

# relatórios de pesquisa

## FORESIGHT EM *LAB-ON-A-CHIP*

**Fabio Batista Mota**  
**Roseli Monteiro**  
**Flávia Mendes**  
**Bernardo Cabral**  
**Luiza Braga**  
**Kamaiaji Castor**  
**Leonardo Moutinho**



# relatórios de pesquisa

## FORESIGHT EM *LAB-ON-A-CHIP* \*

**Fabio Batista Mota**<sup>2</sup>

**Roseli Monteiro**<sup>1,3</sup>

**Flávia Mendes**<sup>1,4</sup>

**Bernardo Cabral**<sup>1,5</sup>

**Luiza Braga**<sup>1,6</sup>

**Kamaiaji Castor**<sup>1,7</sup>

**Leonardo Moutinho**<sup>1,8</sup>

(1) Pesquisador(a) de Estudos de *Foresight* do CEE-Fiocruz

(2) Doutor em Economia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Coordenação dos Estudos de Foresight do CEE-Fiocruz

(3) Mestre em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP-Fiocruz)

(4) Doutora em Ciências pelo Programa em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos da Escola de Química e engenheira química pela Universidade Federal do Rio de Janeiro

(5) Doutor em Economia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professor substituto do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva (IESC/UFRJ)

(6) Doutoranda em Economia na Universidade Federal Fluminense (UFF)

(7) Doutorando em Economia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

(8) Doutor em Economia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

**Ministério da Saúde – MS**

**Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz**

*Nísia Trindade Lima – Presidente*

**Centro de Estudos Estratégicos da Fiocruz – CEE/Fiocruz**

*Antônio Ivo de Carvalho – Coordenador*

**Coordenação editorial**

*Carlos dos Santos Silva*

**Editores assistentes**

*Eliane Bardana Chvili*

*Luciana Conti*

**Capa, projeto gráfico e editoração eletrônica**

*Tatiana Lassance Proença*

**Equipe de Estudos Prospectivos do Centro de Estudos Estratégicos da Fiocruz**

*Fabio Batista Mota*

*Roseli Monteiro*

*Flávia Mendes*

*Bernardo Cabral*

*Luiza Braga*

*Kamaiaji Castor*

*Leonardo Moutinho*

Centro de Estudos Estratégicos da Fiocruz

Fundação Oswaldo Cruz

Avenida Brasil 4036 – 10º Andar – Manguinhos

21040-361 – Rio de Janeiro/RJ – Brasil

Tel.: 55 21 3882-9133

cee@fiocruz.br

## Agradecimentos

O Centro de Estudos Estratégicos da Fiocruz gostaria de agradecer à presidência da Fundação e a todos que contribuíram para os resultados deste estudo. Mas, especialmente, aos dirigentes que participaram do workshop realizado em julho de 2016, em que foi escolhido o tema *Lab-On-a-Chip* (LOC); aos gestores e pesquisadores entrevistados na etapa de identificação de competências relacionadas à tecnologia LOC na Fiocruz; aos pesquisadores que avaliaram e validaram os questionários de pesquisa das etapas 2 e 4; e aos 256 respondentes que participaram do *web survey* de abrangência mundial sobre o futuro da tecnologia LOC. A relação dos gestores e pesquisadores que contribuíram com este estudo – exceto respondentes do *web survey* – é apresentada ao final deste relatório (Apêndice A).



# Apresentação



É com grande satisfação que apresento os resultados do primeiro estudo de *Foresight* realizado integralmente pelo CEE-Fiocruz. Dentre as atribuições do Centro, a realização de estudos de futuro em áreas de interesse institucional tem especial relevância. Primeiramente, pelo seu potencial de agregar valor à gestão estratégica da organização, introduzindo a reflexão sobre o futuro nas decisões institucionais do presente. Segundo, porém não menos importante, por ser uma competência imprescindível a uma organização que se coloca como Estratégica de Estado, e que se projeta capaz de articular ciência, tecnologia, saúde e desenvolvimento.

O estudo de *Foresight* aqui apresentado explora o futuro da tecnologia *lab-on-a-chip* (LOC), especialmente no que tange à área de diagnóstico em saúde. Considerada uma tecnologia emergente, espera-se que os dispositivos LOC possam produzir – com amostras em micro ou nanoescala – diagnóstico diferencial para várias doenças simultaneamente, sejam elas infecciosas ou crônicas não transmissíveis.

Esta análise aponta que o LOC poderá se tornar uma inovação capaz de promover soluções *point-of-care* de baixo custo, produzindo mudanças radicais na estrutura e rotina dos laboratórios convencionais – quem sabe até substituindo o atual modelo. Almeja-se que esses dispositivos gerem benefícios para a saúde pública em todo o mundo, especialmente a países em desenvolvimento, como o Brasil. Consideradas as expectativas positivas quanto ao potencial do LOC, pode-se esperar, que, em um futuro próximo, essa tecnologia seja incorporada ao Sistema Único de Saúde.

Os resultados sugerem que o LOC é, ainda, uma oportunidade tecnológica para organizações de ciência e tecnologia, como a Fiocruz. Em outras palavras, estamos falando de uma janela de oportunidade para uma Fundação renovada, que pensa e constrói o seu futuro.

Vislumbrando um eventual programa de desenvolvimento *in house* dessa tecnologia, o referido estudo antecipa o know-how requerido para a progressão de dispositivos LOC. E, ainda que de forma exploratória, identifica o grau de domínio dessas competências pela Fiocruz.

Esperamos, caro leitor, que este relatório de pesquisa possa também contagiá-lo nesse possível empreendimento institucional. Acreditamos que essa tecnologia produzirá, nos próximos anos, mudanças ainda mais radicais do que as que vivenciamos recentemente. Nosso esforço é para que o desenvolvimento tecnológico esteja a serviço do bem-estar e da melhoria da qualidade de vida da população brasileira.

*Antonio Ivo de Carvalho*

Coordenador do Centro de Estudos Estratégicos da Fiocruz



## Sumário Executivo

- Este relatório apresenta os principais resultados do estudo de *Foresight em lab-on-a-chip* (LOC), realizado pela área de estudos prospectivos do CEE-Fiocruz em 2017. O estudo foi estruturado em quatro etapas e gerou cinco relatórios de pesquisa: revisão de literatura (BRAGA; MOTA, 2017), mapeamento da produção científica e tecnológica mundial (CASTOR; MOTA, 2017; MENDES, 2017), web survey de abrangência mundial sobre o futuro da tecnologia LOC (BRAGA; CABRAL; MOTA, 2017), e identificação de competências científicas e tecnológicas relacionadas ao LOC na Fiocruz (CABRAL et al., 2017). Ao final, este documento apresenta recomendações de ações para a Fiocruz, com base nos achados do estudo.
- LOCs são microdispositivos que combinam a tecnologia de microfluidos com funções elétricas e mecânicas para analisar pequenos volumes de líquidos. A literatura aponta que essa tecnologia LOC tem caráter multidisciplinar e seu desenvolvimento depende do avanço científico e tecnológico em áreas como a Microfluídica, Biosensores, Biologia Molecular e Nanotecnologia. Em grande parte, os dispositivos LOC referem-se à protótipos desenvolvidos em laboratórios de pesquisa (prova de conceito). LOCs seriam então uma tecnologia emergente ainda no início de seu ciclo de vida. Permanecem em aberto questões sobre o tipo de material e processos de microfabricação que deverão ser empregados na produção industrial dos mesmos. Na área da saúde, a grande expectativa de aplicação dos LOCs está nos testes diagnósticos *point-of-care*. Espera-se que essa tecnologia, quando plenamente desenvolvida, gere impactos positivos em saúde pública – especialmente em países de renda baixa e média.
- O mapeamento mundial das publicações científicas relacionadas ao LOC (1990-2016) mostrou que China e países desenvolvidos – especialmente Estados Unidos (EUA), Reino Unido (UK) e Alemanha – concentram a maior parte dos trabalhos. As publicações em LOC estão mais frequentemente indexadas nas áreas de pesquisa Química, ‘Ciência e Tecnologia, Outros Tópicos’, Física e ‘Bioquímica e Biologia Molecular’. A Universidade da Califórnia foi a organização que mais publicou e estabeleceu colaboração em pesquisa no período. Com relação aos países, a colaboração mais frequente ocorreu entre EUA e China. A rede de áreas de pesquisa mostra que as maiores co-ocorrências se deram entre Química e ‘Ciência e Tecnologia, Outros Tópicos’ e entre Química e ‘Bioquímica e Biologia Molecular’. Além da esperada associação entre ‘Lab-on-a-chip’ e ‘Microfluidic’, a rede de palavras-chave mostrou conexões importantes envolvendo descritores como *point-of-care*, *Polydimethylsiloxane* (PDMS) e *Biological microelectromechanical systems* (Bio-MEM).
- O mapeamento mundial das patentes relacionadas ao LOC mostrou que a partir dos anos 2000 houve um aumento expressivo do número de pedidos de patentes. Grande parte dessas invenções estão concentradas em países desenvolvidos, principalmente EUA, Japão e Coreia do Sul, além da China. Samsung Electronics, da Coreia do Sul, e Konica Minolta, do Japão, são os depositantes mais frequentes. Identificou-se apenas uma patente com prioridade brasileira, cujo detentor é a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). De acordo com a Classificação Internacional de Patentes (CIP), as duas principais áreas tecnológicas são: investigação ou análise dos materiais pela determinação de suas propriedades químicas ou físicas; e aparelhos de laboratório de química ou física para uso geral. Menos de 10% das invenções são relativas ao desenvolvimento de um LOC com características inovadoras. A maior parte dos depósitos busca a proteção de invenções relacionadas a dispositivos microfluídicos e de análises químicas, bioquímicas e biológicas. Observou-se um grande número de documentos relacionados a

materiais baseados em novos polímeros e resinas para o uso na microfluídica. Não foram identificados documentos sobre dispositivos capazes de diagnosticar diversas doenças simultaneamente. Neoplasias são as doenças mais frequentes nas patentes relacionadas a diagnóstico de agravos específicos.

- Com base nas expectativas de 256 pesquisadores em LOC, de vários países, o *web survey* sobre o futuro dessa tecnologia mostrou que esses dispositivos ainda representam uma janela de oportunidade para organizações de ciência e tecnologia, como a Fiocruz. De forma geral, os pesquisadores acreditam que, em até vinte anos, os *lab-on-a-chip* passem da fase de dispositivos de prova de conceito para a de produção industrial, bem como alcancem sucesso comercial em escala global, oferecendo soluções *point-of-care* de baixo custo. Nesse mesmo período, LOCs deverão integrar todas as etapas de uma análise laboratorial em um único chip e realizar as mesmas análises que os laboratórios convencionais, porém de forma mais rápida, confiável e barata. Espera-se, ainda, que os dispositivos possam ser manipulados por pessoas com pouco treinamento, além de permitir o monitoramento da saúde dos pacientes em tempo real. Existe, assim, a expectativa de que, ao difundirem-se no mercado, LOCs impactem fortemente os laboratórios convencionais. Nesse sentido, esses dispositivos tanto poderão ser apropriados pelos laboratórios, como tornarem-se concorrentes ou mesmo substitutos da estrutura atualmente vigente. Finalmente, espera-se que esses LOCs gerem benefícios para a saúde pública em todo o mundo, mas especialmente em países em desenvolvimento, como o Brasil.
- A partir de entrevistas com pesquisadores de laboratórios selecionados de várias unidades técnico-científicas da Fiocruz, o último estudo buscou identificar competências relacionadas à tecnologia LOC na Fundação. São elas: microfluídica, nanotecnologia, biossensores e biologia

molecular. Observou-se que, embora a Fiocruz detenha competências em quase todas as áreas tecnológicas da biologia molecular, há um grau menor de apropriação de competências em nanotecnologia, biossensores e, especialmente, em microfluídica. Dentre os laboratórios pesquisados, o Laboratório de Genômica Funcional do Instituto Carlos Chagas (ICC/Fiocruz Paraná) e Instituto de Biologia Molecular do Paraná (IBMP) é o que mais detém competências tecnológicas relacionadas ao dispositivo LOC. As redes diretas de colaboração em pesquisa no último ano destacaram o grau de centralidade dos pesquisadores Otacílio Moreira, do Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz) e Marco Krieger (ICC-IBMP e Vice-Presidência de Produção e Inovação em Saúde (VPPIS)). Mostraram, ainda, que as relações mais fortes em pesquisa se deram entre IOC, Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/Fiocruz) e ICC-IBMP. De forma geral, os entrevistados consideram que o desenvolvimento de dispositivos LOC é uma trajetória possível para a Fiocruz. Como essa organização já atua em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) e produção industrial de testes diagnósticos, há a percepção de que as competências atualmente detidas poderiam ser aproveitadas em projetos institucionais voltados à tecnologia LOC.

## SUMÁRIO

<b>1- INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2- REVISÃO DE LITERATURA EM <i>LAB-ON-A-CHIP</i></b> .....	16
<b>3- LANDSCAPE CIENTÍFICO MUNDIAL EM <i>LAB-ON-A-CHIP</i></b> .....	20
<b>4- LANDSCAPE TECNOLÓGICO MUNDIAL EM <i>LAB-ON-A-CHIP</i></b> .....	28
<b>5- FUTURO ESPERADO DA TECNOLOGIA <i>LAB-ON-A-CHIP</i></b> .....	36
<b>6- COMPETÊNCIAS CIENTÍFICAS E TECNOLÓGICAS RELACIONADAS AO <i>LAB-ON-A-CHIP</i> NA FIOCRUZ</b> .....	50
<b>7- CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES PARA A FIOCRUZ</b> .....	61
<b>8- REFERÊNCIAS</b> .....	64
<b>9- APÊNDICE A</b> .....	66



## 1- Introdução

O Centro de Estudos Estratégicos da Fiocruz (CEE-Fiocruz) foi concebido como um espaço de produção e articulação de conhecimentos, cujo objetivo é subsidiar os processos de tomada de decisão e planejamento de longo prazo dessa organização<sup>1</sup>. Inspirado em experiências governamentais, como a do *UK Government Office for Science*, que tem o papel de assegurar que as decisões e políticas governamentais sejam orientadas pela melhor evidência científica e pensamento estratégico de longo prazo<sup>2</sup>, o CEE-Fiocruz criou, em 2016, a área Estudos Prospectivos. Utilizando a abordagem *Technology Foresight*<sup>3</sup>, esta área dedica-se exclusivamente à realização de estudos voltados à antecipação de possibilidades científicas e tecnológicas que poderão impactar, nas próximas décadas, tanto a Fiocruz como a saúde pública do país.

Estudos de *Foresight* são usualmente realizados quando, por exemplo, o futuro do tema em questão é ainda bastante incerto, a mudança tecnológica é rápida, espera-se convergência tecnológica em áreas não dominadas pela organização ou se planeja a entrada da organização em novos sistemas tecnológicos. De forma geral, o *Technology Foresight* constitui uma abordagem cuja *rationale* volta-se não apenas para “olhar” para o futuro da ciência e da tecnologia (atividades antecipatórias realizadas através de processos sistemáticos, inclusivos e abrangentes), mas para “moldar” ou mesmo “construir” o futuro pretendido (MARTIN, 2010). Nessa perspectiva, tais estudos são frequentemente utilizados por organizações e governos em todo o mundo – mas especialmente de países desenvolvidos – para subsidiar processos decisórios e o planejamento de longo prazo em ciência, tecnologia e inovação (CT&I).

O *Technology Foresight* constitui uma abordagem voltada para: (a) a tomada de decisão entre alternativas concorrentes em ciência e tecnologia e identificação de prioridades; (b) relacionar ciência e tecnologia às demandas nacionais, econômicas e sociais; e (c) fomentar a comunicação e a criação de networks entre pesquisadores, usuários e financiadores (MARTIN; JOHNSTON, 1999). Os estudos que utilizam essa abordagem tem, neste sentido, uma natureza essencialmente institucional, demandando, nas organizações, o envolvimento dos seus principais decisores – aqueles cujas ações determinam os rumos da organização.

Assim, para a seleção do tema do primeiro estudo de Foresight a ser realizado pelo CEE-Fiocruz, organizou-se, em julho de 2016, o workshop *Reflexão sobre Estudos Prospectivos em C&T na Fiocruz*, que contou com a participação de alguns dos principais dirigentes da organização<sup>4</sup>. Durante o evento, com base em um documento de referência (CEE-FIOCRUZ, 2016), foram discutidas dez tecnologias com aplicação em saúde e potencial para gerar, no futuro, tanto crescimento econômico baseado em inovação como oportunidades em ciência e tecnologia para organizações de P&D, como a Fiocruz.

As tecnologias trabalhadas no workshop foram identificadas nos relatórios *Technology and Innovation Futures* do UK Government Office for Science (GOVERNMENT OFFICE FOR SCIENCE, 2010a, 2010b, 2012). São elas: *Tissue engineering, Stem cells, Synthetic biology, 3D printing, DNA computing, RNA interference, Cognitive enhancers, Biomimetic materials, Lab-on-a-chip devices e Tailored medicine*. Essas tecnologias reúnem conjuntos de conhecimentos científicos e tecnológicos novos ou emergentes aparentemente não apropriados pela Fiocruz. Aqui, entende-se por

<sup>1</sup> De acordo com o relatório final do VII Congresso Interno da Fiocruz (Capítulo IV, Seção III, Artigo 18), ao Centro de Estudos Estratégicos compete: I – Prospectar, analisar e influenciar os cenários que podem impactar a trajetória da Fiocruz e do país, em especial no que tange às relações políticas, econômicas, sociais e culturais, que direta e indiretamente, incidem sobre as políticas de saúde, ciência & tecnologia e desenvolvimento; II – Construir saber estratégico e aplicável de forma a produzir subsídios para a tomada de decisões institucionais que induzam e potencializem ações da Fiocruz; III – Construir parcerias com outras instituições com objetivos e atribuições análogos aos do Centro de Estudos Estratégicos da Fiocruz (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2016).

<sup>2</sup> Maiores informações em: <https://www.gov.uk/government/organisations/government-office-for-science/about>

<sup>3</sup> Também conhecida apenas por *Foresight*.

<sup>4</sup> Participaram do workshop: Akira Homma, Artur Couto, Carlos Gadelha, Carlos Morel, Hayne Felipe da Silva, Jorge Bermudez, Jorge Costa, Márcio Rodrigues, Nísia Trindade Lima e Pedro Barbosa.

apropriação o desenvolvimento e internalização de novas competências científicas e tecnológicas capazes de permitir à Fiocruz a entrada em novos sistemas tecnológicos.

A partir de uma matriz multicritérios, os participantes do workshop avaliaram as dez tecnologias listadas. Os critérios utilizados procuraram explorar possíveis impactos futuros das mesmas sobre a atuação da Fiocruz e a saúde pública no Brasil<sup>5</sup>. Após discussão dos resultados preliminares da avaliação, chegou-se a um ranking de preferência de tecnologias. Ao final, *lab-on-a-chip* (LOC) foi escolhido como tema do primeiro estudo de Foresight a ser realizado pelo CEE-Fiocruz.

Os LOCs são microdispositivos que combinam a tecnologia de microfluidos com funções elétricas e mecânicas para analisar pequenos volumes de líquidos (*National Center for Biotechnology Information: ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=Lab-on-a-chip*). A origem dos LOCs está relacionada à microeletrônica. Os microcircuitos integrados, que permitiram a miniaturização dos computadores, foram adaptados para a passagem de fluidos. Esse processo deu origem à microfluidica, cujo desenvolvimento possibilitou a miniaturização de análises químicas e biológicas (FIGEYS; PINTO, 2000; TALARY; BURT; PETHIG, 1998). A partir de então foi possível o aprimoramento da pesquisa direcionada aos LOCs (CASQUILLAS; HOUSSIN, 2016a). Todavia, trata-se de

uma tecnologia ainda não estabelecida e que, dessa forma, não possui, e.g., padrões de fabricação e de teste bem definidos (STAVIS, 2012). De acordo com parte da literatura, LOCs podem ser considerados uma tecnologia emergente<sup>6</sup> (KUECUEKBALABAN et al., 2014; VLADISAVLJEVIĆ et al., 2013).

Calcula-se que o mercado de Biochips cresceu 19,5% entre 2010 e 2015, atingindo 7,63 bilhões de dólares<sup>7</sup>. Considerando essa perspectiva positiva, acredita-se que os investimentos em P&D direcionados para esse segmento deverão continuar aumentando. Existiria, então, uma tendência de mercado para algumas aplicações específicas, como o desenvolvimento de dispositivos para o diagnóstico de câncer, doenças autoimunes, doenças neurológicas e para pesquisas com medicamentos<sup>8</sup>. Também espera-se que o crescimento do mercado direcionado para a medicina personalizada possa alavancar a pesquisa em LOC, atraindo mais investimentos<sup>9</sup>.

Apesar do grande potencial dessa tecnologia e das boas perspectivas de mercado, ainda não é possível prever quanto tempo demorará para que encontremos no mercado dispositivos LOC que sejam amplamente confiáveis e economicamente viáveis. Da mesma forma, não se pode prever quando os sistemas de saúde adotarão esses dispositivos em seus protocolos (KRAFT et al., 2011). No entanto, espera-se que o mercado de Biochips alcance cerca de 17,75 bilhões de dólares em 2020<sup>10</sup>. A maior expectativa em relação

<sup>5</sup> Os critérios de avaliação utilizados na matriz multicritérios foram: (a) Potencial para criar oportunidades em CT&I para a Fiocruz; (b) Potencial para permitir a entrada da Fiocruz em novos sistemas tecnológicos; (c) Potencial para se tornar uma competência indispensável para a atuação da Fiocruz; (d) Potencial para modificar radicalmente o modo como a Fiocruz - ou parte dela - realiza suas atividades (seja na P&D, produção, inovação e/ou prestação de serviço); (e) Potencial para substituição de tecnologias atualmente dominantes na Fiocruz; (f) Potencial para dar à Fiocruz vantagem competitiva no futuro cenário internacional de C&T; (g) Potencial para gerar benefícios econômicos e sociais no futuro; e (h) Potencial para gerar soluções em saúde pública.

<sup>6</sup> “[...] a relatively fast growing and radically novel technology characterised by a certain degree of coherence persisting over time and with the potential to exert a considerable impact on the socio-economic domain(s) which is observed in terms of the composition of actors, institutions and the patterns of interactions among those, along with the associated knowledge production processes. Its most prominent impact, however, lies in the future and so in the emergence phase is still somewhat uncertain and ambiguous” (ROTOLO; HICKS; MARTIN, 2015, p. 34).

<sup>7</sup> Inclui microchips, bioeletronic chips, microarray e LOCs. Disponível em: < <https://www.fiercebiotech.com/biotech/companies-markets-biochip-market-to-reach-nearly-10bn>>.

<sup>8</sup> <https://www.futuremarketinsights.com/reports/biochips-market>

<sup>9</sup> <https://www.prnewswire.com/news-releases/global-biochips-microarrayslab-on-chip-market-2015---forecast-to-2021-market-is-expected-to-grow-at-a-cagr-of-18-300082513.html>

<sup>10</sup> <https://www.prnewswire.com/news-releases/biochips-market-by-type-lab-on-a-chip-protein-chips-end-user-fabrication-technology-forecast-to-2020-300270442.html>

aos LOCs está, contudo, na área de diagnósticos *point-of-care*, com a comercialização de chips capazes de realizar, de forma fácil, acessível e confiável, vários testes simultaneamente (KRAFT et al., 2011). De forma geral, a expectativa é que, no futuro, esses chips sejam capazes de revolucionar o mercado de diagnósticos (KUECUEKBALABAN et al., 2014).

Além desta introdução, este relatório está dividido em mais seis seções. As próximas cinco apresentam uma síntese dos métodos utilizados e os principais resultados do estudo '*Foresight em lab-on-a-chip*', realizado pela área de estudos prospectivos do CEE-Fiocruz e a sexta trás as considerações finais e as recomendações para a Fiocruz. Iniciado em fevereiro de 2017 e concluído em fevereiro de 2018, este estudo foi estruturado em quatro etapas distintas, porém complementares. São elas: (1) revisão parcial da literatura científica em LOC; (2) identificação de competências científicas e tecnológicas relacionadas ao LOC na Fiocruz; (3) mapeamento da produção científica e tecnológica mundial em LOC; e (4) *web survey* de abrangência mundial sobre o futuro da tecnologia LOC realizado com pesquisadores da área. Os relatórios de pesquisa produzidos em cada etapa detalham os métodos utilizados e apresentam todos os resultados encontrados (BRAGA; CABRAL; MOTA, 2017; BRAGA; MOTA, 2017; CABRAL et al., 2017; CASTOR; MOTA, 2017; MENDES, 2017).

A revisão de literatura, ponto de partida deste estudo, foi o input fundamental para as etapas seguintes. Mas, especialmente, para o *web survey* sobre o futuro da tecnologia LOC, uma vez que o questionário de pesquisa foi construído a partir dos achados desta

revisão. Assim, foi possível submeter à apreciação de pesquisadores em LOC, em todo o mundo, aspectos que a literatura científica frequentemente atribui ao futuro dessa tecnologia. Por exemplo, pode-se encontrar, na literatura científica, afirmações que os dispositivos LOC promoverão soluções *point-of-care* de baixo custo, aumentando o acesso a serviços de saúde em países em desenvolvimento, e permitir o monitoramento em tempo real da saúde dos pacientes, prescindindo de hospitais e laboratórios. Desse modo, se o futuro confirmar expectativas como essas, tais dispositivos poderão beneficiar fortemente sistemas públicos e privados de saúde em todo o mundo, especialmente em países em desenvolvimento, como o Brasil. Como será visto, os resultados do nosso *web survey* confirmam muito das expectativas atribuídas a essa tecnologia, tal como apontado pela literatura científica.

As principais competências científicas e tecnológicas relacionadas à tecnologia LOC foram, também, identificadas na revisão de literatura. São elas: microfluídica, biologia molecular, biossensores e nanotecnologia. Considerou-se que, caso os resultados do *Foresight* apontassem que a tecnologia LOC é uma janela de oportunidade para organizações de P&D, seria necessário identificar – ainda que em caráter exploratório as competências relacionadas a essa tecnologia na Fiocruz. Desse modo, a Fundação poderia melhor situar-se com relação às competências detidas ou a desenvolver, caso eventualmente decida evitar esforços institucionais para o desenvolvimento ou apropriação dessa tecnologia, sobretudo com relação a dispositivos LOC para análises clínicas e testes-diagnóstico.

## 2- REVISÃO DE LITERATURA EM *LAB-ON-A-CHIP*

*Luiza Braga  
Fabio Batista Mota*

### 2.1- Apresentação

Esta seção apresenta os principais resultados da revisão de literatura relacionada à tecnologia LOC<sup>11</sup>. Foram consultados, principalmente, artigos científicos, especialmente aqueles que abordavam aspectos relacionados ao futuro dessa tecnologia – como, e.g., a possibilidade de integrar em um único microdispositivo todos os processos laboratoriais ou os possíveis impactos sobre laboratórios convencionais e sistemas públicos e privados de saúde. Atenção especial foi dada à importância esperada dessa tecnologia sobre populações e sistemas de saúde de países em desenvolvimento.

### 2.2- Resultados

Devido ao seu caráter multidisciplinar, o desenvolvimento da tecnologia LOC depende de conhecimentos de áreas científicas diversas, como a biologia, a química e a eletrônica (TRIETSCH; HANKE-MEIER; VAN DER LINDEN, 2011). Porém, depende principalmente do avanço de quatro áreas tecnológicas: microfluídica, biologia molecular, biossensores (CASQUILLAS; HOUSSIN, 2016a; GUPTA et al., 2016) e nanotecnologia (VAN DEN BERG; BERGVELD, 2006).

A microfluídica é considerada a principal base para o desenvolvimento dos LOCs, uma vez que possibilita a construção dos microcanais necessários para o transporte dos fluídos dentro dos chips (MARK et al., 2010). Possibilitou também a adaptação dos biossensores para uso no nível microscópico, viabilizando, dessa forma, o dispositivo como um todo (NEUZI et al., 2012; VAN DEN BERG; BERGVELD, 2006).

Por sua vez, os biossensores são os responsáveis pela tradução das interações bioquímicas em sinais físicos quantificáveis<sup>12</sup>. Eles são importantes para o processamento dentro do chip, pois realizam as leituras microscópicas necessárias para a transmissão dos resultados (GIANNITSIS, 2011; GUPTA et al., 2016).

Já a biologia molecular, que estuda as interações físicas e químicas entre as moléculas<sup>13</sup>, é essencial para que os processos de amplificação e detecção de DNA e RNA sejam reproduzidos dentro dos chips. Uma das aplicações dos LOCs, envolvendo biologia molecular, se refere à miniaturização de técnicas como a reação em cadeia da polimerase (PCR na sigla em inglês) em tempo real e o sequenciamento do DNA, por exemplo. Ao mesmo tempo, a reprodução dessas técnicas dentro dos chips é condição necessária para

<sup>11</sup> Refere-se à etapa 1 do estudo de Foresight em lab-on-a-chip (BRAGA; MOTA, 2017).

