

Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS – FARMANGUINHOS

Marlede Souza Menezes

**Estudo patentométrico relacionado à terapia de Tuberculose
pulmonar**

Rio de Janeiro
2019

Marlede Souza Menezes

Estudo patentométrico relacionado à terapia de Tuberculose pulmonar

Dissertação apresentada como um dos pré-requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos - Fundação Oswaldo Cruz

Orientador: Prof. Dr. Jorge Lima Magalhães

Rio de Janeiro

2019

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

M541e Menezes, Marlede Souza Menezes

Estudo patentométrico relacionado à terapia de Tuberculose pulmonar. / Marlede Souza Menezes. – Rio de Janeiro, 2019.

xvi, 82 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Jorge Lima Magalhães.

Dissertação (mestrado) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, 2019.

Bibliografia: f. 70-78

1. Tuberculose. 2. MDR-TB. 3. XDR-TB. 4. Patente. 5. Saúde Pública. I. Título.

CDD 615.1

Marlede Souza Menezes

Estudo patentométrico relacionado à terapia de Tuberculose pulmonar

Dissertação apresentada como um dos pré-requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos - Fundação Oswaldo Cruz

Orientador: Prof. Dr. Jorge Lima Magalhães

Aprovada em 25 de Fevereiro de 2019.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Jorge Lima Magalhães
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ (orientador)

Prof. Dr^a. Wanise Borges Gouvea Barroso
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ.

Prof. Dr^a. Priscila Nobrega Rito
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ.

Prof. Dr^a. Maria Simone de Menezes Alencar
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro — UNIRIO

Dr^a. Jaqueline Mendes Soares
Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI

Rio de Janeiro

2019

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Antonio e Fatima, com todo amor e gratidão, considerando todo o esforço que tiveram para que eu, aqui, chegasse. Desejo ser merecedora de toda a dedicação dada por vocês em todos os aspectos, especialmente quanto à minha profissão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que permitiu este caminho tão sonhado. Todos os pedidos a Ele feitos foram atendidos, este trabalho é apenas uma das dádivas que fui prestigiada por Ele.

Agradeço meus pais pela imensa compreensão, pela confiança que sempre depositaram e pelo sacrifício que sempre fizeram para minha educação.

Agradeço à minha família, em especial à minha irmã, Marcia, e à minha sobrinha, Helena, por acompanharem meu caminho, vibrarem com as minhas vitórias e pelo apoio sempre prestado.

Agradeço ao Rodrigo, meu braço direito e esquerdo, a minha fortaleza. Mesmo distante fisicamente, ele se fez presente em todos os momentos deste trabalho. Sempre pude contar com sua ajuda, seja nos dias de luta, seja nos dias de glória.

Aos meus amigos de turma, pela inesquecível convivência, pelas dificuldades e pelos bons momentos vividos juntos.

Aos meus professores que dedicaram seus tempos para nos transmitirem seus conhecimentos e experiências, especialmente às professoras Wanise Barroso e Priscila Rito, por acompanharem o desenvolvimento do meu estudo.

Por último, porém essencial, ao meu ilustríssimo orientador Jorge Lima Magalhães, pelo tempo dedicado para esta dissertação e pela compreensão diante das situações mais adversas que tivemos. Jorge superou todas as expectativas como meu orientador e sem dúvidas é a pessoa que eu mais admiro no corpo docente deste mestrado.

RESUMO

MENEZES, Marlede Souza. *Estudo patentométrico relacionado à terapia de Tuberculose pulmonar*. 2019. 75f. Dissertação Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

A tuberculose, doença elencada entre as principais causas de morte no mundo, apresenta importantes lacunas no que tange ao diagnóstico e tratamento. Os medicamentos atuais contra a tuberculose, desenvolvidos há meio século, não são suficientes para erradicar essa doença. Estima-se que as atuais alternativas terapêuticas foram responsáveis pela prevenção de cerca de 49 milhões de mortes no mundo entre 2000 e 2015, entretanto, formas resistentes deste microorganismo foram responsáveis por 160.684 novos casos em 2017. Para tal, há um limitado número de alternativas farmacêuticas no mercado. Considerando a emergência do controle desta mazela, almejou-se mapear o cenário tecnológico do desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas para esta doença. Com este intuito, foi realizada uma busca na base *Derwent e Integrity*, elencando, respectivamente, as patentes e estudos clínicos correlacionados. Diante dos resultados, aponta-se para um declínio no número de depósitos por ano. Observou-se a presença tanto de instituições públicas quanto privadas participando ativamente nos processos de depósito de patente e estudos clínicos. Ao categorizarmos as patentes desta busca, encontrou-se cerca de 37% relacionadas aos novos candidatos a fármacos e 26% relacionada às novas combinações farmacêuticas. Avaliando as patentes de substâncias farmacologicamente ativas, alguns países ganham considerável destaque, como China e Estados Unidos. As universidades estavam presentes como depositantes de 27% destes documentos. Avaliou-se os estudos clínicos relacionados e observou-se escassos candidatos em fases 1, 2 e 3 (respectivamente 20,16 e 3). De acordo com os resultados, algumas diretrizes puderam ser propostas como o estabelecimento de parcerias do tipo público-privada ou mesmo entre órgãos públicos, a fim de avançar em termos de desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas.

Palavras-chave: Tuberculose. MDR-TB. XDR-TB. Patente. Saúde Pública.

ABSTRACT

Tuberculosis, a disease listed among the leading causes of death in the world, presents important gaps in diagnosis and treatment. The current drugs against tuberculosis, developed half a century ago, are not enough to eradicate this disease. It is estimated that the current therapeutic alternatives were responsible for the prevention of about 49 million deaths worldwide between 2000 and 2015, however, resistant forms of this microorganism were responsible for 160,684 new cases in 2017. To this end, there are a limited number of medicines on the market. Considering the emergency of TB control, it was expected to map the technological scenario of the development of new therapeutic alternatives for this disease. For this purpose, a search was made at the Derwent and Integrity databases, listing patents and related clinical studies, respectively. According to results, a decline in the number of deposits per year is pointed out. I was noted the presence of both public and private institutions as patent assignee and clinical trials participants. When patents were categorized for this search, it was found about 37% related to the drug substances and 26% related to the proposed new compositions. Evaluating patents addressed to new drugs, some countries gain considerable prominence, such as China and United States. Universities were present as assignee of 27% of these documents. The related clinical studies were evaluated and there were few candidates in phases 1, 2 and 3 (20,16 and 3, respectively). According to the results, some guidelines could be proposed such as the establishment of public-private partnerships or even between public organisations, in order to advance in terms of the development of new therapeutic alternatives.

Key-words: *Tuberculosis*. MDR-TB. XDR-TB. Patent. Public Health.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ESTIMATIVA DA TAXA DE INCIDÊNCIA DE TB EM 2017	24
---	----

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1: TAXA DE MORTALIDADE (EXCETO COINFECÇÃO HIV + TB) (TAXA POR 100.000 HABITANTES POR ANO)	26
GRÁFICO 2: TAXA DE SUCESSO DO TRATAMENTO (%) AO ANO.....	27
GRÁFICO 3: CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO ÁREA DE CONHECIMENTO.....	46
GRÁFICO 4: OS DEZ PRINCIPAIS DEPOSITANTES.	47
GRÁFICO 5: DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE PATENTES DEPOSITADAS ENTRE 2008 E 2018.....	50
GRÁFICO 6: DISTRIBUIÇÃO DAS PATENTES DE ACORDO COM A CATEGORIZAÇÃO APLICADA.....	51
GRÁFICO 7: DISTRIBUIÇÃO TEMPORAL DAS PATENTES DE SUBSTÂNCIAS FARMACOLOGICAMENTE. ATIVAS.....	53
GRÁFICO 8: OS PRINCIPAIS PAÍSES DEPOSITANTES DE PATENTES DE SUBSTÂNCIAS FARMACOLOGICAMENTE. ATIVAS.....	54
GRÁFICO 9: OS PRINCIPAIS DEPOSITANTES DE PATENTES DE SUBSTÂNCIAS FARMACOLOGICAMENTE. ATIVAS.....	55
GRÁFICO 10: COBERTURA DAS PATENTES DE SUBSTÂNCIAS FARMACOLOGICAMENTE ATIVAS.....	56
GRÁFICO 11: DISTRIBUIÇÃO TEMPORAL DAS PATENTES DE COMBINAÇÕES FARMACÊUTICAS	57
GRÁFICO 12: PRINCIPAIS PAÍSES DEPOSITANTES DAS PATENTES DE COMBINAÇÕES FARMACÊUTICAS.....	58
GRÁFICO 13: PERFIL DOS DEPOSITANTES DAS PATENTES DE COMBINAÇÕES FARMACÊUTICAS.....	59

GRÁFICO 14: DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS CANDIDATOS À TERAPIA DE TUBERCULOSE EM SUAS FASES DE TESTE.....	61
GRÁFICO 15: PRINCIPAIS EMPRESAS/INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS NAS ETAPAS DE TESTES DE NOVOS MEDICAMENTOS PARA TERAPIA DE TUBERCULOSE	62

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: FINANCIAMENTO DE P&D POR DOENÇA (2007-2014)	22
TABELA 2: AS DEZ PRINCIPAIS UNIVERSIDADES DEPOSITANTES DE PATENTES RELACIONADAS À TERAPIA DE TB.....	49
TABELA 3: AS DEZ PRINCIPAIS UNIVERSIDADES ENVOLVIDAS NOS ENSAIOS BIOLÓGICOS, ESTUDOS CLÍNICOS E PRÉ-CLÍNICOS DE CANDIDATOS À TERAPIA DE TB.	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALFOB - Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CESAF - Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica
DOTS - *Directly Observed Treatment ShortCourse*
FARMANGUINHOS - Instituto de Tecnologia em Fármacos
FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz
HIV/AIDS - *human immunodeficiency virus/ acquired immunodeficiency syndrome*
IPC - *International Patent Classification*
IP – Campo de busca Derwent para *International Patent Classification*
LFO - Laboratórios Farmacêuticos Oficiais
LPI – Lei da Propriedade Industrial
MDR-TB - *Multidrug-resistant tuberculosis*
MSF - Médicos Sem Fronteiras
ODM - Objetivos de Desenvolvimento do Milênio
ODS – Objetivos do Desenvolvimento Sustentável
OMS - Organização Mundial da Saúde
ONU - Organização das Nações Unidas
OPAS - Organização PanAmericana de Saúde
PAS - Ácido Para-Amino-Salicílico
PDP – Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo
P&D - Pesquisa e Desenvolvimento
PNCT/MS - Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Ministério da Saúde
RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RR-TB – Tuberculose resistente à rifampicina
SCMED - Secretaria da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
SDGs - *Sustainable Development Goals*
SUS - Sistema Único de Saúde
TB – Tuberculose
TS - *Topic Search* (campo de busca Derwent)
TDO - Tratamento diretamente observado
TRIPS - *Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*
TRM - Technology roadmapping
XDR-TB - *Extensively drug-resistant tuberculosis*

LISTA DE SÍMBOLOS

® - marca registrada

SUMÁRIO

1	Introdução.....	17
2	Revisão de literatura.....	19
2.1	Saúde Pública	19
2.1.1	Doenças Negligenciadas	20
2.1.1.1	Tuberculose.....	23
2.2	O mercado farmacêutico no contexto tecnológico	32
2.2.1	Tecnologia e Inovação no Mercado Farmacêutico: Patentes	36
3	Justificativa	40
4	Objetivos.....	41
4.1	Objetivo Geral	41
4.2	Objetivos Específicos.....	41
5	Metodologia	42
5.1	Revisão da literatura.....	42
5.2	Cenário Tecnológico	42
5.2.1	Busca em base de patentes.....	42
5.2.2	Categorização das Patentes	43
5.3	Mapeamento dos candidatos à terapia de TB em testes clínicos e pré-clínico.....	44
5.4	Proposição de diretrizes	45
6	Resultados e discussão	46
6.1	Cenário Tecnológico	46
6.2	Substâncias com atividade farmacológica para TB	51
6.3	Combinações farmacêuticas	56
6.4	Medicamentos em estudos clínicos.....	60
6.5	Discussão	63
7	Conclusões.....	66
8	Perspectivas Futuras.....	67
9	Publicações e Apresentações	68

9.1.1 Artigos Científicos:	68
9.1.2 Capítulo de livro	68
9.1.3 Comunicação oral	68
10 Referências bibliográficas	70
APÊNDICE A – BIG DATA E A SAÚDE NEGLIGENCIADA EM DENGUE, ZIKA E CHICUNGUNHA: UMA ANÁLISE TRANSLACIONAL DA TRÍPLICE AMEAÇA NO SÉCULO 21	79
APÊNDICE B– AN OVERVIEW OF THE ANTIBIOTICS IN BRAZIL: A SOVEREIGNTY BEEN LOST OF THE AMOXICILLIN	96
APÊNDICE C – AN EVALUATION OF PARTNERSHIP FOR PRODUCTIVE DEVELOPMENT IN BRAZIL HEALTHCARE	97
APÊNDICE D – CURRENT PERPECTIVES ON HEALTH INNOVATION FOR TUBERCULOSIS TREATMENT	98

1 INTRODUÇÃO

A sociedade enfrenta inúmeros desafios perante à saúde pública, incluindo o acesso limitado em determinadas regiões à água e saneamento básico, a assistência primária à saúde, bem como as doenças infecciosas. Por conta disto, a maioria dos países classificam a saúde como uma de suas maiores prioridades, ultrapassada apenas pelas preocupações econômicas, tais como desemprego, baixos salários ou alto custo de vida (BRODIE, 2007).

No que se trata de doenças infecciosas, tem-se a tuberculose (TB) sendo a mais letal do mundo, responsável por 1,8 milhões de mortes a cada ano e uma das dez principais causas de morte em todo o mundo. O relatório anual *World TB Report* 2016 (WHO, 2016) estimou que 10,4 milhões de pessoas adoeceram com tuberculose. Destes, 580.000 casos eram resistentes aos medicamentos. Estima-se que 9,7% dos casos de tuberculose MDR foram extensivamente resistentes aos medicamentos (XDR-TB) (ANDERSON, 2015). O tratamento preveniu 49 milhões de mortes no mundo entre 2000 e 2015 (WHO, 2016), mas importantes lacunas no diagnóstico e tratamento persistem.

Os medicamentos atuais contra a tuberculose, desenvolvidos há meio século, não são suficientes para erradicar essa doença. Dois novos medicamentos contra a tuberculose foram licenciados após quase 50 anos sem o registro de novas alternativas terapêuticas para esta doença. A terapia contra a tuberculose dura de seis meses a mais de dois anos. Entende-se que para acabar com a epidemia de TB, os pacientes precisarão de melhores opções do que medicamentos longos e tóxicos (DHEDA, 2016).

Em vista do cenário apresentado, esquemas medicamentosos mais seletivos, melhor tolerados e mais curtos são necessários para eliminar a TB de forma mais rápida e eficiente.

Considerando que o Brasil está inserido na estratégia do Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), que compõem o relatório “Global Health 2035” (JAMISON *et al.*, 2013), é salutar pensar em estratégias tecnológicas à luz da saúde brasileira em 2035, a fim de corresponder positivamente aos objetivos traçados neste documento.

Em termos de produção nacional de medicamentos, Farmanguinhos, enquanto Laboratório Farmacêutico Oficial, atende à demanda do Ministério da

Saúde (MS), colaborando para o abastecimento do SUS. Dessa forma, um diagnóstico de sua capacidade tecnológica torna-se premente quando se objetiva alcançar determinados índices de saúde pública.

Assim, traçar um panorama tecnológico referente às alternativas terapêuticas para esta doença representa uma importante contribuição de Farmanguinhos, de acordo com as diretrizes macro estratégicas da FIOCRUZ. Não obstante, servirá como subsídios às tomadas de decisões estratégicas da alta direção e como contribuição no avanço da ciência e tecnologia brasileira.

Este trabalho contempla capítulos que compreendem a introdução, seguido do capítulo 2 onde é apresentada a revisão da literatura com seus subcapítulos sobre saúde pública e o mercado farmacêutico no contexto tecnológico. Os capítulos 3 e 4 tratam da justificativa e objetivos propostos nesta dissertação, respectivamente. No capítulo 5 foram apresentados os métodos. No capítulo 6, destacamos os resultados encontrados neste trabalho, bem como a discussão acerca destes, seguido dos capítulos 7 e 8, contemplando conclusão e perspectivas futuras.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 SAÚDE PÚBLICA

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define saúde não apenas como a ausência de doença, mas como a situação do perfeito bem-estar físico, mental e social. Embora tal definição seja puramente objetiva, a saúde não deve ser entendida apenas como fenômeno puramente biológico, mas também resultante de condições socioeconômicas e ambientais. A concepção do direito à saúde como condição de vida e bem estar social constitui um direito, isto é, ultrapassa a oferta de serviços de saúde, estando intimamente ligado à dignidade da pessoa humana (DALLARI, 1988).

A concepção brasileira do direito à saúde é expressa na Constituição Federal de 1988 como um direito de todos e dever do Estado, a qual busca ser tratado sob a ótica de medicina curativa e preventiva, visando a educação, o saneamento básico e a alimentação saudável (BRASIL, 1988; PRADO, 2012). Este documento instituiu o Sistema Único de Saúde (SUS), de modo a garantir assistência integral, com cobertura universal e irrestrita, objetivando cumprir o direito à saúde (PRADO, 2012). O SUS possui como princípios a universalidade de acesso aos serviços de saúde e a integralidade da assistência, cabendo a ele a execução de ações de assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica (art. 6º). Tanto a Constituição Federal como a Lei Federal nº 8.080/90 definem o objeto do direito à saúde incorporando o conceito da OMS: “um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a simples ausência de doenças e outros danos”. Também a Constituição do Estado do Rio de Janeiro afirma que todos têm o direito de viver com dignidade, sendo dever do Estado garantir a todos os serviços de saúde (Art. 8º) (BRASIL, 1990).

A melhoria da situação da saúde de uma sociedade resulta do desenvolvimento econômico, cultural e social desta. A má distribuição da renda agrava a saúde pública e, em retroalimentação, as más condições de saúde prejudicam a conjuntura social e a econômica (BUSS, 2000).

A complexidade e diversidade das situações no mundo globalizado levam a que nenhum povo, isoladamente, estaria apto a responder integralmente pela sua saúde pública. Em função disso e através da Organização das Nações Unidas

(ONU), emergiu a Organização Mundial de Saúde (OMS), com a responsabilidade de unir os esforços das nações acerca da melhoria da saúde mundial (WHO, 2018). Através das assembleias anuais, nas quais os Estados Nacionais estão adequadamente representados, as políticas mundiais de saúde são formuladas, unidas aos recursos e ao poder político para sua implementação (WHO, 2018).

A OMS propõe diferentes pautas em sua agenda, entre elas a discussão a respeito do controle e eliminação das doenças negligenciadas. Segundo a Organização Pan Americana de Saúde (OPAS) e a organização humanitária internacional Médicos Sem Fronteiras (MSF), as doenças negligenciadas se referem àquelas enfermidades, em geral transmissíveis, que apresentam maior ocorrência em países em desenvolvimento (MOREL, 2006).

Em tempos atuais, na globalização, com os transportes efetivos e com as migrações entre os países, as doenças em geral acometem a saúde humana não apenas entre pobres, como ressurgem também nos países mais ricos, como por exemplo o ocorrido nos Estados Unidos da América, na década de 1990, com surtos de tuberculose (TB) e tuberculose multirresistente (FIOCRUZ, 2008).

Estima-se, ainda, que pelo menos metade da população mundial não tenha acesso a serviços essenciais de saúde e as populações com acesso gastam grande parte do orçamento com despesas médicas (WHO, 2017). Cerca de 3,5 bilhões de pessoas são excluídas da obtenção de medicamentos essenciais (BERMUDEZ, 2018).

2.1.1 Doenças Negligenciadas

As doenças negligenciadas, segundo a OPAS, são um conjunto de doenças que afetam principalmente as populações mais vulneráveis, sendo muitas destas doenças parasitárias. Essas populações incluem os mais pobres e aqueles com menos acesso a serviços de saúde, especialmente habitantes de áreas rurais remotas e periferias urbanas (OPAS, 2018).

Enquanto as doenças globais, de alta prevalência em países ricos, como por exemplo o câncer, concentram boa parte dos investimentos em pesquisa e desenvolvimento (P&D) das indústrias farmacêuticas, as doenças negligenciadas como a malária e a tuberculose, têm interesse apenas marginal. Deste modo, há um número significativamente menor de novas opções terapêuticas. Apesar das

doenças globais afetarem também países em desenvolvimento, o custo destes medicamentos normalmente é elevado, e muitas vezes a população não pode arcar (GIOVANELLA, 2012).

Alguns estudos estimam dados mais otimistas, como o relatório realizado em 2015 pela *Policy Cure*, onde aponta-se um aumento de 28% no financiamento de indústrias para doenças negligenciadas. O relatório estima que em 2014, US \$ 3,4 bilhões foram investidos em P&D em doenças negligenciadas. É válido observar que o aumento pode ser associado, em grande parte, ao investimento imediato na mitigação do surto de Ebola. O surto chegou também aos EUA e serviu como catalisador para o desenvolvimento urgente de medidas de contenção da doença. O relatório destaca, ainda, que o setor público continua desempenhando um papel fundamental na P&D de doenças negligenciadas, fornecendo cerca de dois terços do financiamento total (MORAN, 2015).

A tabela 1 demonstra a alocação de recursos e financiamentos globais no que cerne doenças negligenciadas. Dentre as doenças que recebem a maior parte dos financiamentos globais está a tuberculose, representando 17% do financiamento global, dada sua importância no contexto de saúde pública global. No período de 2007 a 2014, foram investidos cerca de 4.5 bilhões de dólares, quase 8 vezes o total investido em dengue no mesmo período.

Tabela 1: Financiamento de P&D por doença (2007-2014)

Doença/Área de Pesquisa	US\$ (milhões)								% do total
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2014
HIV/AIDS	1228,00	1323,00	1292,00	1218,00	1171,00	1209,00	1109,00	1080,00	32%
Malária	521,00	611,00	670,00	606,00	624,00	609,00	562,00	610,00	18,1%
Tuberculose	463,00	504,00	622,00	645,00	593,00	569,00	586,00	589,00	17,4%
Doenças diarreicas	130,00	151,00	205,00	181,00	172,00	173,00	204,00	180,00	5,3%
Ébola	-	-	-	-	-	-	-	165,00	4,9%
Cinetoplastídeos	139,00	157,00	183,00	165,00	147,00	152,00	126,00	149,00	4,4%
Helmintos	58,60	76,20	90,30	83,90	91,80	95,70	96,10	97,30	2,9%
Dengue	52,40	54,20	82,90	70,70	81,30	82,60	77,30	87,40	2,6%
Pneumonia bacteriana/ Meningite	36,10	103,00	77,60	106,00	110,00	113,00	107,00	80,80	2,4%
Infecção por Salmonella	10,30	44,80	44,70	49,70	49,90	59,20	66,80	67,50	2,0%
Hepatite C	-	-	-	-	-	-	47,00	39,60	1,2%
Lepra	6,50	11,40	12,40	10,50	8,80	15,20	13,10	10,50	0,3%
Tracoma	1,70	2,40	2,00	5,20	11,00	9,90	6,10	6,80	0,2%
Meningite criptocócica	-	-	-	-	-	-	3,40	5,80	0,2%
Úlcera de Buruli	2,70	2,20	2,00	6,20	6,50	6,90	7,30	4,10	0,1%
Leptospirose	-	-	-	-	-	-	0,40	1,40	<0,1%
Febre Reumática	2,00	2,60	3,50	2,10	1,00	1,00	0,90	1,40	<0,1%
Plataformas Tecnológicas	11,20	18,10	25,20	31,20	19,40	50,50	44,60	23,00	0,7%
Diagnósticos	5,70	5,90	9,90	10,80	11,60	17,60	17,20	10,20	0,3%
Imunomoduladores e adjuvantes	3,30	2,60	6,40	10,40	5,90	27,90	21,30	8,40	0,2%
Dispositivos e tecnologias	2,20	9,60	9,00	10,00	2,00	5,00	6,10	4,40	0,1%
Fundos de financiamento para diversas doenças	123,00	112,00	81,40	84,20	101,00	120,00	124,00	104,00	3,1%
Doenças inespecíficas	59,20	85,30	85,80	54,70	74,30	115,00	94,00	74,40	2,2%
Total	2844,00	3258,00	3480,00	3320,00	3265,00	3383,00	3273,00	3377,00	100%

Fonte: Adaptado de *Policy Cures* (2015).

Portanto, lidar com essas doenças requer uma abordagem mais integrada e multidisciplinar que inclua ações multissetoriais, iniciativas apoiadas e intervenções econômicas para reduzir os impactos negativos que essas doenças têm sobre o

bem-estar sanitário, social e econômico (OPAS, 2018).

2.1.1.1 Tuberculose

A Tuberculose é uma doença infectocontagiosa causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, apontada com alta letalidade, responsável por 1,8 milhão de óbitos por ano e está entre as dez principais causas de morte em todo o mundo (WHO, 2016). Ela tipicamente afeta os pulmões (TB pulmonar), embora também possa afetar outros sítios (TB extrapulmonar). A doença é disseminada quando pacientes acometidos por tuberculose pulmonar ativa expulsam bactérias no ar, por exemplo, ao tossir.

A TB está associada aos determinantes sociais, como baixa renda, escolaridade e condições de habitação. Desta forma, a tuberculose é considerada uma doença negligenciada, pois ela se mantém em condições de pobreza e em situação de desigualdade social, parâmetros que aumentam a vulnerabilidade à doença (RUFFINO-NETTO, 2002).

O relatório epidemiológico anual apresentado pela OMS em 2018, expõe a figura 1, a qual apresenta a distribuição geográfica de TB quanto a sua incidência no ano de 2017. É notória a distribuição irregular desta doença, essencialmente correlacionada à regiões economicamente desfavorecidas. A explicação para este fato é principalmente pela falta de acesso aos serviços de saúde. Vale ressaltar a existência de determinantes sociais particularmente envolvidos, demonstrando uma maior vulnerabilidade de determinadas populações.

