



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA**

JÉSSICA SILVA TELES FARRAPO

**PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA E CIENTÍFICA DE TESTES RÁPIDOS PARA
HEMOGLOBINA GLICADA (HbA1c).**

BRASÍLIA, 2021

JÉSSICA SILVA TELES FARRAPO

**PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA E CIENTÍFICA DE TESTES RÁPIDOS PARA
HEMOGLOBINA GLICADA (HbA1c).**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutico, na Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Antonio Ferreira

BRASÍLIA, 2021

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

SJ58p Silva Teles Farrapo, Jéssica
Prospecção tecnológica e científica de testes rápidos para Hemoglobina Glicada (HbA1c) / Jéssica Silva Teles Farrapo; orientador Eduardo Antonio Ferreira. -- Brasília, 2021.
60 p.

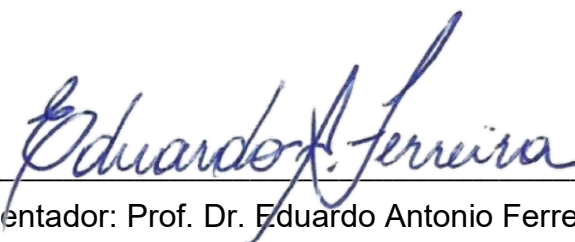
Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de Brasília, 2021.

1. hemoglobina glicada. 2. testes rápidos. 3. estudo de prospecção. 4. prospecção tecnológica. 5. prospecção científica.
I. Antonio Ferreira, Eduardo, orient. II. Título.

JÉSSICA SILVA TELES FARRAPO

**PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA E CIENTÍFICA DE TESTES RÁPIDOS PARA
HEMOGLOBINA GLICADA (HbA1c).**

BANCA EXAMINADORA



Orientador: Prof. Dr. Eduardo Antonio Ferreira
(Faculdade de Ceilândia – FCE/UnB)

Prof. Dra. Eliana Fortes Gris
(Faculdade de Ceilândia – FCE/UnB)

Prof. Dr. Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento
(Faculdade de Ceilândia – FCE/UnB)

“A persistência é o menor caminho do êxito.”

Charles Chaplin

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ser minha base e me ajudar a passar por todas as dificuldades encontradas durante esta caminhada.

Agradeço aos meus pais, Almir (*in memoriam*) e Claudeci por sempre me incentivarem a estudar e me apoiarem ao longo da minha formação. Tudo que eu conquistei, devo a eles.

Agradeço a minha família e aos amigos conquistados ao longo da graduação, pelo apoio e compreensão.

Aos professores da Faculdade de Ceilândia, pelo empenho e pelos ensinamentos durante a formação acadêmica. Em especial, agradeço ao professor Eduardo Antonio, pela atenção, paciência e dedicação durante a orientação deste trabalho.

Aos professores Eliana Fortes Gris e Paulo Gustavo Barboni, por aceitarem fazer parte da banca avaliadora e contribuírem para a melhoria deste trabalho.

Por fim, agradeço a todos que me apoiaram ao longo do curso e me ajudaram a concluir esta etapa importante da minha vida.

LISTA DE SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAGR	Taxa Composta de Crescimento Anual
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
DAG	Dialcilglicerol
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DII	<i>Derwent Innovations Index</i>
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DM1	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DMG	Diabetes <i>mellitus</i> Gestacional
EP	<i>European Patent Office</i>
EUA	Estados Unidos da América
FVO	Frutosil Valina Oxidase
Hb	Hemoglobina
HbA	Hemoglobina A
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HbA2	Hemoglobina A2
HbF	Hemoglobina Fetal
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
Met-Hb	Metahemoglobina
NGSP	<i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCT	<i>Patent Cooperation Treaty</i>
POCT	<i>Point-Of-Care Testing</i>
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada

TLR	Teste Laboratorial Remoto
TOTG	Teste Oral de Tolerância a Glicose
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
WIPO	<i>World Intellectual Property Organization</i>
WoS	<i>Web of Science Core Collection</i>

RESUMO

Hemoglobina glicada (HbA1c) é um complexo formado pela ligação da glicose a hemoglobina em uma reação espontânea e irreversível. A HbA1c fornece a glicemia média nas últimas 8 a 12 semanas e reflete a efetividade da farmacoterapia e o risco de desenvolvimento de complicações da diabetes. As metodologias convencionais para dosagem de HbA1c exigem equipamentos caros e estrutura laboratorial, enquanto os testes rápidos permitem a realização de análises rápidas com equipamentos portáteis e de fácil execução. Este trabalho visa realizar um estudo de prospecção baseado no levantamento e análise de patentes e artigos científicos sobre testes rápidos de HbA1c. A metodologia consistiu da busca de patentes nas bases *Derwent Innovations* e *Lens* e artigos científicos no repositório *Web of Science*, utilizando palavras-chave e operadores booleanos. A prospecção tecnológica revelou que China, Estados Unidos e Coreia do Sul lideram o cenário de produção tecnológica e a empresa norte americana Polymer Technology Systems lidera o ranking de depósitos. O levantamento de patentes mostrou que há interesse tecnológico atual por esses testes rápidos, justificado pelo aumento no depósito de patentes nos últimos anos, atingindo o pico em 2019. A prospecção científica revela que os Estados Unidos lideram a produção científica e aponta que o foco de mercado desses testes rápidos são laboratórios clínicos e hospitais, devido à rapidez e simplicidade analítica. Entretanto são necessários mais estudos avaliando o desempenho analítico desses testes rápidos. O mercado em expansão para esses testes são farmácias comunitárias, visando ampliar os serviços clínicos oferecidos por farmacêuticos.

Palavras-chave: hemoglobina glicada. testes rápidos. estudo de prospecção. prospecção tecnológica. prospecção científica.

ABSTRACT

Glycated hemoglobin (HbA1c) is a complex formed by binding glucose to hemoglobin in a spontaneous, irreversible reaction. HbA1c provides the average blood glucose over the last 8 to 12 weeks and reflects the effectiveness of pharmacotherapy and the risk of developing complications of diabetes. Conventional laboratory methodologies for HbA1c measurement require expensive equipment and laboratory structure to perform analyses. In contrast, the development of HbA1c point-of-care testing allows rapid results with portable and easy-to-use equipment. This study has as objective to carry out the technological and scientific prospection study based on the survey and analysis of patent documents and scientific paper of glycated hemoglobin point-of-care testing. The methodology consisted of searching patent documents and scientific articles in *Derwent* Innovations, *Lens* and Web of Science, respectively, using keywords and boolean operators. The technological prospection revealed that China, United States and South Korea lead the technological production scenario and the North American company Polymer Technology Systems leads the deposits ranking. The patent survey shows that there is current technological interest in these point-of-care testing, justified by the increase in patent filings in recent years, peaking in 2019. The scientific prospection reveals that United States leads the scientific production and points out that the market focus of these tests are clinical laboratories and hospitals, due to the speed and analytical simplicity. However further studies evaluating the analytical performance of these rapid tests are still needed. The expanding market for these tests are community pharmacies, aiming to expand the clinical services offered by pharmacists.

Keywords: glycated hemoglobin. point-of-care testing. prospecting studies. technological prospection. scientific prospection.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Valores de referência para normoglicemia, pré-diabetes e diabetes.....	18
Quadro 2 - Hemoglobinas normais no sangue de adultos.....	20
Quadro 3 - Características principais dos métodos laboratoriais para dosagem de HbA1c.	26
Quadro 4 - Exemplos de testes laboratoriais disponíveis como testes rápidos.....	28
Quadro 5 - Estratégia de busca utilizada na pesquisa prospectiva de patentes e artigos científicos.....	34
Quadro 6 - Quantitativo inicial de famílias de patentes e artigos científicos encontrados.....	36
Quadro 7 - Resultados das combinações de palavras-chave de maior complexidade.	37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura tetramérica da molécula de Hemoglobina.....	19
Figura 2 - Diferentes frações de hemoglobina.....	20
Figura 3 - Processo de formação da hemoglobina glicada.....	21
Figura 4 - Mecanismos de toxicidade e complicações da hiperglicemia persistente.	22
Figura 5 - Distribuição anual das famílias de patentes.	39
Figura 6 - Distribuição de depósitos de patentes por país.....	40
Figura 7 - Dez principais instituições depositantes obtidas no <i>Derwent Innovations Index</i>	41
Figura 8 - Dez principais instituições depositantes obtidas no <i>Lens</i>	41
Figura 9 - Dez principais inventores citados no <i>Derwent Innovations Index</i>	43
Figura 10 - Subgrupos mais frequentes entre as patentes recuperadas.	44
Figura 11 - Evolução anual de publicação dos artigos recuperados.	44
Figura 12 - Distribuição dos artigos entre os países de publicação.....	48
Figura 13 - Comparativo entre o quantitativo de patentes e artigos científicos.	49

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
2.1 Diabetes <i>mellitus</i>	16
2.2 Hemoglobina Glicada (HbA1c)	19
2.3 Métodos laboratoriais para dosagem de hemoglobina glicada	23
2.4 Testes Rápidos (TR) ou Testes Laboratoriais Remotos (TLR)	27
3. OBJETIVOS	32
3.1 Objetivo geral	32
3.2 Objetivos específicos	32
4. JUSTIFICATIVA	33
5. METODOLOGIA	34
6. RESULTADOS E DISCUSSÕES	36
7. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
8. PERSPECTIVAS FUTURAS	53
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

1. INTRODUÇÃO

Diabetes *mellitus* (DM) tem aumentado a uma taxa tão alarmante em todo o mundo que, recentemente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou a doença como pandemia. O diagnóstico de diabetes é realizado a partir dos exames laboratoriais de Glicemia em Jejum e o Teste Oral de Tolerância a Glicose (TOTG), considerados padrão-ouro para esta finalidade. O exame para dosagem de hemoglobina glicada (HbA1c) é considerado padrão-ouro para o acompanhamento metabólico e terapêutico de pacientes diabéticos e o Comitê Internacional de Especialistas preconizou, em 2009, a utilização da HbA1c para o diagnóstico de DM (COSTA *et al.*, 2020).

Enquanto a glicemia em jejum indica a concentração de glicose no momento da coleta de sangue, a dosagem de HbA1c representa a glicemia média pregressa dos últimos dois a três meses. A hemoglobina glicada é uma ferramenta para o diagnóstico de DM e avaliação em longo prazo do controle glicêmico. Além disso, é um indicador da resposta dos pacientes à terapia farmacológica e do risco de desenvolvimento de complicações crônicas micro e macrovasculares da diabetes (LITTLE; ROHLFING; SACKS, 2019; SLUSS, 2017).

A hemoglobina glicada é um complexo formado pela ligação da glicose à hemoglobina, em um processo lento, contínuo e irreversível. A HbA1c é formada a partir de uma reação irreversível e não enzimática entre a glicose e o aminoácido Valina na porção N-terminal da cadeia β de hemoglobina. A concentração de HbA1c representa a glicemia média das últimas 8 a 12 semanas e cerca de 50% do valor refere-se ao nível glicêmico médio dos últimos 30 dias (DORCELY *et al.*, 2017; LITTLE; ROHLFING; SACKS, 2019; TAVARES *et al.*, 2017).

As metodologias laboratoriais convencionais para dosagem de HbA1c utilizam equipamentos laboratoriais e reagentes de alto custo, exigem analistas laboratoriais treinados para execução e um tempo de retorno longo, pois a liberação dos resultados não é imediata, exigindo que a amostra seja colhida antecipadamente à data da consulta médica (ANDRIOLO *et al.*, 2017; BODE *et al.*, 2007; SLUSS, 2017).

O mercado de equipamentos e dispositivos médicos atravessa um período de intensas mudanças, pois as transições epidemiológica e demográfica representam uma oportunidade de mercado, embora, impõem uma importante restrição

orçamentária às políticas públicas e privadas de saúde no mundo. A crescente pressão de custos nos sistemas de saúde impulsiona as inovações de melhor custo-efetividade e, assim, o desenvolvimento de equipamentos médicos de melhor custo-efetividade se tornou a variável-chave da inovação no mercado de saúde (LANDIM *et al.*, 2013).

Nas últimas décadas, o desenvolvimento de testes rápidos para dosagem de HbA1c possibilitou a realização de análises mais rápidas e eficientes. As principais vantagens destes testes são os resultados rápidos, a simplicidade analítica, a redução de erros pré-analíticos e o uso de equipamentos menores e portáteis. A utilização dos testes rápidos para HbA1c aumenta o acesso da população a exames de controle glicêmico, o que possibilita aumentar a taxa de triagem e diagnóstico de pacientes pré-diabéticos e diabéticos (ARNOLD *et al.*, 2020; MENÉNDEZ-VALLADARES *et al.*, 2015).

Segundo Mayerhoff (v. 1, p. 7, 2008), os estudos de prospecção podem ser definidos como “qualquer exploração do que deve acontecer e do que nós devemos querer que venha a acontecer” ou como “o estudo do futuro para o desenvolvimento de uma atitude estratégica para a criação de um futuro desejável”.

Os estudos de prospecção científica realizados a partir de artigos científicos permitem identificar o atual estado da arte nas áreas de conhecimento, sendo utilizados na elaboração de projetos científicos e como complemento à prospecção tecnológica. As patentes são utilizadas como base para a realização de estudos de prospecção tecnológica, pois apresentam conteúdo padronizado, o que permite prospectar tecnologias e áreas em que um país ou segmento do mercado está atuando (PEREIRA *et al.*, 2013).

Este trabalho apresenta um estudo de prospecção tecnológica e científica baseado no levantamento e análise de documentos de patentes e artigos científicos sobre testes rápidos desenvolvidos para a dosagem de hemoglobina glicada.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Diabetes *mellitus*

Diabetes *mellitus* é um grupo de distúrbios metabólicos com etiologias heterogêneas, caracterizado pela hiperglicemia (aumento dos níveis sanguíneos de glicose) e distúrbios no metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras, provenientes de defeitos na secreção e/ou na ação da insulina (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2019).

A insulina é um hormônio essencial produzido nas células β , das ilhotas de Langerhans, no pâncreas. Este hormônio permite a entrada da glicose, proveniente da alimentação ou sintetizada pelo fígado, nas células para a conversão em energia ou armazenamento. A insulina também é essencial para o metabolismo de proteínas e gorduras. A falta de insulina ou um defeito em sua ação resulta no aumento dos níveis de glicose no sangue, que é o indicador clínico de diabetes (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019). Os sintomas característicos de DM são: sede excessiva (polidipsia), poliúria (micção excessiva), visão turva, fadiga e emagrecimento inexplicado (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2019).

A Organização Mundial da Saúde (2019) classifica a DM em quatro tipos principais: (1) Diabetes *mellitus* tipo 1, (2) Diabetes *mellitus* tipo 2, (3) Diabetes *mellitus* Gestacional (DMG) e (4) Tipos específicos de DM associadas a causas variadas.

Diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é caracterizada pela destruição parcial ou total das células β pancreáticas, levando a deficiência de insulina, apresentando duas formas de acordo com a etiologia: autoimune e idiopática. A DM1A é a forma autoimune e mais frequente de DM1, confirmada pela positividade de um ou mais autoanticorpos em exames laboratoriais. A forma idiopática é denominada como DM1B, na qual os autoanticorpos não são detectáveis em testes sorológicos. A destruição da ilhota pancreática ocorre devido a interação entre a susceptibilidade genética, alterações imunológicas e fatores ambientais (DIMEGLIO; EVANS-MOLINA; ORAM, 2018; KATSAROU *et al.*, 2017; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020).

Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é a mais frequente, correspondendo de 90% a 95% dos casos. A DM2 é caracterizada pela redução progressiva de secreção insulínica pelas células β pancreáticas combinada com diminuição da sensibilidade ou

da capacidade de resposta dos tecidos à insulina (CHATTERJEE; KHUNTI; DAVIES, 2017; DEFRONZO *et al.*, 2015). Esse tipo pode variar de resistência completa à insulina com deficiência relativa de secreção a deficiência completa de secreção insulínica com moderada resistência (PETERSMANN *et al.*, 2018).

A deficiência de secreção e/ou ação da insulina característica da DM2 possui etiologias multifatoriais e complexas, envolvendo fatores genéticos e ambientais e está associada a processos inflamatórios e ao estresse metabólico. Os fatores de risco mais comuns para o desenvolvimento de DM2 são: histórico familiar da doença, idade, sobrepeso, sedentarismo, má alimentação, tabagismo, consumo de bebida alcoólica, diagnóstico prévio de pré-diabetes ou DMG e a presença de componentes da síndrome metabólica, tais como hipertensão arterial e dislipidemia (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES (ADA), 2020; CHATTERJEE; KHUNTI; DAVIES, 2017; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020).

No âmbito clínico, outros quadros de hiperglicemia são classificados como tipos específicos de diabetes. DMG é um subtipo de diabetes definido quando a intolerância à glicose, associada à resistência à insulina e diminuição da atividade das células β , resultando em diferentes níveis de gravidade de hiperglicemia, é diagnosticada no segundo ou terceiro trimestre de gravidez (SANTOS *et al.*, 2019).

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2020) e a Associação Americana de Diabetes (2020), outras formas de diabetes *mellitus* são menos comuns. Entretanto, a apresentação clínica é bastante variada e depende da alteração de base que provocou o distúrbio no metabolismo de carboidratos. Os tipos específicos de DM englobam:

- Doenças do pâncreas exócrino, como fibrose cística, pancreatite ou carcinoma pancreático;
- Infecções, como Citomegalovírus ou Rubéola congênita;
- Endocrinopatias, como Acromegalia, Síndrome de Cushing, Feocromocitoma ou Glucagonoma;
- Uso de medicamentos, como glicocorticoides, ácido nicotínico, antipsicóticos atípicos, antirretrovirais ou imunossupressores;
- Defeitos genéticos que causam disfunção das células β pancreáticas ou na ação da insulina e resultam em formas monogênicas da diabetes, como DM

neonatal, DM mitocondrial, DM do Adulto Jovem, Resistência à insulina do tipo A ou DM lipoatrófico.

O diagnóstico de diabetes é realizado a partir de três exames laboratoriais principais: glicemia em jejum, TOTG e Hemoglobina Glicada. Não existem outros testes laboratoriais validados e recomendados para essa finalidade. O diagnóstico é confirmado quando qualquer um dos testes apresenta resultado acima dos valores de referência para diabetes (quadro 1). O paciente é classificado como pré-diabético quando os valores glicêmicos estão acima dos valores de normoglicemia, mas estão abaixo dos valores definidos para o diagnóstico de diabetes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020).

Quadro 1 - Valores de referência para normoglicemia, pré-diabetes e diabetes.

	Glicemia em jejum (mg/dL)	Teste Oral de Tolerância a Glicose (mg/dL)	HbA1c (%)	Observações
Normoglicemia	< 100	< 140	< 5,7	OMS emprega valor de corte de 110 mg/dL para normalidade da glicose em jejum.
Pré – diabetes	≥ 100 e <125	≥ 140 e <199	≥ 5,7 e < 6,4	Positividade de qualquer um dos parâmetros confirma diagnóstico de pré – diabetes.
Diabetes estabelecido	≥ 126	≥ 200	≥ 6,5	Positividade de qualquer um dos parâmetros confirma diagnóstico de DM. Método de HbA1c deve ser padronizado. Na ausência de sintomas de hiperglicemia, é necessário confirmar o diagnóstico pela repetição de testes.

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes - adaptado (2020).

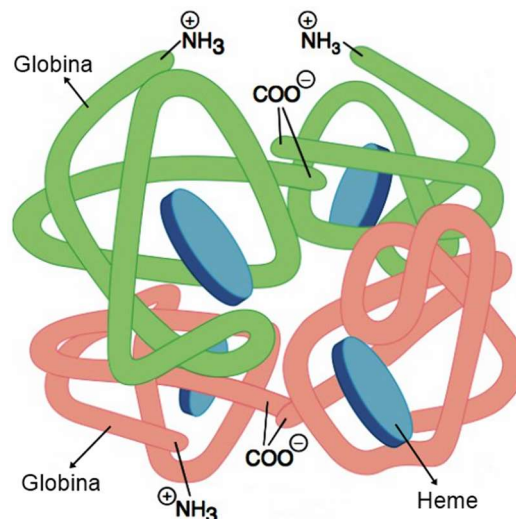
Os exames laboratoriais são ferramentas essenciais para confirmação de diagnóstico, pois os sintomas característicos da DM podem ser ausentes em muitos pacientes diabéticos ou pré-diabéticos. Estima-se que um terço dos pacientes com DM1, geralmente crianças, apresentem cetoacidose diabética como primeira

manifestação clínica da doença, caracterizada por hiperglicemia, acidose metabólica, desidratação e cetose. Normalmente, os pacientes com DM2 permanecem assintomáticos ou oligoassintomáticos por longos períodos. Raramente, os pacientes com DM2 apresentam os sintomas clássicos de hiperglicemia e a cetoacidose diabética é uma manifestação clínica rara no início da DM2 (CHATTERJEE; KHUNTI; DAVIES, 2017; PETERSMANN *et al.*, 2018; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020).

2.2 Hemoglobina Glicada (HbA1c)

A Hemoglobina (Hb) é uma proteína localizada dentro dos eritrócitos, cuja principal função é o transporte de Oxigênio (O_2) para os tecidos. As necessidades variadas de O_2 durante o período embrionário, fetal e vida adulta se refletem na síntese de diferentes tipos de hemoglobinas em cada estágio do desenvolvimento humano. Entretanto, todos os tipos de hemoglobinas apresentam a mesma estrutura tetramérica geral (figura 1), que consiste em dois pares diferentes de cadeias polipeptídicas, denominadas globinas, cada cadeia ligada a um grupamento heme (TAVARES *et al.*, 2017; WEATHERALL, 2020).

Figura 1 - Estrutura tetramérica da molécula de Hemoglobina.



Fonte: Figura adaptada de Barrett *et al.* (2014).

O perfil de hemoglobinas do adulto normal (quadro 2) contém em torno de 97% de Hemoglobina A (HbA), composta de duas cadeias polipeptídicas α e duas cadeias β , representadas como $\alpha_2\beta_2$. O sangue normal de adultos também contém pequenas quantidades de duas outras hemoglobinas, HbA2 e HbF, as quais contêm cadeias α ,

porém com cadeias δ e γ , respectivamente (HOFFBRAND; MOSS, 2018; TAVARES *et al.*, 2017).

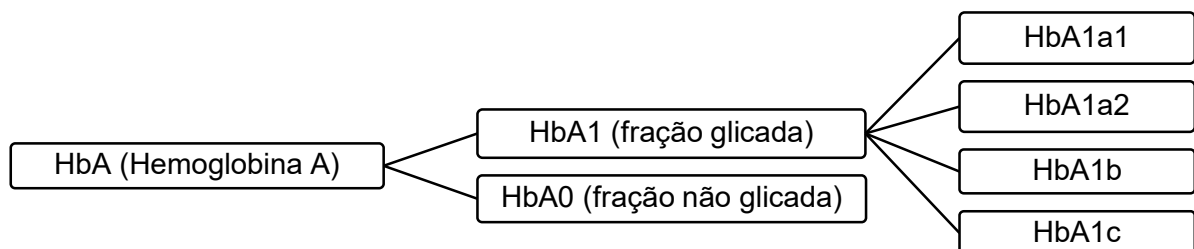
Quadro 2 - Hemoglobinas normais no sangue de adultos.

	Hemoglobina A (HbA)	Hemoglobina A2 (HbA2)	Hemoglobina Fetal (HbF)
Estrutura	$\alpha_2\beta_2$	$\alpha_2\delta_2$	$\alpha_2\gamma_2$
Normal (%)	96 – 98	1,5 - 3,2	0,5 - 0,8

Fonte: Hoffbrand e Moss (2018).

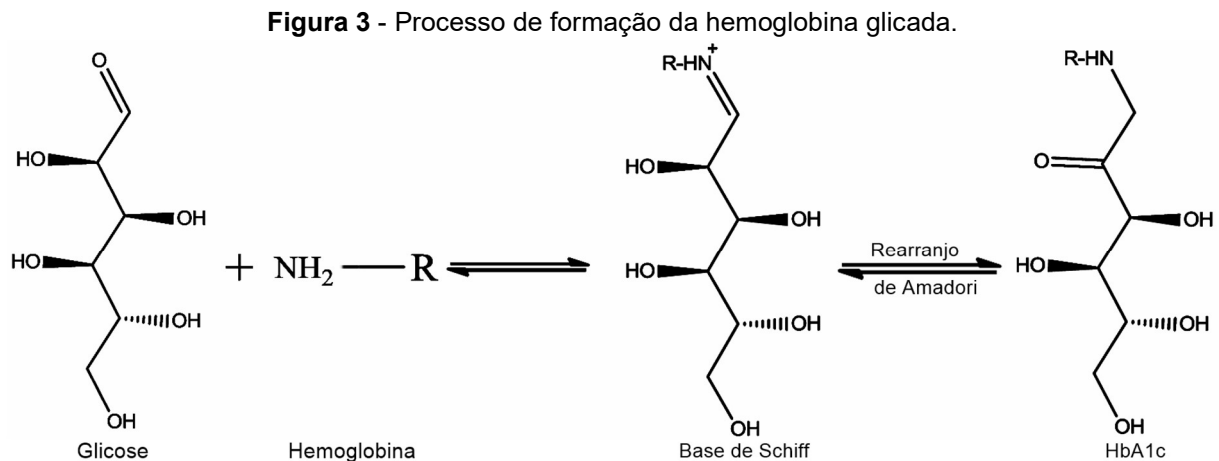
A Hemoglobina A é separada em diferentes frações, baseando-se em suas propriedades cromatográficas e eletroforéticas (figura 2). A fração HbA0 é a principal componente da HbA e corresponde a fração não glicada. Aproximadamente 6% do total da HbA é HbA1, a qual pode ser dividida em 4 subtipos, HbA1a1, HbA1a2, HbA1b e HbA1c. A HbA1 total corresponde a formas de HbA carregadas mais negativamente devido à presença de glicose em sua estrutura química. A fração HbA1c é a mais abundante, compreendendo 5% da HbA total e representa de 70% a 90% da HbA1 (GUO *et al.*, 2019; NETTO *et al.*, 2009; SHERWANI *et al.*, 2016; SUMITA *et al.*, 2018).

Figura 2 - Diferentes frações de hemoglobina.



Fonte: Autoria própria (2021).

Normalmente, as proteínas são glicadas durante várias reações enzimáticas, quando as condições são fisiologicamente favoráveis. Entretanto, no caso da hemoglobina, a glicação ocorre por meio de uma reação não enzimática, espontânea e reversível. Nessa reação, a glicose, em sua forma acíclica, se liga covalentemente ao grupamento amino (NH_2) da cadeia β (figura 3), formando um composto intermediário denominado Base de Schiff ou Aldimina (GUPTA; JAIN; CHAUHAN, 2017; SHERWANI *et al.*, 2016; WELSH; KIRKMAN; SACKS, 2016).

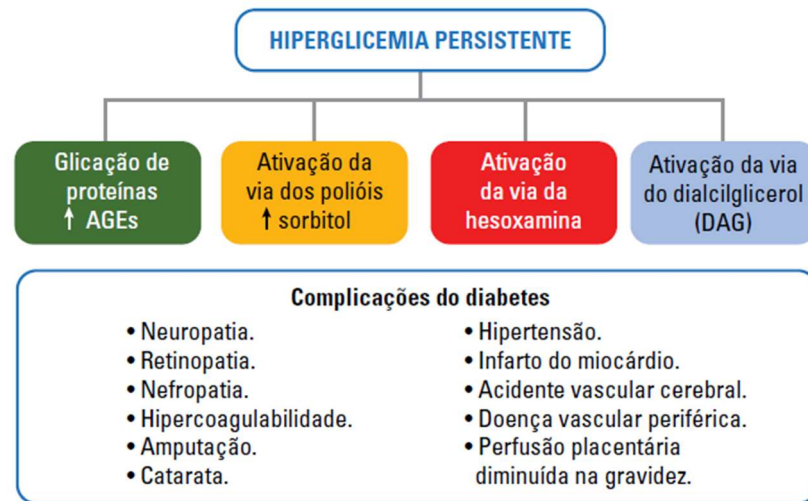


Após a reação de glicação, ocorre uma mudança estrutural irreversível por meio de uma reação lenta e espontânea. Nessa segunda etapa, a Base de Schiff sofre um rearranjo estrutural denominado Rearranjo de Amadori, formando o composto final estável e não dissociável, uma cetoamina, denominada Hemoglobina Glicada, HbA1c, Glicohemoglobina, Hemoglobina A1c ou Hemoglobina Glicosilada (DING *et al.*, 2018; NETTO *et al.*, 2009; WELSH; KIRKMAN; SACKS, 2016).

Considerando o processo de eritropoiese normal e a concentração estável dos níveis de hemoglobina, a hemoglobina glicada reflete o nível médio de glicose durante um ciclo normal de vida das hemácias, ou seja, de 8 a 12 semanas aproximadamente. A formação de hemoglobina glicada é parte normal do ciclo da função fisiológica, assim, à medida que a glicose sanguínea aumenta, ocorre a elevação dos níveis de HbA1c. O nível glicêmico médio nos 30 dias anteriores à coleta de sangue contribui em 50% e os níveis nos últimos 90 a 120 dias contribuem em 10% no resultado da dosagem dos níveis séricos de HbA1c (KRHAČ; LOVRENČIĆ, 2019; SHERWANI *et al.*, 2016; WELSH; KIRKMAN; SACKS, 2016).

O aumento dos níveis séricos de HbA1c reflete o quadro de hiperglicemia persistente (figura 4), que está associado a um risco progressivamente maior de desenvolvimento de complicações crônicas macrovasculares como cardiopatia isquêmica, doença cerebrovascular, doença vascular periférica e infarto, e complicações microvasculares como retinopatia levando à perda de visão, nefropatia levando à doença renal crônica, neuropatia periférica, isquemia e microalbuminúria (KATSIKI *et al.*, 2011; SKYLER *et al.*, 2017).

Figura 4 - Mecanismos de toxicidade e complicações da hiperglicemia persistente.



Fonte: Sumita *et al.* (2018).

Os níveis de glicose sanguínea persistentemente elevados são tóxicos ao organismo devido a quatro mecanismos diferentes: glicação de proteínas, aumento dos níveis de sorbitol dentro da célula, ativação das vias do dialciglicerol (DAG) e ativação da via das hexosaminas (SUMITA *et al.*, 2018).

Diabéticos também apresentam risco aumentado de desenvolverem doenças como obesidade, catarata, disfunção erétil e esteatose hepática não alcoólica e apresentam risco aumentado para doenças infecciosas, como tuberculose e influenza (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2019).

A dosagem de hemoglobina glicada apresenta vantagens em comparação com a Glicemia em jejum e o TOTG, pois não exige jejum antes da coleta, o que proporciona maior conveniência aos pacientes e possui maior estabilidade pré-analítica, pois não sofre variações diante perturbações cotidianas como estresse, doenças e/ou atividade física (COSTA *et al.*, 2020; GORE; MCGUIRE, 2016; TAVARES *et al.*, 2017).