<sup>12</sup> National Center for Biotechnology Information: ncbi {[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?Db=mesh&Term=%22Biosensors%20%22\[MESH\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?Db=mesh&Term=%22Biosensors%20%22[MESH])}.

<sup>13</sup> National Center for Biotechnology Information: ncbi {<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68008967>}.

o desenvolvimento de outras aplicações importantes, como os testes de diagnósticos. (CASQUILLAS; HOUSSIN, 2016a; WHITESIDES, 2006).

Finalmente, a nanotecnologia aparece como um tópico de futuro, uma vez que o nível seguinte de miniaturização serão os nanochips (KRICKA, 2001). No entanto, a partir de 2005, a nanotecnologia começou a ser um tópico recorrente nas conferências científicas da temática, o que se justifica por algumas tecnologias desenvolvidas para a nano, como os nanotubos, também servirem para os LOCs (GHASEMI et al., 2017; VAN DEN BERG; BERGVELD, 2006).

Desde a sua concepção, os dispositivos LOC criaram, entre os cientistas, expectativas acerca das suas possíveis aplicações. Com a evolução das pesquisas, verificou-se que seriam capazes de analisar DNA, RNA, proteínas, células e pequenas moléculas (FELTON, 2003; JUNG et al., 2015; THILMANY, 2005). As aplicações dos LOCs ligadas à análise genômica e proteômica são precursoras das demais e, por esse motivo, ocorrem com maior frequência na literatura científica. Dispositivos que realizam análise genômica, e.g., são capazes de operacionalizar, em um único chip, a amplificação, limpeza, separação e detecção de DNA (FIGEYS; PINTO, 2000). Realizam ainda sequenciamento genético e separação de proteínas de forma mais rápida, barata e eficaz do que técnicas convencionais empregadas em laboratórios (MENE-GATTI et al., 2013).

A miniaturização de técnicas utilizadas na biologia molecular, como a análise genômica e o PCR em tempo real, é, por sua vez, necessária para o desenvolvimento de LOCs como testes para diagnósticos (TALARY; BURT; PETHIG, 1998). A pesquisa em LOC voltada para dispositivos de testes diagnósticos envolvem, por exemplo, aplicações em HIV, câncer, doenças cardiovasculares, infecções virais, sepse, hepatite, malária, entre outras doenças (CHIN et al., 2007). Com a consolidação dessa tecnologia, espera-se que esses chips sejam capazes de identificar diferentes tipos de bactérias, vírus, parasitos e protozoários, sendo que a sua manipulação poderá ser feita por pessoas com pouca qualificação (CHIN et al., 2007; GUPTA et al., 2016; TEMIZ et al., 2015; YAGER et

al., 2006). Ademais, espera-se que os LOCs poderão ser utilizados tanto em ambientes clínicos e hospitalares como em ambientes externos, como, por exemplo, em uma floresta tropical (KRAFT et al., 2011).

Além dos testes para diagnóstico, uma aplicação alternativa para os LOCs, que tem sido explorada pela indústria farmacêutica, é o desenvolvimento de novas drogas (RÍOS; ZOUGAGH; AVILA, 2012; THILMANY, 2005). LOCs podem ser desenvolvidos para realizar análises bioquímicas e de biopartículas, além de sínteses químicas e orgânicas, necessárias para a criação e aprimoramento de novos medicamentos (LEE, 2013; TALARY; BURT; PETHIG, 1998). A partir dessas análises, é possível verificar se um medicamento possui a quantidade de princípio ativo necessário ou se sua interação com outro medicamento pode gerar alguma reação (CASQUILLAS; HOUSSIN, 2016a; VAKILIAN; YEOP MAJLIS; MOUSAVI, 2015; WHITESIDES, 2006).

Uma aplicação adicional, oriunda da engenharia de tecidos, e que teria impacto na indústria farmacêutica, é a possibilidade do desenvolvimento do *organ-on-a-chip*. Esses chips reproduziriam, de forma miniaturizada, órgãos do corpo humano. A sua evolução, conhecida como *human-on-a-chip*, se assemelha, por consequência, aos sistemas que compõem o corpo humano. Esses dispositivos seriam, então, usados em testes de medicamentos ou em outros experimentos, podendo substituir, inclusive, os testes com animais de laboratório (NEUZI et al., 2012; VAKILIAN; YEOP MAJLIS; MOUSAVI, 2015; VLADISAVLJEVIĆ et al., 2013).

Outra possível aplicação é o desenvolvimento de dispositivos para controle ambiental e biológico (TEMIZ et al., 2015). Eles seriam utilizados para o monitoramento da qualidade da água, do ar, do solo ou, até mesmo, para analisar a qualidade de determinados alimentos (GUPTA et al., 2016). Nessa mesma linha, existe a possibilidade de utilização de LOCs para o controle de riscos biológicos. Através da identificação de substâncias como o Anthrax, por exemplo, esses dispositivos seriam passíveis de aplicação no combate ao bioterrorismo (CHIN et al., 2007; TEMIZ et al., 2015).

A portabilidade dos dispositivos LOC – uma de suas principais características – deverá impactar positivamente a saúde pública de países em desenvolvimento (YAGER et al., 2006). Espera-se que os LOCs sejam capazes de proporcionar aos pacientes de tais países, especialmente os que residem em áreas remotas, um diagnóstico rápido e confiável. Com isso, o tratamento seria iniciado instantaneamente e contribuiria para aumentar a taxa de sobrevivência dessas populações (RÍOS; ZOUGAGH; AVILA, 2012).

O benefício mais evidente se refere ao fato de os LOCs oferecerem diferentes fontes de economia de tempo. Em um primeiro plano, ele dispensa o tempo entre a coleta da amostra do paciente, transporte para um laboratório e posterior entrega dos resultados. Seu caráter *point-of-care* torna possível que o médico, ou até mesmo o próprio paciente, faça o teste e tenha o diagnóstico imediato, iniciando o tratamento adequado logo em seguida (GIANNITSIS, 2011). Num segundo plano, existe a economia do tempo da análise laboratorial em si, pois os LOCs lidam com microamostras, facilitando a difusão dos reagentes, que acontece de forma mais rápida, proporcional ao volume analisado (FELTON, 2003; FIGEYS; PINTO, 2000). No entanto, a maior economia de tempo está na possibilidade desses chips realizarem, em um único dispositivo, o diagnóstico simultâneo de diferentes doenças – o que seria inviável dentro de um laboratório comum (KUMAR; BAJPAI; BHARADWAJ, 2004).

A redução de custos é outra vantagem. Enquanto o LOC integra etapas de uma análise laboratorial dentro de um pequeno dispositivo, os laboratórios convencionais ocupam grandes espaços e precisam de equipamentos e pessoas capacitadas para realizar suas análises. Os microchips, além de dispensarem os equipamentos tradicionais e utilizarem menos reagentes, são projetados para serem utilizados por pessoas leigas - ou com pouco treinamento. Isso o tornaria um tipo de diagnóstico acessível e de baixo custo, acentuando, assim, o seu caráter *point-of-care* (CASQUILLAS; HOUSSIN, 2016a).

Outro ponto favorável aos LOCs é a sua qualidade de detecção. Quando comparados com os laboratórios tradicionais, apresentam maior qualidade de detecção e geram maior especificidade nos resultados. A miniaturização dos ambientes em que ocorrem as reações facilita o controle das variáveis ambientais, como a temperatura e a umidade, e diminui os riscos de contaminação derivados da manipulação humana (FIGEYS; PINTO, 2000; THILMANY, 2005).

Todas essas vantagens, em conjunto, deverão gerar impactos positivos sobre a saúde pública, sobretudo em países em desenvolvimento. Espera-se que a consolidação da tecnologia LOC torne possível a realização de testes de forma simples, rápida, barata e portátil, entregando um diagnóstico confiável independente de local. Conseqüentemente, diagnósticos rápidos e confiáveis permitirão aumentar a eficiência dos tratamentos. Esse aumento de eficiência deverá auxiliar, por sua vez, no controle da bioresistência de vírus e bactérias – um dos grandes problemas do século XXI –, contribuindo, assim, para a redução das taxas de mortalidade (CASQUILLAS; HOUSSIN, 2016a; YAGER et al., 2006).

Muito dos dispositivos LOC referem-se, ainda, a provas de conceito – ou modelos que provam o conceito teórico. Assim, consistem em grande parte em dispositivos desenvolvidos em laboratórios de pesquisa (TEMIZ et al., 2015). Por ser uma tecnologia recente, permanece uma série de indefinições ligadas ao desenvolvimento, produção e comercialização dos LOCs. Por exemplo, o tipo de material a partir do qual esses chips devem ser produzidos é ainda uma questão em aberto. Até o final da década de 1990, devido à influência da microeletrônica, o silício e o vidro eram os materiais mais utilizados no desenvolvimento de LOCs dentro dos laboratórios (MENEGATTI et al., 2013). Apesar de serem materiais que facilitavam as provas de conceito de banca, eram caros e de difícil escalonamento industrial. A partir dos anos 2000, os chips começaram a ser produzidos com polímeros, que, além de mais baratos, se adequam melhor à produção em larga escala. No entanto, persistem dúvidas sobre os materiais

mais adequados para o desenvolvimento e produção industrial, variando, inclusive, de acordo com a aplicação do chip. Além do silício, do vidro e dos polímeros, LOCs podem ser produzidos, e.g., a partir de papel, cerâmica, quartzo e hidrogel (CASQUILLAS; HOUSSIN, 2016a).

Outro ponto sobre o qual não há consenso na literatura se refere às técnicas utilizadas para passar as informações geradas pelo chip para o mundo exterior, onde elas podem ser visualizadas. Inicialmente, essa conexão era feita com técnicas elétricas, que exigiam uma interface direta com os fluídos, mas que se mostrou ineficiente. Por isso, foi substituída por técnicas ópticas e magnéticas, mas cientistas ainda realizam testes com outras técnicas (TEMIZ et al., 2015).

Um desafio a ser superado pelos pesquisadores é a integração de diferentes etapas da análise laboratorial dentro de um único chip. Ainda não se obteve sucesso no desenvolvimento de um dispositivo capaz de fazer várias análises ao mesmo tempo, integrando todas as etapas necessárias à análise, conforme é o objetivo de um Micro Total Analysis System ( $\mu$ TAS) (MOSCHOU; TSEREPI, 2017). Quanto maior o número de análises que se pretende realizar em um único chip, maior é o número de circuitos e conexões elétricas, aumentando a complexidade do sistema e também a chance de falha (TRIETSCH; HANKE-MEIER; VAN DER LINDEN, 2011). Assim, os LOCs já desenvolvidos no laboratório atuam muito mais como chip-on-a-lab do que lab-on-a-chip. Por realizar apenas uma parte das análises laboratoriais, esses dispositivos acabam sendo incorporados aos laboratórios convencionais (JUNG et al., 2015).

Outro desafio enfrentado pelos pesquisadores é a reutilização do dispositivo, característica importante para viabilizar a sua comercialização. Esse reuso aumenta a probabilidade de contaminação, já que eles seriam utilizados para repetidos testes com amostras diferentes. Nesse caso, os resíduos de uma amostra podem contaminar a amostra seguinte, prejudicando a qualidade do teste. Com o intuito de resolver esse problema, pesquisadores trabalham no desenvolvimento de superfícies autolimpantes. Porém, o modelo ideal, com boa durabilidade e baixa contaminação, ainda não foi encontrado (THILMANY, 2005). A reutilização dos chips também depende da regeneração biológica de seus biossensores, cujo desgaste compromete todo o sistema de detecção dos dispositivos. Nesse sentido, existem pesquisas visando a autorregeneração dos receptores contidos nos biossensores, o que viabilizaria a repetição das análises no mesmo LOC (SAMIEI; TABRIZIAN; HOORFAR, 2016).

Uma das maiores dificuldades ligadas à comercialização e adoção dos LOCs está na transferência dos resultados de bancada para a produção industrial. Percebe-se uma complexidade em produzi-los em grandes escalas com um custo que seja factível para as empresas fabricantes e que seja atrativo para os possíveis consumidores da tecnologia. Para que isso ocorra, muitas das dificuldades expostas anteriormente precisam ser superadas – como, e.g., a capacidade de integrar várias etapas e a realização de vários testes com o mesmo dispositivo sem risco de contaminação (CASQUILLAS; HOUSSIN, 2016a; FELTON, 2003; KRICKA, 2001; RÍOS; ZOUGAGH; AVILA, 2012; TALARY; BURT; PETHIG, 1998; VLADISAVLJEVIĆ et al., 2013).

## 3- LANDSCAPE CIENTÍFICO MUNDIAL EM LAB-ON-A-CHIP

*Kamaiaji Castor  
Fabio Batista Mota*

### 3.1- Apresentação

Esta seção apresenta os principais resultados do estudo de mapeamento da publicação científica mundial relacionada à tecnologia LOC<sup>14</sup>. Utilizando-se dados de publicações científicas e técnicas de bibliometria e análise de redes sociais, identificou-se: a evolução temporal das publicações; os principais periódicos; as áreas de pesquisa; e os principais países e organizações que publicaram resultados de pesquisas relacionadas ao dispositivo LOC no período 1990-2016.

### 3.2- Método

Os dados de publicações científicas (apenas artigos) foram coletados na *Web of Science Core Collection* (WoS), da Thomson Reuters. A busca, realizada em fevereiro de 2017, adotou a seguinte estratégia: [TS=(“lab\* on a chip” OR “lab\* on chip”)] AND Document Types: (Article)]/Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=1990-2016.

Utilizou-se o modo de busca avançada do WoS, do campo *Topic* (TS), que abrange título, resumo e palavras-chave, e descritores específicos da tecnologia LOC. A estratégia de busca restringiu os resultados apenas ao “tipo de documento” artigo. De modo a evitar a publicação relacionada às ciências sociais e às artes e humanidades, utilizou-se apenas o *Science*

*Citation Index Expanded* (SCI-EXPANDED). Neste caso, responsável por 99,4% de todos os registros encontrados no WoS.

Foram obtidos 3.946 registros de artigos relacionados à tecnologia LOC. Os dados brutos foram importados, para tratamento e análise, para o software de *data/text mining VantagePoint* 10.0, da Search Technology Inc. Por sua vez, as *networks* foram produzidas no software open source Gephi 0.9.1 – a partir de matrizes de coocorrência geradas no VantagePoint – e compreendem o período 2007-2016 (3.337 registros). A restrição do período para os últimos dez anos busca obter uma aproximação mais verossímil do fluxo recente de conhecimento.

### 3.3- Resultados

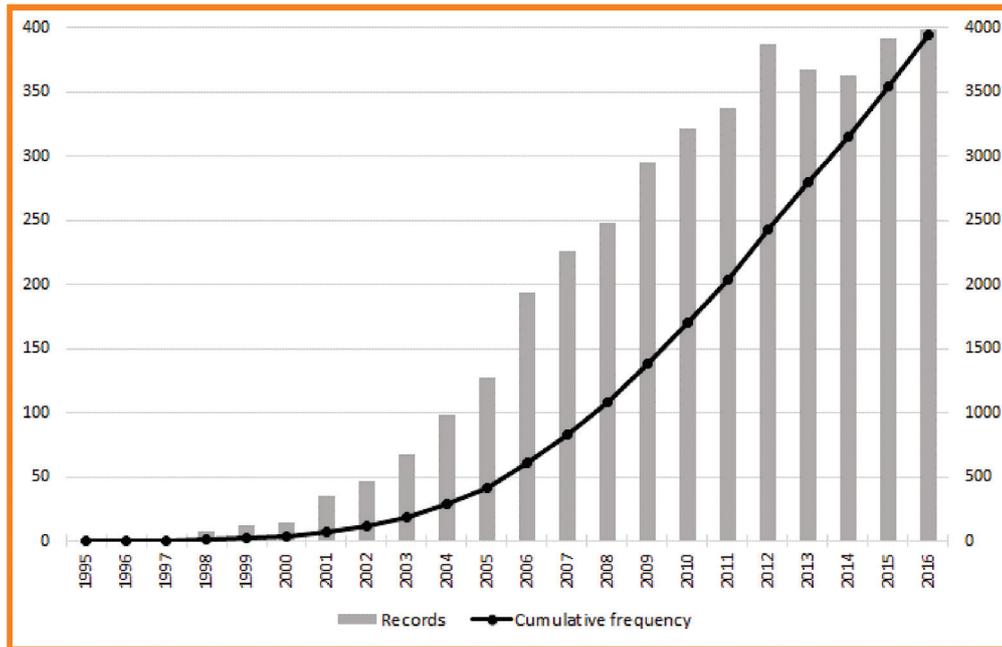
A Figura 3.1 mostra que a publicação em LOC apresentou crescimento cumulativo significativo a partir do início da década de 2000. Entre 2005, quando ultrapassou a barreira de 100 artigos por ano, e 2016, último ano da amostra, o número de artigos publicados ao ano cresceu aproximadamente quatro vezes. Esse aumento parece estar em linha com uma tendência que se confirmaria nos últimos anos do período: a expansão do mercado de Biochips<sup>15</sup>. Calcula-se que tal mercado cresceu 19,5% entre 2010 e 2015, atingindo 7,63 bilhões de dólares e espera-se que até 2020 o valor passe para 17,75 bilhões de dólares<sup>16</sup>.

<sup>14</sup> Refere-se à etapa 3 do estudo de Foresight em lab-on-a-chip (CASTOR; MOTA, 2017).

<sup>15</sup> Inclui microchips, bioletronic chips, microarray e LOCs.

<sup>16</sup> <https://www.globalmarketreports.com/biochips-market-by-type-dna-chip-genomics-drug-discovery-gene-expression-lab-on-a-chip-ivd-and-poc-proteomics-protein-chips-end-user-academics-institutes-diagnostics-centers-fabrication-technology-microarrays-microfluidics-forecast-to-2020-18635>.

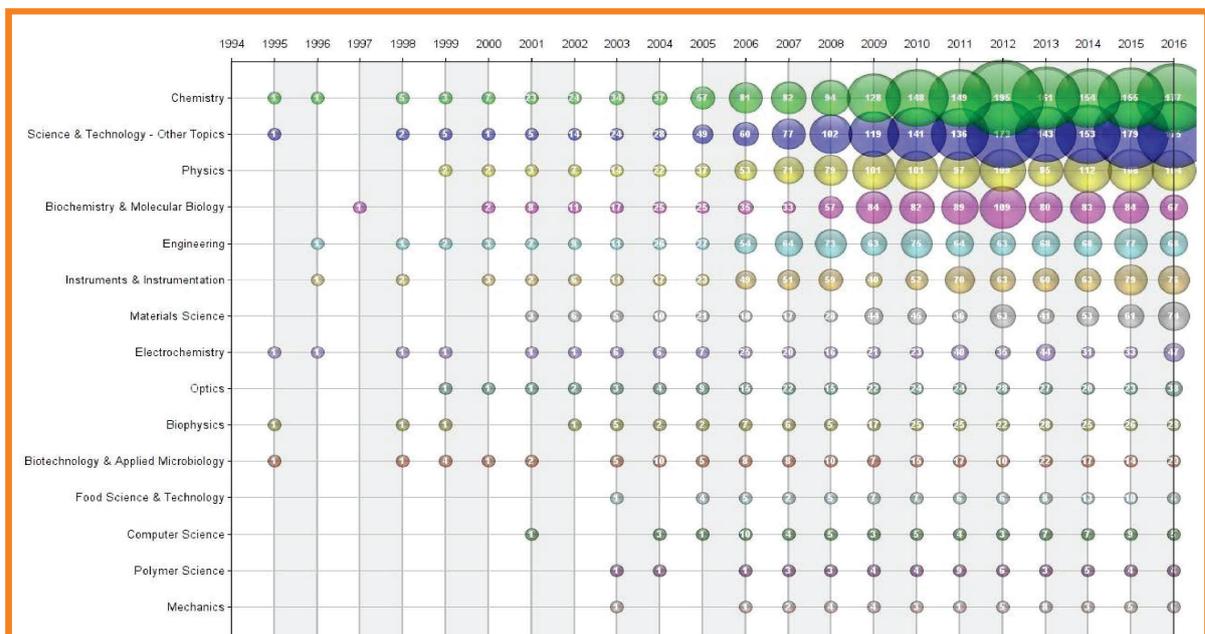
Figura 3.1: Evolução da publicação científica mundial em LOC (1990-2016)



Quando se considera a evolução temporal das áreas de pesquisa, conforme a Figura 3.2, pode-se observar o caráter interdisciplinar da pesquisa relacionada à tecnologia LOC. Assim, uma vez publicado um artigo em LOC, sendo interdisciplinar, ele indexava mais de uma área de pesquisa. A partir de 2005, no entanto, algumas áreas, como Química, 'Ciência e Tecnologia (Outros Tópicos)', 'Física', 'Bioquímica e Biologia Molecular', Engenharia, 'Instrumentos e

Instrumentação' e Ciência dos Materiais tornaram-se as áreas mais frequentemente indexadas nas publicações relacionadas ao LOC. A biologia molecular, por exemplo, é fundamental para que os processos de amplificação e detecção de DNA e RNA sejam reproduzidos dentro dos chips. Desse modo, desenvolvimentos nessa área tem impacto importante na evolução de LOC (CASQUILLAS; HOUSSIN, 2016b; WHITESIDES, 2006).

Figura 3.2: Evolução das áreas de pesquisa em LOC (1990-2016)

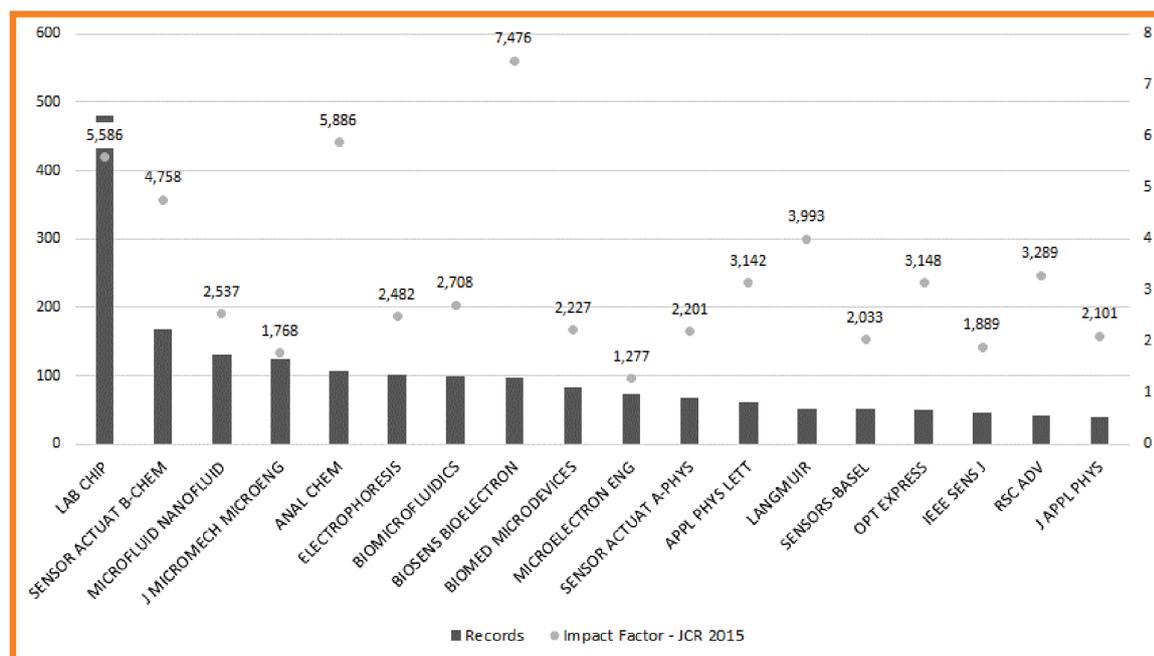


\*Áreas de pesquisa com pelo menos 1% das publicações científicas

A Figura 3.3 aponta os principais periódicos em LOC. O periódico *Lab on a Chip*, com 480 artigos, é o mais frequente em publicações científicas no período 1990-2016. Isso, ainda que o primeiro artigo sobre o tema publicado no citado periódico date de 2001<sup>17</sup>— ano

a partir do qual se pode observar um grande crescimento do número de publicações em LOC (Figura 3.1). O restante do ranking de periódicos ilustra ainda melhor o caráter multidisciplinar e a relação com áreas como microfluídica, biologia molecular e os biossensores.

Figura 3.3: Principais periódicos publicando pesquisa em LOC (1990-2016)



\*Periódicos a partir de 1% das publicações relacionadas ao LOC

A Figura 3.4 apresenta a evolução da publicação anual dos países mais frequentes (a partir de 1,5% do total de artigos). Essa informação se refere ao local de origem da instituição à qual o autor do artigo é vinculado. A China, com 8,6% das publicações científicas, e países desenvolvidos possuem papel de destaque na pesquisa relacionada à tecnologia LOC. Estados Unidos (30,1%), Alemanha (9,9%), Reino Unido (6,8%), Canadá (6,4%), Itália (6,0%), Coreia do Sul (5,1%) e França (5,1%) detêm, conjuntamente, 70% das publicações do período.

Os EUA tiveram um crescimento expressivo a partir de 2003 e Alemanha e China a partir de 2008. Aparentemente, a evolução da pesquisa dos EUA em LOC está diretamente relacionada à dinâmica do seu complexo militar. O eventual uso em operações militares foi uma motivação importante para, e.g., o investimento na pesquisa em microfluídica, realizado pela *US Defense Advanced Research Projects Agency* ainda na década de 1990 (YAGER et al., 2006).

<sup>17</sup> Broadwell I, Fletcher PD, Haswell SJ, McCreedy T, Zhang X. Quantitative 3-dimensional profiling of channel networks within transparent 'lab-on-a-chip' microreactors using a digital imaging method. *Lab on a Chip*. 2001;1(1):66-71.

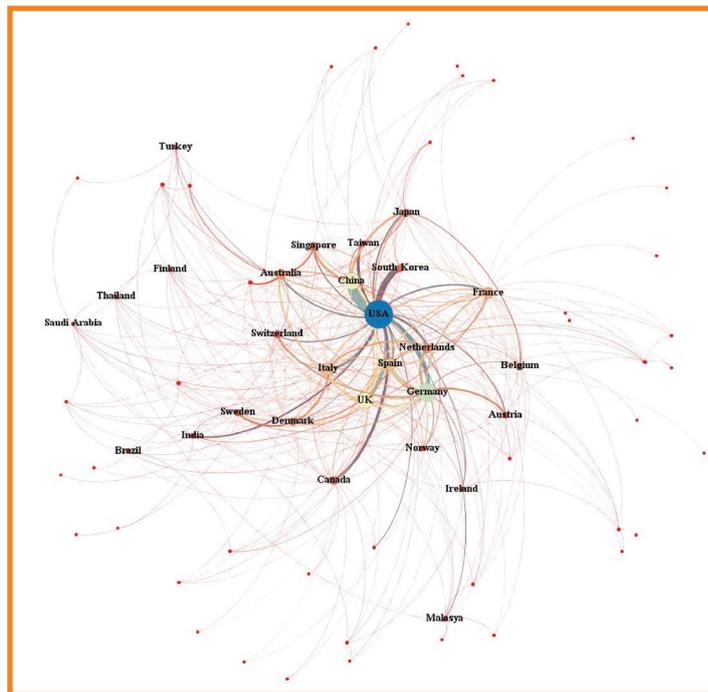
Figura 3.4: Países: evolução das publicações científicas em LOC (1990-2016)



A utilização da análise de redes sociais no mapeamento de publicações científicas permite identificar fluxos de informação entre países ou organizações e, assim, também as fontes mais prováveis de disseminação de novos conhecimentos e tecnologias (COLEMAN; KATZ; MENZEL, 1957; WASSERMAN & FAUST, 1994). A partir das informações de coocorrência da origem das instituições dos autores dos artigos relacionados à tecnologia LOC, construiu-se a rede de países (Figura 3.5). Dois países (nós) possuem uma conexão – aresta os conectando – quando pesquisadores de alguma instituição de cada país compartilham pelo menos um trabalho. Entre 2007 e 2016, 74 países tiveram no mínimo uma publicação em LOC. Cada país possui, em média, conexão com 10 outros países. Essa média do grau é, contudo, enviesada para cima pelos países com mais conexões. Na prática, 40 países possuem grau inferior à média (10.33). Isso significa que a rede de colaboração em pesquisa em LOC é mais densa apenas entre os países que mais publicam, que são também aqueles com maior número de conexões.

