

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Paula Teixeira Pinto Ferreira Neto

Panorama de desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de doenças negligenciadas com ênfase na tuberculose: desafios e oportunidades para o SUS

Rio de Janeiro

2022

Paula Teixeira Pinto Ferreira Neto

Panorama de desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de doenças negligenciadas com ênfase na tuberculose: desafios e oportunidades para o SUS

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde Pública. Área de Concentração: Políticas, Planejamento, Gestão e Cuidado em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. José Manuel Santos de Varge Maldonado.

Coorientador: Prof. Dr. Marco Antonio Vargas.

Rio de Janeiro

2022

Título do trabalho em inglês: Overview of the development of new drugs for the treatment of neglected diseases with emphasis on tuberculosis: challenges and opportunities for SUS.

F383p Ferreira Neto, Paula Teixeira Pinto.
Panorama de desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de doenças negligenciadas com ênfase na tuberculose: desafios e oportunidades para o SUS / Paula Teixeira Pinto Ferreira Neto. -- 2022.
231 f. : il.

Orientador: José Manuel Santos de Varge Maldonado.
Coorientador: Marco Antonio Vargas.
Tese (Doutorado em Saúde Pública), Rio de Janeiro, 2022.
Bibliografia: f. 194-231.

1. Doenças Negligenciadas. 2. Desenvolvimento de Medicamentos. 3. Bibliometria. 4. Patente. 5. Sistema Único de Saúde. I. Título.

CDD 614

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Rede de Bibliotecas da Fiocruz com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecário responsável pela elaboração da ficha catalográfica: Glauce de Oliveira Pereira - CRB-7-5642
Biblioteca de Saúde Pública

Paula Teixeira Pinto Ferreira Neto

Panorama de desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de doenças negligenciadas com ênfase na tuberculose: desafios e oportunidades para o SUS

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde Pública. Área de Concentração: Políticas, Planejamento, Gestão e Cuidado em Saúde.

Aprovada em: 11 de outubro de 2022.

Banca Examinadora

Prof.^a Dra. Fabricia Pires Pimenta
Fundação Oswaldo Cruz - Instituto Carlos Chagas

Prof.^a Dra. Flávia Marinho Santanna
Fundação Oswaldo Cruz - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Prof.^a Dra. Martha Maria de Oliveira
Fundação Oswaldo Cruz - Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde

Prof. Dr. Carlos Augusto Grabois Gadelha
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca

Prof. Dr. Marco Antonio Vargas (Coorientador)
Universidade Federal Fluminense

Prof. Dr. José Manuel Santos de Varge Maldonado (Orientador)
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca

Rio de Janeiro

2022

Ao meu filho, Benjamim, minha maior motivação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus orientadores, Professores José Maldonado e Marco Vargas, pela disponibilidade, apoio e orientação, mas principalmente pela confiança. Apoiadores de todas as minhas ideias, cada "sim" recebido me impulsionou e me fez acreditar que eu era capaz.

Ao meu chefe e colega, Robert Campbell, pela liberação para aulas e para escrita de tese, sempre de forma muito solidária.

Às minhas amigas de trabalho e de vida, Camila Rocha, Patricia Helena e Tais Rubia pelas entusiasmadas discussões sobre o objeto de estudo e pela compreensão e cobertura nas minhas ausências. Vocês foram fundamentais na construção desta tese.

Às brilhantes pesquisadoras Dra Fabricia Pimenta, por tanto conhecimento compartilhado e por ver em mim somente potencial, mesmo conhecendo as minhas limitações; Dra Carla Tellis pela amizade, disponibilidade e todas as contribuições valiosas, sem as quais não teria sido possível inserir a biodiversidade nesse estudo; e Dra Vanessa Gama por compartilhar seus valiosos conhecimentos em síntese orgânica.

À minha família, em especial a minha irmãzinha Priscilla, pelas contribuições nos meus *abstracts*, e aos meus tios Oscar e Vânia, por me acolherem no dia da minha qualificação.

Aos meus colegas de turma, que mesmo a pandemia tendo nos roubado as trocas presenciais, por dividirem as incertezas e angústias dessa caminhada.

À Fundação Oswaldo Cruz, por todas as oportunidades que me foram dadas de estudar, pesquisar e contribuir para a saúde pública em um ambiente científico, humano e livre.

À Escola Nacional de Saúde Pública, todo seu corpo docente, coordenadores e secretaria acadêmica, em especial ao Eduardo pelos esclarecimentos, sempre muito gentil, rápido e assertivo tornando o processo mais leve.

Aos colegas e pesquisadores do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI), minha unidade de lotação, por todas as respostas nos momentos de dúvida, eu não conseguiria listar todos os nomes aqui.

Ao Daniel, que ingressou no último ano da jornada, por me fazer sonhar com vôos muito mais altos, que eu sequer havia imaginado.

A todos vocês, minha eterna gratidão e afeto.

Leave no one behind.
(ONU, 2022)

RESUMO

Doenças negligenciadas persistem como problema de saúde pública e a eliminação de muitas dessas doenças não será possível sem novos medicamentos. O objetivo foi analisar o atual panorama de desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de doenças negligenciadas, com ênfase na tuberculose, identificando os desafios e as oportunidades para o SUS. Por meio de análises bibliométricas identificou-se os estudos de descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas presentes na produção científica global. Através de um estudo de caso analisou-se o tratamento farmacológico disponível para tuberculose sensível no Brasil, suas fragilidades e as perspectivas de incorporação de novos medicamentos. Utilizando patentes como fonte de informação, novos produtos patenteados no mundo para o tratamento da tuberculose resistente foram investigados. Os atuais esforços em pesquisa, traduzidos em publicações científicas, apontam um aumento na geração de conhecimento no campo de desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas nas últimas décadas, inclusive de derivados de plantas medicinais. A maior parte das pesquisas são desenvolvidas por instituições de pesquisa e universidades públicas, com financiamento de agências governamentais. Quanto ao tratamento da tuberculose sensível preconizado, observa-se uma taxa de cura e de abandono aquém do esperado. Novas opções para o tratamento da doença estão sendo avaliadas em ensaios clínicos, que se encontram em diferentes estágios de desenvolvimento, e estão sendo desenvolvidos por instituições estrangeiras. Opções terapêuticas em desenvolvimento para forma resistente da tuberculose, recentemente patenteadas no mundo, sugerem que a utilização de patentes como fonte de informação, em combinação com o uso de softwares e técnicas de mineração de dados, pode otimizar o desenvolvimento de novos medicamentos. Diante do cenário estudado, é precípuo o fortalecimento da capacidade de pesquisa em saúde do país, incluindo a definição de prioridades, aumento do financiamento, criação de um ambiente regulatório favorável e desenvolvimento das capacidades tecnológicas. Melhorar a capacidade de pesquisa, produtiva e inovativa dos países onde essas doenças são prevalentes parece ser o caminho para solução efetiva e sustentável.

Palavras-chave: doenças negligenciadas; desenvolvimento de medicamentos; bibliometria; patente; Sistema único de saúde.

ABSTRACT

Neglected diseases persist as a public health problem and eliminating many of these diseases will not be possible without new drugs. The objective was to analyze the current scenario for developing new drugs for treating neglected diseases, emphasizing tuberculosis, and identifying challenges and opportunities for the SUS. Through bibliometric analysis, studies of the discovery and development of new drugs for neglected diseases present in global scientific production were identified. A case study analyzed the pharmacological treatment available for sensitive tuberculosis in Brazil, its weaknesses and the prospects for incorporating new drugs. New products patented worldwide for treating resistant tuberculosis were investigated using patents as a source of information. Current research efforts, translated into scientific publications, point to an increase in the generation of knowledge in developing new drugs for neglected diseases in recent decades, including those derived from medicinal plants. Most research is carried out by research institutions and public universities, with funding from government agencies. As for the recommended treatment of sensitive tuberculosis, there is a lower-than-expected cure rate and dropout rate. New options for treating the disease are being evaluated in clinical trials, which are in different stages of development, and developed by foreign institutions. Therapeutic options under development for the resistant form of tuberculosis, recently patented in the world, suggest that the use of patents as a source of information, in combination with the use of software and data mining techniques, can optimize the development of new drugs. Given the scenario studied, it is essential to strengthen the country's health research capacity, including setting priorities, increasing funding, creating a favorable regulatory environment, and developing technological capabilities. Improving the research, productive and innovative capacity of countries where these diseases are prevalent seems to be the way to an effective and sustainable solution.

Keywords: neglected diseases; drug development; bibliometrics; patent; Unified health system.

LISTA DA ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Doenças negligenciadas segundo a Organização Mundial da Saúde.....	30
Figura 2 -	Abordagens estratégicas de incentivo à descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas	35
Figura 3 -	Método de trabalho	54
Figura 4 -	Fluxo metodológico para identificação de novas tecnologias desenvolvidas para o tratamento da tuberculose	62
Figura 5 -	Fluxo metodológico para identificação de derivados de plantas medicinais com evidência de eficácia <i>in vitro</i> contra cepas resistentes de <i>M. tuberculosis</i>	64
Figura 6 -	Evolução global das publicações sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas (2010-2020)	67
Figura 7 -	Principais países que contribuíram com a produção científica sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas (2010-2020)	68
Figura 8 -	Principais instituições que contribuíram na produção científica sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas (2010-2020)	69
Figura 9 -	Principais patrocinadores das pesquisas publicadas sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas (2010-2020)	70
Figura 10 -	Principais periódicos utilizados para veiculação da produção de conhecimento sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas (2010-2020)	71
Figura 11 -	Doenças negligenciadas com maior índice de aparição na produção científica sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas (2010-2020)	72
Figura 12 -	Medicamentos e/ou moléculas promissoras em desenvolvimento para doenças negligenciadas na publicação analisada (2010-2020)	75
Figura 13 -	Evolução das publicações sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas envolvendo autores de instituições brasileiras (2010-2020)	79

Figura 14 - Principais instituições brasileiras que contribuíram na produção científica sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas (2010-2020)	79
Figura 15 - Principais patrocinadores da produção científica brasileira sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas (2010-2020)	80
Figura 16 - Doenças negligenciadas com maior índice de aparição na produção científica brasileira sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas (2010-2020)	81
Figura 17 - Evolução global das publicações sobre o desenvolvimento de novos derivados de plantas medicinais (2000-2020)	82
Figura 18 - Principais países que contribuíram com a produção científica sobre o desenvolvimento de novos derivados de plantas medicinais (2000-2021).	83
Figura 19 - Principais instituições que contribuíram na produção científica sobre o desenvolvimento de novos derivados de plantas medicinais para doenças negligenciadas (2000-2021)	85
Figura 20 - Principais patrocinadores das pesquisas publicadas sobre o desenvolvimento de novos derivados de plantas medicinais para doenças negligenciadas (2000-2021)	86
Figura 21 - Principais periódicos utilizados para veiculação da produção de conhecimento sobre novos derivados de plantas medicinais para doenças negligenciadas (2000-2021)	86
Figura 22 - Evolução temporal das publicações científicas sobre o desenvolvimento de novos derivados de plantas medicinais com autores da Fiocruz (2000-2020)	87
Figura 23 - Doenças negligenciadas com maior índice de aparição na produção científica da Fiocruz sobre o desenvolvimento de novos derivados de plantas medicinais (2000-2021)	88
Figura 24 - Principais periódicos utilizados para publicação dos estudos da Fiocruz sobre novos derivados de plantas medicinais em desenvolvimento para doenças negligenciadas (2000-2021)	89

Figura 25 - Principais patrocinadores das pesquisas de desenvolvimento de novos derivados de plantas medicinais para doenças negligenciadas com participação da Fiocruz (2000-2021)	89
Figura 26 - Coeficiente de incidência de tuberculose, por 100.000 habitantes, no Brasil referente ao período de 2012 a 2021	110
Figura 27 - Coeficiente de mortalidade de tuberculose, por 100 mil habitantes, no Brasil referente ao período de 2011 a 2020	111
Figura 28 - Encerramento do tratamento dos casos novos de tuberculose no Brasil, por região, no ano de 2020	112
Figura 29 - Distribuição geográfica dos produtores globais de IFA dos medicamentos para tuberculose sensível	128
Figura 30 - Empresas produtores globais de IFA dos medicamentos para tuberculose sensível por <i>status</i> de fabricação	129
Figura 31 - Estudos clínicos com intervenção para tuberculose cadastrados no <i>ClinicalTrials.gov</i> , por tipo de intervenção, em maio de 2022	135
Figura 32 - <i>Status</i> dos ensaios clínicos com medicamentos para tuberculose cadastrados no <i>ClinicalTrials.gov</i> em maio de 2022	135
Figura 33 - Fase clínica dos ensaios em andamento com medicamentos para tuberculose cadastrados no <i>ClinicalTrials.gov</i> em maio de 2022	136
Figura 34 - Situação de encerramento do tratamento dos casos de tuberculose resistente no Brasil em 2019	151
Figura 35 - Principais países de depósito das patentes de novas tecnologias desenvolvidas para o tratamento da tuberculose	153
Figura 36 - Estruturas químicas dos 13 fitofármacos com atividade contra <i>M. tuberculosis</i> encontrados nos documentos de patentes identificados.....	177

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Ocorrência, mortalidade, carga da doença expressa em DALYs e as principais regiões do mundo afetadas pelas principais doenças negligenciadas	38
Quadro 2 -	Ocorrência e mortalidade das doenças negligenciadas prioritárias da OMS no Brasil	43
Quadro 3 -	Doenças negligenciadas sujeitas a Notificação Compulsória no Brasil.	48
Quadro 4 -	Principais políticas voltadas ao desenvolvimento científico, fortalecimento da base produtiva da saúde e a inovação, por ordem cronológica	50
Quadro 5 -	Descritores selecionados e estratégia de busca utilizada	56
Quadro 6 -	Termos selecionados, descritores e sinônimos para estratégia de busca	58
Quadro 7 -	Fonte natural de obtenção, doença negligenciada e resultado observado nas publicações sobre novos derivados de plantas medicinais com participação de autores da Fiocruz (2000-2021)	90
Quadro 8 -	Estimativas de carga de tuberculose no mundo e por região em 2020 (taxa por 100.000 habitantes)	108
Quadro 9 -	Países com altas cargas de tuberculose na região das Américas em 2019	109
Quadro 10 -	Marcos na descoberta dos medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose sensível	114
Quadro 11 -	Esquemas básicos de tratamento da tuberculose sensível em adultos, adolescentes e crianças no SUS	117
Quadro 12 -	Principais fragilidades do tratamento da tuberculose sensível no SUS..	123
Quadro 13 -	Medicamentos para o tratamento da tuberculose sensível com registro vigente no Brasil em abril de 2022	124
Quadro 14 -	Aquisições do Ministério da Saúde de medicamentos para o tratamento da tuberculose sensível entre 2015 e 2021	130
Quadro 15 -	Preços dos medicamentos para tratamento da TB sensível, sem registro no Brasil, pela Global Drug Facility em outubro de 2021	133

Quadro 16 - Medicamentos e condições em teste nos ensaios em andamento no tratamento da tuberculose cadastrados no ClinicalTrials.gov em maio de 2022	137
Quadro 17 - Outros medicamentos e regimes promissores para tratamento da TB sensível	139
Quadro 18 - Instituições/organizações envolvidas pelos ensaios clínicos dos medicamentos inovadores em desenvolvimento para tratamento da tuberculose sensível.....	141
Quadro 19 - Principais países com os maiores números de casos e com maiores taxas de incidência de TB RR e TB MDR no mundo	150
Quadro 20 - Instituições detentoras das patentes de novas tecnologias para tuberculose por país/ escritório de proteção	155
Quadro 21 - Estruturas e grupos químicos das 37 novas tecnologias obtidas por síntese química identificadas nos documentos de patente	159
Quadro 22 - Instituições detentoras das patentes de novos produtos para tuberculose por país de proteção	171
Quadro 23 - Fitofármacos promissores para o tratamento da tuberculose	173
Quadro 24 - Doenças negligenciadas definidas pelo Ministério da Saúde como prioritárias para pesquisa nas últimas duas décadas no Brasil	182

