, com perfil baixo ou inexistente de risco de contaminação e imunogenicidade e com capacidade de integração de regeneração óssea capazes de garantir a recuperação da mobilidade o mais rápido possível. No entanto, alcançar todas as propriedades mecânicas e ortopédicas como osteogenicidade, osteoindução, osteocondução, biocompatibilidade, biodegradabilidade e bioabsorção em um único biomaterial atualmente não é possível. Mesmo através de tecnologias (bio)químico-farmacêuticas as próteses atuais ainda possuem perfil imunogênico. O risco de infecção e a liberação de debris e perda óssea por osteólise e, consequentemente, a necessidade de cirurgias de reposição de próteses ainda é uma realidade. As próteses mais avançadas, com base nanobiotecnológica, ainda são poucas

conforme foi apresentado nesta discussão. Ainda não há dados que confirmem a sua durabilidade. Supõe-se que supere os 15 anos em média (SATO; WEBSTER, 2004).

Os biomateriais inorgânicos (14,04%) dos depósitos de patentes, sobretudo aqueles com nanocristais de hidroxiapatita, interagem potencialmente e satisfatoriamente com os cristais de hidroxiapatita presentes na matriz óssea. Um dos biomateriais que se destacam do demais atualmente são os (bio)poliméricos (7,73% dos depósitos de patentes) pela sua considerável biocompatibilidade e possuir propriedades elásticas e capacidade de ser bioabsorvível sem gerar danos ao tecido ósseo.

As tecnologias de teste e diagnóstico tendem a aumentar a partir do momento que novas próteses com base nanobiotecnológica ganhem maior projeção no cenário mundial de fabricação e comercialização de próteses.

6.3.2. Cenários Prospectivos

Conforme apresentado no Capítulo 4, a construção de cenários para as próteses ortopédicas no futuro possui caráter complementar as análises de tendências considerando a evolução tecnológica das próteses no mundo e o horizonte de transição demográfica no Brasil de 2030. Como os cenários são representações parciais e imperfeitas do futuro, o objetivo desta seção não foi exaurir todos os cenários possíveis, mas apresentar 4 cenários plausíveis segundo as tendências observadas abrangendo as dimensões relevantes desta tese.

A partir dos limites do conhecimento científico e tecnológico discutidos neste capítulo, as próteses do futuro tendem a se dividir em quatro possíveis cenários tecnológicos prospectivos: 1) próteses avançadas com base nanobiotecnológica; 2) nanopróteses capazes de reparar fraturas *in vivo*; 3) próteses inteligentes oriundas da engenharia biomecatrônica avançada; e 4) próteses vivas criadas a partir de tecnologias nanobiotecnológicas.

- Primeiro cenário tecnológico prospectivo - *próteses avançadas com base nanobiotecnológica*: fruto do desenvolvimento atual das próteses com base nanobiotecnológica. Provavelmente suprirão as deficiências atuais das propriedades mecânicas e ortopédicas necessárias para garantir maior durabilidade e aceitação pelo organismo.
- Segundo cenário tecnológico prospectivo - *nanopróteses capazes de reparar fraturas in vivo:* os *nanoscaffolds* já são uma realidade científica. Com os avanços dos conhecimentos em nanobiotecnologia aplicada à engenharia de tecidos, as nanopróteses

poderão ser implantadas em cirurgias simples e de baixo custo. Devido sua capacidade altamente regenerativa, poderão substituir a indicação clínica de próteses. Entretanto, o *gap* poderá ser a regeneração de grandes fraturas ou fraturas expostas.

- Terceiro cenário tecnológico prospectivo - *próteses inteligentes oriundas da engenharia biomecatrônica avançada:* estas próteses já existem, no entanto, as que possuem ajuste fino de movimento são de alto custo. Tendem a possuir maior controle cerebral e garantindo interação ideal entre o homem e a máquina. Essas informações sugerem que as questões bioéticas podem ser o principal entrave quanto ao avanço deste cenário, visto que o uso de componentes biomecatrônicos poderá criar uma sociedade de ciborgues [70] (SERVICE, 2013). Tendo em vista o desenvolvimento científico e tecnológico das tecnologias (bio)mecânicas e ortopédicas e considerando que as questões éticas não interfiram no avanço tecnológico.
- Quarto cenário tecnológico prospectivo - *próteses vivas criadas a partir de tecnologias nanobiotecnológicas* – a partir da completa elucidação e estabelecimento da nanotecnologia como grande área do conhecimento, as próteses de nanobiomaterias serão completamente substituídas por tecido vivo modificado geneticamente. Um novo biomaterial criado a partir de nanocompósitos ósseos vivos revolucionará a medicina regenerativa e reescreverá a história da ortopedia no mundo. Essas informações sugerem que as questões bioéticas e de cunho religioso podem retardar o desenvolvimento tecnológico.

As características destes gupos podem ser alteradas a partir da evolução tecnológica das impressoras 3D. A personalização e a customização de próteses ortopédicas são a maior promessa desta tecnologia no futuro. Os modelos mais simples começam a ser submetidos à aprovação pela agência regulatória norte-americana *Food and Drug Administration*, mas ainda existe requisitos de segurança, eficácia e reprodutibilidade para modelos mais complexos, bem como sua produção em larga escala (VENTOLA, 2014).

[70] Ciborgues – organismos com componentes orgânicos e cibernéticos

6.3.3. Pesquisa e desenvolvimento de próteses ortopédicas no Brasil.

Considerando as análises científica (linhas de pesquisa) e tecnológica (patentes) do Brasil, pode-se afirmar que, apesar de serem pequenas se comparada com os demais países, são importantes do ponto de vista do conhecimento adquirido.

6.3.3.1. Competências tecnológicas em próteses ortopédicas no Brasil

Atualmente, o Brasil detém as seguintes competências tecnológicas encontradas a partir dos depósitos de patentes:

- Sistema de conexão e fixação de próteses;
- Próteses de revestidas com biomaterial poroso com propriedades regenerativas e liberação de fármacos;
- Biomateriais constituídos de nanocompósitos biodegradáveis;
- Biomateriais constituídos de compósitos poliméricos que identificam doenças ósseas;
- Biomateriais poliméricos com importantes propriedades mecânicas e adesão satisfatória;
- Biomateriais combinados de metais e plásticos;
- Biomateriais biocompatíveis;
- Biocerâmicas com materias inorgânicos nanoestruturados porosos, bioativos, com propriedades osseocondutoras e osseoindutoras, com resistência mecânica, flexível e moldável;
- Utilização de elementos inorgânicos capazes de mimetizar a matriz óssea inorgânica (hidroxiapatita);
- Biomateriais derivados de polietileno de alta densidade associados a um filme de carbono para aplicação de superfície de próteses.
- Novas próteses de joelho
- Biomateriais metálicos para ancoragem óssea.
- Biomateriais ósseos tratado quimicamente para promoção de crescimento ósseo.
- Tecnologias de avaliação, diagnóstico e imagem para criação de protótipos tridimensionais.
- Biomateriais metálicos para próteses cervicais.
- Sistemas dinâmicos, flexíveis e deslizantes implantáveis.
- Novas próteses femorais.