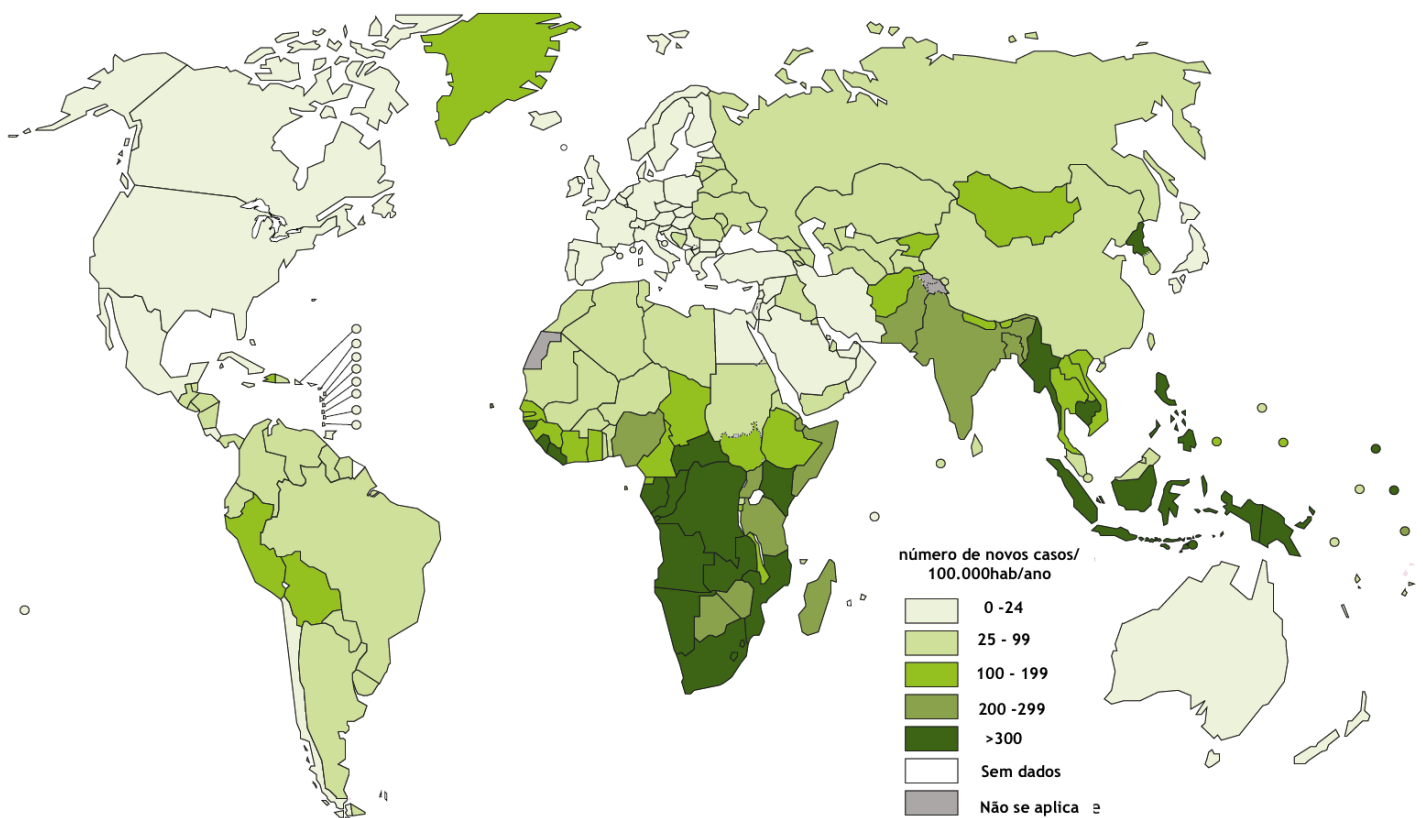


Figura 1: Estimativa da taxa de incidência de TB em 2017.

Fonte: Adaptado de WHO (2018).

A identificação precoce da doença torna-se essencial para o seu controle, de forma a garantir o tratamento oportuno. A busca ativa de pessoas infectadas constitui uma estratégia operacional para detecção precoce da doença, envolvendo tanto os serviços de saúde quanto a comunidade (OPAS, 2015).

As ações relativas à busca dessas pessoas estão voltadas para os grupos com maior probabilidade de apresentar casos de tuberculose, dentre os quais se destacam: sintomáticos respiratórios (pessoas com tosse por mais de três semanas); pessoas com alterações radiológicas; indivíduos que tiveram contato com doentes e imunossuprimidos. As populações mais vulneráveis também devem ser investigadas periodicamente como indígenas, população privada de liberdade e pacientes com HIV/AIDS (SILVA, 2004)

Em geral, uma proporção relativamente pequena (5-15%) dos estimados 2-3 bilhões de pessoas infectadas com *M. tuberculosis* desenvolverá a TB durante a vida. No entanto, a probabilidade de desenvolvê-la é muito maior entre as pessoas infectadas pelo vírus HIV. Houve uma estimativa de 1,4 milhão de mortes por

tuberculose em 2015 e um adicional de 0,4 milhão de mortes resultantes da doença da tuberculose entre as pacientes acometidos pelo HIV (WHO, 2016).

São considerados contatos todas as pessoas que convivem no mesmo ambiente da pessoa com TB no momento do diagnóstico. A visita domiciliar periódica do profissional de saúde deve incluir a investigação da tosse e a avaliação de contatos de pessoas com TB com objetivo de detectar precocemente novos casos da doença.

Em 1993, a tuberculose passou a ser reconhecida pela OMS como uma emergência global. Ela foi inserida nas políticas de saúde internacionais, como as do ano 2000, quando foi definida a meta de reduzir e parar o coeficiente de incidência da doença a partir de 1990 até 2015. Essa meta foi contemplada nos oito Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM) da ONU. Adicionalmente, a OMS divulgou, em 2006, a Estratégia *Stop TB*, que visava fortalecer o tratamento diretamente observado (TDO), e reduzir em 50%, até 2015, os coeficientes de prevalência e de mortalidade em relação a 1990 (WHO, 2006).

Mais recentemente, os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (os SDGs - *Sustainable Development Goals*) para 2030 foram adotados pelas Nações Unidas, em 2015. Um dos objetivos é acabar com a epidemia global de tuberculose. A Estratégia *End TB* da OMS, aprovada pela Assembleia Mundial da Saúde em 2014 (WHO, 2014), requer uma redução de 90% das mortes por TB e redução de 80% na taxa de incidência de TB até 2030, em comparação com 2015. Seis países representaram 60% dos novos casos: Índia, Indonésia, China, Nigéria, Paquistão e África do Sul (WHO, 2016).

As metas específicas estabelecidas na Estratégia *End TB* incluem 90% de redução de mortes por TB e uma redução de 80% na incidência de TB (novos casos por ano) até 2030, em comparação com 2015. Estas metas requerem cuidados quanto à prevenção da TB no contexto mais amplo da cobertura universal de saúde, a ação multissetorial abordando a questão de determinantes sociais e econômicos e as consequências da TB. Tais fatores, bem como as mudanças tecnológicas até 2025, corroboram para que a incidência caia mais rapidamente do que taxas alcançadas historicamente (WHO, 2017).

Os casos de tuberculose resistente a medicamentos é uma ameaça contínua. Em 2016, ocorreram 600.000 novos casos com resistência à rifampicina

(TB-RR), dos quais 490.000 tinham TB resistente a múltiplos medicamentos (MDR-TB). Cerca de 47% destes casos foram na Índia, na China e na Federação Russa (WHO, 2017).

Globalmente, a taxa de mortalidade por TB está caindo em cerca de 3% ao ano, como pode ser observado no gráfico 1. A incidência de TB decaiu cerca de 2% ao ano. De acordo com as metas estabelecidas até 2020 esses números precisam melhorar para alcançar o primeiros marcos da Estratégia *End TB* (WHO, 2017).

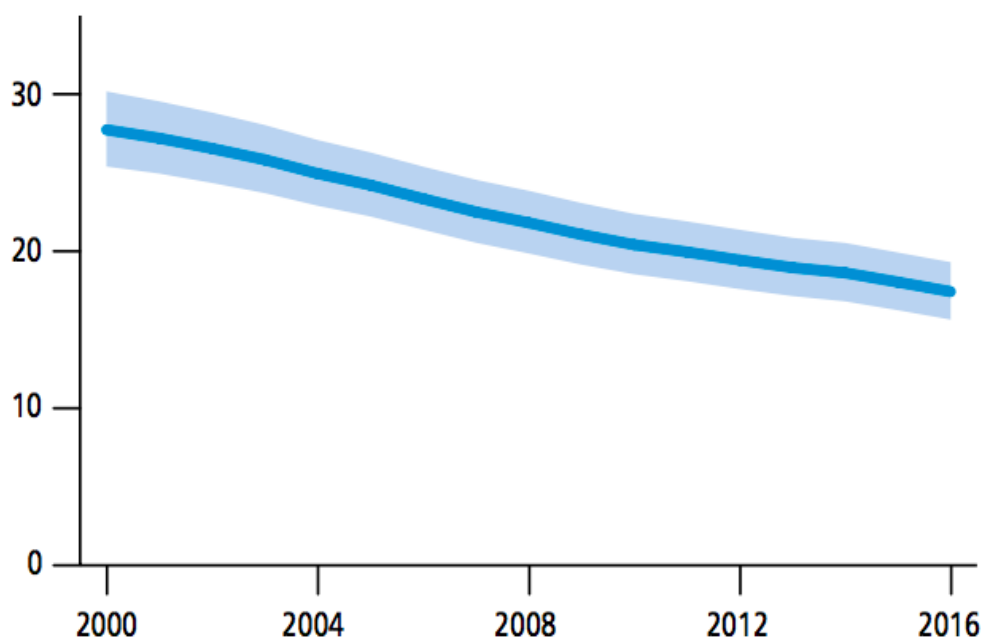


Gráfico 1: Taxa de mortalidade (exceto coinfeção HIV + TB) (Taxa por 100.000 habitantes por ano)
Fonte: WHO (2017).

Compreendendo melhor o contexto da coinfeção HIV/TB, em 2016 foram notificados 476.774 casos de tuberculose em pacientes HIV-positivos, dos quais 85% realizavam terapia anti-retroviral (WHO, 2017).

Embora a estimativa de pacientes com TB resistente que iniciaram o tratamento em 2016 seja considerável (129.689 pacientes, um pequeno aumento comparado à 2015), o sucesso do tratamento permanece baixo, com 54% globalmente (WHO, 2017). No gráfico 2 é possível observar a taxa de sucesso do tratamento, onde os novos pacientes e pacientes reincidentes apresentam a taxa mais otimista quando comparados aos demais grupos (HIV-positivo, casos de tuberculose resistente e casos de retratamento).

É importante ressaltar que muitos autores descrevem a ocorrência de

abandono de tratamento em casos de pacientes tuberculose resistente, comprometendo negativamente a taxa de sucesso no tratamento.

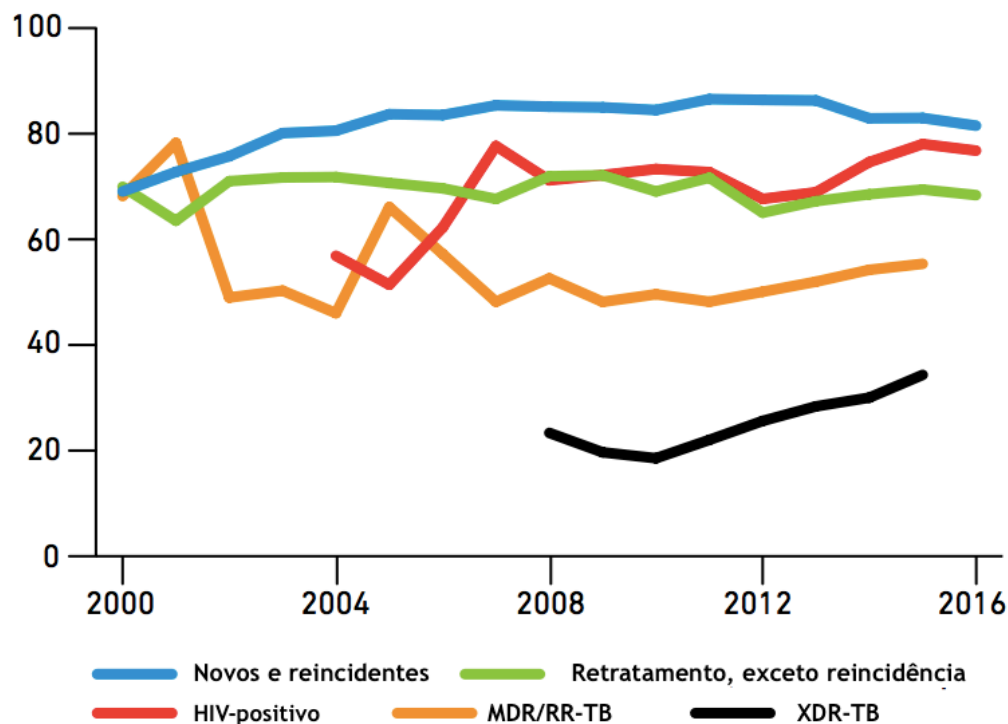


Gráfico 2: Taxa de sucesso do tratamento (%) ao ano.
Fonte: Adaptado de WHO (2018).

No Brasil, em 1994, foi lançado o Plano Emergencial para o Controle da Tuberculose, cuja meta para 230 municípios prioritizados (devido à elevada carga da enfermidade) era aumentar a cobertura do Programa de Controle da Tuberculose (PCT), com ênfase ao diagnóstico e tratamento da doença.

Em 1998, o Ministério da Saúde lançou o Plano Nacional de Controle da Tuberculose (HIJJAR, 2007) cuja meta era ampliar a cobertura para 100% dos municípios. Além disso, diagnosticar pelo menos 92% dos casos esperados e tratar com sucesso pelo menos 85% dos casos diagnosticados, até 2001.

Em 1999, o Ministério da Saúde tornou formal a recomendação da estratégia do tratamento diretamente observado, TS-DOTS (RUFFINO-NETTO, 2001) e a partir de 2003, a TB entrou na agenda de prioridades das políticas públicas do Brasil. O Ministério da Saúde pactuou o fortalecimento da estratégia TS-DOTS com as demais esferas de gestão como principal instrumento para alcançar as metas internacionais (SANTOS, 2007)

O Plano de Ação do Programa Nacional de Controle da Tuberculose

(PNCT) foi aprovado em 2004. O PNCT está integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS) e desenvolve as seguintes ações nos componentes estruturais básicos: vigilância epidemiológica; medidas de proteção; integração com a atenção básica; ações integradas de educação em saúde, comunicação e mobilização social; capacitação e treinamento articulados com polos de educação permanente; sustentação político-social; e avaliação, acompanhamento e monitoramento. Estes componentes têm suas atribuições definidas para as esferas federal, estadual e municipal (SANTOS, 2007).

O Brasil está, segundo a OMS, entre os 20 países com as mais altas taxas de incidência, através dos números estimados de casos de tuberculose. Em contraste, dentre os países com alta carga de TB, esteve entre os mais altos níveis de cobertura de tratamento em 2015 (> 80%). A cobertura do tratamento da TB (incidência notificada / estimada) em 2015 chegou a 87% (WHO, 2016).

De acordo com o Relatório Global da Tuberculose da Organização Mundial de Saúde (MCHUGH, 2014), o Brasil atingiu todas as metas internacionais relacionadas à incidência, prevalência e mortalidade por tuberculose, isto é, a meta estabelecida nos Objetivos do Milênio (parar e reverter a tendência do coeficiente de incidência da tuberculose até 2015) e a meta da Estratégia *Stop TB* (reduzir em 50% a prevalência e a mortalidade por tuberculose em 2015, em comparação a 1990)(WHO, 2015).

No entanto, as metas da Estratégia *End TB* são ainda mais ousadas, visando à erradicação da doença. Para tal, o país necessita avançar em diversos aspectos, incluindo os aspectos sociais, uma vez que a Estratégia é baseada em três pilares: prevenção e atendimento integrado centrado no paciente, proteção social e intensificação em pesquisas para incorporação de novas tecnologias (WHO, 2014).

Dados mais recentes apontam que, no Brasil, a redução anual da taxa de incidência de TB não ultrapassou 2%, onde a meta de redução seria em torno de 8%. Quanto aos indicadores de tratamento, alcançaram cerca de 75%, observando algumas diferenças entre regiões do país (BRASIL, 2017). Além disso, os resultados favoráveis na descentralização das ações de controle da TB para atenção primária têm sido descritos, por meio de dados secundários, em âmbito nacional (BARTHOLOMAY, 2016).

No entanto, a incidência de TB e a proporção de conclusão de tratamento

de TB foram maiores em municípios com cobertura familiar elevada (Programa Bolsa Família), mesmo em municípios com alta proporção de DOTS ou cobertura da Estratégia Saúde da Família (TORRENS, 2016; NERY, 2017)

Esses dados corroboram com a importância da adoção dos principais pontos abrangidos pela Estratégia *End TB* da OMS (prevenção e atendimento integrado centrado no paciente, proteção social e intensificação em pesquisas para incorporação de novas tecnologias) para a eliminação da doença, conforme proposto na Agenda Nacional de Pesquisa em Tuberculose 2015 para o Brasil em 2015 (KRITSKI, 2016).

A atenção básica deve ser a principal porta de entrada no SUS sendo de sua competência a indicação e prescrição do esquema básico para tratamento da tuberculose e a realização do tratamento diretamente observado. Casos de intolerância aos medicamentos e tratamentos especiais, como comorbidades e coinfeções, devem ser encaminhados às referências secundárias. Já os casos de resistência ao tratamento devem ser encaminhados aos serviços de referência terciária. Assim, o tratamento será desenvolvido em regime ambulatorial, no serviço de saúde mais próximo da residência do doente, em caso de indicação, a hospitalização deve ser garantida pelo Estado. No entanto, é importante ressaltar que a internação é recomendada somente em casos especiais e apenas por tempo suficiente para atender às razões que determinaram a sua indicação e, em geral, mediante o consentimento do usuário (BRASIL, 2002).

Os medicamentos empregados na terapia para TB são inseridos no componente estratégico. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF) destina-se para o controle de doenças e agravos específicos com perfil endêmico, muitas vezes relacionadas a situações de vulnerabilidade social e pobreza e que tenham impacto socioeconômicos, como TB (BRASIL, 2017).

Tendo em vista os inúmeros obstáculos que se interpõem à adesão ao tratamento adequado e objetivando superá-los, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Ministério da Saúde (PNCT/MS) incentiva a adoção do tratamento diretamente observado (TDO) ou *Directly Observed Treatment ShortCourse* (DOTS), o que vem possibilitando o enfrentamento do problema, pois envolve instrumentos importantes para a melhoria da adesão ao tratamento (BRASIL, 2010).

O TDO compreende um conjunto de medidas complementares que vão

além da observação da administração dos medicamentos. É necessário construir um vínculo entre o paciente, a equipe de saúde e o serviço, bem como implementar uma estratégia de acolhimento dos pacientes, ampliando a possibilidade de adesão do paciente a partir de seu conhecimento sobre a doença, a duração do tratamento prescrito, a importância da regularidade do uso dos medicamentos e as graves consequências advindas da interrupção ou abandono do tratamento (COELHO E JORGE, 2009).

Nota-se que, para o efetivo controle da doença, não basta apenas a implantação da estratégia DOTS, mas também o desempenho da gestão dos programas de controle de TB e da garantia do tratamento multirresistente (FRIEDEN E DRIVER, 2003).

Estudos sobre a história natural da tuberculose na ausência de tratamento (conduzidos antes da disponibilidade de medicamentos) abordam que sem tratamento adequado, a taxa de mortalidade por TB é consideravelmente alta (TIEMERSMA *et al.*, 2011).

As primeiras medidas de controle da TB iniciaram-se no século XIX com iniciativas muito inespecíficas como a oferta de condições atmosféricas puras e de alimentos (ADDINGTON, 1979; ROSEMBERG, 1999).

As grandes mudanças no controle de TB tornam-se significativas a partir da década de 40 quando se demonstrou o poder terapêutico do primeiro fármaco, estreptomicina, e sua eficácia contra a TB, embora em pouco tempo demonstrou-se resistência como o resultado de uma monoterapia. O ácido para-amino-salicílico (PAS) também foi utilizado como um dos primeiros medicamentos contra a TB que em associação com a estreptomicina, demonstrou um progresso importante no tratamento possibilitando uma diminuição do aparecimento da resistência e o aumento da conversão bacteriológica, o que resultou no estabelecimento do primeiro esquema terapêutico padronizado utilizado em diversos países como os Estados Unidos (CITRON, 1972; FOX *et al.*, 1999).

A década de 50 foi marcada pela descoberta da isoniazida, que atualmente permanece como base no tratamento, assim como a descoberta da pirazinamida que permitiu a redução do tempo de tratamento. Ocorreu a introdução do etambutol em 1962 e a principal droga descoberta e introduzida no tratamento da TB em 1970, rifampicina, com potente atividade bactericida (CITRON, 1972; FOX *et al.*,

1999)

O tratamento atualmente recomendado para novos casos de *drug-susceptible TB* é um regime de 2 meses de quatro medicamentos de primeira linha: isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida (RHZE), seguido do regime de 4 meses de rifampicina e isoniazida (RH), com duração total de 6 meses (BRASIL, 2010). Atualmente, os quatro medicamentos pertencentes ao protocolo clínico estão dispostos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)(BRASIL, 2017).

O esquema terapêutico anti-TB deve atender a três grandes objetivos:

1. ter atividade bactericida precoce;
2. ser capaz de prevenir a emergência de bacilos resistentes e;
3. ter atividade esterilizante.

A atividade bactericida precoce é a capacidade de eliminar o maior número de bacilos, o mais rápido possível, diminuindo a infectividade, que, em geral, ocorre após duas a três semanas de tratamento. Os medicamentos com maior atividade bactericida precoce são rifampicina, isoniazida e estreptomicina (DANIEL, 2004).

Uma forma de evitar a seleção de bacilos resistentes é a utilização de esquemas terapêuticos com diferentes fármacos anti-TB simultaneamente, uma vez que bacilos naturalmente resistentes a um medicamento podem ser sensíveis a outro.

Várias são as justificativas para a recomendação dos comprimidos de dose fixa combinada na substituição das drogas em formulação simples: I) prevenção da monoterapia e conseqüentemente o surgimento da droga resistência; II) simplificação na administração; III) utilização indevida da rifampicina (WHO, 1999; BLOMBERG *et al.*, 2002).

Atualmente existem outras classificações em termos de resistência a fármacos, como a tuberculose resistente à rifampicina (TB-RR), TB resistente a múltiplos medicamentos(MDR-TB), definido pela OMS como resistência mútua à isoniazida e à rifampicina, os dois mais potentes fármacos e TB extensivamente resistente (XDR-TB) é a MDR-TB com resistência a alguma quinolona e pelo menos um medicamento injetável de segunda linha. O tratamento nesses casos é mais longo e requer medicamentos mais caros e mais tóxicos.

Dois novos medicamentos contra a tuberculose foram licenciados após

quase 50 anos de registro de drogas não tuberculosas (DHEDA *et al.*, 2016): bedaquilina e delamanida receberam a aprovação antecipada (prévia aos testes confirmatórios de fase 3), para tuberculose MDR com base em dados de fase 2 em 2012 e 2014, respectivamente.

A bedaquilina (COHEN, 2004) é o primeiro novo fármaco, em mais de 40 anos, produzido especificamente para tuberculose, tendo sido aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) em 2012 e pela OMS em 2013. Representa um importante medicamento para incorporação no tratamento da tuberculose com resistência extensiva, em que as possibilidades terapêuticas ainda são limitadas (BRASIL, 2015)

O que se entende sobre a atual terapia anti-tuberculose é que as drogas predominantes de hoje, desenvolvidas há meio século atrás, não são suficientes para erradicar essa doença. Além disso, a proporção de resistência às drogas está aumentando, contribuindo para a maior complexidade, morbidade, mortalidade e também o custo. Agravante a este fato, os atuais regimes adotados para casos de resistência às drogas são longos e frequentemente mal-tolerados por conta da sua toxicidade/eventos adversos (WARNER E MIZRAHI, 2014).

2.2 O MERCADO FARMACÊUTICO NO CONTEXTO TECNOLÓGICO

Com o advento do desenvolvimento em larga escala de produtos químicos isolados, as indústrias farmacêuticas começaram a surgir nas décadas de 40 e 50. Após a Segunda Guerra Mundial, países com capacidade industrial apresentavam diversas dificuldades e os Estados Unidos garantiram a liderança de suas empresas no processo de criação de novos produtos farmacêuticos, num cenário onde diversos países encontravam-se na tentativa de se reerguer. Essas empresas, por sua vez, encontraram amplo espaço para atingir novos mercados no nível internacional (REGO, 2000).

Já na década de 1960, em consequência do caso talidomida, no qual o nascimento de milhares de crianças com malformações congênitas foi associado ao consumo deste medicamento durante a gravidez, houve uma mudança quanto à rigidez no processo de concessão de registro para comercialização. Os gastos com P&D foram substancialmente elevados devido à necessidade de comprovar a segurança, eficácia e qualidade do medicamento (REGO, 2000).

A década de 70 foi marcada pela entrada de empresas produtoras de medicamentos genéricos, possibilitando a concorrência dos produtos através de preços competitivos. Por essa razão, as indústrias inovadoras tiveram reunir esforços – altos investimentos em P&D, minimização de riscos e desenvolvimento de economias de escala - para se preservarem no mercado e restringirem a concorrência (REGO, 2000).

Dada a importância deste mercado para a sociedade, os gastos com medicamentos chegam a representar de 10–20% dos gastos em saúde de países desenvolvidos e mais de 50% dos gastos em saúde dos países em desenvolvimento. Dados do International Market Service (IMS) (apud Chaves, 2005), demonstram que grande parcela do consumo mundial de medicamentos é feito pela população de países desenvolvidos (80% do mercado farmacêutico é consumido por 20% da população mundial que está localizada nos países desenvolvidos). Além disso, a relação entre consumo de medicamentos e renda também pode ser observada em âmbito local e nacional, independente do nível de desenvolvimento do país (CHAVES, 2005).

Quanto ao mercado farmacêutico no Brasil, há uma considerável representação de indústrias multinacionais, as quais dominam o mercado em diferentes segmentos e classes terapêuticas. Entretanto houve um aumento considerável da participação de indústrias farmacêuticas nacionais no mercado brasileiro, marcado pela consolidação da produção nacional de genéricos (QUENTAL, 2008; VARGAS, 2012).

Um estudo realizado pela Secretaria da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (SCMED) divulgou que o faturamento das indústrias farmacêuticas no país chegou a R\$ 69,5 bilhões, o correspondente a um aumento de 9,4% em relação às vendas do ano anterior. Dados da ANVISA apontam que 214 empresas comercializaram 6.587 diferentes produtos no ano de 2017 (ANVISA, 2018).

Apesar desse crescimento, as empresas nacionais ainda se concentram em atividades produtivas e no desenvolvimento de produtos obtidos por meio de patentes expiradas, com tecnologia transferida por parceiras internacionais ou na forma de genéricos. As indústrias nacionais, no entanto, ainda apresentam capacidade produtiva inferior às *bigpharmas*, destacando ainda a discreta inserção

no mercado de produtos farmacêuticos de maior valor agregado (MAGALHÃES, 2010; FARDELONE, 2006).

Segundo dados recentes da Interfarma, o Brasil encontra-se na 8ª posição ranking do mercado farmacêutico mundial. E a expectativa é que o mercado brasileiro chegue ao quinto lugar até 2021 (INTERFARMA, 2018).

Segundo Mendes (2014), o setor farmacêutico possui um dinamismo tecnológico, com base na estratégia de inovações voltadas para a descoberta de novos princípios ativos. Para a pesquisadora, é importante, então, possuir uma cadeia produtiva integrada com desenvolvimento e produção de fármaco até a comercialização do medicamento.

O país apresenta, ainda, uma característica de relevância quanto à Assistência Farmacêutica, haja vista o governo brasileiro fornece fomento à produção pública de medicamentos. Além da produção por indústrias privadas, existem ainda os Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFO), no âmbito federal e estadual. A ALFOB (Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil) é uma associação civil sem fins lucrativos, que concentra 22 LFO, produtores de medicamentos, vacinas, biofármacos, hemoderivados, kits diagnósticos e produtos para a saúde de interesse do SUS (ALFOB, 2018).