Na Figura 3.5, a rede destaca os nomes dos países com grau acima da média. As colaborações mais frequentes (arestas mais densas) ocorrem entre EUA e China, EUA e Coreia do Sul, Alemanha e Espanha, EUA e Alemanha, e EUA e UK, respectivamente. De fato, EUA é aquele com maior grau e grau ponderado. Assim, considerando o número de colaboradores e a quantidade de trabalhos em cada colaboração, o referido país aparece em primeiro lugar na amostra. Na parte europeia, a relação entre Alemanha e Espanha é uma das mais significativas, como ilustra a espessura de sua aresta. Importa aqui lembrar que a Alemanha é o segundo país em termos de publicações em LOC e a Espanha aparece apenas em décimo lugar, atrás da Itália, França e UK, na Europa. Por sua vez, o Brasil estabeleceu colaboração em pesquisa com outros 11 países, dos quais os principais, em número de publicações conjuntas, foram Alemanha (3), França (2) e EUA (2). Ao todo, o Brasil publicou 16 artigos no período analisado. Dentro desse período, Alemanha (3), França (2) e EUA (2), nessa ordem, foram seus principais parceiros.

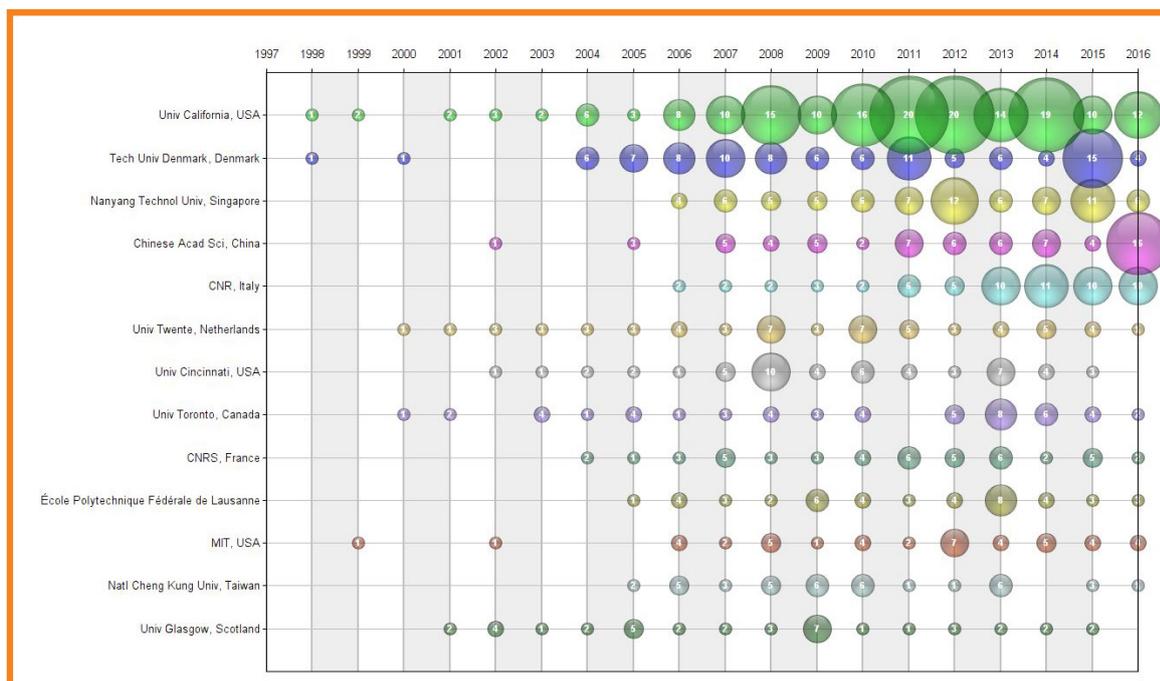
Figura 3.5: Países: rede mundial de colaboração em pesquisa em LOC (2007-2016)



A Figura 3.6 apresenta as organizações que mais frequentemente publicam resultados de pesquisa em LOC. A Universidade da Califórnia foi a que mais publicou artigos no período analisado (4,38%). Entre as cinco principais organizações

estão a dinamarquesa *Technical University of Denmark* (2,48%), a *Nanyang Technological University*, de Singapura (1,90%), a *Chinese Academy of Sciences* (1,67%) e a italiana *Consiglio Nazionale delle Ricerche* (CNR) (1,60%).

Figura 3.6: Organizações: evolução das publicações científicas em LOC (1990-2016)

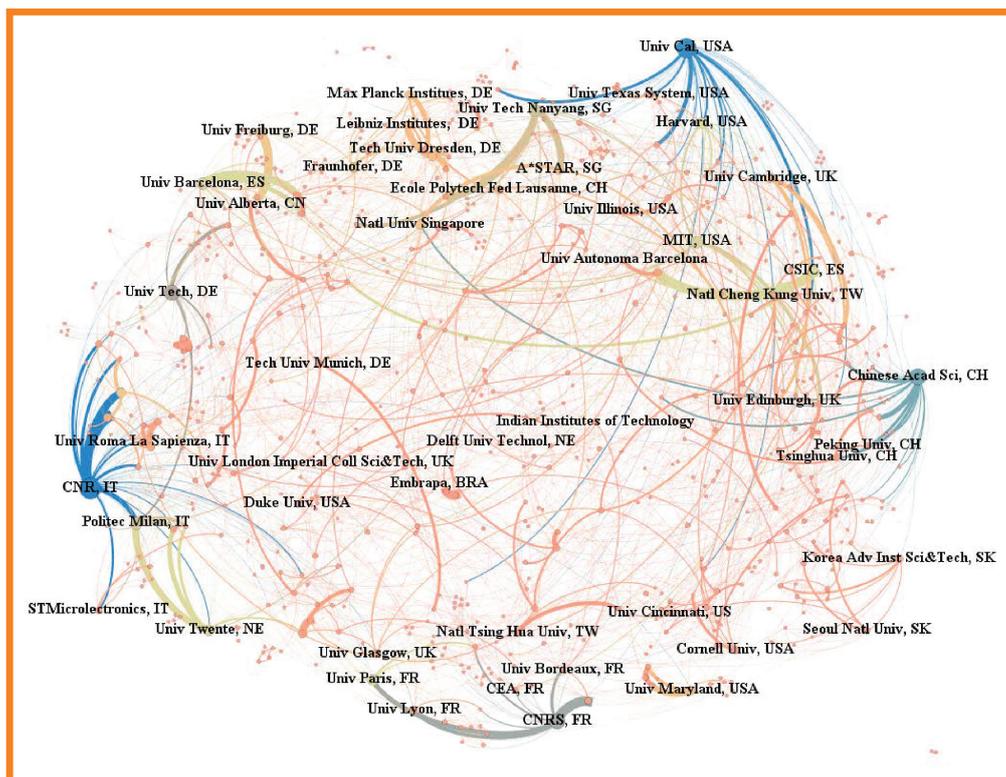


\*Organizações a partir de 1% das publicações científicas.

A rede de organizações (Figura 3.7) destaca aquelas com grau acima de 20. Entre 2007 e 2016, a Universidade da Califórnia apresentou o maior número de conexões (87 organizações colaboradoras), seguida da italiana CNR (79). Essa última, por sua vez, apresentou o maior grau ponderado, de modo que o tamanho do seu nó é maior do que o da Universidade da Califórnia – na rede, o tamanho do nó é uma função do grau ponderado. Isso é devido ao maior volume de trabalhos em colaboração com outras organizações, especialmente a partir de 2013. Dada a frequência de suas colaborações – ilustrada na rede por arestas mais densas –, o grau ponderado da CNR (122) é superior ao da Universidade da

Califórnia (114). Embora suas principais ligações estejam concentradas em organizações italianas, sugerindo um cluster regional, a CNR também se conecta em algum grau com americanas e europeias. *Chinese Academy of Science*, *Technical University of Denmark* e a francesa CNRS estão entre as cinco organizações que mais publicaram artigos relacionados à tecnologia LOC em colaboração com outras organizações de pesquisa. Nessa rede, em média, cada organização possui quatro colaboradores (grau médio de 4.2). A organização brasileira com maior grau é a Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa) (12), que possui uma colaboração com a Fiocruz.

Figura 3.7: Rede de organizações de pesquisa em LOC (2007-2016)



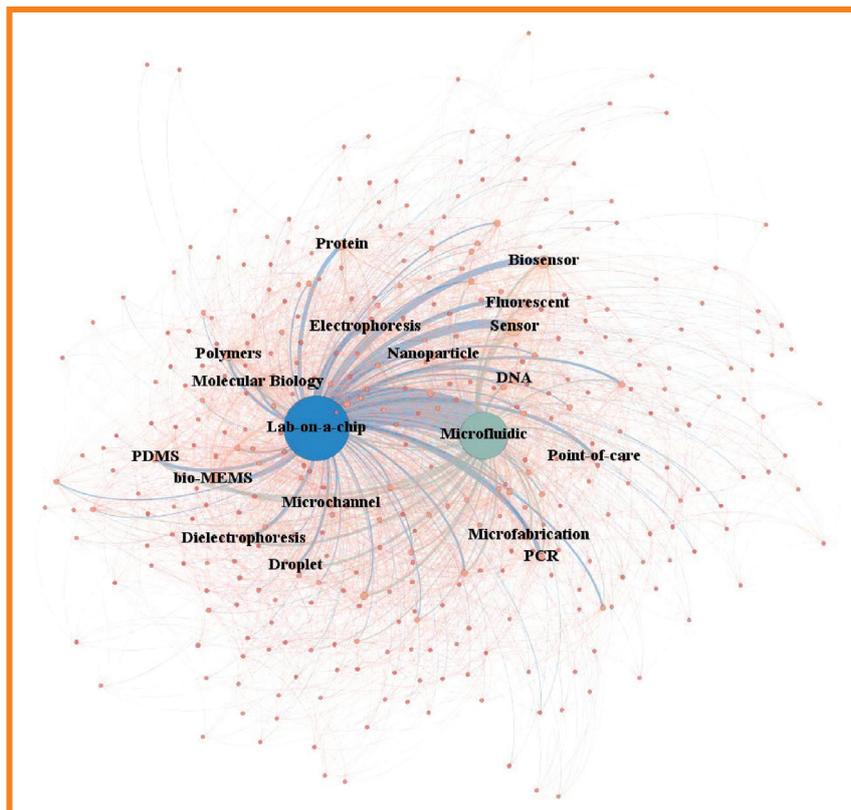
No que tange às palavras-chave dos trabalhos em LOC, era esperada uma frequência de ‘*Lab-on-a-chip*’ e ‘*Microfluidic*’ muito maior do que as demais (Figura 3.8). Termos como ‘*Poin-of-care*’ aparecem em destaque - talvez por refletir algumas das principais motivações dos dispositivos LOC, como facilidade de acesso e uso junto ao público alvo. ‘*Microchip*’ e ‘*Micro pump*’, por sua vez, denotam elementos

básicos necessários para a viabilidade tecnológica de um dispositivo LOC. Todos esses termos refletem elementos fundamentais no desenvolvimento da tecnologia LOC (CASQUILLAS; HOUSSIN, 2016a). Outra conexão importante é a que ocorre entre ‘*Lab-on-a-chip*’ e PDMS. Como sabido, o polímero *Polydimethylsiloxane* (PDMS) é frequentemente utilizado no desenvolvimento de protótipos de chips

microfluídicos<sup>18</sup>. Significativa também é a associação de ‘Lab-on-a-chip’ e ‘Microfluidic’ com ‘Bio-MEM’. Esse último descritor se refere a MEMS com aplicação em área biomédica (KUMAR; BAJPAI; BHARADWAJ, 2004). Os MEMS, por sua vez, são uma

classe de dispositivos que utilizam componentes elétricos e mecânicos e que trabalham com dimensões entre um milímetro e um micrómetro<sup>19</sup> – os LOCs fazem parte dessa classe.

Figura 3.8: Rede de palavras-chave em LOC (2007-2016)



Nota: Para facilitar a visualização, os nós destacados são aqueles com grau acima de 68. Também por uma questão visual os nós com grau abaixo de 10 foram excluídos. O algoritmo utilizado foi o Fruchterman Reingold.

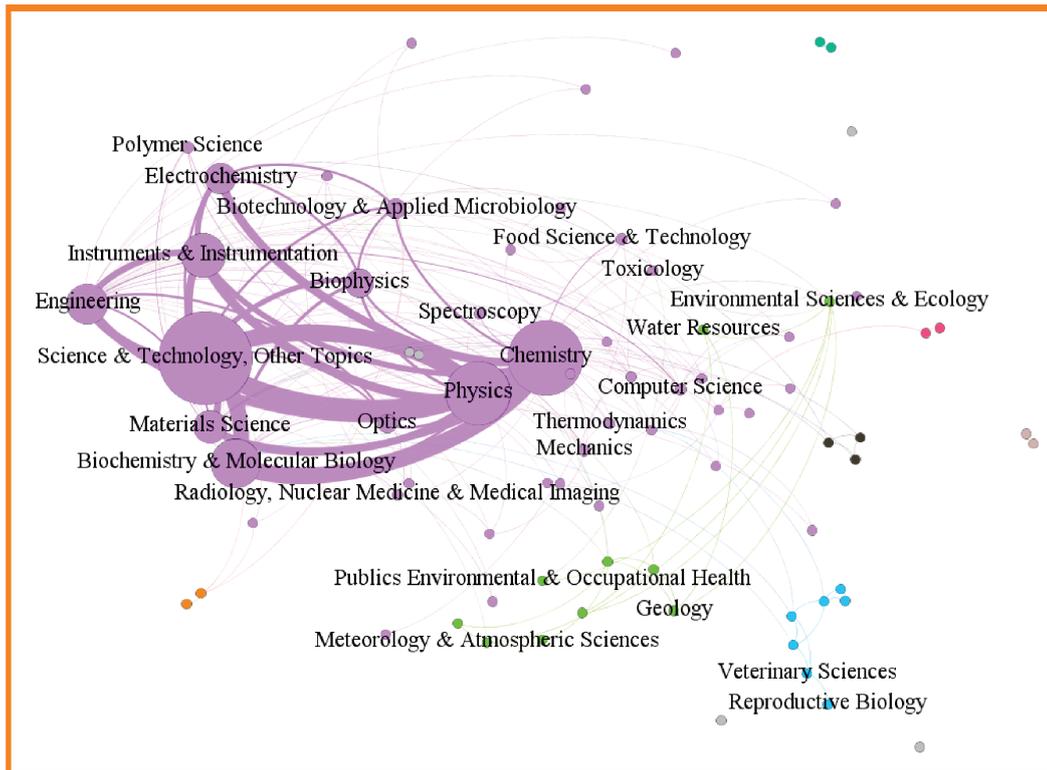
A Figura 3.9 ilustra as conexões entre áreas de pesquisa. No período 2007-2016, as maiores co-ocorrências se deram entre *Química* e ‘*Ciência e Tecnologia, Outros Tópicos*’ e entre *Química* e ‘*Bioquímica e Biologia Molecular*’. Quando, em uma rede, utiliza-se o algoritmo de modularidade, pode-se, por exemplo, comparar as comunidades em termos do número de

conexões entre os seus nós. Assim, no caso da rede de áreas de pesquisa, observa-se que a comunidade roxa é aquela com conexões mais fortes entre os seus elementos, quando comparada às demais. Isso sugere que as publicações em LOC estão concentradas exatamente nas áreas representadas pelos nós da comunidade roxa.

<sup>18</sup> <https://www.elveflow.com/microfluidic-tutorials/microfluidic-reviews-and-tutorials/the-poly-di-methyl-siloxane-pdms-and-microfluidics/>

<sup>19</sup> National Center for Biotechnology Information (NCBI); <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68055617>.

Figura 3.9: Rede de áreas de pesquisa (2007-2016)



Nota: Algoritmo de *Blondel*. Foi especificado um display de 2.0, dividindo a rede em 12 comunidades. As comunidades: roxa (58.23%), verde (12.66%) e azul (8.86%) são as principais em termos de quantidade de nós que as compõem.

## 4- LANDSCAPE TECNOLÓGICO MUNDIAL EM *LAB-ON-A-CHIP*

Flávia Mendes

### 4.1- Apresentação

Esta seção apresenta um panorama do patenteamento mundial envolvendo produtos e processos relacionados à tecnologia LOC<sup>20</sup>. Considerando seu caráter descritivo e exploratório, o estudo apresenta a evolução temporal dos depósitos de patentes, identifica as principais tendências e analisa as informações segundo país de origem das tecnologias; principais países de depósito; áreas tecnológicas e perfil dos depositantes. Adicionalmente, o estudo apresenta uma análise do conteúdo tecnológico das patentes, realizada a partir da matéria reivindicada nos documentos.

### 4.2- Método

Utilizou-se dados de patentes relacionadas aos dispositivos LOC indexadas na *Derwent Innovations Index* (DII), da Thomson Reuters. Foram executadas

duas estratégias de busca utilizando o modo “pesquisa avançada” da DII, sem restrição temporal. A primeira estratégia foi baseada nas palavras-chave presentes no campo “tópico” dos depósitos e a segunda na classificação Derwent Manual Code, disponibilizada pela própria base. Essa classificação leva em consideração características significativas da invenção, como aspectos técnicos e aplicações da matéria descrita.

A busca na DII foi realizada em junho de 2017. A primeira estratégia de busca considerou as diversas formas de escrever “lab-on-a-chip”. Na segunda estratégia, os quatro códigos descritos no quadro (J04-B02, L04-E01H, S03-H01 e U13-D04B) têm como descrição “*Lab-on-a-chip*”. Combinando as duas estratégias de busca, foram obtidos os 3.041 documentos de patentes distintos trabalhados neste relatório. O Quadro 4.1 apresenta as estratégias de busca e os resultados alcançados.

Quadro 4.1: Estratégias de busca executadas para a recuperação dos documentos de patentes relacionados ao LOC

Estratégia		Resultado
1	TS= (“lab* on a chip*” or “lab* on chip*”)	1.156
2	MAN= (J04-B02 or L04-E01H or S03-H01 or U13-D04B)	2.205
<b>Estratégia Combinada (#1 or #2)</b>		<b>3.041</b>

<sup>20</sup> Refere-se à etapa 3 do estudo de Foresight em lab-on-a-chip (MENDES, 2017).

Todos os dados foram exportados da DII e importados para o software comercial *VantagePoint 10.0*, da Search Technology Inc., para tratamento e análise. A fim de identificar a principal matéria reivindicada, realizou-se a leitura dos campos títulos e abstract-novelty. Durante a leitura, observou-se que, embora a estratégia de busca tenha focado em *lab-on-a-chip*, grande parte dos pedidos de patentes são relacionados à microfluídica – principalmente ao desenvolvimento de componentes que podem ser utilizados na configuração de um sistema como o LOC. Ao final do processo, foi possível identificar 221 documentos que, na descrição do documento de patente, se referem especificamente a dispositivos LOC. Assim, foi classificado como um “novo LOC” um documento que explicita um *new lab-on-a-chip device* na reivindicação ou título reescritos pela Thomson Reuters. Dado o propósito deste estudo, apenas serão apresentados os resultados relativos aos 221 documentos que reivindicam um novo LOC. Finalmente, a partir de uma matriz de coocorrência gerada no *VantagePoint*, construiu-se, no software *Gephi 0.9.1*, uma rede de depositantes de patentes em LOC.

### 4.3- Resultados

A evolução temporal do número de depósitos de patentes no mundo abrangeu tanto o ano de prioridade como os anos de depósitos de todos os documentos da família de patentes. O ano de prioridade refere-se ao ano em que foi efetuado o primeiro depósito de patente. O ano de depósito da família estendida está relacionado aos depósitos subsequentes considerando-se todos os membros da família de patentes (Figura 4.1). O termo família de patentes refere-se ao conjunto de patentes depositadas em diferentes países visando a proteção de uma mesma invenção, que estão vinculadas através do mesmo número de prioridade.

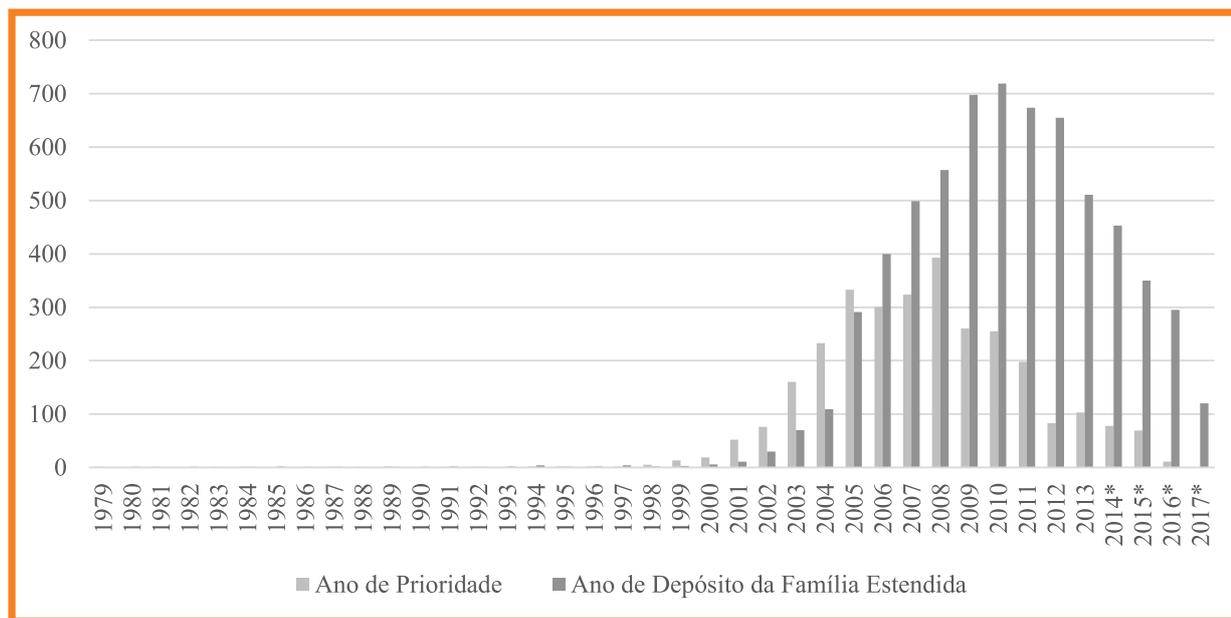
A evolução temporal dos depósitos de patentes (a partir do ano de prioridade) revela crescimento no período de 2001 a 2008, quando atinge o ápice com 393 documentos depositados. O significativo aumento nos resultados de pesquisas científicas a partir de 2000 pode ter estimulado os depósitos de patentes, visto o potencial dessas invenções em

aplicações comerciais, principalmente na área biológica (VAKILIAN; YEOP MAJLIS; MOUSAVI, 2015). Nos anos subsequentes há uma tendência decrescente no número de depósitos. Esse resultado pode estar relacionado à diminuição da confiança dos investidores na área, visto o limitado número de produtos que atingiram o mercado em larga escala (YETISEN; VOLPATTI, 2014).

A partir de 2006, o distanciamento entre as linhas ‘ano de prioridade’ e ‘anos de depósitos das famílias’ indica que o interesse no patenteamento de invenções em diversos países aumentou. Esse cenário pode indicar crescimento na P&D em mais países, bem como a estratégia de proteção dos depositantes, buscando proteger as suas invenções em outros mercados. Vale mencionar que um documento de patente, ao ser depositado, pode ficar até 18 meses em sigilo e que sua indexação em bases de dados pode levar até 6 meses. Assim, considerando a data da realização da busca (junho de 2017), os dados relativos ao período 2014-2017 provavelmente estão incompletos.

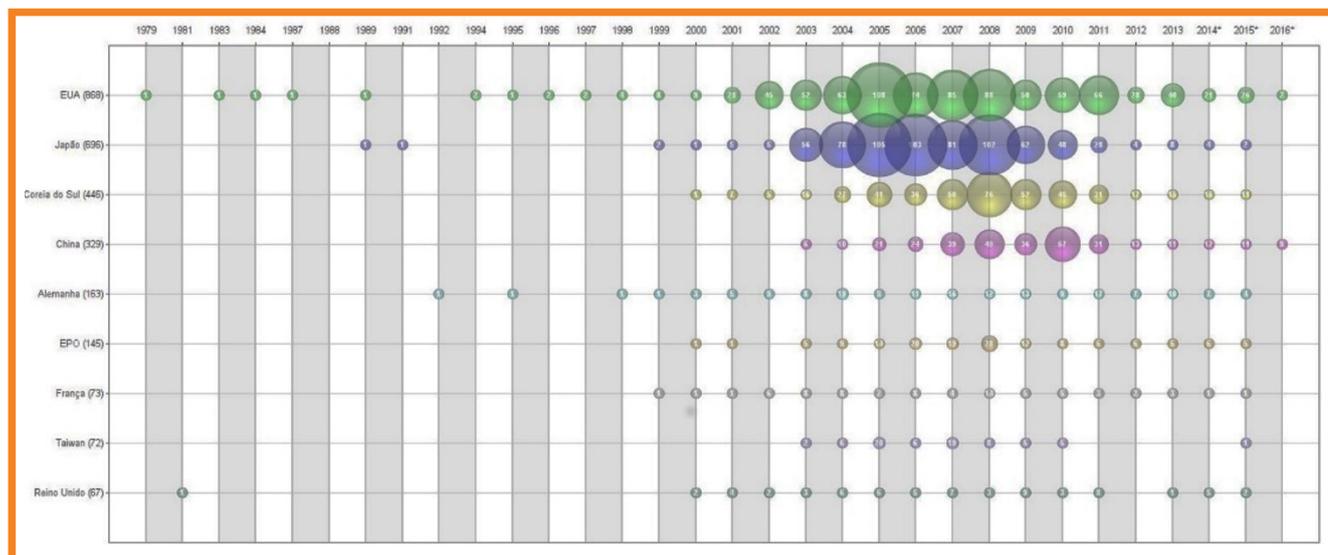
Como sabido, o primeiro depósito de uma patente costuma ser realizado no país onde a tecnologia foi desenvolvida. Assim, pode-se inferir a origem da tecnologia a partir do país de prioridade. A evolução temporal da atividade inventiva por principais países de prioridade (países com mais de 50 depósitos) é apresentada na Figura 4.2. A análise revela que cinco deles detêm aproximadamente 84% das prioridades dos depósitos relacionados à tecnologia: EUA, Japão, Coreia do Sul, China e Alemanha. Os EUA, principal país onde tecnologias relativas aos dispositivos LOC são desenvolvidos, apresentou maior frequência no número de depósitos entre 2005 e 2008, quando foram realizados 41% dos depósitos. Em seguida, com 696 patentes, encontra-se o Japão, com maior frequência de depósitos também no período 2005-2008 (56% do total de depósitos). Na terceira e quarta posições estão, respectivamente, Coreia do Sul e China.

Figura 4.1: Evolução temporal dos depósitos de patentes no mundo



\*Dados ainda incompletos

Figura 4.2: Ano de prioridade por principais países de prioridade



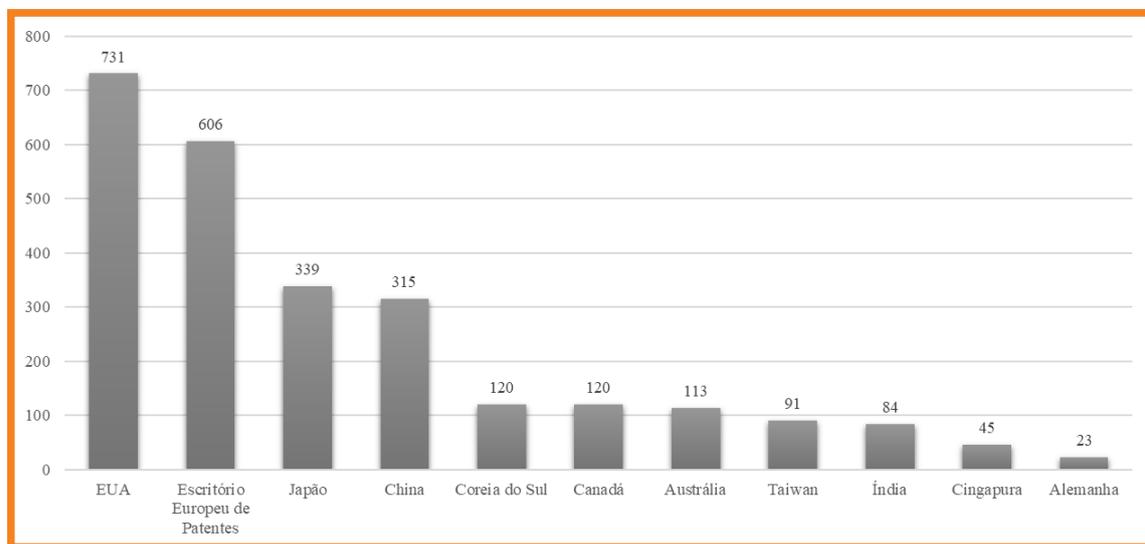
\*Dados ainda incompletos

EPO: Escritório Europeu de Patentes

A Figura 4.3 apresenta o ranking dos países com 20 ou mais depósitos relacionados à tecnologia LOC. Para esta análise, considerou-se, apenas, depósitos feitos por não residentes em cada país. Os EUA, além de ocuparem a primeira posição no ranking de geração de tecnologia, é, também, o país que detém o maior número de depósitos de não residentes (731), indicando a relevância desse mercado para a proteção de invenções relacionadas a dispositivos LOC. Os depósitos

realizados no mercado americano são provenientes principalmente da Coreia do Sul (187) e Japão (170). Em seguida, destaca-se o Escritório Europeu de Patentes (EPO) com 606 depósitos. Como sabido, uma vez concedida pela EPO, uma patente pode ser estendida a outros países que possuem um acordo com tal Escritório. Cabe observar a presença da Alemanha, que, apesar de pertencer ao EPO, recebeu 23 depósitos exclusivamente em seu escritório nacional.