- Novas próteses eletrônicas de mão e pulso.
- Parafusos osseosintéticos.
- Próteses utilizadas no tratamento de metástase de câncer ósseo.
- Biomateriais cerâmicos para uso de engeharia de tecidos e liberação de fármacos e quimioterápicos.
- Novas próteses articulares craniomaxilofaciais.
- Sistemas de substituição de próteses metálicas.
- Dispositivos de teste de próteses de quadril.
- Novas próteses de joelhos para amputados
- Simulador multiaxial de teste de próteses articulares.
- Outros implantes articulares.
- Composto químico de regeneração óssea.
- *Scaffolds* para crescimento ósseo.
- Nova prótese acetabular de revestimento metálico (Cromo-Cobalto ligado a um polietileno) para artroplastia total de quadril.
- Próteses de cabeça femoral.
- Biomateriais contendo mistura de trifosfato de cálcio com peróxido de hidrogênio para formação de substitutos ósseos.
- Próteses de joelhos modulares de rotação hidráulica.
- Próteses de joelhos modulares de rotação pneumática.
- Tecnologias de revestimento de filme poroso de titanato de magnésio com excelente força mecânica e propriedades osseoindutoras.
- Mecanismos de produção de hidroxiapatita contendo fosfato de nióbio formando blocos de hidroxilapatita.
- Próteses de discos intervetebrais redutores de dor e capazes de prevenir lesões articulares.
- Instrumento capaz de regular e distribuir o peso sobre os ligamentos do joelho e, ainda, substituí-los caso necessário.
- Sistemas femorais para artroplastia de quadril.
- Dispositivo interespinhal de material polimérico.
- Próteses de revestimento de fosfato de cálcio poroso que facilita a regeneração tecidual, a engenharia de tecidos e a liberação de fármacos.

- Biomaterial metálico ou biopolimérico com ligantes químicos de superfície capaz de estimular o crescimento ósseo por osseointegração.
- Material bioabsorvível injetável composto de polímero bioabsorvível, polímeros hidrofílicos e cerâmicas bioativas, agentes osseocondutivos, quimioterápicos ou fármacos, adesinas e aditivos mineriais.
- Revestimento poroso de fosfato de cálcio tratado quimicamente.
- Sistema de precisão de movimentos em próteses.
- Dispositivo pneumático de testes de próteses totais de quadril.
- Parafusos de fixação de vértebras.
- Placas ósseas que melhoram a superfície de contato e aceleram o tratamento de fraturas.
- Dispositivo a base de cálcio que contém um conjunto de diferentes fibras altamente resistentes e tenazes.
- Dispositivo de alta resistência mecânica a base de cobalto com superfície externa coberta de materiais bioativos (Ex.: hidroxiapatita, trifosfato de cálcio e óxido de titânio).

Este precioso conjunto de competências retrata que, do ponto de vista do conhecimento tecnológico, o Brasil não está distante dos demais países. Das tendências descritas na Figura 22, o Brasil possui 4 tecnologias de teste e diagnóstico de próteses. Há um predomínio de tecnologias de engenharia (bio)mecânica e ortopédica (20) e de tecnologias de (nano)biomateriais (18). Entre as tecnologias de (nano)biomateriais, os polímeros estão presentes em 7 competências e os metais em 6 competências. Fato que pode ser uma importante oportunidade para a indústria química e o setor metalúrgico no Brasil. Finalmente, há 8 competências que fazem menção à tecnologia (bio)químico-farmacêutica.

6.3.3.2. Competências científicas em próteses ortopédicas no Brasil

Considerando as linhas de pesquisa do diretório de grupos de pesquisa da plataforma Lattes-CNPQ, há um predomínio das áreas da engenharia pesquisando próteses ortopédicas, com destaque para as engenharias biomédicas (9), engenharia mecânica (7) e engenharia elétrica. De antemão, percebe-se uma forte tendência à pesquisa de tecnologias de engenharia (bio)mecânica e ortopédica. As linhas de pesquisa destes grupos foram analisadas a fim de obter um grupo de competências científicas:

- Automação da Produção;
- Robótica;
- Reabilitação;
- Aplicações medicinais de biomateriais;
- Engenharia celular e molecular, biomedicina computacional, medicina regenerativa, tecnologias biomédicas;
- Engenharia de tecidos, biocompatibilidade de biopolímeros, produção de biopolímeros de cana- de- açucar, próteses de biopolimeros, biotecnologia;
- Caracterização de biomateriais aplicados em próteses;
- Biomecânica de biomateriais;
- Integração orgânica de próteses;
- Avaliação biológica de dispositivos biomédicos por metodologias *in vitro*;
- Caracterização e modificação de biomateriais por técnicas óticas;
- Cerâmicas macroporosas;
- Modelagem de materiais;
- Desempenho de superfícies e interface visando biomateriais;
- Estudos in vitro de biocompatibilidade;
- Polímeros Bioreabsorvíveis;
- Síntese de cerâmicas de fosfato de cálcio nanométricas;
- testes in vitro e in vivo (*scaffolding*);
- Adesão de biomateriais;
- Caracterização de materiais metálicos; microestrutural, mecânicos e térmicos; compósitos;
- Nanobiomateriais;
- Biomecânica celular;
- Órteses e próteses e a otimização da interface corpo e máquina;
- Projeto inteligente de próteses;
- Caracterização de lâminas finas soldadas por LASER pulsado utilizado na fabricação de implantes ortopédicos;
- Utilização de biomodelos;
- Instrumentação de máquinas de ensaios para determinação da tenacidade à fratura;
- Dinâmica de materiais;

- Desenvolvimento de instrumentação para aplicação de técnicas de neuromodulação em humanos e animais;
- Simulação numérica em biomecânica óssea;
- Verificação pré-clínica, projeto e análise de próteses;
- Normas Técnicas para avaliacao da segurança e eficácia de implantes ortopédicos;
- Caracterização, síntese e processamento de materiais metálicos biocompatíveis;
- Modelagem computacional de estruturas biomecânicas;
- Metrologia em biomateriais e tribologia;
- Nanometrologia teórica de materiais;
- Metrologia de força, torque, dureza e impacto aplicadas às próteses;
- Modelagem e simulação de próteses;
- Modelagem e simulação de sistemas mecânicos
- Estudos de diamante nanocristalino e carbono nanoestruturado
- Estudo morfológico e fisiopatológico do reparo e regeneração tecidual;
- Biomecatrônica.

Diante das competências científicas apresentadas, o Brasil aparenta possuir fortes tendências tecnológicas (bio)mecânicas e ortopédicas, seguindo o rumo dos demais países.

Finalmente, tomando por base as competências científicas e tecnológicas encontradas, pode-se concluir que o Brasil depende exclusivamente de investimentos para posicionar-se adequadamente no cenário mundial de produção de próteses ortopédicas, visto que o país possui todas as competências necessárias de acordo com as tendências encontradas nesta tese.

Considerando os cenários tecnológicos prospectivos, o Brasil pode posicionar-se estrategicamente no que tange às tomadas de decisões dos rumos tecnológicos que pode seguir. Os três primeiros cenários são possíveis para o país ao considerar suas competências científicas e tecnológicas. No entanto, o Brasil precisa aprimorar suas competências científicas e tecnológicas em nanobiotecnologia para que o primeiro cenário seja possível. O segundo cenário pode ser uma excelente oportunidade principalmente do ponto de vista do uso das nanopróteses como uma alternativa de baixo custo para o SUS. O terceiro cenário também é promissor, ainda mais considerando as tendências nacionais em biomecatrônica, mas depende principalmente do comportamento e da dinâmica política e econômica que o país adotará nos próximos anos, podendo ser ou não uma realidade possível, mas por enquanto improvável.

Se consideramos que as patentes depositadas no ano 2000 expiram em 2019, o Brasil possui apenas 4 anos para absorver este conhecimento tecnológico através da cópia destes produtos. Conforme foi apresentado anteriormente no Capítulo 2 desta tese, as empresas nacionais não possuem capacitações tecnológicas e gerenciais suficientes para se manterem competitivas. Logo, aproveitar a expiração patentária pode ser uma ótima estratégia para adensar o perfil tecnológico nacional e, assim, elevar suas chances de *catching up*, considerando a experiência brasileira da indústria farmacêutica e o seu crescimento a partir da produção de medicamentos genéricos.

7. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

As tendências da pesquisa e desenvolvimento em próteses ortopédicas pôde demonstrar que o potencial de inovações em próteses está em um estágio de transição, mediante às informações tecnológicas encontradas e analisadas. Esta transição é interessante para o Brasil, visto que, apesar de países como EUA, Alemanha, China e Japão serem líderes na pesquisa científica e desenvolvimento tecnológico, as áreas do conhecimento principais para as próteses ortopédicas, a nanotecnologia e a nanobiotecnologia, ainda estão em processo de amadurecimento.