LISTA DA ABREVIATURAS E SIGLAS

- ABC - Academia Brasileira de Ciências
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
- CDC - Centro de Controle e Prevenção de Doenças (sigla em inglês)
- CEIS - Complexo Econômico-Industrial da Saúde
- C&T – Ciência e Tecnologia
- CIM - Concentração Inibitória Mínima
- CMS - Comissão sobre Macroeconomia e Saúde
- CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
- CT&I - Ciência Tecnologia e Inovação
- DALYs* - Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (sigla em inglês)
- DECIT/SCTIE/MS - Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde
- DeCS - Descritores em Ciências da Saúde
- DND - Grupo de Trabalho de Drogas para Doenças Negligenciadas
- DNDi* - Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (sigla em inglês)
- DFC - Doses Fixas Combinadas
- DOTS - Tratamento Diretamente Observado de Curta duração (sigla em inglês)
- DTHA - Doenças de Transmissão Hídrica e Alimentar
- EPO - Escritório de Patente Europeu (sigla em inglês)
- ERK - Quinase Regulada Por Sinal Extracelular
- EUA - Estados Unidos da América
- FDA - *Food and Drug Administration*
- Fiocruz - Fundação Oswaldo Cruz
- FNDCT - Fundo Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- FURP - Fundação para o Remédio Popular
- HDT - Terapia Dirigida ao Hospedeiro (sigla em inglês)
- IFAs - Insumos Farmacêuticos Ativos
- IPC - Classificação Internacional de Patentes (sigla em inglês)
- LCR - Líquido Cefalorraquidiano

MAPK - Proteína Quinase Ativada por Mitogênio p38
M. tuberculosis - *Mycobacterium tuberculosis*
mtKASIII - *M. tuberculosis* β -cetoacil acil sintase III
MCTI - Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações
MSF - Médicos sem Fronteiras
NGBS - Núcleo de Gestão em Biodiversidade e Saúde
ONU - Organização das Nações Unidas
ODM - Objetivos de Desenvolvimento do Milênio
ODS - Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
OMS - Organização Mundial da Saúde
OPAS - Organização Pan Americana de Saúde
PCT - Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (sigla em inglês)
PD&I - Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação
PDPs - Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo
P&D - Pesquisa e Desenvolvimento
PITCE - Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior
PNCTIS - Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
PNPIC - Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
PNPMF - Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
PROCIS - Programa para o Desenvolvimento do CEIS e seu Comitê Gestor
SUS - Sistema Único de Saúde
TB - Tuberculose
TB DR - Tuberculose Drogarresistente a Medicamentos
TB MDR - Tuberculose Multirresistente a Medicamentos
TB pré-XDR - Tuberculose pré-Extensivamente Resistente a Medicamentos
TB RR - Tuberculose Resistente a Rifampicina
TB XDR - Tuberculose Extensivamente Resistente
TDR - Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais
WIPO - Organização Mundial da Propriedade Intelectual (sigla em inglês)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	OBJETIVOS	22
1.2	JUSTIFICATIVA	23
2	REFERENCIAL TEÓRICO	24
2.1	A DEFINIÇÃO DE DOENÇAS NEGLIGENCIADAS: ORIGEM E RELEVÂNCIA NO DESENHO E IMPLEMENTAÇÃO DE POLÍTICAS PÚBLICAS	24
2.2	DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS	32
2.3	O FARDAMENTO DAS DOENÇAS NEGLIGENCIADAS NO MUNDO E NO BRASIL.....	37
2.4	DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO, TECNOLÓGICO E INOVATIVO EM SAÚDE COMO CAMPO DE ATUAÇÃO DO SUS.....	48
3	METODOLOGIA	54
3.1	PRODUÇÃO CIENTÍFICA GLOBAL SOBRE DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS.....	55
3.2	TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA TUBERCULOSE SENSÍVEL NO BRASIL E A PERSPECTIVAS DE INCORPORAÇÃO DE NOVOS MEDICAMENTOS	60
3.3	USO DE PATENTES COMO FONTE DE INFORMAÇÃO PARA O DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS PARA AS DOENÇAS NEGLIGENCIADAS: O CASO DA TB RESISTENTE	61
3.4	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	64
4	PRODUÇÃO CIENTÍFICA GLOBAL SOBRE DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS	66
4.1	PRODUÇÃO CIENTÍFICA SOBRE DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS NO MUNDO E NO BRASIL	66
4.2	PRODUÇÃO CIENTÍFICA GLOBAL SOBRE DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS DERIVADOS DE PLANTAS MEDICINAIS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS	82
4.3	CONCLUSÃO PARCIAL	100

5	TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA TUBERCULOSE SENSÍVEL NO BRASIL E AS PERSPECTIVAS DE INCORPORAÇÃO DE NOVOS MEDICAMENTOS	105
5.1	A TUBERCULOSE NO MUNDO E NO BRASIL	107
5.2	BREVE HISTÓRICO	113
5.3	O TRATAMENTO ATUAL DA TUBERCULOSE SENSÍVEL NO SUS E SUAS FRAGILIDADES	115
5.4	DISPONIBILIDADE DE MEDICAMENTOS PARA TUBERCULOSE NO BRASIL	124
5.5	PERSPECTIVAS DE MELHORIAS: NOVOS PRODUTOS EM DESENVOLVIMENTO	133
5.6	CONCLUSÃO PARCIAL	146
6	USO DE PATENTES COMO FONTE DE INFORMAÇÃO PARA O DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS PARA TUBERCULOSE RESISTENTE	148
6.1	A TUBERCULOSE RESISTENTE NO MUNDO E NO BRASIL	149
6.2	NOVAS TECNOLOGIAS PATENTEADAS NO MUNDO PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE RESISTENTE	151
6.3	CONCLUSÃO PARCIAL	178
7	DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS: DESAFIOS E OPORTUNIDADES PARA O SUS	180
8	CONCLUSÃO FINAL	187
	REFERÊNCIAS	194

1. INTRODUÇÃO

O termo “doenças negligenciadas” tem sido utilizado como uma forma de categorizar as doenças que atingem desproporcionalmente as populações mais vulneráveis, apresentando diversas lacunas de diagnóstico e tratamento e cuja resolução exige amplos investimentos em pesquisa (WHO, 2017a; OLIVEIRA, 2018).

Doenças negligenciadas impõem graves consequências sociais e econômicas no mundo. Causam imenso sofrimento humano, incapacidade e morte, resultando não apenas em impacto financeiro nos custos dos cuidados de saúde, mas também causando efeitos debilitantes na saúde reduzindo a capacidade das pessoas de gerar renda e contribuir para o crescimento das economias (WHO, 2017a). Todavia, a despeito de sua relevância global têm sido historicamente ignoradas pela indústria farmacêutica (OLIVEIRA, 2018) e nunca foram encaradas como uma prioridade pelos formuladores de políticas (HOTEZ e PECOUL, 2010).

Persistentes problemas de saúde pública, a eliminação das epidemias de HIV/AIDS, tuberculose (TB), malária e outras doenças tropicais negligenciadas estão refletidos na Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável da Organização das Nações Unidas (ONU) entre os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS). A Agenda 2030 tem entre seus objetivos orientar esforços direcionados ao alcance do desenvolvimento sustentável, o que inclui assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos no planeta, em todas as idades (ODS 3) (ONU, 2015a).

Outras iniciativas globais relevantes para controle, eliminação e erradicação de doenças negligenciadas até 2020 incluem o Roteiro da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre doenças tropicais negligenciadas (WHO, 2012), voltado para 10 doenças e que se encontra em atualização para estabelecimento de novas metas além de 2021 a 2030 (WHO, 2019a) e a Declaração de Londres sobre doenças tropicais negligenciadas de 2012 (UNITING TO COMBAT NTDs, 2012). O avanço em pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos medicamentos está incluído entre as ações necessárias para o combate das doenças negligenciadas (UNITING TO COMBAT NTDs, 2012; ONU, 2015a).

Embora os esforços voltados para estimular a P&D de medicamentos para doenças negligenciadas tenham gerado progressos (HOTEZ e PECOUL, 2010; HERNANDEZ *et al.*, 2018), a lacuna entre a carga de doenças e o desenvolvimento de novos medicamentos para essas doenças persiste e, poucos novos agentes terapêuticos voltados para as doenças

negligenciadas, foram lançados nos últimos anos (WENG, CHEN e WANG, 2018; FERREIRA e ANDRICOPULO, 2019).

Entre 1975 e 1999, dentre as 1393 novas entidades químicas comercializadas apenas 16 (1%) eram para doenças tropicais e tuberculose (TROUILLER *et al.*, 2002). Uma análise sobre medicamentos e vacinas para doenças negligenciadas aprovadas entre 2000 e 2011, relatou que somente 37 (4%) dos 850 novos produtos terapêuticos registrados possuíam indicação para doenças negligenciadas. A maioria dos novos produtos eram versões adaptadas dos produtos existentes, sendo apenas quatro novas entidades químicas (três para malária, uma para diarreia), representando 1% das 336 novas moléculas aprovadas durante o período do estudo. Dos 148.445 ensaios clínicos registrados em 31 de dezembro de 2011, apenas 2016 (1%) eram para doenças negligenciadas (PEDRIQUE *et al.*, 2013). Entre 866 ensaios clínicos de medicamentos realizados no Brasil entre 2012 e 2015, 38 estudos (4%) tinham como foco doenças negligenciadas (SANTANA e LEITE, 2016).

Em uma análise mais recente, entre os 256 produtos terapêuticos que chegaram ao mercado de janeiro de 2012 a setembro de 2018 apenas 8 (3,1%) foram aprovados para o tratamento de doenças negligenciadas. Desses, dois novos medicamentos envolvem novas entidades químicas: bedaquilina, uma diarilquinolina usada como parte de uma terapia combinada para TB multirresistente, e tafenoquina, aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América (EUA) como uma cura radical para a malária por *Plasmodium vivax*, evitando a recaída da doença com uma dose única. Dentre os outros 6 produtos registrados para doenças negligenciadas entre 2012 e 2018, 3 trata-se de medicamentos reaproveitados e novas formulações. A miltefosina, uma alquilfosfocololina desenvolvida na década de 1980 para metástases cutâneas de câncer de mama foi reaproveitada para leishmaniose, o medicamento veterinário moxidectina foi aprovado pelo FDA para tratar a oncocercose (cegueira do rio) em pacientes maiores de 12 anos, e foi desenvolvido o benzonidazol pediátrico para tratar a doença de Chagas em crianças. Os 3 produtos restantes incluem a primeira vacina aprovada pelo FDA para a profilaxia do cólera e duas imunoglobulinas indicadas para pós-exposição da infecção pela raiva (FERREIRA e ANDRICOPULO, 2019).

Os números apresentados apontam para uma modesta melhora no desenvolvimento e registro de novas alternativas terapêuticas na última década. Contudo, destaca-se que das 6 novas entidades químicas aprovadas entre 2000 e 2018, quatro são indicadas para a malária, refletindo uma concentração dos esforços de P&D de medicamentos sobre esta doença (FERREIRA e ANDRICOPULO, 2019). Em contrapartida, para outras doenças negligenciadas,

os investimentos têm sido insuficientes (MORAN *et al.*, 2009a; HOTEZ e PECOUL, 2010). Esforços concentrados em uma determinada doença, a exemplo do que vem ocorrendo com a malária, não podem ser usados como mascaramento do abandono de outras, reafirmando-se assim a negligência.

E, embora exista tratamento para muitas das doenças negligenciadas, os medicamentos disponíveis têm uso limitado, seja devido a toxicidade, falta de eficácia, alto custo e/ou dificuldade de uso, que se constituem em entraves para o acesso a tratamentos para muitos pacientes (HOTEZ e PECOUL, 2010; KAISER *et al.*, 2015). Opções terapêuticas melhores, mais eficazes e seguras, disponíveis para uso oral, que possam ser usados em regimes simples de administração de medicamentos, de curta duração e acessíveis, precisam ser desenvolvidos (KAISER *et al.*, 2015).

No Brasil, compete ao Sistema Único de Saúde (SUS), ações de assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica, bem como a formulação da política de medicamentos, a participação na sua produção e o incremento do desenvolvimento científico e tecnológico e a inovação (BRASIL, 1988; BRASIL, 1990).

O tratamento das doenças negligenciadas, que atinge os brasileiros de todas as idades e em todos os estados brasileiros (MARTINS-MELO *et al.*, 2018), está vinculado a programas governamentais do SUS, que não somente adquire e distribui os medicamentos para os estados e municípios, como também é responsável pela produção de muitos deles, como ocorre no caso do tratamento da TB, hanseníase, leishmanioses, malária e doença de Chagas. O tratamento dos acidentes com animais peçonhentos, por exemplo, é realizado por meio de soros hiperimunes específicos produzidos por laboratórios oficiais do governo e distribuídos exclusivamente no âmbito do SUS (COSTA, 2018).

Outros exemplos da participação do SUS no desenvolvimento e produção de medicamentos para doenças negligenciadas incluem a vacina contra a febre amarela (BERTOLLI FILHO, 2002), doença incidente em regiões de florestas tropicais e países pobres (CHAN, 2016), e o antimalárico artesunato com mefloquina (LUIZA *et al.*, 2017), objeto de uma parceria para o desenvolvimento de produtos para doenças negligenciadas entre a Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (sigla em inglês, *DNDi*) com o laboratório público Farmanguinhos, da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

Contudo, a despeito de diversas iniciativas nacionais, os mesmos obstáculos persistem na assistência farmacêutica aos pacientes acometidos: as opções terapêuticas são limitadas quanto à eficácia ou devido à toxicidade, posologias e/ou tempo de tratamento que não favorecem a adesão, alto custo para aquisição de alguns medicamentos, outros possuem

administração restrita ao ambiente hospitalar, há limitação de fabricantes e vulnerabilidade no abastecimento, sendo, esta última já conhecida e não restrita a medicamentos para doenças negligenciadas.

Apesar da redução da carga de muitas dessas doenças no país, algumas como doença de Chagas, esquistossomose, leishmaniose visceral e dengue persistem causando incapacidade e morte prematura (MARTINS-MELO *et al.*, 2018). Para essas doenças, sem novos medicamentos não será possível alcançarmos a cura e erradicação no país.

Os medicamentos preconizados em 2020 para Doença de Chagas, por exemplo, doença que foi descoberta no Brasil em 1909 pelo médico e pesquisador Carlos Chagas (LIDANI *et al.*, 2019), possuem frequência de eventos adversos de aproximadamente 53% e 85%, com o uso de benzonidazol e nifurtimox respectivamente (BRASIL, 2018a). O tratamento da esquistossomose depende do anti-helmíntico praziquantel há décadas. Eficaz contra as principais formas da doença, não é considerado tóxico e geralmente causa efeitos colaterais leves e transitórios, todavia a administração em massa levou ao aparecimento de eficácia reduzida do medicamento, apontando para formas resistentes ao medicamento (VALE *et al.*, 2017). A anfotericina lipossomal, recomendada como melhor opção para leishmaniose visceral pelo perfil de eficácia, menor toxicidade e menor tempo de administração quando comparada a outras opções terapêuticas (ROMERO *et al.*, 2017), possui alto custo e é de uso injetável, exigindo internação hospitalar para o tratamento. E apesar dos esforços empreendidos com foco no desenvolvimento de medicamentos antivirais para dengue, até o momento não há nenhum agente eficaz para tratamento da doença (HERNANDEZ-MORALES e VAN LOOCK, 2018; LIM, 2019).

Embora o combate a doenças negligenciadas envolva questões geográficas, ambientais, econômicas e sociais (WENG, CHEN e WANG, 2018), a falta de medicamentos seguros, eficazes e acessíveis é apontado como um fator limitante para o alcance das metas estabelecidas globalmente. Novos produtos terapêuticos precisam urgentemente ser desenvolvidos para melhoria do controle da doença e alcance da eliminação (HOTEZ e PECOUL, 2010; HOTEZ *et al.*, 2016).

Contudo, o processo de desenvolvimento de novos medicamentos não é trivial: a inovação em medicamentos é resultado de processos de conhecimento e aprendizagem complexos e interativos entre diversos atores no âmbito do Sistema Nacional de Inovação em Saúde (ROCHA, 2019). Assim, cabe ao Estado, promover articulação entre Política de saúde com a Política industrial e Política de Ciência Tecnologia e Inovação (CT&I) (GADELHA e TEMPORÃO, 2018), propiciando um ambiente de inovação em medicamentos no Brasil que

favoreça as relações entre universidades, empresas públicas, privadas e outras partes interessadas, partilhando riscos econômicos, regulatórios e científicos (ROCHA, 2019), de forma alinhada às necessidades de saúde da população brasileira (BRASIL, 2001).