Figura 4.3: Países com 20 ou mais depósitos no mundo



O Quadro 4.2 apresenta os detentores com mais de quinze depósitos e o número de depósitos realizados em parceria. Juntos, esses 28 depositantes detêm 30% dos documentos. A empresa coreana Samsung, uma das líderes mundiais em tecnologia da informação (TI), figura em primeiro no ranking com 127 depósitos. Grande parte dos seus depósitos reivindicam novos chips, biochips e DNA chips para uso em dispositivos. A empresa possui duas grandes áreas de negócio: a de informação e entretenimento e a de cuidados com a saúde, que inclui saúde e biotecnologia. Nessa última, através

de sua subsidiária Samsung Medison, vem atuando na P&D de novos e avançados equipamentos médicos e de saúde voltados para diagnóstico (Samsung: [samsung.com/br/aboutsamsung](http://samsung.com/br/aboutsamsung)). No ranking, encontram-se onze empresas japonesas, das quais a Konica Minolta é principal em número de depósitos. Esta companhia possui um ramo de negócios voltado ao *healthcare*, atuando principalmente em equipamentos para diagnóstico de imagem (Konica Minolta: [konicaminolta.com/br-pt/corporate/domain.html](http://konicaminolta.com/br-pt/corporate/domain.html)). Boa parte dos seus depósitos reivindicam novos microchips.

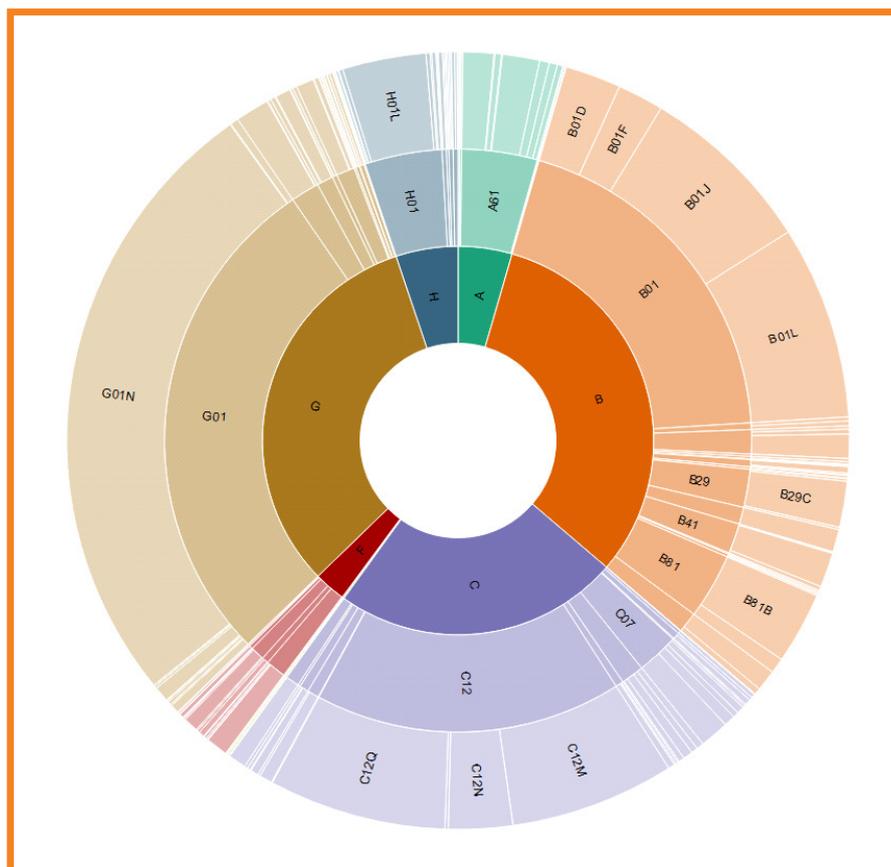
Quadro 4.2: Principais detentores de patentes relativas ao LOC no mundo

Depositantes	País de Prioridade	Número de Depósitos	Número de Depósitos em Parceria
Samsung Electronics Co Ltd	Coreia do Sul	127	6
Konica Minolta Mg Kk	Japão	49	1
Bosch Gmbh Robert	Alemanha	47	0
Konink Philips Electronics Nv	EPO	47	1
Commissariat Energie Atomique	França	45	11
Canon Kk	Japão	41	0
Electronics&Telecom Res Inst	Coreia do Sul	39	10
Korea Adv Inst Sci&Technology	Coreia do Sul	39	6
Univ California	EUA	35	2
Toppan Printing Co Ltd	Japão	33	5
Seiko Epson Corp	Japão	32	0
Cent Nat Rech Sci	França	27	21
Nikon Corp	Japão	25	0
Fraunhofer Ges Foerderung Angewandten Ev	Alemanha	24	10
JSR Corp	Japão	24	3
California Inst of Technology	EUA	23	5
Siemens Ag	Alemanha	22	8
Silverbrook Res Pty Ltd	EUA	19	1
Dokuritsu Gyosei Hojin Sangyo Gijutsu So	Japão	18	8
Hewlett-Packard Dev Co Lp	EUA	18	1
Massachusetts Inst Technology (MIT)	EUA	18	5
Postech Found	Coreia do Sul	18	6
Sumitomo Bakelite Co Ltd	Japão	18	0
Toray Ind Inc	Japão	18	5
Rohm Co Ltd	Japão	17	1
Shanghai Yulong Biotechnology Co Ltd	China	17	0
Sony Corp	Japão	17	1
Agilent Technologies Inc	EUA	16	0

As áreas de desenvolvimento tecnológico dos documentos de patentes relacionados ao LOC foram obtidas a partir da primeira CIP, constantes nos documentos. A Figura 4.4 mostra todas as seções identificadas nos documentos (A, B, C, F, G e H) e as principais classes e subclasses. Com 960 documentos, a seção predominante é a de Física, representada na Figura pela letra G. Nessa seção, a classe de instrumentos de medição e teste (G01) e a subclasse “investigação ou análise dos materiais pela determinação de suas propriedades químicas ou físicas” (G01N) são as mais representativas. A segunda área tecnológica em número de depósitos é a de operações de processamento (seção B), com 950 patentes. Aqui, destaca-se a classe B01, que abarca processos ou aparelhos físicos ou

químicos em geral voltados para a separação ou mistura de substâncias, e as subclasses: B01L, aparelhos de laboratório de química ou de física para uso geral; B01J, processos químicos ou físicos; B01D, separação; e B01F, mistura. Na seção B, o destaque também deve ser dado à classe B81, que abrange 108 documentos sobre tecnologias de microestruturas – uma das principais áreas tecnológicas relacionadas ao LOC. De maneira geral, a avaliação das principais CIPs indica que os documentos de patentes relacionados aos dispositivos LOC estão classificados em áreas tecnológicas voltadas ao desenvolvimento de equipamentos e processos de medição e análise de substâncias. Dessa forma, consoante com a expectativa do uso de dispositivos LOC em testes-diagnóstico.

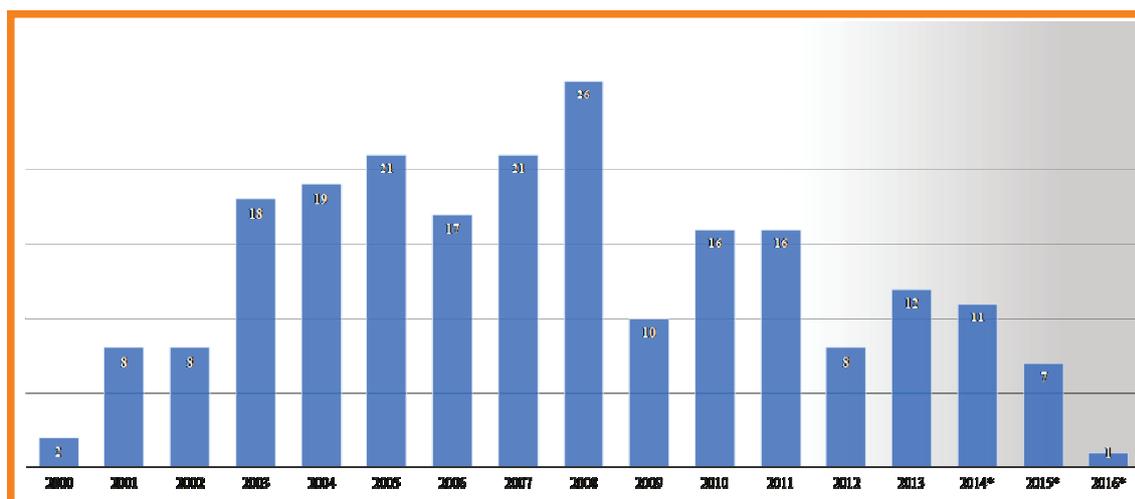
Figura 4.4: Áreas de desenvolvimento tecnológico identificadas nos documentos relacionados ao LOC considerando a primeira CIP



Apresenta-se, a seguir, os resultados relativos aos 221 documentos que reivindicam um novo LOC. Considerando o ano de prioridade mais antigo, a Figura 4.5 mostra a evolução temporal desses depósitos. Pode-se observar que o número anual de depósitos

que reivindicam um novo LOC é, de certa forma, baixo. Resultado que, em parte, reflete a novidade da tecnologia LOC, considerada ainda emergente – especialmente para uma nova geração de *point-of-care testing* (VASHIST et al., 2015).

Figura 4.5: Evolução temporal dos depósitos de patentes cuja reivindicação se refere a um novo LOC



Os primeiros depósitos que, explicitamente, reivindicam um novo LOC foram realizados no ano 2000 e tem como foco o uso em análises químicas, bioquímicas ou biológicas. Dos depósitos mais recentes, realizados em 2015 e 2016, chama a atenção o uso dos dispositivos na biotecnologia molecular, como triagem de células utilizando comprimento de ondas para detecção de células cancerígenas e em análises de enzimas e DNA, detecção de toxinas bioquímicas, patógenos, diagnóstico de doenças infecciosas/crônicas e anormalidades biológicas, como distúrbios de coagulação do sangue.

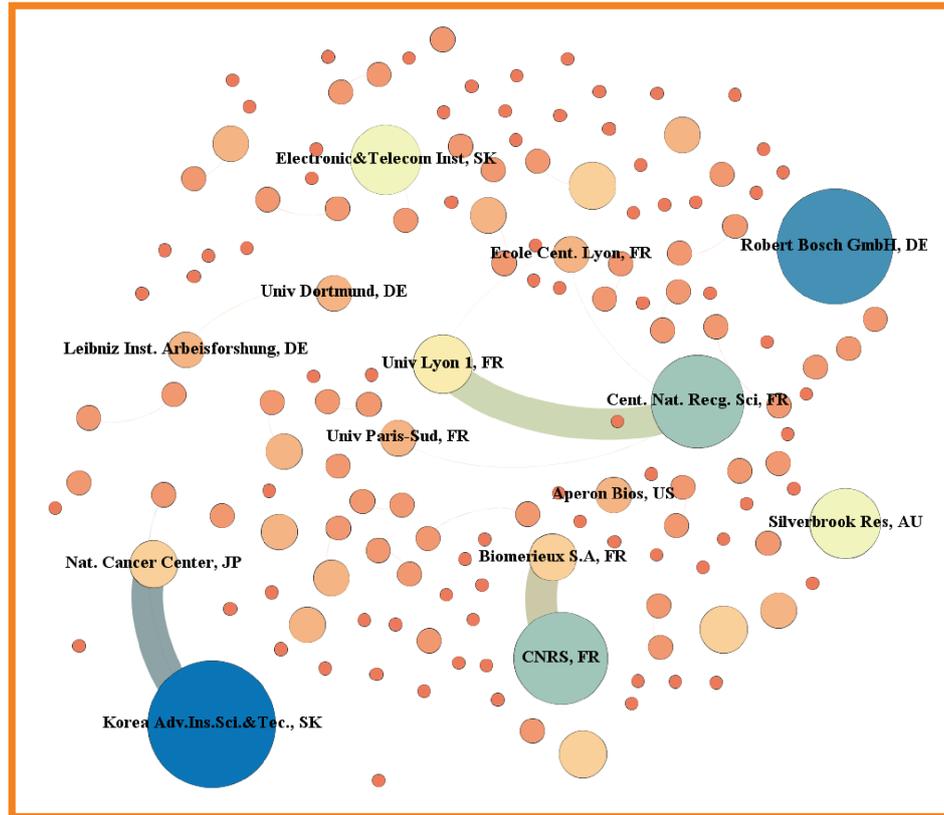
Em relação aos depositantes, observa-se um grande número de empresas e organizações de pesquisa envolvidas. Identificaram-se 133 depositantes distintos, responsáveis por 189 pedidos de patentes sobre novo LOC (32 documentos foram depositados por pesquisadores sem vínculo). Os dois depositantes com maior número de pedidos são a Bosch (10 documentos) e o Korea Inst Science & Technology (8 depósitos).

As pesquisas da Bosch visam diferentes aplicações do LOC no campo do diagnóstico *in vitro*. Observa-se na literatura estudos utilizando tecnologia de integração para combinar o dispositivo desenvolvido pela Bosch com biossensores de silício, camadas condutoras no polímero e imunoenaios (BRETTSCHNEIDER, 2013). Ainda em relação a esse depositante, cabe observar que os depósitos são recentes e foram realizados principalmente a partir de 2011.

A Figura 4.6 apresenta uma rede destacando as principais parcerias entre os depositantes de patentes em um novo LOC. Essa rede de organizações apresenta baixa densidade (0,016), isto é, a quantidade de conexões existentes é pequena em relação a quantidade potencial. Por isso, observa-se uma quantidade significativa de nós isolados como o da Robert Bosch GmbH, que, embora seja um dos principais depositantes, não apresenta nenhuma conexão. Nota-se também a existência de alguns clusters como aquele formado pelas francesas *Centre National de la Recherche Scientifique* (Cent. Nat. Recg. Sci, FR), *Université Lyon 1* (Univ Lyon 1, FR) e *École Centrale de Lyon* (Ecole Cent. Lyon, FR) e a das alemãs *TU Dortmund* (Univ Dortmund) e *Leibniz Institute* (Leibniz Inst. Arbeitsforschung).

Observa-se que o segundo maior depositante, *Korea Advanced Institute of Science and Technology* (Korea Adv. Ins. Sci.&Tec, SK) possui dois depósitos em conjunto com o instituto japonês de câncer (*National Cancer Center Japan*), que reivindicam um novo LOC baseado em imunoenaios para detecção de antígenos ou anticorpos de determinadas doenças utilizando marcadores específicos. Outra parceria é a da empresa Biomerieux com o centro de pesquisa francês CNRS, com dois documentos depositados conjuntamente. Um dos documentos reivindica o uso de LOC para determinação de doenças utilizando ensaio de imun absorção enzimática (Elisa) e o outro a geometria do dispositivo de modo que uma gota do fluido permaneça retida na zona de análise.

Figura 4.6: Rede de colaboração entre depositantes dos pedidos de patentes em LOC



Nota: As organizações destacadas acima possuem pelo menos 3 colaborações.

## 5- FUTURO ESPERADO DA TECNOLOGIA *LAB-ON-A-CHIP*

Luiza Braga  
Bernardo Cabral  
Fabio Batista Mota

### 5.1- Apresentação

Esta seção apresenta os principais resultados do *web survey* de abrangência mundial sobre o futuro da tecnologia LOC<sup>21</sup>. Isso, especialmente com relação às possibilidades de aplicação em análises clínicas e testes-diagnósticos. Para tanto, foram consultados pesquisadores em LOC – autores de artigos científicos relacionados à essa tecnologia, publicados nos últimos oito anos. Espera-se que os resultados deste estudo possam contribuir com a tomada de decisão e o planejamento de ações eventualmente voltadas à apropriação dessa tecnologia pela Fiocruz.

### 5.2- Método

Para gerar informação qualificada acerca do futuro da tecnologia LOC, realizou-se um *web survey* de abrangência mundial com pesquisadores dessa tecnologia. Os respondentes foram identificados a partir de dados de artigos científicos relacionados à tecnologia LOC, indexados na *Web of Science Core Collection* (WoS), da Thomson Reuters. Para tanto, utilizou-se a seguinte estratégia de busca: (TS=(“lab\* on a chip” OR “lab\* on chip”)) AND DOCUMENT TYPES: (Article)/Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=2010-2017

A estratégia acima descrita abrange as variações dos dois principais descritores da tecnologia (*lab-on-a-chip* e *lab-on-chip*). Uma vez que o *web survey* está direcionado à pesquisadores da área de ciências naturais,

utilizou-se somente o indexador *Science Citation Index Expanded* (SCI-EXPANDED). O *timespan* abrangeu os últimos oito anos para que fosse possível identificar autores que publicaram resultados de pesquisa recentemente. Adicionalmente, os resultados foram restringidos ao tipo de documento ‘Artigo’.

A busca, realizada em julho de 2017, retornou 2.788 artigos relacionados ao tema *lab-on-a-chip*. Os dados brutos foram importados do WoS para tratamento no software de *data/text mining VantagePoint 10.0*, da Search Technology Inc. Gerou-se uma lista contendo 4.105 e-mails. Após remoção de endereços duplicados, esse número reduziu para 3.205. Em seguida, verificou-se a validade dos e-mails no site <http://quickemailverification.com/>. Após remoção dos registros inválidos, chegou-se à lista final de 2.758 endereços eletrônicos.

Com base na literatura consultada, elaborou-se um questionário de natureza prospectiva considerando-se um horizonte de vinte anos (2017-2037). O *web survey* foi realizado entre agosto e outubro de 2017 utilizando a plataforma de pesquisa on-line *Survey Monkey* (<https://www.surveymonkey.com/>). Os respondentes foram informados que os dados coletados seriam trabalhados de forma agregada e que não seriam identificados nos resultados. Em boa parte, os procedimentos adotados nesta pesquisa basearam-se em artigos sobre método em *web surveys* (AERNY-PERRETEN et al., 2015; BOULIANNE; KLOFSTAD; BASSON, 2011; FAN; YAN, 2010;

<sup>21</sup> Refere-se à etapa 4 do estudo de *Foresight em lab-on-a-chip* (BRAGA; CABRAL; MOTA, 2017).

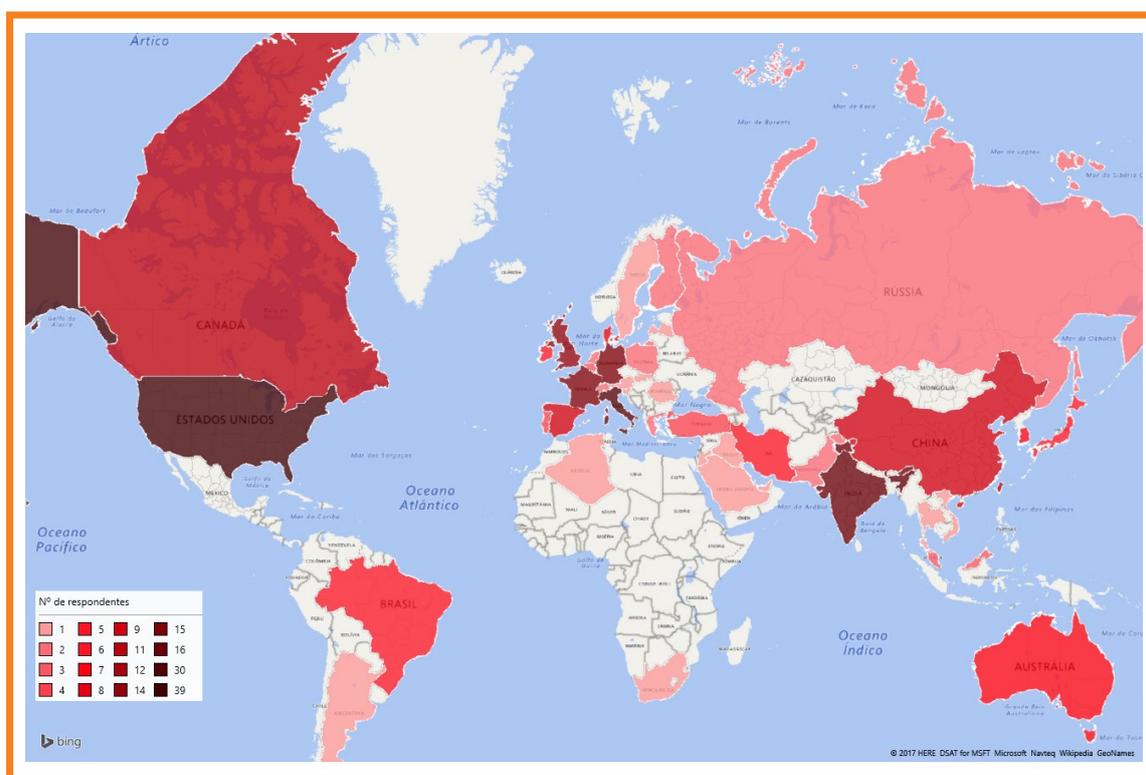
KAPLOWITZ; HADLOCK; LEVINE, 2004; KEUSCH, 2012; LIU et al., 2016; MALOSHONOK; TERENCEV, 2016; PETROVIC; PETRIC; LOZAR MANFREDA, 2016; REVILLA; OCHOA, 2015; SAUERMANN; ROACH, 2013; VAN MOL, 2017).

## 5.2- Resultados

Ao final do *web survey*, 256 questionários foram respondidos – 19 deles na fase piloto, 122 no primeiro

coletor e 115 no segundo. Assim, obteve-se uma taxa de resposta de 9,28%. O tempo médio de preenchimento do questionário foi de seis minutos e 89% dos respondentes preencheram todas as treze questões solicitadas. Pesquisadores de 43 países participaram desse *web survey* (Figura 5.1). Estados Unidos foi o país com o maior número de respondentes (39 questionários), seguido por Itália (30), Índia (16), França (15) e Alemanha (15).

Figura 5.1: Localização geográfica dos respondentes do *web survey*



Na primeira pergunta do questionário, os respondentes foram solicitados a indicar o seu nível de conhecimento sobre aplicações da tecnologia LOC em análises clínicas e testes-diagnósticos. Desses 256 pesquisadores, 102 referem-se aos autodeclarados de conhecimento alto e 76 aos de conhecimento moderado. Esses dois últimos níveis de conhecimento, somados, foram responsáveis por 69,53% dos questionários respondidos. A maior concentração de pesquisadores nas faixas de conhecimento alto e moderado é esperada, uma vez que a lista de respondentes

foi gerada a partir de artigos científicos relacionados ao LOC. Aproximadamente 26% declararam possuir algum conhecimento e 5% nenhum conhecimento. Não foram coletadas respostas daqueles que declararam não ter conhecimento na tecnologia. Para esse grupo de respondentes o *web survey* foi encerrado na primeira pergunta. E, uma vez que o objetivo deste estudo é gerar informação qualificada sobre o futuro esperado da tecnologia LOC, os resultados ora apresentados informam, somente, as respostas dos níveis de conhecimento alto e moderado.

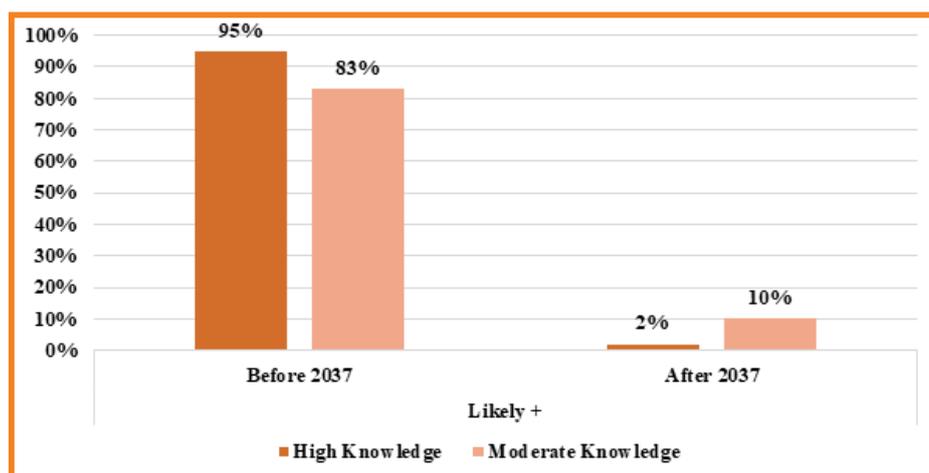
Paras as questões de 2 a 11, foram somadas as respostas “Likely” e “Highly Likely”, agrupadas em uma nova categoria denominada “Likely+”. Tal categoria reúne as respostas relativas às maiores probabilidades de ocorrência de uma dada afirmação sobre o futuro da tecnologia LOC. Esse foi um recurso para facilitar a visualização dos resultados. Por sua vez, as categorias “Unknown” e “Somewhat Likely” foram desconsideradas da análise. Isso, considerando que a escolha pelo ponto médio de uma escala ímpar – no caso, “Somewhat Likely” –, pode estar relacionada a uma opinião neutra, ambivalente ou incerta (DASSA; BLAIS; POTVIN, 1997; KLOPFER; MADDEN, 1980). Idem para a categoria “Unknown” (STURGIS; ROBERTS; SMITH, 2014). Desse modo, para que as estatísticas não sejam viesadas por esses dois grupos de respostas, optou-se por analisar somente os resultados que se referem às opiniões relativamente mais assertivas (“Likely”, “Highly Likely” e “Unlikely”).

Como dito, em grande parte, os dispositivos LOC são, ainda, provas de conceito (e.g., TEMIZ et al., 2015). Nesse sentido, LOC seria, então, uma tecnologia emergente, no início de seu ciclo de vida. O ciclo de uma tecnologia, ou de sistemas tecnológicos, costuma ser dividido em quatro fases: introdução, crescimento inicial, crescimento final e maturidade (FREEMAN; SOETE, 1997; PEREZ; SOETE, 1988). Como se sabe, a entrada em novos sistemas tecnológicos deve, desejavelmente, ser realizada ainda na fase de introdução da nova tecnologia. Essa é uma

fase do desenvolvimento tecnológico na qual os requisitos à entrada são considerados relativamente baixos. Isso, porque, nessa fase, muito do conhecimento requerido para a entrada em novos sistemas tecnológicos é público (do tipo disponível em universidades) e as habilidades exigidas para lidar com a novidade tecnológica precisam ser criadas na prática, em processos de aprendizado (FREEMAN; SOETE, 1997; PEREZ; SOETE, 1988). Nessa perspectiva, a tecnologia LOC poderia representar ainda uma janela de oportunidade para organizações de pesquisa e desenvolvimento. Para 97% dos respondentes, dos dois níveis de conhecimento, é provável que a tecnologia LOC represente também uma janela de oportunidade para essas organizações. Nenhum respondente sinalizou que se trata de uma oportunidade tecnológica improvável.

Sendo uma tecnologia até então relativamente nova, existem dúvidas se ela passará da fase atual, de pesquisa de bancada e demonstrações de provas de conceito, para a de produção industrial de dispositivos de análises clínicas e testes-diagnósticos. Esse é um dos desafios a serem superados para que esses dispositivos possam chegar ao mercado (CASQUILLAS; HOUSSIN, 2016a). Conforme apresentado na Figura 5.2, espera-se que ocorra a transição para a fase de produção em escala industrial. E, para 90% dos respondentes (média ponderada entre os dois grupos de conhecimento), essa transição provavelmente acontecerá em até vinte anos.