A prospecção tecnológica de artigos científicos e depósitos de patentes foram essenciais para a caracterização e estudo das tendências das novas próteses ortopédicas, sobretudo as nanobiotecnológicas, que comprovaram sua importância para a medicina ortopédica atual e do futuro.

O desenvolvimento das próteses ortopédicas assume uma tendência semelhante em relação aos resultados encontrados em artigos e patentes. Deste modo, foi possível construir uma taxonomia única que identificasse as principais tendências observadas: as tecnologias (bio)mecânicas e ortopédicas representam 60%, as tecnologias de (nano)biomateriais (20%) e as tecnologias (bio)químico-farmacêuticas (16%) juntas representam a nanobiotecnologia aplicada aos novos biomateriais para as próteses (32%). Apenas 4% equivalem às tecnologias de teste e diagnóstico.

Definitivamente, os tipos de próteses ortopédicas com base nanotecnológica e nanobiotecnológica representam o que há de mais novo atualmente no mercado e são as principais tendências encontradas nesta tese. As interações tecido-material demonstraram ser o principal foco de todos os esforços de pesquisa e produção de novas tecnologias, porém destacam-se a pesquisa e o desenvolvimento de materiais do que em tecidos. O uso de *scaffolds* para crescimento e diferenciação de células-tronco em tecido ósseo e a modificação genética de tecidos figura como tecnologias importantes do ponto de vista das próteses com base biotecnológica. Entre os biomateriais, o crescimento de (nano)biomateriais biopoliméricos, que são osseocondutores, biocompatíveis e biodegradáveis, além de possuírem excelentes propriedades elásticas, surgem como destaque em relação aos demais biomateriais. Infelizmente, não existe ainda a prótese “perfeita”, aquela capaz de mimetizar com perfeição a fisiologia e a anatomia óssea com todas as suas propriedades (bio)mecânicas e ortopédicas. Neste sentido, destaca-se que este hiato pode ser sanado em breve, já que as novas próteses, através da evolução tecnológica recente, superam as convencionais em termos de

funcionalidades apresentando mais de uma característica entre aquelas consideradas ideais ao longo da tese.

A nanobiotecnologia emerge como indicador estratégico, não só para a ortopedia, mas para a medicina regenerativa e demais áreas de saúde, visto seu perfil de convergência de conhecimentos tecnológicos, tendência em crescimento e amadurecimento no futuro. As próteses com base nanobiotecnológica são o que há de mais moderno atualmente e no futuro podem ser a resposta definitiva para o reparo de fraturas e substituição de membros e outras partes ósseas e não-ósseas.

Diante da estratégia mundial de CT&IS da OMS, OPAS e a Agenda da Saúde para as Américas, o Brasil construiu um modelo virtuoso de inovação em saúde através do CEIS, contudo, embora este modelo seja bastante promissor, encontra-se em um momento delicado. É imperioso reverter o déficit do CEIS para alavancar a saúde como estratégia de desenvolvimento nacional. A exemplo do ocorrido com os medicamentos genéricos, o país necessita de um marco regulatório em próteses ortopédicas capaz de aproveitar as oportunidades das patentes que irão expirar em 2019 e, assim, aumentar as possibilidades de *catch up* em próteses ortopédicas.

Quatro cenários prospectivos foram traçados tomando por base apenas as tendências da pesquisa e desenvolvimentos das próteses ortopédicas. A tese não aprofundou estes cenários, porém o objetivo foi indicar que existem possibilidades e oportunidades claras atuais e futuras para o Brasil diante das competências científicas e tecnológicas encontradas durante a condução deste trabalho. Contudo, o alinhamento econômico necessário para investir na produção e inovação em saúde através destas novas próteses é fundamental para que o país possa crescer no mercado mundial de próteses ortopédicas.

Esta tese recomenda:

- Realização de um estudo aprofundado sobre outras variáveis, além das tecnológicas, por exemplo, as variáveis políticas, sociais, éticas e mercadológicas, no intuito de amparar melhor a tomada de decisões necessárias para investir nestas tecnologias emergentes no futuro;
- Os temas de pesquisa “próteses de origem biomecatrônica” e o “uso das impressoras 3D para personalização e customização de próteses ortopédicas” em futuras dissertações ou teses, tendo em vista a relevância dos assuntos para a temática.
- O uso de um *software* adequado para análise dos artigos científicos da base *Medline.* Além disso, a análise de outras bases de dados de patentes e artigos podem fornecer

informações tecnológicas valiosas que podem preencher eventuais lacunas não analisadas por esta tese.

- Pesquisa detalhada das competências científicas e tecnológicas em próteses ortopédicas no Brasil, a partir da análise cruzada entre as linhas de pesquisas, a produção científica e os depósitos de patentes que pertençam aos grupos de pesquisa da plataforma Lattes-CNPQ.
- Ampliar os esforços de avaliação, certificação e regulação das próteses ortopédicas nacionais no sentido de garantir a qualidade, a efetividade e a segurança destes produtos para a saúde.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL (ABDI). **Relatório de acompanhamento setorial. Nanotecnologia na área da saúde: mercado, segurança e regulação.** Brasil. 2013

ALENCAR, M. S. M. **Estudo de futuro através da aplicação de técnicas de prospecção tecnológica: o caso da nanotecnologia**. UFRJ: EQ, 2008. Tese (Doutorado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos – Área de Gestão e Inovação Tecnológica).

ALENCAR, M. S. M.; ANTUNES, A. M. S. **Nanotechnology as innovation source to improve human being needs.** In: AMORÓS, E. B. *Foresight and Social Innovation*. Mexico: Plaza&Valdés, 2008.

AMARA, R.; SALANIK, G. **Forecasting: from conjectural art toward science.** Technological Forecasting and Social Change, New York, v.3 n.3 p.415-426, 1972.

ANSELME, K. **Biomaterials and interface with bone.** 2011. Osteoporose Int. 22:2037–2042.

ASSAKUL, F. **Future studies methodology: a discussion papel from the Informan 2000+ Conference.** 2003.

ATALLAH, A. N. **Medicina baseada em evidências: uma nova maneira de ensinar e praticar a Medicina.** Rev Diag Trat 1996.

BANCO NACIONAL DO DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO E SOCIAL (BNDES). **Programa BNDES de Apoio ao Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde - BNDES Profarma.** 2014. Disponível em: http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Areas_de_Atuacao/Inovacao/Profarma/ acesso em 20/02/2014.

BELLOTI, J.C. **Cenário atual do uso de próteses ortopédicas – Discussão sobre prótesesnacionais versus importadas.** Unifesp-EPM. Diagn Tratamento. 2009;14(1):9-11.

BIOCROSSROADS. **Warsaw, Indiana: The Ortopedics Capital of the World. An overview, analysis and blueprint for future industry and community growth.** USA. September, 2009.

BORNES, T.D.; ADESIDA, A. B.; JOMHA, N.M. **Mesenchymal stem cells in the treatment of traumatic articular cartilage defects: a comprehensive review.** Arthritis Research & Therapy. 2014, 16:432.

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988.** *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 5 out. 1988. Seção II, p. 33-34.

_____. **Lei n. 8.080, de 19 de setembro de 1990**. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. 1990. Ministério da Saúde. Conferência Nacional de Ciência e Tecnologia, Brasília: Ministério da Saúde, 1994.

_____. **Conferência de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005a.

_____. **Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005b.

_____. Ministério da Saúde. **O SUS de A a Z: garantindo saúde nos municípios** / Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2005c. 344 p.: il. color. – (Série F. Comunicação e Educação em Saúde).