A Assistência Farmacêutica tem como um de seus objetivos, o acesso a medicamentos. O marco legal que estabelece o direito à assistência farmacêutica está previsto na Constituição Federal de 1988, a qual define a saúde como um direito universal que deve ser garantido pelo Estado. O Sistema Único de Saúde (SUS) institucionalizado pela Lei no 8.080 em 1990 – Lei Orgânica da Saúde - possui como princípios a universalidade de acesso aos serviços de saúde e a integralidade da assistência. Já a Constituição do Estado do Rio de Janeiro prevê o direito referido garantindo que: “A assistência farmacêutica faz parte da assistência global à saúde, e as ações a ela correspondentes devem ser integradas ao SUS, garantindo-se o direito de toda a população aos medicamentos básicos, que constem de lista padronizada de medicamentos essenciais”. (Art. 299). Em suma, apesar da lei brasileira permear o direito à Assistência Farmacêutica, ainda existem determinadas falhas do Estado na efetivação do acesso aos medicamentos (FIGUEIREDO, 2010; BRASIL, 1988; RIO DE JANEIRO, 1989).

A Portaria GM/MS nº 204/07 caracteriza o bloco da Assistência Farmacêutica em três componentes: Básico, Especializado e Estratégico, no qual se encontram os medicamentos do protocolo terapêutico para TB (BRASIL, 2007).

O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF) destina-se à garantia do acesso a medicamentos e insumos (Anexo II e Anexo IV da RENAME 2017) para controle de doenças e agravos específicos com potencial impacto endêmico, muitas vezes relacionadas a situações de vulnerabilidade social e pobreza. Estes estão contemplados em programas estratégicos de saúde do SUS, como o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (BRASIL, 2017).

Os medicamentos têm sua aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde e são repassados para os Estados e o Distrito Federal. As secretarias estaduais têm a responsabilidade de fazer o armazenamento e distribuição aos municípios (BRASIL, 2017).

A maioria dos laboratórios públicos tem um portfólio de produtos pouco diversificado, concentrando-se em medicamentos de custo mais baixo, cuja produção visa dar suporte às políticas nacionais de saúde de combate e controle de doenças e de promoção do acesso a medicamentos pela população. A produção por estas indústrias é direcionada para o atendimento das demandas do Ministério da Saúde e das Secretarias de Saúde (e, conseqüentemente, SUS), visto que muitos dos produtos, essencialmente aqueles para doenças negligenciadas, não são do interesse de empresas privadas (OLIVEIRA, 2007; MAGALHÃES, 2010).

O estudo realizado por Silva e Magalhães *et al* (2015), demonstrou um notório desinteresse do segmento privado na produção de medicamentos para combate à TB, demonstrando o importante papel dos laboratórios públicos no fornecimento destes itens do componente estratégico da Assistência Farmacêutica (SILVA, 2015).

Dentro das 20 maiores indústrias farmacêuticas do país, destacam-se dois laboratórios públicos: a Fundação Oswaldo Cruz, ocupando o 8º lugar, com faturamento entre R\$ 2 bilhões e R\$ 3 bilhões e o Instituto Butantan, na 19ª posição, com vendas entre R\$ 1 bilhão e R\$ 2 bilhões no ano passado. A FIOCRUZ conta com os laboratórios públicos Farmanguinhos (produtor de medicamentos) e Biomanguinhos (produtor de vacinas, reativos para diagnóstico e biofármacos). Estes laboratórios farmacêuticos são de relevância estratégica não somente pela

sua capacidade produtiva, mas também por serem indutores de políticas e atuarem como regulador de preços no mercado nacional (MAGALHÃES, 2011).

Os laboratórios farmacêuticos públicos enfrentam desafios que limitam seu processo de inovação, como por exemplo, a falta de alinhamento entre os objetivos corporativos das instituições e as demandas provenientes do Ministério da Saúde (COUTO, 2016).

Embora seu papel seja de demasiada importância, segundo Magalhães *et al* (2007), as necessidades em termos de medicamentos e, conseqüentemente, tratamento de determinadas doenças, em especial das doenças negligenciadas, é uma realidade ainda pouco explorada pela capacidade instalada nos laboratórios oficiais. Seria necessário, ainda, um estímulo para o adequado suprimento das demandas de programas estratégicos (MAGALHÃES, 2007).

Dentro desse contexto, tem-se os Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFO) como integrantes do componente público industrial farmacêutico do país, constituindo um mecanismo importante e fundamental para o apoio à assistência farmacêutica governamental. São eles os produtores de medicamentos, soros e vacinas para atendimento das necessidades do SUS (GOMES *et al.*, 2008).

Atualmente, os LFO são responsáveis pela produção de medicamentos em dose fixa (RHZE, RH), componentes do tratamento separados (para pacientes infantis, por exemplo), bem como alguns dos medicamentos de segunda linha (como a etionamida).

2.2.1 Tecnologia e Inovação no Mercado Farmacêutico: Patentes

A patente é um título de propriedade temporária sobre uma invenção, outorgado pelo Estado (WIPO, 2015). Grande parte das invenções farmacêuticas foram introduzidas por indústrias privadas ao perceberem sua capacidade de gerar grandes lucros com a exploração de avanços na ciência e tecnologia. Em nenhum outro setor as patentes são tão importantes e empregadas como neste, onde frequentemente se obtém a proteção patentária e a prática de altos valores de mercado sobre os produtos patenteados (SHADLEN, 2011).

O documento de uma patente é dividido em partes, a saber: título, relatório descritivo (aborda o estado da técnica e a descrição de uma invenção), quadro reivindicatório (o qual define o real escopo pretendido para proteção), desenhos e

resumo.

O documento de patente como um instrumento de informação tecnológica demanda, naturalmente, uma padronização e uniformização, advinda da Classificação Internacional de Patentes (IPC), estabelecida pelo Acordo de Strasbourg de 1971, prevê uma classificação hierárquica com as diferentes áreas de tecnologia às quais pertencem. As áreas tecnológicas são divididas nas seções A a H. Dentro de cada seção há classes, subclasses, grupos principais e subgrupos. Neste trabalho, estudou-se a seção A que trata de necessidades humanas, dentro desta, a classe A61, a qual engloba ciência médica ou veterinária/higiene.

As patentes farmacêuticas nascem quando novos compostos potencialmente úteis são sintetizados, usos e aplicações para eles são identificados e os processos de fabricação são desenvolvidos. Segundo Arundel e Kabla (1998), cerca de 45% dos processos farmacêuticos de medicamentos vendidos na Europa são patenteados. Especificamente no mercado farmacêutico, o monopólio garantido pela patente é essencial para que as indústrias farmacêuticas garantam retorno sobre os altos investimentos em etapas de P&D.

Antigamente, os produtos químico-farmacêuticos eram matéria não patenteável no Brasil. Com a assinatura do Acordo TRIPS em 1994, todos os países membros da Organização Mundial do Comércio estariam sujeitos a modificar suas legislações internas e reconhecer requisitos mínimos de proteção à propriedade intelectual em todos os campos tecnológicos, incluindo o farmacêutico. Entretanto, o acordo previa determinado prazo para que os países em desenvolvimento e países de menor desenvolvimento relativo que não reconheciam patentes para alguns campos tecnológicos – como produtos e processos farmacêuticos – pudessem realizar a mudança de modo não-abrupto. Os países em desenvolvimento tinham até 2005 para incorporar o padrão mínimo de proteção em suas regulamentações internas e os países menos desenvolvidos teriam até 2016 (CHAVES *et al*, 2008).

O governo brasileiro, na ocasião, optou por não gozar do período transitório concedido para se adequar integralmente às novas regras do TRIPS, diferentemente da Índia e da China. O impacto dessa decisão foi significativo pois uma grande parcela das indústrias farmacêuticas multinacionais, que antes produziam as últimas etapas produtivas em território brasileiro ou compravam os

insumos das farmoquímicas brasileiras, desativaram suas atividades fabris e passaram a importar o medicamento acabado de outras unidades produtivas no exterior. Já no final da década de 90, o país encontrava-se cada vez mais dependente de insumos farmacêuticos importados (OLIVEIRA,2005).

Em 1996, o Brasil reformulou sua legislação ao promulgar a Lei nº 9.279, a Lei da Propriedade Industrial (LPI), que, entre outras mudanças, autorizou o patenteamento de produtos e processos químico-farmacêuticos e ampliou o prazo de proteção para 20 anos (SILVEIRA *et al*, 2016).

Os documentos de patentes podem ser também empregados como indicadores da evolução das tendências tecnológicas relacionadas a um medicamento, bem como, possibilita uma visão dos principais atores envolvidos (depositantes e inventores). A informação contida no documento de patente permite a avaliação do estado da técnica de determinada tecnologia, a identificação de novas tecnologias, as tendências de mercado, além de definição de potenciais formas de aperfeiçoamentos de produtos e processos existentes (SILVEIRA *et al*, 2016).

As patentes podem ser empregadas com intuito quali e quantitativo de inovação em determinada área. Entre os principais indicadores de inovação apresentados pelo Manual de Oslo (OCDE, 2005) estão os indicadores de Ciência e Tecnologia, avaliados como muito apropriados para mensuração da inovação, como as estatísticas de patentes, as quais podem ser complementadas com estatísticas sobre publicações científicas e publicações em jornais técnicos e de comércio (OCDE, 2005).

Os dados sobre patentes tornaram-se indicadores da atividade de P&D extremamente úteis. Eles refletem os resultados dos esforços de empresas, indústrias e países, se caracterizando como informação oficial e acessível ao público.

A patentometria é um método analíticos que permite a análise de documentos de patentes através de uma revisão dos registros de invenções e inovações provenientes de uma determinada temática. Permite conhecer a atividade tecnológica através de indicadores patentários (FAGUNDES, 2014).

Para Chang (2010), a patentometria permite transferir os dados constantes nos documentos de patente em informação sistemática e valiosa.

Além disso, de uma forma geral dentro do escopo da gestão da inovação, é

de grande valia monitorar o mercado em questão, com a finalidade do melhor embasamento para tomada decisões e de investimentos.

3 JUSTIFICATIVA

Diante da problemática global e brasileira existente no que tange a tuberculose e seu impacto na saúde pública, conforme elencado na revisão bibliográfica, faz-se necessário repensar a promoção à saúde em todo seu escopo. Face ao exposto, a terapia atual para a doença apresenta lacunas importantes essencialmente no que diz respeito às manifestações multirresistentes da micobactéria.

Os LFO e seu importante papel no abastecimento de medicamentos para os usuários do SUS, estão comprometidos, dentre outros objetivos, em ofertar os medicamentos elencados em seus portfólios. Os fármacos utilizados para a produção desses medicamentos, são disponibilizados à luz das demandas do MS, frente às tecnologias emergentes e a realidade da morbimortalidade brasileira. Neste cenário, cabe ressaltar, que em mais de cinquenta anos, nenhum fármaco totalmente inovador foi lançado no mercado para esta mazela.

Dentro deste contexto, a tuberculose tornou-se o objeto de pesquisa em questão, uma vez que o trabalho será desenvolvido a partir da análise e do entendimento do cenário tecnológico de sua terapia.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Fornecer o cenário do desenvolvimento tecnológico à luz dos medicamentos prioritários do SUS e da agenda *Global Health 2035*, considerando como matéria de estudo, a emergência do controle da TB, a fim de contribuir para munir os gestores com informações estratégicas para a tomada de decisão.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos do trabalho são:

1. Identificar, analisar e mapear as patentes de novas alternativas terapêuticas referentes à tuberculose
2. Mapear os medicamentos antituberculostáticos que estejam em estudos clínicos (etapas pré-clínica e clínicas)

5 METODOLOGIA

5.1 REVISÃO DA LITERATURA

O estado da arte foi construído através de literatura científica existente em bases de dados indexadas tais como SCOPUS, *PubMed* e *Web of Science*. Também foram resgatados documentos oficiais e compêndios nas bases de dados oficiais, tais como ANVISA (<http://portal.anvisa.gov.br/>), MS (<http://portalms.saude.gov.br/>). As palavras-chave empregadas para a construção desta revisão foram: “tuberculose”, “tuberculosis”, “TB”, “MDR-TB”, “XDR-TB”, “TB *treatment*”.

O período do levantamento bibliográfico se deu a partir de Maio de 2017 até Maio 2018.

5.2 CENÁRIO TECNOLÓGICO

5.2.1 Busca em base de patentes

A busca de patentes foi realizada empregando a base *Derwent World Patents Index*® através do Portal de Periódicos da Capes (www.periodicos.capes.gov.br) em setembro de 2018, compreendendo o período de 2008 a 2018.

A delimitação temporal foi calculada a fim de absorver, em termos de resultados de busca, as patentes que ainda não tornaram-se um produto de vasta comercialização, considerando que um medicamento delonga cerca de 10 anos da sua concepção/descoberta até sua venda propriamente dita.

A base *Derwent World Patents Index*® (DWPI), desenvolvido pela *Clarivate Analytics*, fornece acesso a informações de mais de 52,5 milhões de documentos de patentes, dando detalhes sobre mais de 24 milhões de invenções. A base conta com patentes desde 1963 até os dias atuais, com cobertura internacional e frequência de 82 atualizações por ano.

A base escolhida para esta pesquisa utiliza, para patentes a partir de 2006, a versão 8 da classificação IPC.

Nesta metodologia, foi empregada a ferramenta de pesquisa avançada combinando os campos de Classificação IPC (IP) e *Topic Searches* (TS).

Sendo o principal objetivo do estudo esclarecer as alternativas terapêuticas frente à TB, a pesquisa empregou, dentro da seção A (Necessidades Humanas), a classe A61 (Ciência médica ou veterinária/Higiene), a qual demonstrou o melhor similaridade e proximidade ao assunto em questão.

Quanto à delimitação das sub-classes, observou-se que as A61K (Preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas) e A61P (Atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais) delimitavam o tema de tratamento de forma satisfatória.

Por fim, para o campo IP foram empregadas dois sub-grupos que delimitavam patentes com foco tecnológico em tratamento de tuberculose, a saber:

- A61K 39/04, referente a patentes relacionadas ao patógeno *Mycobacterium*;
- A61P 31/06, referente aos antibióticos e quimioterápicos para tuberculose.

O campo de busca TS, isto é, *topic searches*, busca as palavras que estejam nos campos de título, autor, palavras-chave e resumo do documento de patente. Para esse campo de busca, empregamos os termos que restringiram os documentos relacionados à tuberculose em sua forma resistente (neste caso, sem restrição quanto ao tipo de resistência).

Deste modo, empregou-se a seguinte estratégia de busca para este trabalho:

IP=(A61K-039/04 OR A61P-031/06) AND TS=(RESISTAN*) AND TS=(TUBERC* OR MYCOBACTER)

A busca, realizada no período de setembro de 2018, gerou resultados, os quais foram exportados para o Microsoft Office Excel para tabulação dos dados e elaboração de tabelas e gráficos.

5.2.2 Categorização das Patentes

A partir das patentes resultantes da busca na base Derwent, faz-se necessário a categorização quanto ao campo de utilização e seu propósito e emprego. Os resultados foram categorizados considerando título, resumo e o foco tecnológico em 8 categorias:

- Substâncias com atividade farmacológica para TB;
- Combinações farmacêuticas;
- Segundo Uso;
- Método de Tratamento;
- Vacinas;
- Imunobiológicos;
- Processos produtivos
- Diagnóstico.

O campo “foco tecnológico” foi considerado na etapa de categorização pois fornece informações baseadas no tipo particular de tecnologia divulgado pelo depositante, resumindo as reivindicações da patente.

5.3 MAPEAMENTO DOS CANDIDATOS À TERAPIA DE TB EM TESTES CLÍNICOS E PRÉ-CLÍNICO

A fim de mapear e analisar os medicamentos sujeitos às etapas pré-clínica e clínicas, a busca foi realizada empregando a base *Integrity*® através do Portal de Periódicos da Capes (www.periodicos.capes.gov.br), plataforma criada pela editora *Clarivate Analytics*, para auxiliar em pesquisas nas áreas de ciências da saúde e desenvolvimento de fármacos.

A plataforma *Integrity*® é composta por uma grande variedade de informações, com dados biológicos, químicos e farmacológicos de mais 450 mil compostos com atividade biológica demonstrada e mais de 2 milhões de citações. Ela foi criada para atender às necessidades da indústria farmacêutica, sobretudo setores que investem em descoberta e desenvolvimento de novos produtos.

A busca foi efetuada em outubro de 2018, dentro da área de conhecimento “*Drugs & Biologics*”. Na busca avançada, no campo “*Therapeutic group*” foi inserido “*Treatment of Tuberculosis*”. Foram analisados os dados de medicamentos candidatos que se encontravam em Ensaios Biológicos, Fase Pré-Clínica, Fase 1, Fase 2 e Fase 3. Os dados foram exportados para uma planilha de Excel e analisados.

5.4 PROPOSIÇÃO DE DIRETRIZES

A partir dos dados elencados nas etapas anteriores, tornou-se possível a elaboração racional de propostas e direcionamentos que levem a esclarecimentos da questão abordada e que possam servir de fomento para pesquisas e estudos posteriores.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 CENÁRIO TECNOLÓGICO

O objetivo deste capítulo é apresentar e analisar os principais resultados obtidos a partir de documentos de patentes a partir da busca inicial realizada na base escolhida. Almeja-se que as informações extraídas forneçam um panorama mundial do tema.

A partir da estratégia de busca realizada na base Derwent, obteve-se como resultado 517 patentes. Essas patentes foram observadas sob a ótica do foco tecnológico (gráfico 3), demonstrando sua grande maioria relacionada às indústrias química e farmacêutica, isto é, envolvendo descobertas e aplicações terapêuticas de compostos químicos.

Considerando que grande maioria destas patentes foi classificada dentro do escopo Química e/ou Farmácia/Farmacologia, demonstra-se que a estratégia de busca, que visava minimizar ao máximo o aparecimento de patentes que não estivessem correlacionadas à terapia em si, efetuou uma considerável mineração dos dados.

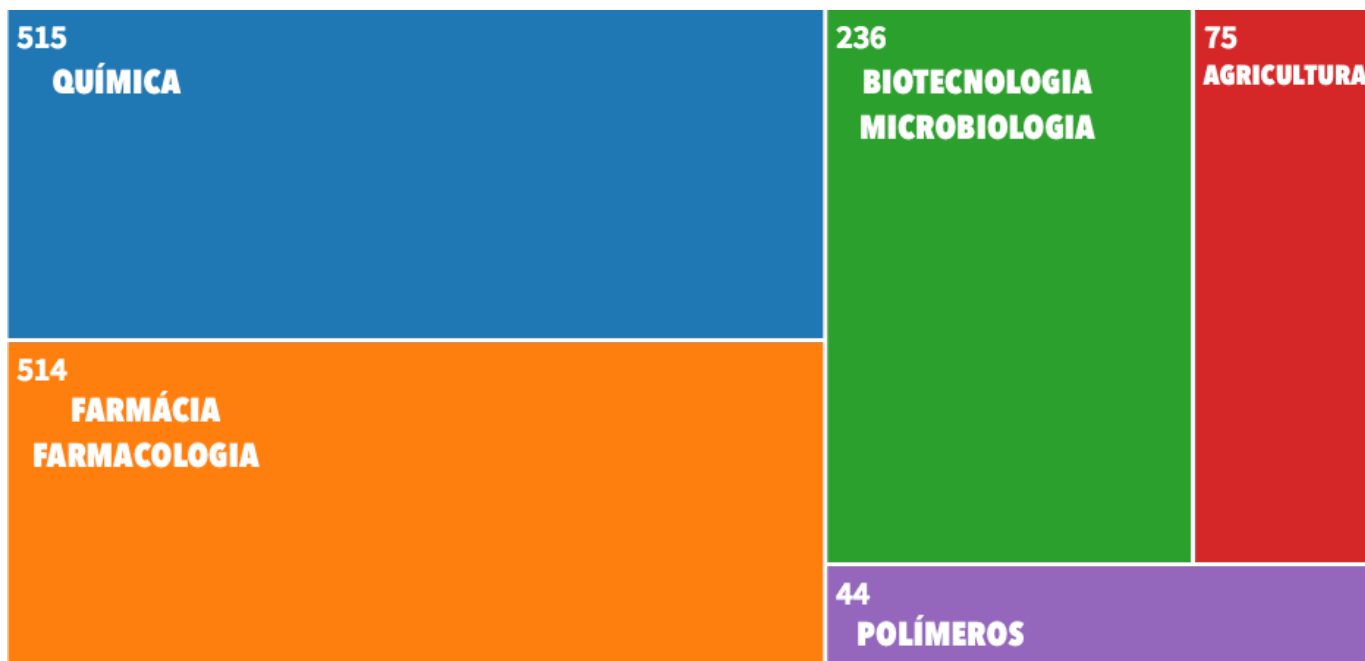


Gráfico 3: Classificação segundo área de conhecimento.
Fonte: Adaptado pelo autor (2018).

No gráfico 4, desejou-se elucidar quais seriam os principais depositantes das patentes desta busca.

Quanto aos depositantes, a pesquisa destacou a presença de empresas de caráter acadêmico, como universidades e de caráter comercial, essencialmente indústrias farmacêuticas interessadas no desenvolvimento de novas opções terapêuticas.

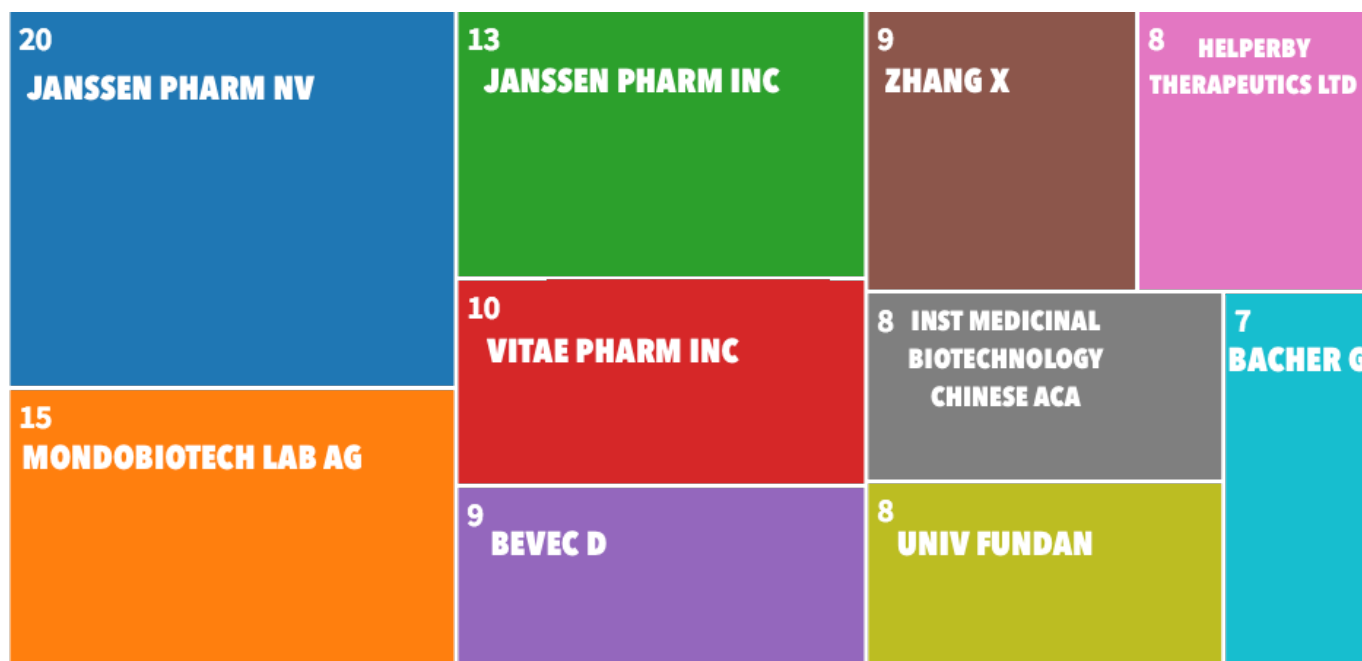


Gráfico 4: Os dez principais depositantes.
Fonte: Derwent (2018).

O gráfico 4 demonstrou a inferior representação do setor acadêmico neste empenho tecnológico. As instituições acadêmicas se fazem presentes no depósito de patentes, porém de forma muito mais ramificada que as indústrias farmacêuticas, o que significaria dizer que diferentes universidades atuam nesses estudos, em conjunto ou não. Por conta desta ramificação, apenas uma universidade (*Fudan University*) pode ser notada entre os 10 principais depositantes. A fim de evidenciar a presença das universidades como depositantes, notou-se que das 517 patentes desta busca, 140 foram depositadas por universidades, o equivalente a cerca de 27%, o que confirma a participação comparativamente inferior do setor acadêmico, em relação ao privado.

Embora a literatura aponte para um baixo interesse comercial relacionado à terapia de tuberculose, é importante ressaltar que a indústria farmacêutica é uma das maiores do mundo, contando com uma grande vantagem econômica para a

realização de pesquisas. Além disso, o conteúdo destas patentes podem não apenas direcionar para tuberculose em si, mas também para outras doenças infecciosas.

É importante ressaltar que as reivindicações de uma patente procuram explorar ao máximo a aplicabilidade de sua patente. Deste modo, uma patente que apresente um produto farmacêutico novo pode estar relacionada à tuberculose de forma simultânea a outras doenças infecciosas, pulmonares ou não.

Ocasionalmente, o depósito de uma patente antecede a finalização dos estudos necessários quanto à segurança e à eficácia do medicamento, com finalidade de antever a proteção e exclusividade de exploração do produto. Em geral, a patente é depositada minimamente com dados de eficácia e segurança, porém o depositante conta com tempo hábil para realizar pesquisas técnicas mais aprofundadas após o depósito. Isto significaria dizer que a empresa posteriormente poderá direcionar o medicamento para a terapia de uma doença específica de acordo com os resultados que obteve em suas pesquisas.

Deste modo, não haveria uma maneira precisa de mensurar quais as patentes resultantes da presente busca destinam-se especificamente para tuberculose.

Destaca-se como maior depositante a Janssen Pharmaceuticals, subsidiária da Johnson & Johnson. A empresa é uma das maiores produtoras de medicamentos no mundo, considerada como referência no setor farmacêutico devido a sua qualidade e inovação. Sua droga, bedaquilina, alavanca um novo mecanismo de ação e é a primeira nova droga, em quatro décadas, a ser aprovada para combater a tuberculose.

Em 2009, a empresa fez um acordo com a *Global Alliance for TB Drug Development (TB Alliance)*, uma parceria para desenvolvimento de produtos sem fins lucrativos, com o objetivo de colaborar no compartilhamento de conhecimento especializado e de recursos.

A Janssen Pharmaceuticals tem colaboração com a Harvard Medical School, investindo cerca de US\$ 3,4 milhões para melhorar o acesso ao tratamento da tuberculose em algumas das comunidades mais vulneráveis do mundo.

Buscou-se avaliar também quais seriam as principais universidades envolvidas no processo de obtenção destas patentes. Foram encontradas 140 patentes (27%) com universidades presentes como depositantes em seu documento

original. Na tabela 2 estão delimitadas as dez principais universidades depositantes. Observa-se a predominância de universidades chinesas, condizente com o perfil epidemiológico chinês.

Tabela 2: As dez principais universidades depositantes de patentes relacionadas à terapia de TB.

Universidade	País	nº Patentes
Fudan University	China	9
The State University of New York	EUA	7
Henan University	China	5
Sichuan University	China	5
Nanjing University	China	4
Yonsei University	Coreia do sul	4
Soonchunhyang University	Coreia do sul	4
Sun Yat-sen University	China	4
Zhengzhou University	China	3
Soochow University	China	3

Fonte: o autor (2019).