Figura 5.2: Probabilidade dos LOCs migrarem da fase de pesquisa de bancada e prova de conceito para a produção em escala industrial (n=170 – High=99 – Moderate=71)

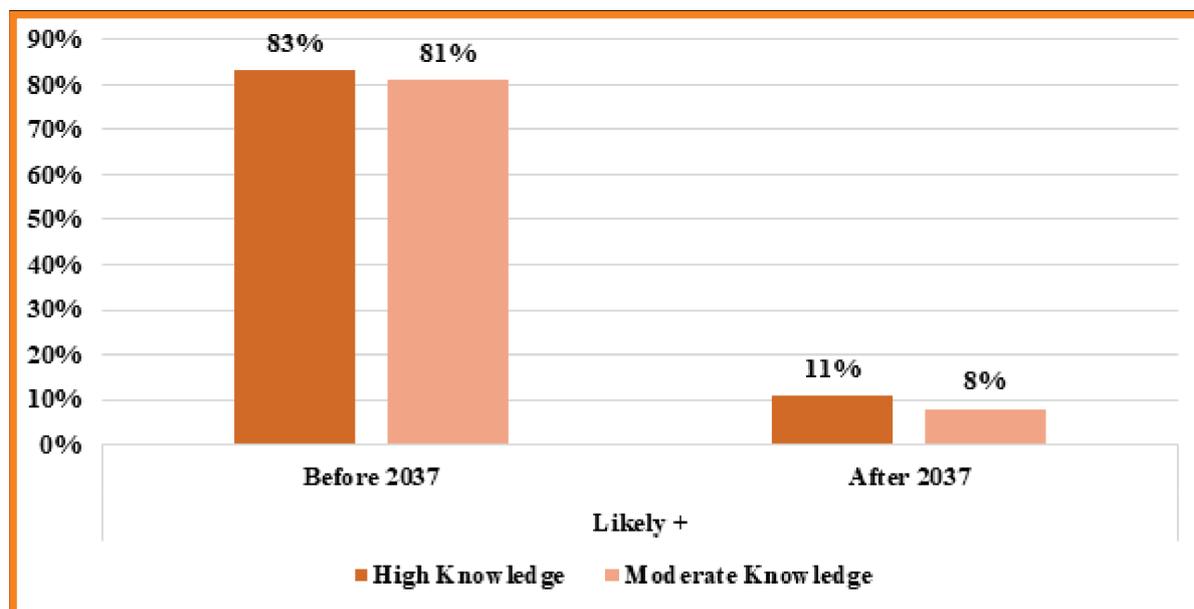


Após o escalonamento industrial e a autorização de órgãos de regulação, entende-se que os LOCs já teriam condições de serem comercializados (CHIN et al., 2007). Como se sabe, uma dada invenção será considerada inovação apenas se chegar ao mercado e obtiver “sucesso” comercial. Ou seja, deverá ser “selecionada” pelo mercado. Isso, em meio a um processo que envolve, entre outros aspectos, melhorias incrementais na tecnologia ao longo do seu ciclo de vida, até que atinja a maturidade e eventualmente seja substituída por outra (OECD, 1992). Nesse sentido, para que os dispositivos LOC sejam considerados uma inovação, deverão obter sucesso comercial. As expectativas são bastante otimistas quanto a esse aspecto. Para 82% dos respondentes (média ponderada), os dispositivos LOC voltados à análises clínicas e testes-diagnóstico alcançarão sucesso comercial em escala global em até vinte anos

(Figura 5.3). Para os demais, esse cenário será observado somente após esse período – nenhum respondente assinalou tratar-se de algo improvável.

Este resultado sugere que, em até vinte anos, a tecnologia LOC deixará de ser uma janela de oportunidade para organizações de pesquisa e desenvolvimento. Uma vez selecionada pelo mercado, admite-se que a tecnologia se encontra em fases mais avançadas do seu ciclo de vida. De forma geral, essa entrada em sistemas tecnológicos mais “maduros” costuma envolver barreiras relativamente altas, especialmente as de conhecimento. Isto, porque, muito do conhecimento científico e tecnológico já estaria apropriado pelas organizações responsáveis pelo desenvolvimento da tecnologia (FREEMAN; SOETE, 1997; PEREZ; SOETE, 1988).

Figura 5.3: Probabilidade dos LOCs obterem sucesso comercial no mundo (n=170 – High=98 – Moderate=72)



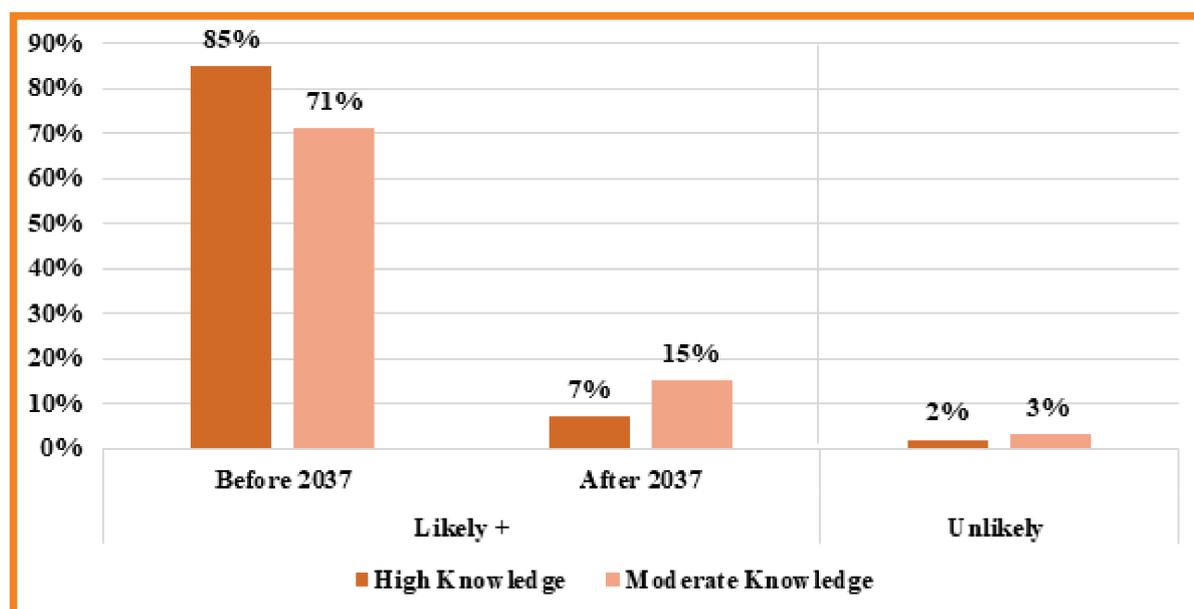
Espera-se que os dispositivos LOC, quando plenamente desenvolvidos, sejam capazes de realizar as mesmas análises de um laboratório tradicional. Porém, de forma mais rápida e barata e com resultados mais confiáveis (RÍOS; ZOUGAGH; AVILA, 2012) – características necessárias para que sejam adotados por sistemas de saúde de países de renda

média e baixa (HOFFMANN et al., 2016; YAGER et al., 2006). Como se pode observar na Figura 5.4, a maior parte dos respondentes considera que os LOCs reunirão essas características em até vinte anos. Os respondentes de alto conhecimento são, porém, mais otimistas com relação à probabilidade de ocorrência dessa afirmação sobre o futuro da tecnologia. Uma

vez que apenas 7% indicou que reuniriam tais características apenas após 2037 e 2% que seria improvável – contra, respectivamente, 15% e 3% dos respondentes de conhecimento moderado. Embora os pesquisadores de conhecimento moderado pareçam, de certa forma, mais céticos, os resultados sugerem

que os LOCs poderão se tornar uma alternativa às análises e diagnósticos atualmente realizadas no âmbito dos laboratórios. Como as categorias “Unknown” e “Somewhat Likely” foram desconsideradas, a soma dos percentuais entre “Likely+” e “Unlikely” pode não ser igual a 100%.

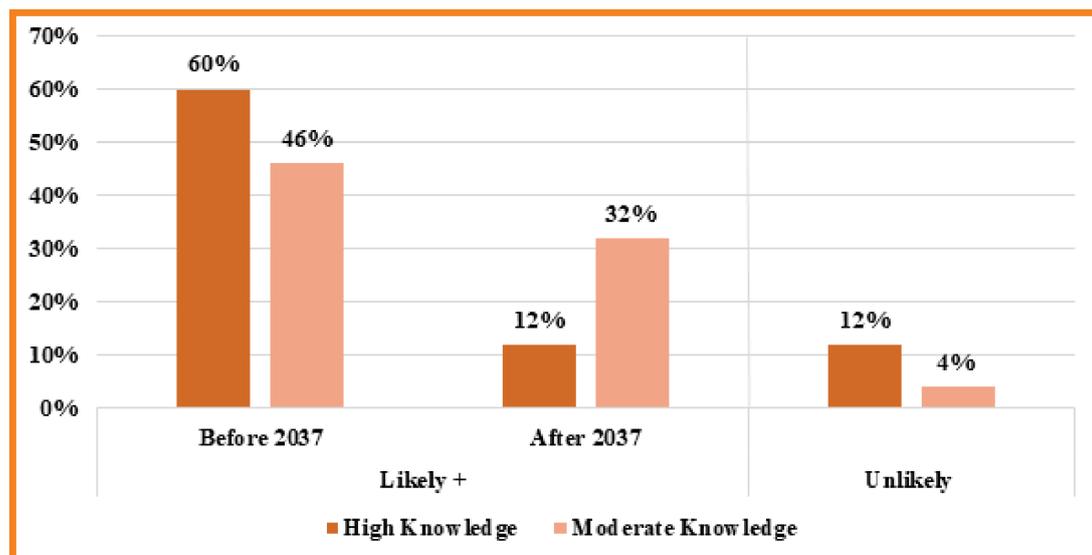
Figura 5.4: Probabilidade dos LOCs realizarem processos, atualmente realizados em laboratórios convencionais, porém de forma mais barata, rápida e com resultados mais robustos (n=170 – High=98 – Moderate=72)



Outro desafio que envolve os dispositivos LOC é a integração de todas as etapas de uma análise laboratorial dentro de um único chip, tal como admitido pelo conceito de  $\mu$ TAS. Quanto maior o número de processos realizados em um chip, maior o número de circuitos e conexões elétricas necessárias, o que aumenta a complexidade dos LOCs e o risco de falhas (TRIETSCH; HANKE-MEIER; VAN DER LINDEN, 2011). A probabilidade dos dispositivos LOC integrarem a totalidade dos processos laboratoriais é apresentada na Figura 5.5. Para 9% dos respondentes (média ponderada), esse é um caso improvável. A grande

maioria, porém, espera que dispositivos  $\mu$ TAS sejam factíveis no futuro. Há, contudo, maior divergência quanto ao período de ocorrência. Para 54% (média ponderada), os dispositivos  $\mu$ TAS serão realidade em até vinte anos. Os respondentes de conhecimento moderado mostraram-se, de certa forma, mais céticos. Para 32% deles, um dispositivo  $\mu$ TAS somente seria viável após vinte anos. A maior variabilidade de respostas – mas, especialmente, os percentuais de “Unlikely” e “Likely+” após 2037 – sugere que a obtenção de um  $\mu$ TAS coloca-se como um dos grandes desafios científicos e tecnológicos à pesquisa em LOC.

Figura 5.5: Probabilidade dos LOCs integrarem todas as etapas de uma análise laboratorial (Micro Total Analysis Systems –  $\mu$ TAS) (n=170 – High=98 – Moderate=72)



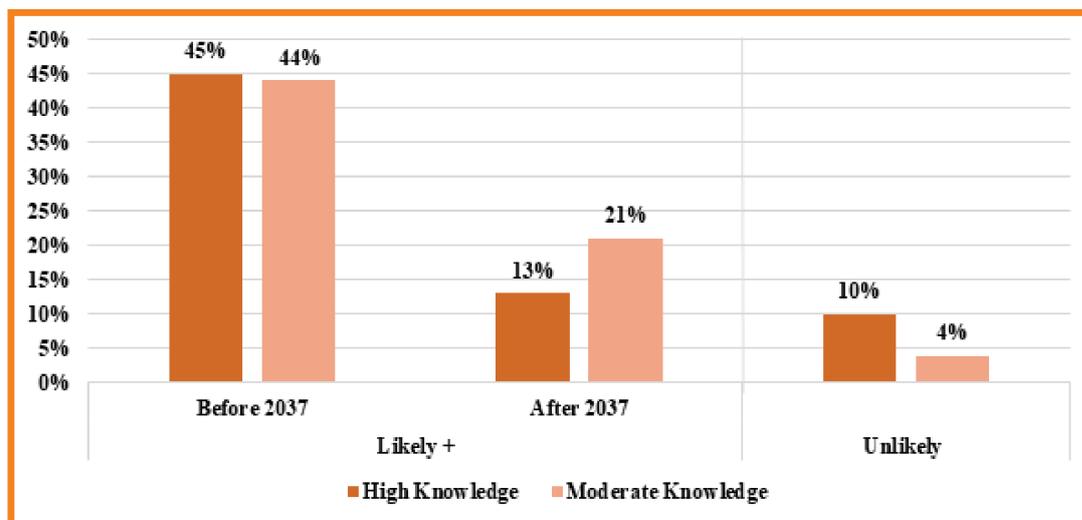
Os resultados apresentados até o momento confirmam aspectos relacionados a várias das características esperadas dos dispositivos LOC, apontadas pela literatura científica como, e.g., a realização de diversas análises simultaneamente (e até mesmo a integração de todos os processos laboratoriais), a redução dos tempos de análise e diagnóstico e do volume de amostras e reagentes, assim como o aumento da confiabilidade dos resultados (CASQUILLAS; HOUSSIN, 2016a; GEBAEUR; MUEHLAN; HOFFMANN, 2015; GUPTA et al., 2016; MENEGATTI et al., 2013). Tais características sugerem que esses chips, quando amplamente disponíveis no mercado, poderão impactar os laboratórios tradicionais, causando, entre outras coisas, mudanças em suas rotinas (RÍOS; ZOUGAGH; AVILA, 2012). Sugerem, ainda, que os LOCs possam tanto tornar-se concorrentes como serem apropriados pelos laboratórios, complementando rotinas estabelecidas. A última possibilidade citada é mais conhecida como “*chip-on-a-lab*” (JUNG et al., 2015).

Pesquisas recentes têm procurado desenvolver chips que miniaturizam tecidos e órgãos do corpo humano – conhecidos como “*organ-on-a-chip*”. No futuro, espera-se que esses chips possam, e.g., substituir testes com animais de laboratório (VAKILIAN; YEOP MAJLIS; MOUSAVI, 2015; VLADISAVLJEVIC et al., 2013). O que daria margem a mudanças

nas rotinas da pesquisa realizadas em laboratórios, mas, sobretudo, na estrutura das organizações de pesquisa e desenvolvimento.

Assim, os respondentes foram provocados a indicar as suas expectativas quanto à probabilidade dos dispositivos LOC mudarem radicalmente a estrutura organizacional, rotinas e tamanho dos laboratórios. A Figura 5.6 apresenta os resultados. Embora a maior parte dos respondentes espere que tais dispositivos promovam mudanças radicais nos laboratórios, menos de 50% considera que isso seja provável nos próximos vinte anos. Ademais, 7,5% dos respondentes (média ponderada) acredita tratar-se de um cenário improvável – essa questão foi, também, a que retornou o maior percentual de respostas “*Somewhat Likely*”. De forma geral, esses resultados sugerem haver maior incerteza quanto aos LOCs promoverem mudanças radicais na estrutura, rotinas e tamanho dos laboratórios. Talvez tais resultados estejam relacionados ao fato de que LOCs são ainda uma tecnologia emergente. Como dito, atualmente muito do que se conhece sobre essa tecnologia refere-se a resultados de pesquisa de bancada. Em grande parte, os dispositivos são ainda provas de conceito. Desse modo, ainda há que se percorrer um longo caminho para que esses dispositivos possam promover maiores mudanças, seja na estrutura organizacional, rotinas ou tamanho dos laboratórios.

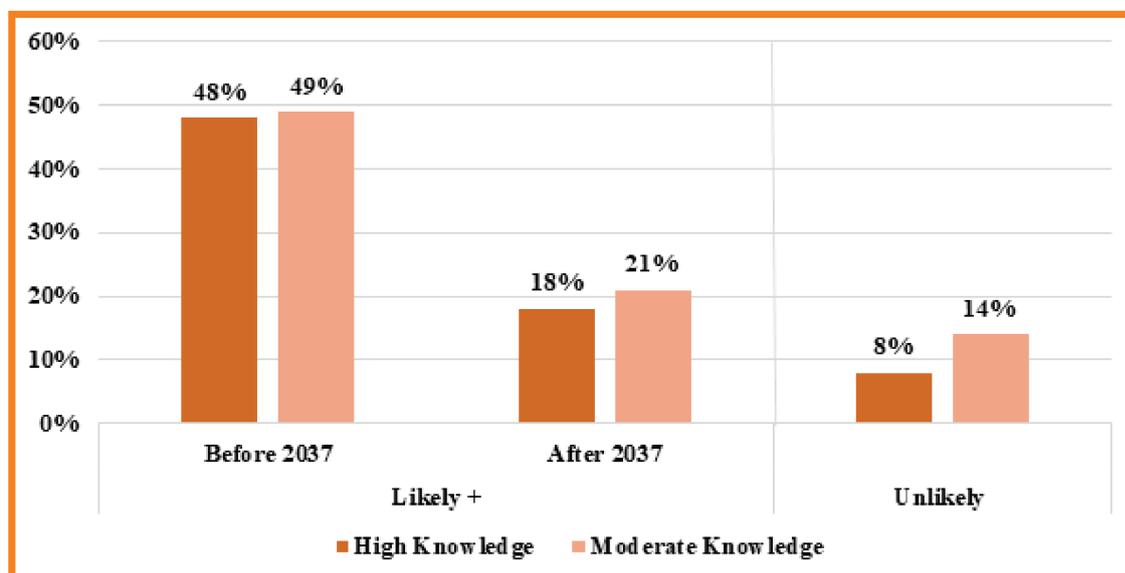
Figura 5.6: Probabilidade dos LOCs mudarem radicalmente a estrutura organizacional, rotinas e tamanho dos laboratórios (n=170 – High=98 – Moderate=72)



A literatura especializada sugere também a possibilidade dos dispositivos LOC substituírem os laboratórios convencionais. Assim, passando de um modelo baseado no laboratório para outro não laboratorial (FIGEYS; PINTO, 2000). As probabilidades desses dispositivos mudarem radicalmente o mercado de análises clínicas e testes-diagnóstico são apresentadas na Figura 5.7. Para aproximadamente 50% dos respondentes (de ambos os níveis de conhecimento), LOCs promoverão uma mudança para um

modelo que prescinde dos laboratórios em até vinte anos. Para 11% (média ponderada), contudo, essa transição é improvável. E para 19% (média ponderada) esse é um cenário provável apenas após 2037. Essa maior variabilidade de respostas reflete, de certa forma, incertezas quanto à possibilidade de transição entre esses dois modelos. A substituição do modelo laboratorial dependeria, portanto, da conjunção de diversas variáveis relevantes, como, e.g., a ampla comercialização de dispositivos  $\mu$ TAS.

Figura 5.7: Probabilidade dos LOCs modificarem radicalmente o mercado de análises clínicas e testes-diagnóstico, passando de um modelo baseado no laboratório para outro não laboratorial (n=168 – High=97 – Moderate=71)

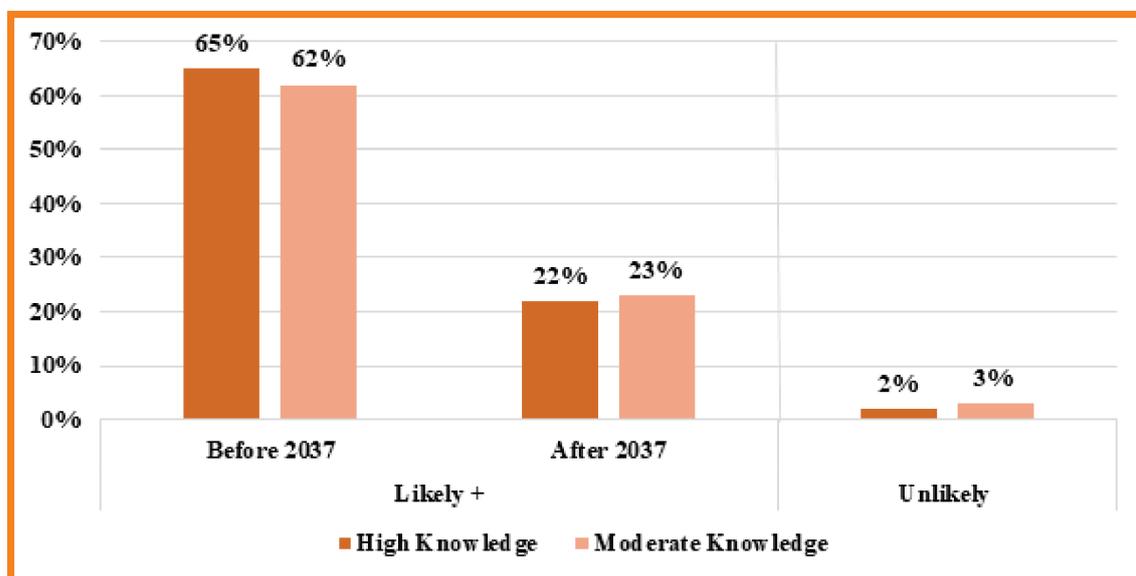


Independentemente da tecnologia LOC levar a mudanças radicais nos laboratórios ou, no limite, à substituição do modelo laboratorial, uma das suas possibilidades mais interessantes reside no desenvolvimento de dispositivos point-of-care de baixo custo. Isso, especialmente para países de renda baixa e média (YAGER et al., 2006) e/ou com histórico de epidemias envolvendo doenças tropicais negligenciadas (GEBAEUR; MUEHLAN; HOFFMANN, 2015). Contudo, para que LOCs point-of-care viabilizem-se como alternativa aos exames laboratoriais, os preços de tais dispositivos (vis-à-vis os laboratoriais) devem ser significativamente mais baixos. Do contrário, provavelmente não serão amplamente adotados por seguros privados ou sistemas públicos de saúde (KRAFT et al., 2011).

A Figura 5.8 mostra que 64% dos respondentes (média ponderada) espera que, em até vinte anos,

LOCs proverão soluções point-of-care de baixo custo, aumentando o acesso a serviços de saúde em países em desenvolvimento. Espera-se que os LOCs possam oferecer aos pacientes desses países um diagnóstico rápido e confiável, permitindo assim que o tratamento seja iniciado imediatamente. Essa característica point-of-care atribuída à tecnologia seria particularmente relevante para o diagnóstico de pacientes que residem em áreas remotas ou de difícil acesso (RÍOS; ZOUGAGH; AVILA, 2012). Além da esperada redução dos custos envolvidos nos exames clínicos e diagnósticos de doenças, espera-se que essa tecnologia possa ampliar o acesso a serviços de saúde das populações que residem em áreas onde frequentemente não estão disponíveis clínicas, laboratórios ou hospitais (MENEGATTI et al., 2013). De forma geral, acredita-se que países de renda baixa e média tornar-se-ão um grande mercado consumidor desses dispositivos (FROST & SULLIVAN, 2009).

Figura 5.8: Probabilidade dos LOCs entregarem soluções point-of-care de baixo custo, aumentando o acesso a serviços de saúde em países em desenvolvimento (n=168 – High=97 – Moderate=71)



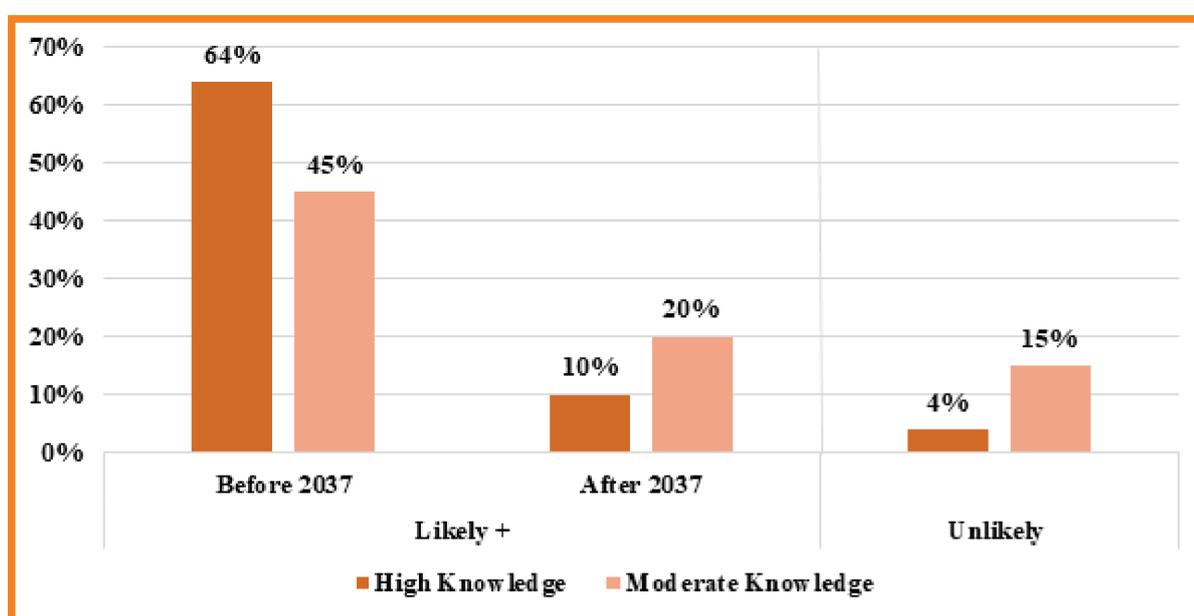
Para que os LOCs sejam considerados dispositivos point-of-care, além do baixo custo, é necessário que possam ser utilizados por pessoas com pouco treinamento (CASQUILLAS; HOUSSIN, 2016a). A facilidade de uso permitiria, entre outras coisas, a manipulação dos dispositivos por profissionais de saúde

ou pelos próprios pacientes (YAGER et al., 2006). A Figura 5.9 apresenta a expectativa dos pesquisadores sobre a probabilidade dos LOCs serem utilizados por pessoas com pouco treinamento. De todas as questões, essa é a que apresenta a maior diferença entre as respostas dos dois níveis de conhecimento. No

entanto, de forma geral, os respondentes de conhecimento moderado aparentam ser mais pessimistas com relação a essa possibilidade – 15% deles consideram tratar-se de um cenário improvável e 20% que somente se verificará após 2037. Porém, considerando-se a média ponderada de respostas dos dois níveis de conhecimento, observa-se que 70% esperam que LOCs sejam manipulados por pessoas

com pouco treinamento e 56% acreditam que isso seja factível em até vinte anos. De certa forma, os resultados sugerem a possibilidade de que LOCs sejam disponibilizados também como dispositivos para autoteste – assemelhados, e.g., aos testes de glicose e de gravidez, mas com tecnologia avançada que permitiria o diagnóstico de doenças complexas (YAGER et al., 2006).

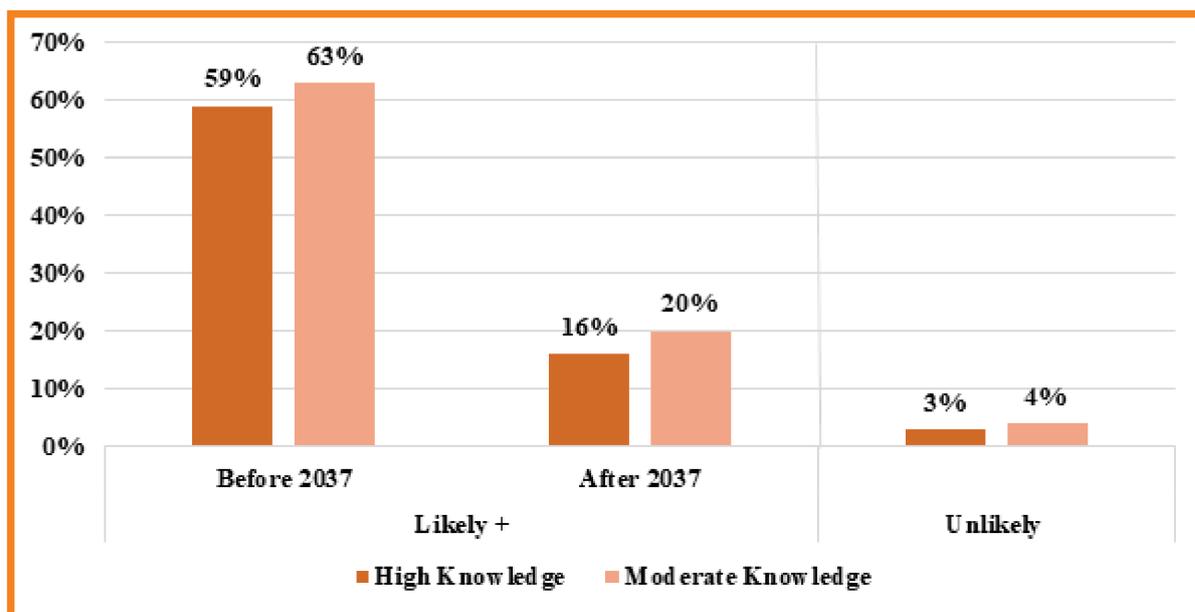
Figura 5.9: Probabilidade dos LOCs serem utilizados por pessoas com pouco treinamento (n=168 – High=97 – Moderate=71)



A utilização de LOCs por pessoas com pouco treinamento traz consigo outras possibilidades, como a de se prescindir de laboratórios e hospitais para a obtenção de diagnósticos (CASQUILLAS; HOUSSIN, 2016a). No futuro, espera-se ainda que esses dispositivos sejam capazes de realizar monitoramento em tempo real da saúde dos pacientes, transmitindo automaticamente os resultados para, e.g., o celular (MARTIN et al., 2017). Essas qualidades atribuídas aos LOCs sugerem que o diagnóstico de patologias poderá ser conhecido antes mesmo dos pacientes apresentarem sintomas clínicos, possibilitando que o tratamento seja iniciado precocemente (KRAFT et

al., 2011). A Figura 5.10 apresenta a probabilidade dos LOCs permitirem o monitoramento em tempo real da saúde de pacientes fora de hospitais, consultórios médicos e laboratórios. A maior parte dos respondentes considera esse um cenário provável, sendo que para 61% (média ponderada) ele deverá realizar-se em até vinte anos. Caso essas expectativas sejam confirmadas, provavelmente veremos esses dispositivos sendo integrados ao cotidiano das pessoas – por exemplo, para realizar o controle dos níveis de glicose e de ácido láctico no organismo dos pacientes (MARTIN et al., 2017)

Figura 5.10: Probabilidade dos LOCs permitirem o monitoramento em tempo real da saúde de pacientes fora de hospitais, de consultórios médicos e de laboratórios tradicionais (n=167 – High=97 – Moderate=70)



Paras as questões seguintes, além do agrupamento das respostas “Likely” e “Highly Likely”, na categoria denominada “Likely+” (tal qual nas questões anteriores), também foi realizado um agrupamento das respostas “Not Applied” e “Unlikely”, reunidas em uma nova categoria denominada “Unlikely+”. Essa nova categoria reúne as respostas relativas às menores probabilidades do uso de materiais e técnicas de microfabricação para a produção de LOCs. Apenas a categoria “Somewhat Likely” foi desconsiderada da análise.