_____. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Secretaria de Atenção à Saúde. **Glossário temático: Traumatologia e Ortopedia** / Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Secretaria Atenção à Saúde. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008. 56 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

_____. **Plano Brasil Maior. Inovar para competir. Competir para crescer: plano 2011/2014**. Brasil, 2011. Disponível em: www. brasilmaior.mdic.gov.br/wp-content/uploads/cartilha_brasilmaior.pdf. Acesso em: 15/03/2014.

CAMPANA, V. et al. **Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic Science to clinical practice.** J Mater Sci: Mater Med (2014) 25:2445–2461.

CAPLAN, A. I. **Adult Mesenchymal Stem Cells: When, Where, and How.** Hindawi Publishing Corporation. Stem Cells International. 2015, 6 p.

CASTANIA, V. A. **Enxerto cortiço-esponjoso homólogo processado quimicamente e esterilizado com óxido de etileno em cães – Análise mecânica e estudo de integração por meio de radiografias.** 2002. 72f. Dissertação (Mestrado em Bioengenharia) – Programa de Pós-Graduação Interunidades em Bioengenharia (EESC/FMRP/IQSC), Universidade de São Paulo.

CENTRO DE GESTÃO E ESTUDOS ESTRATÉGICOS (CGEE). **Materiais avançados no Brasil 2010-2022.** Brasília, 2010, 360 p.

CHRISTENSON, E. M.et al. **Nanobiomaterial Applications in Orthopedics.** Orthopaedic Research Society. Published by Wiley Periodicals, Inc. J Orthop Res 25:11–22, 2007.

COATES, V. et al. **On the future of technologial foresight**. Technological Forecasting and Social Change, New York, v.67, p.1-17, 2001.

CUHLS, K.; GRUPP, H. **Alemanha: abordagens prospectivas nacionais**. Parcerias Tecnológicas, Brasília, n.10, p.75-104, mar.2001.

DANGELO, J. G.; FATTINI, C. A. **Anatomia Humana Sistêmica e Segmentar: para o estudante de Medicina.** 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1998.

DEHGHANI, A. **Intelligent Prosthesis – a Biomechatronics Approach**. Chapter 11. 2010, pp 173-195 IN: BRADLEY, D; RUSSEL, D.W. (eds). Mechatronics in Action. Case Studies in Mechatronics – Applications and Education. Springer-Verlag London Limited 2010.

DENNY, H.R.; BUTTEWORTH, S.J. **Cirurgia ortopédica em cães e gatos.** 4.ed. São Paulo: Roca, 2006. 496p.

DICIONÁRIO UNIVERSAL DA LINGUA PORTUGUESA. Brasil: Ed. Texto, 2001.

DRAIBE, S. **Estado de Bem-Estar, desenvolvimento econômico e cidadania: algumas lições da literatura contemporânea.** In: HOCHMAN, G.; ARRETCHE, M.; MARQUES, E. (Org.). Políticas públicas no Brasil. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2007. p. 27-64.

FAGERBER, G. J.; GODINHO, M. M. **Innovation and catching-up.** In: FAGERBER, G. J.; MOWERY, D. C.; NELSON, R. R. (org.). The Oxford handbook of innovation. Oxford: Oxford University Press, 2006, p. 514-542.

FRANÇOSO, M. S.; STRACHMAN, E. **A indústria farmacêutica no Brasil e na Índia: um estudo comparativo.** Revista de Economia, v. 39, n. 1 (ano 37), p. 91-112, jan./abr. 2013. Editora UFPR.

FREEMAN, C. **The National System of Innovation in historical perspective.** Cambridge Journal of Economics, 1995, v.19, p. 5-24.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). A saúde no Brasil em 2030: diretrizes para a prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro. Fundação Oswaldo Cruz. [et al.]. Rio de Janeiro: Fiocruz/Ipea/Ministério da Saúde/Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República, 2012.

GADELHA, C.A.G. **O complexo industrial da saúde e a necessidade de um enfoque dinâmico na economia da saúde**. Ciênc Saúde Coletiva. 2003.

_____. (Coord.) **Perspectivas do investimento em saúde.** Rio de Janeiro: UFRJ, Instituto de Economia, 2009. 217 p. Relatório integrante da pesquisa "Perspectivas do Investimento no Brasil", em parceria com o Instituto de Economia da UNICAMP, financiada pelo BNDES.

GADELHA, C. A. G. et al. **Saúde e desenvolvimento: uma perspectiva territorial.** In: VIANA, A. L.; IBAÑEZ, N.; ELIAS, P. E. M. (Org.). Saúde, desenvolvimento e território. São Paulo: Hucitec, 2009. p. 97-123.

GADELHA, C. A. G.; COSTA, L.; MALDONADO, J. **O Complexo Econômico-Industrial da Saúde e a dimensão social e econômica do desenvolvimento.** Rev Saúde Pública 2012; 46(Supl): 21-8.

GADELHA, C. A. G., COSTA, L. **Integração de fronteiras: a saúde no contexto de uma política nacional de desenvolvimento.** Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 23, supl. 2, p. S214-S226, 2007.

GAY, D. **Matèriaux Composites,** Editions Hermes, Paris, France, 1991.

GELLERMANN, L.; LEONARDO, F. **3M adquire divisão de negócios da POMP.** [S.l.]: Companhia de Notícias, 2006. 2 p. Disponível em: www.3m.com/intl/br/sala_de_imprensa/download/OHES _aquisicaoPOMP.pdf Acesso em: 10/03/2014.

GENSCRIPT. **Bone Morphogenetic Protein 2**. Disponível em: http://www.genscript.com/protein/Z02913_50-Bone_Morphogenetic_Protein_2_BMP_2_Human.html, Acesso em: 17/08/2015.

GHORAISHIZADEH, S. et al. **Application of Nanoscaffolds in Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy.** Hindawi Publishing Corporation. Advances in Regenerative Medicine. 2014, 14 p.

GODET, M. **Manual de prospectiva estratégica: da antecipação à ação.** Lisboa: Publicações Dom Quixote, 1993.

GUERRANTE, R. S. **Estratégia de Inovação e Tecnologia em Sementes.** Tese de Doutorado. TPQB. EQ/UFRJ, Rio de Janeiro, 2011.

GUIMARÃES, R. **Bases para uma política nacional de ciência, tecnologia e inovação em Saúde.** Ciência & Saúde Coletiva. 2004.

_____. **Ciência, tecnologia e inovação: um paradoxo na reforma sanitária.** In: LIMA, Nísia Trindade et al (Org.). **Saúde e democracia:** história e perspectivas do SUS. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2005. p. 235-256.

_____. **Pesquisa de saúde no Brasil: contexto e desafios.** Revista de Saúde Pública, v. 40 (n. especial), 2006, p.3-10.

GRILICHEZ, Z. **Patent statistics as economic indicators: a survey.** The Journal of Economic Literature, v. 27, p. 1661-1797, 1990.

GUYTON, A. C. **Tratado de Fisiologia Médica.** 6ed., Interamericana, 1984, 926p.

HENCH, L.L., BEST, S. **Ceramics, glasses and glass-ceramics.** In: RATNER, B.D.; HOFFMAN, A.S; SCHOEN, F.J.; LEMONS, J.E., eds. Biomaterials science: an introduction to materials in medicine. Londres: Elsevier Academic Press; 2004. p.153-70.

HIROSE-PASTOR, E., FULLER, R., ROCHA, O.M. **Course: Rheumatology to the general clinical. Lesson 2: Disease degenerative joint: osteoarthrosis.** J Bras Med. 1994;66(6):189-96.

HOCHBERG M.C. et al. **Preferences in the management of osteoarthritis of the hip and knee: results of a survey of community-based rheumatologists in the United States.** Arthritis Care Res. 1996;9(3):170-6.

HULSE, D.; HYMAN, B. **Biomecânica e biologia das fraturas.** In: SLATTER, D. Manual de cirurgia de pequenos animais. 3.ed. Manole: São Paulo, 2007. v.2, Cap. 122, p. 1785 – 1792.