A avaliação temporal destas patentes quanto à data de prioridade¹ (2008 a 2018) das mesmas demonstra um relevante declínio desde 2015, importante impacto na inovação em termos de terapias para tuberculose (gráfico 5). O resultado apresentou-se com média de 40,2 no período, com maior contribuição em 2015 (57 patentes) e, após isso, aceleração negativa. O menor índice apresentado neste gráfico foi em 2017 com 24 patentes. Dado o quadro epidemiológico atual, este dado implica diretamente na proporção crescente de resistência às atuais drogas.

¹ A data de prioridade é a data do primeiro depósito de uma determinada invenção.

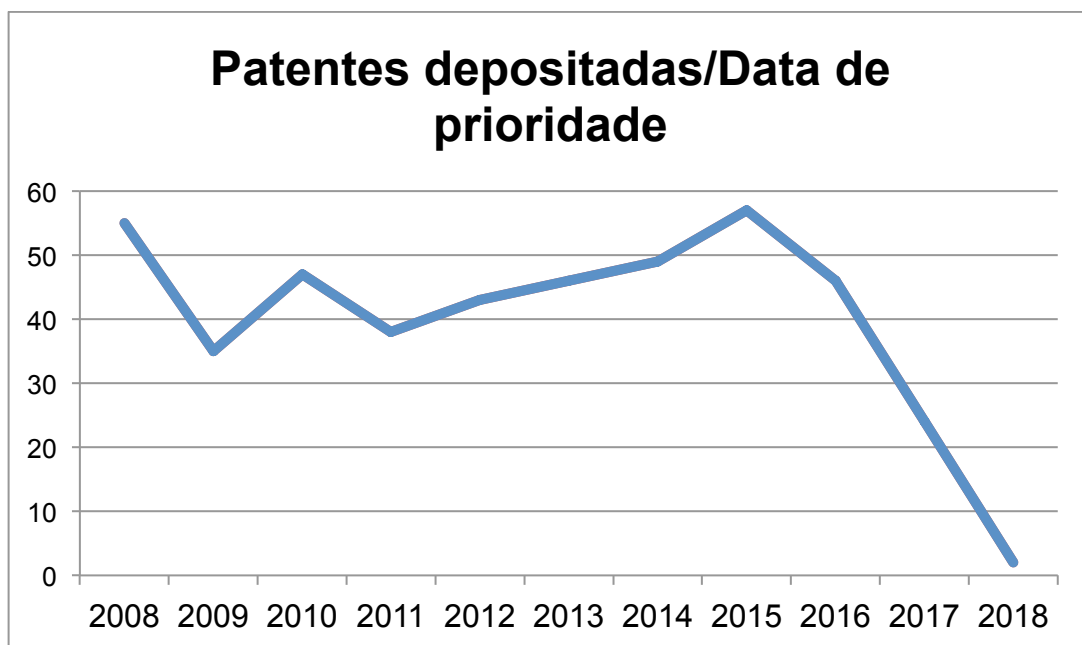


Gráfico 5: Distribuição do número de patentes depositadas entre 2008 e 2018.
Fonte: o autor (2018).

As patentes encontradas nesta busca foram categorizadas de acordo com o assunto da patente, especialmente quanto a sua reivindicação. A separação destas em categorias permite a melhor compreensão do que, de fato, é um novo fármaco dentre todas as alternativas terapêuticas encontradas na busca.

O Gráfico 6 apresenta a distribuição dos depósitos de acordo com a categorização empregada. Observa-se que a maioria das patentes obtidas nesta estratégia de busca trata-se de substâncias com atividade farmacológica para TB (187 patentes, cerca de 37%), demonstrando um essencial interesse por parte dos inventores na concepção de novas moléculas farmacêuticas.

Em seguida, destaca-se a segunda categoria mais predominante, a de novas combinações farmacêuticas, composta de 133 patentes, representando 26% do total de patentes desta pesquisa.

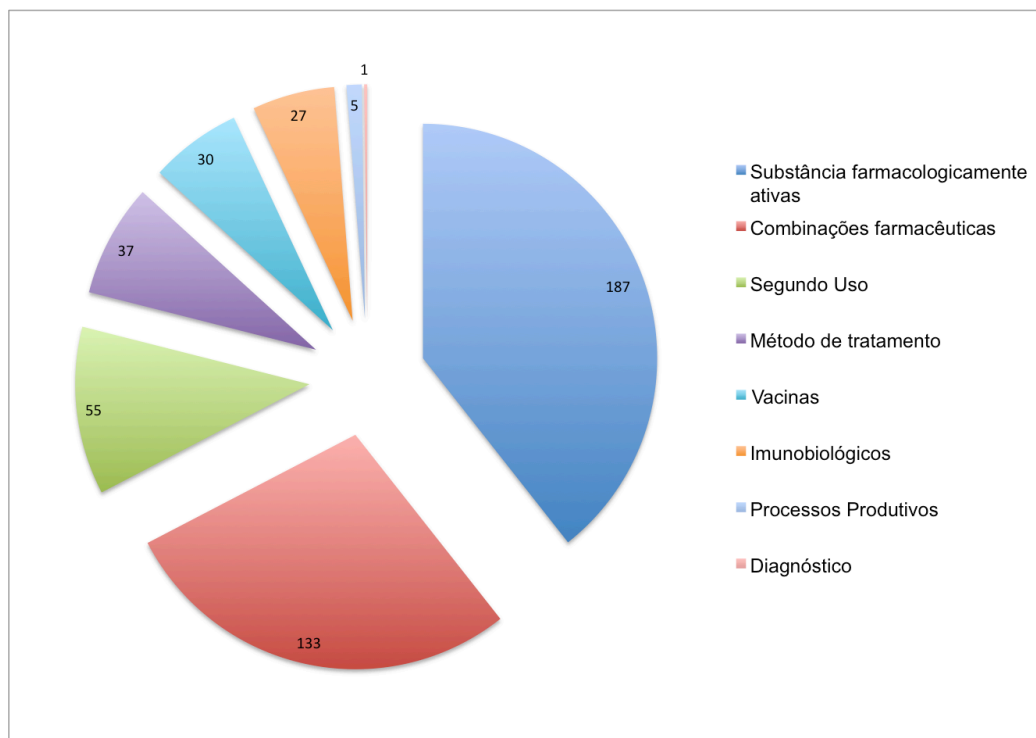


Gráfico 6: Distribuição das patentes de acordo com a categorização aplicada.
Fonte: o autor (2018)

É válido ressaltar que ao analisarmos todas essas categorias, tratamos direta ou indiretamente de propostas inovadoras para a terapia da tuberculose. É salutar que haja inovação que permeie, por exemplo, as novas composições, ainda que não estejam inserindo necessariamente um novo fármaco, bem como novas tecnologias de produção dos medicamentos já existentes, a fim de aprimorar a etapa biofarmacêutica de sua administração.

Conforme este trabalho se destina ser um subsídio para a tomada de decisão a respeito do futuro portfólio industrial farmacêutico do Laboratório Oficial Farmanguinhos, haja vista sua importância no mercado farmacêutico brasileiro, destacam-se as patentes que envolvem substâncias com atividade terapêutica e novas combinações farmacêuticas como objeto de estudo das próximas seções.

6.2 SUBSTÂNCIAS COM ATIVIDADE FARMACOLÓGICA PARA TB

Os atuais medicamentos na terapia contra TB demonstram-se obsoletos e insuficientes frente aos casos de MDR-TB e XDR-TB. Em vista desta lacuna na saúde pública global, é válido estruturar novas estratégias terapêuticas.

O fumarato de bedaquilina (Sirturo®) é uma diarilquinolona, originada pela Janssen Pharmaceuticals, lançada em 2013 nos EUA para o tratamento de

tuberculose pulmonar resistente a múltiplas drogas (MDR-TB) em adultos, como parte da terapia combinada. Em 2014, recebeu a aprovação condicional na União Européia.

Em 2018, o medicamento foi lançado no Japão para o tratamento da tuberculose pulmonar resistente a múltiplas drogas (MDR-TB). A empresa está avaliando o medicamento em um ensaio clínico de fase II em crianças e adolescentes com tuberculose pulmonar resistente a múltiplas drogas (MDR-TB), em combinação com um regime de base de medicamentos para TB-MDR.

Delamanida, um antibiótico ativo contra cepas do *Mycobacterium tuberculosis*, foi lançado no Reino Unido e no Japão para o tratamento de tuberculose multirresistente em 2014. Ensaios de Fase III para o tratamento da tuberculose multirresistente estão em curso e um estudo de fase II para o uso pediátrico está em andamento na Europa.

Escassos são os exemplos de drogas como bedaquilina e a delamanida, lançadas no mercado para casos de resistência às demais drogas. Além disso, os pacientes portadores de XDR-TB têm ainda menos opções de tratamento e prognóstico muito mais negativo.

Neste capítulo, busca-se avaliar as patentes cujo conteúdo esteja relacionado às novas moléculas empregadas no tratamento de tuberculose.

Assim como observado anteriormente, a avaliação temporal destas patentes quanto à data de prioridade (2008 a 2018) das mesmas demonstra um destacável declínio (gráfico 7). O resultado apresentou-se com média de 15,5 no período, com maior contribuição em 2008 (29 patentes). Após 2013 observou-se uma aceleração negativa.

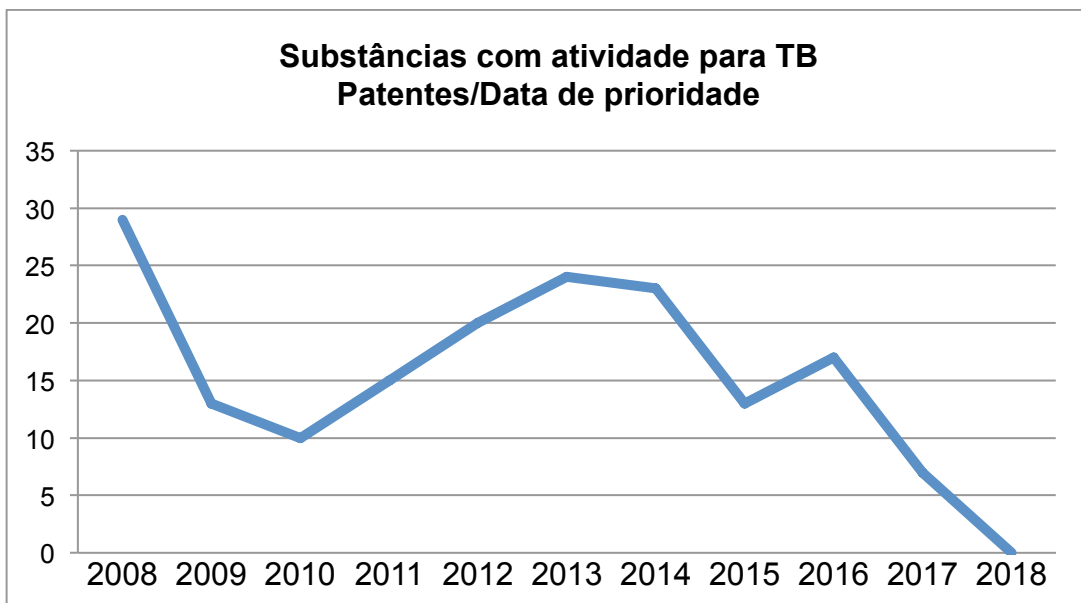


Gráfico 7: Distribuição temporal das patentes de substâncias farmacologicamente ativas.
Fonte: o autor (2018)

No gráfico 8, foi realizada uma análise destes documentos de patente quanto ao país depositante, demonstrando a supremacia norte-americana (65 patentes) e chinesa (58) no depósito de patentes, seguido por Reino Unido (9), Índia (9) e Japão (6). O papel do Brasil no cenário foi pouco representativo (3 patentes).

Os dados epidemiológicos de tuberculose na China e na Índia faz desta doença um grande problema de saúde pública. A China tem a segunda maior epidemia de TB do mundo depois da Índia. Segundo o relatório global anual da OMS, em 2017 havia uma estimativa de 558.000 novos casos de resistência a rifampicina TB (RR-TB), dos quais quase a metade estava em três países: Índia (24%), China (13%) e Federação Russa (10%).

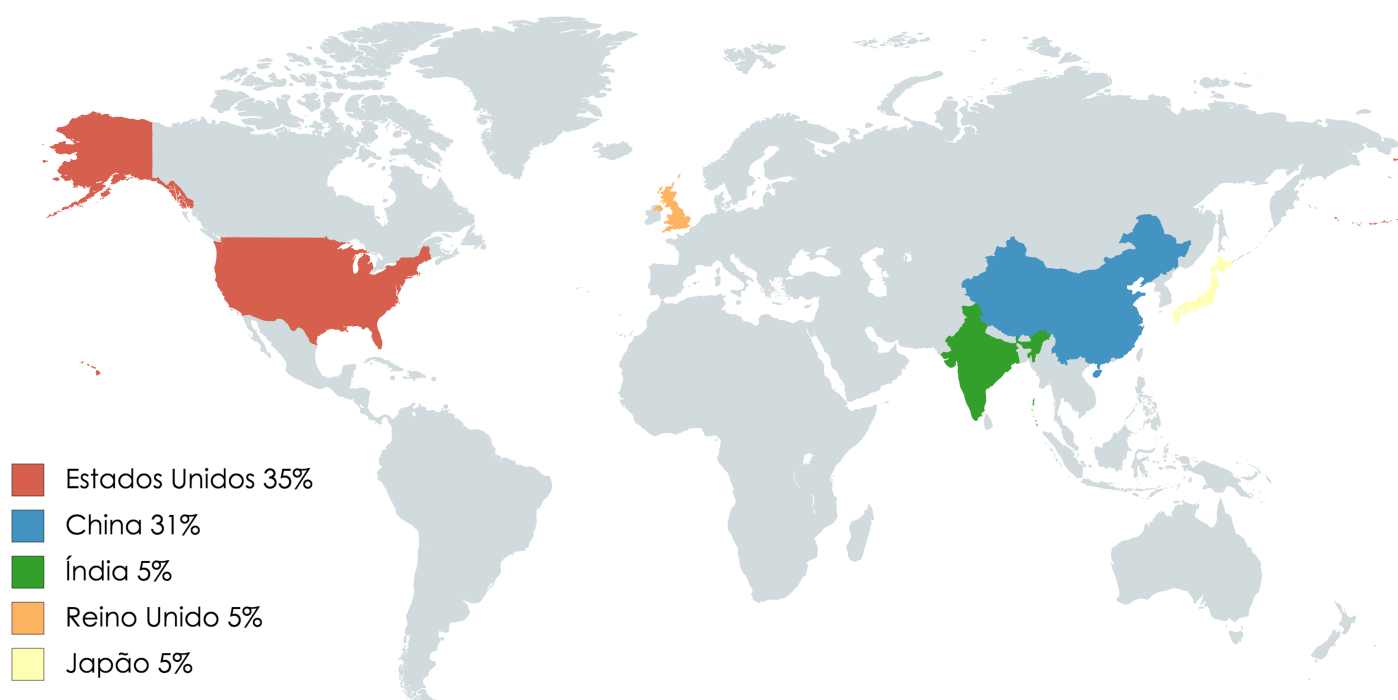


Gráfico 8: Os principais países depositantes de patentes de substâncias farmacologicamente ativas.

Fonte: o autor (2018)

Deste modo, é plausível observar um maior interesse tecnológico voltado para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas para o grande problema de saúde pública destes países.

No gráfico 9 postula-se a apresentar a distribuição das patentes de acordo com o depositante. Avaliando os resultados sob a perspectiva comercial *versus* acadêmica, observou-se que 27% das patentes relacionadas às substâncias farmacologicamente ativas tiveram participação de diferentes universidades (50 patentes). Esta proporção corrobora com o dado apresentado no gráfico 4, onde avaliou-se as patentes antes da categorização. Esse dado é de alta relevância, pois é notório o papel das universidades no desenvolvimento de medicamentos que atuem em doenças negligenciadas, com interesse comercial inferior. Traçando um paralelo com outras doenças, as indústrias farmacêuticas tem alto interesse em enfermidades cujo retorno econômico seja factível, o que não ocorreria com a tuberculose.

Em seguida, os depositantes com maior ocorrência na pesquisa são empresas chamadas *Big pharms*, isto é, indústrias farmacêuticas que detém de considerável parcela de *market share*, com grande destaque no mercado de medicamentos.

Liderando as *big pharmas*, encontra-se a Janssen Pharmaceuticals, conforme apresentado também no gráfico 9.



Gráfico 9: Os principais depositantes de patentes de substâncias com atividade terapêutica para TB.

Fonte: o autor (2018)

Buscou-se, também, avaliar os países escolhidos pelo requerente para proteção da invenção. Destaca-se, no gráfico 10, que 65% destas patentes incluem o Brasil como estado escolhido para proteção, no entanto, 35% das patentes (65 patentes) não apresentam tal cobertura. Das 65 patentes que não apresentariam cobertura no Brasil, 52 são chinesas, isto é, 80%. Além disso, mais de 50% destas patentes foram depositadas por universidades chinesas (27 patentes).

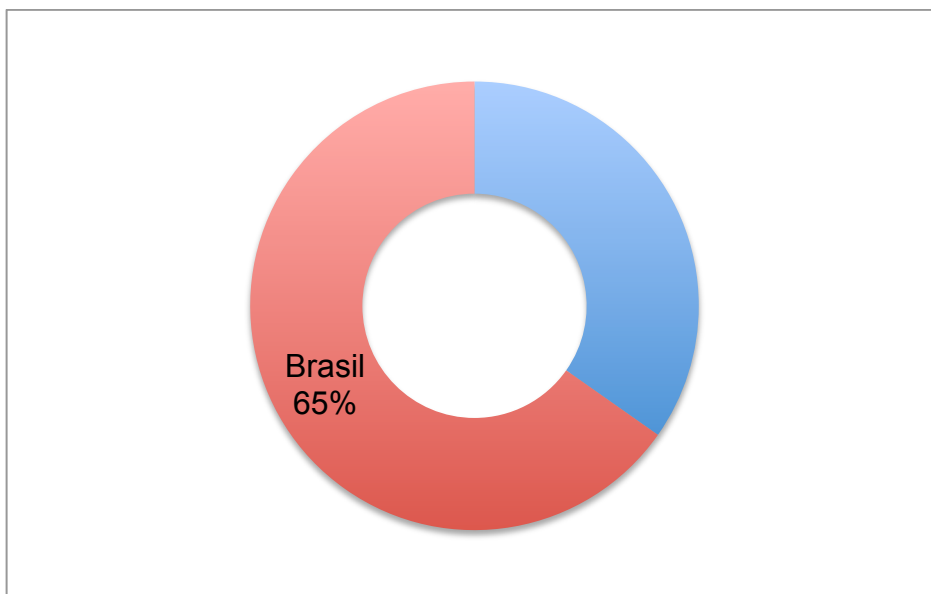


Gráfico 10: Cobertura das patentes de substâncias farmacologicamente ativas no Brasil.
Fonte: o autor (2018)

6.3 COMBINAÇÕES FARMACÊUTICAS

Nesta categoria, as patentes reivindicam um ou mais agentes antimicrobianos em combinação com outros compostos farmacêuticos, seja pela justificativa farmacodinâmica, seja pela farmacocinética.

A avaliação temporal destas patentes quanto à data de prioridade (2008 a 2018) das mesmas demonstra um declínio desde 2015, igualmente observado no gráfico 5. O resultado apresentou-se com média de 10 patentes/ano neste período, com maior contribuição em 2015 (23 patentes) e, após isso, desaceleração.

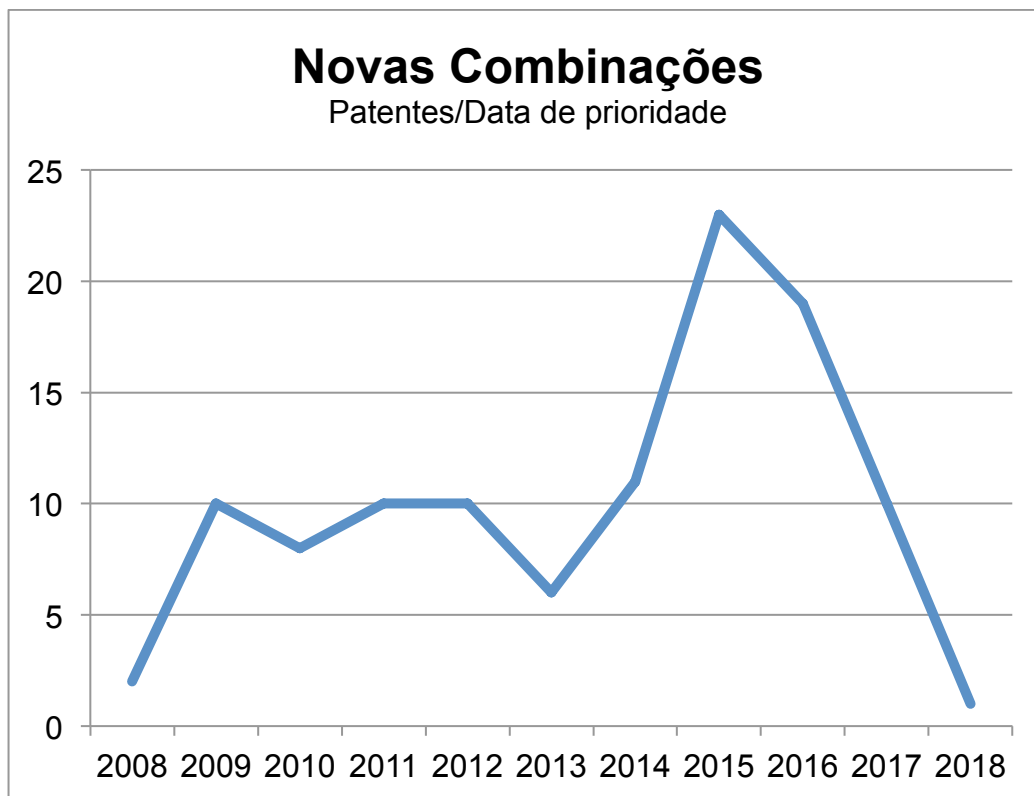


Gráfico 11: Distribuição temporal das patentes de combinações farmacêuticas.
 Fonte: o autor (2018)

No gráfico 12, observou-se a supremacia chinesa frente aos demais países depositantes, destacando-se com 57% das patentes, seguido dos Estados Unidos com 12%. O papel do Brasil foi inferior, com apenas 1 patente relacionada ao tema.

Observando o conteúdo destas patentes, é frequente observar que muitas destas patentes também retratam agentes oriundos da medicina tradicional chinesa. A incidência da referência, no campo de reivindicações, à medicina tradicional chinesa se faz presente em 20% do total de patentes relacionadas a novas combinações farmacêuticas (26 patentes).

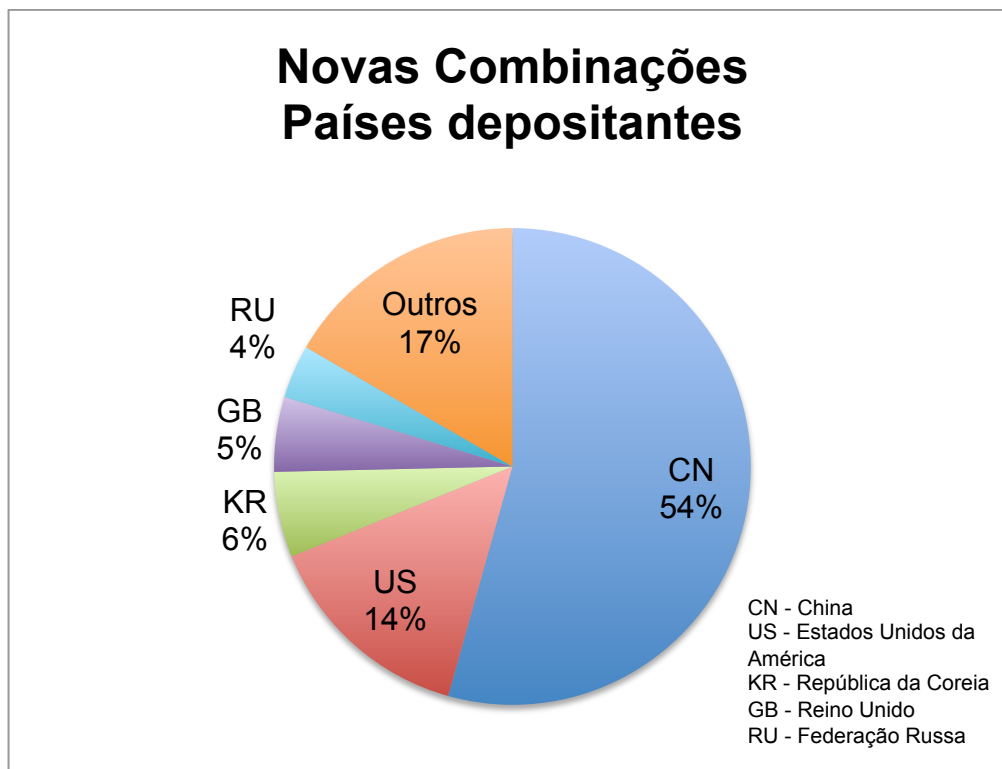


Gráfico 12: Principais países depositantes das patentes de combinações farmacêuticas.
Fonte: o autor (2018)

Observando sob a ótica dos depositantes, há uma homogeneidade em relação às empresas privadas, onde a maioria das empresas tem de 1 a 5 depósitos. Porém, destaca-se no gráfico 13 a participação das universidades como depositantes. Avaliando os resultados sob a perspectiva âmbito empresarial *versus* âmbito acadêmico, observou-se que 22% das patentes relacionadas a novas combinações farmacêuticas tiveram participação de instituições acadêmicas (29 patentes).

Novas combinações Depositantes

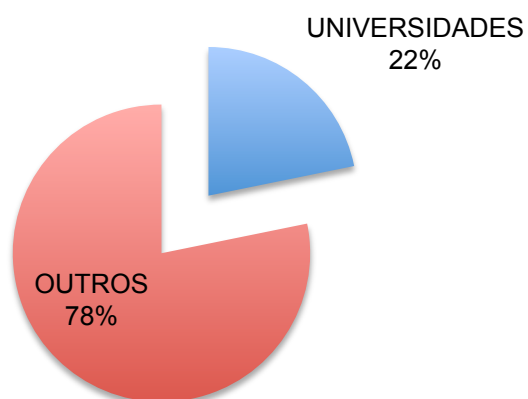


Gráfico 13: Perfil dos depositantes das patentes de combinações farmacêuticas.
Fonte: o autor (2018)

6.4 MEDICAMENTOS EM ESTUDOS CLÍNICOS

Os medicamentos em pesquisa são submetidos a diferentes testes, divididos em fases, sendo as iniciais as que envolvem uma sequência de experimentos e caracterização, como uma triagem básica. São empregados na fase dos ensaios biológicos, testes em nível molecular e celular para enfim a realização de testes em organismos vivos, a fim de definir a atividade e a seletividade do futuro candidato a fármaco. O tipo e o número de testes iniciais são particulares ao fármaco estudado. (BARREIRO, 2002).

Nos ensaios pré-clínicos avalia-se tanto a toxicidade dos candidatos como a cinética destes em modelo experimental animal. Eles tem como objetivo principal a avaliação farmacológica *in vitro* e *in vivo* para a obtenção do maior conhecimento possível acerca das propriedades e dos efeitos adversos do fármaco em desenvolvimento. O composto é submetido a testes de toxicidade a curto e longo prazo, para que suas propriedades farmacológicas possam ser definidas dentro de uma relação dose-resposta (FERREIRA *et al.*, 2009).