Face ao exposto, o presente estudo possui como questões norteadoras do seu processo de investigação: Qual o estágio atual da pesquisa voltada para descoberta de novos medicamentos para doenças negligenciadas no Brasil e no mundo? Quem são os principais atores institucionais atualmente envolvidos na P&D de novas terapias para doenças negligenciadas? E como o País pode avançar no desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas de interesse do SUS?

A pesquisa realizada foi organizada em formato de tese com oito capítulos. Os três primeiros capítulos compõem esta introdução, o referencial teórico e a metodologia adotada.

O quarto capítulo apresenta os estudos de descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de doenças negligenciadas presentes na produção científica global, quantificada e caracterizada por meio de duas análises bibliométricas: uma abrangente e outra específica para derivados da biodiversidade, dado que medicamentos naturais têm ganhado grande atenção por sua disponibilidade, custo-benefício e atividade contra várias enfermidades (ALENCAR *et al.*, 2016). Avaliações bibliométricas têm sido comumente utilizadas para revelar esforços de pesquisa (BAI; LI; HUANG; GUO, 2016). Em doenças infecciosas podem fornecer uma visão abrangente e precisa da produção científica ao longo do tempo e seu impacto futuro (CRUZ-CALDERÓN *et al.*, 2015; ESCOBEDO *et al.*, 2015, VERA-POLANIA *et al.*, 2015).

O quinto capítulo discorre sobre o tratamento farmacológico disponível para TB sensível no Brasil e a perspectivas de incorporação de novos medicamentos. A doença foi selecionada por ser uma doença de alta carga no Brasil e, com exceção da covid-19, ser a principal causa mundial de morte ocasionada por um único agente infeccioso (WHO, 2020b). Embora seja uma doença curável, seguimos entre os países com maior número de casos no mundo: 69 mil novos casos da doença e 4.500 óbitos ainda ocorrem todos os anos no país (BRASIL, 2017b).

Já o sexto capítulo, relata as novas tecnologias patenteadas no mundo para o tratamento de doenças negligenciadas, analisando o caso da TB resistente. Casos de resistência aos produtos recém desenvolvidos, tem levantado a preocupação da doença tornar-se incurável nos próximos anos (BLOEMBERG *et al.*, 2015; KUMAR *et al.*, 2018). Ao longo do caminho que leva ao desenvolvimento de um novo medicamento, patentes são frequentemente emitidas por se tratar de um direito de propriedade legal sobre a invenção, que fornece ao seu titular um

direito exclusivo por um período determinado. E, embora haja limitações para o uso de dados de patentes como um indicador de desenvolvimento tecnológico, análises do cenário de patentes são consideradas uma forma eficaz de planejar, coordenar e monitorar P&D de novos medicamentos para doenças negligenciadas (AKINSOLU *et al.*, 2017; MOHAJEL e ARASHKIA, 2021). Adicionalmente, o uso de patentes como fonte de informação pode acelerar o processo de descoberta de novos medicamentos.

O sétimo capítulo da tese descreve os desafios e oportunidades que se apresentam para o SUS, no tocante a saúde pública, diante do cenário estudado. E, por fim, o oitavo e último capítulo, trata-se da conclusão final da pesquisa realizada.

1.1. OBJETIVOS

Objetivo geral

Analisar o atual panorama de desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de doenças negligenciadas, com ênfase na tuberculose, identificando os desafios e as oportunidades para o SUS.

Objetivos específicos

- a) Identificar os estudos de descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de doenças negligenciadas presentes na produção científica global;
- b) Analisar o tratamento farmacológico disponível para uma doença negligenciada no Brasil, suas fragilidades e as perspectivas de incorporação de novos medicamentos: o caso da tuberculose sensível.
- c) Investigar os novos produtos patenteados no mundo para o tratamento de doenças negligenciadas: o caso da tuberculose resistente.
- d) Discutir os desafios e oportunidades que se apresentam para o SUS, no tocante a saúde pública, diante do cenário estudado.

1.2. JUSTIFICATIVA

A definição de doença negligenciada por si só já confere relevância a este estudo. Prevalentes em países menos desenvolvidos e em ambientes cercados por condições de pobreza, as pesquisas voltadas para essas doenças não recebem a atenção necessária.

Por atingirem desproporcionalmente as populações mais vulneráveis, sem poder de compra e que vêm sendo historicamente ignoradas, orientar a pesquisa para o tratamento das pessoas afligidas por doenças negligenciadas é uma questão humanitária. O acesso aos cuidados de saúde é um direito fundamental de todos os seres humanos (ONU, 1948) e no Brasil, a saúde como direito de todos os cidadãos é assegurada pela Constituição desde 1988.

Realizar este estudo é somar esforços na produção do conhecimento tão necessária para reversão do quadro de negligência em que essas doenças se encontram. Sua inserção dentro da agenda de pesquisa reflete diretamente na vida de milhares de indivíduos que têm sido abandonados pelo progresso científico e, conseqüentemente privados dos avanços da ciência e da tecnologia.

Com diversas lacunas para o tratamento, e exigindo amplos esforços em pesquisa, conhecer o panorama atual do desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de doenças negligenciadas é relevante para tomada de decisão, tanto na definição de prioridades, quanto na gestão dos recursos, investimentos e parcerias voltadas para seu enfrentamento.

Por afligirem a sociedade brasileira, a realização deste estudo é relevante na busca por respostas para os desafios reais do SUS e pode fornecer subsídios para futuras intervenções voltadas ao fortalecimento da capacidade de resposta brasileira no combate as doenças negligenciadas.

Este estudo aborda uma questão complexa, que envolve diversos atores como o Estado, universidades, instituições públicas e privadas, sendo oportuno e pertinente.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1.A DEFINIÇÃO DE DOENÇAS NEGLIGENCIADAS: ORIGEM E RELEVÂNCIA NO DESENHO E IMPLEMENTAÇÃO DE POLÍTICAS PÚBLICAS.

O termo “doenças negligenciadas” foi originalmente proposto na década de 1970 em um programa chamado “As Grandes Doenças Negligenciadas” da Fundação Rockefeller, quando o pesquisador médico americano Kenneth S Warren apresentou sua proposta ao conselho de curadores da Fundação para incentivar a pesquisa sobre as grandes doenças negligenciadas da humanidade. As doenças foram descritas como “grandes” em termos de prevalência e “negligenciadas” em termos do baixo envolvimento de grandes cientistas internacionais e do reduzido apoio financeiro. O programa, considerado inovador e controverso na época, incluía doenças diarreicas e respiratórias, malária, esquistossomose, doença do sono africana, ancilostomíase e outras doenças infecciosas prevalentes no mundo (KEATING, 2014).

Esta iniciativa levou à criação de vários programas destinados a financiar e estimular pesquisas sobre estas doenças, conhecidas como “doenças tropicais” ou “doenças negligenciadas”.

Em 1975, a OMS criou “O Programa Especial para Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais (TDR)” a fim de intensificar a pesquisa sobre doenças tropicais. O foco inicial do TDR estava em oito doenças: malária, lepra, esquistossomose, leishmaniose visceral e cutânea, oncocercose, filariose linfática, doença de Chagas nas Américas e tripanossomíase humana africana, popularmente conhecida como doença do sono, na África. Essas doenças específicas foram selecionadas porque novos medicamentos, vacinas e métodos de controle de vetores eram desesperadamente necessários e, ao mesmo tempo, os avanços da pesquisa básica da época abriram novas possibilidades para encontrar soluções (WHO, 2007a). O TDR está ativo até os dias de hoje mantendo sua missão de apoio à pesquisa em saúde com foco nas doenças infecciosas que afligem as populações mais vulneráveis (WHO, 2019b).

No Brasil, por uma iniciativa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), foi criado o Programa Integrado de Doenças Endêmicas, ativo de 1973 a 1986, destinado ao fomento diferenciado nas áreas de Doença de Chagas, Esquistossomose, Malária, Leishmanioses e outras endemias relevantes no país (GONCALVES *et al.*, 1988).

Na década de 90, foi estimado que apenas 10% das pesquisas globais em saúde eram dedicadas às doenças que respondiam por 90% dos problemas de saúde do mundo, um desequilíbrio que ficou conhecido como “o hiato 10/90” ou, em inglês “*the 10/90 gap*”. O termo

buscou transmitir a notável discrepância identificada entre o tamanho da carga de doenças e a alocação do financiamento da pesquisa em saúde (MSF, 2001; RAMSAY, 2001).

Em 1999, a importância de ações voltadas às doenças negligenciadas ganhou destaque após a organização humanitária internacional Médicos sem Fronteiras (MSF) receber o Prêmio Nobel da Paz de 1999. A paz, até aquele momento celebrada pelo Comitê Nobel em sua dimensão política e incorporada por heróis individuais, estava sendo conectada também à saúde global. Com esse prêmio, ações humanitárias pautadas por princípios de justiça social foram reconhecidas como vitais para um mundo melhor, assim como a economia e a política haviam sido anteriormente (JACKSON e STEPHENSON, 2014).

No mesmo ano, o MSF criou a Campanha de Acesso a Medicamentos Essenciais com o objetivo de melhorar o acesso às tecnologias existentes, combatendo o alto custo dos medicamentos existentes, e estimulando a pesquisa e o desenvolvimento de insumos voltados para o enfrentamento das doenças negligenciadas pela indústria farmacêutica e prevalentes em muitas populações vulneráveis assistidas pela organização. No entendimento da organização, estas doenças são negligenciadas pelas grandes multinacionais farmacêuticas que atuam focadas ao atendimento dos mercados dos países ricos (MSF, 2022a).

Ainda em 1999, o MSF, a OMS e a Fundação Rockefeller convocaram uma reunião envolvendo um grupo de cientistas e profissionais de saúde, representantes de organizações não governamentais, da indústria farmacêutica e de governos de países em desenvolvimento para discutir ações para o estímulo ao desenvolvimento e a garantia de disponibilidade de medicamentos para doenças negligenciadas. O encontro resultou na constituição do Grupo de Trabalho de Drogas para Doenças Negligenciadas (DND). Surgiu então a iniciativa de concentrarem esforços em “doenças extremamente negligenciadas”, como a doença do sono e a leishmaniose, e em “doenças negligenciadas” aquelas que já estavam recebendo alguma atenção como a TB e a malária (MSF, 2001).

O DND definiu como “doença negligenciada” uma doença mortal ou muito grave quando as opções de tratamento são inadequadas ou não existem; quando seu mercado potencial de drogas é insuficiente para provocar uma pronta resposta do setor privado e quando o interesse do governo em lutar contra esse tipo de doença é insuficiente. Afetam principalmente as populações dos países em desenvolvimento. A pesquisa para essas doenças não é vista como prioridade e as empresas ativas no setor de pesquisa não investem no desenvolvimento de novas drogas devido ao baixo retorno sobre o investimento. No caso das doenças "extremamente negligenciadas", os pacientes são tão pobres que praticamente não possuem poder de compra,

estando inseridas em um mercado impossibilitado de estimular o interesse das empresas farmacêuticas (MSF, 2001).

A nova definição de “doenças negligenciadas” foi considerada uma evolução da denominação “doenças tropicais”, outrora usada como sinônimo, por contemplar os contextos de desenvolvimento político, econômico e social, ultrapassando segundo Morel (2006) “a visão herdada do colonialismo de um determinismo geográfico da causalidade de doenças”. Embora as doenças tropicais sejam bons exemplos de doenças negligenciadas, o reconhecimento da negligência política, econômica e social permite a identificação dos diferentes interesses, agendas e conflitos envolvidos (NUNES & PIMENTA, 2016).

Em 2000, a OMS criou a Comissão sobre Macroeconomia e Saúde (CMS) a fim de estudar as relações entre saúde e pobreza e demonstrar que investimentos em saúde podem acelerar o crescimento econômico. A comissão concentrou o seu trabalho sobre as pessoas mais pobres dos países menos desenvolvidos do mundo, defendendo a tese que melhorias em saúde são importantes para o desenvolvimento econômico e não o contrário. Ou seja, doenças negligenciadas não apenas afligem pessoas em condições de pobreza, mas também exacerbam e perpetuam a pobreza das comunidades afetadas. Em seu relatório publicado em 2001, intitulado “Macroeconomia e Saúde: Investindo em Saúde para o Desenvolvimento Econômico” classificou as doenças em Tipo I, II e III utilizando uma lógica semelhante ao MSF, porém denominando as “doenças negligenciadas” como Tipo II e as “doenças muito negligenciadas” como Tipo III (WHO, 2001).

Para a CMS, as doenças Tipo I são incidentes em países ricos e pobres, com um grande número de populações vulneráveis em cada uma delas, como o sarampo, hepatite B e doenças não transmissíveis como diabetes e doenças cardiovasculares. Para as doenças Tipo I há incentivos para P&D de novos produtos voltados ao mercado dos países ricos. As novas tecnologias desenvolvidas tendem a ser caras e normalmente possuem proteção patentária, não sendo por vezes introduzidas nos países pobres devido ao custo. Já as doenças do Tipo II são incidentes em países ricos e pobres, mas com uma proporção substancial dos casos nos países pobres. Incentivos de P&D existem nos mercados dos países ricos, porém os investimentos não são compatíveis com a carga da doença. É o caso do HIV / AIDS e TB, ambas estão presentes em países ricos e pobres, mas mais de 90% dos casos estão nos países pobres. E, por fim, as doenças do Tipo III são aquelas que sua incidência ocorre quase que exclusivamente nos países em desenvolvimento, e que há pouquíssimos investimentos em P&D, como a doença do sono africana (tripanossomíase), filariose linfática, a leishmaniose, a esquistossomose e a doença de

Chagas (WHO, 2001). A maioria dessas doenças gradualmente desapareceram em países que elevaram seus padrões de vida (WHO, 2010).

Em setembro de 2000, líderes mundiais se reuniram na sede das Nações Unidas e acordaram uma nova parceria global para reduzir a pobreza extrema, adotando oito objetivos a serem alcançados até 2015 que se tornaram conhecidos, na ocasião, como os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM). Os ODM reconheceram a urgência de combater a pobreza e demais privações generalizadas, tornando o tema uma prioridade na agenda internacional de desenvolvimento. Porém, embora o 6º ODM fosse o combate ao HIV/AIDS, a malária e outras doenças, incluindo a TB (ONU, 2015b), a ONU optou por não adotar o termo “doença negligenciada”.

Nos anos seguintes começam a surgir apontamentos sobre mudanças no cenário de desenvolvimento de novas drogas voltadas para doenças negligenciadas. Moran (2005) afirmou que o cenário de desenvolvimento de novas drogas voltadas para doenças negligenciadas mudou fruto de profundas mudanças estruturais como a formação de novos institutos de pesquisa voltados a doenças negligenciadas e a criação de novas parcerias público-privadas para o desenvolvimento de novos medicamentos. Cohen (2006) em uma publicação na revista *Science* listou em seu trabalho as principais iniciativas globais voltadas ao enfrentamento das principais doenças transmissíveis prevalentes no mundo, como AIDS, malária, TB e outras doenças 'negligenciadas'. Para o autor, o termo “doenças negligenciadas” que carrega uma ideia de “causas carentes que o mundo insensivelmente ignorou” estaria perdendo parte de seu impacto quando se trata de algumas doenças como malária, TB, Chagas, dengue, leishmaniose visceral e tripanossomíase africana, uma vez que havia 63 projetos de drogas em andamento visando essas doenças, previamente descritos por Moran (2005).

Todavia, a despeito das iniciativas, populações inteiras continuavam sofrendo e morrendo dessas doenças. Surge então uma nova discussão: se tratando de “doença negligenciada” a abrangência da expressão “negligenciada” não se restringiria à doença propriamente dita.

No debate internacional sobre “doenças negligenciadas” surgiu o termo “pessoas negligenciadas” no relatório da Comissão de Direitos de Propriedade Intelectual, Inovação e Saúde Pública da OMS em 2006, que aprovou a proposta de preparar um plano de médio e longo prazo para ampliar os recursos para pesquisa sobre problemas de saúde que afetam desproporcionalmente os mais pobres com enfoque especial nos direitos de propriedade intelectual para os insumos utilizados para enfrentar tais problemas. O relatório aponta que apenas desenvolver novos kits de diagnósticos, vacinas e medicamentos para tratamento das

doenças que afligem as pessoas mais pobres é inútil uma vez que essas pessoas não possuem acesso a serviços de saúde e provavelmente não poderão ter acesso às novas tecnologias, ampliando o desafio de promover P&D direcionadas para as necessidades dos países em desenvolvimento (WHO, 2006).