Todavia, a dosagem de HbA1c apresenta limitações, sendo afetada pelas variantes genéticas da hemoglobina, como por exemplo, hemoglobina S, C, D, E, F, Graz, Sherwood Forest e Padova, ou hemoglobinas quimicamente modificadas, como hemoglobina carbamilada e hemoglobina acetilada (BRAR, 2019; SUMITA, 2012).

Anemias hemolíticas ou estados hemorrágicos, anemias por deficiência de ferro, vitamina B12 ou Folato, uremia, gravidez, grandes quantidades de vitaminas C e E, hipertrigliceridemia, hiperbilirrubinemia, alcoolismo crônico, uso de

antirretrovirais, dapsona ou uso crônico de opiáceos podem afetar os valores do teste de hemoglobina A1C, produzindo resultados falsamente elevados ou diminuídos (BRAR, 2019; SUMITA, 2012; TAVARES *et al.*, 2017).

Desde 1988, a dosagem de hemoglobina glicada é recomendada pela Associação Americana de Diabetes para o monitoramento de rotina de pacientes diabéticos. A realização de ensaios clínicos como o *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT; publicado em 1993), *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS; publicado em 1998) e seus estudos de acompanhamento confirmaram que a redução dos níveis sanguíneos de glicose, definidos a partir da dosagem de HbA1c, diminui significativamente o início e progressão das complicações micro e macrovasculares causadas pela diabetes. Estes estudos clínicos permitiram a validação da hemoglobina glicada, que passou a ser cada vez mais empregada e aceita pela comunidade científica (LITTLE; ROHLFING; SACKS, 2019; NETTO *et al.*, 2009; WELSH; KIRKMAN; SACKS, 2016).

Conforme recomendações da Associação Americana de Diabetes (2020) e da Sociedade Brasileira de Diabetes (2020), o exame para dosagem de HbA1c deve ser realizado duas vezes ao ano em pacientes que conseguem manter o controle glicêmico e conseqüentemente, atingem as metas estabelecidas no plano terapêutico. No caso de pacientes que não conseguem alcançar ou manter os níveis aceitáveis nos exames de controle glicêmico, é recomendado que o exame seja realizado a cada três meses.

2.3 Métodos laboratoriais para dosagem de hemoglobina glicada

O estudo clínico DCCT possibilitou a validação inicial da hemoglobina glicada como biomarcador de monitoramento glicêmico e de avaliação do risco de complicações crônicas causadas pela diabetes *mellitus* e, também, forneceu a padronização de um método laboratorial para dosagem. Os valores das metas terapêuticas estabelecidas neste estudo foram obtidos utilizando o método de cromatografia por troca iônica, por meio do sistema de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE; em inglês: *High Performance Liquid Chromatography*, HPLC) (LITTLE; ROHLFING; SACKS, 2019; SUMITA *et al.*, 2018).

A possibilidade de utilização de outras metodologias laboratoriais para dosagem de HbA1c, como cromatografia por afinidade, eletroforese capilar,

imunoensaios e ensaios enzimáticos, gerou a necessidade de harmonização dos diferentes métodos disponíveis no mercado para que houvesse padronização dos resultados obtidos por estes métodos em relação ao utilizado pelo DCCT (RHEA; MOLINARO, 2014; SUMITA *et al.*, 2018).

A hemoglobina glicada deve ser quantificada por métodos padronizados e rastreáveis pelo DCCT e certificados pelo NGSP (*National Glycohemoglobin Standardization Program*). O NGSP é um programa estabelecido em 1996, responsável pela harmonização e certificação das diferentes metodologias desenvolvidas para a dosagem de HbA1c, visando padronizar os resultados obtidos, garantindo, assim, homogeneidade metodológica. Mensalmente, o NGSP disponibiliza uma lista atualizada com todos os métodos laboratoriais certificados para a dosagem de hemoglobina glicada (LITTLE; ROHLFING; SACKS, 2019; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020).

A quantificação de HbA1c se baseia nas mudanças que ocorrem após a glicação da molécula de hemoglobina. A glicação do resíduo NH₂ terminal altera a estrutura e torna a HbA mais negativa e a diferença no ponto isoelétrico entre HbA1c e HbA0 permite que sejam separadas pela carga. A presença de glicose na HbA1c permite a separação desta fração devido a diferenças estruturais entre as formas glicadas e não glicadas de hemoglobina (ENGLISH; MILOSEVICH; JOHN, 2014; GUPTA; JAIN; CHAUHAN, 2017).

Os métodos de dosagem são divididos em duas categorias: (1) métodos com base nas diferenças de carga (cromatografia por troca iônica e eletroforese capilar); e (2) métodos com base nas diferenças estruturais (cromatografia por afinidade, imunoensaios e ensaios enzimáticos) (ENGLISH; MILOSEVICH; JOHN, 2014).

O método padrão-ouro definido pelo DCCT e o mais utilizado em laboratórios clínicos, a cromatografia por troca iônica, permite a separação das diferentes frações de hemoglobina pela diferença de carga. Quando a coluna cromatográfica é submetida a tampões de força iônica crescente, as diversas frações de Hb eluem pela coluna em momentos diferentes, de acordo com a carga da molécula. As formas não glicadas de hemoglobina apresentam carga positiva, ajustando-se ao pH do meio reacional e, assim, interagem mais com a coluna cromatográfica, que possui carga negativa. As formas glicadas, por serem carregadas negativamente, eluem primeiro que as formas não glicadas. Este método permite a análise de outras formas de Hb

além de HbA1c e HbA total (BEM; KUNDE, 2006; GUPTA; JAIN; CHAUHAN, 2017; KAUR; JIANG; LIU, 2019).

A eletroforese capilar permite a separação das frações de hemoglobina de acordo com a mobilidade eletroforética, definida pela carga e massa. Nesse método, uma fonte de alimentação de alta tensão é utilizada para gerar um campo elétrico que facilita a migração de moléculas do ânodo para o cátodo, através de um tubo capilar. Os subtipos de Hb carregadas positivamente são detectadas primeiro, em ordem decrescente de suas razões carga/massa. Estas são seguidas por subtipos neutros e, finalmente, por subtipos de Hb carregados negativamente, devido à presença de glicose, que migram mais lentamente, permitindo, assim, a separação da HbA1c (RHEA; MOLINARO, 2014).

A cromatografia por afinidade se baseia no uso de uma interação biológica para a identificação e análise de analitos específicos presentes na amostra e permite a separação apenas entre a fração glicada e não glicada de hemoglobina. A cromatografia por afinidade utiliza o ácido borônico ou derivado, como o ácido m-aminofenilborônico, imobilizado em uma resina. Neste método, o grupo cisdiol da glicose ligada à hemoglobina se liga ao ácido borônico presente na resina cromatográfica, permitindo a separação da fração total de hemoglobina glicada, que fica retida na coluna, enquanto a fração não glicada é eluída (GUPTA; JAIN; CHAUHAN, 2017; KRHAČ; LOVRENČIĆ, 2019).

Os imunoenaios utilizam anticorpos revertidos em látex, geralmente monoclonais, específicos para o resíduo NH₂ terminal glicado da hemoglobina (glicose e os primeiros 5 a 10 aminoácidos da cadeia β). A HbA1c reage com os anticorpos anti-HbA1c formando complexos antígeno-anticorpo solúveis. O aglutinante (polihaptenos) presente no reagente se liga aos anticorpos anti-HbA1c remanescentes na amostra, formando complexos insolúveis, que causam a dispersão de luz. A turbidez deste complexo é medida por turbidimetria ou nefelometria e a taxa da reação é inversamente proporcional. Assim, quanto maior a concentração de HbA1c, menor é a turbidez (ENGLISH; MILOSEVICH; JOHN, 2014; GUPTA; JAIN; CHAUHAN, 2017).

A possibilidade de automatização de ensaios imunológicos, com a utilização de analisadores bioquímicos, tornou os imunoenaios mais populares. A popularização permitiu, a partir do fim da década de 1990, o aprimoramento e utilização de

imunoensaios para o desenvolvimento de testes rápidos para dosagem de HbA1c (CAMARGO; GROSS, 2004; RHEA; MOLINARO, 2014).

Nos ensaios enzimáticos, a amostra de sangue é lisada e submetida a digestão enzimática. Este processo libera aminoácidos, especificamente a Valina glicada da porção N-terminal, que serve como substrato para a enzima Frutossil Valina Oxidase (FVO). Esta reação enzimática produz Peróxido de Hidrogênio (H_2O_2), que pode ser medido utilizando um ensaio colorimétrico e o sinal produzido é proporcional à quantidade de HbA1c na amostra (GUPTA; JAIN; CHAUHAN, 2017; RHEA; MOLINARO, 2014).

Cada um dos diferentes métodos utilizados para a dosagem de HbA1c possui vantagens e desvantagens específicas e a escolha dependerá de fatores clínicos e analíticos (quadro 3). A cromatografia por troca iônica é amplamente utilizada devido à alta reprodutibilidade, todavia apresenta menor especificidade e sofre interferências no caso de hemoglobinopatias e presença de HbF, que podem produzir resultados falsamente elevados ou diminuídos de hemoglobina glicada (ENGLISH; LENTERS-WESTRA, 2018; KRHAČ; LOVRENČIĆ, 2019).

Quadro 3 - Características principais dos métodos laboratoriais para dosagem de HbA1c.

Método	Vantagem	Desvantagem
Cromatografia por troca iônica	Método padrão-ouro; alta reprodutibilidade; detecta a presença da maioria das variantes da Hemoglobina	Menor especificidade; sofre interferências por variantes da Hemoglobina.
Eletroforese capilar	Capacidade resultante de detectar muitas variantes da Hemoglobina; alta reprodutibilidade	Tempo de execução das análises e alto custo
Cromatografia por afinidade	Interferência mínima de hemoglobinopatias	Detecta a HbA1 total.
Imunoensaios	Alta especificidade; mínima interferência analítica das variantes da Hemoglobina mais comuns usando anticorpos de nova geração.	Não permite detectar variantes da Hemoglobina; anticorpos de nova geração ainda são suscetíveis a interferências de variantes raras da Hemoglobina.
Ensaio enzimáticos	Não sofre interferência das variantes da Hemoglobina.	Não permite detectar variantes da Hemoglobina.

Fonte: Adaptado de Krhač e Lovrenčić, 2019; Rhea e Molinaro, 2014.

A cromatografia por afinidade ao boronato não sofre interferência de variantes ou derivados da hemoglobina, exceto no caso de HbF em concentrações maiores que

15%, pois quantifica a fração glicada total e não apenas a HbA1c (LENTERS-WESTRA *et al.*, 2017). Os ensaios enzimáticos, imunoenaios e a cromatografia por afinidade não permitem identificar a presença de variantes da Hb, que podem afetar a interpretação clínica dos valores da HbA1c nos casos em que o tempo de vida dos eritrócitos é alterada (RHEA; MOLINARO, 2014).

2.4 Testes Rápidos (TR) ou Testes Laboratoriais Remotos (TLR)

“Testes rápidos (TR) são aqueles cuja execução, leitura e interpretação dos resultados são feitas em, no máximo, 30 minutos. Além disso, são de fácil execução e não requerem estrutura laboratorial.” (CRISTINA *et al.*, 2017, p. 8).

O termo "teste rápido" é utilizado atualmente para designar um conjunto de métodos analíticos que compartilham como características em comum: facilidade e rapidez de execução, baixo custo e a possibilidade de realização no próprio local de atendimento. Entre diversas variantes, o sinônimo mais explicativo destes métodos analíticos é representado pela denominação Teste Laboratorial Remoto (TLR), em inglês *Point-Of-Care Testing* (POCT), que destaca a característica chave dos testes rápidos, que é a capacidade de fornecer uma resposta a uma demanda analítica exatamente no local de atendimento, possibilitando, assim, disponibilizar o resultado de exames nas situações em que a rapidez representa um fator determinante para a decisão clínica (ANDRIOLO *et al.*, 2018; ANFOSSI; GIOVANNOLI; BAGGIANI, 2018).

Quando utilizados pela primeira vez, os testes rápidos foram considerados um recurso complementar aos exames laboratoriais convencionais. Esta tecnologia foi desenvolvida para ajudar os profissionais de saúde durante o atendimento e atualmente, é utilizada em diversos testes de diagnóstico e monitoramento terapêutico (quadro 4). Esses testes fornecem resultados imediatos no local de atendimento, que minimizam o atraso associado aos ensaios laboratoriais convencionais e reduzem a necessidade de visitas de retorno, possibilitando que o tratamento e as intervenções clínicas sejam iniciadas de forma precoce (WHITLEY; YONG; RASINEN, 2015).

Quadro 4 - Exemplos de testes laboratoriais disponíveis como testes rápidos.

Categoria	Teste
Eletrólitos e substratos	Sódio, Potássio, Cloretos, Bicarbonato, Creatinina, Ureia, Cálcio Total, Cálcio Ionizado
Gases sanguíneos	O ₂ , CO ₂ e pH
Lipídios	Colesterol, Triglicérides, HDL e LDL
Bioquímica	ALT, AST, Fosfatase Alcalina, Amilase, GGT, Bilirrubina Total, Aminas
Diabetes mellitus	Glicose, hemoglobina glicada, frutossamina, cetonas, microalbuminúria
Marcadores cardíacos	CK, LDH, troponina, mioglobina, BNP, pró-BNP
Hormônios	hCG, gonadotrofinas hipofisárias, LH, FSH, estrona 3-glicuronídeo
Doenças infecciosas	<i>Mycoplasma</i> , <i>C. difficile</i> , <i>E. coli</i> , Hepatite, Clamídia, <i>influenza A/B</i> , Mononucleose infecciosa; HIV; Dengue; RSV;
Urina	Tiras reagentes, catalase, cetonas

Fonte: Andriolo *et al.* (2017) – adaptado.

Nota: HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; GGT: gamaglutamiltransferase; CK: Creatina fosfoquinase; LDH: lactato desidrogenase; BNP: peptídeo natriurético cerebral; HIV: vírus da imunodeficiência humana; hcG: gonadotrofina coriônica humana; LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio folículo estimulante; RSV: vírus sincicial respiratório.

Os testes rápidos proporcionam análises de fácil execução e os equipamentos e os insumos são, em geral, portáteis e de utilização simples e rápida. Embora seja necessário treinamento para usarem tais testes, o responsável pela execução não precisa ser técnico ou analista de laboratório clínico, podendo ser enfermeiros, farmacêuticos, médicos ou o próprio paciente. Os resultados obtidos podem ser utilizados na triagem, diagnóstico ou acompanhamento (ANDRIOLO *et al.*, 2017).

Testes rápidos utilizam um pequeno volume de amostra (geralmente variando de 5 a 50 µL de sangue total, capilar, urina ou outros fluidos) para realização das análises, tornando o processo de coleta de amostra simples, conveniente, menos estressante e menos invasivo para o paciente (SHEPHARD, 2016).

As principais vantagens dos testes rápidos são: minimização de atraso durante coleta de amostra; redução no atraso causado pelo transporte da amostra ao laboratório; menor tempo de processamento da amostra e de resposta para liberação de resultados; redução de erros durante o processo analítico, principalmente na fase pré-analítica; possibilidade de uso pelo próprio paciente (automonitoramento); e maior rapidez na decisão médica relativa ao início do tratamento (BURTIS; BRUNS, 2014).

Os testes rápidos podem gerar resultados qualitativos, semiquantitativos ou quantitativos, dependendo de sua aplicação e das exigências de sensibilidade do

ensaio. Algumas análises realizadas por meio de testes rápidos são muito simples e exigem apenas a aplicação da amostra em uma fita reagente para obtenção de resultados, enquanto algumas análises exigem etapas simples de preparo de amostra e utilização de equipamentos de leitura para interpretação dos resultados (KONWAR; BORSE, 2020).