Os candidatos a fármacos que passam com sucesso pelos procedimentos iniciais de triagem e estabelecimento do perfil farmacológico devem ser cuidadosamente avaliados quanto aos riscos potenciais, antes e no decorrer dos testes clínicos. Os estudos clínicos correspondem à pesquisa conduzida em pacientes, ou em voluntários sadios, usualmente, destinada a avaliar um novo tratamento. Os estudos clínicos são divididos em quatro fases, a saber: 1, 2, 3 e 4 (farmacovigilância após comercialização) (LIMA *et al.*, 2003)

É salutar compreender deste mercado em que ponto evolutivo encontram-se os medicamentos em desenvolvimento. Para tal, avaliou-se os medicamentos em etapas pré-clínicas e clínicas na base Integrity. Segundo o gráfico 14, observa-se que os medicamentos em etapa de desenvolvimento evoluem de maneira escassa às etapas clínicas (fase 1, fase 2 e fase 3).

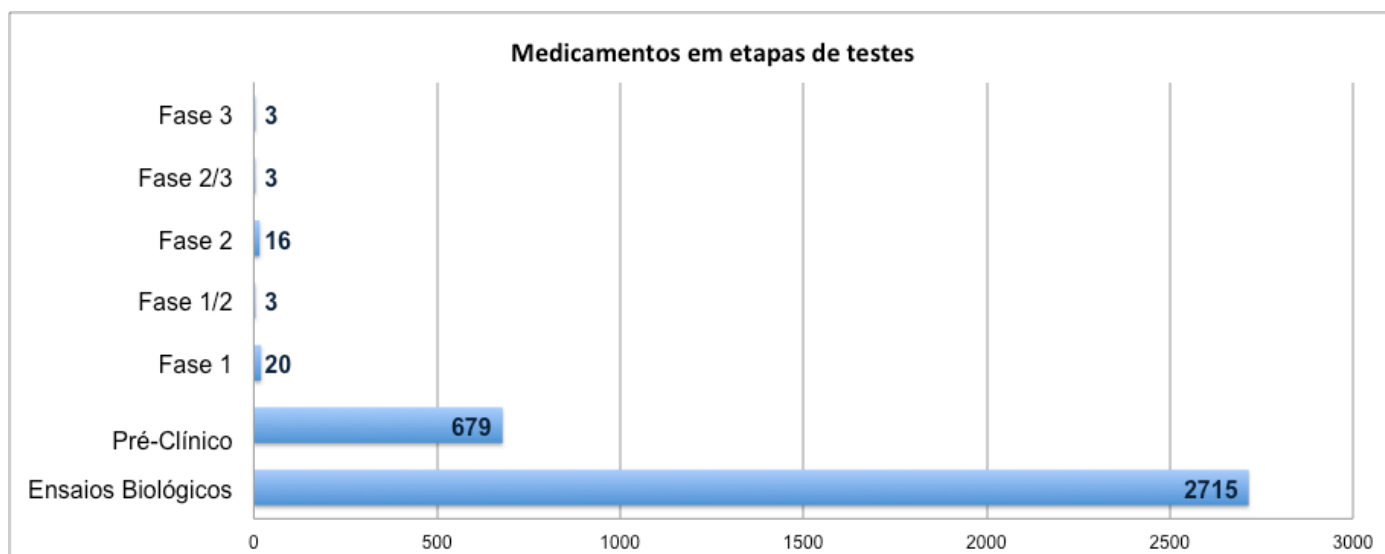


Gráfico 14: Distribuição de medicamentos candidatos à terapia de tuberculose em suas fases de teste. Fonte: o autor (2018)

Esta dificuldade é resultado de possíveis causas como a falta de eficácia, a existência de toxicidade, interesse comercial ou incerteza quanto à segurança nos testes clínicos.

Avaliou-se as principais empresas e instituições envolvidas nas etapas de desenvolvimento de candidatos a novos fármacos para a terapia de TB, desta vez avaliando os medicamentos nas fases pré-Clínica, fase 1, fase 2 e fase 3. No gráfico 15 observamos a presença de bigpharmas, porém também observa-se a presença de instituições de pesquisa, como universidades e institutos de ciência e tecnologia.

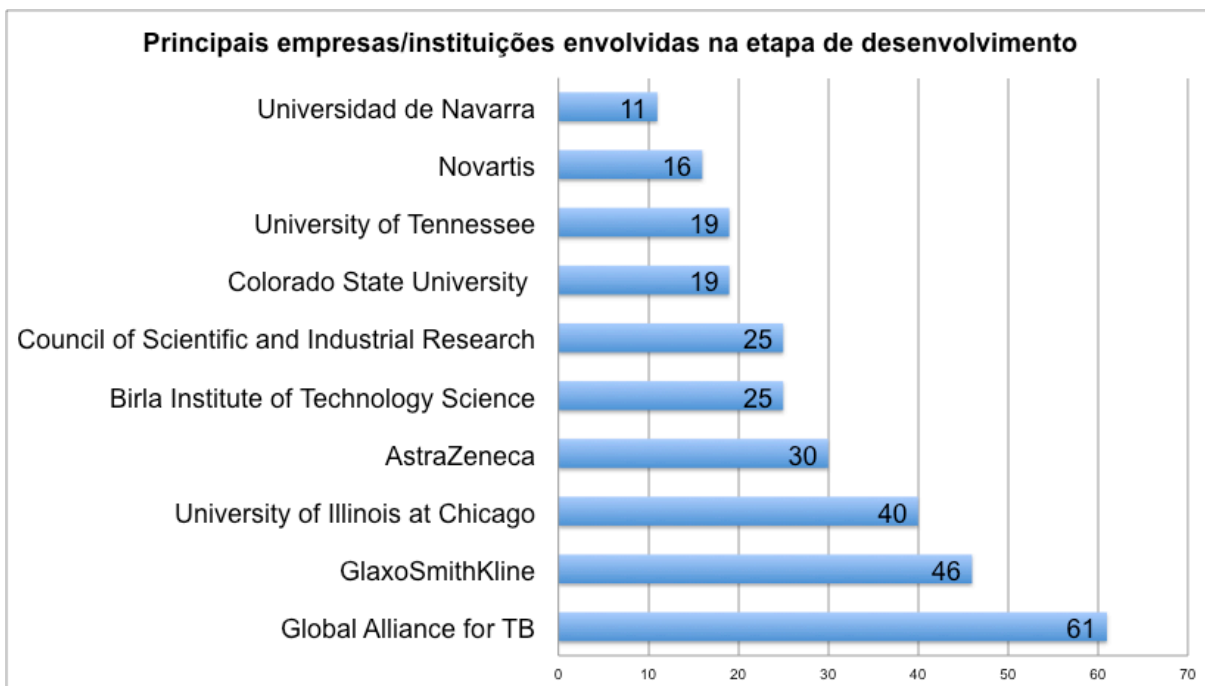


Gráfico 15: Principais empresas/instituições envolvidas nas etapas de testes de novos medicamentos para terapia de tuberculose. Fonte: o autor (2018)

Também buscou-se um olhar por meio da ótica de instituições públicas, como realizado na tabela 2. Na tabela 3, listou-se as dez principais universidades envolvidas no processo de ensaios biológicos, estudos pré-clínicos e clínicos. Diferente do resultado apontado pela tabela 2, onde as universidades eram em sua maioria orientais, o resultado apontado na tabela 3 direciona para universidades americanas. Os dois resultados corroboram com o gráfico 8 e 12 que demonstraram a predominância dos Estados Unidos e China na pesquisa e desenvolvimento de medicamentos para terapia de TB.

Tabela 3: As dez principais universidades envolvidas nos ensaios biológicos, estudos clínicos e pré-clínicos de candidatos à terapia de TB.

Universidade	nº Estudos Clínicos
Universidade de Illinois	40
Universidade de Tennessee	19
Universidade Estadual do Colorado	19
Universidade Johns Hopkins	15
Universidade de Minnesota	14
Universidade Estadual de Nova York	14
Universidade de Notre Dame	14
Universidade de Auckland	13
Universidade de Navarra	10
Universidade de Alberta	7

Fonte: o autor (2019).

6.5 DISCUSSÃO

Corroborando com o objetivo principal deste trabalho, procurou-se elucidar o cenário tecnológico de forma a esclarecer, em alguns aspectos, a possível futura tomada de decisão de gestores acerca do assunto.

Buscando aprimorar a atual terapia contra tuberculose, dada sua notória insuficiência frente às formas multirresistentes do bacilo, o mercado farmacêutico não se demonstra de completo estagnado. Há uma progressão, embora muito inferior à desejada. Sabe-se que dos 199 novos fármacos desta pesquisa de patentes e dos 724 estudos clínicos e pré-clínicos encontrados, apenas alguns candidatos estarão, de fato, aptos em termos de segurança e eficácia. Isto pode ser confirmado ao verificar o escasso número de candidatos (3) que estão atualmente em Fase 3.

Destaca-se, ainda, que alguns países se mostram mais atuantes nestas pesquisas que outros, são eles: Estados Unidos, China, Índia, Japão e Reino Unido. Esse dado também é confirmado quando avaliamos as principais instituições de ensino e pesquisa envolvidas, onde ganham destaque a presença de universidades americanas e chinesas.

Acerca deste ponto, é salutar pensar que uma diretriz que possa ser proposta neste trabalho esteja relacionada à parceria entre os LFO e universidades apontadas neste trabalho, conforme as tabelas 2 e 3. As parcerias estruturadas entre instituições públicas são de prática usual no âmbito da pesquisa, considerando o amplo relacionamento que o pesquisador usualmente obtém em sua carreira. Considerando que Farmanguinhos, como um LFO, possui um estruturado departamento de pesquisa e desenvolvimento, esta seria uma diretriz interessante para gestão deste laboratório.

Através dos resultados apontados nas tabelas 2 e 3, seria possível mapear as principais universidades envolvidas ativamente em processos de pesquisa e desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas.

É válido salientar que atualmente o Brasil pratica parcerias do tipo público-privado, como as próprias PDP (Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo). As PDP contendo o objetivo de incentivar a indústria nacional, almejam promover a parceria entre instituições públicas e privadas para a absorção de produtos, isto é, a produção de medicamentos. São aprovados, essencialmente, medicamentos usados no tratamento das doenças mais prevalentes no país ou ainda medicamentos de alto custo para a população. Considerando possível, então, o processo de incorporação tecnológica por LFO de novas tecnologias desenvolvidas por instituições privadas.

Desse modo, a segunda diretriz proposta remete às parcerias público-privada que possam ser entrelaçadas. De acordo com os dados apresentados nos gráficos 4, 9 e 15, é possível visualizar possíveis parceiros tecnológicos, já que se tratam das principais empresas envolvidas no processo de desenvolvimento.

De acordo com o cenário tecnológico apresentado na seção de resultados, verificou-se a presença de patentes que não apresentariam cobertura no Brasil. Desta forma, esta pode ser considerada uma terceira estratégia para o direcionamento de novas pesquisas e estudos para o desenvolvimento de novos medicamentos no país.

A perspectiva futura para o cenário em TB pode ser promissora, dado os resultados apresentados. Entretanto, a tímida participação do Brasil, detentor de apenas 0,6% das patentes nos resultados expostos neste trabalho, aponta para uma insuficiência tecnológica deste país, na qual diretrizes baseadas em parcerias demonstram-se muito mais factíveis a fim de, de fato, atuarmos em cenário de mudança em termos de saúde pública nacional.

7 CONCLUSÕES

Face ao exposto no capítulo de resultados, a inovação foi caracterizada em termos de patentes depositadas e análise dos medicamentos em estudos clínicos. Com relação ao depósito de patentes, observou-se um declínio considerável, corroborando com o que muitos autores pontuam, isto é, baixo interesse comercial por parte das indústrias farmacêuticas.

Foi interessante também elucidar qual o perfil dos depositantes nesta área, na qual 27% representaram diversas universidades depositantes, destacando-se ainda, as chinesas e americanas. Observando os principais depositantes, notam-se as *big pharmas*, como a Janssen Pharmaceuticals, contando com 20 patentes na área de pesquisa.

Neste estudo, as patentes foram categorizadas de acordo com o que está sendo reivindicado e descrito no documento original. Nesta categorização, 37% dos documentos reivindicam substâncias com atividade terapêutica proposta para TB e 26% combinações farmacêuticas.

As patentes que abordam novos fármacos apresentaram considerável predominância dos Estados Unidos (35%) e da China (31%) como países depositantes, similarmente observado para as patentes que abordam novas combinações farmacêuticas (China 54% e Estados Unidos 14%).

A avaliação de medicamentos em estudos clínicos apontam para escassos candidatos a fármacos em fases avançadas (fases 1, 2 e 3), dado a dificuldade de evolução em estudos de segurança e eficácia. Foram observadas universidades e indústrias farmacêuticas destacando-se entre as dez principais instituições envolvidas nos estudos.

Perante os dados apresentados, este trabalho se propôs em identificar oportunidades e diretrizes para orientação de gestores, onde notou-se a possibilidade de estabelecer parcerias do tipo público-público, com universidades destacadas nessa obra, ou ainda público-privada.

8 PERSPECTIVAS FUTURAS

O presente estudo poderá ser ferramenta para emprego em estudos posteriores. A partir do cenário tecnológico apresentado, os dados poderão ser empregados em técnicas de prospecção tecnológica, como um *roadmap*.

De forma genérica, um *roadmap* (produto da técnica) é a ilustração decaminhos ou rotas que existem em um espaço geográfico, tratando-se de uma ferramenta que fornece a compreensão, a proximidade, a direção e algum grau de certeza em situações de planejamento (SCHALLER, 2004). O *roadmap* poderá, ainda, ser desenvolvido a partir da metodologia *technology roadmapping* (TRM), um método capaz de auxiliar no planejamento estratégico, integrando, ao longo do tempo, o mercado, o produto e a tecnologia (ALBRIGHT & KAPPEL, 2003).

O produto, chamado de *roadmap*, almeja ser uma visão prospectiva, tendo como principal objetivo o fortalecimento do planejamento estratégico da empresa, uma vez que emprega um conjunto de oportunidades dentro de um campo de atuação. O TRM é empregada como técnica capaz de descrever o ambiente futuro em termos dos objetivos e planos internos da companhia e como esses objetivos podem ser alcançados após um período de tempo.

Deste modo, os dados podem contribuir positivamente para mapear necessidades e oportunidades dentro deste mercado, aplicando-os em técnicas de prospecção tecnológica.

9 PUBLICAÇÕES E APRESENTAÇÕES

9.1.1 Artigos Científicos:

O artigo denominado “Big Data e a saúde negligenciada em dengue, zika e chicungunha: uma análise translacional da tríplice ameaça no século 21.” foi publicado na Revista Ciência da Informação do Ibict em co autoria com Prof. Dr. Jorge Lima Magalhães, Dra. Zulmira Hartz e o Prof. Dr. Luc Quoniam. A editoria e publicação se deu em 23 fevereiro 2018, porém a revista faz alusão ao número de 2016.

Endereço eletrônico: <http://revista.ibict.br/ciinf/article/view/4061/3579>

O mesmo pode ser visualizado no APÊNDICE A.

Em janeiro de 2019 foi submetido o artigo científico “An overview of the antibiotics in Brazil: a sovereignty been lost of the amoxicillin” à *Chemistry Today*, na sessão convidado, para abordar tema de relevância na área farmacêutica, como uma problemática global.

Este artigo está “em submissão” (APÊNDICE B).

9.1.2 Capítulo de livro

O capítulo denominado “*Information System for Knowledge Management of the Technological Platforms in Brazil Healthcare*” foi publicado em 2018 na IGI Global, na obra “*Handbook of Research on Expanding Business Opportunities With Information Systems and Analytics*”. Os co-autores deste capítulo são: Prof.Dr.Jorge Lima Magalhães, Dra. Zulmira Hartz e Profa. Dra. Adelaide Antunes.

Endereço Eletrônico: <https://www.igi-global.com/chapter/information-system-for-knowledge-management-of-the-technological-platforms-in-brazil-healthcare/208557>

A folha de rosto deste capítulo pode ser observada no APÊNDICE C.

9.1.3 Comunicação oral

Ademais, o trabalho com seus resultados preliminares abordados neste documento foram apresentados na sessão de comunicação oral do *IV International Symposium on Challenges and New Technologies in Drug Discovery and*

Pharmaceutical Production, com êxito do prêmio de primeiro colocado na categoria de Gestão na indústria Farmacêutica (*Management in the Pharmaceutical Industry*).

Este trabalho pode ser observado no APÊNDICE D.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADDINGTON, Whitney W. The treatment of pulmonary tuberculosis: Current options. **Archives of internal medicine**, v. 139, n. 12, p. 1391-1395, 1979. ISSN 0003-9926.

ALBRIGHT, Richard E.; KAPPEL, Thomas A. **Roadmapping in the corporation**. Research Technology Management, v.46 n.2, p.31-40, 2003.

ALENCAR, Maria Simone de Menezes. Modelo de prospecção de tecnologias portadoras de futuro aplicado a nanotecnologia. **Tese** - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, Rio de Janeiro, 2008.

ALDER-EGG, Ezequiel. **Introducción a las técnicas de investigación social: para trabajadores sociales**. 7 ed. Buenos Aires: Humanitas, 1978. Parte II, Capítulo 6.

ALFOB. **Dados institucionais**. Disponível em: <http://www.alfob.org/portugues/site/institucional>. Acesso em 04 Abr 2018.

ANDERSON, L., DEAN A, FALZON, D, *et al.* **Global tuberculosis report 2015**, 20th edition. Geneva: World Health Organization, 2015

ANVISA. **Faturamento do setor farmacêutico cresceu 9,4% em 2017**. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/noticias?p_p_id=101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU&p_p_col_id=column-2&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_groupId=219201&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_urlTitle=faturamento-do-setor-farmacaceutico-cresceu-9-4-em-2017&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_type=content. Acesso em 29 de dezembro de 2018.

ARUNDEL, A., KABLA, I. What percentage of innovations are patented? empirical estimates for European firms. *Research Policy*, v.27, n. 1, p. 127–141. 1998.

ASTI VERA, A. **Metodologia da pesquisa científica**. Porto Alegre: Globo, 1976, p. 120-5.

BARREIRO, Eliezer J. **Estratégia de simplificação molecular no planejamento racional de fármacos: a descoberta de novo agente cardioativo**. *Revista Química Nova*. Rio de Janeiro, v.25, n. 6B, p.1172-1188, 2002.

BARTHOLOMAY, Patricia. *et al.* Quality of tuberculosis care at different levels of health care in Brazil in 2013. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 39, p. 3-11, 2016.

BERTERO, Carlos O.. **Gestão tecnológica: aspectos organizacionais e administrativos**. *Rev. adm. empres.*, São Paulo , v. 17, n. 6, p. 125-140, 1977.

BERMUDEZ, Jorge; TANGCHAROENSATHIEN, Viroj. **Heading off Global Action on Access to Medicines in 2018**. 2018. Disponível em: <https://medium.com/health-for-all/heading-off-global-action-on-access-to-medicines-in-2018-bfe1b17bb4f9>. Acesso em 3 Abr 2018.

BLOMBERG, Bjorn. *et al.* **Informal consultation on 4-drug fixed-dose combinations (4FDCs) compliant with the WHO model list of essential drugs, 15-17 August 2001**, Geneva, Switzerland. 2002.

BORSCHIVER, Suzana. **Technology Roadmap: Planejamento Estratégico Para Alinhar Mercado-produto-tecnologia**. Editora Interciência, 2016.

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988**. Diário Oficial da União 1988, 5 out, 1988.

BRASIL. **Lei nº. 8080 de 19 de setembro de 1990**. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá ou traz providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 20 set 1990. Poder Executivo. Seção I.

BRASIL. **Manual de Administração/Programa Nacional de Controle da Tuberculose**: Ministério da Saúde 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. **Manual Técnico de Controle da Tuberculose**. Brasília, DF, 2002.

BRASIL. **Portaria nº 204, de 29 de janeiro de 2007**. Regulamenta o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde, na forma de blocos de financiamento, com o respectivo monitoramento e controle. Diário oficial da União. Brasília (DF), 29 jan 2007.

BRASIL. **Tratamento diretamente observado (TDO) da tuberculose na atenção básica: protocolo de enfermagem**. Brasília: Ministério da Saúde 2010.

BRASIL. **Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose**. Boletim Epidemiológico. Brasília: Ministério da Saúde. 46 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Indicadores Prioritários para o monitoramento do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose com o Problema de Saúde Pública no Brasil**. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde. 2017;48(8):1-11.

BRASIL. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**. Brasília: Ministério da Saúde 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF)**. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/assistencia-farmacologica/medicamentos-rename/cesaf>. Acesso 05 Abr 2018.

BRODIE, Mollyann *et al.* **A Global Look at Public Perceptions of Health Problems, Priorities, and Donors: The Kaiser/Pew Global Health Survey.** 2007.

BUSS, Paulo Marchiori. Promoção da saúde e qualidade de vida. **Ciência & saúde coletiva**, v. 5, n. 1, 2000.

CABRAL, Augusto Cezar de Aquino. **Aprendizagem Organizacional como estratégia de competitividade: uma revisão da literatura.** São Paulo, 2000.

CAVALCANTI, Marcos; GOMES, Elisabeth. **Inteligência empresarial: um novo modelo de gestão para a nova economia.** Prod., São Paulo , v. 10, n. 2, p. 53-64, 2000.

CHANG, Pao-Long; WU, Chao-Chan; LEU, Hoang-Jyh. **Using patent analyses to monitor the technological trends in an emerging field of technology: a case of carbon nanotube field emission display.** *Scientometrics*, v. 82, n. 1, p. 5-19, 2009.

CHAVES, Gabriela Costa. O processo de implementação do acordo TRIPS da OMC em países da América Latina e Caribe: análise das legislações de propriedade industrial sob a ótica da saúde pública. **Tese de Doutorado** - ENSP/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2005.

CHAVES, Gabriela Costa; VIEIRA, Marcela Fogaça; REIS, Renata. Acesso a medicamentos e propriedade intelectual no Brasil: reflexões e estratégias da sociedade civil. *Sur, Rev. int. direitos human.*, São Paulo , v. 5, n. 8, p. 170-198, June 2008

CIRIBELLI, Marilda Corrêa. **Como elaborar uma dissertação de mestrado através da pesquisa científica.** 7Letras, 2003.

CITRON, K. M. Tuberculosis-chemotherapy. **British medical journal**, v. 1, n. 5797, p. 426, 1972.

COELHO, Márcia Oliveira; JORGE, Maria Salete Bessa. **Tecnologia das relações como dispositivo do atendimento humanizado na atenção básica à saúde na perspectiva do acesso, do acolhimento e do vínculo.** *Ciênc Saúde Colet.* 2009;14(Supl 1):1523-31.

COHEN, Jon. New TB drug promises shorter, simpler treatment. **Science**, v. 306, n. 5703, p. 1872-1872, 2004. ISSN 0036-8075.

COUTO, Marcus Vinícius Lima *et al.* **Principais obstáculos que dificultam a inovação em instituições públicas da área farmacêutica no Brasil.** *Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia*, v. 4, n. 2, p. 2-7, 2016.

DANIEL, Thomas M. **Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring: questions and answers,** 2004.

DALLARI, Sueli Gandolfi. O direito à saúde. **Revista de Saúde Pública**. São Paulo, v. 22, n. 1, p. 57 - 63, 1988

DHEDA, Keertan *et al.* Tuberculosis. **The Lancet**, v. 387, n. 10033, p. 2092-2092, 2016.

FAGUNDES, Mariana Costa *et al.* **Perfil Tecnológico da CSN: um estudo patentométrico**. RAI Revista de Administração e Inovação, v. 11, n. 1, p. 276-294, 2014.

FAJARDO, Luis. **Projeto de investigação sobre gestão tecnológica na América Latina. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD)**.1975.

FARDELONE Lucídio Cristóvão, BRANCHI Bruna Angela. **Mudanças recentes no mercado farmacêutico**. Revista da FAE. 2006; 9(1):139-52.

FERREIRA, Filipe Galvão; *et al.* Fármacos: do desenvolvimento à retirada do mercado. Revista Eletrônica de Farmácia. Goiás, v.6, n.1, p.14-24, 2009.

FIGUEIREDO, Tatiana Aragão. Análise dos medicamentos fornecidos por mandado judicial na Comarca do Rio de Janeiro: A aplicação de evidências científicas no processo de tomada de decisão. 2010. 146p. **Dissertação** - ENSP/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2010.

FIOCRUZ. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino- serviço. Coordenado por Maria José Procópio. Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. Rio de Janeiro: EAD/ENSP, 2008

FLEURY, Maria Tereza Leme, OLIVEIRA JR, Moacir de Miranda. **Gestão estratégica do conhecimento: integrando aprendizagem, conhecimento e competências**. São Paulo: Atlas, 2001. p. 15-49.

FOX, Wallace; ELLARD, Gordon A.; MITCHISON, Denis A. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 3, n. 10, p. S231-S279, 1999. ISSN 1027-3719.

FRIEDEN, Thomas R.; DRIVER, Cynthia R. Tuberculosis control: past 10 years and future progress. **Tuberculosis**, v. 83, n. 1, p. 82-85, 2003. ISSN 1472-9792.

GARCIA, Marie L.; BRAY, Olin H. **Fundamentals of technology roadmapping**. Sandia National Laboratories. Disponível em: <http://prod.sandia.gov/techlib/access-control.cgi/1997/970665.pdf>. Acesso em: Jan. 2018.

GIL, Antonio Carlos. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4a edição. São Paulo: Atlas, 2007.

GIOVANELLA, Lígia *et al.* **Políticas e sistema de saúde no Brasil**. Scielo-Editora FIOCRUZ, 2012.

GOMES, Carlos Alberto Pereira; CHAVES, Josiano Gomes; NINOMYA, Tuyoshi. **Os Laboratórios Farmacêuticos Oficiais e a Produção Pública de Medicamentos – avanços e desafios**. **Medicamentos no Brasil: Inovação e Acesso**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2008.

HIJJAR, Miguel Aiub *et al.* **Retrospecto do controle da tuberculose no Brasil**. *Revista de Saúde Pública*, v. 41, p. 50-57, 2007.

INTERFARMA. **Guia 2017**. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/guia/guia-2017/dados-do-setor/>. Acesso em 04 Abr 2018.

JAMISON, Dean T. *et al.* **Global health 2035: a world converging within a generation**. *The Lancet*, v. 382, n. 9908, p. 1898–1955, dez. 2013.

KRITSKI, Afranio. *et al.* Brazilian response to global end TB strategy: the national tuberculosis research agenda. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 1, p. 135-145, 2016. Disponível em: <<http://redetb.org.br/attachments/article/230/Paper%20Agenda%20Nac%20Pesq%20em%20TB%20%20Feb%2019-2016.pdf>>. Acesso em: 01 abril 2018.

KUPFER, David *et al.* **Modelo SENAI de prospecção: documento metodológico. Capítulo 2: prospecção tecnológica**. 2004.

LIMA, Janderson S.; *et al.* **Pesquisa clínica: fundamentos, aspectos éticos e perspectivas**. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro, v.16, n.4, p.225-233, 2003.

MAGALHÃES, Jorge Lima. A estratégia da produção de medicamentos na esfera pública frente aos programas de saúde do governo: o caso de Farmanguinhos. **Dissertação** - UFRJ, Rio de Janeiro, 2007.

MAGALHÃES Jorge Lima. Estratégia Governamental para internalização de fármacos & medicamentos em doenças negligenciadas. **Tese**. Escola de Química/UFRJ - Rio de Janeiro, 2010.