A abrangência de negligência inclui os determinantes sociais, os grupos ou populações que são atingidas. Apesar das consequências econômicas e sociais, os determinantes são negligenciados quando o seu impacto na susceptibilidade à doença não é reconhecido e investigado. Uma vez que uma população ou um grupo é sistematicamente colocado numa posição de risco e vulnerabilidade a uma doença ou é privado de cuidados de saúde existentes num dado contexto, também está sendo negligenciado (NUNES, 2016).

Por atingirem com particular intensidade “pessoas negligenciadas” e serem reconhecidas como um mecanismo perpetuador da pobreza, doenças negligenciadas também são denominadas como “doenças da pobreza” ou “doenças tropicais da pobreza” (BEARD, 2009; NUNES & PIMENTA, 2016).

A definição adotada para doenças negligenciadas e o enquadramento de uma doença como “doença negligenciada” é relevante e pode ser decisivo para o futuro das populações que sofrem dessas doenças.

Em um estudo sobre ancilostomíase, Hotez e colaboradores (2005) descreveram que embora observado crescente reconhecimento global da importância da doença no século XXI, a ancilostomose permaneceu com o status de “doença negligenciada”, se concentrando nas pessoas mais pobres do mundo. Para os autores, a negligência se intensificou durante as décadas de 1970, 1980 e 1990 com a omissão de ancilostomídeos da lista de doenças cobertas pelo TDR da OMS. Caso semelhante é apontado no Brasil com a leptospirose. Embora reconhecida academicamente como uma doença negligenciada, a leptospirose não consta nos documentos oficiais do governo brasileiro, comprometendo o acesso dos pesquisadores aos editais de financiamento (RODRIGUES, 2017).

Sabe-se que a inclusão das doenças negligenciadas nas agendas globais possibilita atrair recursos e poderes e orienta diretrizes e tendências nas formas de produção de conhecimento (OLIVEIRA, 2018). Todavia, para a classificação de uma doença como “doença negligenciada” parece não haver consenso, assim como não há uma definição de quais novos medicamentos para enfrentamento destas doenças são necessários.

Em 2009, um estudo sobre investimentos em P&D para doenças negligenciadas, apontou que inúmeras listas distintas vinham sendo usadas pela OMS, pela CMS e por outros pesquisadores. O referido estudo inclusive resultou na confecção de uma nova lista contendo

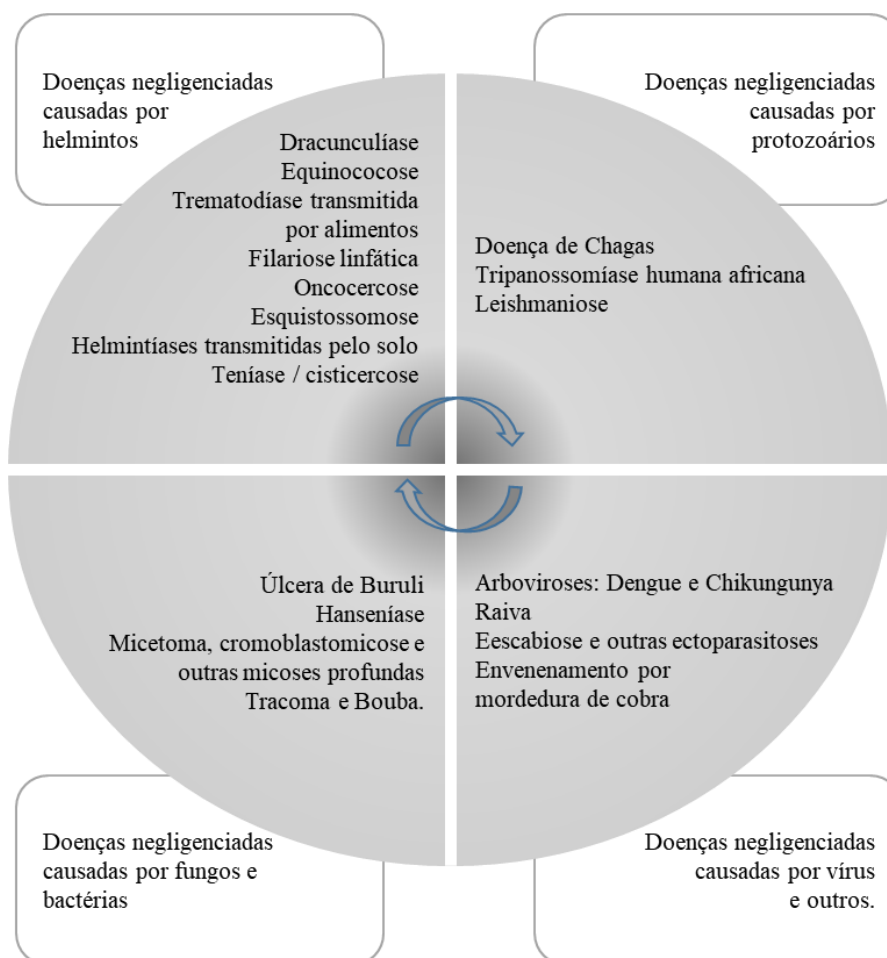
30 doenças negligenciadas para as quais investimentos em novos produtos seriam necessários (MORAN *et al.*, 2009b).

As alterações observadas entre as doenças que foram consideradas “doença negligenciada” ao longo do tempo, também foram relatadas pela Academia Brasileira de Ciências (ABC). Seu documento “Doenças Negligenciadas” apresentou que o significado original de “negligenciada” como sendo “não escolhida” ou “não lida” foi sofrendo mudanças e com o tempo absorveu a interpretação de “menosprezo”, “pouca atenção” e “descaso”. Os autores reforçam a ideia originalmente proposta de que essas doenças não despertam o interesse das grandes empresas farmacêuticas e não recebem incentivos significativos para sua pesquisa. Em um primeiro momento, doença de Chagas, doença do sono, leishmaniose, malária, filariose e esquistossomose eram tratadas como “doenças negligenciadas”. Posteriormente foram incluídas nesta classificação a hanseníase, a TB, a dengue, a febre amarela e o HIV/AIDS. Mais recentemente outras doenças tais como ascaríase, tricuriase, necatoríase, ancilostomíase, tracoma, dracunculíase e a úlcera de buruli foram também incluídas. Posteriormente, dado o aumento do financiamento internacional para pesquisa HIV/AIDS, TB e malária essas doenças foram deixando de serem consideradas como “negligenciadas”. O documento apresenta ainda outras doenças negligenciadas frequentes no Brasil, mas incomuns em outras regiões do mundo, tais como a paracoccidiodomicose e outras micoses profundas como a esporotricose e os envenenamentos por toxinas de animais peçonhentos (ABC, 2010).

O Plano Global de Combate às Doenças Tropicais Negligenciadas 2008-2015 elaborado pela OMS em 2007 definiu uma lista de 17 doenças negligenciadas para as quais esforços para controle, eliminação e erradicação seriam intensificados. A ancilostomíase, citada anteriormente, e outras doenças negligenciadas frequentes no Brasil não foram contempladas (WHO, 2007b). Os critérios de inclusão das doenças na relação foram questionados pela divergência da seleção da OMS comparada com outras instituições como do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (sigla em inglês, CDC) e da Fundação Bill & Melinda Gates (JACKSON e STEPHENSON, 2014).

A lista mais atual da OMS contempla 20 doenças negligenciadas (WHO, 2020a), lideradas em prevalência ou incidência pelas infecções por helmintos transmitidas pelo solo, seguidas por filariose linfática, esquistossomose, escabiose, leishmaniose, doença de Chagas e dengue (HOTEZ *et al.*, 2020), conforme mostrado na Figura 1.

Figura 1. Doenças negligenciadas segundo a OMS



Fonte: Elaborado a partir de HOTEZ et al., 2020.

Outro ponto relevante sobre a definição das doenças negligenciadas e o seu uso no direcionamento de investimentos, é que a concentração de esforços voltada para uma determinada doença tende a atrair e concentrar profissionais em áreas de atuação específicas, porém sem a devida integração com políticas de saúde dos países pobres e, por vezes desorganiza ainda mais os já debilitados sistemas de saúde (OLIVEIRA, 2018). Muitas iniciativas globais de saúde voltadas especificamente para algumas doenças, a exemplo do que ocorre com o HIV/AIDS, a TB e a malária, embora contribuam para expansão do acesso a ações de assistência médica para algumas doenças, podem sobrecarregar ainda mais sistemas de saúde enfraquecidos de alguns países (BADARA *et al.*, 2009).

Acrescenta-se ainda à discussão da definição de “doença negligenciada” o movimento de transição epidemiológica observado nos últimos anos. A alteração do quadro epidemiológico dos países onde as doenças infecciosas-parasitárias e as doenças crônico-degenerativas dividem

espaço com graus de importância equivalentes do ponto de vista epidemiológico, o surgimento do HIV/AIDS e o ressurgimento e/ou recrudescimento de doenças como dengue, cólera e, mais recentemente, das arboviroses como febre amarela, zika vírus e chikungunya, introduziu os termos “doença emergente” e “doença reemergente” (OLIVEIRA, 2018).

A TB é um caso emblemático. Na década de 1990, a OMS anunciou que a TB era responsável pela morte de milhões de pessoas e era considerada uma doença reemergente. Ruffino-Neto (1997) defende que são consideradas “doenças emergentes” aquelas cuja incidência nos seres humanos têm aumentado nas últimas décadas, como por exemplo o HIV/AIDS, e como “doenças reemergentes” as que reaparecem após um período de declínio significativo. Assim, a TB não poderia ser considerada reemergente, pois nunca chegou a declinar significativamente, tampouco como uma doença emergente, pois apresenta incidência elevada há muitos anos. A afirmativa talvez seja aplicável a países desenvolvidos, mas certamente não é válida para o Brasil, onde a TB é problema de saúde pública persistente há séculos (RUFFINO-NETTO, 2002).

A categorização da TB como “doença emergente” em alguns países ricos, devido a um aumento em sua incidência além do esperado, negligencia o fato de que a TB tem acompanhado a pobreza em todo o mundo desde bem antes do século XX. A doença, evitável do ponto de vista biomédico desde a década de 1950, foi relativamente bem resolvida nos países mais ricos, evidenciando que enquanto os aspectos sociais forem ignorados, a compreensão do problema será incompleta e conseqüentemente as medidas tomadas para enfrentá-lo não serão bem-sucedidas (COLLAZOS, 2000).

Quando “Doenças negligenciadas” são interpretadas como “doenças emergentes”, tornam-se uma questão de saúde global, passam a ser vistas como um problema de segurança requerendo ações imediatistas de contenção. Estas, ganham visibilidade na agenda de saúde global, enquanto outras, por não ameaçarem a segurança de países desenvolvidas permanecem negligenciadas. O predomínio de uma lógica de contenção significa também que a saúde global continua privilegiando os interesses das nações desenvolvidas (JACKSON e STEPHENSON, 2014; NUNES & PIMENTA, 2016).

A negligência relacionada às questões de saúde deve ser entendida considerando toda sua complexidade. Ao desprezar aspectos subjacentes relevantes em análises sobre determinado assunto, pode-se estar perpetuando-se a negligência. Apenas dar visibilidade ao tema não é suficiente para o enfrentamento às doenças negligenciadas (NUNES & PIMENTA, 2016). A epidemia de Ebola na África Ocidental e a epidemia de Zika no Brasil ilustram bem essa realidade. Ambas ganharam por algum tempo a atenção da opinião pública no mundo todo, mas

apesar da alta visibilidade, os resultados não foram condizentes aos problemas estruturais que lhe deram origem (NUNES, 2016; NUNES & PIMENTA, 2016).

Conclui-se então que não há uma definição exata para o termo "doença negligenciada", mas assume-se que se trata de doenças infecciosas fortemente ligadas à pobreza e que afetam desproporcionalmente as populações vulneráveis, perpetuando a penúria das populações atingidas. Por não representarem ameaça à saúde das populações dos países desenvolvidos têm sido historicamente ignoradas pela indústria farmacêutica e por formuladores de políticas públicas, resultando em lacunas de diagnóstico, tratamento, controle, prevenção e, possivelmente, sua erradicação.

A ampliação do entendimento de “doenças negligenciadas” é necessária e aponta para desafios de desenvolvimento, não apenas para o enfrentamento dos problemas de saúde. Além de ações macroestruturais envolvendo a redução da pobreza, o saneamento básico e a educação, requer-se o fortalecimento da base produtiva, da capacidade tecnológica e do sistema de inovação dos países afetados como um componente estrutural na luta contra as doenças negligenciadas (OLIVEIRA, 2018).

Uma vez ressaltada a importância da definição de doenças negligenciadas para a elaboração e implementação de políticas públicas, são descritos a seguir os principais desafios que se apresentam quando se trata do desenvolvimento de novos medicamentos para essas doenças.

2.2. DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS

De forma geral, o desenvolvimento de um novo medicamento é um processo longo, exige altos investimentos e carrega o risco inerente de falha. A descoberta de novas entidades terapêuticas envolve uma combinação de modelos computacionais, experimentais e clínicos. Estima-se o valor de US\$ 2,6 bilhões para o desenvolvimento de um novo medicamento (FLEMING, 2018).

O processo de pesquisa para a descoberta de um novo medicamento inicia-se com a pesquisa básica para compreensão dos aspectos fundamentais relacionados à doença, das vias fisiológicas associadas e na identificação dos alvos bioquímicos relevantes para a intervenção terapêutica (ROY *et al.*, 2010).

Muitas estratégias contemplando ferramentas computacionais se estabeleceram como uma parte importante deste processo e tem ajudado os pesquisadores na identificação e investigação de novos candidatos a medicamentos (BROGI, 2019), consolidando abordagens como a modelagem computacional, bioinformática (ZHOU e ZHONG, 2017) e quimioinformática (ALVES *et al.*, 2018; CHEN *et al.*, 2018). Grandes empresas farmacêuticas têm investido em plataformas de inteligência artificial para impulsionar sua busca por medicamentos (FLEMING, 2018). A exploração dessas ferramentas *in silico* permite selecionar e priorizar os compostos que seguirão para as fases de testes subsequentes reduzindo significativamente o tempo, o risco e o custo.

O desenvolvimento de novos medicamentos a partir de substâncias naturais, que normalmente contêm misturas de diferentes compostos químicos e que podem atuar individualmente atingindo simultaneamente diferentes alvos moleculares, também é considerada fonte próspera de novos fármacos (BIZARRI *et al.*, 2021).

Uma vez identificados os compostos promissores, estes são submetidos à fase dos testes pré-clínicos que envolvem técnicas laboratoriais (*in vitro*) e de experimentação em animais (*in vivo*) a fim de se compreender a ação do novo medicamento e seu perfil de segurança. Durante esta etapa ocorre também a definição e o desenvolvimento das formulações farmacêuticas do novo medicamento que serão utilizadas pelos indivíduos que participarão da etapa seguinte: os testes em seres humanos (VIEIRA e OHAYON, 2006).

No Brasil, a autorização para a realização de ensaios clínicos de novos medicamentos é dada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) que define os procedimentos e requisitos necessários para realização dos ensaios (BRASIL, 2015). Os aspectos éticos dos estudos são analisados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Os ensaios clínicos são divididos em fases I, II, III e IV. Nos estudos de fase I, o medicamento é testado em seres humanos pela primeira vez. Geralmente são conduzidos entre 20 a 100 voluntários saudáveis buscando verificar a segurança em humanos, compreender a farmacocinética do medicamento no organismo e definir a melhor dose de medicamento a ser empregada nas etapas posteriores. Os ensaios de fase II avaliam a efetividade do medicamento em um grupo maior, envolve de 100 a 500 pacientes com a doença que se deseja tratar, buscando evidências de eficácia e segurança. Nesta fase são avaliadas a dose terapêutica ótima e os esquemas posológicos. Já a fase III, envolve um número ainda maior de indivíduos a fim de gerar dados estatisticamente significantes quanto à segurança, eficácia, e a relação risco-benefício da droga. É a fase III que determina que o novo medicamento é eficaz e seguro, trata-se da etapa maior, mais cara e mais demorada. Na maioria dos casos, envolve diversos centros

de pesquisa como forma de aumentar a variedade de pacientes, são os chamados “estudos multicêntricos” (PIANTADOSI, 2017).