Há uma grande diversidade de dispositivos utilizados como testes rápidos. Esta área da tecnologia engloba uma grande variedade de dispositivos e muitos utilizam o mesmo princípio analítico que aqueles encontrados em analisadores convencionais de laboratórios. Os testes rápidos são divididos em três categorias principais de acordo com a tecnologia utilizada, complexidade e tamanho: (1) fitas ou cartuchos reagentes para testes qualitativos; (2) fitas ou cartuchos reagentes para testes semiquantitativos ou quantitativos, dispositivos de monitoramento/leitura portáteis; (3) fitas e cartuchos reagentes para analisadores de bancada (BURTIS; BRUNS, 2014; JOHN; PRICE, 2014; SHEPHARD, 2016).

As fitas ou tiras reagentes incluem as fitas de uroanálise de medição única ou múltipla, as fitas imunocromatográficas e as biossensores. Os cartuchos (ou cassetes) utilizam técnicas diversas de imunoenaios ou de biorreconhecimento (cartuchos biossensores) (BURTIS; BRUNS, 2014; JOHN; PRICE, 2014; SHEPHARD, 2016).

As fitas de uroanálise consistem em uma série de almofadas reagentes (para até 10 marcadores) feitas de um material sólido de transporte e uma matriz porosa à qual reagentes liofilizados foram adicionados, em uma tira de plástico. A amostra de urina é aplicada à fita e a reação ocorre quando esta área absorve a amostra, fornecendo um resultado qualitativo ou semiquantitativo para cada analito analisado (ANDRIOLO *et al.*, 2017; LUPPA; JUNKER, 2018).

As fitas imunocromatográficas se baseiam na formação de um complexo antígeno-anticorpo associada à técnica de cromatografia. Os anticorpos são imobilizados em uma membrana e os antígenos presentes na amostra fluem por força da capilaridade e se ligam aos anticorpos, formando um complexo imune. O uso de anticorpos com conjugados enzimáticos e ouro coloidal ou marcados com partículas fluorescentes (fluorocromos) permite a realização de análises quantitativas (LUPPA; JUNKER, 2018).

“Biossensor é um sistema integrado, composto de um elemento biológico receptor em contato direto com um elemento conversor, o qual é capaz de converter a reação entre o elemento biológico e o analito de interesse em um sinal mensurável”. (RODRIGUEZ-MOZAZ *et al.*, 2004, p. 589).

As fitas e cartuchos biossensores utilizam um componente biológico, bioquímico ou quimioespecífico como elemento de reconhecimento do analito-alvo ou molécula-alvo. Enzimas são os elementos biológicos mais usados, seguidas por anticorpos, antígenos e nucleotídeos. Os ligantes quimioespecíficos incluem membranas seletivas de íons e moléculas, polímeros de impressão molecular e moléculas indicadoras. A transdução tipicamente ocorre por meio de um sinal ótico ou elétrico, que é diretamente proporcional à concentração da molécula-alvo ou analito-alvo (BURTIS; BRUNS, 2014).

Para a realização de análises semiquantitativas ou quantitativas, a leitura de fitas ou cartuchos reagentes é realizada pelos dispositivos de monitoramento portáteis (*hand-held device*) usados em consultórios médicos e ambiente doméstico, ou analisadores rápidos de bancada (*benchtop analyzer*), desenvolvidos para uso em laboratórios clínicos e hospitalares. Esses instrumentos utilizam métodos como espectrofotometria, reflectância, fluorescência ou medições eletroquímicas para quantificar o analito de interesse. A utilização de equipamentos para a leitura evita erros comuns que dependem do analista, como leitura no tempo adequado e correta interpretação do resultado (ANDRIOLO *et al.*, 2017; HIRST *et al.*, 2017; JOHN; PRICE, 2014; LUPPA; JUNKER, 2018).

Os analisadores de bancada possuem complexos sistemas analíticos, assim não são utilizados diretamente pelos pacientes, mas em áreas funcionais de unidades de terapia intensiva, em centros ambulatoriais, consultórios médicos ou laboratórios clínicos. A tecnologia usada nestes instrumentos deriva dos sistemas analíticos mecanizados usados em laboratórios centrais, entretanto otimizados no que diz respeito à miniaturização, velocidade de análise e facilidade de uso (LUPPA; JUNKER, 2018).

Uma importante vantagem destes analisadores é a possibilidade de leitura de múltiplos cartuchos, o que permite a análise de diversos analitos. Uma parcela dos novos cartuchos reagentes desenvolvidos para estes analisadores permite a dosagem de vários parâmetros simultaneamente, como cartuchos que realizam a dosagem de

glicose e cetonas. Estas características possibilitam a ampliação constante dos testes laboratoriais disponíveis como testes rápidos (LUPPA; JUNKER, 2018; SHEPHARD, 2016).

Embora apresentem diversas vantagens quanto a rapidez e simplicidade analítica, os testes rápidos podem apresentar desvantagens em relação à precisão e exatidão dos resultados analíticos. Erros durante a manutenção e calibração inicial dos dispositivos de leitura de fitas ou cartuchos, o manuseio e utilização dos dispositivos e reagentes do *kit* de teste e a coleta de amostra podem afetar a precisão e reprodutibilidade dos resultados em relação ao ensaio laboratorial convencional (FRANCIS; MARTIN, 2010; LUPPA *et al.*, 2016; LUPPA; JUNKER, 2018).

Os testes rápidos de hemoglobina glicada utilizam amostras de sangue capilar ou venoso. Essas amostras são aplicadas a uma fita ou cartucho reagente, que é inserido em um instrumento para leitura e a HbA1c é quantificada em 5 a 10 minutos. Há diversos testes rápidos para dosagem de HbA1c disponíveis no mercado diagnóstico mundial, que utilizam três metodologias principais: imunoensaios, cromatografia por afinidade ao ácido borônico e ensaios enzimáticos (ENGLISH; LENTERS-WESTRA, 2018; HEALTH QUALITY ONTARIO, 2014; JOHN *et al.*, 2007).

Os testes rápidos desenvolvidos para dosagem de hemoglobina glicada devem apresentar desempenho aceitável, com resultados padronizados para o método de referência do DCCT e devem ter certificação do NGSP. Tais testes rápidos não são isentos de limitações metodológicas, apresentando as vantagens e desvantagens da metodologia para dosagem utilizada (quadro 3) e podem produzir resultados falsamente diminuídos ou elevados quando há a presença dos fatores interferentes da HbA1c ou variantes da hemoglobina (ENGLISH; LENTERS-WESTRA, 2018; HEALTH QUALITY ONTARIO, 2014).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Este trabalho objetiva realizar um estudo de prospecção tecnológica e científica acerca dos testes rápidos desenvolvidos para a dosagem de hemoglobina glicada (HbA1c) por meio do levantamento e análise de patentes e artigos científicos.

3.2 Objetivos específicos

- Apresentar e analisar a evolução temporal das patentes e dos artigos científicos recuperados nas bases de dados.
- Apresentar a distribuição geográfica dos países depositantes das patentes e dos países de origem das publicações científicas.
- Apontar os principais inventores e as principais instituições depositantes das patentes recuperadas.
- Identificar a classificação predominante das patentes segundo a Classificação Internacional de Patentes (CIP).
- Explorar a utilização dos testes rápidos para dosagem de hemoglobina glicada e mapear oportunidades, tendências e incertezas.
- Avaliar o nível de maturidade tecnológica desses testes rápidos utilizando a escala TRL (*Technology Readiness Level*).

4. JUSTIFICATIVA

A hemoglobina A1c indica o nível glicêmico médio dos últimos 2 a 3 meses, reflete os efeitos causados pela farmacoterapia e tem correlação com o risco de desenvolvimento de complicações a longo prazo, por isso, é um biomarcador importante para o diagnóstico e prognóstico da DM (GUO *et al.*, 2019; SHERWANI *et al.*, 2016).

As metodologias convencionais para quantificação de HbA1c exigem equipamentos sofisticados e um tempo longo para liberação dos resultados. Em contrapartida, os testes rápidos de dosagem de HbA1c permitem a realização de análises simples com a obtenção de resultados imediatos, facilitando o atendimento de pacientes diabéticos em departamentos de emergência, consultórios de clínicos gerais ou em locais distantes de laboratórios (ERDAL *et al.*, 2020).

Os testes rápidos são um dos serviços laboratoriais que mais crescem mundialmente. O crescimento constante é devido ao amplo conjunto de testes oferecidos e da queda significativa dos custos para sua execução. Em especial, há a oferta de novos testes rápidos que podem ser realizados fora do ambiente laboratorial e que estão ganhando importância cada vez maior no Brasil (ANDRIOLO *et al.*, 2017).

Novas tecnologias para testes rápidos estão aparecendo rapidamente e são utilizadas em países em desenvolvimento e mercados emergentes. Por isso, o desenvolvimento e utilização a nível mundial deve ser considerado nos próximos anos (LUPPA; JUNKER, 2018).

Os artigos científicos apresentam dados estruturados que permitem estudos de tendências de desenvolvimento da pesquisa em um tema, possibilitando a identificação de grupos de pesquisa, assuntos mais estudados, especialistas e áreas promissoras para pesquisa. As patentes são importantes fontes de informação tecnológica devido à estrutura uniformizada padronizada, permitindo sua utilização para avaliar tecnologias de empresas, novos produtos desenvolvidos, ciclo de vida de uma tecnologia e mudanças tecnológicas (PEREIRA *et al.*, 2015).

Diante do exposto, se mostra importante realizar o mapeamento prospectivo de patentes e artigos científicos e apresentar a atual perspectiva acerca do desenvolvimento e utilização dos testes rápidos de hemoglobina glicada no diagnóstico e monitoramento de pacientes com DM.

5. METODOLOGIA

O presente estudo foi desenvolvido por meio de uma pesquisa prospectiva de patentes e artigos científicos referentes a testes rápidos desenvolvidos para a dosagem de hemoglobina glicada.

A busca de patentes foi realizada nas bases de dados *Derwent Innovations Index* (DII) e *Lens* e o levantamento de artigos científicos foi realizado no repositório de artigos *Web of Science Core Collection* (WoS). As buscas foram realizadas entre 11 a 22 de janeiro de 2021 e foram direcionadas a documentos publicados até 2020.

A estratégia de busca utilizou combinações de diferentes palavras-chave, com o objetivo de recuperar o maior número de patentes e artigos científicos (quadro 5). As palavras-chave selecionadas foram *point-of-care*, *point-of-care testing*, *POCT*, *rapid test*, *strip*, *cartridge*, *cassette*, *portable*, *hand-held*, *autoanaly*er*, *benchtop*, *glycated hemoglobin*, *hemoglobin A1c*, *HbA1c*, *glycosylated hemoglobin* e *glycohemoglobin*, combinadas por meio dos operadores booleanos AND e OR.

Quadro 5 - Estratégia de busca utilizada na pesquisa prospectiva de patentes e artigos científicos.

Grupo de palavras	<i>Derwent Innovations Index, Lens e Web of Science Core Collection</i>
A	point-of-care OR point-of-care testing OR POCT
B	rapid test
C	strip OR cartridge OR cassette
D	benchtop OR hand-held OR autoanaly*er OR portable
E	point-of-care OR point-of-care testing OR POCT AND glycated hemoglobin OR hemoglobin A1c OR HbA1c OR glycosylated hemoglobin OR glycohemoglobin
F	rapid test AND glycated hemoglobin OR hemoglobin A1c OR HbA1c OR glycosylated hemoglobin OR glycohemoglobin
G	strip OR cartridge OR cassette AND glycated hemoglobin OR hemoglobin A1c OR HbA1c OR glycosylated hemoglobin OR glycohemoglobin
H	benchtop OR hand-held OR autoanaly*er OR portable AND glycated hemoglobin OR hemoglobin A1c OR HbA1c OR glycosylated hemoglobin OR glycohemoglobin

Fonte: Autoria própria (2021).

O *Derwent Innovations Index* é uma base de dados de acesso gratuito via Portal de Periódicos da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) que apresenta mais de 35 milhões de invenções descritas em mais de 74

milhões de documentos de patentes obtidos de 52 órgãos emissores desde 1973. Essa base indexa as patentes citadas por examinadores de seis autoridades emissoras de patentes: Estados Unidos, Japão, EP (*European Patent Office*), Alemanha, Grã-Bretanha e Tratado de Cooperação (*Patent Cooperation Treaty - PCT*) em termos de patentes da WIPO (*World Intellectual Property Organization*) (ELIZABETH *et al.*, 2019; PIRES; RIBEIRO; QUINTELLA, 2020).

O *Lens* é um recurso de pesquisa de patentes *online* de acesso gratuito que contém mais de 58 milhões de famílias de patentes e mais de 107 milhões de documentos individuais, de 104 jurisdições de patentes ao redor do mundo, com informações bibliográficas a partir de 1907. Seus dados de patentes são provenientes do EP, Estados Unidos, Austrália e dos documentos relacionados ao Tratado de Cooperação em termos de patentes da WIPO (ELIZABETH *et al.*, 2019; PIRES; RIBEIRO; QUINTELLA, 2020).

Essas bases de dados foram escolhidas para a realização da pesquisa prospectiva de patentes devido às características de cobertura mundial em documentos patentários e porque podem ser acessadas de forma gratuita. Em especial, o *Lens* tem apresentado resultados muito próximos aos de sistemas pagos como o *Orbit Intelligence*, devido a maior cobertura de jurisdições de patentes ao redor do mundo, conforme explica Pires, Ribeiro e Quintella (2020).

No repositório de artigos *Web of Science*, os grupos de palavras-chave foram inseridos em “*topics*” e os resultados foram refinados por tipo de documento, selecionando-se o campo “*document types: article*”. Nas bases de patentes *Derwent Innovations Index* e *Lens*, os termos de pesquisa foram inseridos nos campos “*topics*” e “*title, abstract, claims*”, respectivamente.

O quantitativo total de patentes e artigos científicos foi consolidado após a exclusão de duplicatas e documentos que não se enquadravam no objetivo deste estudo.

Os resultados foram analisados dentre os seguintes indicadores: evolução anual das patentes e artigos científicos, países depositantes das patentes, principais instituições depositantes, principais inventores, classificação segundo a CIP e principais países de publicação dos artigos científicos.

6. RESULTADOS E DISCUSSÕES

O quadro abaixo apresenta o quantitativo inicial de documentos recuperados por meio das combinações de palavras-chave utilizadas na estratégia de busca. A utilização de terminologias e sinônimos referentes a testes rápidos (grupos de palavra A e B) e aos instrumentos e dispositivos que constituem estes testes (grupos de palavras C e D) possibilitou analisar, inicialmente, a relevância desta tecnologia nos cenários tecnológico e científico de maneira abrangente.

Quadro 6 - Quantitativo inicial de famílias de patentes e artigos científicos encontrados.

Grupo de palavras	Combinações das palavras-chave	Derwent Innovations Index	Lens	Web of Science
A	point-of-care OR point-of-care testing OR POCT	2.552	1.359.104	18.020
B	rapid test	42.688	25.430	140.292
C	strip OR cartridge OR cassette	1.491.573	1.581.920	177.112
D	benchtop OR hand-held OR autoanaly*er OR portable	828.638	768.340	65.336
E	point-of-care OR point-of-care testing OR POCT AND glycosylated hemoglobin OR hemoglobin A1c OR HbA1c OR glycosylated hemoglobin OR glycohemoglobin	31	31	260
F	rapid test AND glycosylated hemoglobin OR hemoglobin A1c OR HbA1c OR glycosylated hemoglobin OR glycohemoglobin	59	23	178
G	strip OR cartridge OR cassette AND glycosylated hemoglobin OR hemoglobin A1c OR HbA1c OR glycosylated hemoglobin OR glycohemoglobin	192	92	123
H	benchtop OR hand-held OR autoanaly*er OR portable AND glycosylated hemoglobin OR hemoglobin A1c OR HbA1c OR glycosylated hemoglobin OR glycohemoglobin	62	26	83

Fonte: Autoria própria (2021).