INSALL J.N. et al. **Total knee arthroplasty.** Clin Orthop Relat Res. 1985; 192:13-22.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo demográfico 2010.** Disponível em: www.ibge.gov.br/ Acesso em: 28/01/2013.

INSTITUTO DE ESTUDOS E MARKETING INDUSTRIAL (IEMI). **Estudo setorial da indústria de equipamentos odonto-médico-hospitalar e laboratorial no Brasil**. São Paulo: Instituto de Estudos e Marketing Industrial (IEMI); Associação Brasileira da Indústria de Artigos e Equipamentos Médicos, Odontológicos (Abimo), 2010.

INSTITUTO NACIONAL DE TECNOLOGIA (INT). **Nota técnica 14 - Prospecção tecnológica: metodologias e experiências nacionais e internacionais.** Rio de Janeiro: INT/ANP, 2003. 99 p. Projeto CTPETRO.

JOHNSON, A.L. **Fundamentos da cirurgia ortopédica e manejo de fraturas.** In: FOSSUM, T. W. Cirurgia de pequenos animais. São Paulo: Roca, 2008. Cap. 31, p. 930-1114.

LAURENCIN C.T.; KUMBAR S.G.; NUKAVARAPU; S.P. l. **Nanotechnology and orthopedics: a personal perspective.** Wiley Interdiscipl. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol. 2009 1 6–10.

LEÃO, R.; OLIVEIRA, E.; ALBORNOZ, L. **Estudo setorial: setor de equipamentos e materiais de uso em saúde.** Brasília: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; Departamento de Economia da Saúde; Coordenação Geral de Economia da Saúde, 2008.

KHAN, W. et al. **Implantable Medical Devices.** Chapter 2. In: DOMB, A. J.; KHAN, W. (eds.), *Focal Controlled Drug Delivery*, Advances 33 in Delivery Science and Technology, DOI 10.1007/978-1-4614-9434-8_2, Controlled Release Society 2014.

KRISHNAN S.P. et al. **A review of rapid prototyped surgical guides for patient-specific total knee replacement**. J Bone Joint Surg Br, 2012. 94(11): 1457-1461.

KROPF, M. **Capacitação Brasileira para Produção de Medicamentos Biológicos Similares.** Dissertação de Mestrado. TPQB. EQ/UFRJ, Rio de Janeiro, 2010.

KROPF, M.; ANTUNES, A.M.S. **New Orthopedic Prosthetic Devices as an Innovation Opportunity in Health in Brazil.** Business and Management Review. SPECIAL ISSUE – V.4, N.3, December. 2014

_____. Technology Foresight of New Orthopedic Prostheses: Trends in Innovation and Development in Health. J Nanotechnol Nanomed Nanobiotechnol, 2015. 2: 006.

MALDONADO, J. **Panorama econômico do segmento: órteses, próteses e materiais especiais.** Projeto Agendas Tecnológicas Setoriais - ATS Complexo da Saúde. Brasília: CGEE/ABDI (no prelo). 2015.

MARTINS, R. **Dos aviões para o corpo humano**. São Paulo: Carta Capital, 2008.

MASON, D. H. **Scenario-based Planning: Decision Model for the Learning Organization.** Planning Review, March/April, 1994.

MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY (MIT). **The Third Revolution: The Convergence of the Life Sciences, Physical Sciences, and Engineering.** Massachusetts Institute of Technology, Washington, DC, USA. 2011.

MATSUI, M. **"Correlações entre Estrutura Química, Super-estrutura Macromolecular e Morfologia das Blendas e Redes Poliméricas à base de Quitina e Poliuretano".** Tese de Doutorado. Programa de Pós-Graduação em Engenharia, Setor de Tecnologia, UFPR, 2007.

METHA, S.; PARVIZI, J. **Nanotechnology in Orthopaedic Surgery.** US MUSCULOSKELETAL REVIEW, 2009, 8-10 p.

METTEN, A. et al. **A introdução do complexo econômico industrial da saúde na agenda de desenvolvimento: uma análise a partir do modelo de fluxos múltiplos de Kingdon.** Rev. Adm. Pública — Rio de Janeiro 49(4):915-936, jul./ago. 2015.

MILES, I. et al. **Handbook of Science society foresight.** PREST & FFRC, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). **Portaria nº 2.531, de 12 de novembro de 2014.** Redefine as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) e disciplina os respectivos processos de submissão, instrução, decisão, transferência e absorção de tecnologia, aquisição de produtos estratégicos para o SUS no âmbito das PDP e o respectivo monitoramento e avaliação. Capítulo II. Da lista de produtos estratégicos para o SUS. Artigo 4º. Inciso VIII.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Órteses e Próteses: regulação e acesso com qualidade. Apresentação do Ministro de Estado da Saúde Arthur Chioro. Câmara Federal. CPI das Próteses. Brasília, 15 de abril de 2015. Disponível em: http://www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/comissoes/comissoes-temporarias/parlamentar-de-inquerito/55a-legislatura/cpi-mafia-das-orteses-e-proteses-no-brasil/documentos/audiencias-publicas/4Reunio150415ArthurChioroMinistrodeEstadodaSade.pdf Acesso em: 15/08/2015.

MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA E COMÉRCIO EXTERIOR (MDIC). **Sistema AliceWeb**. Disponível em: http://**aliceweb**.desenvolvimento.gov.br/ Acesso em 25/08/2015.

MITCHELSON, A. J. et al. **Biomaterial Hypersensitivity: Is It Real? Supportive Evidence and Approach Considerations for Metal Allergic Patients following Total Knee Arthroplasty.** Hindawi Publishing Corporation. BioMed Research International. 2015, 10 p.

MRAVIC, M.; PÉAULT, B.; JAMES, A.W. **Current Trends in Bone Tissue Engineering.** Hindawi Publishing Corporation. BioMed Research International. 2014, 5 p.

NORDIN, M.; FRANKEL, V.H. **Basic biomechanics musculoskeletal system.** 2.ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1989, 323p.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Agenda de Saúde para as Américas 2008–2017.** Apresentada pelos Ministros de Saúde das Américas na Cidade do Panamá, Junho de 2007.

_____. **Rede de Centros Colaboradores da OPAS/OMS no Brasil: potencialidades e perspectivas.** Brasília, 2010. 162 p.

_____. **Plano estratégico da Organização pan-americana da saúde 2014-2019.** 52º Conselho Diretor. 65ª Sessão Do Comitê Regional. *Washington, D.C., EUA*, 2013.

ORTHOWORLD. **The Orthopaedic Industry Annual Report. Executive Summary.** 2013 Disponível em https://www.orthoworld.com/docs/pdf/oiar/OrthoAnnualReport2013_sample-report.pdf, acesso em 25/10/2014.

PADILHA G.; KROPF M.; BAETAS R. **Biomedicamentos: copiar é uma estratégia viável para o Brasil?** In: GADELHA et al, Política de Inovação em Saúde; Rio de Janeiro Projeto FIOCRUZ-FIOTEC-OPAS, 2009.

PALMEIRA FILHO, P. L. ***Catch up* da indústria farmacêutica nacional e financiamento à inovação: o caso da atuação do BNDES através do Profarma**. Tese de Doutorado. TPQB. EQ/UFRJ, Rio de Janeiro, 2013.

PANERAI, R.B.; PEÑA-MOHR J. **Health Technology Assessment – Methodologies for Developing Countries**. PAHO: Washington DC, 1989.

PIO, M. J. **Estudos de Prospectiva Tecnológica como Ferramenta de Apoio ao Planejamento Estratégico: O Caso Têxtil. Tese de Doutorado.** TPQB. EQ/UFRJ. 2004.

PITTENGER, M.F. et al. **Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells.** Science 1999, 284:143–147.

PORTER, A. L. et al. **Forecasting and management of technology**. New York: J.Wiley, 1991.

RADER, R. **What is a Generic Biopharmaceutical? Biogenerics? Follow-on protein? Biosimilar? Follow-on Biologics?. Bioprocess International**, p. 20-28, 2007.