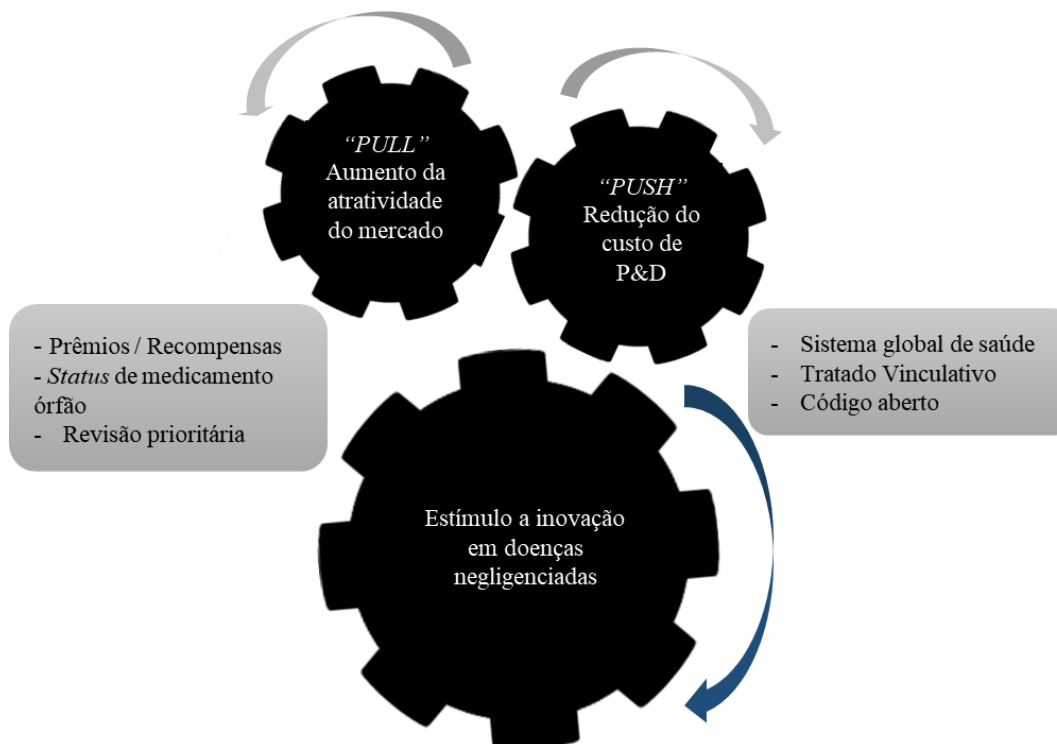
Paralelamente aos ensaios clínicos são desenvolvidas as estratégias para a produção em larga-escala, bem como a preparação da documentação para registro do medicamento requerida pelas autoridades regulatórias. Após aprovação do medicamento, inicia-se a vigilância pós-comercialização dos medicamentos. Os estudos fase IV ocorrem após a aprovação regulamentar e muitas vezes são desenhados com finalidades como marketing ou para descoberta de novas indicações (PIANTADOSI, 2017).

Diante da complexidade relacionada à P&D de um novo medicamento, uma abordagem muito utilizada a fim de economizar tempo e custos, particularmente no caso das doenças negligenciadas que geralmente possuem fundos limitados de pesquisa, tem sido o reposicionamento de medicamentos (BERENSTEIN *et al.*, 2016; SHARLOW, 2016; BELLERA *et al.*, 2018; HERNANDEZ *et al.*, 2018; ANDRADE *et al.*, 2019). Embora não exista uma definição exata para o reposicionamento ou redirecionamento de medicamentos (LANGEDIJK *et al.*, 2015), os termos têm sido utilizados para definir uma abordagem baseada na identificação de novas indicações para os medicamentos existentes, já aprovados para outras patologias (ASHBURN e THOR, 2004). É uma abordagem altamente promissora, e quando combinada com ferramentas computacionais sofisticadas, possui alta precisão (PARK, 2019; JAIN *et al.*, 2020).

Outras diversas soluções vêm sendo buscadas para estimular a descoberta de medicamentos para as doenças negligenciadas, a fim de superar a lacuna persistente de inovação neste campo.

As principais estratégias para promoção do desenvolvimento de novos medicamentos envolvem mecanismos conhecidos como “*push*”, que buscam reduzir o custo de P&D para as empresas, e “*pull*”, que busca aumentar a atratividade do mercado. Por um lado, mecanismos de pressão ou “*push*”, incentivam a P&D em estágio inicial por meio de financiamento direto, como subsídios de pesquisa para universidades e laboratórios do governo ou créditos tributários para investimentos em P&D. Por outro lado, mecanismos de atração ou “*pull*”, incluem prêmios ou compromissos de compra recompensando a produção da pesquisa. Ao vincular pagamentos a um desenvolvimento bem-sucedido, há um direcionamento dos esforços de pesquisa para produtos comercializáveis (MUELLER-LANGER, 2013), conforme ilustrado na Figura 2.

Figura 2. Abordagens estratégicas de incentivo á descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas



Fonte: Elaborado a partir de WENG, CHEN E WANG, 2018.

Dada a escassez de P&D de medicamentos para doenças negligenciadas, o financiamento público direto da pesquisa básica por meio de mecanismos “push” é recomendado para promover a pesquisa básica e fornece uma base para pesquisas subsequentes pela indústria. Contudo, mecanismos adicionais são necessários para incentivar as empresas farmacêuticas privadas a desenvolverem novos medicamentos para doenças negligenciadas que possam ser disponibilizados por preços acessíveis para os países mais pobres. Assim, uma combinação de programas “push” e “pull” parece ser uma estratégia apropriada: por um lado, a pesquisa em estágio inicial (básica) é apoiada por mecanismos de incentivo, por outro, mecanismos de atração como compromissos de compra ou mecanismos de premiação estimulam pesquisas orientadas às doenças negligenciadas (MUELLER-LANGER, 2013; AERTS *et al.*, 2017).

Uma outra estratégia de incentivo a empresas farmacêuticas privadas é a concessão do *status* de medicamento órfão aos medicamentos desenvolvidos. Diferentemente das doenças negligenciadas, os medicamentos órfãos não são necessariamente considerados doenças da pobreza, mas compartilham do mesmo problema central. Nas condições normais de mercado, o setor farmacêutico não possui interesse em desenvolver novos medicamentos para tratar e

curar essas doenças. Programas de estímulo à pesquisa de medicamentos órfãos já foram estabelecidos com sucesso em países desenvolvidos, prevendo incentivos como aprovação regulatória acelerada, isenção de taxas de registro, concessão de bolsas de pesquisa e créditos fiscais para testes clínicos, além de exclusividade de mercado (MUELLER-LANGER, 2013).

A revisão prioritária do novo medicamento pelas agências regulatórias, embora não garanta a aprovação do medicamento, confere agilidade na análise, sendo considerada uma estratégia de incentivo. Há contudo, duas ressalvas quanto às reais vantagens na concessão deste incentivo: primeiro, que o incentivo só pode ser usufruído por um medicamento já em "estágio avançado" de desenvolvimento, não se aplicando como incentivo para P&D em estágio inicial; e segundo, a sua concessão não envolve nenhum requisito de acessibilidade do produto após a aprovação, como por exemplo, a precificação de valores acessíveis ou compromisso de posterior registro nos países onde existe alta demanda (DNDi, 2015; WENG, CHEN E WANG, 2018).

Quanto às estratégias voltadas para estímulo do financiamento da pesquisa na área, foi proposto um tratado internacional vinculativo focado na mobilização de recursos globais para as prioridades de saúde e na promoção na descoberta de medicamentos relacionada às doenças negligenciadas (WENG, CHEN E WANG, 2018). A ideia deste tratado vem sendo debatida desde 2004 (HUBBARD e LOVE, 2004) e ao longo dos anos recebeu apoio de muitas partes interessadas. A consolidação do tratado estabeleceria as bases para um novo sistema global de saúde envolvendo mecanismos de financiamento constante, crucial para controle e eliminação das doenças negligenciadas (MOON, BERMUDEZ e T HOEN, 2012). Sem financiamento regular incide o risco de perpetuação da negligência como ocorrido nas décadas anteriores (ENGELS e ZHOU, 2020).

E uma nova estratégia que vem promovendo inovações voltadas para o tratamento de doenças negligenciadas é o código aberto. O código aberto se concentra no incentivo à colaboração e compartilhamento de recursos entre instituições acadêmicas e empresas farmacêuticas (MUELLER-LANGER, 2013). Um modelo de código aberto para inovação de medicamentos só pode ser eficaz quando o mecanismo de troca de informações e compartilhamento de dados inclui os estágios de descoberta e desenvolvimento do produto, requerendo um processo rígido de compromissos e acordos bilaterais e/ou multilaterais de confidencialidade. O modelo parece bem aplicável às doenças negligenciadas, pois a maioria das partes envolvidas são organizações sem fins lucrativos que colaboram com empresas farmacêuticas (WENG, CHEN E WANG, 2018).

Outra estratégia também muito utilizada para promoção do desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas tem sido o estabelecimento das parcerias público-privadas para o desenvolvimento de produtos. Acredita-se que os modelos ideais de parcerias deveriam adotar uma combinação de programas “*push*” e “*pull*” em suas estratégias (AERTS *et al.*, 2017), prevendo investimentos iniciais em P&D somado a compromissos de compra e outros estímulos pelo governo a fim de estimular as instituições.

Embora seja difícil avaliar o impacto das parcerias público-privadas firmadas nos últimos anos, visto que a literatura disponível é principalmente descritiva (AERTS *et al.*, 2017), muitas delas culminaram no desenvolvimento de novos produtos. Um estudo que avaliou produtos para doenças negligenciadas em Fase III de desenvolvimento e produtos aprovados no período de 2009-2013 identificou que as parcerias foram responsáveis por 57% das novas aprovações no período (COHEN *et al.*, 2014). Casos bem-sucedidos incluem as parcerias realizadas entre a DNDi e mais de 130 instituições públicas e privadas em todo o mundo (YAMADA *et al.*, 2016). Até o final de 2020, a DNDi havia registrado 8 novos tratamentos para doenças negligenciadas e tinha outras 20 novas entidades em desenvolvimento (DNDi, 2021).

O fardo dessas doenças no mundo e no Brasil está descrito na seção a seguir.

2.3.O FARDOS DAS DOENÇAS NEGLIGENCIADAS NO MUNDO E NO BRASIL

As doenças negligenciadas afetam desproporcionalmente as pessoas mais pobres dos países mais pobres, em todo o mundo. Estima-se que toda a população mundial que vive abaixo da linha de pobreza, esteja infectada com uma ou mais das 20 doenças da OMS, o que corresponde a pelo menos 10% da população global (HOTEZ *et al.*, 2020).

A prevalência ou incidência das doenças, ou grupo de doenças, da atual lista de 20 doenças negligenciadas da OMS (Figura 1) é liderada pelas quatro principais infecções por helmintos transmitidos pelo solo (ascaridíase, ancilostomíase, tricuriíase e estrogiloidíase), seguidas por filariose linfática, esquistossomose, escabiose, leishmaniose, doença de Chagas e dengue (HOTEZ *et al.*, 2020).

As três doenças que foram recentemente incluídas, a saber, micetoma, escabiose e envenenamento por picada de cobra, combinadas, matam mais de 200.000 pessoas a cada ano (WHO, 2020a).

A carga global das principais doenças negligenciadas baseada em anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (sigla em inglês, *DALYs*), medida que considera tanto o efeito da

mortalidade, quanto dos problemas de saúde que afetam a qualidade de vida dos indivíduos, foi estimada em 25,14 milhões de anos perdidos (MITRA e MAWSON, 2017).

Os dados disponíveis de ocorrência, mortalidade, carga da doença expressa em DALYs e as principais regiões do mundo afetadas pelas doenças negligenciadas priorizadas pela OMS estão descritas no quadro 1.

Quadro 1. Ocorrência, mortalidade, carga da doença expressa em DALYs e as principais regiões do mundo afetadas pelas principais doenças negligenciadas

Doenças Negligenciadas ¹	Ocorrência no mundo ¹	Mortalidade ¹	DALYs ²	Regiões endêmicas ¹
Bouba	80.247 casos suspeitos de bouba relatados e 1.177 casos confirmados em 2018	-	-	Em 2019, era endêmica em 15 países; porém o <i>status</i> é desconhecido em 72 países, principalmente nas regiões da África, Américas, Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental.

(Continuação na próxima página)

Quadro 1. Ocorrência, mortalidade, carga da doença expressa em DALYs e as principais regiões do mundo afetadas pelas principais doenças negligenciadas (continuação)

Doenças Negligenciadas¹	Ocorrência no mundo¹	Mortalidade¹	DALYs²	Regiões endêmicas¹
Chikungunya	8 milhões de infecções relatadas entre 2004 e 2017. O número de casos provavelmente está subnotificado. Estimativas de especialistas sugerem até 100 milhões de infecções.	-	-	Surtos de Chikungunya foram relatados em mais de 60 países, concentrando-se principalmente no Sudeste Asiático, na África e na América Latina.
Dengue	104 milhões de infecções estimadas por dengue em 2017	40.000 mortes relatadas em 2016	2,6 milhões de anos	3,9 bilhões de pessoas estão em risco em 128 países, dos quais mais de 100 são endêmicos para dengue. A maioria das pessoas afetadas vive na África, Ásia e América Latina.
Doença de Chagas	6 a 7 milhões de infectados em 2019	10.000 mortes em 2017	0,25 milhões de anos	Ocorre em 21 países da América Latina. No entanto, houve aumento da detecção da doença nos EUA, Canadá, muitos países da Europa e alguns países do Pacífico Ocidental.
Dracunculose	54 novos casos reportados em 2019	-	-	À beira da erradicação, os 54 casos humanos em 2019 foram relatados em apenas quatro países.
Equinococose	Pelo menos 1 milhão de pessoas infectadas em todo o mundo	19.000 mortes anualmente em 2016	0,64 milhões de anos	Formas cística e alveolar são endêmicas em pelo menos 111 países. A forma cística está espalhada por todos os continentes, exceto a Antártica, enquanto a forma alveolar é endêmica na Ásia, Europa e América do Norte.

(Continuação na próxima página)

Quadro 1. Ocorrência, mortalidade, carga da doença expressa em DALYs e as principais regiões do mundo afetadas pelas principais doenças negligenciadas (continuação)

Doenças Negligenciadas¹	Ocorrência no mundo¹	Mortalidade¹	DALYs²	Regiões endêmicas¹
Envenenamento por picada de cobra	Cerca de 2,7 milhões de pessoas sofrem com envenenamento por picadas de cobras anualmente	8.000-140.000 mortes anualmente	-	Há cerca de 132 países com incidência de picada de cobra (Dados globais / regionais / nacionais podem ser deficientes).
Escabiose e outras ectoparasitoses	Dados precisos sobre incidência e prevalência não estão disponíveis, porém estima-se que há 200 milhões de pessoas afetadas em todo o mundo	-	4,5 milhões de anos ¹	A doença é endêmica em todos os continentes, com a maior carga concentrada na Ásia.
Esquistossomose	236 milhões de pessoas receberam administração em massa de medicamentos em 2019	Cerca de 24.000 mortes em 2016	3,5 milhões de anos	Endêmica em 78 países, dos quais 51 têm transmissão moderada a grave e requerem quimioterapia preventiva; mais de 90% das pessoas que precisam de tratamento vivem na África.
Filariose linfática	Cerca de 51,4 milhões de pessoas infectadas em 2018	-	2,1 milhões de anos	Endêmica em 72 países na África, Américas, Mediterrâneo Oriental, Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental.
Hanseníase	202.226 novos casos diagnosticados em 2019, sendo 14.981 novos casos em crianças e 10.813 novos casos de hanseníase com grau 2 de deficiência (maior grau de incapacidade física da doença).	-	0,5 milhões de anos	Em 2019, foi notificada em 119 países, estando 80% da carga na Índia, Brasil e Indonésia. Cerca de 30 milhões de pessoas precisam de quimioprofilaxia para que haja uma redução de 70% na incidência até 2030.