O volume expressivo de documentos encontrados aponta que os testes rápidos apresentam relevância a nível mundial, revelando o interesse tecnológico e científico acerca desta tecnologia. Segundo Andriolo *et al.* (2017), os testes rápidos são uma tendência do mercado de saúde devido ao grande interesse da indústria diagnóstica, por causa da maior margem e expansão de mercado, dos sistemas de saúde, que buscam redução de custos e melhor utilização do tempo, e dos médicos e pacientes, pois estes equipamentos fornecem resultados mais rápidos e condução mais efetiva

do paciente, com melhores resultados finais e a possibilidade de realização de exames em locais remotos ou com poucos recursos.

Ao analisar os resultados obtidos em cada pesquisa realizada, foram utilizados neste estudo os documentos recuperados a partir das combinações de palavras-chave de maior complexidade (grupos de palavras E, F, G e H).

Esta opção foi feita com intuito de utilizar resultados que abrangiam patentes e artigos que se enquadravam no escopo e possibilitavam cumprir o objetivo deste estudo, pois os documentos recuperados a partir desses grupos de palavras, contêm, essencialmente, os testes rápidos desenvolvidos para a dosagem de hemoglobina glicada. Os resultados foram organizados, excluindo-se duplicatas, consolidando o quantitativo de 288 e 143 famílias de patentes no DII e *Lens*, respectivamente, e 595 artigos científicos no *Web of Science* (quadro 7).

Em seguida, foi realizada a análise qualitativa destes documentos recuperados, refinando os resultados e excluindo documentos que não apresentavam relevância diante do foco deste trabalho. Durante a análise e seleção dos documentos, observou-se que a base de dados *Lens* forneceu resultados mais refinados a partir da combinação de palavras-chaves, o que justifica o quantitativo menor de patentes recuperadas em uma base de maior cobertura.

Refinando-se os resultados, obteve-se um total de 95 famílias de patentes no *Derwent Innovations Index*, 57 famílias de patentes no *Lens* e 233 artigos científicos no *Web of Science Core Collection*.

Quadro 7 - Resultados das combinações de palavras-chave de maior complexidade.

Grupo de palavras	Derwent Innovations Index (patentes)		Lens (patentes)		Web of Science Core Collection (artigos científicos)	
	Sem refinamento	Com refinamento	Sem refinamento	Com refinamento	Sem refinamento	Com refinamento
E	31	14	31	12	260	203
F	59	13	23	5	178	22
G	192	70	92	42	123	17
H	62	16	26	8	83	30
TOTAL	288	95	143	57	595	233

Fonte: Autoria própria (2021).

O grupo de palavras E apresentou o maior número de artigos científicos, 203 artigos relevantes dentre os 233 documentos recuperados totais, e forneceu 14 e 12 famílias de patentes no DII e *Lens*, respectivamente. O maior número de artigos científicos encontrados a partir do uso do termo “*point-of-care testing*” revela que esse sinônimo apresenta maior relevância na literatura científica atual.

A partir do uso do termo “*rapid test*” (grupo de palavras F), foram filtradas 13 famílias de patentes no DII e 5 no *Lens*, enquanto foram recuperados 178 artigos científicos no *Web of Science*, dos quais apenas 22 se enquadravam no foco deste estudo. Esses resultados apontam que o uso da terminologia “*rapid test*” não é frequente na literatura científica internacional. Entretanto, essa denominação em português, teste rápido, é a mais utilizada nas produções científicas e legislações sanitárias brasileiras.

A utilização do grupo G, que contém termos referentes aos dispositivos utilizados como testes rápidos, em específico fitas, cartuchos e cassetes reagentes, possibilitou recuperar o maior número de documentos patentários em ambas as bases de dados. Conforme explica Andriolo *et al.* (2019), os testes rápidos surgiram inicialmente como fitas imunocromatográficas de leitura visual, como os testes de gravidez. Com a popularização devido ao menor custo e tamanho, que permitia o transporte, as fitas evoluíram constantemente, passando a utilizar outros métodos analíticos e sendo integradas a cartuchos reagentes, o que possibilitou a utilização de aparelhos de leitura.

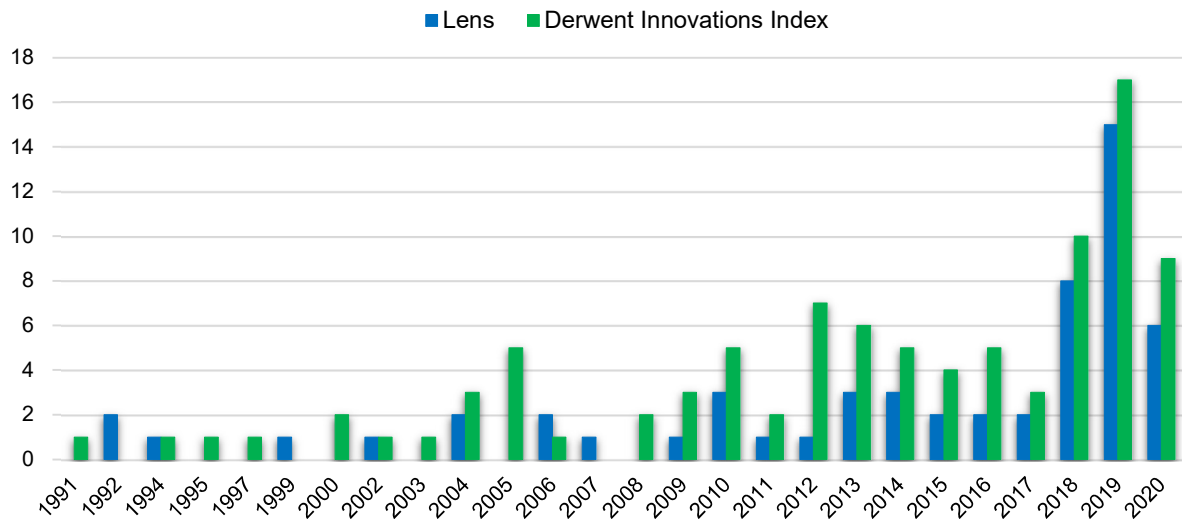
As buscas realizadas com o grupo de palavras H permitiram recuperar documentos referentes aos instrumentos e aparelhos para leitura de fitas e cartuchos reagentes e ampliar, assim, o escopo de pesquisa, principalmente por possibilitar a inclusão dos analisadores rápidos de bancada por meio do termo “*benchtop*”.

A análise do comportamento do patenteamento destes testes rápidos foi realizada a partir dos resultados relevantes selecionados em ambas as bases de dados (figura 5).

Segundo os resultados das patentes recuperadas neste estudo, a primeira patente ocorreu em 1991, nos Estados Unidos (EUA), depositada pela empresa alemã Bayer Corporation e pela sua subsidiária norte-americana Miles Laboratories Inc. A patente apresenta um cartucho reagente de reação imunoturbidimétrica, que permite

a dosagem de hemoglobina glicada por meio de um imunoenensaio de aglutinação em látex.

Figura 5 - Distribuição anual das famílias de patentes.

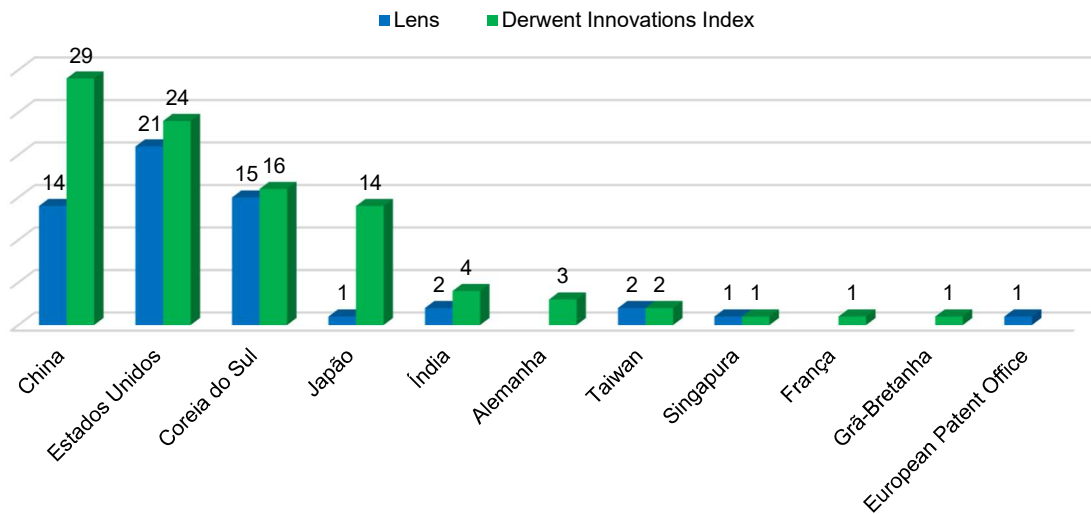


Fonte: Autoria própria (2021).

Observa-se que em 2018 e 2019 houve um aumento expressivo no número de patentes registradas. No *Derwent*, foram 10 patentes registradas em 2018 e 17 em 2019, atingindo o pico de depósitos. Na base *Lens*, foram depositadas 8 patentes em 2018 e 15 em 2019, quando também foi registrado o pico de depósitos. Estes números revelam que o interesse acerca dessa tecnologia aumentou nesses dois anos. Em 2020, houve uma queda no número de patentes depositadas nas bases, entretanto, é possível observar que os números são maiores do que os registrados em outros anos.

O mercado global de testes rápidos de HbA1c faturou U\$ 483,8 milhões em 2019, crescendo a uma taxa composta de crescimento anual (CAGR) de 6,37% desde 2015, e deverá crescer a uma CAGR de 8,0%, atingindo U\$ 658,6 milhões em 2023 (RESEARCH AND MARKETS, 2020).

A figura 6 apresenta a distribuição das patentes segundo o país de origem do pedido de depósito. As informações obtidas a partir das patentes recuperadas no *Lens* indicam que os Estados Unidos lideram o ranking de depósitos, seguidos pela Coreia do Sul e China, com 15 e 14 patentes depositadas, respectivamente. A Índia e Taiwan aparecem na sequência com dois pedidos de depósitos, seguidos por Japão, Singapura e EP com uma patente registrada cada.

Figura 6 - Distribuição de depósitos de patentes por país.

Fonte: Autoria própria (2021).

Em paralelo, as patentes encontradas no *Derwent* apontam que a China lidera os pedidos de depósitos, com 29 patentes depositadas, seguida pelos Estados Unidos com 24. A Coreia do Sul e o Japão seguem o ranking com 16 e 14 documentos depositados, respectivamente. A Índia aparece na sequência com quatro patentes registradas, seguida por Alemanha e Taiwan, com três e dois documentos registrados, respectivamente. Singapura, França e Grã-Bretanha constam na lista com uma patente registrada cada.

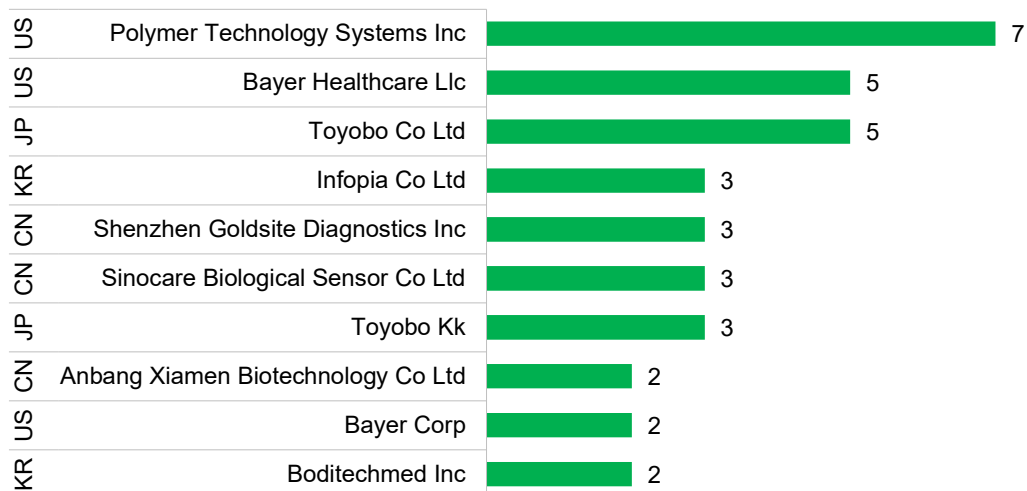
As famílias de patentes recuperadas nas bases utilizadas indicam que China, Estados Unidos (EUA) e Coreia do Sul dominam o cenário atual de produção tecnológica. Entretanto, é possível notar a ascensão de outros países dentro o cenário mundial como Japão, Índia, Alemanha e Taiwan.

A América do Norte domina o mercado global de testes rápidos de HbA1c, com destaque dos EUA, respondendo por 41,5% do mercado global em 2019, seguida pelas regiões da Ásia-Pacífico e Europa Ocidental. Estima-se que até 2030, as regiões de crescimento mais rápido no mercado de testes rápidos de HbA1c serão a Europa Oriental e Ásia-Pacífico, com uma taxa de crescimento anual composta de 12,4% e 10,4%, respectivamente (RESEARCH AND MARKETS, 2020).

Dentre as 110 instituições depositantes das patentes recuperadas no *Derwent*, apenas 23 depositaram mais de uma patente. A empresa Polymer Technology Systems Inc (PTS Diagnostics) lidera o ranking de depositantes, com sete patentes depositadas, seguida pelas empresas Bayer Healthcare LLC e Toboyo Co Ltd com

cinco patentes depositadas cada. A figura 7 apresenta as dez principais instituições depositantes das patentes recuperadas no *Derwent*, com o respectivo país de origem.

Figura 7 - Dez principais instituições depositantes obtidas no *Derwent Innovations Index*.

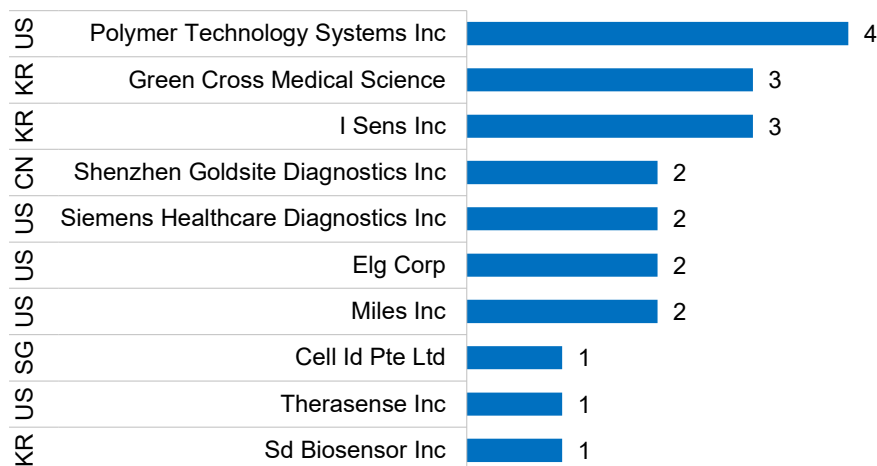


Fonte: Autoria própria (2021).

Nota: CN: China; KR: República da Coreia (Coreia do Sul); JP: Japão; US: Estados Unidos.