Silício, polímeros, vidro, papel, cerâmica e hidrogel são materiais frequentemente utilizados no desenvolvimento de dispositivos LOC. A aplicação de um determinado material varia, contudo, de acordo com a aplicação dada ao dispositivo (IANNONE, 2014). O papel, por exemplo, por ser extremamente barato, seria ideal para chips de diagnóstico de doenças infecciosas e parasitárias, cuja maior incidência acontece em países de renda média e baixa. No entanto, chips de papel possuem propriedades mecânicas limitadas, de modo que esse material pode não ser o mais adequado para a realização de diagnósticos que demandam maior complexidade (CASQUILLAS; HOUSIN, 2016a). Além disso, não necessariamente um material que, no âmbito da pesquisa, adequa-se bem

a uma prova de conceito, atenderá requisitos industriais para a produção de dispositivos LOC em larga escala (IANNONE, 2014).

A Figura 5.11 apresenta os materiais considerados mais prováveis para a produção industrial de LOCs para exames de rotina e diagnóstico de doenças infecciosas e parasitárias e de crônicas não transmissíveis. Talvez devido à complexidade envolvida nessa avaliação, 30% e 39% dos respondentes de alto e moderado conhecimento, respectivamente, optaram por não responder tal questão. De forma geral, pode-se observar certa convergência entre as respostas dos dois grupos de conhecimento. Para as três aplicações, a maior parte dos pesquisadores espera que polímero seja o material que mais provavelmente atenderá aos requisitos industriais para a produção em larga escala: 72,4% deles considerando a produção de LOCs para diagnóstico de doenças infecciosas e parasitárias, 67,4% para crônicas não transmissíveis e 64,5% para exames de rotina (médias ponderadas considerando as respostas dos dois níveis de conhecimento).

No início da pesquisa em LOC, os pesquisadores se apropriaram dos conhecimentos da microeletrônica na tentativa de reproduzir a miniaturização

realizada nos computadores para os laboratórios. Como o silício era o material mais utilizado nos chips de informática, o mesmo foi adotado para os LOCs (FIGEYS; PINTO, 2000; TALARY; BURT; PETHIG, 1998). Com o tempo, observou-se que a opacidade do material dificultava a reprodução de processos dependentes da detecção por fluorescência – como o PCR em tempo real. Esse aspecto, somado ao seu alto custo, fez com que o silício fosse progressivamente sendo substituído por outros materiais. Os polímeros, por outro lado, reúnem características que facilitam a prototipagem – como transparência e flexibilidade – e são mais baratos e de mais fácil escalonamento industrial que o silício (CASQUILLAS; HOUSSIN, 2016a). Ainda assim, 37% dos respondentes consideram o silício um material provável para o uso nas três aplicações (média ponderada considerando as respostas dos dois níveis de conhecimento e as três aplicações).

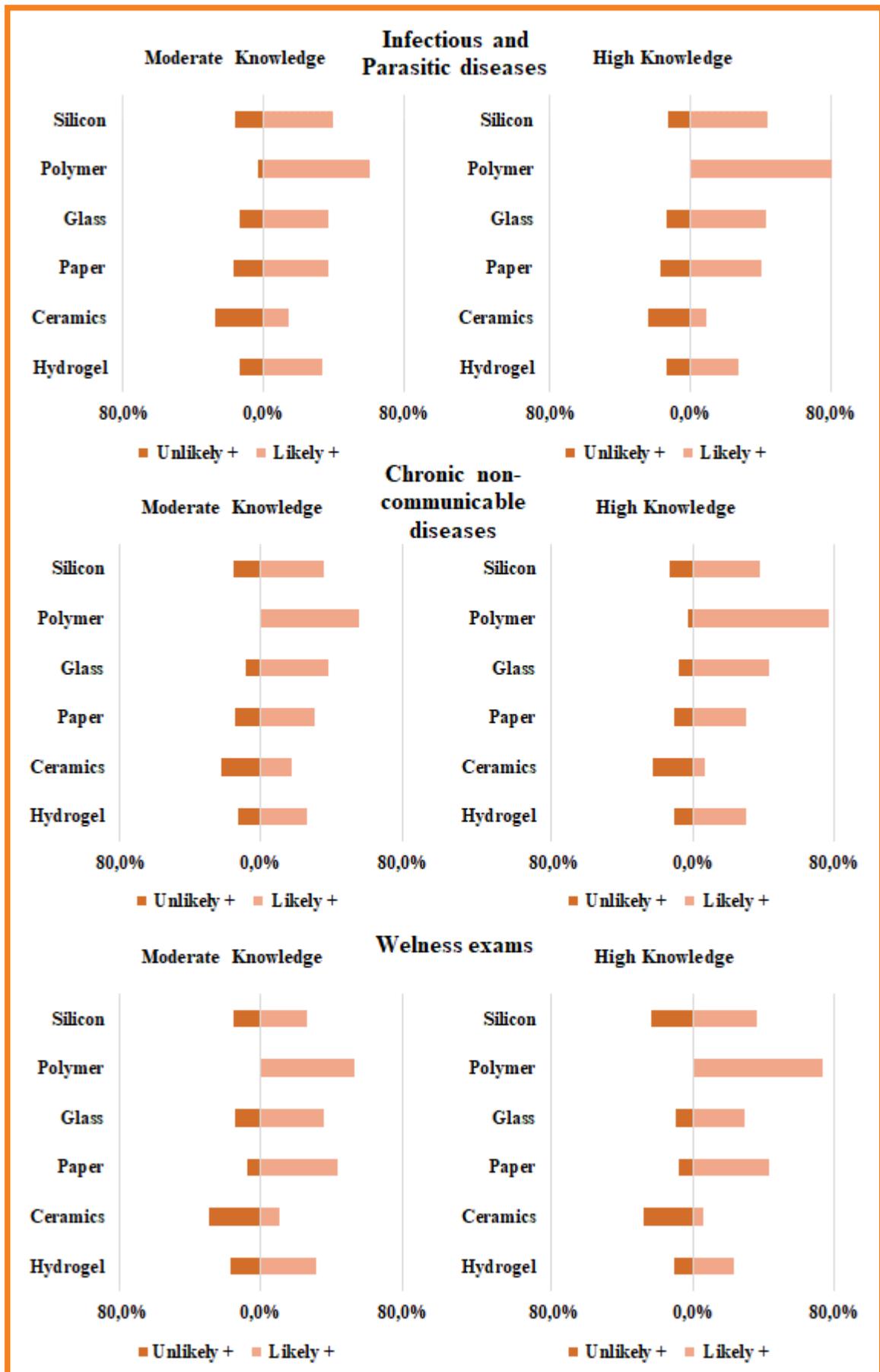
Os pesquisadores acreditam que, dentre os materiais, cerâmica é aquele com menor probabilidade de uso. Apesar de reunir vantagens, como baixo custo e propriedades elétricas e mecânicas adequadas, o seu uso em LOCs depende de uma modificação orgânica, ainda em desenvolvimento, para dar transparência ao material (NGE; ROGERS; WOOLLEY, 2013).

Para o diagnóstico de doenças infecciosas e parasitárias, o silício foi considerado o segundo material

mais provável para utilização na indústria – apresentou, porém, porcentagens próximas as do vidro e do papel. Já o vidro foi apontado como o segundo material com maior probabilidade de utilização em chips para doenças crônicas não transmissíveis e o papel como o segundo mais provável para exames de rotina. Como sabido, após o silício, o vidro foi o material mais frequentemente utilizado no desenvolvimento de chips microfluídicos. Isso, por tratar-se de um material transparente, quimicamente estável e passível de escalonamento industrial. Porém, a sua manipulação demanda ambientes controlados (clean room), o que aumenta o seu custo de produção (REN; ZHOU; WU, 2013). Por sua vez, o papel é o material que apresenta o menor custo de produção. Todavia, devido às suas propriedades mecânicas limitadas, pode ser empregado apenas em aplicações mais simples (NGE; ROGERS; WOOLLEY, 2013).

Em todas as aplicações, o hidrogel figura apenas como o quarto material mais provável para a produção industrial de dispositivos LOC. No entanto, a porcentagem de respondentes que o consideram provável é sempre maior do que a porcentagem dos que acreditam tratar-se de um material improvável. Dentre as opções de materiais abordadas neste survey, hidrogel é, porém, uma das mais frequentemente utilizadas em pesquisas de alta complexidade, como as que envolvem cultura de células de tecido em 3D – caso do organ-on-a-chip (REN; ZHOU; WU, 2013).

Figura 5.11: Probabilidade do uso de materiais para a produção de LOCs para doenças infecciosas e parasitárias, doenças crônicas não transmissíveis e para exames de rotina



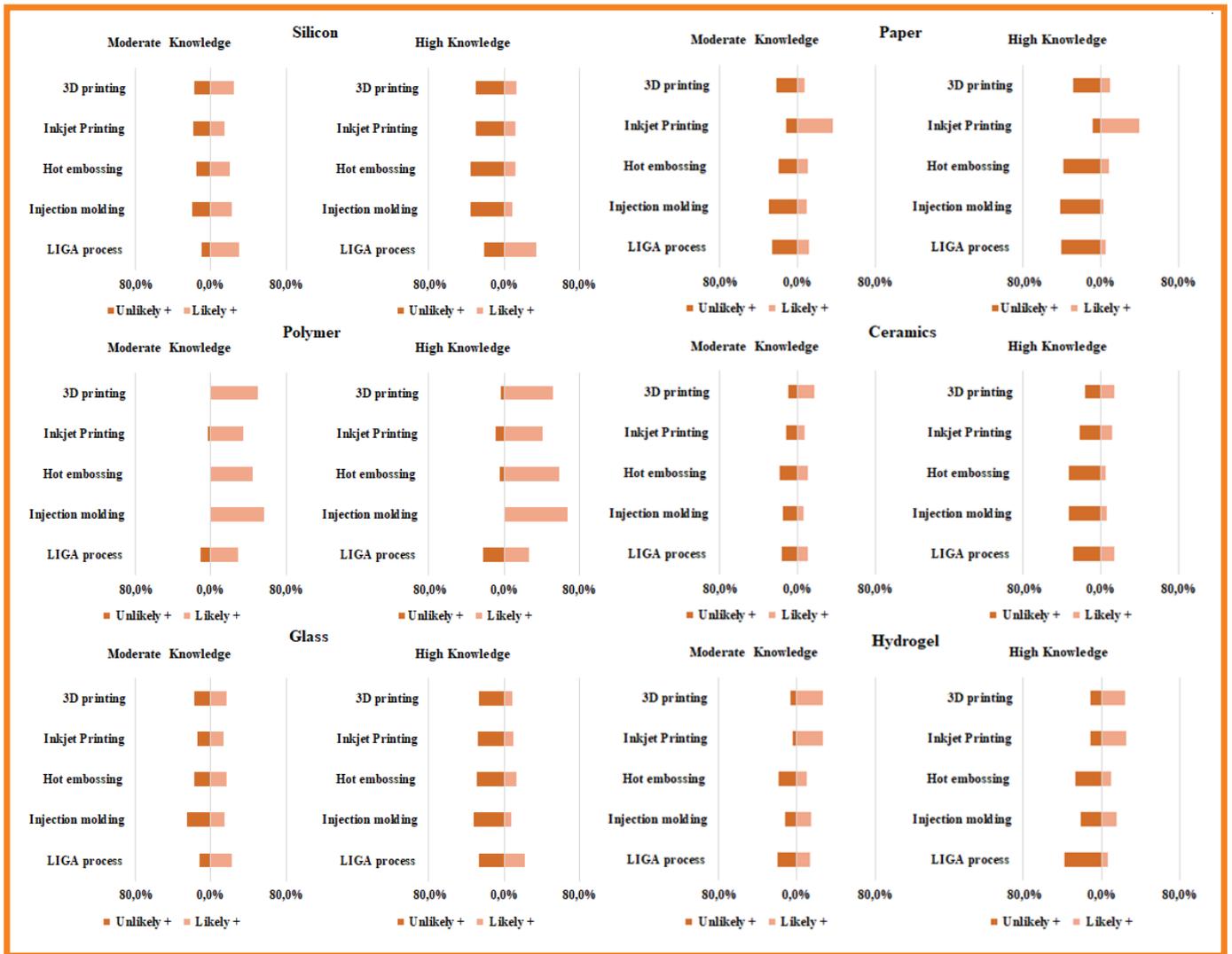
Como se sabe, a utilização de uma determinada técnica de microfabricação depende, em boa parte, do tipo de material empregado na produção dos chips (CASQUILLAS; HOUSSIN, 2016a; IANNONE, 2014). Além dos materiais, a literatura consultada permitiu a identificação de uma variedade de processos de microfabricação empregados na produção de LOCs. São eles: *LIGA process*, *injection molding*, *hot embossing*, *inkjet printing* e *3D printing*. Assim, a última questão deste *survey* solicitou aos respondentes que informassem os processos de microfabricação mais prováveis para a produção em larga escala de LOCs para análises clínicas e diagnóstico. Isso, indicando, ao mesmo tempo, quais seriam os materiais mais adequados para cada processo de microfabricação. A Figura 5.12 apresenta os resultados. De todas, essa foi a questão com o menor número de respondentes – talvez devido ao alto grau de complexidade e natureza estritamente técnica. Para a fabricação de LOCs de silício, *LIGA process* foi o processo de microfabricação considerado mais provável. Tal processo combina técnicas de litografia, galvanoplastia e moldagem, e é utilizado também na produção de moldes para chips de polímeros (IANNONE, 2014).

No caso dos polímeros, de forma geral, todas as técnicas foram apontadas como prováveis. Porém, *injection molding* foi a que obteve maior destaque. De forma simplificada, esse processo consiste em derreter o material, que normalmente é um polímero, e injetá-lo em um molde fechado que depois é resfriado (AHN et al., 2004). Os processos de moldagem com compressão (*hot embossing*) e *3D printing* também foram bem avaliados. A moldagem com compressão

é similar à moldagem por injeção, porém tem custo mais baixo e boa capacidade de replicação em objetos menores (IANNONE, 2014). A impressão 3D, por sua vez, possui grande potencial para a produção de LOCs de polímero. Esse processo depende, contudo, do desenvolvimento de equipamentos capazes de imprimir em escala micro. Embora não estejam disponíveis no mercado, equipamentos como esse já são encontrados em laboratórios de pesquisa (GONG et al., 2017).

Na Figura 5.12 também é possível observar que nenhuma técnica obteve probabilidade alta para aplicação em LOCs de vidro. De modo geral, os respondentes consideraram o vidro um material improvável para quaisquer dos processos de microfabricação relacionados nesse *survey*. Para o papel, segundo os pesquisadores, a técnica com maiores chances de aplicação é a impressão por jato de tinta, que realiza a impressão de microcanais no papel. Essa é uma técnica de baixíssimo custo, mas que apresenta certa limitação para lidar com escalas abaixo de 50 $\mu$ m (IANNONE, 2014). Para o hidrogel, os respondentes consideraram que provavelmente não serão aplicáveis os processos de *LIGA*, moldagem por injeção e por compressão. As expectativas mais favoráveis apontam para a impressão por jato de tinta e para a impressão 3D. Acredita-se que a utilização da impressão 3D para a produção de LOCs com hidrogel deverá aumentar com o progresso da impressão de culturas de células humanas em 3D (HO et al., 2015), uma vez que o hidrogel é o material mais adequado para o encapsulamento de células em 3D (REN; ZHOU; WU, 2013).

Figura 5.12: Probabilidade do uso de técnicas de microfabricação com os materiais selecionados



## 6- COMPETÊNCIAS CIENTÍFICAS E TECNOLÓGICAS RELACIONADAS AO LAB-ON-A-CHIP NA FIOCRUZ

*Bernardo Cabral  
Luiza Braga  
Kamaiaji Castor  
Fabio Batista Mota*

### 6.1- Apresentação

Esta seção apresenta os principais resultados do estudo exploratório de identificação de competências tecnológicas relacionadas ao LOC na Fiocruz<sup>22</sup>. Essas competências abrangem a microfluídica, a nanotecnologia, os biossensores e a biologia molecular. Para tanto, foram realizadas entrevistas semiestruturadas e estruturadas com pesquisadores de 12 laboratórios da Fiocruz, cujos resultados foram analisados utilizando-se estatística descritiva e análise de redes sociais. Ao identificar na Fiocruz competências e redes de colaboração em pesquisa relacionadas a campos relevantes ao desenvolvimento da tecnologia LOC, espera-se que os resultados deste estudo possam contribuir com a tomada de decisão e o planejamento de ações eventualmente voltadas à apropriação dessa tecnologia por essa organização.

### 6.2- Método

Entre março e julho de 2017, foram realizadas duas etapas de entrevistas. A primeira foi realizada junto aos gestores e pesquisadores da Fiocruz

considerados detentores de amplo conhecimento sobre as atividades de P&D e produção industrial realizadas na organização. Teve por objetivo identificar pesquisadores e laboratórios de pesquisa da Fiocruz que reunissem competências em pelo menos um dos quatro grandes campos de pesquisa relacionados à tecnologia LOC<sup>23</sup>. São eles: microfluídica, nanotecnologia, biossensores e biologia molecular. Foram realizadas sete entrevistas semiestruturadas e identificados 15 pesquisadores.

A segunda etapa teve por objetivo principal identificar competências tecnológicas existentes nos laboratórios vinculados aos pesquisadores identificados, relacionadas àqueles quatro campos de pesquisa. Utilizando-se a técnica conhecida como snowball (e.g. ATKINSON; FLINT, 2001), os pesquisadores foram convidados a indicar outros nomes para participação na pesquisa. Ao todo, foram realizadas 17 entrevistas, em 12 laboratórios. Nessa etapa, a unidade de análise é o laboratório de pesquisa. Assim, as respostas coletadas referem-se às competências existentes no laboratório. O Quadro 6.1 informa a relação de laboratórios participantes e suas respectivas unidades técnico-científicas.

<sup>22</sup> Refere-se à etapa 2 do estudo de Foresight em lab-on-a-chip (CABRAL et al., 2017).

<sup>23</sup> Neste estudo, nos referimos a competências relacionadas à tecnologia LOC. Não quer dizer, contudo, que são competências em LOC.

Quadro 6.1: Laboratórios entrevistados e respectivas unidades técnico-científicas

Nome do Laboratório	Número de entrevistados	Nome da Unidade
Laboratório de Genômica Funcional	5	ICC-IBMP <sup>24</sup>
Laboratório de Biologia Molecular de Doenças Endêmicas	2	IOC <sup>25</sup>
Laboratório de Genômica Funcional e Bioinformática	1	IOC
Laboratório de Proteômica e Engenharia de Proteínas	1	ICC
Laboratório de Hanseníase	1	IOC
Laboratório de Bioquímica de Proteínas e Peptídeos	1	IOC
Laboratório de Sistemas Farmacêuticos Avançados	1	Farmanguinhos
Departamento de Reativos	1	Bio-Manguinhos
Laboratório de Tecnologia Recombinante	1	Bio-Manguinhos
Laboratório de Patologia e BioIntervenção	1	IGM <sup>26</sup>
Laboratório de Hematologia, Genética e Biologia Computacional	1	IGM
Laboratório de Diagnóstico e Controle de Doenças Infeciosas na Amazônia	1	ILMD <sup>27</sup>

Os pesquisadores foram chamados a responder dois blocos de perguntas. O primeiro voltado à identificação de competências tecnológicas relacionadas aos dispositivos LOCs existentes nos laboratórios e do seu grau de apropriação (competências detidas), bem como àquelas que precisariam ser incorporadas (novas competências). O segundo bloco voltou-se à identificação das redes de colaboração em pesquisa nas áreas relacionadas ao LOC (realizadas em 2016).

A análise de redes foi feita com base em duas unidades de referência: pesquisadores e unidades

técnico-científicas da Fiocruz. Foram construídas matrizes adjacentes a partir das informações obtidas nos questionários (parcerias intra e interinstitucional e intensidade da colaboração). Em seguida, as matrizes foram importadas para o software livre *Gephi 0.9.2*, em que as redes de colaboração em pesquisa foram geradas.

A matriz adjacente da rede de pesquisadores considerava os nomes indicados por cada pesquisador  $i$ . O valor da célula  $(i,j)$  da matriz representava o grau de colaboração do ponto de vista do pesquisador  $i$

<sup>24</sup> Instituto Carlos Chagas e Instituto de Biologia Molecular do Paraná

<sup>25</sup> Instituto Oswaldo Cruz

<sup>26</sup> Ao longo do texto o Instituto Gonçalo Moniz será chamado de Fiocruz-BA

<sup>27</sup> Ao longo do texto o Instituto Maria e Leônidas Deane será chamado de Fiocruz-AM

em relação ao pesquisador  $j$ . A ordem  $(i,j)$  importa na medida em que não necessariamente do ponto de vista de  $j$  a colaboração existia com  $i$  ou, caso ela ainda existisse, fosse da mesma intensidade. Assim sendo, a própria estrutura dos dados impõe uma matriz adjacente não simétrica. Portanto, todas as redes são do tipo direta. A matriz adjacente da rede de unidades técnico-científicas da Fiocruz foi feita de maneira análoga.

### 6.3- Resultados

No que tange ao conhecimento específico sobre a tecnologia LOC, observou-se que os pesquisadores entrevistados se dividem entre aqueles: (1) com amplo conhecimento sobre a tecnologia e as competências necessárias para seu desenvolvimento; (2) com conhecimento superficial e desconhecimento daquelas competências; (3) e sem conhecimento sobre LOC. Entretanto, também nessa etapa do estudo, deter conhecimentos específicos em LOC não era condição necessária para participação na pesquisa. Isso, uma vez que o objetivo era identificar competências relacionadas à tecnologia LOC na Fiocruz.

Dentre as competências, 66% dos laboratórios com pesquisadores entrevistados assinalaram que o laboratório de pesquisa ao qual está vinculado detém algum conhecimento em biossensores, 50% em microfluídica, 100% em biologia molecular e 66% em nanotecnologia. A soma desses percentuais não é igual a 100%, uma vez que o respondente pôde assinalar mais de uma competência existente nos mesmos. Todos os 12 laboratórios detêm pelo menos uma competência e 50% deles pelo menos duas competências.

A microfluídica, por exemplo, é uma competência encontrada em seis laboratórios, que são, porém, apenas usuários da tecnologia. Assim, não foram identificados laboratórios atuando em atividades de desenvolvimento tecnológico envolvendo microfluídica. Em biossensores, por sua vez, a atuação dos laboratórios se dá em processos não miniaturizados – embora exista, segundo relatos, margem para atuação em escalas menores. Ainda que menos frequente

nos laboratórios, observou-se certa aproximação entre as atividades de P&D e as competências necessárias para o desenvolvimento da tecnologia LOC como, por exemplo, o desenvolvimento de nanotubos de carbono, pelo Laboratório de Diagnóstico e Controle de Doenças Infecciosas na Amazônia, atualmente em processo de patenteamento pela Fiocruz. Como sabido, nanotubos de carbono são tecnologias passíveis de utilização em projetos voltados ao desenvolvimento de dispositivos LOC (IANNONE, 2014).

As Figuras seguintes apresentam informações, por laboratório, do grau de apropriação de competências tecnológicas nos quatro grandes campos de pesquisa relacionados ao LOC: biologia molecular, nanotecnologia, microfluídica e biossensores. Aqui, o grau de apropriação é a média do grau informado por cada entrevistado de um dado laboratório – considerando uma escala discreta entre zero (nenhuma apropriação) e cinco (apropriação máxima). Importante destacar que os resultados ora apresentados refletem a percepção subjetiva dos entrevistados sobre a apropriação de uma dada competência no laboratório ao qual está vinculado.

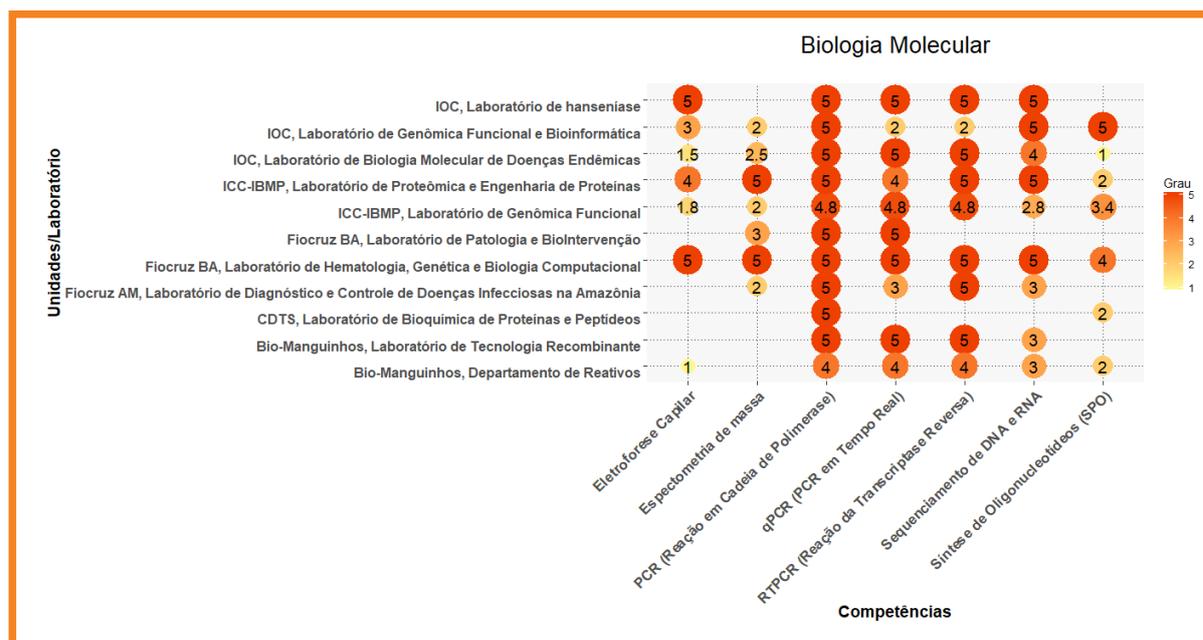
A maior dispersão e as médias mais elevadas entre as competências encontram-se em biologia Molecular, em que todos os laboratórios apresentam grau distinto de zero em pelo menos uma atividade tecnológica (Figura 6.1). Dentro da biologia molecular, PCR, por exemplo, tem grau de apropriação alto em vários laboratórios – variando de 4 a 5. Por outro lado, a área de espectrometria de massa é aquela em que há mais laboratórios com grau de apropriação igual a zero, em conjunto com a eletroforese capilar. A categoria de síntese de oligonucleotídeos também apresenta grau de apropriação distinto entre os laboratórios analisados – apenas o Laboratório de Genômica Funcional e Bioinformática apresentou grau de apropriação máximo.

A biologia molecular, segundo os entrevistados, seria a competência em que a Fiocruz teria maior domínio. Embora a maioria dos entrevistados aponte grau de apropriação alto para as atividades selecionadas,

alguns laboratórios podem ser destacados. O Laboratório de Hematologia, Genética e Biologia Computacional da Fiocruz-BA, por exemplo, possui o maior grau de apropriação possível em todas as atividades selecionadas, exceto em síntese de oligonucleotídeos – ainda que o tenha em grau 4. O Laboratório de

Hanseníase do IOC, embora não possua nenhum grau de apropriação em espectrometria de massa e em oligonucleotídeos, detém grau máximo nas demais competências: eletroforese capilar, PCR, PCR em tempo real, reação de transcriptase reversa e sequenciamento de DNA e RNA.