(Continuação na próxima página)

Quadro 1. Ocorrência, mortalidade, carga da doença expressa em DALYs e as principais regiões do mundo afetadas pelas principais doenças negligenciadas (continuação)

Doenças Negligenciadas¹	Ocorrência no mundo¹	Mortalidade¹	DALYs²	Regiões endêmicas¹
Helminíase transmitida pelo solo	Estima-se que cerca de 1,5 bilhão de pessoas infectadas em 2016	Cerca de 6300 mortes em 2016	4,4 milhões de anos	Em 2019, 92 países exigiram administração em massa de medicamentos principalmente em áreas tropicais e subtropicais da África Subsaariana, América Latina e Ásia, e, em algumas áreas da Região Europeia.
Leishmaniose	277.224 novos casos relatados da forma cutânea da doença e 13.814 novos casos da forma visceral relatados em 2019	491 mortes relatadas de leishmaniose visceral em sete países em 2018	1,4 milhões de anos	Cerca de 87 países são endêmicos para forma cutânea da doença e 75 países endêmicos para forma visceral. Em 2017, cerca de 95% dos novos casos de leishmaniose visceral foram notificados em 7 países (Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul e Sudão), sendo 50 a 70% dos casos em crianças.
Micetoma, cromoblastomicose e outras micoses profundas	A carga da doença é desconhecida. Uma das metas da OMS para 2030 é aumentar o número de países que tenham micetoma, cromoblastomicose, esporotricose e paracoccidiodomicose incluídos em seus programas nacionais de vigilância.			Os organismos causadores de micetoma são distribuídos em todo o mundo, mas são endêmicos em áreas tropicais e subtropicais da África, América Latina e Ásia. Cromoblastomicose e esporotricose são distribuídos globalmente, com a maior carga nas regiões tropicais e subtropicais da África, Ásia e América Latina. Madagascar e Brasil têm o maior número registrado de casos de Cromoblastomicose. Paracoccidiodomicose é transmitido apenas na Região das Américas.

(Continuação na próxima página)

Quadro 1. Ocorrência, mortalidade, carga da doença expressa em DALYs e as principais regiões do mundo afetadas pelas principais doenças negligenciadas (continuação)

Doenças Negligenciadas¹	Ocorrência no mundo¹	Mortalidade¹	DALYs²	Regiões endêmicas¹
Oncocercose (ou cegueira dos rios)	Cerca de 21 milhões de casos existentes estimados em 2017	-	1,1 milhões de anos	Principalmente em países da África e América Latina.
Raiva	Cerca de 29 milhões de pessoas receberão profilaxia pós-exposição em 2015	Cerca de 59.000 mortes em 2015	1,7 milhões de anos	Raiva humana transmitida por cães ocorre em 89 países, principalmente na África e na Ásia
Teníase e cisticercose	Cerca de 5,5 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo	Cerca de 28.000 mortes em 2015	2,8 milhões de anos ¹	A teníase é endêmica em mais de 75 países; o fardo mais pesado está na África, América Latina e Ásia.
Tracoma	137 milhões de pessoas vivem em risco de contrair a doença.	-	0,3 milhões de anos	Ocorre em 44 países e é responsável por cegar ou prejudicar visualmente 1,9 milhão de pessoas.
Trematodíases de origem alimentar	200.000 novos casos anualmente	Cerca de 7.000 mortes anualmente	1,1 milhões de anos	Endêmicas em 92 países, em todos os continentes, exceto na Antártica.
Tripanossomíase humana africana (ou doença do sono)	Menos de 1.000 casos relatados em 2019	-	0,4 milhões de anos	53 milhões de pessoas em risco em 24 países endêmicos (África Subsaariana).
Úlcera de Buruli	2260 novos casos reportados em 2019	-	-	33 países da África, América Latina e Pacífico Ocidental.

Fonte: Elaboração própria a partir de ¹WHO, 2020a e ²MITRA e MAWSON, 2017.

Conforme mostrado no quadro 1, as doenças negligenciadas seguem afligindo e causando milhares de óbitos em todo o mundo, sendo as doenças de maior carga global (em DALYs) a escabiose e outras ectoparasitoses, as helmintíases transmitidas pelo solo, seguidas por esquistossomose, teníase e cisticercose, dengue e filariose linfática.

A ocorrência e mortalidade dessas doenças no Brasil são mostrados no quadro 2 a seguir.

Quadro 2. Ocorrência e mortalidade das doenças negligenciadas prioritárias da OMS no Brasil

Doenças Negligenciadas	Ocorrência no Brasil	Mortalidade
Bouba	Doença não registrada no Brasil (BRASIL, 2021b)	
Chikungunya	A taxa de incidência da doença em redução desde 2017 (Taxa de incidência por 100.000 habitantes: 80,4) até 2020 (Taxa de incidência por 100.000 habitantes: 20,7), voltou a subir em 2021 (Taxa de incidência por 100.000 habitantes: 32,6), com maiores registros no sudeste, nordeste e norte (COUCEIRO <i>et al.</i> , 2022).	Taxa de mortalidade nos anos de 2020 e 2021 foram 0,01 óbitos por 100.000 habitantes no Brasil (COUCEIRO <i>et al.</i> , 2022).
Dengue	No período de 2019 a 2022, foram registrados 45.283 casos graves de dengue no Brasil, sendo 21.016 concentrados em 2019. Até maio de 2022, já havia 9.318 casos graves de dengue registrados (BRASIL, 2022a)	Entre 2019 a 2022 houve 2.042 óbitos por dengue, sendo 41,2% em 2019 (840 registros). Em 2020 e 2021, observou-se redução das notificações com 574 e 244 óbitos, respectivamente. Até maio de 2022, ocorreram 382 óbitos (BRASIL, 2022a)
Doença de Chagas	Estima-se que haja de 1,9 a 4,6 milhões de pessoas infectadas <i>por Trypanosoma cruzi</i> (BRASIL, 2022b)	Nos últimos 10 anos, foram registrados em média 4.000 óbitos a cada ano no País tendo como causa básica a doença de Chagas (BRASIL, 2022b)
Dracunculose	Doença em iminente erradicação (WHO, 2022a).	- Foi registrado 1 óbito em 2018 e 2 em 2019 por dracunculose no Brasil (DATASUS, 2022a).
Equinococose	Entre janeiro de 2021 e março de 2022 foram registradas 16 internações por equinococose no Brasil (DATASUS, 2022b).	Entre 2015 e 2020, foram registrados 30 óbitos por equinococose no Brasil (DATASUS, 2022a)
Envenenamento por picada de cobra	Em 2019, foram notificados 31.922 acidentes ofídicos. As áreas que apresentaram maior número de casos acumulados no período de 2010 a 2020 foram a região norte, seguido da região nordeste e sudeste, com destaque para os estados do Pará, Minas Gerais, Bahia, São Paulo, Amazonas e Maranhão (BRASIL, 2021a)	Ocorrem em média cerca de 116 óbitos/ano no país (BRASIL, 2021a)

(Continuação na próxima página)

Quadro 2. Ocorrência e mortalidade das doenças negligenciadas prioritárias da OMS no Brasil (continuação)

Doenças Negligenciadas	Ocorrência no Brasil	Mortalidade
Escabiose e outras ectoparasitoses	Embora não fatais, promovem quadros clínicos de infestação com potencial patogênico. Persistem no Brasil atingindo as populações mais vulneráveis (RODRIGUES e FERREIRA, 2018).	
Esquistossomose	Presente no Brasil de forma mais intensificada em 19 Unidades Federadas. Em 2019 houve 13273 casos confirmados no país (BRASIL, 2021a)	Entre 2015 e 2019, foram registrados 2.517 óbitos por esquistossomose em residentes no Brasil (BRASIL, 2022a)
Filariose linfática	Em fase de eliminação no país. Pernambuco é o único estado endêmico no país, representado pelas zonas urbanas dos municípios de Recife, Olinda, Jaboatão dos Guararapes e Paulista (BRASIL, 2021a)	Embora não seja fatal, é uma das principais causas de invalidez permanente em longo prazo (BRASIL, 2021a)
Hanseníase	Entre os anos de 2016 e 2020, foram diagnosticados no Brasil 155.359 casos novos de hanseníase, sendo o segundo lugar entre os países com maior número de casos no mundo, atrás apenas da Índia. Dados preliminares apontam que em 2021 o Brasil diagnosticou 15.155 casos novos, número bem menor quando comparado ao ano anterior à pandemia, possivelmente decorrente do impacto da pandemia no diagnóstico (BRASIL, 2022c)	Entre 2015 e 2020, foram registrados 878 óbitos por hanseníase no Brasil (DATASUS, 2022a)
Helmintiase transmitida pelo solo	Presentes em todo o país, apresenta quadro intensificado nas zonas rurais e na periferia dos centros urbanos e nas regiões norte e nordeste. Entre 2010 a 2015, foram diagnosticados 5.192 casos de ancilostomídeos (2,73%), 11.531 de ascaridíase (6,00%) e 10.654 (5,41%) de <i>T. trichiura</i> (BRASIL, 2021a).	
Leishmaniose	Em 2019 foram confirmados 2.529 casos novos de leishmaniose visceral, distribuídas nas cinco regiões brasileiras, sendo a região Nordeste responsável pelo maior registro de casos (49,1%). No mesmo ano foram confirmados 15.484 casos novos de leishmaniose tegumentar, também distribuídas em todo o território brasileiro, com os maiores percentuais de casos na região Norte (42,8%) (BRASIL, 2021a).	A taxa de letalidade por leishmaniose visceral em 2019 foi de 9%, sendo a mais alta dos últimos 10 anos. Houve 19 óbitos por leishmaniose tegumentar (BRASIL, 2021a).

(Continuação na próxima página)

Quadro 2. Ocorrência e mortalidade das doenças negligenciadas prioritárias da OMS no Brasil (continuação)

Doenças Negligenciadas	Ocorrência no Brasil	Mortalidade
Micetoma, cromoblastomicose e outras micoses profundas	Estima-se que mais de 3,8 milhões de indivíduos sofrem de alguma doença fúngica séria. O Rio de Janeiro convive há anos com uma epidemia de Esporotricose. A paracoccidiodomicose, a mais importante micose sistêmica na América Latina, é a principal causa de mortalidade por micose em indivíduos imunocompetentes no Brasil (RODRIGUES, 2019).	Entre 2015 e 2020, foram registrados 420 óbitos por paracoccidiodomicose, 274 por aspergilose, 121 óbitos por histoplasmose, 23 óbitos por Esporotricose, 17 óbitos por Coccidiodomicose, dentro outras mortes decorrentes por infecções fúngicas, no Brasil (DATASUS, 2022a).
Oncocercose (ou cegueira dos rios)	Em fase de pré-eliminação no país, está restrita à Terra Indígena Yanomami, na região fronteira com a Venezuela, nos estados de Roraima e Amazonas. O Brasil é um dos seis países historicamente endêmicos e signatários do Programa para Eliminação da Oncocercose nas Américas (BRASIL, 2021b)	Entre 2015 e 2020, foi registrado um único óbito pela doença, ocorrido no ano de 2020, no Brasil, no Estado do Pará (DATASUS, 2022a).
Raiva	Entre 2010 e 2019 foram confirmados 37 casos de raiva humana sendo 24% (09/37) transmitidos por cães e 51% (19/39) por morcegos (BRASIL, 2020a).	Em 2019, registrou-se um caso em Gravatal/SC, transmitido por gato doméstico. O paciente não procurou atendimento médico, não realizou a profilaxia em tempo oportuno, indo a óbito 15 dias após internação hospitalar e 59 dias após a data da agressão (BRASIL, 2020a).
Teníase e cisticercose	Presente em todos os estados brasileiros, porém não existe a obrigatoriedade de notificação da doença em humanos (TOLEDO <i>et al.</i> , 2018).	Entre 2015 e 2020, foram registrados 474 óbitos por Cisticercose e 2 óbitos por Infestação p/Taenia no Brasil (DATASUS, 2022a).
Tracoma	A doença está em fase de eliminação como problema de saúde pública no Brasil (Brasil, 2021a).	Não foi registrado nenhum óbito entre 2015 e 2020 no Brasil (DATASUS, 2022a).

(Continuação na próxima página)

Quadro 2. Ocorrência e mortalidade das doenças negligenciadas prioritárias da OMS no Brasil (continuação)

Doenças Negligenciadas	Ocorrência no Brasil	Mortalidade
Trematodíases de origem alimentar ^a	Desde 2006 não há casos autóctones de cólera no Brasil, tendo sido notificados apenas 4 casos importados. Entre 2007 e 2019, foram notificados 9.030 Surtos de Doenças de Transmissão Hídrica e Alimentar (DTHA) envolvendo 160.702 pacientes. Entre 2009 e 2018 foram notificados média anual de 4 milhões de casos de doenças diarreicas agudas anuais em todo o país. Entre 2010 e 2019 confirmados 1.127 casos de febre tifoide, 2.103 casos confirmados de rotavírus em crianças menores de cinco anos e 1.795 internações por síndrome hemolítico-urêmica. De 2015 a 2019 foram registrados 25 surtos de toxoplasmose. Em 2020, não houve notificação de surtos da doença (BRASIL, 2021a).	Entre 2007 e 2019, foram notificados 146 óbitos por DTHA. Entre 2010 a 2019 houve 8 óbitos por Febre Tifoide e 565 óbitos por Síndrome Hemolítico-Urêmica. Entre 2015 e 2020 foram registrados 5 óbitos de toxoplasmose no país (BRASIL, 2021a).
Tripanossomíase humana africana (ou doença do sono)	Doença restrita a África subsaariana, não há casos endêmicos no Brasil (Fala.BR: Pedido 25072.023892/2022-18).	
Úlcera de buruli	Com raros casos relatados nas Américas, no Brasil não foi identificado nenhum caso na última década (Fala.BR: Pedido 25072.023896/2022-04).	

Fonte: Elaboração própria.

Pelo quadro 2 é possível observar que algumas doenças negligenciadas prioritárias da OMS como a boubá, a doença do sono e a úlcera de buruli, não representam um problema de saúde pública para o SUS. No Brasil, a oncocercose encontra-se em fase de pré-eliminação, a filariose linfática e o tracoma estão em fase de eliminação e, a dracunculose em iminente erradicação. Outras doenças, contudo, permanecem afligindo a população brasileira tais como doença de Chagas, envenenamento por picada de cobra, esquistossomose, hanseníase, leishmaniose e micoses profundas. Em decorrência do aumento de casos no país, as arboviroses, como dengue e chikungunya estão em monitoramento permanente pelo ministério da saúde (BRASIL, 2022c).

Outras doenças infecciosas negligenciadas, que não estão incluídas na lista de prioridades da OMS, mas que ocorrem no Brasil incluem a leptospirose, hantavíruses e febre maculosa. A leptospirose é endêmica em todo o território, principalmente em períodos chuvosos, com predomínio das regiões sul e sudeste, decorrente de um processo de urbanização

desordenada que cria, muitas vezes, ambientes insalubres. No período de 2010 a 2020, foram confirmados 39.270 casos de leptospirose (média anual de 3.734 casos), sendo registrados nesse mesmo período 3.419 óbitos (média anual de 321 óbitos). Já a hantavirose é considerada um problema de saúde pública devido à sua alta letalidade e elevado custo social e econômico. É uma doença de notificação compulsória e de investigação obrigatória, visando tratamento adequado e desencadeamento de medidas de controle. Entre 2010 e 2020, houve 996 casos confirmados e 414 evoluíram para o óbito. E, a febre maculosa, adquirida pela picada do carrapato infectado, ocorre mais frequente zona rural, com maior concentração de casos nas regiões Sudeste e Sul. No período de 2010 a 2020 houve 1.928 confirmados de febre maculosa brasileira, sendo que 679 evoluíram para óbito, representando uma letalidade de 35% (BRASIL, 2021a).

Algumas das doenças negligenciadas prioritárias da OMS estão incluídas na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública no âmbito do SUS (BRASIL, 2022d), ou seja, em ocorrência de suspeita ou sua confirmação, os casos devem ser obrigatoriamente comunicados à autoridade de saúde, por profissionais de serviços de saúde públicos e privados, que prestem assistência ao paciente (BRASIL, 2017a). A obrigatoriedade e universalidade da notificação visa melhor monitoramento de eventos que requerem pronta intervenção.

Os critérios para seleção das doenças na Lista Nacional incluem magnitude, potencial de disseminação, vulnerabilidade, disponibilidade de medidas de controle, compromisso internacional com programas de erradicação, entre outros. Dadas as inevitáveis alterações no perfil epidemiológico, implementação de outras técnicas para o monitoramento de doenças, e o conhecimento de novas doenças ou a reemergência de outras, a lista sofre revisões periódicas para atualização de modo a responder às novas demandas (SILVA JUNIOR, 2000). As principais doenças negligenciadas presentes na Lista Nacional de Notificação Compulsória, atualizada em março de 2022, bem como a periodicidade das notificações, estão descritas no quadro 3.