A empresa Polymer Technology Systems Inc lidera também a lista de depositantes no *Lens* (figura 8), com quatro patentes depositadas. Em sequência, são listadas duas empresas sul coreanas, Green Cross Medical Science e I Sens Inc, com três documentos patentários registrados. Foram listados 59 depositantes referentes às 57 famílias de patentes recuperadas, dos quais sete depositaram mais de uma patente. A figura 8 apresenta as dez principais instituições depositantes das patentes recuperadas no *Lens*, com o respectivo país de origem.

Figura 8 - Dez principais instituições depositantes obtidas no *Lens*.



Fonte: Autoria própria (2021).

Nota: CN: China; KR: República da Coreia (Coreia do Sul); SG: Singapura; US: Estados Unidos.

Os resultados apresentados apontam que a empresa norte-americana Polymer Technology Systems Inc lidera a produção tecnológica. A instituição fundada em 1992, em Indianápolis (EUA), projeta, fabrica e comercializa equipamentos médicos, cirúrgicos, oftálmicos e veterinários. A empresa é uma fornecedora mundial de testes rápidos para o setor de saúde (PTS DIAGNOSTICS, 2013).

Em setembro de 2013, a *Bayer*[®] anunciou o encerramento da produção da linha de testes rápidos *A1cNow+*[®], introduzidos no mercado em 2005 e amplamente utilizados por serem os únicos dispositivos portáteis de uso pessoal para dosagem de HbA1c disponíveis. A distribuição deveria terminar no final de 2014, entretanto, a PTS Diagnostics adquiriu a família de testes rápidos, composta pelos produtos *A1cNow+*[®] *Multi-test A1c System* e *A1cNow*[®] *SELF CHECK At-Home A1c System*, retomando a produção (WHITLEY; YONG; RASINEN, 2015).

O aparelho *A1cNow+*[®] foi um dos primeiros testes de automonitoramento introduzidos no mercado. O teste rápido é composto de um analisador de mão reutilizável e autônomo, que utiliza técnicas de medição microeletrônica e óptica integradas e um cartucho reagente descartável que contém fitas reagentes que permitem a detecção da hemoglobina total e da fração A1c (KAUR; JIANG; LIU, 2019; WHITLEY; YONG; RASINEN, 2015).

O *A1cNow+*[®] utiliza amostras de sangue capilar ou total. Com a adição da amostra, anticorpos anti-HbA1c conjugados com micropartículas azuis se ligam a hemoglobina A1c e migram ao longo da fita. A intensidade da cor dos complexos antígeno-anticorpos conjugados com as micropartículas é proporcional à quantidade de HbA1c presente na amostra. A hemoglobina total é quantificada a partir dos diluentes presentes no *kit* de teste, que contém ferrocianeto, convertendo a Hb em metahemoglobina (met-Hb), que é de cor marrom avermelhada. A concentração de hemoglobina é proporcional à intensidade da cor de met-Hb. Os resultados do ensaio são calculados a partir da refletância das zonas de teste por um microprocessador integrado e expressos em porcentagem de HbA1c (KAUR; JIANG; LIU, 2019).

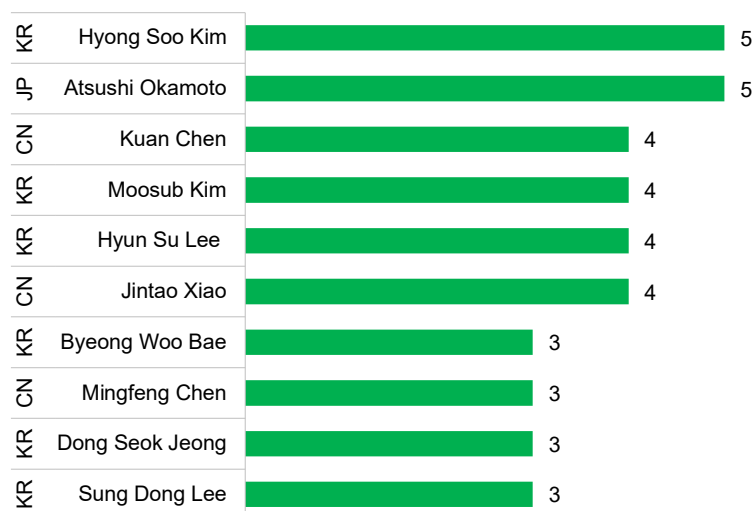
As principais instituições depositantes das patentes recuperadas são empresas desenvolvedoras de equipamentos laboratoriais portáteis rápidos, revelando que estes dispositivos são uma grande tendência atual no mercado de saúde. Cabe destacar que a maior parte das principais instituições obtidas em ambas as bases são

situadas na China, Estados Unidos e Coreia do Sul, o que ressalta o destaque destes países no cenário tecnológico atual.

Em seguida, foram analisados os dez principais inventores citados no *Derwent Innovations Index*, devido ao quantitativo final de patentes relevantes recuperadas na base de dados. Foi possível observar a predominância de inventores de origem sul coreana e chinesa (figura 9).

Os inventores Hyong Soo Kim e Atsushi Okamoto lideram a lista, com o registro de cinco patentes por cada. Hyong Soo Kim é citado em cinco documentos referentes a cartuchos reagentes para dosagem de hemoglobina glicada. Atsushi Okamoto é citado em três patentes referentes a fitas reagentes e outros dois documentos que apresentam equipamentos para leitura de fitas.

Figura 9 - Dez principais inventores citados no *Derwent Innovations Index*.

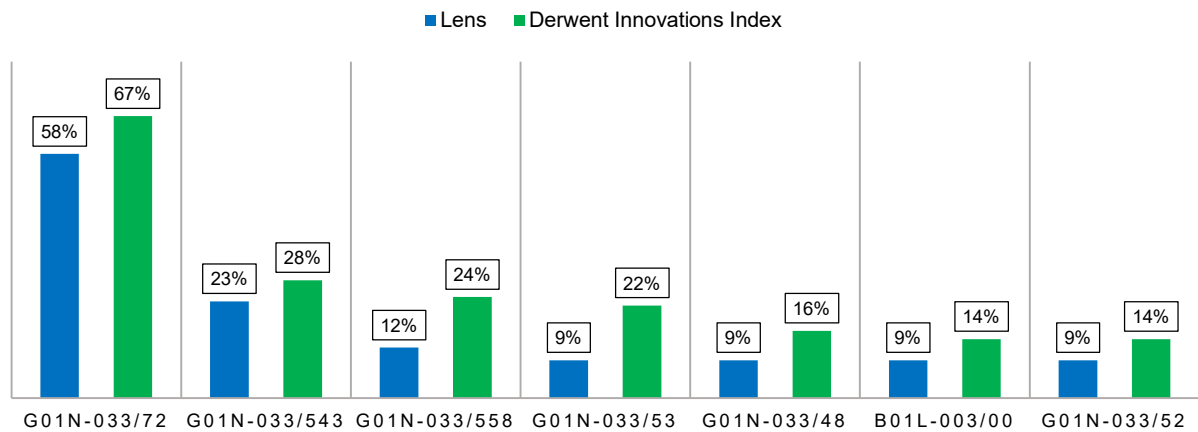


Fonte: Autoria própria (2021).

Nota: CN: China; KR: República da Coreia (Coreia do Sul); JP: Japão.

As patentes recuperadas foram analisadas quanto a área tecnológica segundo a Classificação Internacional de Patentes (CIP), que classifica os documentos segundo um sistema hierárquico em seções, classes, subclasses, grupos principais e subgrupos. Os subgrupos mais frequentes entre as patentes recuperadas nas bases estão apresentados na figura 10.

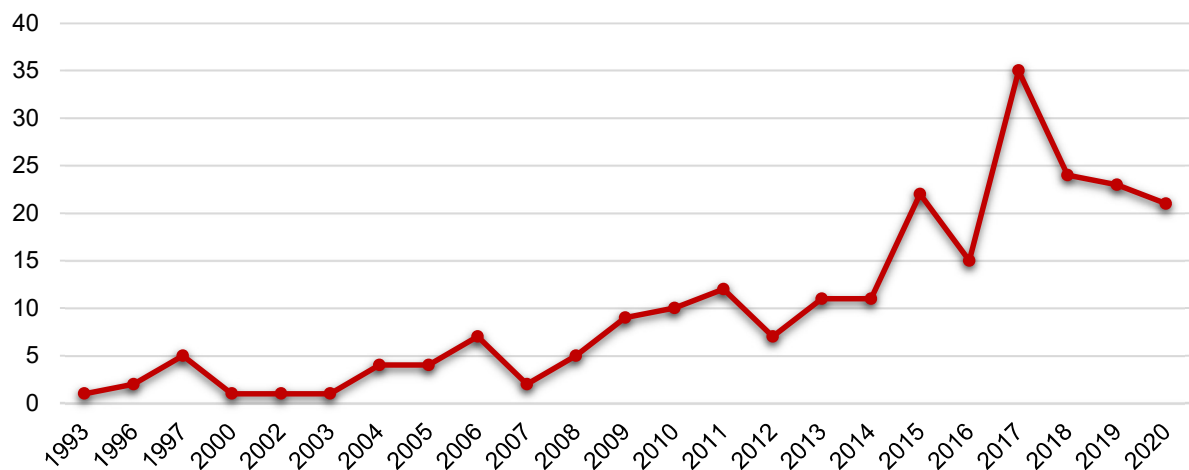
A seção G (física) foi a mais frequente dentre os resultados encontrados no *Derwent* e no *Lens*. A classe mais citada foi G01 (medição; teste) e a subclasse mais encontrada foi G01N (investigação ou análise dos materiais pela determinação de suas propriedades químicas ou físicas).

Figura 10 - Subgrupos mais frequentes entre as patentes recuperadas.

Fonte: Autoria própria (2021).

O subgrupo mais frequente foi G01N-033/72, que engloba instrumentos ou métodos para análise de substâncias envolvendo pigmentos do sangue, por exemplo hemoglobina ou bilirrubina, seguido por G01N-033/543, referente a instrumentos ou métodos para análise com um portador insolúvel para imobilização de substâncias imunoquímicas e G01N-033/558, que agrupa os instrumentos ou métodos para análise usando difusão ou migração do antígeno ou anticorpo.

A figura 11 apresenta a trajetória anual de publicação dos artigos científicos relevantes utilizados neste estudo. Entre 1993 e 2008, a quantidade de artigos publicada é pequena, atingindo o máximo de 7 documentos, em 2006. É possível notar que, a partir de 2009, o volume de artigos científicos publicados aumenta, mas apresenta instabilidade, como em 2012 e 2015, quando foram observadas alterações em comparação aos anos anteriores, com 7 e 22 artigos publicados, respectivamente.

Figura 11 - Evolução anual de publicação dos artigos recuperados.

Fonte: Autoria própria (2021).

Em 2017, ocorre o pico, com a publicação de 35 artigos. A produção científica em 2018 e 2019 apresentou um leve declínio, com 24 e 23 artigos respectivamente, seguindo em 2020, com 21 documentos publicados. Apesar disso, seguiu maior que em outros anos.

O primeiro artigo recuperado, publicado em 1993, avalia o desempenho do cartucho reagente de reação imunoturbidimétrica para dosagem de HbA1c e do analisador rápido DCA 2000[®] desenvolvidos pela *Bayer*[®]. O estudo realizado por Pope *et al.* (1993) concluiu que o *kit* de teste era uma ferramenta moderna, de fácil operação e fornecia de resultados imediatos, permitindo alterações na farmacoterapia no local de atendimento.

O analisador DCA 2000[®] e o seu sucessor DCA Vantage[®] (atualmente produzidos pela Siemens Healthineers) dominaram uma grande parte do mercado global de analisadores rápidos laboratoriais para quantificação de hemoglobina glicada desde o início de 1990, mas há uma gama cada vez maior de outros dispositivos portáteis rápidos se tornando disponíveis. Nos últimos anos, aparelhos como *Cobas*[®] *b 101* (Roche Diagnostics), *SD A1cCare*[™] (SD Biosensor), *B-analyst* (Menarini Diagnostics), *LABGEOPT10* (Samsung) e *HemoCue*[®] *HbA1c 501* (Radiometer) fizeram sua estreia no mercado mundial (SHEPHARD, 2016).

Dentre os artigos recuperados, uma parcela pequena é referente a trabalhos que avaliam o desempenho analítico destes testes rápidos quanto à precisão, exatidão, limitações, interferentes e o custo em comparação aos métodos laboratoriais certificados, em especial, o HPLC por troca iônica, que é a metodologia padrão-ouro do DCCT e do NGSP.

A grande maioria dos artigos relevantes encontrados apresentam locais para implementação dos testes rápidos para HbA1c e discutem os benefícios da utilização destes testes para o sistema de saúde e pacientes. A partir dessas publicações científicas, foi possível analisar como esses testes rápidos estão inseridos atualmente no mercado de saúde.

Os artigos levantados apontam que o foco de mercado destes testes rápidos são laboratórios clínicos, em especial, aqueles com estrutura física e recursos financeiros limitados, possibilitando um melhor direcionamento de recursos disponíveis e assegurando a rapidez dos resultados.

Os ensaios laboratoriais convencionais para HbA1c exigem equipamentos maiores e de alto custo. Além disso, o tempo para realização das análises e liberação dos resultados é longo. Em contraste, os avanços tecnológicos possibilitaram desenvolvimento de ensaios para hemoglobina glicada rápidos e de simplicidade analítica, que possuem potencial para alcançar um maior número de pessoas, particularmente em regiões onde este teste laboratorial é inacessível ou indisponível por algum motivo (ANG *et al.*, 2015b; KNAEBEL; IRVIN; XIE, 2013).

O uso destes testes rápidos no Brasil está limitado a laboratórios clínicos devido à legislação sanitária atual, em específico a RDC (Resolução da Diretoria Colegiada) nº 302, de 13 de outubro de 2005, que exige que a realização esteja vinculada a um laboratório clínico, posto de coleta, serviço de saúde pública ambulatorial ou hospitalar. Esta resolução também exige que o responsável técnico pelo laboratório clínico seja responsável por todos os testes rápidos realizados dentro da instituição, ou em qualquer local, incluindo atendimentos em hospital, domicílios e coleta laboratorial e unidade móvel.

A utilização desses testes rápidos em ambulatórios e consultórios é uma realidade em outros países, visando aumentar o acesso do paciente ao serviço de saúde e dinamizar o atendimento. Segundo Andriolo *et al.* (2017), os testes laboratoriais remotos para HbA1c foram inseridos no mercado de diagnóstico e na prática de cuidado com o objetivo de facilitar o acompanhamento clínico e farmacoterapêutico da diabetes em consultórios e clínicas especializadas, por permitirem à equipe multidisciplinar ações mais rápidas junto ao paciente.

Diversos estudos foram realizados com o objetivo de verificar quais as vantagens da utilização de testes rápidos para dosagem de HbA1c na prática clínica. Tais estudos concluíram que esses testes rápidos, quando realizados no próprio local de atendimento, permitem realizar o acompanhamento e prognóstico e avaliar a adesão e eficácia da farmacoterapia no momento da consulta, reduzindo o tempo entre o atendimento e o retorno com os resultados laboratoriais, melhorando o fluxo de trabalho, reduzindo custos e, principalmente, melhorando o controle glicêmico, trazendo, assim, resultados satisfatórios para os profissionais de saúde e pacientes (HIRST *et al.*, 2017; KNAEBEL; IRVIN; XIE, 2013; NATHAN *et al.*, 2019; SCHNELL; CROCKER; WENG, 2017).