ROBOTICS VIRTUAL ORGANIZATION. **A Roadmap for U.S. Robotics From Internet to Robotics.** 2013 Edition. USA. March 20, 2013. Disponível em: https://robotics-vo.us/sites/default/files/2013%20Robotics%20Roadmap-rs.pdf. Acesso em 17/08/2015.

RODRIGUÉZ, B et al. **Biomaterial for Orthopedics**. Applications of Engineering Mechanics in Medicine, GED – University of Puerto Rico, Mayaguez, 2004.

ROMANO, N. H. et al. **Protein-engineered biomaterials: Nanoscale mimics of the extracelular matrix.** Biochimica et Biophysica Acta 1810. 2011. 339–349.

SAKAGUCHI, Y. et al. **Comparison of human stem cells derived from various mesenchymal tissues: superiority of synovium as a cell source.** Arthritis Rheum 2005, 52:2521–2529.

SALGADO, A.J. et al. **Bone tissue engineering: state of the art and future trends.** Macromolecular Bioscience, Weinheim, v. 4, p. 743-765, 2004.

SALMELLA, L.F.T. **Impact of continuos passive motion for the treatment of total knee replacement patients.** Acta Fisiatrica. 2003;10(1):21-7.

SARTRE, J. **L'existentialisme est un humanisme.** Éditions Nagel. Pensées. France. 1946. 144 p.

SATO, M; WEBSTER, T.J. **Nanobiotechnology: implications for the future of nanotechnology in orthopedic applications.** Expert Rev. Medical Devices 1 (1), 105-114, 2004.

SAW, K.Y. et al. **Articular cartilage regeneration with autologous peripheral blood stem cells versus hyaluronic acid: a randomized controlled trial.** Arthroscopy 2013, 29:684–694.

SCHENK, R.K. **Biology of fracture repair.** In: Browner, B.D. Skeletal trauma: basic science, management, and reconstruction. 3.ed. Philadelphia: Elvesier, 2003. 2v., p. 29-73.

SCHOEMAKER, P. J. H. **Scenario Planning: A Tool for Strategic Thinking.** Sloan Management Review, Winter 1995.

SERVICE, R. F. **Bioeletronics: The Cyborg Era Begins.** Science 7 June 2013: Vol. 340 no. 6137 pp. 1162-1165

SKUMANICH, M.; SILBERNAGEL, M. **Foresighting around the world: a review of sevenbent-un-kind programs**. Seatle: Battelle, 1997.

SOARES, G.A. **Biomateriais.** Centro de Gestão e Estudos Estratégicos (CGEE). Ciência, Tecnologia e Inovação. Rio de Janeiro, 2005.

SPOSATI, A. **Exclusão social abaixo da linha do Equador.** In: VERÁS, M.P.B. (Ed.) Por uma sociologia da exclusão social: o debate com Serge Paugam. São Paulo: Educ, 1999.

STOECKER, R. **Evaluating and rethinking the case study.** The Sociological Review, 39, 1991. 88-112.

TAKEDA, Y., et al. **Nanobiotechnology as an emerging research domain from nanotechnology: A bibliometric approach.** Scientometrics. 2009. 80: 23-38.

TEIXEIRA, E. R. **Superfícies dos implantes: o estágio atual,** In: DINATO, J.C.; POLIDO, W. D. Implantes osseointegrados: cirurgia e prótese. São Paulo: Artes Médicas, 2001. cap. 05, p. 63-80.

THOMAS, J.B.; PEPPAS, N.A. **Nanotechnology and Biomaterial.** Nanotecnology Handbook. 2005. p 605-636.

UNITED NATIONS. **Convention on Biological Diversity.** United Nations Conference on Environment and Development, Brazil.1992. Disponível em: https://www.cbd.int/doc/legal/cbd-en.pdf. Acesso em 07/05/2015.

_____. **Millennium Declaration.** Published by United Nations Information Centre, Lisbon. 2000. Disponível em: http://www.pnud.org.br/Docs/declaracao_do_milenio.pdf, acesso em 05/11/2013.

UTTERBACK, J.M., ABERNATHY, W.J. **A Dynamic Model of Process and Product Innovation.** 1975. Omega, The Int. Jl of Mgmt Sci., Vol. 3, No. 6, 639–656.

VARGAS, M. et al **Inovação na indústria química e biotecnológica em saúde: em busca de uma agenda virtuosa.** Rev Saúde Pública 2012;46(Supl):37-40.

VENTOLA, C. S. **Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses.** October, 2014. P&T. Vol. 39. Nº 10, 704-711.

VIANA, A. L.; ELIAS, P. E. Saúde e desenvolvimento. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 12, p. 1765-1776, 2007.

WHITEHEAD, M. **The concepts and principles of equity in health.** *International Journal of Health Services*, 22 (3): 429-445, 1992.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Health, Glossary of globalization, trade and health terms.** World Health Organization, New York, USA, 1946. Disponível em: http://www.who.int/trade/glossary/story046/en/, acesso em 15 de Maio de 2015.

_____. **Who Scientific Group On The Assessment Of Osteoporosis At Primary Health Care Level.** Summary Meeting Report Brussels, Belgium, 5-7 May, 2004.

_____. **Global strategy on public health, innovation and intellectual property**. WHA 61.21, 2008.

_____. **Global Strategy and Plan of Action: on Public Health, Innovation and Intellectual Property.** França, 2011a.

_____. **World health statistics 2011.** WHO, 2011b. Disponível em: www.who.int/research/en/, Acesso em: 08/02/2013.

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION (WIPO). **International Patent Classification (Version 2015).** Disponível em: http://www.wipo.int/export/sites/www/classifications/ipc/en/guide/guide_ipc.pdf. Acesso em 27/08/2015.

WORLD TRADE ORGANIZATION (WTO). **Modest trade growth anticipated for 2014 and 2015 following two year slump.** WTO: PRESS RELEASES: PRESS/721. 14 April 2014 Disponível em: https://www.wto.org/english/news_e/pres14_e/pr721_e.htm Acesso em: 22/08/2015.

WRIGHT, J. T.; SPERS, R. G. **O país no futuro: aspectos metodológicos e cenários.** ESTUDOS AVANÇADOS 20 (56), 2006.

YIN, R. K. **Estudo de Caso: Planejamento e Métodos.** 2ª Ed. Porto Alegre. Bookman, 2001.

ZAMBUZZI, W.F.; NEVES, M.C.M.; OLIVEIRA, R.C. **Reação tecidual e perfil de fosfatases após o implante de matriz óssea desmineralizada xenogênica em músculo de ratos.** Ciência Odontológica Brasileira, São José dos Campos, v. 8, n. 2, p. 90-98, 2005.

ZACKIEWICZ, M.; SALLES-FILHO, S. **Technological foresight: um instrumento para a política científica e tecnológica**. Parcerias Tecnológicas, Brasília, n.10, p.144-161, mar.2001.

ZHANG, B. G. X. et al. **Bioactive Coatings for Orthopaedic Implants—Recent Trendsin Development of Implant Coatings.** *Int. J. Mol. Sci.* **2014**, *15*, 11878-11921.

ZIMMER BIOMET, 2015. **Perguntas Frequentes**. Zimmer Biomet site. Disponível em: http://www.zimmerbiomet.com.br/faq.html. Acesso em 01/09/2015.

Apêndice 1. Metodologia de Estudo de Caso Exploratório para Tendências Tecnológicas das Próteses Ortopédicas

A metodologia do projeto de pesquisa dos dados seguem cinco componentes, definidos por Yin (2001), a saber:

1) *a questão do estudo:* tendências da pesquisa e desenvolvimento de próteses ortopédicas.