Cabe ressaltar que a ausência de uma doença na Lista Nacional não significa ausência de monitoramento. O instrumento de notificação obrigatória de cada caso, individualmente, não é aplicável para o monitoramento de todas as doenças e agravos à saúde. Recursos como análises de dados secundários, inquéritos epidemiológicos, unidades sentinelas, entre outros, são utilizados para vigilância de outras doenças de importância para o país (BRASIL, 2021a).

Quadro 3. Doenças negligenciadas sujeitas a Notificação Compulsória no Brasil

Doença ou agravo	Periodicidade da notificação
Acidente por animal peçonhento	Imediata (até 24 horas)
Acidente por animal potencialmente transmissor da raiva	Imediata (até 24 horas)
Cólera	Imediata (até 24 horas)
Dengue - Casos	Semanal
Dengue - Óbitos	Imediata (até 24 horas)
Doença de Chagas Aguda	Imediata (até 24 horas)
Doença de Chagas Crônica	Semanal
Esquistossomose	Semanal
Febre de Chikungunya	Semanal
Febre de Chikungunya em áreas sem transmissão	Imediata (até 24 horas)
Óbito com suspeita de Febre de Chikungunya	Imediata (até 24 horas)
Febre Maculosa e outras Riquetisioses	Imediata (até 24 horas)
Hanseníase	Semanal
Hantavirose	Imediata (até 24 horas)
Leishmaniose Tegumentar Americana e Leishmaniose Visceral	Semanal
Leptospirose	Imediata (até 24 horas)
Malária na região amazônica	Semanal
Malária na região extra-amazônica	Imediata (até 24 horas)
Raiva humana	Imediata (até 24 horas)
Toxoplasmose gestacional e congênita	Semanal
Tuberculose	Semanal

Fonte: Elaboração própria a partir de BRASIL (2022d).

Assim como as atividades de vigilância epidemiológica, as ações de promoção do desenvolvimento científico e tecnológico e na inovação na área de desenvolvimento de novos medicamentos também estão incluídas no campo de atuação do SUS e serão discutidas na seção a seguir.

2.4. DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO, TECNOLÓGICO E INOVATIVO EM SAÚDE COMO CAMPO DE ATUAÇÃO DO SUS

Desde 1988, a Constituição Federal instituiu a saúde como um direito de todos e dever do Estado que deve ser garantido mediante políticas sociais e econômicas. Cabe ao Estado promover e incentivar o desenvolvimento científico, a pesquisa, a capacitação científica e tecnológica e a inovação voltada para a solução dos problemas brasileiros e para o desenvolvimento do sistema produtivo nacional e regional. Compete ao SUS, participar da

produção de medicamentos, imunobiológicos, hemoderivados e outros insumos de saúde e promover o desenvolvimento científico e tecnológico e a inovação em saúde (BRASIL, 1988).

O papel estratégico da saúde na agenda de desenvolvimento nacional e seu protagonismo na geração de inovação, bem como o potencial da base produtiva e inovativa da saúde, designado por diferentes autores como Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS) para a autonomia do país, vem sendo estudado e discutido por Gadelha e colaboradores (GADELHA, 2006; GADELHA *et al.*, 2012; GADELHA, COSTA e MALDONADO, 2012; GADELHA e COSTA, 2013; GADELHA, 2016; GADELHA e BRAGA, 2016; GADELHA e TEMPORAO, 2018). Os autores enfatizam a relevância do papel do Estado como fomentador do desenvolvimento tecnológico e produtivo da saúde e direcionador das estratégias de inovação para as necessidades da população.

Em um cenário de crescentes assimetrias tecnológicas e econômicas globais, há uma concentração de setores produtivos de maior densidade tecnológica em países e regiões mais desenvolvidos, que se apresentam como um risco à sustentabilidade dos sistemas universais de saúde e ao bem-estar das populações menos favorecidas. Países mais desenvolvidos acabam por definir o padrão tecnológico global exercendo um domínio geopolítico que se desdobra para as políticas sociais, incluindo as políticas de saúde dos países menos desenvolvidos, que se tornam ainda mais dependentes e mais vulneráveis (GADELHA *et al.*, 2018). As fragilidades tecnológicas persistentes desses países os impedem de buscar soluções para doenças que os afetam e a dependência os deixam reféns dos preços abusivos praticados pelos países detentores das tecnologias, que chegam a privar diariamente milhares de pessoas do acesso a recursos terapêuticos já disponíveis nos países desenvolvidos (BUSS *et al.*, 2016). Assim, uma base industrial inovativa forte é fundamental para o desenvolvimento nacional com garantia de soberania econômica e tecnológica em saúde.

A construção de infraestruturas fortes capazes de promover uma industrialização inclusiva e sustentável e o fomento à inovação dos países, particularmente os países em desenvolvimento, também é um dos objetivos estabelecidos na Agenda 2030 da ONU (ONU, 2015a).

Já é conhecido que muitos países cresceram impulsionados pela inovação mediante adoção de políticas visionárias orientadas para um crescimento sustentável e equitativo. O direcionamento da inovação permite o alcance de objetivos sociais, políticos e econômicos (MAZZUCATO, 2018).

Sabe-se também que as tecnologias de saúde disponíveis, muitas desenvolvidas décadas atrás, não serão suficientes para o enfrentamento dos desafios atuais e futuros, fato não restrito

apenas às doenças negligenciadas, mas extensivo a outros desafios globais em saúde que têm se apresentado como a emergência da resistência microbiana ou a mudança da morbimortalidade. A inovação torna-se uma resposta para o combate à pobreza dos países menos desenvolvidos, sendo propulsora do desenvolvimento socioeconômico sustentável, tornando esses países aptos a responder às suas próprias demandas internas (BUSS *et al.*, 2016).

Acrescenta-se ainda que uma base produtiva e inovativa robusta, além de sua importância socioeconômica, reúne um conjunto de tecnologias portadoras de futuro e possui íntima relação com a segurança nacional. Um país autossuficiente torna-se menos vulnerável a pressões internacionais e aos interesses de potências externas (PADULA, NORONHA e MITIDIARI, 2015).

No Brasil, após o ano 2000 a importância de reativação do papel do Estado na política industrial foi reconhecida e desde então, uma série de políticas públicas foram concebidas, visando o fortalecimento da base produtiva da saúde, incentivo às atividades de pesquisa, desenvolvimento e transferência de tecnologia, de forma a buscar a superação do atraso tecnológico e promoção da autonomia nacional (COSTA, METTEN & DELGADO, 2016; VARGAS *et al.*, 2017). Mediante articulação entre política de saúde com a política industrial e de CT&I estabeleceu-se um padrão de intervenção incidente sobre os investimentos, sobre a base produtiva e sobre a inovação orientada para as necessidades do SUS (GADELHA e TEMPORÃO, 2018).

Os principais instrumentos regulatórios de institucionalização do papel da saúde no padrão de desenvolvimento nacional são mostrados no Quadro 4.

Quadro 4. Principais políticas voltadas ao desenvolvimento científico, fortalecimento da base produtiva da saúde e a inovação, por ordem cronológica

Ano	Normativa	Destaque
2003	Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE)	Fármacos e medicamentos selecionados entre as opções estratégicas para fomentar o desenvolvimento nacional (SALERNO, 2004)

(Continuação na próxima página)

Quadro 4. Principais políticas voltadas ao desenvolvimento científico, fortalecimento da base produtiva da saúde e a inovação, por ordem cronológica (continuação)

Ano	Normativa	Destaque
2004	Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS).	Criação do Sistema Nacional de Inovação em Saúde para fortalecimento da autonomia nacional e a superação do atraso tecnológico na saúde (BRASIL, 2008a).
2005	Rede Brasileira de Produção Pública de Medicamentos	Estabeleceu estratégias para a racionalização da produção pública adequada às necessidades do SUS, garantia do suprimento regular de insumos e capilarização das iniciativas de fomento ao desenvolvimento tecnológico (BRASIL, 2005).
2007	Política de Desenvolvimento da Biotecnologia	Estímulo à produção nacional de produtos estratégicos na área de saúde para posicionar competitivamente a bioindústria brasileira na comunidade internacional, levando em consideração as políticas de Saúde (BRASIL, 2007a).
2007	Plano de Ação de CT&I para o Desenvolvimento Nacional 2007-2010	Incentivo às atividades de pesquisa, desenvolvimento e transferência de tecnologia e estímulo ao controle de qualidade da produção nacional de fármacos, medicamentos e de insumos estratégicos (BRASIL, 2007b).
2007	“Mais Saúde: Direito de Todos”	Diretrizes para a redução da vulnerabilidade da política social brasileira mediante o fortalecimento do CEIS e o aumento da competitividade em inovações das empresas e produtores públicos e privados da saúde (BRASIL, 2010).
2008	Política de Desenvolvimento Produtivo 2008-2010	Fortalecimento da base produtiva da saúde, intensificação do uso do poder de compra do Estado e incentivo às transferências de tecnologia para laboratórios nacionais (GADELHA e BRAGA, 2016).
2008	Programa Nacional de Fomento à Produção Pública e Inovação no CEIS.	Fortalecimento e modernização dos laboratórios públicos de medicamentos e imunobiológicos de relevância estratégica para o SUS (BRASIL, 2008b).
2012	Plano Nacional de Saúde de 2012-2015	Fortalecimento do CEIS como vetor estruturante da agenda nacional de desenvolvimento econômico, social e sustentável. Manutenção das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPs) e investimentos nos laboratórios públicos (BRASIL, 2011).
2012	Estratégia Nacional de CT&I 2012-2015	Fortalecimento da indústria nacional de fármacos e outros produtos para a saúde visando garantia do acesso da população brasileira (BRASIL, 2012a).
2012	Programa para o Desenvolvimento do CEIS e seu Comitê Gestor (PROCIS)	Convênios e contratos de transferências de recursos da União para instituições produtoras de fármacos e medicamentos destinados aos programas estratégicos de saúde pública (BRASIL, 2012b).

(Continuação na próxima página)

Quadro 4. Principais políticas voltadas ao desenvolvimento científico, fortalecimento da base produtiva da saúde e a inovação, por ordem cronológica (continuação)

Ano	Normativa	Destaque
2013	Programa Inova Saúde	Fomento a projetos de contribuição para a diminuição da dependência tecnológica do País no âmbito do CEIS (FINEP, 2021).
2016	Estratégia Nacional de CT&I 2016-2022	Promoção da pesquisa para fortalecimento da prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças e diminuição da dependência externa de produtos e tecnologias (BRASIL, 2016a).
2021	Estratégia Nacional de Inovação 2021-2024	Aprova a Estratégia Nacional de Inovação e os Planos de Ação para os Eixos de Fomento, Base Tecnológica, Cultura de Inovação, Mercado para Produtos e Serviços Inovadores e Sistemas Educacionais (BRASIL, 2021c).

Fonte: Elaboração própria.

Através do quadro 4 é possível constatar que muitas políticas públicas foram desenvolvidas a partir de 2003 buscando fortalecer a produção pública de medicamentos e a promoção do desenvolvimento científico e tecnológico e da inovação em saúde do país. Esta articulação mostra-se essencial para a superação da dependência estrutural que ameaçam o sistema universal de saúde brasileiro. Em 2016, nota-se que houve um abandono na formulação de novas políticas, até que em julho de 2021 fosse aprovada a nova Estratégia Nacional de Inovação do país.

Acrescenta-se que ao longo dos últimos anos, houve um declínio do investimento público em ciência e tecnologia no país, estimando-se que em 2019 o orçamento público brasileiro voltado para a pesquisa e inovação já era menor do que no início dos anos 2000 (IPEA, 2019). Em 2021, o contingenciamento do Fundo Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FNDCT) chegou a 90%, levando ao adiamento, suspensão e redução de vários dos editais de pesquisa do país. Com a aprovação da Lei Complementar nº 177 de 12 de janeiro de 2021 (BRASIL, 2021d), que impede o governo federal de contingenciar esses recursos, pressupõe-se uma reversão da queda de investimentos na ciência brasileira a partir desse ano (ESCOBAR, 2022).

As políticas públicas mostradas no quadro 4 são especialmente relevantes no caso das doenças negligenciadas, dado o baixo interesse da iniciativa privada em desenvolver novos medicamentos para essas doenças, impondo ao Estado a responsabilidade de garantir o tratamento à população brasileira.

As PDPs, uma das estratégias adotadas para o fortalecimento da produção pública de medicamentos e para a promoção do desenvolvimento da CT&I em saúde do país, firmadas a fim de promover a transferência de tecnologia e capacitar os produtores públicos para o atendimento das demandas do SUS, parecem não ser a estratégia mais adequada para a garantia do desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas. Entre 2009 e 2016, foram estabelecidas 104 parcerias, abrangendo diferentes tipos de produtos, como medicamentos (65%), vacinas (29%) e produtos para saúde (6%), com níveis de complexidade e indicações terapêuticas distintas. Apenas quatro parcerias envolviam produtos para doenças negligenciadas e dentre essas, apenas uma, a PDP de rifampicina, isoniazida, etambutol e pirazinamida, para tuberculose, firmada em 2009 por Farmanguinhos, encontra-se vigente. Os outros três projetos foram extintos (SILVA e ELIAS, 2017).

Parcerias com instituições sem fins lucrativos, a exemplo da parceria de desenvolvimento de terapias combinadas para tratamento da malária realizada entre Farmanguinhos e o DNDi, podem ser mais apropriadas dado o desinteresse das grandes indústrias inovadoras. Essas parcerias podem promover capacitação tecnológica, aprendizado organizacional e articulações institucionais para os atores envolvidos (LUIZA *et al.*, 2017).

Apesar da inclusão de fármacos e medicamentos nas estratégias de promoção do desenvolvimento científico e tecnológico e da inovação em saúde do país, justificada pela vulnerabilidade brasileira na área, ressalta-se a necessidade de ênfase às doenças negligenciadas nas políticas públicas, contemplando suas especificidades.

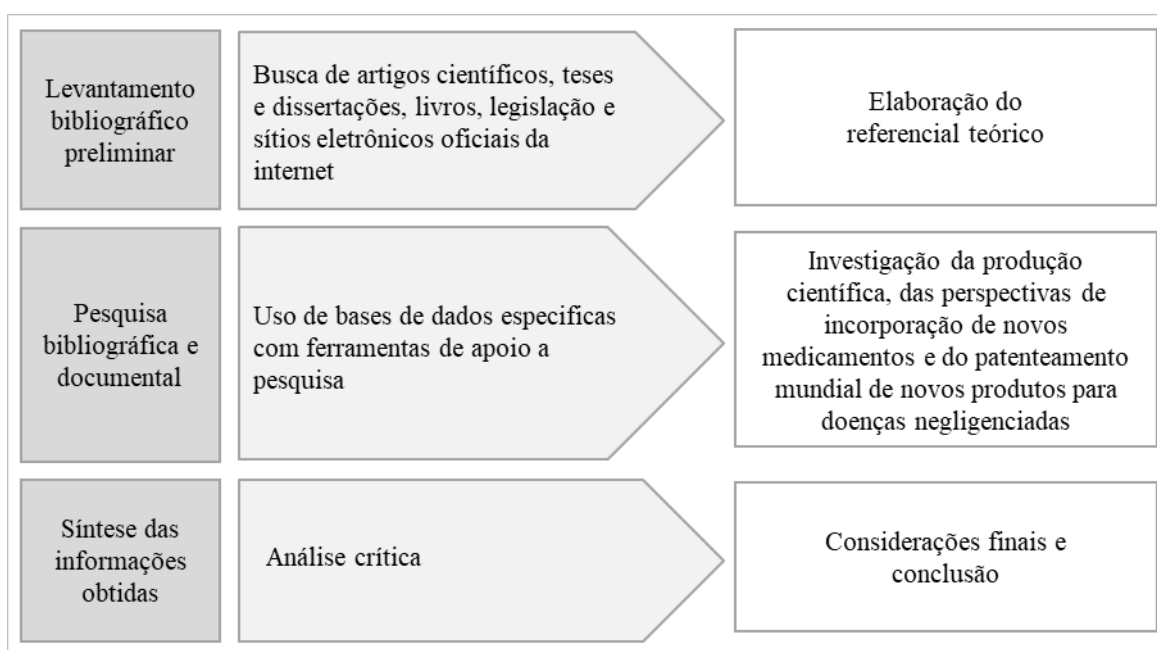
3. METODOLOGIA

Esta pesquisa classifica-se como exploratória e adotou como procedimentos metodológicos a pesquisa bibliográfica e documental com abordagem qualitativa dos dados, preocupando-se em compreender aspectos relacionados à temática, além do que se pode quantificar.