Vale ressaltar que a Associação Americana de Diabetes (2020) e a Sociedade Brasileira de Diabetes (2020) recomendam a utilização de testes rápidos de dosagem de hemoglobina glicada para cuidado e acompanhamento terapêutico de pacientes diabéticos, porém, não existem recomendações sobre a utilização para realização de diagnósticos.

Um mercado em expansão para os testes rápidos de HbA1c são as farmácias comunitárias e drogarias. Países como Estados Unidos, Canadá, Japão, China, Austrália e Inglaterra permitem a realização de testes rápidos em farmácias e se destacam dentre os artigos científicos recuperados nesta prospecção.

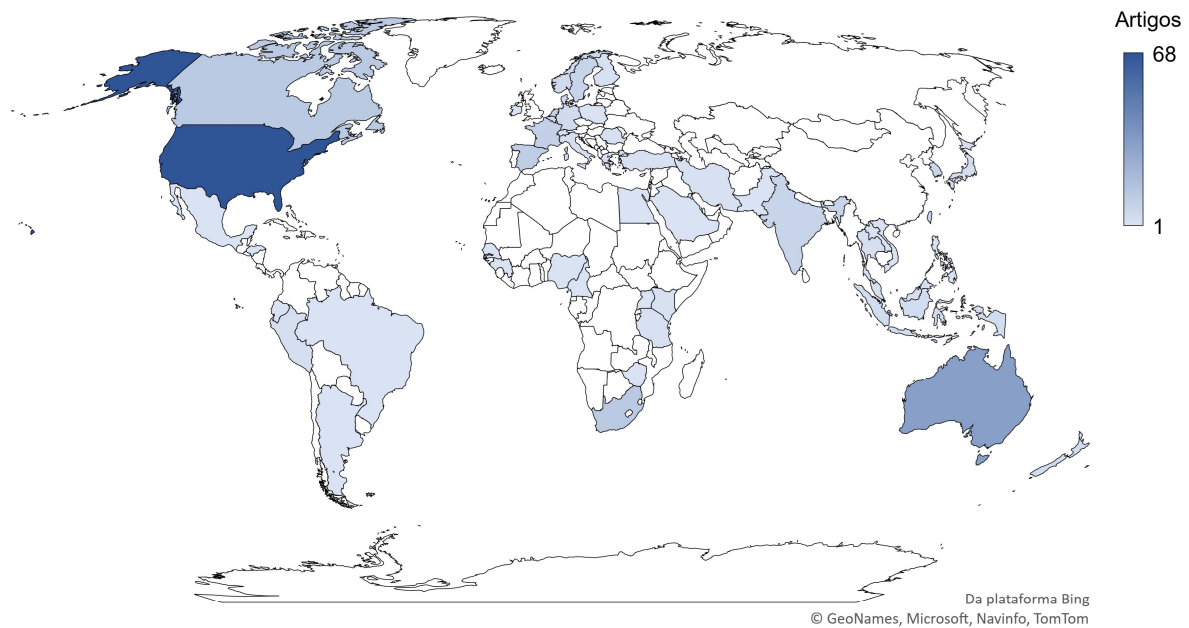
Essa tendência tem grande potencial no futuro devido ao fato de farmácias e drogarias de diversos países realizarem testes rápidos como serviço farmacêutico, incluindo o teste para hemoglobina glicada, que engloba o painel de testes de cuidado ao paciente diabético. À medida que novos testes e tecnologias surgem, os testes rápidos se tornam ferramentas necessárias para os farmacêuticos atenderem as necessidades dos pacientes (INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL FEDERATION (FIP), 2017; PAPASTERGIUO *et al.*, 2012).

Em contraste, o uso de testes rápidos em farmácias e drogarias no Brasil é limitado devido às restrições impostas pela legislação sanitária atual. A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) determina a partir da RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009, que a glicemia capilar é o único parâmetro bioquímico cuja aferição é permitida a ser oferecida como serviço clínico por farmacêuticos em farmácias e drogarias. A glicose capilar só pode ser aferida por equipamentos de autoteste, ou seja, não é permitido o uso de testes rápidos.

Cabe destacar que está em discussão pela ANVISA, a revisão regulatória da RDC nº 44/2009 e da RDC nº 302/2005, para permitir a realização de testes rápidos em farmácias. Entretanto, a legislação municipal ou distrital pode permitir a realização de testes rápidos pelo profissional farmacêutico, como no Distrito Federal, onde a lei distrital nº 6.159, de 25 de junho de 2018 autoriza que farmácias, drogarias e seus respectivos farmacêuticos realizem testes de saúde, utilizando equipamentos de teste rápido ou de autoteste.

Analisando os artigos científicos em relação ao país de publicação (figura 12), os Estados Unidos lideram com 68 artigos publicados, seguidos pela Austrália e Inglaterra com 33 e 28, respectivamente.

Figura 12 - Distribuição dos artigos entre os países de publicação.



Fonte: Autoria própria (2021).

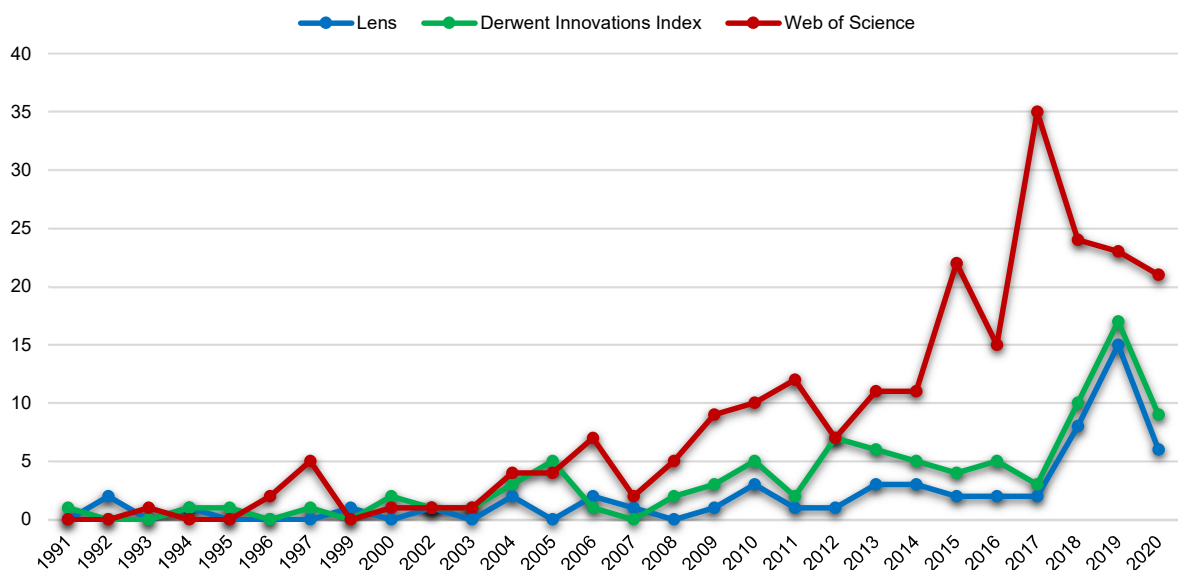
Na base de dados utilizada, foi recuperado um artigo brasileiro, representando 0,43% do total de documentos recuperados. O trabalho publicado por Affret *et al.* (2015) avaliou o desempenho do teste rápido *A1cNow+*[®] em comparação ao método imunoturbidimétrico utilizado em um hospital universitário de Pernambuco. Os autores compararam os resultados de ambos os testes por meio de cálculos de especificidade e sensibilidade e concluíram que o teste rápido possui uma boa sensibilidade que, entretanto, não é suficiente para substituir o ensaio convencional utilizado no hospital universitário para acompanhamento de pacientes diabéticos.

A análise dos artigos em relação ao país de publicação revela que os Estados Unidos têm grande interesse na pesquisa e utilização de testes rápidos. Segundo Luppá e Junker. (2018), nos EUA, os testes rápidos são amplamente usados em pacientes internados e em atendimentos ambulatoriais, dentre os quais são mais comuns a dosagem de glicose, HbA1c, gases e eletrólitos, fatores de coagulação, entre outros. O número de exames laboratoriais desenvolvidos no formato de teste rápido continua expandindo nos EUA com um aumento correspondente na utilização

dessas tecnologias. De acordo com Landim *et al.* (2013), os EUA são, ao mesmo tempo, origem das maiores empresas de equipamentos médicos e o maior mercado consumidor desses produtos no mundo.

O maior número de artigos científicos publicados em comparação com as patentes depositadas (figura 13) indica que a inovação tecnológica patenteada não é proporcional à produção científica, pois a quantidade de publicações científicas é superior à quantidade de patentes depositadas.

Figura 13 - Comparativo entre o quantitativo de patentes e artigos científicos.



Fonte: Autoria própria (2021).

A maior quantidade de artigos científicos pode ser justificada pela necessidade de certificação do NGSP para todos os ensaios analíticos de doseamento de hemoglobina glicada. Isso torna o processo de desenvolvimento de testes rápidos mais complexo, limitando a quantidade de ensaios patenteados. Assim, há tecnologias descritas em publicações científicas que não conseguem ser patenteadas, o que reduz o número de patentes em relação aos artigos científicos recuperados.

Por fim, a análise dos resultados dentre diversos indicadores permitiu determinar o nível de maturidade tecnológica, pois as patentes forneceram informações acerca do nível de domínio da tecnologia, enquanto os artigos científicos indicaram o nível de conhecimento científico.

A determinação de maturidade tecnológica é um importante processo de investigação para a indústria e serve como uma ferramenta de gestão do risco inerente

à tecnologia em desenvolvimento. A escala TRL é denominada Níveis de Maturidade Tecnológica, do inglês *Technology Readiness Level* (TRL). A TRL é uma ferramenta de avaliação tecnológica que auxilia na comunicação. Esta ferramenta considera aspectos conceituais, necessidades da tecnologia e demonstração do potencial tecnológico (QUINTELLA *et al.*, 2019).

O nível de maturidade tecnológica foi avaliado a partir da análise quantitativa e qualitativa das patentes e artigos científicos recuperados neste estudo e observou-se os testes rápidos para dosagem de HbA1c patenteados são certificados para uso e que a grande maioria é comercializada e utilizada em diversos países, inclusive no Brasil.

Esse cenário, conforme explica Mankins (1995), indica que a tecnologia está comprovada em ambiente operacional real, uma vez que foi testada, validada e comprovada em todas as condições, com seu uso em todo seu alcance e quantidade, estando pronta para ser implementada em um sistema ou tecnologia já existente e possui produção estabelecida, assim sendo classificada com TRL-8 e TRL-9.

7. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos resultados segundo o país de origem de depósitos permitiu concluir que China, Estados Unidos e Coreia do Sul dominam o cenário de produção tecnológica dos testes rápidos para dosagem de hemoglobina glicada. Esse domínio também ficou evidente ao analisar os países de origem dos principais inventores e das principais instituições depositantes.

O levantamento de patentes revelou que a Bayer Corporation e suas subsidiárias iniciaram o desenvolvimento e a inserção desses testes rápidos no mercado de saúde, por meio de cartuchos reagentes, do analisador rápido DCA 2000 e do dispositivo de automonitoramento *A1cNow+*[®]. Contudo, atualmente a empresa norte americana Polymer Technology Systems Inc lidera entre as instituições depositantes no cenário mundial.

Em paralelo, observa-se o destaque de diversas outras empresas de diagnóstico em saúde e países no cenário tecnológico atual, revelando que estes testes rápidos são de grande interesse para o mercado mundial de inovação em saúde.

Com o mapeamento de artigos científicos, observou-se que os Estados Unidos lideram também a produção científica. Comparando com os resultados obtidos na prospecção tecnológica, conclui-se que este país tem grande interesse no desenvolvimento tecnológico e científico desses testes rápidos, buscando o aprimoramento constante e a inserção dessa tecnologia em diversos pontos de assistência à saúde, como laboratórios, hospitais, clínicas especializadas, farmácias e drogarias.

Pelo fato dos testes rápidos para dosagem de hemoglobina glicada serem utilizados com o objetivo de facilitar a triagem e o acompanhamento de pacientes diabéticos devido à simplicidade analítica e rapidez de execução, verificou-se que o uso em farmácias e drogarias é realidade em diferentes países e uma tendência futura para muitos outros, principalmente com a ampliação da prestação de serviços clínicos por farmacêuticos em farmácias comunitárias de diversos países.

Em contraste, no Brasil, o custo destes equipamentos e, principalmente, as normas de vigilância sanitária restringem a realização de testes rápidos em farmácias

e drogarias, o que, em consequência, limita sua utilização na prestação de serviços clínicos pelos farmacêuticos nestes locais.

A análise das patentes quanto a área tecnológica segundo a CIP permitiu identificar que a grande maioria dos documentos está classificada no subgrupo G01N-033/72. Por outro lado, a pesquisa exploratória quantitativa e qualitativa das patentes e artigos científicos possibilitou realizar uma avaliação da maturidade tecnológica destes testes rápidos, identificando um TRL-8 e TRL-9.

Em relação às publicações científicas, observou-se que, nos últimos 10 anos, houve um crescimento gradual, mas insuficiente para avaliar o desempenho analítico dos testes rápidos de HbA1c, por isso se faz necessário a realização de mais trabalhos científicos.

Quanto ao desenvolvimento tecnológico, os resultados mostraram que o depósito de patentes aumentou consideravelmente nos últimos dois anos, atingindo o pico em 2019, revelando o interesse tecnológico atual pelos testes rápidos para hemoglobina glicada.

Por fim, a prospecção tecnológica e científica revelou que a grande maioria dos testes rápidos de HbA1c são desenvolvidos para laboratórios clínicos ambulatoriais e hospitalares e consultórios médicos. Contudo, observou-se que existem poucos estudos avaliando os resultados desses testes rápidos diante das variantes conhecidas sobre os ensaios analíticos para determinação de hemoglobina glicada, como anemias e hemoglobinopatias.

Conclui-se, assim, que é necessária a realização de mais trabalhos com esses testes rápidos, em especial, visando avaliar a ocorrência de interferências e fatores limitantes e o custo de implementação e uso, para que seja possível fomentar a discussão sobre sua utilização em substituição aos métodos laboratoriais convencionais. Contudo, com o crescente interesse tecnológico e científico, tais testes rápidos possuem grande potencial de se tornarem ferramentas confiáveis no diagnóstico de Diabetes *mellitus*.

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

Uma das consequências da pandemia de COVID-19 é a redução do atendimento ambulatorial e laboratorial de pacientes com doenças metabólicas, pois o alto número de doentes que necessitam de cuidados especiais, devido a complicações ocasionadas pelo novo coronavírus, acaba por sobrecarregar os hospitais.

Os testes rápidos garantem o acesso da população a exames laboratoriais e mantêm a rotina e o fluxo de trabalho em laboratórios clínicos e hospitais. Diante disso, a pandemia da COVID-19 deixou evidente a importância das inovações em saúde, em especial, dos testes rápidos que são de fácil execução e fornecem resultados rápidos, facilitando o acompanhamento e diagnóstico de doenças diversas.

É esperado que a inovação tecnológica dos testes rápidos seja o foco do mercado de saúde na pós-pandemia e que, nos próximos anos, ocorra um aumento no número de equipamentos e dispositivos portáteis desenvolvidos para realização de análises mais rápidas para diagnóstico e, principalmente, acompanhamento de doenças crônicas de alta prevalência e incidência mundialmente, como a DM.

Conforme o cenário apresentado, acredita-se que o número de patentes de testes rápidos para dosagem de hemoglobina glicada depositadas aumente, ampliando a oferta e reduzindo o custo destes testes no mercado mundial. Em consequência, espera-se que o uso seja ampliado e se torne uma ferramenta viável a ser implementada em qualquer local, suprimindo necessidades e apresentando um impacto maior na oferta de serviços de saúde aos cidadãos, principalmente, no Brasil.