Figura 6.1: Grau de apropriação de competências em biologia molecular relacionadas ao LOC

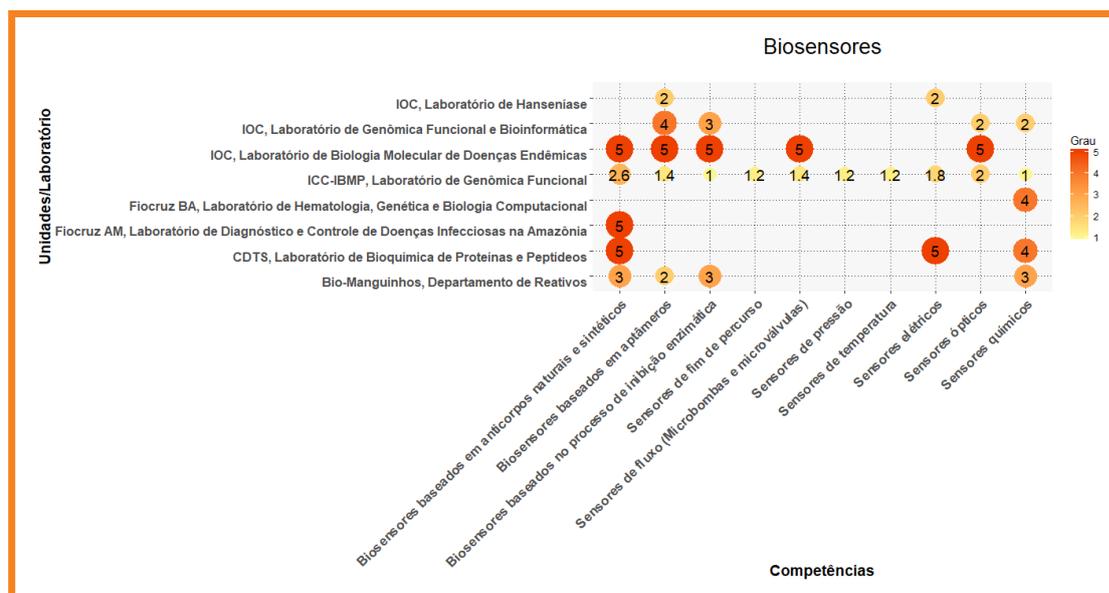


Os biossensores são responsáveis pela tradução das interações bioquímicas em sinais físicos quantificáveis. Assim, são importantes para o processamento dentro do chip, realizando as leituras microscópicas necessárias para a transmissão dos resultados (GIANNITSIS, 2011; GUPTA et al., 2016). Em biossensores, destaque para o Laboratório de Genômica Funcional, do ICC-IBMP (Figura 6.2). Embora apresente médias baixas, é o único laboratório com grau distinto de zero em todas as competências relacionadas aos biossensores, consideradas relevantes para o desenvolvimento da tecnologia LOC.

O Laboratório de Biologia Molecular e Doenças Endêmicas, por exemplo, possui o maior grau possível de apropriação em pelo menos cinco das dez atividades selecionadas: biossensores baseados em anticorpos, biossensores baseados em aptâmeros,

biossensores baseados no processo de inibição enzimática, sensores de fluxo e sensores ópticos. O Laboratório de Bioquímica de Proteínas e Peptídeos do Centro De Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS) apresentou grau de apropriação máximo em biossensores baseados em anticorpos e sensores elétricos. Com grau máximo em biossensores baseados em anticorpos, o Laboratório de Diagnóstico e Controle de Doenças Infecciosas na Amazônia completa o grupo com grau de apropriação máximo em pelo menos uma das competências selecionadas. Inobstante, algumas das principais competências requeridas para o desenvolvimento de dispositivos LOC apresentam grau de apropriação zero ou abaixo de 2. Esse é o caso dos sensores de fim de percurso, pressão e temperatura (IANNONE, 2014). Para essas tecnologias, apenas o Laboratório de Genômica Funcional, do ICC-IBMP, informou deter algum grau de competência.

Figura 6.2: Grau de apropriação de competências em biossensores relacionadas ao LOC

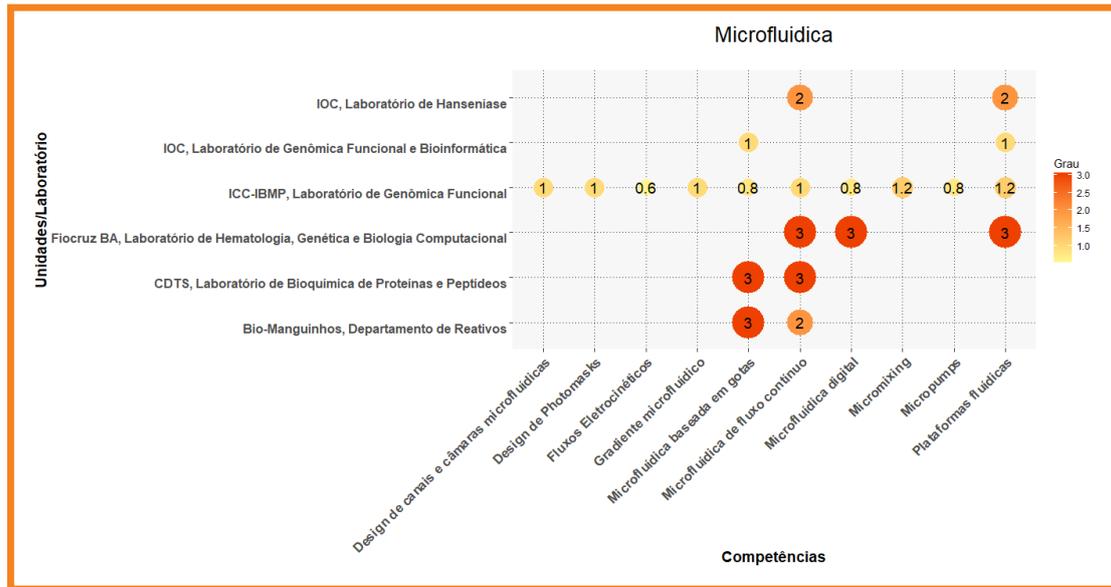


Por ser a área que estuda os sistemas capazes de manipular e processar pequenas quantidades de fluídos, a microfluídica é a principal base para o desenvolvimento dos LOCs. A partir das técnicas de microfluídica são construídos os microcanais necessários para o transporte dos fluídos dentro dos chips (MARK et al., 2010). Ademais, a microfluídica é a ciência que possibilitou a adaptação dos biossensores para uso no nível microscópico, viabilizando, dessa forma, o dispositivo como um todo (NEUZI et al., 2012; VAN DEN BERG; BERGVELD, 2006).

As competências em microfluídica detidas pelos laboratórios que participaram das entrevistas estão apresentadas na Figura 6.3. Ao contrário da biologia molecular, a microfluídica é a competência na qual

os laboratórios apresentam grau zero de apropriação para a maioria das competências relevantes ao desenvolvimento de dispositivos LOC. O laboratório do ICC-IBMP destaca-se mais uma vez por apresentar algum grau de competência em todas as tecnologias microfluídicas – ainda que com grau abaixo de 1,5 em todas elas. Por sua vez, o Laboratório de Hematologia, Genética e Biologia Computacional da Fiocruz-BA apresenta grau de apropriação intermediário em três das atividades tecnológicas selecionadas – microfluídica de fluxo contínuo, microfluídica digital e plataformas fluídicas. O Laboratório de Bioquímica de Proteínas e Peptídeos do CDTS e o Departamento de Reativos de Bio-Manguinhos possuem grau de apropriação intermediário em microfluídica baseada em gotas e em microfluídica de fluxo contínuo.

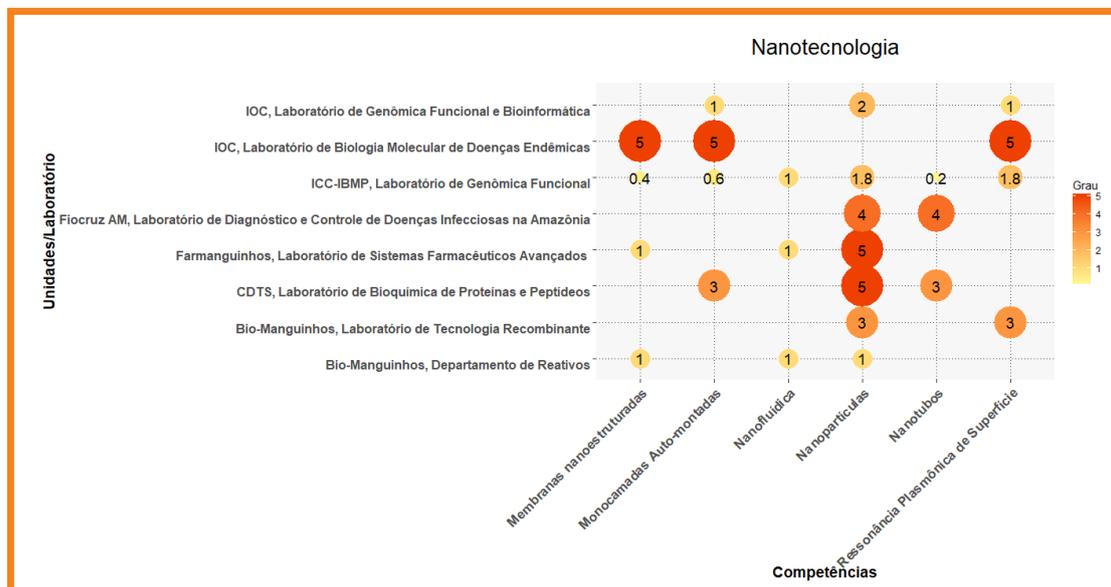
Figura 6.3: Grau de apropriação de competências em microfluídica relacionadas ao LOC



Os resultados encontrados para a competência em nanotecnologia podem ser vistos na Figura 6.4. Nanopartículas é a competência mais frequente entre os laboratórios – apenas o Laboratório de Biologia Molecular e Doenças Endêmicas do IOC não apresenta qualquer grau de competência. Em nanofluídica, por sua vez, somente três laboratórios relataram deter algum grau de competência – embora de grau 1. A nanofluídica é um avanço científico que incorpora interseções entre microfluídica e nanotecnologia. Assim, figura como uma competência-chave para a pesquisa em LOC (IANNONE, 2014).

Como no caso de biossensores e microfluídica, o Laboratório Genômica Funcional do ICC-IBMP destaca-se também em nanotecnologia. Com exceção de nanoimprinting, esse laboratório reúne algum grau de apropriação de competências em todas as tecnologias selecionadas. Isso pode ser explicado, em parte, pela sua atuação no desenvolvimento de testes diagnósticos point-of-care. Destaca-se ainda o Laboratório de Biologia Molecular e Doenças Endêmicas do IOC, que possui grau máximo de apropriação em três áreas tecnológicas: membranas nanoestruturadas, monocamadas automontadas e ressonância plasmônica de superfície.

Figura 6.4: Grau de apropriação de competências em nanotecnologia relacionadas ao LOC

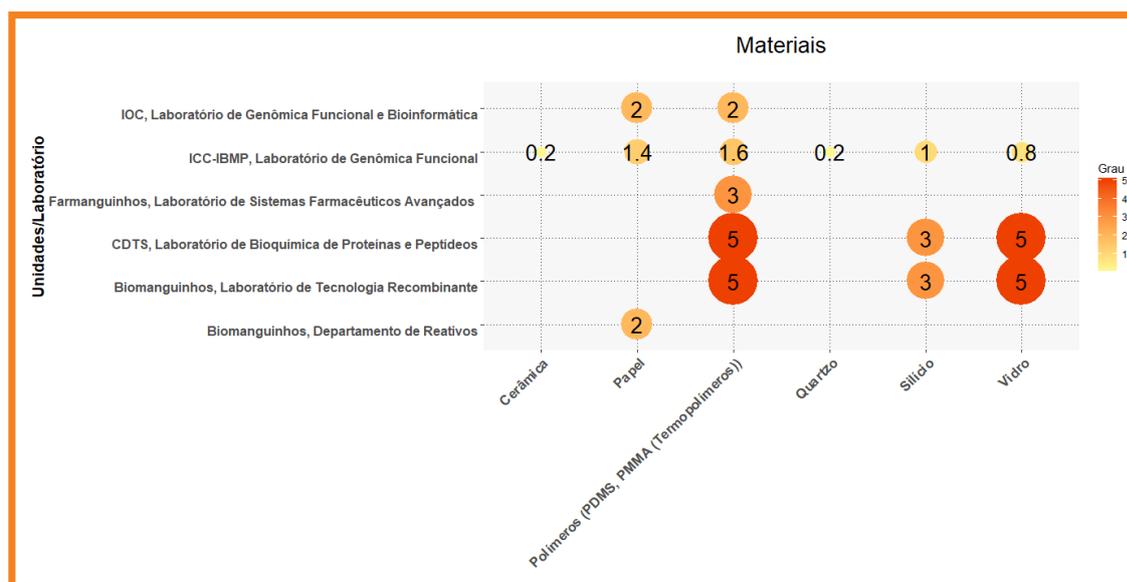


A Figura 6.5 apresenta, por laboratório, o grau de apropriação de competências em materiais relacionadas à tecnologia LOC. Com grau máximo de apropriação, apenas polímeros e vidro. A competência na manipulação desses dois materiais estaria mais fortemente presente no Laboratório de Bioquímica de Proteínas e Peptídeos, do CDTS, e no Laboratório de Tecnologia Recombinante, de Bio-Manguinhos. A competência em polímeros é, contudo, mais frequente entre os laboratórios – apenas o Departamento de Reativos, de Bio-Manguinhos, indicou não deter competências no uso desse material. O Laboratório de Genômica Funcional, do ICC-IBMP, destacou-se por

reunir competências em todos os materiais relacionados neste estudo, embora com grau baixo de apropriação – com médias entre 0,2 (quartzo) e 1,6 (polímeros).

De certa form, a existência dessas competências nos laboratórios é um resultado esperado. Isso, uma vez que polímeros são os materiais dominantes em produção em larga escala e também na pesquisa de bancada relacionada ao LOC. A partir dos anos 2000, chips de forma geral começaram a ser produzidos com polímeros, pois, além de mais baratos, se adequavam melhor à produção em larga escala (CASQUILLAS; HOUSSIN, 2016a).

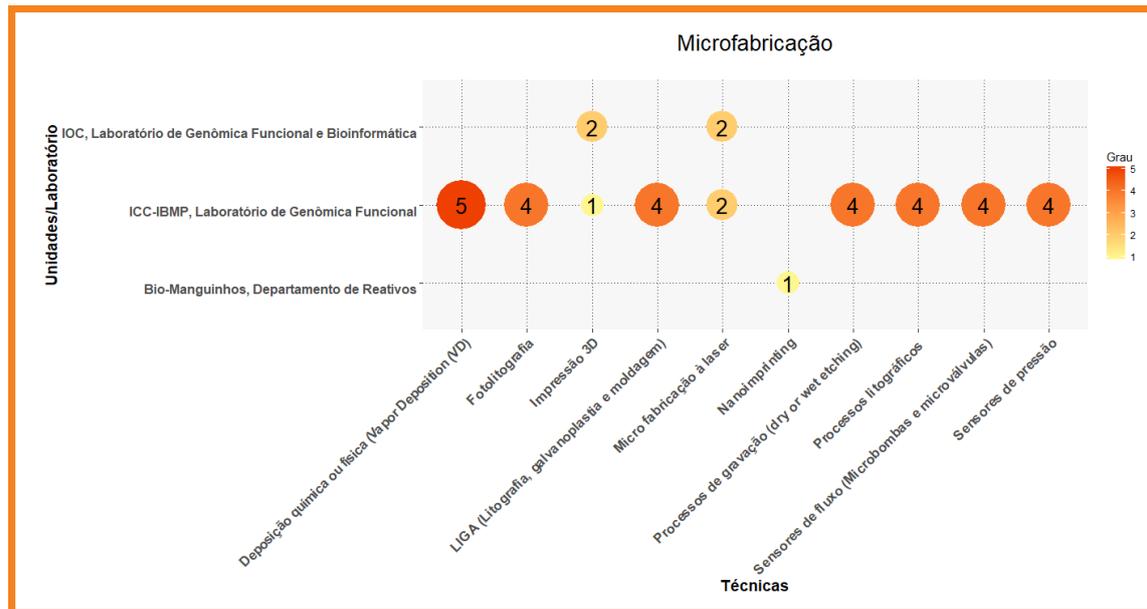
Figura 6.5: Grau de apropriação de competências em materiais relacionadas ao LOC



Com relação à microfabricação, apenas três laboratórios detêm pelo menos uma competência tecnológica (Figura 6.6). Desses, o Laboratório de Genômica Funcional, do ICC-IBMP é o que, mais uma vez, detém competências na maioria das técnicas de microfabricação relacionadas à tecnologia LOC – com grau variando de 1 a 4. Apenas em nanoimprinting esse laboratório informou não deter qualquer competência. A expertise do ICC-IBMP no

desenvolvimento de diferentes produtos de diagnósticos pode explicar, em parte, a variedade de competências em microfabricação e em matérias detidas por ele. O Laboratório de Genômica Funcional e Bioinformática do IOC detém grau 2 de apropriação em impressão 3D e em microfabricação à laser. Nanoimprinting, por sua vez, é uma competência encontrada apenas no Departamento de Reativos de Bio-Manguinhos, embora de grau 1.

Figura 6.6: Grau de apropriação de competências em microfabricação relacionadas ao LOC

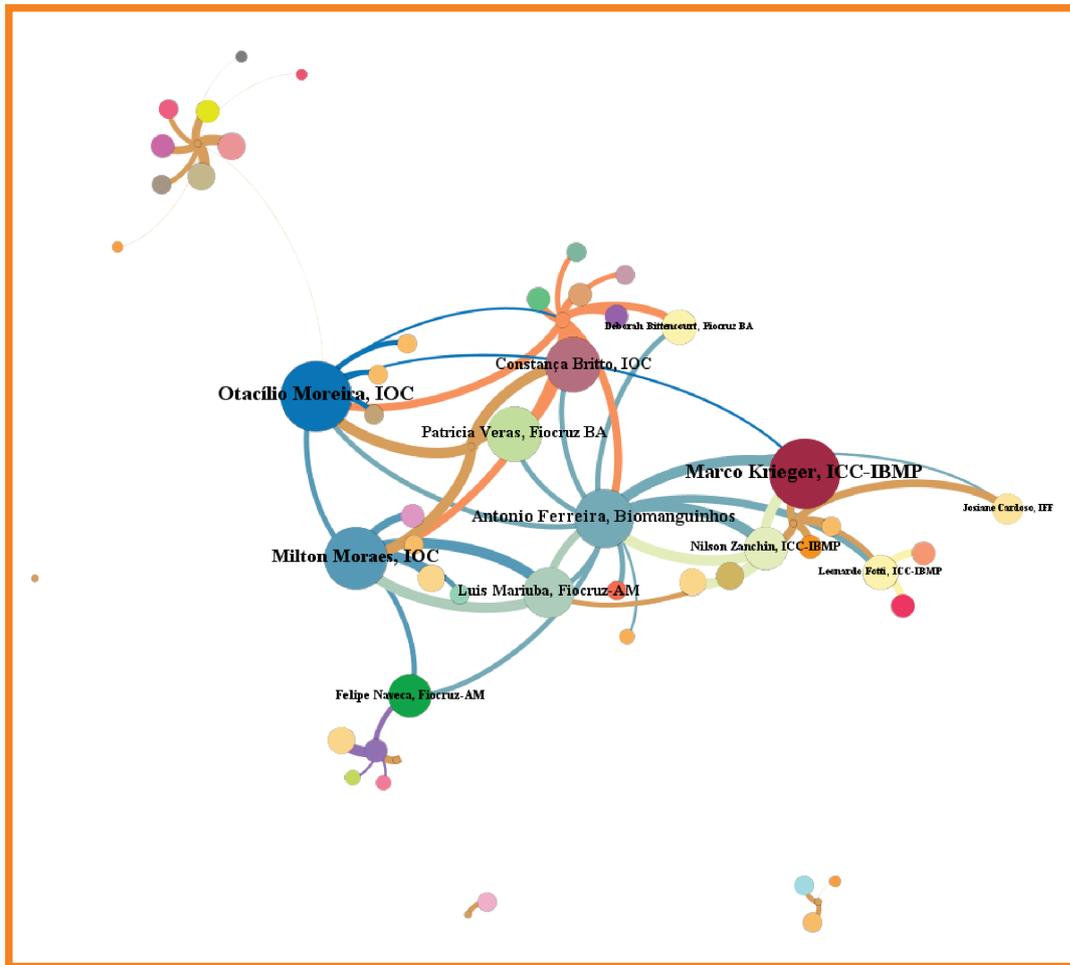


A rede intrainstitucional de colaboração em pesquisa em áreas relacionadas à tecnologia LOC é apresentada na Figura 6.7. A cor de cada aresta é a mesma do nó de origem (aquele que cita). Por sua vez, a espessura de cada conexão varia conforme a intensidade da colaboração reportada pelo entrevistado. Nessa rede, o grau de entrada variou entre 0 (nenhuma citação) e 5, e o grau de entrada ponderado entre 0 e 16. São exibidos apenas os nomes dos pesquisadores com grau de entrada de pelo menos 2. Isto é, aqueles que receberam no mínimo 2 citações. A partir das 17 entrevistas realizadas, chegou-se a uma rede direta de colaboração em pesquisa contendo 57 nós (pesquisadores entrevistados e citados pelos entrevistados) e 73 conexões.

Como se pode observar na Figura 6.7, dois pesquisadores destacam-se em número de citações: Otacílio Moreira, do IOC (5 citações), e Marco Krieger, do ICC-IBMP e Vice-Presidência de Produção e Inovação em Saúde da Fiocruz (VPPIS) (4 citações). Esses

mesmos pesquisadores destacam-se, também, quanto à intensidade da colaboração, atribuída pelos próprios entrevistados – ambos obtiveram grau ponderado de 16. De forma geral, e com base nas entrevistas, Otacílio Moreira pode ser considerado, na Fiocruz, um nome relevante no campo da biologia molecular – principalmente devido ao seu conhecimento em parasitos e vetores de doenças historicamente estudadas pela Fundação, como chagas e leishmaniose. No caso do pesquisador Marco Krieger, os entrevistados destacaram seu papel de liderança no ICC-IBMP e sua relevância no desenvolvimento de pesquisas e produtos em áreas relacionadas à tecnologia LOC. Em média, nessa rede, cada pesquisador colabora com outros dois (média do grau foi de 2,5). Essa estatística é enviesada na medida em que boa parte da amostra possui menos do que uma colaboração. Especificamente, 45 pesquisadores possuem no máximo uma citação. Isto significa que a rede é dominada por nós centrais que concentram a maior parte das conexões de toda a cadeia.

Figura 6.7: Rede intrainstitucional de colaboração em pesquisa em áreas relacionadas à tecnologia LOC

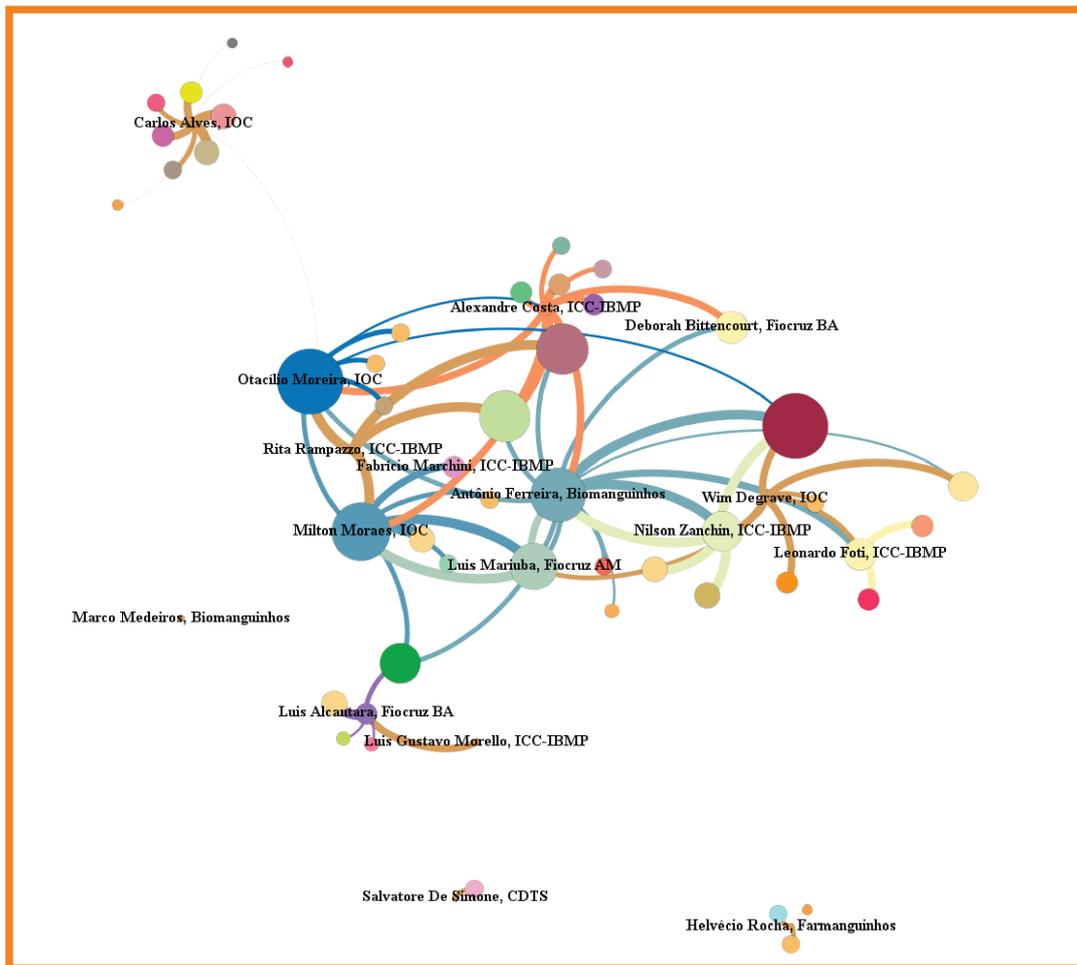


A Figura 6.8 apresenta a mesma rede de colaboração entre pesquisadores da Fiocruz em áreas relacionadas à tecnologia LOC, porém com ênfase nos nomes dos nós dos pesquisadores entrevistados. A cor de cada aresta, assim como na rede anterior, é a mesma do nó de origem (aquele que cita). Essa informação é relevante no mapeamento do fluxo de informação:

do ponto de vista inicial de quem desenha um projeto como esse, o conjunto de nós centrais é desconhecido e é uma variável de interesse. Não há como validar, em termos de inferência, a amostra inicial de entrevistados. Porém, a partir da rede, é possível verificar se o grupo é referencial<sup>28</sup> ou apresenta elementos que desempenhem papel significativo na rede.

<sup>28</sup> Nós referenciais são aqueles centrais na rede. No caso das redes aqui apresentadas, eles são dados pelos maiores graus e graus ponderados.

Figura 6.8: Rede intrainstitucional de colaboração em pesquisa em áreas relacionadas ao LOC (ênfase nos pesquisadores entrevistados)

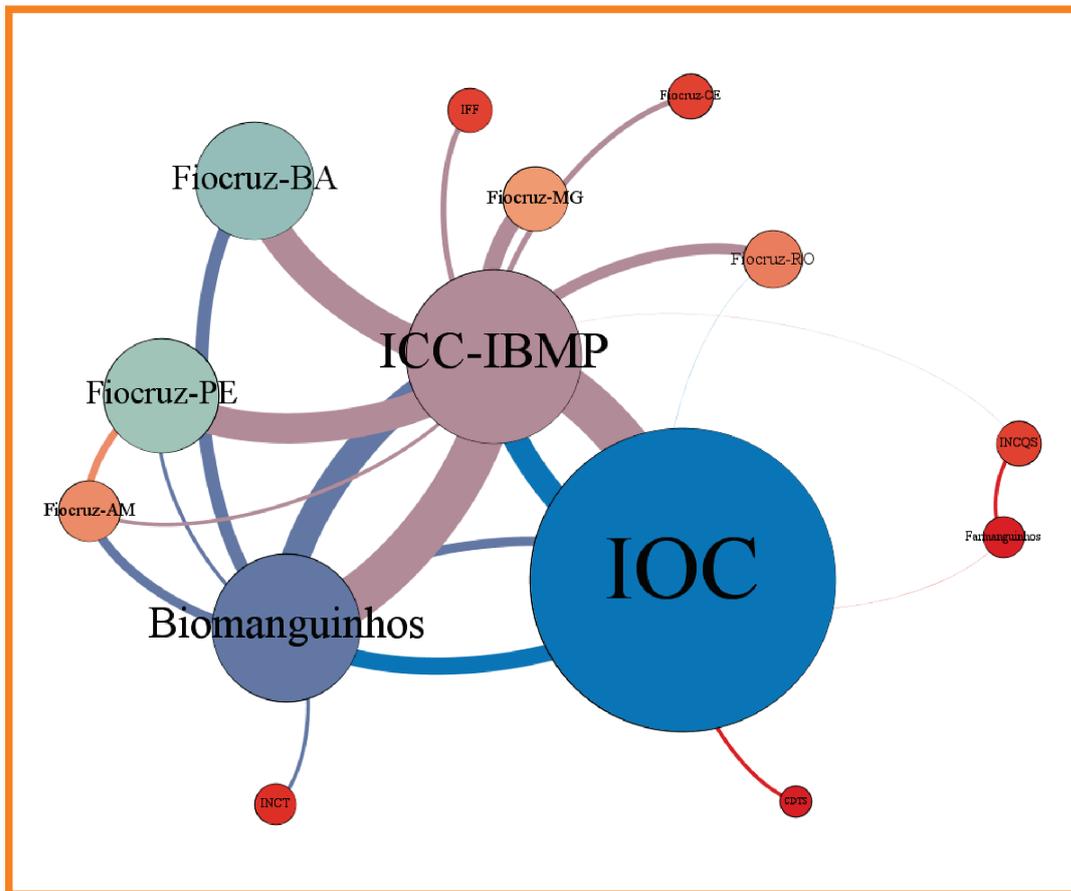


A Figura 6.9 apresenta a rede de colaboração intrainstitucional em pesquisa, destacando as unidades técnico-científicas de lotação dos pesquisadores entrevistados e citados. Nesta rede, a cor de cada aresta é igual à do nó da unidade de origem. A colaboração intrainstitucional em pesquisa, no último ano, ocorreu mais frequentemente entre pesquisadores da mesma unidade técnico-científica, uma vez que os entrevistados citaram mais frequentemente os pares institucionais. IOC, Bio-Manguinhos e ICC-IBMP concentram as conexões mais fortes. Esse é um resultado esperado, dado que grande parte dos entrevistados está lotada nas três unidades citadas.