MAGALHÃES, Jorge Lima; ANTUNES, A. M. S.; BOECHAT, N. **Laboratórios farmacêuticos oficiais e sua relevância para saúde pública do Brasil**. RECIIS – R. Eletr. de Com. Inf. Inov. Saúde, Rio de Janeiro, v. 5, n. 1, mar. 2011. Disponível em: <http://www.reciis.cict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/viewArticle/367/760>

MAGALHÃES, Jorge Lima; HARTZ, Zulmira; ANTUNES, Adelaide M.S. An Evaluation of Partnership for Productive Development in Brazil's Healthcare: Measuring the Knowledge Translation from Implementation to the Impact. In: **Handbook of Research on Information Architecture and Management in Modern Organizations**. IGI Global, 2016. p. 525-544.

MCHUGH, Timothy D. World TB Day 2014: Reach the three million: a TB test, treatment and cure for all. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 108, n. 3, p. 119-120, 2014. ISSN 1878-3503.

MENDES, Flavia Maria Lins. Metodologia Prospectiva para Identificação de Intermediários Chave de Princípios Ativos Sintéticos. Estudo de Caso: Antirretrovirais para Tratamento da AIDS. **Tese** - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.

MORAN, Mary *et al.* **Neglected disease research and development: the Ebola effect**. Policy Cures, 2015.

MOREL, Carlos. *et al.* Inovação em saúde e doenças negligenciadas. **Caderno de Saúde Pública**. 2006.

MSH (Management Sciences for Health), WHO (World Health Organization), 1997. **Managing Drug Supply**. Connecticut: Kumarian Press.

NERY, J. S. *et al.* Effect of Brazil's conditional cash transfer programme on tuberculosis incidence. **The international journal of tuberculosis and lung disease**, v. 21, n. 7, p. 790-796, 2017.

NONAKA, Ikujiro. **Gestão do Conhecimento: on knowledge Management**. Harvard Business Review, Rio de Janeiro: Campus, 2000

OCDE, Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico. Manual de Oslo: Diretrizes para coleta e interpretação de dados sobre inovação. 3. ed. FINEP, 2005. Disponível em: <https://www.finep.gov.br/images/apoio-e-financiamento/manualoslo.pdf>. Acesso em: set. de 2018.

OLIVEIRA, Egléubia Andrade de Política de produção pública de medicamentos no Brasil: o caso do Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE) **Tese**. ENSP/Fiocruz. Rio de Janeiro, 2007.

OLIVEIRA, Mônica Márcia Martins de. A prospecção tecnológica como ferramenta de planejamento estratégico para a construção do futuro do Instituto Oswaldo Cruz. **Tese**. ENSP/Fiocruz. Rio de Janeiro, 2009.

OLIVEIRA, N. "Inovação e produção na química fina". Química Nova v. 28, Suplemento S79-S85. 2005

OPAS. **Direitos humanos, cidadania e tuberculose na perspectiva da legislação brasileira**: OPAS Brasília 2015.

OPAS. **Neglected, Tropical and Vector Borne Diseases**. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=37&Itemid=40760&lang=pt. Acesso em 04 Abr 2018.

PETRICK, Irene J.; ECHOLS, Ann E. **Technology roadmapping in review: A tool for making sustainable new product development decisions**. Technological Forecasting & Social Change, v.71, p.81-100, 2004.

PHAAL, Roberta *et al.* **T-Plan: The fast start to technology roadmapping – Planning your route to success.** Cambridge University, Institute of Manufacturing, UK, October 2001.

PORTER, Michael E. **Competitive Strategy: Techniques for Analyzing Industries and Competitors.** Simon and Schuster. 2008.

PRADO, Ana Paula Barroso de Salles. Direito fundamental à saúde: direito social tratado como direito individual no Brasil. **TCC - FDSM**, Pouso Alegre (MG), 2012.

PRODANOV, Cleber Cristiano; DE FREITAS, Ernani Cesar. **Metodologia do Trabalho Científico: Métodos e Técnicas da Pesquisa e do Trabalho Acadêmico-2ª Edição.** Editora Feevale, 2013.

QUENTAL, Cristiane *et al* **Medicamentos genéricos no Brasil: impactos das políticas públicas sobre a indústria nacional.** Ciênc Saúde Coletiva. 2008; 13 Suppl:619-28.

RÊGO, Elba Cristina Lima. **Políticas de regulação do mercado de medicamentos: a experiência internacional.** Revista do BNDES, Rio de Janeiro.2000.

RIO DE JANEIRO, 1989. **Constituição do Estado do Rio de Janeiro de 1989.** Disponível em: http://www.cmresende.rj.gov.br/PDF/const_est_rj.pdf. Acessado em: 05 Abr 2018.

ROSEMBERG, José. Tuberculose-aspectos históricos, realidades, seu romantismo e transculturação. **Boletim de pneumologia sanitária**, v. 7, n. 2, p. 5-29, 1999. ISSN 0103-460X.

RUFFINO-NETTO, Antonio. **Tuberculose: a calamidade negligenciada.** Rev Soc Bras Med Trop. 2002;35(1):51-8. DOI:10.1590/S0037-86822002000100010

RUFFINO-NETTO, Antonio. **Programa de Controle da Tuberculose no Brasil: situação atual e novas perspectivas.** Inf Epidemiol SUS, v. 10, n. 3, p. 129-38, 2001.

SANTOS, Joseney. Resposta brasileira ao controle da tuberculose. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo , v. 41, supl. 1, p. 89-93, Sept. 2007 .

SCHALLER, Robert. Technological Innovation in The Semiconductor Industry: A Case Study Of The International Technology Roadmap For Semiconductors (ITRS). **Tese.** Universidade George Mason, EUA, 2004.

SEGRE, Marco, FERRAZ, Flávio C. O conceito de saúde. **Revista Saúde Pública**, v.31, n.5, o.538-42, 1997

SHADLEN, K.C. The political contradictions of incremental innovation: lessons from pharmaceutical patent examination in Brazil. *Politics & Society*, v. 39, n. 2, p. 143-174. 2011.

SILVA, André S.; MAGALHÃES, Jorge Lima . Cenário da tuberculose: uma análise epidemiológica e prospectiva da Ciência, Tecnologia e inovação. **TCC** - Fundação Oswaldo Cruz - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Rio de Janeiro, 2015.

SILVA JR., Jarbas Barbosa da. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. **J. bras. pneumol.**, São Paulo , v. 30, supl. 1, p. S57-S86, June 2004 .

SILVEIRA, Carla Cristina de Freitas *et al.* **Estratégia de proteção de patentes farmacêuticas: o caso do atazanavir.** Revista Eletrônica de Comunicação, Informação & Inovação em Saúde, 2016.

SLACK, N.; CHAMBERS, S.; JOHNSTON, R. Administração da Produção –Trad. Sônia Maria Corrêa. São Paulo: Editora Atlas, 2009.

TIEMERSMA, Edine W. *et al.* Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. **PLoS one**, v. 6, n. 4, p. e17601, 2011. ISSN 1932-6203.

TORRENS, Ana W. *et al.* Effectiveness of a conditional cash transfer programme on TB cure rate: a retrospective cohort study in Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 110, n. 3, p. 199-206, 2016.

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

WARNER, Digby F.; MIZRAHI, Valerie. **Shortening treatment for tuberculosis—back to basics:** Mass Medical Soc 2014.

WHO. Fixed-dose combination tablets for the treatment of tuberculosis. Report of an informal meeting held in Geneva Tuesday, 27 April 1999. **World Health Organization, Geneva, WHO/CDS/CPC/TB/99.267**, 1999.

WHO. The Stop TB Strategy: Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. 2006.

WHO. The Stop TB Strategy. Vision, goal, objectives and targets. **Geneva: World Health Organization**, 2015.

WHO. Global tuberculosis report 2016. 2016. ISSN 924156539X.

WHO. **Global tuberculosis report 2016.** 2016. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2016_executive_summary.pdf Acesso em: 12 mar. 2017.

WHO. **Global tuberculosis report 2017.** 2017. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ . Acesso em: 12 mar. 2017.

WHO. Tracking universal health coverage: 2017 Global Monitoring Report. 2017

WHO. História da OMS. Disponível em: <http://www.who.int/about/history/en/>. Acesso em: 28. Mar.2018.

WHO. End TB Strategy. Disponível em: http://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1>. Acesso em 01 abr 2018.

WHO. **Global tuberculosis report 2018.** 2018. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1> Acesso em: 13 jan. 2019.

APÊNDICE A – BIG DATA E A SAÚDE NEGLIGENCIADA EM DENGUE, ZIKA E CHICUNGUNHA: UMA ANÁLISE TRANSLACIONAL DA TRÍPLICE AMEAÇA NO SÉCULO 21

Big Data e a saúde negligenciada em dengue, zika e chicungunha: uma análise translacional da tríplice ameaça no século 21

Jorge Lima de Magalhães

Pesquisador em Saúde Pública e Coordenador do Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Pós-Doutorado em Inteligência Competitiva para Saúde Pública no Institut de Recherche en Sciences de l'Information et de la Communication da Aix-Marseille Université, França, <http://lattes.cnpq.br/9829199474735249>, jorgemagalhaes@far.fiocruz.br

Zulmira Hartz

Subdiretora para a Gestão do Conhecimento e Investigação do Instituto de Higiene e Medicina Tropical (IHMT) da Universidade Nova de Lisboa (UNL), Pós-Doutorado em Avaliação em Saúde na École Nationale de Santé Publique, Canadá, <http://lattes.cnpq.br/6658303414466015>, zhartz@ihmt.unl.pt

Marlede Souza Menezes

Mestranda em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Especialista em Tecnologia Industrial Farmacêutica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), <http://lattes.cnpq.br/0631205913102405>, marledemenezes@gmail.com

Luc Quoniam

Professeur à l'Université de Toulon, Docteur en Sciences de l'Information et de la Communication à l'Université Aix Marseille III, <http://lattes.cnpq.br/4754764003480925>, mail@quoniam.info

Submetido em: 22/08/2017. Aprovado em: 24/10/2017. Publicado em: 22/02/2018.

RESUMO

Nos últimos anos, a literatura associada ao *Big Data* em saúde tem crescido rapidamente, necessitando de estudos bibliométricos e cientométricos para uma abordagem com visualização que conduza a mineração profunda e revele um panorama de informações essenciais para subsidiar os tomadores de decisão. O uso da informática na saúde é crucial e é definida como a aplicação sistemática de informação, informática e tecnologia em áreas de saúde pública, incluindo vigilância, prevenção, preparação e promoção da saúde. As principais aplicações são promover a saúde de toda a população e prevenção de doenças. A ênfase na prevenção de doenças usando grande variedade de intervenções é aspecto que torna a saúde pública, via informática, diferente dos demais campos da área da ciência da informação. Este trabalho explora 100 milhões de patentes na base European Patent Office usando o software livre Patent2Net. As tendências tecnológicas e oportunidades à saúde pública global de dengue, zika e chicungunha permitem analisar os dados científicos e tecnológicos desta tríplice ameaça, bem como suas correlações. São identificados oportunidades de inovação e geração de informações essenciais para os gestores. Foram extraídas 1.975 patentes e 3.177 famílias de patentes, com maior índice de classificação CIP A61K, o que configura várias oportunidades para preparações médicas em suas variadas formas. O pico de publicação ocorreu no ano de 2016, sendo os últimos 10 anos os mais intensos em depósitos concedidos. Os maiores detentores de patentes são cientistas e empresas localizadas nos EUA. A localização dos pesquisadores e respectivos detentores é identificada.

Palavras-chave: Saúde pública. Dengue. Zika. Chicungunha. Big Data. Gestão do conhecimento.

Big data and neglected health in dengue, zika and chikungunya: a translational analysis of the triple threat in the 21st century

ABSTRACT

In recent years, the literature associated with Big Data in health has grown rapidly, requiring bibliometric and scientometric studies for a visualization approach that leads to deep mining and reveals a panorama of information essential to support decision makers. The use of information technology in health is crucial and is defined as the systematic application of information, computing and technology in public health areas, including surveillance, prevention, preparation and health promotion. The main applications are to promote the health of the whole population and prevention of diseases. The emphasis on disease prevention using a wide range of interventions is one aspect that makes public health, via information technology, different from other fields in the area of information science. This work explores 100 million patents in the European Patent Office base using patent2Net free software. The technological trends and opportunities for the global public health of dengue, zika and chicungunha allow to analyze the scientific and technological data of this triple threat, as well as its correlations. Opportunities for innovation and the generation of key information for managers are identified. A total of 1,975 patents and 3,177 patent families were obtained, with the highest CIP A61K classification, which provides several opportunities for medical preparations in their various forms. The publication peak occurred in 2016, with the last 10 years being the most intense in deposits granted. The largest patent holders are scientists and companies located in the USA. The location of the researchers and their holders is identified.

Keywords: Public health. Dengue. Zika. Chicungunha. Big data. Knowledge management.

Big data y la salud olvidada en dengue, zika y chikunguña: un análisis traslacional de la triple amenaza en el siglo 21

RESUMEN

En los últimos años, la literatura asociada al Big Data en salud ha crecido rápidamente, necesitando estudios bibliométricos y cientométricos para un enfoque con visualización que conduzca a la minería profunda y revele un panorama de informaciones esenciales para subsidiar a los tomadores de decisión. El uso de la informática en la salud es crucial y se define como la aplicación sistemática de información, informática y tecnología en áreas de salud pública, incluyendo vigilancia, prevención, preparación y promoción de la salud. Las principales aplicaciones son promover la salud de toda la población y prevención de enfermedades. El énfasis en la prevención de enfermedades usando gran variedad de intervenciones es un aspecto que hace la salud pública, vía informática, diferente de los demás campos del área de la ciencia de la información. Este trabajo explora 100 millones de patentes en la base European Patent Office usando el software libre Patent2Net. Las tendencias tecnológicas y oportunidades para la salud pública global de dengue, zika y chicunguna permiten analizar los datos científicos y tecnológicos de esta triple amenaza, así como sus correlaciones. Se identifican oportunidades de innovación y generación de información esencial para los gestores. Se extrajeron 1.975 patentes y 3.177 familias de patentes, con mayor índice de clasificación CIP A61K, lo que configura varias oportunidades para preparaciones médicas en sus variadas formas. El pico de publicación ocurrió en el año 2016, siendo los últimos 10 años los más intensos en depósitos concedidos. Los mayores titulares de patentes son científicos y empresas ubicadas en los Estados Unidos. Se identifica la ubicación de los investigadores y sus poseedores.

Palabras clave: Salud pública. Dengue. Zika. Chikungunya. Big Data. Gestión del conocimiento.

INTRODUÇÃO

A era do conhecimento traz o grande desafio de gerenciar o fenômeno *Big Data* existente na Web visível ou oculta (LYNCH, 2008a; QUONIAM, LUCIEN, 2010a). Esse elemento se traduz em manipular enorme volume de dados estruturados e não estruturados. O procedimento não é trivial e torna-se difícil processá-los usando meios tradicionais de banco de dados, softwares e técnicas, pois excedem toda a capacidade de processamento tradicional. Nesse contexto, uma das alternativas são as ferramentas Web 2.0, nas quais o usuário deixa de ser passivo no processo de comunicação para se tornar elemento ativo e que acrescenta valor às informações (BRUYÈRE; SOLER; QUONIAM, 2010; O'REILLY, 2007).

Segundo a Lei de Moore, os números de transistores dos chips dobram a cada 18 meses e com custo constante (LENTE; RIP, 1998). Paralelamente, a capacidade *per capita* tecnológica do mundo para armazenar informações praticamente dobrou a cada 40 meses desde a década de 80. A partir de 2012, todos os dias são criados 2,5 quintilhões ($2,5 \times 10^{18}$) de bytes.

A chegada do século XXI e a globalização dos mercados têm provocado mudanças profundas na era do conhecimento, dentre elas, essa geração de dados e informações que são disponibilizadas em rede alcançam números sem precedentes na história da humanidade. Esses dados criados são, praticamente, instantâneos (LYNCH, 2008a).

Esse fenômeno crescente de dados é denominado *Big Data* e se apresenta como desafio constante para identificar os dados *core*, extraí-los, tratá-los e, por conseguinte, disponibilizá-los de modo gerencial para análise dos tomadores de decisão, sejam de empresas, governo ou da academia. Portanto, novas atividades surgem, como o *Data scientist*, no afã de buscar continuamente melhorar a forma de lidar com o *Big Data*, consequentemente, novas formas de análises têm aparecido em função dos constantes desdobramentos tecnológicos. Nesse âmbito, a tecnologia da informação tem contribuído significativamente no auxílio de resolução de

problemas em qualquer área da ciência (LYNCH, 2008b; QUONIAM, LUCIEN, 2010b), como por exemplo a saúde pública.

A problemática do *Big Data* se traduz em manipular enorme volume de dados estruturados e não estruturados, tornando-se tão grande, que é difícil processá-los usando meios tradicionais de banco de dados, softwares e técnicas, pois excedem toda a capacidade de processamento tradicional. Nesse contexto, uma das alternativas são as ferramentas Web 2.0 - termo cunhado entre as empresas O'Reilley e MediaLive International, na conferência de 2004. O conceito 2.0 pode ser caracterizado como "interação", em que o usuário deixa de ser passivo no processo de comunicação para se tornar elemento ativo e que acrescenta valor às informações, tornando implícita a existência de uma arquitetura de participação contínua e que envolve de maneira direta cada indivíduo. Pode exemplificar-se como a Wikipedia, Facebook, *blogs* etc (BRUYÈRE; SOLER; QUONIAM, 2010; O'REILLY, 2007; QUONIAM, LUCIEN, 2010b).

Considerando a ferramenta 2.0 Wikiminer, verifica-se que 47% dos dados existentes no universo do *Big Data* são relativos à área da saúde. Assim, pode-se concluir que há necessidade de que sejam desenvolvidas novas metodologias de diagnóstico no intuito de superar o limite humano de análise dos dados. Cabe ressaltar que o volume de dados é oriundo da Web visível, onde corresponde a 4% dos dados da Web. Os 96% restantes referem-se à Web profunda, onde estão os dados mais "preciosos" e, portanto, torna-se necessário o uso de ferramentas específicas como programas de *data mining* e até licenças para acesso a base de dados (HUBERMAN, 2012; MAGALHÃES; QUONIAM, 2013; NAKAYAMA, 2004).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) afirma que 80% da população mundial não tem acesso aos medicamentos essenciais. Eles vivem em países de baixa ou média renda e, portanto, são negligenciados. Neste contexto, é premente novas abordagens translacionais a fim de realizar pesquisas para área da saúde não mais tradicionais. Esta realidade se potencializa com a

possibilidade de aparecimento das doenças endêmicas e daquelas que perpetuam as condições de pobreza, como por exemplo, as doenças negligenciadas (DNs), que não atraem investimentos das *Big Pharma* por não gerarem lucro; como exemplo dengue, zika e chicungunha (MAGALHAES et al., 2013; MOON; BERMUDEZ; HOEN, 2012; MOREL et al., 2009; WHO, 2008).

O conhecimento científico precisa ser traduzido em tecnologia, como as patentes e, conseqüentemente, o potencial de *Big Data* tecnológico explorado através da translacionalidade da pesquisa possa ser traduzido para o bem da humanidade, ou seja, a apropriação da inovação pela sociedade (LEAN et al., 2008; POSSAS et al., 2015). Segundo o Instituto Nacional de Propriedade Industrial (Inpi), patente é uma propriedade temporária de uma invenção ou modelo de utilidade concedido pelo Estado aos inventores, autores ou outras pessoas físicas ou jurídicas titulares de direito sobre a criação. Existem dois tipos de patentes: a) patentes de invenção (PI) - devem ser inovadoras e tem duração de 20 anos; b) modelo de utilidade (MU) - tem duração de 15 anos. Com o tempo de vigência da patente expirado, a invenção pode ser reproduzida por terceiros, propiciando então a reprodução genérica à marca. Espera-se findo o prazo patentário, a geração de mais acessibilidade para a população, haja vista preços mais acessíveis (MAGALHAES et al., 2014; MDIC. INPI - INSTITUTO NACIONAL DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL, 2016).

A pesquisa translacional tem seu início na ciência básica (pesquisa básica ou laboratorial), na pesquisa clínica e sua conclusão na aplicação prática do conhecimento apreendido. Através da gestão do conhecimento, com ferramentas não triviais, o enlace dessas pesquisas permite suprimir o hiato das etapas e, conseqüentemente, favorecer a apropriação do conhecimento existente pela população, resultando na inovação propriamente dita (WOOLF, 2008). Portanto, uma translação do conhecimento potencializada por redes colaborativas de pesquisa auxiliada pelo *Big Data* científico e tecnológico da saúde negligenciada pode auxiliar os tomadores de decisão no fomento da inovação para as DN (HARTZ,

2013; MAGALHAES; MARTINS; HARTZ, 2015; WHO SPECIAL PROGRAMME ON RESEARCH & TRAINING IN TROPICAL DISEASES, 2006).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), existem 17 DN, e elas não dispõem de tratamentos eficazes ou adequados. Estima-se que há cerca de 1 bilhão de pessoas (um sexto da população mundial) sofrendo de alguma DN. Embora sejam típicas de países pobres e atinjam primordialmente as populações dos países em desenvolvimento, elas têm aumentado nos países desenvolvidos, gerando um impacto devastador sobre a humanidade (WHO, 2010).

Dentre as DN, pode-se elencar a dengue: ela vem emergindo rapidamente de uma doença viral propensa a pandemias em muitas partes do mundo, ainda mais ao se considerar a tríplice ameaça dos últimos anos (dengue, zika e chicungunha). É uma infecção viral transmitida por mosquitos que causa doença grave semelhante à gripe e, às vezes, traz uma complicação potencialmente letal chamada dengue grave. A incidência de dengue aumentou 30 vezes nos últimos 50 anos. Estima-se que 50 a 100 milhões de infecções ocorram anualmente em mais de 100 países endêmicos, colocando em risco quase metade da população mundial. Existem cerca de 2,5 bilhões de pessoas ou 40% da população mundial vivendo em áreas de risco favorável à transmissão. A dengue é endêmica em pelo menos 100 países na Ásia, no Pacífico, nas Américas, na África e no Caribe (ANTUNES et al., 2014; BEZERRA et al., 2016; GUZMAN et al., 2010; WHO | TDR, 2006).

Outra doença é a chicungunha: doença viral transmitida por mosquitos descrita pela primeira vez durante um surto no sul da Tanzânia em 1952. Trata-se de um vírus de RNA que pertence ao gênero alphavirus da família Togaviridae. O nome "chikungunya" deriva de palavra na língua Kimakonde, que significa "tornar-se contorcido" e descreve a aparência curvada dos doentes com dor nas articulações (artralgia) (WHO, 2013). Nos últimos anos esta doença tem se proliferado e na região das Américas a partir de 2013, especificamente atingindo o Brasil.

O Vírus Chikungunya é transmitido pelos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, comuns em muitas partes das Américas. A infecção com o vírus chikungunya raramente é fatal, mas provoca febre e dor articular grave na maioria das pessoas. Logo, torna-se premente estudar novos subsídios para esta doença.(CDC, 2016; NAPOLI et al., 2012a; REMME et al., 2002; WHO | TDR, 2013).

A zika é um vírus transmitido pelo *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. Foi identificado pela primeira vez no Brasil no ano de 2015. O vírus recebeu a mesma denominação do local de origem de sua identificação em 1947, após detecção em macacos sentinelas para monitoramento da febre amarela, na floresta Zika, em Uganda (ZANLUCA et al., 2015). É considerada uma doença viral aguda, caracterizada por exantema maculopapular pruriginoso, febre intermitente, hiperemia conjuntival não purulenta e sem prurido, artralgia, mialgia e dor de cabeça. A maior parte dos casos apresenta evolução benigna e os sintomas geralmente desaparecem espontaneamente após 3-7 dias. No entanto, observa-se a ocorrência de óbitos pelo agravo, aumento dos casos de microcefalia e de manifestações neurológicas associadas à ocorrência da doença (DE ARAÚJO et al., 2016; SIKKA et al., 2016a; ZANLUCA ', 2015).

Dada a emergência, é necessário compreender a saúde a partir de sua dimensão social e como fonte de riqueza, configurando um CEIS que vincula segmentos industriais de alto dinamismo e a prestação de serviços assistenciais. Esse complexo incorpora os novos paradigmas tecnológicos determinantes do dinamismo e competitividade em longo prazo das economias nacionais, como a química fina, biotecnologia, a microeletrônica e os novos materiais, a nanotecnologia, o aproveitamento sustentável da biodiversidade, entre outros. Praticamente todos os segmentos compreendidos na terceira revolução tecnológica, fundamentais ao Brasil do futuro, têm na saúde espaço crítico para seu desenvolvimento (COSTA; GADELHA; MALDONADO, 2012).

Portanto, pensar saúde apenas como ônus ao orçamento público é uma perspectiva míope. O segmento contribui para a cidadania e para a geração de investimentos, inovações, renda, emprego e receitas para o Estado (GADELHA, 2005, 2008). Igualmente, as DNs, como a tríplice ameaça dengue, zika e chikungunya ainda carecem de ações dentro do CEIS.

Diante do cenário epidemiológico para saúde pública, da evolução tecnológica e do *Big Data* em saúde, há que se pensar melhores planejamentos para a translação do conhecimento em saúde, a fim de combater as mazelas que afetam a humanidade. É preciso melhor manejo do conhecimento e da tecnologia com meios não tradicionais, como valorização das redes colaborativas para disseminação do conhecimento e respectivo desenvolvimento a efetiva inovação.

OBJETIVO

Identificar e avaliar de forma translacional o *Big Data* para doenças negligenciadas, no que tange a cenários, ações, competências essenciais, patentes e parcerias, bem como o potencial das redes sociais para uso na saúde pública, no intuito de contribuir para a inovação no enfrentamento das doenças negligenciadas.

Analisar as ferramentas colaborativas disponíveis via Web 2.0 e identificar as que são aplicáveis à análise para saúde pública, especificamente às doenças negligenciadas, como por exemplo, a tríplice ameaça (dengue, zika e Chikungunya). Testar e explorar as mesmas a fim de proporcionar resultados para auxílio aos tomadores de decisão, como monitoramento, identificação de moléculas, tendências tecnológicas etc.

METODOLOGIA

Foram realizadas buscas das referências científicas em bases de dados indexadas como Scielo, SCOPUS e Web of Science. Os dados científicos foram obtidos pelo mecanismo de busca semântica do GoPubMed, que utiliza a base de dados MEDLINE, através da ontologia categorizando o que é essencial e fundamental em relação ao termo de busca utilizado.

Utilizou-se o *software* CarrotLingo3G para tratamento e plotagem dos dados. Neste caso foi utilizado o termo chikungunya OR zika OR dengue. Foram resgatados 22.474 documentos e após mineração a própria base disponibilizou estatísticas essenciais em cluster para as tendências científicas no período de 1970 a agosto de 2017.

Para acesso aos dados tecnológicos (patentes) foram utilizadas a base European Patent Office (EPO) por meio do *software* livre Patent2Net (P2N) - *open patent service*. Para identificar e extrair os dados relativos ao conhecimento tecnológico da tríplice ameaça (dengue, zika e chicungunha, utilizou-se o P2N com a seguinte estratégia de busca: (ta = dengue) OR (ta = zika) OR (TA = zika) OR (ta = chikungunya), no dia 17 de agosto de 2017. Foram recuperadas 1975 patentes e, posteriormente, aplicados pelo P2N as correlações dos termos de identificação de cada patente (detentor da patente, ano de publicação, classificação internacional de patentes, país do detentor da patente, país de depósito, empresa detentora da patente e cientista da patente) e plotados gráficos, tabelas e figuras das tendências tecnológicas.