A redução de custo facilitará a realização de estudos com estes testes rápidos. Por isso, espera-se que nos próximos anos sejam realizados mais trabalhos científicos avaliando o desempenho analítico destes equipamentos a curto e longo prazo.

Em paralelo, acredita-se que a ampliação de oferta desses testes no país e a permissão de uso em farmácias e drogarias, possibilitarão que estas se tornem, efetivamente, unidades de assistência farmacêutica e assistência à saúde. Além disso, possibilitará que a execução de testes rápidos pelo farmacêutico seja uma oportunidade para valorização e reconhecimento do profissional, fortalecendo sua atuação no rastreamento e acompanhamento de diversas doenças por meio da utilização destes equipamentos.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFFRET, A. *et al.* Avaliação de um aparelho de diagnóstico local para hemoglobina glicada (A1CNow+) comparado com um método imunoturbidimétrico: Estudo de acurácia de teste diagnóstico. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 133, n. 6, p. 460–464, 2015.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RDC nº 302, de 13 de outubro de 2005. Dispõe sobre regulamentação técnica para funcionamento de laboratórios clínicos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 14 out. 2005.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 18 ago. 2009.

ANDRIOLO, A. *et al.* Diretrizes para a Gestão e Garantia da Qualidade de Testes Laboratoriais Remotos (TLR) da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). 2017.

ANDRIOLO, A. *et al.* Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML): fatores pré-analíticos e interferentes em ensaios laboratoriais. 2018.

ANDRIOLO, A. *et al.* Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML): inovação no laboratório clínico. 2019.

ANFOSSI, L.; GIOVANNOLI, C.; BAGGIANI, C. Introductory Chapter: Rapid Test - Advances in Design, Formats, and Detection Strategies. **Rapid Test Advances in Design, Format and Diagnostic Applications**, 2018.

ANG, S. H. *et al.* A colloidal gold-based lateral flow immunoassay for direct determination of haemoglobin A1c in whole blood. **Analytical Methods**, v. 7, n. 9, p. 3972–3980, 2015b.

ANG, S. H. *et al.* Current aspects in hemoglobin A1c detection: A review. **Clinica Chimica Acta**, v. 439, p. 202–211, 2015a.

ARNOLD, W. D. *et al.* Accuracy and Precision of a Point-of-Care HbA1c Test. **Journal of diabetes science and technology**, v. 14, n. 5, p. 883–889, set. 2020.

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes - 2020. **Diabetes Care**, v. 43, n. Supplement 1, 2020.

BARRETT, K. E. *et al.* **Fisiologia Médica de Ganong**. Porto Alegre: AGMH, 2014.

BEM, A. F. DE; KUNDE, J. A importância da determinação da hemoglobina glicada no monitoramento das complicações crônicas do diabetes mellitus. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 3, p. 185–191, 2006.

BODE, B. W. *et al.* Advances in hemoglobin A1c point of care technology. **Journal of Diabetes Science and Technology**, v. 1, n. 3, p. 405–411, 2007.

BRAR, P. C. Update on the current modalities used to screen high risk youth for prediabetes and/or type 2 diabetes mellitus. **Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 24, n. 2, p. 71–77, 2019.

BURTIS, C.; BRUNS, D. **Tietz - Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics**. 7^a ed. Elsevier (Saunders), 2014.

CAMARGO, J. L.; GROSS, J. L. Glico-hemoglobina (HbA1c): aspectos clínicos e analíticos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 48, n. 4, p. 451–463, 2004.

CHATTERJEE, S.; KHUNTI, K.; DAVIES, M. J. Type 2 diabetes. **The Lancet**, v. 389, n. 10085, p. 2239–2251, 2017.

COSTA, R. M. *et al.* Uso da Hemoglobina Glicada no diagnóstico de Diabetes Mellitus – Revisão de literatura. **Revista da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia**, v. 50, n. 1, p. 1–8, 2020.

CRISTINA, H. *et al.* Módulo 3 - Cuidados na testagem para diferentes IST. **Infecções Sexualmente Transmissíveis - Cuidado na execução de Testes Rápidos.**, 2017.

DEFRONZO, R. A. *et al.* Type 2 diabetes mellitus. **Nature reviews. Disease primers**, v. 1, n. 15019, jul. 2015.

DIMEGLIO, L. A.; EVANS-MOLINA, C.; ORAM, R. A. Type 1 diabetes. **The Lancet**, v. 391, n. 10138, p. 2449–2462, 2018.

DING, L. *et al.* Hemoglobin A1c and diagnosis of diabetes. **Journal of Diabetes**, v. 10, n. 5, p. 365–372, 2018.

DORCELY, B. *et al.* Novel biomarkers for prediabetes, diabetes, and associated complications. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 10, p. 345–361, 2017.

ELIZABETH, M. *et al.* Bases de Dados de Patentes: uma análise a partir do portal de periódicos da CAPES Patent Databases: an analysis from CAPES journal portal. **Cadernos de Prospecção**, v. 12, n. 5 Especial, p. 1500–1515, 2019.

ENGLISH, E.; LENTERS-WESTRA, E. HbA1c method performance: The great success story of global standardization. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v. 55, n. 6, p. 408–419, 2018.

ENGLISH, E.; MILOSEVICH, E. T.; JOHN, W. G. In vitro determination of hemoglobin A1c for diabetes diagnosis and management: technology update. **Pathology and Laboratory Medicine International**, v. 6, p. 21–31, 2014.

ERDAL, Ş. *et al.* Hemoglobin A1c Measurement Using Point of Care Testing. **Istanbul Medical Journal**, v. 21, n. 1, p. 37–41, 2020.

FRANCIS, A. J.; MARTIN, C. L. A Practical Example of PoCT Working in the Community. **The Clinical biochemist. Reviews**, v. 31, n. 3, p. 93–97, ago. 2010.

GORE, M. O.; MCGUIRE, D. K. A Test in Context: Hemoglobin A1c and Cardiovascular Disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 68, n. 22, p. 2479–2486, 2016.

GUO, W. *et al.* Increased levels of glycated hemoglobin A1c and iron deficiency anemia: A review. **Medical Science Monitor**, v. 25, p. 8371–8378, 2019.

GUPTA, S.; JAIN, U.; CHAUHAN, N. Laboratory Diagnosis of HbA1c: A Review. **Journal of Nanomedicine Research**, v. 5, n. 4, p. 1–10, 2017.

HEALTH QUALITY ONTARIO. Point-of-Care Hemoglobin A1c Testing: An Evidence-Based Analysis. **Ontario Health Technology Assessment Series**, v. 14, n. 8, p. 1–30, 2014.

HIRST, J. A. *et al.* How can point-of-care HbA1c testing be integrated into UK primary care consultations? – A feasibility study. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 130, p. 113–120, 2017.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand. p. 384, 2018.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas 9th. 2019.

INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL FEDERATION (FIP). Pharmacy at a glance 2015 - 2017. **The Hague, The Netherlands: International Pharmaceutical Federation**, v. 1, 2017.

JOHN, A. S.; PRICE, C. P. Existing and Emerging Technologies for Point-of-Care Testing. **The Clinical Biochemist Reviews**, v. 35, n. 3, p. 155–167, 2014.

JOHN, W. G. *et al.* HbA1c standardisation: history, science and politics. **The Clinical biochemist. Reviews**, v. 28, n. 4, p. 163–8, 2007.

KATSAROU, A. *et al.* Type 1 diabetes mellitus. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, n. 1, p. 17016, 2017.

KATSIKI, N. *et al.* Glycated hemoglobin A1c (HbA1c) and diabetes: A new era? **Current Medical Research and Opinion**, v. 27, n. SUPPL. 3, p. 7–11, 2011.

KAUR, J.; JIANG, C.; LIU, G. Different Strategies for Detection of HbA1c Emphasizing on Biosensors and Point-of-Care Analyzers. **Biosensors and Bioelectronic**, v. 123, p. 85–100, 2019.

KNAEBEL, J.; IRVIN, B. R.; XIE, C. Z. Accuracy and clinical utility of a point-of-care HbA1c testing device. **Postgraduate Medicine**, v. 125, n. 3, p. 91–98, 2013.

KONWAR, A. N.; BORSE, V. Current status of point-of-care diagnostic devices in the Indian healthcare system with an update on COVID-19 pandemic. **Sensors International**, v. 1, n. 100015, 2020.

KRHAČ, M.; LOVRENČIĆ, M. V. Update on biomarkers of glycemic control. **World Journal of Diabetes**, v. 10, n. 1, p. 1–15, 2019.

LANDIM, A. *et al.* Equipamentos e tecnologias para saúde: oportunidades para uma inserção competitiva da indústria brasileira. **Complexo Industrial da Saúde - BNDES Setorial**, v. 37, p. 173–226, 2013.

Lei nº 6.159, de 25 de junho de 2018. Dispõe sobre os serviços e os procedimentos farmacêuticos permitidos a farmácias e drogarias no Distrito Federal e dá outras providências. Diário Oficial do Distrito Federal, Brasília, DF, 4 Jul. 2018. Disponível em: <http://www.buriti.df.gov.br/ftp/diariooficial/2018/07_Julho/DODF%20125%2004-07-2018/DODF%20125%2004-07-2018%20INTEGRA.pdf>. Acesso em: 26 mar. 2021.

LENTERS-WESTRA, E. *et al.* Can the Afinion HbA1c Point-of-Care instrument be an alternative method for the Tosoh G8 in the case of Hb-Tacoma? **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, v. 77, n. 1, p. 2–7, 2017.

LITTLE, R. R.; ROHLFING, C.; SACKS, D. B. The national glycohemoglobin standardization program: Over 20 years of improving hemoglobin A1c measurement. **Clinical Chemistry**, v. 65, n. 7, p. 839–848, 2019.

LUPPA, P. B. *et al.* Clinically relevant analytical techniques, organizational concepts for application and future perspectives of point-of-care testing. **Biotechnology Advances**, v. 34, n. 3, p. 139–160, 2016.

LUPPA, P.; JUNKER, R. **Point-of-Care Testing Principles and Clinical Applications**. Springer, 2018.

MANKINS, John C. Technology readiness levels. **White Paper, April**, v. 6, n. 1995, p. 1995, 1995.

MAYERHOFF, Z. D. V. L. Uma Análise Sobre os Estudos de Prospecção Tecnológica. **Cadernos de Prospecção**, v. 1, n. 1, p. 7–9, 2008.

MENÉNDEZ-VALLADARES, P. *et al.* Evaluation of a HbA1c point-of-care analyzer. **Clinical Biochemistry**, v. 48, n. 10–11, p. 686–689, 2015.

NATHAN, D. M. *et al.* Accuracy of a Point-of-Care Hemoglobin A1c Assay. **Journal of Diabetes Science and Technology**, v. 13, n. 6, p. 1149–1153, 2019.

NETTO, A. P. *et al.* Atualização sobre hemoglobina glicada (HbA1c) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: Aspectos clínicos e laboratoriais. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 45, n. 1, p. 31–48, 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Classification of diabetes mellitus**. Geneva, 2019.

PAPASTERGIOU, J. *et al.* HbA1c testing in the community pharmacy: A new strategy to improve care for patients with diabetes. **Canadian Pharmacists Journal**, v. 145, n. 4, p. 165–167, 2012.

PEREIRA, S. A. *et al.* Prospecção científica e tecnológica do gênero *Jatropha* (Euphorbiaceae) com foco em biotecnologia. **XIV Encontro Nacional de Pesquisa em Ciência da Informação (ENANCIB 2013)**, p. 1424–1434, 2013.

PEREIRA, S. A. *et al.* Prospecção Científica e Tecnológica do gênero *Jatropha* (Euphorbiaceae). **Cadernos de Prospecção**, v. 8, n. 2, p. 355–364, 2015.

PETERSMANN, A. *et al.* Definition, classification and diagnostics of diabetes mellitus. **Journal of Laboratory Medicine**, v. 42, n. 3, p. 73–79, 2018.

PIRES, E. A.; RIBEIRO, N. M.; QUINTELLA, C. M. Sistemas de Busca de Patentes: análise comparativa entre Espacenet, Patentscope, Google Patents, *Lens*, Derwent Innovation Index e Orbit Intelligence. **Cadernos de Prospecção**, v. 13, n. 1, p. 13–29, 2020.

POPE, R. M. *et al.* A novel device for the rapid in-clinic measurement of haemoglobin A1c. **Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association**, v. 10, n. 3, p. 260–263, abr. 1993.

PTS DIAGNOSTICS. **PTS, Inc. Acquires A1CNow and Expands Product Portfolio**. [2013]. Disponível em: <<https://ptsdiagnostics.com/2019/06/13/pts-acquires-a1cnow/>>. Acesso em 8 de fev. de 2021.

QUINTELLA, C. M. *et al.* Série Prospecção Tecnológica, Coleção PROFNIT, Volume II. p. 127, 2019.

RESEARCH AND MARKETS. **POC HbA1C Testing Global Market Opportunities and Strategies to 2030**. [2020]. Disponível em:<<https://www.researchandmarkets.com/reports/5010748/poc-hba1c-testing-global-market-opportunities-and>>. Acesso em 27 de fev. de 2021.

RHEA, J. M.; MOLINARO, R. Pathology consultation on HbA1c methods and interferences. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 141, n. 1, p. 5–16, 2014.

RODRIGUEZ-MOZAZ, S. *et al.* Biosensors for environmental monitoring of endocrine disruptors: a review article. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 378, n. 3, p. 588–598, 2004.

SANTOS, J. *et al.* Diabetes mellitus in Brazil: risk factors, classification and complications. **International Journal of Medical Reviews and Case Reports**, v. 3, n. 11, p. 744–747, 2019.

SCHNELL, O.; CROCKER, J. B.; WENG, J. Impact of HbA1c Testing at Point of Care on Diabetes Management. **Journal of Diabetes Science and Technology**, v. 11, n. 3, p. 611–617, 2017.

SHEPHARD, M. **A Practical Guide to Global Point-of-Care Testing**. CSIRO Publishing, 2016.

SHERWANI, S. I. *et al.* Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. **Biomarker Insights**, v. 11, n. 3, p. 95–104, 2016.

SKYLER, J. S. *et al.* Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. **Diabetes**, v. 66, n. 2, p. 241–255, 2017.

SLUSS, P. M. Hemoglobin A1c testing in patients with diabetes. **Point of Care**, v. 16, n. 1, p. 9–11, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. v. 5, n. 3, 2020.

SUMITA, N. M. As interferências e as limitações metodológicas na dosagem da hemoglobina glicada (A1C). **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, n. 5, p. 312–313, 2012.

SUMITA, N. M. *et al.* Atualização sobre Hemoglobina Glicada (A1c) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. **Posicionamento Oficial SBD, SBPC-ML, SBEM e FENAD**, p. 1–36, 2018.

TAVARES, R. S. *et al.* HbA1c levels in individuals heterozygous for hemoglobin variants. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 63, n. 4, p. 341–346, 2017.

WEATHERALL, D. Beginnings: the molecular pathology of hemoglobin. **Molecular Hematology, 4th Edition**, p. 1–20, 2020.

WELSH, K. J.; KIRKMAN, M. S.; SACKS, D. B. Role of glycosylated proteins in the diagnosis and management of diabetes: Research gaps and future directions. **Diabetes Care**, v. 39, n. 8, p. 1299–1306, 2016.

WHITLEY, H. P.; YONG, E. V.; RASINEN, C. Selecting an A1C Point-of-Care Instrument. **Diabetes spectrum: a publication of the American Diabetes Association**, v. 28, n. 3, p. 201–208, ago. 2015.