A Figura 6.9 mostra que pesquisadores do IOC receberam o maior número de citações (grau de

entrada 5) e grau de intensidade de colaboração (seu grau de entrada ponderado é o maior, 35). Por sua vez, pesquisadores do ICC-IBMP estabeleceram o maior número de conexões com outras unidades técnico-científicas. Ou seja, estabeleceram o maior número de colaborações em pesquisa no último ano em áreas relacionadas à tecnologia LOC. Em média, nessa rede, cada nó possui conexões com três outros distintos pontos. No total, foram 14 nós – número de unidades que tiveram pelo menos um pesquisador citado e/ou entrevistado. Assim, pelo menos em termos potenciais, quando se compara a quantidade de colaboração que já existe (três em média) com o que poderia existir (cada nó poderia se conectar aqui com no máximo 13), a rede tem relativamente baixa densidade.

Figura 6.9: Rede intrainstitucional de colaboração em pesquisa em áreas relacionadas à tecnologia LOC



## 7- CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES PARA A FIOCRUZ

O mapeamento científico mostrou intensa atividade de pesquisa relacionada à tecnologia LOC. No período 1995-2016, a publicação científica apresentou tendência de crescimento linear. Esse crescimento foi mais pronunciado até 2012, período em que se observou apenas taxas positivas de crescimento. O último ano foi, porém, o que registrou o maior número de publicações. De forma geral, os dados sugerem que se trata de um programa de pesquisa progressivo. As redes de colaboração em pesquisa evidenciaram o papel central dos Estados Unidos no fluxo de conhecimento relacionado à tecnologia LOC. O referido país estabeleceu parcerias mais frequentemente com China, Coreia do Sul, Alemanha e Reino Unido. A Europa configura uma sub-rede de colaboração, dentro da qual a Alemanha é o nó central, em que a densidade é relativamente maior do que a das demais regiões presentes na rede principal. Salvo a China, as colaborações mais fortes em pesquisa, de modo geral, não envolvem países em desenvolvimento, sugerindo que tais países encontram-se distantes desse novo sistema tecnológico.

No que tange às patentes, foram identificados 2.984 documentos relacionados à tecnologia LOC, dos quais apenas 221 reivindicam um “novo LOC”. Considerando-se o ano de prioridade das patentes, observou-se uma grande expansão do número de depósitos a partir de 2000 – assim como visto no caso das publicações científicas. Em conjunto, os dados sugerem um rápido avanço do conhecimento relacionado aos dispositivos LOC, associado à necessidade de sua proteção. A revisão de literatura apontou que biossensores, microfluídica, biologia molecular e nanotecnologia são as principais competências tecnológicas relacionadas ao desenvolvimento dos dispositivos LOC. Isso parece estar em consonância com o patenteamento relacionado à tecnologia LOC, uma vez que 34% dos documentos referem-se a biossensores, 33% a estruturas e microestruturas para reações químicas, físicas ou biológicas e 25% à biotecnologia.

De acordo com grande parte dos especialistas em LOC, consultados no web survey, essa tecnologia ainda representa uma janela de oportunidade para organizações de pesquisa e desenvolvimento. Porém, tal janela estará aberta por pouco tempo, dado que, em até vinte anos, provavelmente veremos esses dispositivos amplamente difundidos no mercado.

Atualmente, um dos grandes desafios relacionados ao desenvolvimento e produção industrial destes dispositivos é a integração de diversos processos laboratoriais em um único chip, visando a realização simultânea de testes para diagnóstico diferencial. No que tange especificamente à área da saúde, a oferta de soluções de diagnóstico point of care de baixo custo é um dos maiores benefícios esperados dos dispositivos LOC. Além da confiabilidade do diagnóstico, possibilidade de início precoce do tratamento e divulgação de informações epidemiológicas em tempo real, espera-se que esses dispositivos permitam a realização de diagnósticos em locais remotos e de difícil acesso. Isso de maneira independente dos laboratórios tradicionais ou da infraestrutura assistencial local. Dessa forma, trata-se de uma tecnologia potencialmente relevante para países em desenvolvimento, como o Brasil – especialmente considerando-se a possibilidade de sua adoção pelo SUS.

A expectativa de geração de importantes benefícios sanitários e assistenciais para o país e a possibilidade de desenvolvimento dessa tecnologia pela Fiocruz, constituíram motivações importantes para a realização desta pesquisa. Assim é que buscamos identificar, na Fundação, competências tecnológicas relacionadas à tecnologia LOC. Nos laboratórios pesquisados, foram identificadas competências em quase todas as áreas tecnológicas da biologia molecular. Por outro lado, observou-se um grau muito menor de apropriação de competências em nanotecnologia, biossensores e, especialmente, microfluídica.

Essa última é considerada a principal competência associada ao desenvolvimento de dispositivos LOC. Como sabido, atualmente na Fiocruz não existe um programa institucional direcionado ao desenvolvimento de tal tecnologia – salvo iniciativas importantes localizadas no Laboratório de Genômica Funcional do ICC-IBMP e, mais recentemente, na Plataforma Bi-Institucional de Medicina Translacional, uma cooperação técnico-científica entre a Fundação e a Universidade de São Paulo (USP<sup>29</sup>).

Os achados deste estudo remetem a duas grandes reflexões. A primeira, que o desempenho das organizações se relaciona tanto à capacidade de utilização dos seus recursos (PENROSE, 1959) como do modo que, ao longo do tempo, transforma competências existentes e desenvolve novas, de forma a sustentar ou obter vantagem competitiva (TEECE; PISANO; SHUEN, 1997). As competências relacionadas à tecnologia LOC, identificadas na Fiocruz, não estão necessariamente direcionadas à pesquisa em LOC. Inobstante, uma vez que decida dedicar-se ao desenvolvimento da mesma, as competências atualmente detidas pela Fundação colocam-se, de certa forma, como facilitadoras desse empreendimento institucional.

De forma geral, os entrevistados consideram que o desenvolvimento de dispositivos LOC é uma trajetória possível para a Fiocruz. Ademais, como a Fundação já atua no desenvolvimento e produção industrial de testes rápidos, há a percepção de que essas competências poderiam ser aproveitadas em projetos voltados à tecnologia LOC. Portanto, há certo otimismo com relação à possibilidade de desenvolvimento de projetos voltados aos dispositivos LOC na Fiocruz. No entanto, para esse fim, destacam a necessidade de estabelecimento de parcerias, visto que dificilmente a Fundação reunirá todas as competências necessárias para o desenvolvimento de dispositivos LOC. Assim, acreditam ser necessário desenvolver projetos envolvendo diferentes laboratórios da Fiocruz, universidades, organizações de pesquisa e empresas. Portanto,

de forma aproximada ao modelo da inovação aberta (open innovation), que, por sua vez, demandaria da Fiocruz o desenvolvimento e gestão de diferentes tipos de competências.

Grande parte dos entrevistados assinalou a importância do estabelecimento de parcerias também para levar os resultados da bancada ao mercado. Indicaram que não seria vantajoso para a Fiocruz investir na produção industrial de dispositivos LOC. Mas, sim, concentrar-se em atividades como P&D, patentear e licenciamento de invenções e tecnologias.

A segunda reflexão se refere à inovação, que deve ser reconhecida como um processo complexo, não linear e que envolve mecanismos de retroalimentação (EDQUIST, 1997). Desse modo, a inovação não se dá ao acaso ou como consequência natural da pesquisa. Requer, portanto, uma gestão estratégica. Em outras palavras, na Fiocruz, a inovação demandará ações institucionais orientadas ao desenvolvimento tecnológico, à criação de um ambiente favorável à interação entre laboratórios e à cooperação com outras organizações.

Grandes desafios científicos e tecnológicos permeiam o desenvolvimento de dispositivos LOC. Como em toda invenção, há um alto grau de incerteza associada ao seu desenvolvimento, produção industrial e viabilidade comercial. Em caso de sucesso, no entanto, a Fiocruz poderá colocar-se na fronteira de uma área tecnológica com potencial para ser, nas próximas décadas, uma das grandes inovações na área da saúde. Assim, se exitosa, a eventual opção da Fundação pela apropriação dessa tecnologia poderia impactar positivamente a saúde pública no Brasil. Isso, ao disponibilizar para o SUS microdispositivos *point-of-care* de baixo custo capazes de diagnosticar, ao mesmo tempo, diversos tipos de doenças.

Em síntese, os resultados deste estudo indicam que LOC pode constituir uma janela de oportunidades para a Fiocruz, bem como essa tecnologia, quando

<sup>29</sup> <http://jornal.usp.br/universidade/fiocruz-chega-a-sao-paulo-com-instalacoes-na-usp-em-ribeirao-preto/>

plenamente desenvolvida, poderá trazer grandes benefícios ao campo da saúde pública no Brasil. Como dito, atualmente a Fiocruz detém parte das competências tecnológicas requeridas para o desenvolvimento de dispositivos LOC. Assim, recomenda-se que a Presidência da instituição analise a possibilidade de formalizar um programa institucional de desenvolvimento tecnológico em LOC, incluindo:

- Explorar e desenvolver as competências relacionadas à tecnologia LOC já identificadas neste estudo, nos diversos laboratórios, com destaque para o Laboratório de Genômica Funcional do ICC - IBMP;
- Estabelecer, desde as etapas iniciais do programa, cooperação técnica com organizações de pesquisa e empresas, nacionais ou internacionais, que detenham conhecimento em áreas tecnológicas necessárias ao desenvolvimento do LOC e complementares à Fiocruz;
- Incorporar e aprofundar competências tecnológicas necessárias ao desenvolvimento do LOC através de processos de renovação e ampliação do quadro de recursos humanos;
- Utilizar ferramentas de gestão tecnológica, como roadmap tecnológico, de forma a subsidiar o planejamento e o monitoramento das atividades.

## 8- Referências bibliográficas

- AERNY-PERRETEN, N. et al. Participation and factors associated with late or non-response to an online survey in primary care. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, v. 21, n. 4, p. 688–693, 2015.
- AHN, C. H. et al. Disposable smart lab on a chip for point-of-care clinical diagnostics. *Proceedings of the IEEE*, v. 92, n. 1, p. 154–173, 2004.
- ATKINSON, R.; FLINT, J. Accessing Hidden and Hard-to-Reach Populations: Snowball Research Strategies. *Social Research Update*, v. 33, n. 1, p. 1–4, 2001.
- BOULIANNE, S.; KLOFSTAD, C. A.; BASSON, D. Sponsor prominence and responses patterns to an online survey. *International Journal of Public Opinion Research*, v. 23, n. 1, p. 79–87, 2011.
- BRAGA, L.; CABRAL, B.; MOTA, F. B. Worldwide Foresight on lab-on-a-chip. *Foresight em lab-on-a-chip. Etapa 4. Centro de Estudos Estratégicos. Fundação Oswaldo Cruz*, p. 1–47, 2017.
- BRAGA, L.; MOTA, F. B. Revisão de literatura em lab-on-a-chip. *Foresight em lab-on-a-chip. Etapa 1. Centro de Estudos Estratégicos. Fundação Oswaldo Cruz*, p. 1–18, 2017.
- BRETTSCHNEIDER, T. Combining polymer microfluidics with electrical functionality: Novel perspectives for the Bosch lab-on-chip platform. [s.l.] University of Freiburg, 2013.
- CABRAL, B. et al. Mapeamento de competências científicas e tecnológicas relacionadas à lab-on-a-chip na Fiocruz. *Foresight em lab-on-a-chip. Etapa 2. Centro de Estudos Estratégicos. Fundação Oswaldo Cruz*, p. 1–47, 2017.
- CASQUILLAS, G. V.; HOUSSIN, T. Introduction To Lab on a Chip 2015: Review, History and Future. *Elveflow*, p. 1–5, 2016a.
- CASQUILLAS, G. V.; HOUSSIN, T. Introduction To Lab on a Chip 2015: Review, History and Future. *Elveflow*, p. 1–5, 2016b.
- CASTOR, K.; MOTA, F. B. Lab-on-a-chip: landscape científico mundial, 1990-2016. *Foresight em lab-on-a-chip. Etapa 3. Centro de Estudos Estratégicos. Fundação Oswaldo Cruz*, p. 1–32, 2017.
- CEE-FIOCRUZ. Reflexão sobre estudos prospectivos no CEE-Fiocruz. Documento de Referência. Centro de Estudos Estratégicos. Fundação Oswaldo Cruz, p. 1–19, 2016.
- CHIN, C. D. et al. Lab-on-a-chip devices for global health: Past studies and future opportunities. *Lab Chip*, v. 7, n. 1, p. 41–57, 2007.
- COLEMAN, J.; KATZ, E.; MENZEL, H. The Diffusion of an Innovation Among Physicians. *American Sociological Association*, v. 20, n. 4, p. 253–270, 1957.
- DASSA, C.; BLAIS, R.; POTVIN, D. Effects of neutral answer choice on the reliability and validity of attitude and opinion items. *Can J Program Eval*, v. 12, n. 2, p. 61–80, 1997.
- EDQUIST, C. Systems of innovation approaches—their emergence and characteristics. In: EDQUIST, C. (Ed.). *Systems of Innovation: Technologies, Institutions and Organizations*. London: Pinter/Cassell, 1997.
- FAN, W.; YAN, Z. Factors affecting response rates of the web survey: A systematic review. *Computers in Human Behavior*, v. 26, n. 2, p. 132–139, 2010.
- FELTON, M. J. Lab on a chip: Poised on the brink. *Analytical Chemistry*, p. 505–508, 2003.
- FIGEYS, D.; PINTO, D. A Revolution in Biological and Medical Sciences A look at some of the. *Analytical Chemistry*, v. 72, n. 9, p. 330–335, 2000.
- FREEMAN, C.; SOETE, L. *The Economics of Industrial Innovation*. 3. ed. Cambridge: The MIT Press, 1997.
- FROST & SULLIVAN. *The Opportunities and Future of Lab-on-A-Chip Technology in Diagnostics. A White Paper Table of Contents*. Frost & Sullivan, n. January, p. 1–30, 2009.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. VII Congresso Interno. Relatório Final. Fundação Oswaldo Cruz, p. 1–47, 2016.
- GEBAEUR, A.; MUEHLAN, H.; HOFFMANN, W. Diagnostic lab-on-a-chip systems at the doctor's office: a survey amongst German physicians in routine medical care. *Personalized Medicine*, v. 12, n. 5, p. 453–462, 2015.
- GHASEMI, A. et al. Carbon nanotubes in microfluidic lab-on-a-chip technology: current trends and future perspectives. *Microfluidics and Nanofluidics*, v. 21, n. 9, 2017.
- GIANNITSIS, A. T. Microfabrication of biomedical lab-on-chip devices. A review. *Estonian Journal of Engineering*, v. 17, p. 109, 2011.
- GONG, H. et al. Custom 3D printer and resin for 18 μm × 20 μm microfluidic flow channels. *Lab Chip*, 2017.
- GOVERNMENT OFFICE FOR SCIENCE. *Technology and Innovation Futures: UK Growth Opportunities for the 2020s - Technology Annex*. Government Office for Science. Gov.UK, p. 194, 2010a.
- GOVERNMENT OFFICE FOR SCIENCE. *Technology and Innovation Futures: UK Growth Opportunities for the 2020s*. Government Office for Science. Gov.UK, p. 42, 2010b.
- GOVERNMENT OFFICE FOR SCIENCE. *Technology and Innovation Futures: UK Growth Opportunities for the 2020s – 2012 Refresh*. Government Office for Science. Gov.UK, p. 70, 2012.
- GUPTA, S. et al. Lab-on-chip technology: A review on design trends and future scope in biomedical applications. *International Journal of Bio-Science and Bio-Technology*, v. 8, n. 5, p. 311–322, 2016.
- HO, C. M. B. et al. 3D printed microfluidics for biological applications. *Lab Chip*, v. 15, n. 18, p. 3627–3637, 2015.
- HOFFMANN, W. et al. Opportunities and risks of diagnostic lab-on-a-chip systems in healthcare from a health system stakeholder's perspective. *Personalized Medicine*, v. 11, n. 3, p. 273–283, 2016.
- IANNONE, E. *Labs on chip: Principles, Design and Technology*. 1st. ed. Boca Raton: CRC Press - Talyor & Francis Group, 2014.

- JUNG, W. et al. Microelectronic Engineering Point-of-care testing ( POCT ) diagnostic systems using microfluidic lab-on-a-chip technologies. *Microelectronic Engineering*, v. 132, p. 46–57, 2015.
- KAPLOWITZ, M. D.; HADLOCK, T. D.; LEVINE, R. A comparison of web and mail survey response rates. *Public Opinion Quarterly*, v. 68, n. 1, p. 94–101, 2004.
- KEUSCH, F. How to Increase Response Rates in List-Based Web Survey Samples. *Social Science Computer Review*, v. 30, n. 3, p. 380–388, 2012.
- KLOPFER, F. J.; MADDEN, T. M. The Middlemost Choice on Attitude Items. *Personality and Social Psychology Bulletin*, v. 6, n. 1, p. 97–101, 1980.
- KRAFT, K. et al. An epidemiology of care approach to lab-on-a-chip systems in individualized medicine? *Personalized Medicine*, v. 8, n. 5, p. 587–590, 2011.
- KRICKA, L. J. Microchips, microarrays, biochips and nano-chips: Personal laboratories for the 21st century. *Clinica Chimica Acta*, v. 307, n. 1–2, p. 219–223, 2001.
- KUECUEKBALABAN, P. et al. Exploring risks and benefits of point-of-care tests for healthcare and self-tests for laypersons: An interview study assessing complementary expert perspectives on diagnostic lab-on-a-chip systems. *Technology and Health Care*, v. 22, n. 6, p. 817–833, 2014.
- KUMAR, S.; BAJPAI, R. P.; BHARADWAJ, L. M. Lab-on-a-chip based on BioMEMS. *International Conference on Intelligent Sensing and Information Processing*, 2004. *Proceedings of*, p. 222–226, 2004.
- LEE, N. Y. Recent progress in lab-on-a-chip technology and its potential application to clinical diagnoses. *International Neurology Journal*, v. 17, n. 1, p. 2–10, 2013.
- LIU, M. et al. Impact of Web Survey Invitation Design on Survey Participation, Respondents, and Survey Responses. *Social Science Computer Review*, v. 34, n. 5, p. 631–644, 2016.
- MALOSHONOK, N.; TERENCEV, E. The impact of visual design and response formats on data quality in a web survey of MOOC students. *Computers in Human Behavior*, v. 62, p. 506–515, 2016.
- MARK, D. et al. Microfluidic lab-on-a-chip platforms: requirements, characteristics and applications. *Chemical Society Reviews*, v. 39, n. 3, p. 1153, 2010.
- MARTIN, A. et al. Epidermal Microfluidic Electrochemical Detection System: Enhanced Sweat Sampling and Metabolite Detection. *ACS Sensors*, p. accsensors.7b00729, 2017.
- MARTIN, B.; JOHNSTON, R. Technology Foresight for wiring up the national innovation system: experiences in Britain, Australia, and New Zealand. *Technological Forecasting and Social Change*, v. 54, n. 1999, p. 37–54, 1999.
- MARTIN, B. R. The origins of the concept of “Foresight” in science and technology: An insider’s perspective. *Technological Forecasting and Social Change*, v. 77, n. 9, p. 1438–1447, nov. 2010.
- MENDES, F. Lab-on-a-chip: landscape tecnológico mundial. *Foresight em lab-on-a-chip. Etapa 3. Centro de Estudos Estratégicos. Fundação Oswaldo Cruz*, p. 1–57, 2017.
- MENEGATTI, E. et al. Lab-on-a-chip: Emerging analytical platforms for immune-mediated diseases. *Autoimmunity Reviews*, v. 12, n. 8, p. 814–820, 2013.
- MOSCHOU, D.; TSEREPI, A. The lab-on-PCB approach: tackling the  $\mu$ TAS commercial upscaling bottleneck. *Lab Chip*, v. 17, n. 8, p. 1388–1405, 2017.
- NEUZI, P. et al. Revisiting lab-on-a-chip technology for drug discovery. *Nature reviews. Drug discovery*, v. 11, n. 8, p. 620–32, 2012.
- NGE, P. N.; ROGERS, C. I.; WOOLLEY, A. T. Advances in microfluidic materials, functions, integration, and applications. *Chemical Reviews*, v. 113, n. 4, p. 2550–2583, 2013.
- OECD. Technological innovation: some definitions and building blocks. In: *Technology/Economy Programme (TEP)*. Paris: Organisation for Economic Cooperation and Development, 1992. p. 23–45.
- PENROSE, E. *The Theory of the Growth of the Firm*. [s.l.] Wiley, New York, 1959.
- PEREZ, C.; SOETE, L. Catching up in technology: entry barriers and windows of opportunity. In: DOSI, G. et al. (Eds.). *Technical Change and Economic Theory*. London: Pinter Pub, 1988. p. 459–479.
- PETROVICIC, A.; PETRIC, G.; LOZAR MANFREDI, K. The effect of email invitation elements on response rate in a web survey within an online community. *Computers in Human Behavior*, v. 56, p. 320–329, 2016.
- REN, K.; ZHOU, J.; WU, H. Materials for microfluidic chip fabrication. *Accounts of Chemical Research*, v. 46, n. 11, p. 2396–2406, 2013.
- REVILLA, M.; OCHOA, C. What are the Links in a Web Survey Among Response Time, Quality, and Auto-Evaluation of the Efforts Done? *Social Science Computer Review*, v. 33, n. 1, p. 97–114, 2015.
- RÍOS, Á.; ZOUAGH, M.; AVILA, M. Miniaturization through lab-on-a-chip: Utopia or reality for routine laboratories? A review. *Analytica Chimica Acta*, v. 740, p. 1–11, 2012.
- ROTOLO, D.; HICKS, D.; MARTIN, B. What is an Emerging Technology? *SSRN Electronic Journal*, v. 6, n. July, 2015.
- SAMIEI, E.; TABRIZIAN, M.; HOORFAR, M. A review of digital microfluidics as portable platforms for lab-on-a-chip applications. *Integrative Biology*, v. 16, n. 13, p. 2376–2396, 2016.
- SAUERMAN, H.; ROACH, M. Increasing web survey response rates in innovation research: An experimental study of static and dynamic contact design features. *Research Policy*, v. 42, n. 1, p. 273–286, 2013.
- STAVIS, S. M. A glowing future for lab on a chip testing standards. *Lab on a Chip*, v. 12, p. 3008, 2012.
- STURGIS, P.; ROBERTS, C.; SMITH, P. Middle Alternatives Revisited: How the neither/nor Response Acts as a Way of Saying “I Don’t Know”? *Sociological Methods and Research*, v. 43, n. 1, p. 15–38, 2014.

TALARY, M. S.; BURT, J. P. H.; PETHIG, R. Future trends in diagnosis using laboratory-on-a-chip technologies. *Parasitology*, v. 117 Suppl, n. 1998, p. S191–S203, 1998.

TEECE, D. J.; PISANO, G.; SHUEN, A. Dynamic Capabilities and Strategic Management. *Strategic Management Journal*, v. 18, n. 7, p. 509–533, 1997.

TEMIZ, Y. et al. Lab-on-a-chip devices: How to close and plug the lab? *Microelectronic Engineering*, v. 132, p. 156–175, 2015.

THILMANY, J. Think small: Lab-on-a-chip technology shrinks the biological laboratory to the micro scale and expands the potential for future applications. v. 6, n. 10, 2005.

TRIETSCH, S. J.; HANKEMEIER, T.; VAN DER LINDEN, H. J. Lab-on-a-chip technologies for massive parallel data generation in the life sciences: A review. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, v. 108, n. 1, p. 64–75, 2011.

VAKILIAN, M.; YEOP MAJLIS, B.; MOUSAVI, M. A bibliometric analysis of lab-on-a-chip research from 2001 to 2013. *Scientometrics*, v. 105, n. 2, p. 789–804, 2015.

VAN DEN BERG, A.; BERGVELD, P. Labs-on-a-Chip: origin, highlights and future perspectives. On the occasion of the 10th microTAS conference. *Lab on a chip*, v. 6, n. 10, p. 1266–1273, 2006.

VAN MOL, C. Improving web survey efficiency: the impact of an extra reminder and reminder content on web survey response. *International Journal of Social Research Methodology*, v. 20, n. 4, p. 317–327, 2017.

VASHIST, S. K. et al. Emerging Technologies for Next-Generation Point-of-Care Testing. *Trends in Biotechnology*, v. 33, n. 11, p. 692–705, 2015.

VLADISAVLJEVIC, G. T. et al. Industrial lab-on-a-chip: Design, applications and scale-up for drug discovery and delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 65, n. 11–12, p. 1626–1663, 2013.

WASSERMAN, S.; FAUST, K. *Social Network Analysis: Methods and Applications*. 1. ed. New York: Cambridge University Press, 1994.

WHITESIDES, G. M. The origins and the future of microfluidics. *Nature*, v. 442, n. 7101, p. 368–73, 2006.

YAGER, P. et al. Microfluidic diagnostic technologies for global public health. *Nature*, v. 442, n. 7101, p. 412–418, 2006.

YETISEN, A. K.; VOLPATTI, L. R. Patent protection and licensing in microfluidics. *Lab on a Chip*, v. 14, n. 13, p. 2217, 2014.

## 9- APÊNDICE A

### Lista de colaboradores

Akira Homma, Bio-Manguinhos/Fiocruz

Alexandre Dias Tavares Costa, ICC/Fiocruz

Antonio Gomes Pinto Ferreira, Bio-Manguinhos/Fiocruz

Artur Roberto Couto, Bio-Manguinhos/Fiocruz

Carlos Augusto Graboys Gadelha, Coordenação das ações de prospecção/Fiocruz

Carlos Medicis Morel, CDTS/Fiocruz

Carlos Roberto Alves, IOC/Fiocruz

Cássia Dias Pereira, VPPCB/Fiocruz

Cláudio Damasceno Pinto, IGM/Fiocruz

Deborah Bittencourt Mothé Fraga, IGM/Fiocruz

Fabricio Klerynton Marchini, ICC/Fiocruz

Hayne Felipe da Sila, Fiotec/Fiocruz

Helvecio Vinicius Antunes Rocha, Farmanguinhos/Fiocruz

Hercules Pereira Neves, IRR/Fiocruz

Jorge Antonio Zepeda Bermudez, ENSP/Fiocruz

Jorge Carlos Santos da Costa, VPPIS/Fiocruz

Leonardo Foti, ICC/Fiocruz

Lucas Blanes, ICC/Fiocruz

Luis André Morais Mariuba, ILMD/Fiocruz

Luis Gustavo Morello, ICC/Fiocruz

Luiz Carlos Júnior Alcântara, IGM/Fiocruz

Marcio Lourenço Rodrigues, ICC/Fiocruz

Marco Alberto Medeiros, Bio-Manguinhos/Fiocruz

Marco Aurelio Krieger, VPPIS/Fiocruz

Milton Ozorio Moraes, IOC/Fiocruz

Nilson Ivo Tonin Zanchin, ICC/Fiocruz

Nísia Trindade Lima, Presidência/Fiocruz

Otacílio da Cruz Moreira, IOC/Fiocruz

Pedro Ribeiro Barbosa, ENSP/Fiocruz

Rita de Cássia Pontello Rampazzo, ICC/Fiocruz

Rodrigo Correa de Oliveira, VPPCB/Fiocruz

Rodrigo Guerino Stabeli, Plataforma Bi-institucional de Medicina Translacional/Fiocruz

Salvatore Giovanni de Simone, CDTS/Fiocruz

Wim Maurits Sylvain Degrave, VPPCB/Fiocruz