DISCUSSÃO E RESULTADOS

TRÍPLICE AMEAÇA

As DNs dengue, zika e chicungunha têm promovido grande emergência mundial pela ameaça que este trio tem causado nos últimos anos:

- dengue: os pacientes desenvolvem febre alta e repentina. Esta fase febril aguda dura de dois a sete dias e é geralmente acompanhada de dor de cabeça, dores musculares, dores nas articulações, prostração, fraqueza, dor atrás dos olhos, coceira e manchas vermelhas na pele, náusea, perda de peso, vômitos, tontura, perda do apetite e do paladar. Os pacientes que melhoram após a queda de febre são considerados casos de dengue sem sinais de alerta. Dependendo do estágio (DEN1, DEN2, DEN3, DEN4) da doença, ela pode levar ao óbito (BEZERRA et al., 2016; HOBER et al., 1995; RACLOZ et al., 2012).

- zika vírus: foi isolado pela primeira vez na floresta Zika de Uganda, em 1947. Durante meio século, o vírus foi descrito como causador de infecções esporádicas humanas na África e na Ásia, até 2007, quando ocorreu uma epidemia de febre de zika em Yap Island, Micronésia. Já em 2013, uma grande epidemia foi relatada na Polinésia Francesa, concomitante com uma epidemia de dengue. Desde então a zika tem sido considerada emergente desde 2007 (SIKKA et al., 2016b; ZANLUCA et al., 2015).

- chicungunha: embora seja uma doença viral transmitida por mosquito descrita pela primeira vez durante um surto no sul da Tanzânia em 1952, houve revisões de casos retrospectivos sugerindo que as epidemias de chicungunha ocorreram já em 1779, mas foram frequentemente documentadas incorretamente como surtos de dengue. Entre os anos 1960 e 1990, o vírus foi isolado repetidamente de vários países da África Central e Austral, incluindo Sudão, Uganda, República Democrática do Congo, República Centro-Africana, Malawi, Zimbábue, Quênia e Sul da África. Também foi isolado nos países da África Ocidental, incluindo Senegal, Benin, República da Guiné, Costa do Marfim e Nigéria. O início da doença ocorre geralmente entre quatro a oito dias, mas pode variar de dois a doze dias. Os pacientes desenvolvem febre alta de início rápido, dor de cabeça, dores musculares, dores nas articulações, náusea, fadiga e manchas vermelhas pelo corpo. Até o momento não existe um tratamento específico para a chikungunya. Os sintomas são tratados com medicação para a febre e as dores articulares e a risco de hemorragia (NAPOLI et al., 2012b; POWERS; LOGUE, 2007).

As similaridades entre os sintomas das três doenças podem ser observadas na figura 1.

Figura 1 – Relação de interseção dos sintomas entre dengue, zika e chikungunya



Fonte: elaborado pelos autores através de (ATTAR, 2016; BEZERRA et al., 2016; CHOUMET; DESPRÈS, 2015; DE ARAÚJO et al., 2016; FERGUSON et al., 2016; LAMBRECHTS; SCOTT; GUBLER, 2010; MARTINEZ-PULGARIN et al., 2015; MOHAMMED; CHADEE, 2007; MUSSO, 2015; NAPOLI et al., 2012b; POWERS; LOGUE, 2007; SOLOMON; MALLEWA, 2001; ZANLUCA et al., 2015).

O BIG DATA E A GESTÃO DO CONHECIMENTO PARA A SAÚDE NEGLIGENCIADA

De acordo com Minelli et al (2013), o fenômeno do *Big Data* pode ser dividido em uma tempestade perfeita de dados, a tempestade perfeita de convergência e a tempestade perfeita da computação, a última das quais é o resultado de quatro fenômenos: Lei de Moore, computação móvel, redes sociais e computação em nuvem. A coleta de dados deve ser usada para apresentar informações de forma seletiva pesquisada e objetiva para aumentar a inteligência de negócios e permitir melhorias no processo de tomada de decisão (MINELLI; CHAMBERS; DHIRAJ, 2013).

A velocidade e o volume de dados disponíveis no mundo virtual demonstraram o poder dos grandes dados, bem como a possibilidade de usar os resultados desta informação na área da inteligência competitiva – isto é, produzir mais em menos tempo, superar os

concorrentes e economizar tempo. O resultado é que o processamento de dados tornou-se um diferencial na tomada de decisões (ALEIXO; DUARTE, 2015; MAGALHAES; QUONIAM, 2015).

O CONHECIMENTO CIENTÍFICO

As oportunidades associadas a dados e análises em diferentes organizações ajudaram a gerar um interesse significativo na inteligência e análise de negócios, muitas vezes referida como técnicas, tecnologias, sistemas, práticas, metodologias e aplicativos para analisar dados críticos de negócios para ajudar uma empresa. Compreender melhor seus negócios e mercado e tomar decisões comerciais oportunas (CHEN; CHIANG; STOREY, 2012).

No que tange ao conhecimento científico sobre a tríplice ameaça, detectaram-se 22.477 artigos científicos nos últimos 47 anos (gráfico 1). Nota-se que em cerca de 30 anos a pesquisa científica nesta área mantinha-se praticamente estável, sendo a intensidade aumentada progressivamente nos últimos 13 anos. Este fato se coaduna com a emergência epidemiológica ocorrida na última década.

Das publicações existentes, observa-se que os cinco países líderes e detentores deste conhecimento são EUA, Brasil, Índia, China e França. Eles totalizam 4.249 publicações. Já as cidades TOP 5 são Singapura, Rio de Janeiro, Bangkok, Beijing e Paris. O ranking TOP 20 de publicações por ano, país e cidades, pode ser observado na tabela 1.

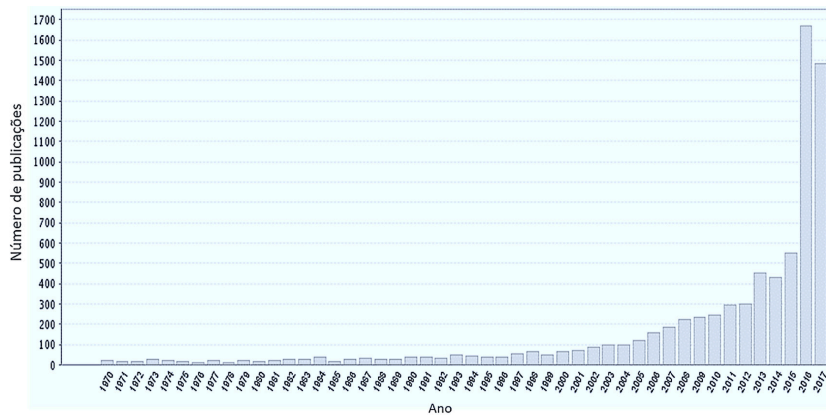
Tabela 1 – Publicações científicas sobre dengue, zika e chicungunha na base Medline

TOP 20	Nº DE PUBLICAÇÕES AO LONGO DO TEMPO					
	Por Ano	Qtde	País	Qtde	Cidade	Qtde
1	2016	1670	EUA	2001	Singapura	231
2	2017*	1484	Brasil*	687	Rio de Janeiro*	193
3	2015	548	Índia	590	Bangkok	163
4	2013	453	China	572	Beijing	153
5	2014	431	França	399	Paris	146
6	2012	300	Reino Unido	343	São Paulo	130
7	2011	295	Alemanha	323	Nova Deli	113
8	2010	243	Austrália	310	Boston	110
9	2009	234	Japão	266	Kuala Lumpur	109
10	2008	221	Tailândia	237	Atlanta	105
11	2007	183	Singapura	231	Londres	103
12	2006	155	Taiwan	229	Nova York	96
13	2005	121	Itália	223	Baltimore	93
14	2004	99	Canadá	214	Betesda	93
15	2003	95	Malásia	168	Taipei	86
16	2002	84	Espanha	165	Tokyo	86
17	2001	70	Colômbia	153	Guangzhou	84
18	2000	64	México	136	Galveston	84
19	1998	63	Suíça	131	Los Angeles	69
20	1997	56	Holanda	122	Melbourne	68

* até agosto de 2017

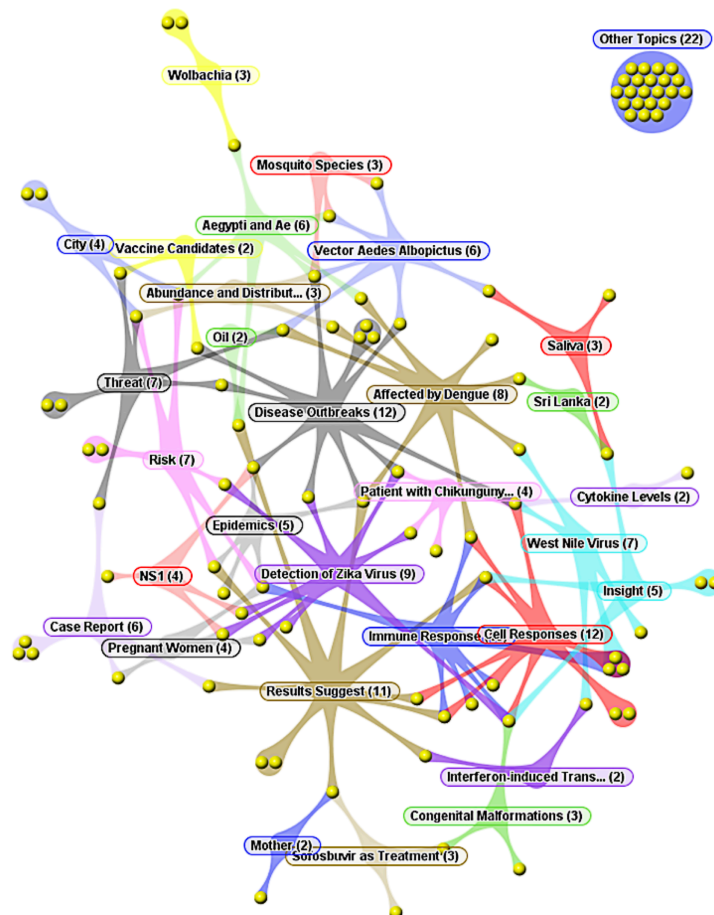
Fonte: Elaborado pelos autores com base no GoPubMed. Extraído agosto 2017

Gráfico 1 – Número de publicações científicas na base Medline.



Fonte: GoPubMed. Acessado em setembro, 2017

Figura 2 – Rede de publicações sobre dengue, zika e chicungunha na base Medline



Fonte: Extraído pelos autores. GoPubMed, setembro 2017

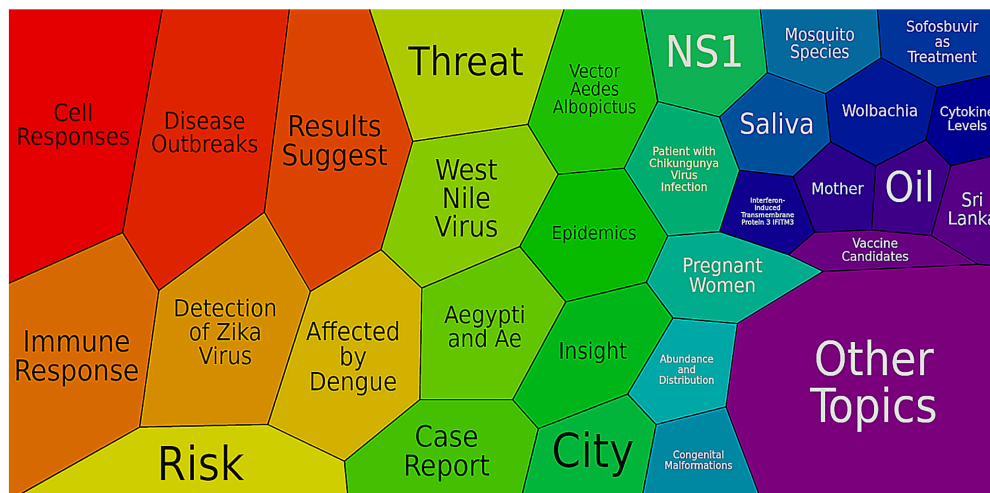
Na figura 2, pode-se observar os tópicos mais comentados no universo dos artigos científicos publicados. Neles, há o cluster dos 100 primeiros artigos com os 28 subtópicos mais relevantes e suas respectivas redes de conexão de assuntos.

Em outra forma de representação do *Big Data* da tríplice ameaça, publicada na base Medline, pode-se ver na figura 3 os mesmos subtópicos aparecem dispostos por relevância de vezes em que apareceram no cluster, ou seja, quanto maior o tamanho da “espuma”, maior a ordem em que foram elencados na busca, sendo eles: “cell responses” (12), “disease outbreaks” (12), “results suggest” (11), “immune response” (10), “detection of zika virus” (9), “affected by dengue” (8), “risk” (7), “threat” (7), “West Nile vírus (7), “aegypti and ae” (6), “case report” (6), “vector aedes albopictus” (6), “epidemics” (5), “insight” (5), “city” (4), “NS1” (4), “patient with Chikungunya vírus infection” (4), “pregnant women” (4), “abundance and distribution” (3), “congenital malformations” (3), “mosquito species (3), “saliva” (3), “sofosbuvir as treatment” (3), “wolbachia” (2), “cytokine levels” (2), “interferon-induced transmembrane protein 3 IFITM” (2), “mother” (2), “oil” (2), “sri lanka” (2), “vaccine candidates” (2) e “others topics” (22).

Com relação à rede de cientistas que trabalharam nestas publicações, é possível visualizar nas figuras 4, 5 e 6, para dengue, zika e chicungunha respectivamente. Cabe destacar que quanto mais colaborações determinado pesquisador tiver, ele estará ligado com uma linha em negrito e quanto mais fraca for sua conexão em rede, a linha estará mais tênue, até ficar pontilhada. Para a rede de pesquisa em dengue, nota-se que os pesquisadores Innis, Nisalak e Rothman são os mais fortes na rede. Já os pesquisadores Takasaki e Kurane, Failloux e Rodhain, Nogueira e Shatzmair trabalham em duplas isoladas (figura 4).

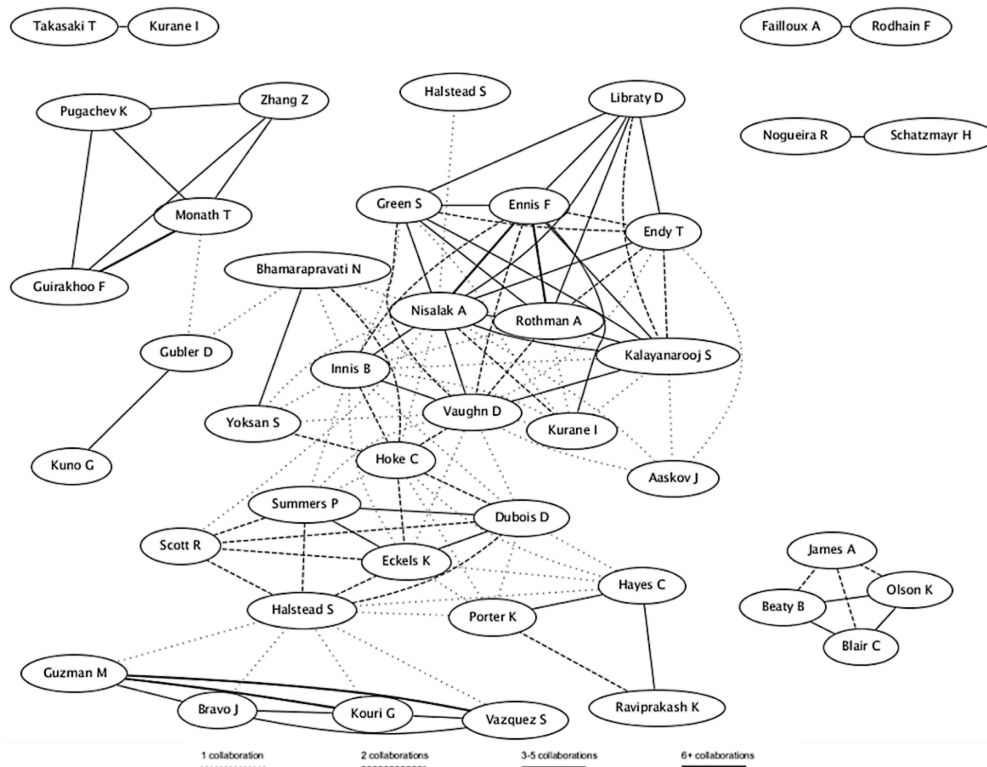
Concernente aos pesquisadores em zika, nota-se na figura 5 que Thomas e Garcia são os cientistas que estão mais distantes da rede. Contudo Huff, Breit, Whiting, Allen e Arnold são os mais integrados.

Figura 3 – Subtópicos mais comentados nos artigos da base Medline sobre dengue, zika e chicungunha.



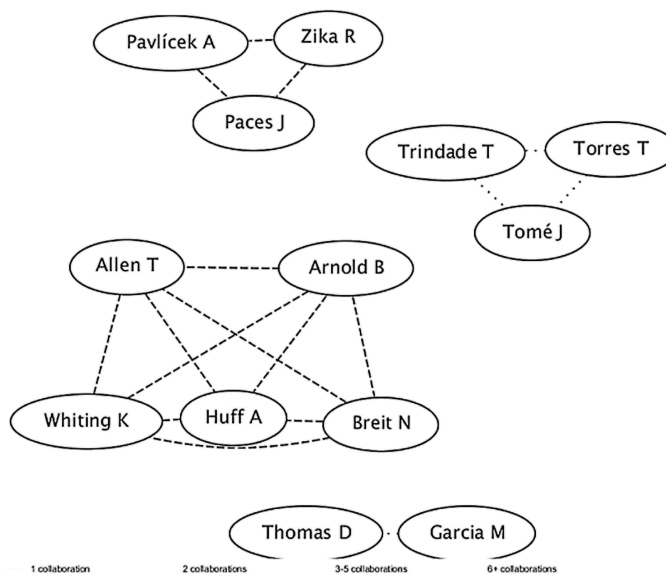
Fonte: Extraído pelos autores da base Medline-PubMed. CarrotLingo3G, setembro 2017

Figura 4 – Rede de cientistas publicando sobre dengue na base Medline



Fonte: Extraído pelos autores da base Medline. GoPubMed, setembro, 2017.

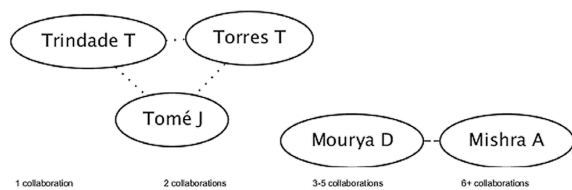
Figura 5 – Rede de cientistas publicando sobre zika na base Medline



Fonte: Extraído pelos autores da base Medline. GoPubMed, setembro, 2017.

Nota-se, na figura 6, que as pesquisas em chicungunha ainda não estão tão consolidadas quanto à dengue entre os cientistas. Embora haja uma rede entre Trindade, Torres e Tomé e outra entre Mourya e Mishra, elas ainda são um pouco tênues se comparadas às outras mazelas.

Figura 6 – Rede de cientistas publicando sobre chicungunha na base Medline.



Fonte: Extraído pelos autores da base Medline. GoPubMed, setembro, 2017.

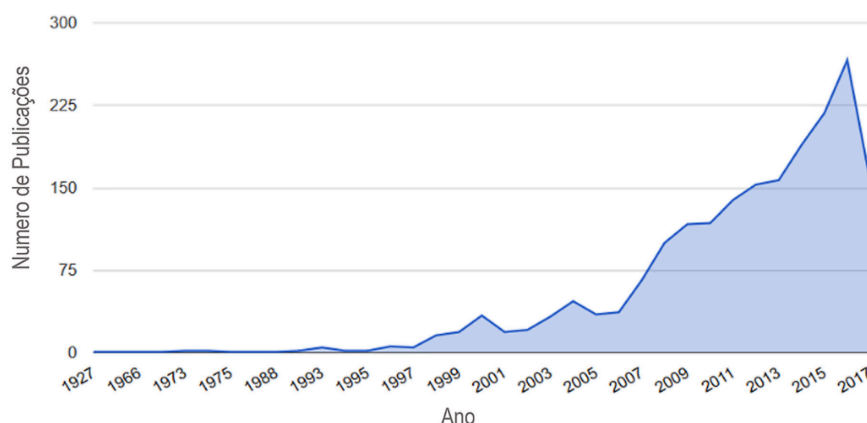
O CONHECIMENTO TECNOLÓGICO

Diante dos mais de 100 milhões de patentes existentes no banco de dados do EPO (EUROPEAN PATENT OFFICE, 2017), onde cada patente disponibiliza outros milhares de dados científicos e tecnológicos, é premente a identificação e segregação das patentes alusivas à área da saúde, especificamente as correspondentes à ameaça tríplice (dengue, zika e chicungunha), merece atenção para a efetivação da pesquisa translacional para melhor qualidade de vida da humanidade.

A pesquisa translacional proporciona a continuidade do trabalho do pesquisador do laboratório, da pesquisa clínica com mais eficiência, eficácia e agilidade. Nesse contexto, oferecer a tradução dos novos conhecimentos, mecanismos e técnicas geradas como novas possibilidades de prevenção, diagnóstico e tratamento das doenças. Assim como, no século 19, Luis Pasteur influenciou técnicas antissépticas na microbiologia até os dias de hoje (ENCYCLOPEDIA BRITANNICA, 2017), é mister que as pesquisas do século 21 influenciem novas estratégias para atenção, promoção e cuidados de saúde mundial.

Logo, foram identificadas 1.975 patentes alusivas à tríplice ameaça na base EPO. Destas, no ano 1927 houve somente duas, no ano de 2016 24.729 e em agosto de 2017 foram 22.647. Cabe destacar que a intensidade de patenteamento aumentou no ano de 2005 em diante, o que se alinha ao incremento das publicações científicas. Após intensa publicação científica, seguiu-se a progressividade de conhecimento tecnológico expressado pelas patentes (gráfico 2).

Gráfico 2 – Número de patentes sobre dengue, zika e chicungunha na base EPO



Fonte: Extraído pelos autores na base EPO usando P2N, agosto 2017.

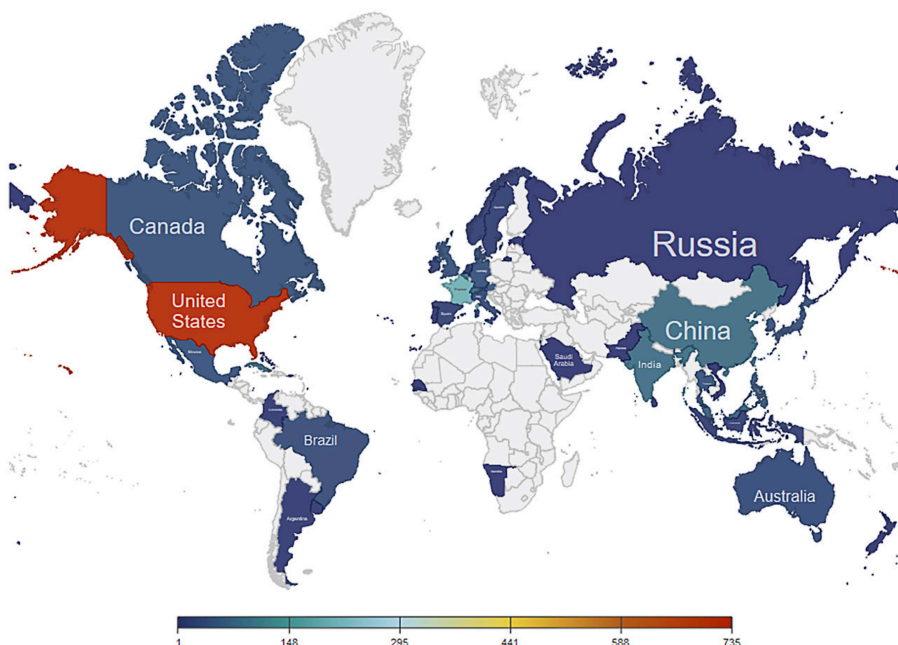
Do número de patentes depositadas mundialmente, nota-se que 258 estão em francês, 03 em alemão, 1465 em inglês e 179 em outros idiomas. Na figura 7, observa-se a distribuição das patentes por país requerente. Os EUA com 735, França 200, China 53, Índia 54, Reino Unido 18, Tailândia 17, Canadá com 16, Alemanha 15, Brasil com 13, Austrália 10, Itália 9, Espanha 5, Irlanda 5, Suécia 3, Noruega 3, Indonésia 3, Argentina 2, Uruguai 2, Colômbia 2, Siri Lanka 2, Portugal 1, Arábia Saudita 1, Senegal 1, Namíbia 1, Paquistão 1, Nova Zelândia 1, Vietnam 1, Nova Zelândia 1.

É possível observar as parcerias existentes para a investigação e consequente construção tecnológica para o depósito final da patente. As redes estabelecidas pelas empresas e/ou universidades estão dispostas na figura 8. Dada o imenso conglomerado existente e respectivas redes, foi realizado um zoom dentre os vários clusters. Um dos maiores, na parte central, foi destacado, mostrando o US Government Health Human Service, como um dos maiores depositantes e suas respectivas redes de interação para construção da patente.

No mesmo sentido, nota-se na figura 9 as redes dos cientistas que trabalharam para a descoberta e respectivo patenteamento da tecnologia existente. O cientista Guirola Cruz Osmany é um, dentre os inúmeros no mundo, que possui redes interativas para colaborar no desenvolvimento tecnológico em dengue, zika e chicungunha.

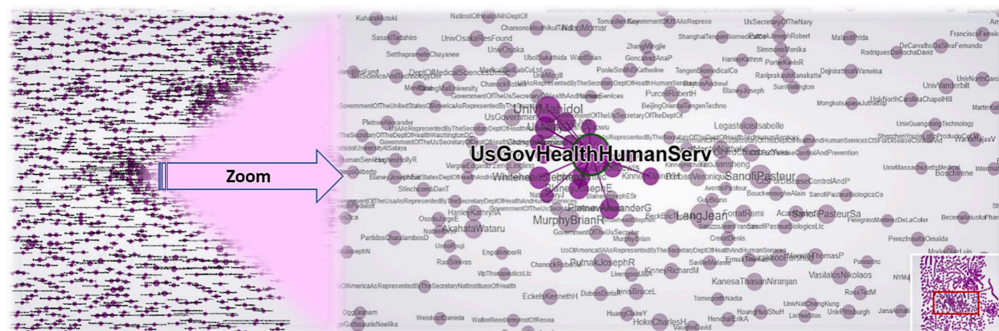
No que tange aos tipos de tecnologias patenteadas para dengue, zika e chicungunha, a maioria é para a classificação internacional A61K e suas derivações, conforme a *Cooperative Patent Classification* (CPC Scheme - A61K PREPARATIONS FOR MEDICAL, DENTAL, OR TOILET PURPOSES, 2017). Esta classificação aponta para tecnologias de preparações farmacêuticas, sejam compostos, formulações, processos. Cabe ressaltar que determinada tecnologia se correlaciona com outras aplicações, como pode ser visto na rede de classificações da figura 10.