2) *finalidades*:

- Identificar as principais tecnologias presentes nas próteses ortopédicas que expressam as tendências que direcionam o desenvolvimento tecnológico e científico na área de estudo que justifiquem pesquisa e desenvolvimento destas próteses no Brasil.
- Vislumbrar possíveis cenários prospectivos das novas próteses de acordo com o desenvolvimento tecnológico e científico e sua importância para a inovação no futuro em saúde.
- Discutir quais as possibilidades e oportunidades para o Brasil, sugerindo uma base para tomada de decisão a partir da análise destes cenários e uma observação prévias das competências científicas e tecnológicas extraídas dos dados das pesquisas.

3) *as unidades de análise*: as unidades são artigos científicos publicados na base *WoS* e patentes depositadas na base *DII* no período de indexação nas bases de 2000 a 2014 considerando os tipos de próteses.

4) *a lógica que une os dados às finalidades:* as próteses com base biotecnológicas, nanotecnológicas, nanobiotecnológicas e convencionais possuem um conjunto definido de tecnologias identificadas nas análises dos artigos e das patentes que se complementam em uma única taxonomia que representa tais tendências.

5) *os critérios para a interpretação das descobertas:* as diversas tecnologias identificadas foram previamente classificadas conforme a descrição e análise dos depósitos de patentes e pesquisa científica sobre novas tecnologias disponíveis nos artigos e categorizadas segundo suas funções específicas para compor duas classificações tecnológicas. No final, foi possível a construção de uma taxonomia única, tanto para patentes quanto para artigos, abrangente e concisa que representa as tendências da pesquisa e do desenvolvimento em próteses ortopédicas – 1) Há tendências tecnológicas diretamente relacionadas à biomecânica das próteses; 2) aquelas voltadas para os biomateriais; 3) outras estão voltadas para o tratamento dos tecidos ósseos; e 4) tendências tecnológicas para teste e diagnóstico das próteses.

Os três primeiros componentes abordam a proposta e o que será feito para alcançá-la e os dois últimos o que será feito após a coleta dos dados.

Anexo 1. CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE PATENTES UTILIZADAS NA PESQUISA DOS DEPÓSITOS DE PATENTES.

A estrutura da CIP obedece, a partir do exemplo A61F 2/00, os seguintes níveis: Seção: A, Classe: 61, Subclasse: F, Grupo: 2/00.

- **Próteses:**

A: Necessidades humanas

A61: Ciência médica ou veterinária; higiene

A61F: Filtros implantáveis nos vasos sanguíneos; próteses; dispositivos que promovem desobstrução ou previnem colapso de estruturas tubulares do corpo, por ex., stents; dispositivos ortopédicos, de enfermagem ou anticoncepcionais; fomentação; tratamento ou proteção dos olhos ou ouvidos; ataduras, curativos ou almofadas absorventes; estojos para primeiros socorros (prótese dentária A61C)

A61F 2/00: Filtros implantáveis nos vasos sanguíneos; Próteses, i.e., substitutos artificiais ou substituições de partes do corpo; Mecanismos para conectá-los ao corpo; Dispositivos que promovem desobstrução ou previnem colapso de estruturas tubulares do corpo.

A61 F 2/02: Próteses implantáveis no interior do corpo

A61F 2/07: Endopróteses

A61F 2/08: Músculos; Tendões; Ligamentos

A61F 2/28: Ossos (articulações A61F 2/30)

A61F 2/30: Articulações

A61F 2/32: para a bacia

A61F 2/34: Acetábulos

A61F 2/36: Cabeça femoral

A61F 2/38: para cotovelos ou joelhos

A61F 2/40: para os ombros

A61F 2/42: para os pulsos ou tornozelos; para as mãos, por ex., dedos; para os pés, por ex., dedos

A61F 2/44: para a espinha dorsal, por ex., vértebras, discos espinhais

A61F 2/46: Ferramentas especiais para implante de articulações artificiais

A61F 2/54: Braços ou mãos artificiais ou suas partes

A61F 2/56: ajustáveis

A61F 2/58: Cotovelos; Pulsos

A61F 2/60: Pernas ou pés artificiais ou suas partes

A61F 2/62: ajustáveis, p.ex., tíbias, coxas ou sistemas esqueléticos tubulares ajustáveis

A61F 2/64: articulações do joelho

A61F 2/66: Pés; Articulações dos tornozelos

A61F 2/68: Meios de acionamento ou de controle

A61F 2/76: Meios para juntar, ajustar ou verificar próteses, p. ex., para medir ou balancear

A61F 2/78: Meios para proteger as próteses ou fixá-las ao corpo, p. ex., bandagens, couraças, tiras ou meias para membros amputados

A61F 2/80: Encaixes, p. ex., do tipo de sucção

- **Materiais utilizados em próteses:**

A61L 31/00: Materiais para outros artigos cirúrgicos [4]

A61L 31/02: Materiais inorgânicos

A61L 31/04: Materiais macromoleculares

A61L 31/06: obtidos de outro modo que por meio de reações envolvendo apenas ligações carbono-carbono insaturadas

A61L 31/08: Materiais para revestimentos

A61L 31/10: Materiais macromoleculares

A61L 31/12: Materiais compósitos, i.e., em camadas ou contendo um material disperso em uma matriz do mesmo material

A61L 31/14: Materiais caracterizados por sua função ou por suas propriedades físicas

A61L 31/16: Materiais biologicamente ativos, p. ex., substâncias terapêuticas

A61L 31/18: Materiais pelo menos parcialmente opacos por raios X ou laser

A61L 33/00: Tratamento antitrombogênico de artigos cirúrgicos, p. ex., suturas, cateteres, próteses, ou de artigos para manipulação ou condicionamento do sangue; Materiais para tal tratamento

A61L 33/02: Uso de materiais inorgânicos

A61L 33/04: Uso de materiais orgânicos, p. ex., ácido acetilsalicílico

A61L 33/06: Uso de materiais macromoleculares

A61L 33/08: Polissacarídeos

A61L 33/10: Heparina, heparinoide ou seus derivados

A61L 33/12: Polipeptídeos, proteínas ou seus derivados

A61L 33/14: Uso de agentes fibrinolíticos ou inibidores de agregação de plaquetas

A61L 33/16: Uso de enzimas, p. ex., urokinase, streptokinase

A61L 33/18: Uso de ingredientes de constituição indeterminada ou produtos de reação dos mesmos

- **Nanotecnologia:**

A CIP é revisada periodicamente para melhorar o sistema e para refletir uma evolução técnica no seu conteúdo. Entre 1968 e 2006, a CIP foi revista a cada cinco anos em média. Após cada revisão, uma nova edição foi publicada, como se segue: A primeira versão da CIP foi lançada em 01/09/1968 e vigorou até 30/06/1974. A segunda versão em 01/07/1974 a 31/12/1979. A terceira versão de 01/01/ 1980 a 31/12/1984. A quarta de 01/01/1985 a 31/12/1989. A quinta de 01/01/1990 a 31/12/1994. A sexta de 01/01/1995 a 31/12/1999. A sétima versão de 1/01/2000 a 31/12/2005. A oitava edição da CIP entrou em vigor em 01/01/2006. Desde 2006, a CIP passou a ser revisada com mais freqüência e a cada edição (também chamada versão) passou a ser indicada pelo ano e mês de sua entrada em vigor. Desde 2010, a CIP é revista uma vez por ano e cada nova versão entra em vigor em 1º de Janeiro. O grupo B82 surgiu na sétima versão, isto é, em 2000 (WIPO, 2015).

B82: Nesta classe, os seguintes termos são utilizados com os significados indicados: "tamanho nano" ou "escala nano" refere-se a um tamanho geométrico controlado abaixo de 100 nanômetros (nm) em uma ou dimensões "nano-estrutura" significa uma entidade tendo pelo menos um componente funcional de tamanho nano que produz propriedades físicas, químicas ou biológicas ou efeitos disponíveis, que são unicamente atribuídos à escala nano.

Para a nanotecnologia também foi utilizado o *Manual Code* da *DII*, já que a CIP B82 não cobre todos os aspectos do tema, uma vez que esta tecnologia é classificada em vários locais de forma diferente em função da sua aplicação.