Figura 7 – Países com patentes requeridas para dengue, zika e chicungunha



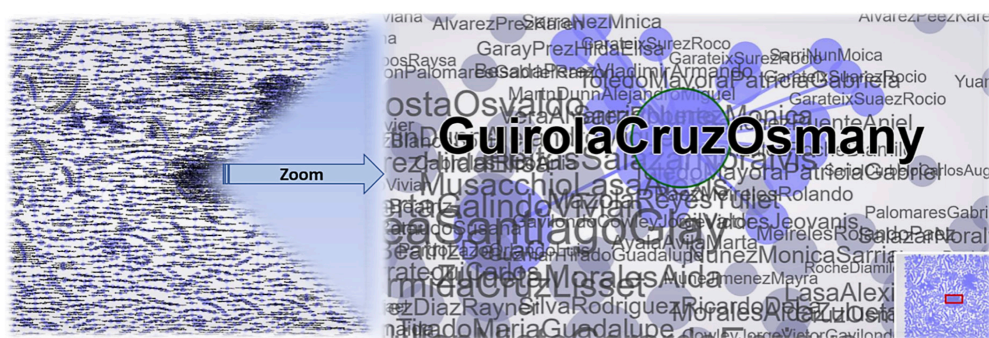
Fonte: Base EPO extraída pelos autores pelo P2N, agosto 2017.

Figura 8 – Rede dos detentores de patentes em dengue, zika e chikungunya



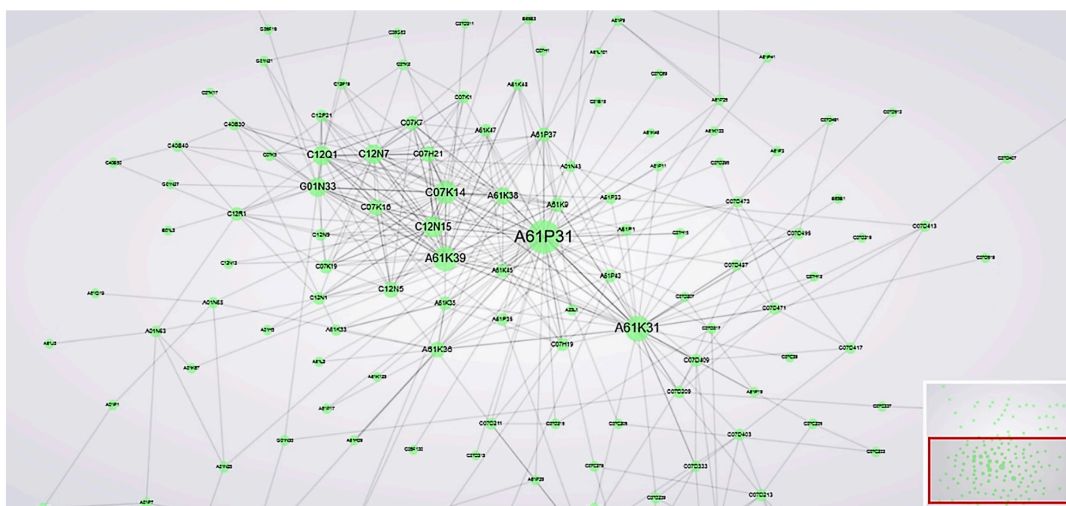
Fonte: Base EPO extraída pelos autores pelo P2N, agosto 2017.

Figura 9 – Rede de cientistas participantes nas patentes de dengue, zika e chikungunya



Fonte: Base EPO extraída pelos autores pelo P2N, agosto 2017.

Figura 10 – Classificações das tecnologias das patentes em dengue, zika e chikungunya



Fonte: Base EPO extraída pelos autores pelo P2N, agosto 2017.

Diversas outras informações essenciais podem ser obtidas, correlacionando os dados tecnológicos expressos nas patentes, como o “mix” de redes existentes entre a tecnologia depositada em país “A” e outra em país “B”, ou ainda as redes de inventores X empresa X país de origem. Estas informações, bem como as “famílias de patentes” correlacionadas as “patentes mãe”, podem explicar, ou auxiliar no entendimento de estratégias das empresas para consolidação de seus produtos em países x, y ou z.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O século 21 trouxe novos desafios e oportunidades em virtude do crescente volume de novos dados adicionados à Web todos os dias. A situação não é diferente para o desenvolvimento científico e tecnológico, especialmente no campo da saúde. Assim, é importante desenvolver rapidamente novas metodologias para identificação, extração e processamento de dados para obter informações essenciais. Portanto, a mineração de grandes dados relacionados à saúde é uma questão urgente e emergente, pois espera-se que eleja maior agilidade nos processos de tomada de decisão. Uma possibilidade de assistência às organizações neste processo é fornecida pela disponibilidade de ferramentas como softwares para auxiliar na extração e tratamentos de *Big Data* para favorecer a identificação da informação essencial.

O “tratamento” (gerenciamento de conhecimento) de *Big Data* contido nos documentos das organizações configura-se como importante fonte de dados para a inovação, auxiliando na tomada de decisão para o desenvolvimento científico e tecnológico. Assim, as ferramentas para mineração e processamento de dados para obter informações são essenciais para os tomadores de decisão.

A tríplice ameaça é uma realidade e está comprovada a importância e relevância para a agenda mundial, no que se evidenciou com o aumento exponencial de artigos científicos e de tecnologias depositadas em patentes na última década.

Os dados mostram que os EUA continuam líder na área científica e tecnológica, ainda que seja numa área negligenciada. Países emergentes como o Brasil, Índia e China têm-se mantido preocupados com esta área, o que se comprova pelos números de artigos científicos, patentes e colaborações em rede de autores e empresas/universidades.

Oportunidades para inovar em todas as instâncias poderão ser determinadas nas tecnologias identificadas e disponíveis na base do EPO e, ainda, com vasta literatura científica e tecnológica. Com o fim do prazo patentário, inovações incrementais ou outras formas poderão ser avançadas, ou ainda, com o conhecimento disponível, novos passos poderão ser encurtados com o olhar da translacionalidade para o bem da humanidade.

Cabe destacar que trabalhos futuros podem ser desenvolvidos, a fim de verificar os fatores econômicos e políticos à luz do conhecimento científico e tecnológico existente. Eles podem interferir diretamente na atratividade de determinada pesquisa básica, aplicada, testes clínicos e, conseqüentemente na tecnologia depositada pelas empresas e/ou universidades.

REFERÊNCIAS

- ALEIXO, J. A.; DUARTE, P. Big Data OPPORTUNITIES IN HEALTHCARE. HOW CAN MEDICAL AFFAIRS CONTRIBUTE? *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, v. 7, p. 230-236, 2015.
- ANTUNES, M. N. et al. Monitoramento de informação em mídias sociais: o e-Monitor dengue. *Transinformação*, v. 26, n. 1, p. 9-18, 2014.
- ATTAR, N. ZIKA virus circulates in new regions. *Nature Reviews Microbiology*, v. 14, n. 2, p. 62, 2016.
- BEZERRA, J. M. T. et al. Aedes (Stegomyia) albopictus' dynamics influenced by spatiotemporal characteristics in a Brazilian dengue-endemic risk city. *Acta Tropica*, v. 164, p. 431-437, 2016.
- BRUYÈRE, S.; SOLER, R.; QUONIAM, L. Popularité et implantation des solutions de Web Analytics comportementales en milieu francophone - eJournal of Digital Enterprise. *eJournal of Digital Enterprise*, n. 26, 2010.

- CDC. CDC - Centers for Disease Control and Prevention. USA. gov. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/dengue/>>. Acesso em: 13 jun. 2017.
- CHEN, H.; CHIANG, R. H. L.; STOREY, V. C. Business Intelligence and Analytics: From Big Data to Big Impact. *Business Intelligence Research*, v. 36, n. 4, p. 1165-1188, 2012.
- CHOUMET, V.; DESPRÈS, P. Dengue and other flavivirus infections. *Revue Scientifique Et Technique (International Office of Epizootics)*, v. 34, n. 2, p. 473-478, 467-472, 2015.
- COSTA, L. S.; GADELHA, C. A. G.; MALDONADO, J. A perspectiva territorial da inovação em saúde: a necessidade de um novo enfoque. *Revista de Saúde Pública*, n. ahead, p. 0-0, 2012.
- CPC Scheme - A61K PREPARATIONS FOR MEDICAL, DENTAL, OR TOILET PURPOSES. Disponível em: <<https://www.uspto.gov/web/patents/classification/cpc/html/cpc-A61K.html>>. Acesso em: 4 set. 2017.
- DE ARAÚJO, T. V. B. et al. Association between zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *The Lancet Infectious Diseases*, 2016.
- ENCYCLOPEDIA BRITANNICA. Louis Pasteur | Biography, Inventions, Achievements, & Facts. Disponível em: <<https://www.britannica.com/biography/Louis-Pasteur>>. Acesso em: 4 set. 2017.
- EUROPEAN PATENT OFFICE. Espacenet: patent database with over 100 million documents. Disponível em: <<https://www.epo.org/searching-for-patents/technical/espacenet.html#tab-1>>. Acesso em: 4 set. 2017.
- FERGUSON, N. M. et al. Countering zika in Latin America. *Science*, 14 jul. 2016.
- GUZMAN, M. G. et al. Dengue: a continuing global threat. *Nature Reviews Microbiology*, v. 8, p. S7-S16, 2010.
- HARTZ, Z. From monitoring of performance to the performance of monitoring: new opportunities for evaluation in the management of Health Surveillance. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 18, n. 5, p. 1221-1222, 2013.
- HOBER, D. et al. La dengue : une maladie virale en pleine expansion. *Médecine et Maladies Infectieuses*, v. 25, n. 8-9, p. 888-895, 1995.
- HUBERMAN, B. A. Sociology of science: Big Data deserve a bigger audience. *Nature*.v. 482, n. 7385, p. 308-308, 2012.
- LAMBRECHTS, L.; SCOTT, T. W.; GUBLER, D. J. Consequences of the Expanding Global Distribution of Aedes albopictus for Dengue Virus Transmission. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 4, n. 5, p. e646, Maio 2010.
- LEAN, M. E. J. et al. Translational research. *BMJ*, v. 337, n. aug. 28 1, p. a863-a863, 2008.
- LENTE, H. VAN; RIP, A. Expectations in Technological Developments: an example of prospective structures to be filled in by agency. In: Disco C., Meulen van der, B.J.R. (Ed.). *Getting New Technologies Together. Studies in Making Sociotechnical Order*. Berlin: Nil/Cornelis Disco, Barend van der Meulen, 1998.
- LYNCH, C. Big Data: How do your data grow? *Nature*, v. 455, n. 7209, p. 28-29, print Setembro 2008a.
- _____. Big Data: How do your data grow? *Nature*, v. 455, n. 7209, p. 28-29, print Setembro 2008b.
- MAGALHÃES, J. L.; QUONIAM, L. Perception of the Information Value for Public Health: A Case Study for Neglected Diseases: Library and Information Science Book Chapter | IGI Global. In: Rethinkin the Conceptual Base for New Practical Applications in Information Value and Quality. [s.l.]: IGI Global, 2013. p. 345.
- _____.; _____. *Percepção do Valor da Informação por meio da Inteligência Competitiva 2.0 e do Big Data em Saúde in Análise da Informação para tomada de decisão : desafios e soluções*. Brasil: Editora Intersaberes, 2015. v. 1
- _____.; MARTINS, M. R. O.; HARTZ, Z. Big Data em Medicina Tropical: um panorama do conhecimento científico e tecnológico em malária no mundo e a contribuição de Portugal. *Anais Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Saúde Global e Doenças Tropicais*, v. 13, p. 47-58, 2015.
- _____. et al. Neglected Disease In Social Network? A Blueprint of Dengue In Twitter as a contribution of Information Science for Public Health. *International Journal of Management, IT and Engineering (IJMIE)*, v. 3, n. 10, p. 194-204, 2013.
- _____. et al. Competitive Intelligence in Health: An Analysis of the Big Data for Rescuing the Neglect of the Neglected Diseases on Last Century. *World Journal of Nutrition and Health*, v. 2, n. 3, p. 39-47, 2014.
- MARTINEZ-PULGARIN, D. F. et al. A bibliometric analysis of global zika research. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 29 jul. 2015.
- MDIC. INPI - INSTITUTO NACIONAL DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL. *Consulta à Base de Dados do INPI*. Disponível em: <<https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>>. Acesso em: 3 mar. 2017.
- MINELLI, M.; CHAMBERS, M.; DHIRAJ, A. *Big Data, Big Analytics*. EUA: John Wiley & Sons, Inc., 2013.
- MOHAMMED, A.; CHADEE, D. D. An evaluation of some Trinidadian plant extracts against larvae of Aedes aegypti mosquitoes. *Journal of the American Mosquito Control Association*, v. 23, n. 2, p. 172-176, jun. 2007.
- MOON, S.; BERMUDEZ, J.; 'T HOEN, E. Innovation and Access to Medicines for Neglected Populations: Could a Treaty Address a Broken Pharmaceutical R&D System? *PLoS Med*, v. 9, n. 5, p. e1001218, 2012.

- MOREL, C. M. et al. Co-authorship Network Analysis: A Powerful Tool for Strategic Planning of Research, Development and Capacity Building Programs on Neglected Diseases. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 3, n. 8, p. e501, 2009.
- MUSSO, D. Zika Virus Transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, v. 21, n. 10, p. 1887, 2015.
- NAKAYAMA, E.H. A biblioteca científica e o processo de busca de informação por pacientes. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, 2004.
- NAPOLI, C. et al. Estimated Imported Infections of Chikungunya and Dengue in Italy, 2008 to 2011. *Journal of Travel Medicine*, v. 19, n. 5, p. 294-297, 2012a.
- _____. et al. Estimated Imported Infections of Chikungunya and Dengue in Italy, 2008 to 2011. *Journal of Travel Medicine*, v. 19, n. 5, p. 294-297, out. 2012b.
- O'REILLY, T. What is Web 2.0: Design Patterns and Business Models for the Next Generation of Software. Rochester, NY: Social Science Research Network, 22 ago. 2007. Disponível em: <http://papers.ssrn.com/abstract=1008839 >. Acesso em: 18 jan. 2013.
- POSSAS, C. et al. Access to new technologies in multipatented vaccines: challenges for Brazil. *Nature Biotechnology*, v. 33, n. 6, p. 599-603, 2015.
- POWERS, A. M.; LOGUE, C. H. Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. *Journal of General Virology*, v. 88, n. 9, p. 2363-2377, 2007.
- QUONIAM, L.; LUCIEN, A. Intelligence compétitive 2.0 : organisation, innovation et territoire. France: Librairie Lavoisier, 2010a.
- _____; _____. *Intelligence compétitive 2.0 : organisation, innovation et territoire*. France: Librairie Lavoisier, 2010b.
- RACLOZ, V. et al. Surveillance of Dengue Fever Virus: A Review of Epidemiological Models and Early Warning Systems. *Plos Neglected Tropical Diseases*, v. 6, n. 5, 2012.
- REMME, J. H. F. et al. Strategic emphases for tropical diseases research: a TDR perspective. *Trends in Microbiology*, v. 10, n. 10, p. 435-440, 2002.
- SIKKA, V. et al. The emergence of zika virus as a global health security threat: A review and a consensus statement of the INDUSEM Joint working Group (JWG). *Journal of Global Infectious Diseases*, v. 8, n. 1, p. 3, 2016a.
- _____. et al. The emergence of zika virus as a global health security threat: A review and a consensus statement of the INDUSEM Joint working Group (JWG). *Journal of Global Infectious Diseases*, v. 8, n. 1, p. 3, 2016b.
- SOLOMON, T.; MALLEWA, M. Dengue and other emerging flaviviruses. *The Journal of Infection*, v. 42, n. 2, p. 104-115, 2001.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Sixty-first World Health Assembly. 2008. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/events/2008/wha61/en/index.html >. Acesso em: 18 jan. 2013
- _____. First WHO report on neglected tropical diseases. 2010. Disponível em: <http://www.who.int/neglected_diseases/2010report/en/ >. Acesso em: 21 jan. 2013.
- _____. *Bridging the know-do gap: meeting on knowledge translation in Global Health*. Switzerland: World Health Organization, 2006. 20p. Disponível em: <https://www.measureevaluation.org/resources/training/materials/high-impact-research-training-curricula/bridging-the-know-do-gap.pdf >. Acesso em: 11 abr. 2017.
- _____. *Scientific working group report on dengue*. Geneva: World Health Organization, 2006. 168p. Disponível em: <http://www.who.int/tdr/publications/tdr-research-publications/swg-report-dengue/en/index.html >. Acesso em: 12 jun. 2013.
- _____. *TDR performance assessment framework*. Geneva: World Health Organization, 2013. 40p. Disponível em: <http://www.who.int/tdr/publications/about-tdr/strategy/framework/en/>. Acesso em: 2 nov. 2014.
- WOOLF, S. H. The Meaning of Translational Research and Why It Matters. *JAMA*, v. 299, n. 2, p. 211-213, 9 jan. 2008.
- ZANLUCA, C. et al. First report of autochthonous transmission of zika virus in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 110, n. 4, p. 569-572, jun. 2015.

APÊNDICE B– AN OVERVIEW OF THE ANTIBIOTICS IN BRAZIL: A SOVEREIGNTY BEEN LOST OF THE AMOXICILLIN

<https://www.teknoscienze.com/chemistry-today/>



An overview of the antibiotics in Brazil: a sovereignty been lost of the amoxicillin

MARLEDE MENEZES⁽¹⁾, JORGE MAGALHAES^{*(1,2)}, ZULMIRA HARTZ⁽²⁾, NUBIA BOECHAT⁽³⁾, JORGE MENDONCA^(3,4)

⁽¹⁾ Farmanguinhos – FIOCRUZ. Centre for Technological Innovation – NIT Far. Professional Postgraduate Program in Management, Research and Development in Pharmaceutical Industry.

⁽²⁾ Global Health and Tropical Medicine, GHM, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, IHMT, Universidade Nova de Lisboa, UNL, Rua da Junqueira 100, 1349-008 Lisboa, Portugal.

⁽³⁾ Department of Synthesis in Drugs. Farmanguinhos - FIOCRUZ

⁽⁴⁾ Executive Board. Farmanguinhos/FIOCRUZ.

Corresponding author:

* jorge.magalhaes@far.fiocruz.br

KEY WORDS: *antibiotics, scientific and technological knowledge, amoxicillin, public health, pharmaceutical market*

ABSTRACT

The present study aimed to identify the indicators of scientific and technological trends for antibiotics in the world, with a parallel in Brazil, by analysing the market. The dependence on 100% of the importation of the antibiotics has been evidenced. The temporal analysis occurred in an average of 20 years in official databases in Brazil. The main results are the increase in imports of antibiotics. The amoxicillin is one of the most imported one. It ranks third among the ten pharmachemical imported in recent years. We can conclude that through almost 50 years, Brazil has lost its reasonable sovereignty in the production of antibiotics that it had in the 70's.

BACKGROUND

In the early twentieth century, infectious diseases were the leading causes of death worldwide. The average life expectancy was low, mainly because of high infant mortality from infections. In the mid-twentieth century, the introduction of antimicrobial agents and the advance in disease prevention through immunization contributed to the decline in the incidence rate of infectious diseases. This fact set up a different panorama from that presented at the beginning of the century⁴. Therefore, the discovery and innovation of antibiotics are considered one of the main achievements of humanity. Antibiotics significantly increase life expectancy and save millions of people from infections that were once fatal⁵⁻⁷

By the end of the 20th century, there were worrying trends in both developed and developing countries. New infectious agents have been recognized as a legionellosis. Despite a century of efforts in prevention and successful controls, infectious diseases remain a significant problem in global public health. They cause more than 13 million deaths annually¹.

Lower respiratory infections remained the deadliest communicable disease, causing 3.0 million deaths worldwide in 2016. The death rate from diarrheal diseases decreased by almost 1 million between 2000 and 2016, but still caused 1.4 million deaths in 2016. Similarly, the number of tuberculosis deaths decreased during the same

APÊNDICE C – AN EVALUATION OF PARTNERSHIP FOR PRODUCTIVE DEVELOPMENT IN BRAZIL HEALTHCARE

20

Chapter 2 Information System for Knowledge Management of the Technological Platforms in Brazil Healthcare

Jorge Lima Magalhaes

Oswaldo Cruz Foundation, Brazil & NOVA University of Lisbon, Portugal

Marlede Menezes

Oswaldo Cruz Foundation, Brazil

Zulmira Hartz

NOVA University of Lisboa, Portugal

Adelaide Antunes

National Institute of Industrial Property, Brazil & Federal University of Rio de Janeiro, Brazil

ABSTRACT

In the information era, great challenges in healthcare are now intensifying. Regarding challenges for public health, they are intensified not only in developing and less developed countries on account of parasitic diseases, but also for developed countries because of emerging and reemerging diseases. When these diseases are associated with chronic or acute diseases, they intensify causing a serious public health problem as drugs resistance, neglected disease, and those that perpetuate poverty. Thus, it is important to find out new tools for management information. In health area, the financial turnover in the world was US\$ 1 trillion dollars only in medicines sector. In Brazil, about US\$ 40 billion. Even in times of crisis, this is a sector with constantly expanding business whether by incorporating new technologies, new players in research and development, as well as adjustments to public health policies, regulatory issues, and global outbreaks of disease. These facts lead to constant adjustments of business in companies, universities, and government actions. This statement is aligned in the knowledge-based strategy advocated by Etzkowitz. In 2017, three lists of new strategic products for the Brazilian health system had already been changed. Using new intelligence systems, the government adopted new strategic business partnerships and were conceived in 2017 (others replaced) with budgets of more than 6 billion

DOI: 10.4018/978-1-5225-6225-2.ch002

Copyright © 2019, IGI Global. Copying or distributing in print or electronic forms without written permission of IGI Global is prohibited.

APÊNDICE D – CURRENT PERSPECTIVES ON HEALTH INNOVATION FOR TUBERCULOSIS TREATMENT

CURRENT PERSPECTIVES ON HEALTH INNOVATION FOR TUBERCULOSIS TREATMENT

MSc candidate Marlede Souza Menezes^{1,3}, Prof. Dr. Jorge Magalhães^{2,3}

¹ Fellowship Master in Management, Research and Development in Pharmaceutical Industry at Farmanguinhos/FIOCRUZ.

² Research in Public Health, Coordinator in Master's Program in Management, Research and Development in Pharmaceutical Industry at Farmanguinhos/FIOCRUZ.

³ Research Group on Knowledge Management and Prospecting in Health – NIT-FAR.

Introduction

Tuberculosis (TB) is the world's deadliest infectious disease, responsible for 1.8 million of deaths each year and a top ten causes of death worldwide. World TB Report 2016 (1) estimated that 10.4 million people became sick with TB. Of these, 580,000 cases were drug-resistant. An estimated 9.7% of cases of MDR tuberculosis were extensively drug resistant (XDR-TB) (2). Today's prevailing TB drugs, developed half a century ago, are not enough to eradicate this disease. Two new tuberculosis drugs have been licensed after almost 50 years of no tuberculosis drugs being registered (3). TB therapy lasts from six months to longer than two years. In order to end the TB epidemic, patients will need better options than long and toxic medicines. TB is the leading global cause of death from a single infectious disease, accelerated by the HIV epidemic and appearance of multi-drug resistance (MDR-TB). The treatment prevented 49 million deaths globally between 2000 and 2015 (1), but important diagnostic and treatment gaps persist. Global progress depends on significant advances in TB prevention and care. Moreover, the regimen is not always well-tolerated, taken, well-absorbed and the regimen can give side effects and worse adverse events like liver toxicity. Problems with compliance, sub-optimal drug levels and tolerability can lead to resistance. More selective, better-tolerated and shorter drug regimens are needed to eliminate TB more quickly and efficiently

Objective & Method

In view of the presented scenario, drug resistant TB is on the rise, so new drugs are urgently needed. The study presents the analysis and synthesis of patent documents on TB treatment of people who contracted TB worldwide. Patent documents were recovered through the Orbit Intelligence® system of the French-American company Questel®, where research strategies were developed and tested. Orbit covers publications from 87 national offices and 6 regional offices (EPO, WIPO, OAPI, ARIPO, EAPO and CGC). Research strategy was TUBERCULOS+ AND (TRACH+ OR BRONCH+ OR PULMONAR+ OR ALVEOL+ OR PLEURA+ OR BREATH+ OR RESPIRA+) and (TUBERCULOS+ AND (TRACH+ OR BRONCH+ OR PULMONAR+ OR ALVEOL+ OR PLEURA+ OR BREATH+ OR RESPIRA+)/TI/AB/IW AND (A61K OR A61P)/IPC. The present study was carried out in three stages: search and retrieval of patent documents about TB, treatment and analysis of data and conclusion. The main objective of this study was clarifying and characterize how innovation is placed on TB treatment.

Results & Discussion

- Orbit research showed that between 1997 and 2016 there was an **increase in the number of patents (Figure 1)**.
- IPC class: **most patents are classified as A61K** (preparations for medical, dental, or toilet purposes), which means there is an interest on TB treatment (Figure 2).
- Assignee: This fact above is confirmed by evaluating distribution (without filtering by IPC subclass) of assignee, **where most of companies are Big Pharmas (Figure 3)**.
- Countries: **main titular nations hold 69% of the patents**. First place belongs to the **US representing 41%** of the total documents recovered. **China**, which occupies the second position, **represent 28%** of the total sample (Figure 4).
- Evaluating by IPC Class, both countries still occupy same position on ranking.
- China is facing high prevalence rates of drug-resistant TB and MDR-TB, occupying the second highest caseload of multidrug-resistant tuberculosis in the world, what perfectly explain its interest of innovation on TB treatment.
- On the other hand, other nations with the high number of cases of the disease, such as **Brazil**, **account less than 1% of these patents (Figure 5)**.



Figure 1 – Distribution of search results by years

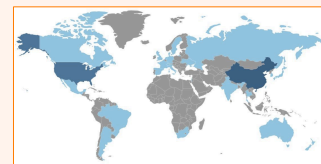


Figure 4 – Distribution of search results by years (without IPC subclass filter)

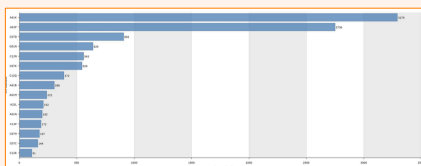


Figure 2 – Distribution of search results by IPC subclass

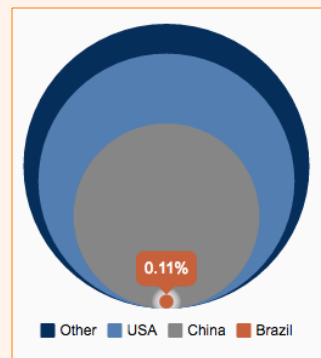


Figure 5 – Distribution of search results by Country (with IPC subclass filter A61K)

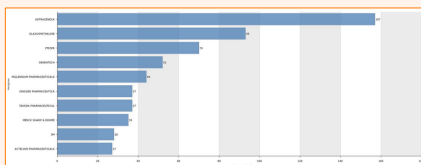


Figure 3 – Distribution of search results by Assignee (Without IPC class filter)

Conclusion

According to described scenario, innovation related to tuberculosis drug therapy is primordial to offer a better treatment, essentially due to less adverse effects. The metric of innovation adopted, number of patents, can represent a good mensuration of innovation. Orbit data shows a representative interest of Big Pharmas in developing alternatives. It can also be concluded that US and China represents major countries interested on TB treatment alternatives.

Acknowledgements

References

- (1) WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2016. 2016.
(2) ANDERSON L., DEAN A, FALCON D, et al. Global tuberculosis report 2015. 20th edition. Geneva: World Health Organization, 2015
(3) DHEDA, K. et al. Tuberculosis. The Lancet, Volume 387, Issue 10024, 1211 - 1226