B82B: nanoestruturas; sua fabricação ou seu tratamento

- B82B 1/00: Nanoestruturas formadas por manipulação individual de átomos, moléculas, ou grupos limitados de átomos ou moléculas como unidades discretas
- B82B 3/00: Fabricação ou tratamento de nanoestruturas formadas por manipulação individual de átomos, moléculas, ou grupos limitados de átomos ou moléculas como unidades discretas é aplicada, assim aqueles aspectos do assunto que estão cobertos por mais de um de seus grupos devem ser classificados em cada um desses grupos.

B82Y [71] : usos específicos ou aplicações de nanoestruturas; medidas ou análises de nanoestruturas; fabricação ou tratamento de nanoestruturas:

- B82Y 5/00: Nanobiotecnologia ou nano medicina, p. ex., engenharia de proteínas ou liberação de fármacos
- B82Y 10/00: Nanotecnologia para processamento, armazenamento ou transmissão de informação, p. ex., computação quântica, lógica de um único elétron
- B82Y 15/00: Nanotecnologia para interação, sensoriamento ou atuação, p. ex., pontos quânticos como marcadores em testes de proteínas ou motores moleculares
- B82Y 20/00: Nano óptica, p. ex., óptica quântica ou cristais fotônicos
- B82Y 25/00: Nano magnetismo, p. ex., magnetoimpedância, magnetoresistência anisotrópica, magnetoresistência gigante ou magnetoresistência de tunelamento
- B82Y 30/00: Nanotecnologia para ciência de materiais ou de superfícies, p. ex., nano compósitos
- B82Y 35/00: Métodos ou aparelhos para medição ou análise de nanoestruturas
- B82Y 40/00: Fabricação ou tratamento de nanoestruturas
- B82Y 99/00: Matéria não abrangida pelos demais grupos desta subclasse

O *manual code* da Nanotecnologia da *DII* e sua descrição:

E05-U06: Outros heteroátomos contendo nanoestruturas tridimensionais gerais

E27-B01A: Morfologia de pigmentos (nanoformas)

[71] B82Y: Esta classificação e suas subclasses ainda não foram atualizadas na CIP da base *DII*.

E27-B02A: Morfologia de corantes (nanoformas)

E27-B03A: Outras morfologias (nanoformas)

E31-U04: Outras nanoformas (E.x. nano-buds, nano-horns)

J01-C04: microfiltros, ultrafiltros and nanofiltros

N06-C09: nanocatalisadores

S05-Y02: nano/microescala e dispositivos médicos

- **Biotecnologia:**

C12N: MICRO-ORGANISMOS OU ENZIMAS; SUAS COMPOSIÇÕES (biocidas, repelentes ou atrativos de pestes, ou reguladores do crescimento de plantas contendo micro-organismos, vírus, fungos microbianos, enzimas, fermentados, ou substâncias produzidas por, ou extraídas de, micro-organismos ou material animal A01N 63/00 ; preparado medicinais A61K ; fertilizantes C05F); PROPAGAÇÃO, CONSERVAÇÃO, OU MANUTENÇÃO DE MICRO-ORGANISMOS; ENGENHARIA GENÉTICA OU DE MUTAÇÕES; MEIOS DE CULTURA (meios de ensaio microbiológico C12Q 1/00

C12N 1/00: Micro-organismos p. ex., protozoários; Suas composições (preparados medicinais contendo material a partir de protozoários, bactérias ou vírus A61K 35/66, a partir de algas A61K 36/02, a partir de fungos A61K 36/06 ; preparação de composições de anticorpos ou antígenos bacterianos medicinais, p. ex., vacinas bacterianas, A61K 39/00); Processos de propagação, manutenção ou conservação de micro-organismos ou suas composições; Processos de preparação ou isolamento de composições contendo um micro-organismo; Meios de cultura para tal

C12N 3/00: Processos de formação ou isolamento de esporos

C12N 5/00: Vírus, p. ex.,bacteriófagos; Suas composições; Sua preparação ou purificação (preparados medicinais contendo vírus A61K 35/76 ; preparação de composições de anticorpos ou antígenos de vírus, p. ex., vacinas de vírus, A61K 39/00)

C12N 5/02: Propagação de células individuais ou de células em suspensão; Sua manutenção; Seus meios de cultura

C12N 5/07: Células ou tecidos animais

C12N 5/071: Células ou tecidos de vertebrados, p. ex., células ou tecidos humanos

C12N 5/073: Células ou tecidos embrionários; Células ou tecidos fetais

C12N 5/0735: Células tronco embrionárias; Células germinativas embrionárias

C12N 5/074: Células tronco adultas

C12N 5/075: Oócitos; Oogônia

C12N 5/076: Espermatozóide; Espermatogônia

C12N 5/077: Células mesenquimais, p. ex., células ósseas, células cartilaginosas, células do estroma de medula óssea, adipócitos ou miócitos

C12N 5/0775: Células tronco mesenquimais; Células tronco derivadas de tecido adiposo

C12N 5/078: Células do sangue ou do sistema imunológico

C12N 5/0781: Células B; Seus progenitores

C12N 5/0783: Células T; Células NK; Progenitores de células T ou NK

C12N 5/0784: Células dendríticas; Seus progenitores

C12N 5/0786: Monócitos; Macrófagos

C12N 5/0787: Granulócitos, p. ex., basófilos, eosinófilos, neutrófilos e mastócitos

C12N 5/0789: Células tronco; Células progenitoras multipotentes

C12N 5/079: Células neurais

C12N 5/0793: Neurônios

C12N 5/0797: Células tronco; Células progenitoras

C12N 5/09: Células tumorais

C12N 5/095: Células tronco; Células progenitoras

C12N 5/10: Células modificadas pela introdução de material genético exógeno, p. ex., células transformadas por vírus

C12N 5/12: Células obtidas por fusão, p. ex., hibridomas

C12N 5/16: Células animais

C12N 5/18: Células de murídeos, p. ex., células de rato

C12N 5/20: sendo uma das células parentais da fusão em linfócito B

C12N 5/22: Células humanas

C12N 5/24: sendo uma das células parentais da fusão um linfócito B

C12N 5/26: Células resultantes de uma fusão interespécies

C12N 5/28: sendo uma das células parentais da fusão de uma célula humana

C12N 7/00: Vírus, p. ex.,bacteriófagos; Suas composições; Sua preparação ou purificação (preparados medicinais contendo vírus A61K 35/76 ; preparação de composições de anticorpos ou antígenos de vírus, p. ex., vacinas de vírus, A61K 39/00)

C12N 9/00: Enzimas, p. ex., ligases (6.); Pro-enzimas; Suas composições (preparados contendo enzimas para limpeza dos dentes A61K 8/66, A61Q 11/00 ; preparados medicinais contendo enzimas ou pró-enzimas A61K 38/43 ; composições detergentes contendo enzimas C11D); Processos para preparar, ativar, inibir, separar, ou purificar enzimas

C12N 11/00: Enzimas ligadas a carreador ou nele imobilizados; Células microbianas ligadas a carreador ou nele imobilizadas; Sua preparação

C12N 13/00: Tratamento de micro-organismos ou enzimas com energia elétrica ou ondular, p. ex., magnetismo, ondas sônicas

C12N 15/00: Mutação ou engenharia genética; DNA ou RNA concernentes à engenharia genética, vetores, p. ex., plasmídeos ou seu isolamento, preparação ou purificação; Uso de seus hospedeiros (micro-organismos mutantes ou construídos geneticamente C12N 1/00, C12N 5/00, C12N 7/00 ; novas plantas A01H ; reprodução de plantas por técnicas de cultura de tecido A01H 4/00 ; novos animais A01K 67/00 ; uso de preparações medicinais contendo material genético que é inserido nas células do corpo vivo para tratamento de doenças genéticas, terapia gênica A61K 48/00; peptídeos em geral C07K)