Pesquisas exploratórias têm como objetivo proporcionar maior familiaridade com o problema, com vistas a torná-lo mais explícito, tendo como objetivo principal o aprimoramento de ideias (GIL, 2002).

A pesquisa exploratória envolveu inicialmente um levantamento bibliográfico preliminar, seguido de buscas em portais institucionais e base de dados específicas para o problema pesquisado e, por fim, a análise dos dados obtidos. O método de trabalho é mostrado na figura 3.

Figura 3. Método de trabalho



Fonte: Elaboração própria.

Os processos metodológicos detalhados para identificação dos estudos de descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de doenças negligenciadas presentes na produção científica global, a metodologia para análise do tratamento farmacológico disponível para uma doença negligenciada no Brasil, suas fragilidades e a perspectivas de incorporação de novos medicamentos, e o processo metodológico para a

investigação de novos produtos patenteados no mundo para o tratamento de doenças negligenciadas, avaliando o caso da tuberculose resistente, são detalhados a seguir nos itens 3.1, 3.2 e 3.3, respectivamente.

3.1. PRODUÇÃO CIENTÍFICA GLOBAL SOBRE DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS

Em alinhamento ao primeiro objetivo específico desta pesquisa, os estudos de descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de doenças negligenciadas presentes na produção científica global foram identificados por meio de duas análises bibliométricas: uma abrangente e outra específica para derivados da biodiversidade.

Para quantificação e caracterização da produção científica global sobre o tema, foi selecionada a base de dados *Scopus* desenvolvida pela editora Elsevier e disponível no Portal da Capes (www.periodicos.capes.gov.br), por se tratar de uma fonte de natureza multidisciplinar, apresentar um maior volume de periódicos indexados, quando comparado a outras fontes de informação, além de dispor de funcionalidades de apoio à análise de resultados. Em 2020 a base de dados indexava mais de 23.452 periódicos revisados por pares, incluindo 5.500 classificados como de acesso aberto (ELSEVIER, 2020).

Para uma análise mais abrangente, uma primeira busca foi realizada em março de 2021. Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) mostrados no quadro 5 foram utilizados para elaboração da estratégia de busca, utilizando os campos título, resumo e palavra-chave do autor. Os termos foram selecionados considerando os principais descritores relacionados às doenças negligenciadas e ao desenvolvimento de novos medicamentos. Considerou-se como doenças negligenciadas, a relação estabelecida pela OMS (WHO, 2020a).

Com intuito de identificar o panorama recente de produção de pesquisa global relacionada ao desenvolvimento de novos medicamentos para as doenças negligenciadas em nível global, apenas documentos publicados a partir de 2010 foram considerados para esta primeira análise bibliométrica.

Quadro 5. Descritores selecionados e estratégia de busca utilizada

Descritores em português	Descritores em inglês
Doenças negligenciadas	<i>Neglected Diseases</i>
Medicina Tropical	<i>Tropical Medicine</i>
Doenças Transmissíveis Emergentes	<i>Communicable Diseases, Emerging</i>
Úlcer de buruli	<i>Buruli Ulcer</i>
<i>Doença de Chagas</i>	<i>Chagas Disease</i>
<i>Dengue</i>	<i>Dengue</i>
<i>Chikungunya</i>	<i>Chikungunya virus</i>
Dracunculíase	<i>Dracunculiasis</i>
Equinococose	<i>Echinococcosis</i>
Trematodíases de origem alimentar	<i>Trematode Infections</i>
Tripanossomíase humana africana	<i>Trypanosomiasis, African</i>
Leishmaniose	<i>Leishmaniasis</i>
Lepra	<i>Leprosy</i>
Filariose linfática	<i>Elephantiasis, Filarial</i>
Micetoma,	<i>Mycetoma</i>
Cromoblastomicose	<i>Chromoblastomycosis</i>
Paracoccidioidomicose	<i>Paracoccidioidomycosis</i>
Histoplasmose	<i>Histoplasmosis</i>
Esporotricose	<i>Sporotrichosis</i>
Criptococose	<i>Cryptococcosis</i>
Oncocercose	<i>Onchocerciasis</i>
Raiva	<i>Rabies</i>
Escabiose	<i>Scabies</i>
Ectoparasitoses	<i>Ectoparasitic Infestations</i>
Esquistossomose	<i>Schistosomiasis</i>
Helminthíases transmitidas pelo solo	<i>Helminthiasis</i>
Envenenamento por picada de cobra	<i>Snake Bites</i>
Teníase	<i>Taeniasis</i>
Cisticercose	<i>Cysticercosis</i>
Tracoma	<i>Trachoma</i>
Bouba	<i>Yaws</i>
Desenvolvimento de Medicamentos	<i>Drug Development</i>
Avaliação de Medicamentos	<i>Drug Evaluation</i>
Desenho de Fármacos	<i>Drug Design</i>
Avaliação Pré-Clínica de Medicamentos	<i>Drug Evaluation, Preclinical</i>
Estudo Clínico	<i>Clinical Study</i>
Reposicionamento de Medicamentos	<i>Drug Repositioning</i>

Fonte: Elaboração própria.

Assim, foram encontrados 1990 documentos e após delimitação temporal (2010 a 2020), obteve-se 1257 referências distribuídas nas diferentes tipologias documentais: *Article* (855),

Review (257), *Book Chapter* (60), *Conference Paper* (31), *Editorial* (8), *Short Survey* (8), *Book* (5), *Erratum* (5), *Letter* (4) e *Note* (4). Todavia, foram selecionadas para análise somente aqueles documentos classificados como artigo, dado as características de originalidade e o processo de *peer review* de avaliação.

Utilizando as ferramentas de apoio a análises de resultados oferecidas pela *Scopus*, obteve-se os indicadores bibliométricos referentes aos 855 artigos recuperados, incluindo ano de publicação, distribuição de publicações por países/territórios, instituição dos autores, patrocinadores e principais periódicos. Os indicadores bibliométricos relativos à participação brasileira também foram analisados.

As publicações foram migradas da base *Scopus* para uma planilha eletrônica e a partir da leitura de todos os resumos, as publicações foram classificadas por doenças abordadas. Para os artigos que abordavam mais de uma doença, todas as doenças envolvidas foram contabilizadas. E, embora as publicações descrevam estudos relevantes para o desenvolvimento dos novos medicamentos, nem todas abordavam especificamente um medicamento e/ou uma nova molécula promissora. Assim, quando aplicável, os medicamentos e/ou moléculas promissoras descritas nos estudos foram categorizadas na planilha segundo a finalidade (diagnóstico e/ou prevenção e/ou tratamento), estágio de desenvolvimento (fase de descoberta a pré-clínica ou fase clínica) e natureza da tecnologia em desenvolvimento (sintética, biológica, natural ou nanotecnologia).

Encerrada a primeira análise bibliométrica, foi realizada uma segunda busca para identificação dos estudos de descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de doenças negligenciadas, direcionada para produtos oriundos da biodiversidade, fonte potencial de novos medicamentos. Dada a extensão dos produtos derivados da biodiversidade, esta pesquisa foi restrita a derivados de plantas medicinais.

Assim, uma segunda análise bibliométrica foi realizada em maio de 2021, também com uso da base de dados *Scopus*. Os termos descritos no quadro 6 foram utilizados na elaboração da estratégia de busca. Utilizando os campos título, resumo e palavra-chave para obter a produção de pesquisa relacionada ao tema, em nível global, no período de 2000 a 2021. Além dos DeCS e suas sinônimas, termos adicionais relacionados foram incluídos, a fim de ampliar a busca das publicações relevantes relacionadas ao tema.

Quadro 6. Termos selecionados, descritores e sinônimas para estratégia de busca

Descritores e sinônimas em português	Descritores e sinônimas em inglês
Doenças negligenciadas	<i>Neglected Diseases</i>
Medicina Tropical	<i>Tropical Medicine</i>
Doenças Transmissíveis Emergentes	<i>Communicable Diseases, Emerging</i>
Úlcera de buruli	<i>Buruli Ulcer</i>
<i>Doença de Chagas</i>	<i>Chagas Disease</i>
<i>Dengue</i>	<i>Dengue</i>
<i>Chikungunya</i>	<i>Chikungunya</i>
Dracunculíase; Infecção pelo Verme da Guiné	<i>Dracunculiasis; Guinea-worm disease</i>
Equinococose; Infecção por <i>Echinococcus</i>	<i>Echinococcosis; Echinococcoses; Echinococcus Infection</i>
Infecções por Trematódeos	<i>Trematode Infections</i>
Tripanossomíase Africana; Doença Africana do Sono	<i>Trypanosomiasis, African; African Sleeping Sickness</i>
Leishmaniose; Infecção por <i>Leishmania</i>	<i>Leishmaniasis; Leishmania Infection</i>
Hanseníase; Lepra	<i>Leprosy; Hansen's Disease</i>
Filariose linfática; Elefantíase Filarial	<i>Elephantiasis, Filarial</i>
Micetoma	<i>Mycetoma</i>
Cromoblastomicose	<i>Chromoblastomycosis</i>
Paracoccidioidomicose	<i>Paracoccidioidomycosis</i>
Histoplasmose	<i>Histoplasmosis</i>
Esporotricose	<i>Sporotrichosis</i>
Criptococose	<i>Cryptococcosis</i>
Oncocercose	<i>Onchocerciasis</i>
Raiva; Hidrofobia	<i>Rabies; Hydrophobia</i>
Escabiose	<i>Scabies</i>
Ectoparasitoses	<i>Ectoparasitic Infestations</i>
Esquistossomose; Infecção por <i>Schistosoma</i>	<i>Schistosomiasis; Schistosoma infection</i>
Helminíase; Infecções por Helminthos; verminose	<i>Helminthiasis; Helminth Infestation; worm</i>
Envenenamento por picada de cobra	<i>Snake Bites</i>
Teníase; Infecções por <i>Taenia</i>	<i>Taeniasis; Taenia Infections</i>
Cisticercose	<i>Cysticercosis</i>
Tracoma; Oftalmia Egípcia	<i>Trachoma; Egyptian Ophthalmia</i>
Bouba; Framboesia	<i>Yaws; Framboesia</i>
Desenvolvimento de Medicamentos	<i>Drug Development</i>
Avaliação de Medicamentos	<i>Drug Evaluation</i>
Desenho de Fármacos	<i>Drug Design</i>
Cromatografia	<i>Chromatography</i>
Análise Espectral; Espectrometria; Espectroscopia	<i>Spectrum Analysis; Spectrometry; Spectroscopy</i>
Avaliação Pré-Clínica de Medicamentos	<i>Drug Evaluation, Preclinical</i>

(Continuação na próxima página)

Quadro 6. Descritores e sinónímias selecionados para estratégia de busca (continuação)

Descritores e sinónímias em português	Descritores e sinónímias em inglês
Estudo Clínico	<i>Clinical Study</i>
Reposicionamento de Medicamentos	<i>Drug Repositioning</i>
Plantas Medicinais	<i>Medicinal Plants</i>
Extratos Vegetais	<i>Plant Extracts</i>
Óleos essenciais	<i>Essential Oils</i>
Fitoquímicos	<i>Phytochemicals</i>
Terpenos; Terpenóides	<i>Terpenes; Terpenoids</i>
Compostos Fenólicos	<i>Phenolic Compound</i>
Polifenóis	<i>Polyphenols</i>
Flavonoides	<i>Flavonoids</i>
Alcaloides	<i>Alkaloids</i>
Antocianinas	<i>Anthocyanins</i>
Antraquinonas	<i>Anthraquinones</i>
Cumarínicos	<i>Coumarins</i>
Glicosídeos	<i>Glycosides</i>
Lignanais	<i>Lignans</i>
Saponinas	<i>Saponins</i>
Taninos	<i>Tannins</i>
Termos adicionais relacionados ao tema	
Português	Inglês
<i>Mycobacterium</i>	<i>Mycobacterium</i>
<i>Trypanosoma</i>	<i>Trypanosoma</i>
<i>Leishmania</i>	<i>Leishmania</i>
<i>Wuchereria</i>	<i>Wuchereria</i>
<i>Paracoccidioides</i>	<i>Paracoccidioides</i>
<i>Histoplasma</i>	<i>Histoplasma</i>

Fonte: Elaboração própria.

Foram encontrados inicialmente 7.450 documentos e após delimitação temporal (2000 a 2021), obteve-se 6.822 referências distribuídas nas diferentes tipologias documentais: *Article* (6.028), *Review* (598), *Conference Paper* (69), *Book Chapter* (49), *Editorial* (24), *Short Survey* (19), *Letter* (14), *Note* (5), *Conference Review* (4), *Erratum* (4), *Retracted* (4), *Book* (2) e *Data Paper* (1).

Foram selecionadas para análise somente aqueles documentos classificados como artigo (6.028), dado as características de originalidade e o processo de *peer review* de avaliação. Os indicadores bibliométricos referentes aos artigos identificados incluíram ano de publicação, distribuição de publicações por países/territórios, instituição dos autores, patrocinadores e principais periódicos.

Considerando a relevância da Fiocruz no desenvolvimento de novos medicamentos derivados de plantas medicinais, as publicações que continham pelo menos um autor filiado à Fiocruz, foram migradas da base *Scopus* para uma planilha eletrônica e, quando aplicável, os derivados de plantas medicinais em desenvolvimento foram classificados quanto a fonte natural de obtenção, à doença negligenciada e ao resultado observado no experimento. Os nomes científicos das plantas foram escritos de acordo com o Código Internacional de Nomenclatura Botânica utilizando a nomenclatura disponível no portal do Programa Re flora (<https://reflora.jbrj.gov.br/>).

A fundação centenária, considerada uma das instituições públicas de ciência e tecnologia em saúde mais importantes da América Latina, foi selecionada por seu papel emblemático no desenvolvimento e produção de medicamentos estratégicos para a saúde brasileira (VILLAS BOAS, 2018).

Publicações que não abordavam derivados de plantas medicinais ou que não tratavam do tratamento de doenças negligenciadas em seres humanos, foram desconsideradas.

3.2. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA TUBERCULOSE SENSÍVEL NO BRASIL E A PERSPECTIVAS DE INCORPORAÇÃO DE NOVOS MEDICAMENTOS.

Em alinhamento ao segundo objetivo específico desta pesquisa, foi realizado um estudo de caso que investigou o tratamento farmacológico disponível para TB sensível no Brasil, aliando a revisão bibliográfica à documental, por intermédio de uma pesquisa exploratória qualitativa com abordagem descritiva. Um estudo de caso é uma estratégia para investigação de um fenômeno atual em seu contexto no mundo real (YIN, 2015).

A revisão bibliográfica foi realizada na base de dados *Scopus*. A busca foi efetuada em abril de 2022, utilizando como palavras-chave os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) “*Tuberculosis*” e “*Drug Therapy*”, nos campos título e resumo, priorizando as publicações mais recentes (período de 2016 a 2022). Foram encontrados inicialmente 1.074 documentos e após delimitação temporal, obteve-se 233 referências. Após leitura dos resumos dos 233 documentos, foram identificadas 96 publicações sobre o tratamento farmacológico preconizado para TB sensível. Foram desconsideradas as publicações sobre prevenção, diagnóstico, tratamentos não farmacológicos, TB resistente a medicamentos, sobre outras doenças, sobre saúde animal e em duplicidade. Foram incorporadas a esta revisão publicações pertinentes encontradas nas referências dos artigos revisados.

Os documentos oficiais foram consultados nos portais eletrônicos da OMS, Organização Pan Americana de Saúde (OPAS) e Ministério da Saúde. Dados sobre os medicamentos aprovados no país foram consultados no portal da ANVISA, sobre a aquisição de medicamentos pelo Ministério da Saúde foram obtidos através de consultas pela Plataforma Integrada de Ouvidoria e Acesso à Informação “Fala.BR”, a disponibilidade mundial dos insumos farmacêuticos ativos (IFAs) foi pesquisada na base de dados comercial *Cortellis Generics Intelligence* e os ensaios clínicos no portal do *ClinicalTrials.gov*. As consultas foram realizadas nos meses de abril e junho de 2022.

3.3.USO DE PATENTES COMO FONTE DE INFORMAÇÃO PARA O DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS PARA AS DOENÇAS NEGLIGENCIADAS: O CASO DA TB RESISTENTE.

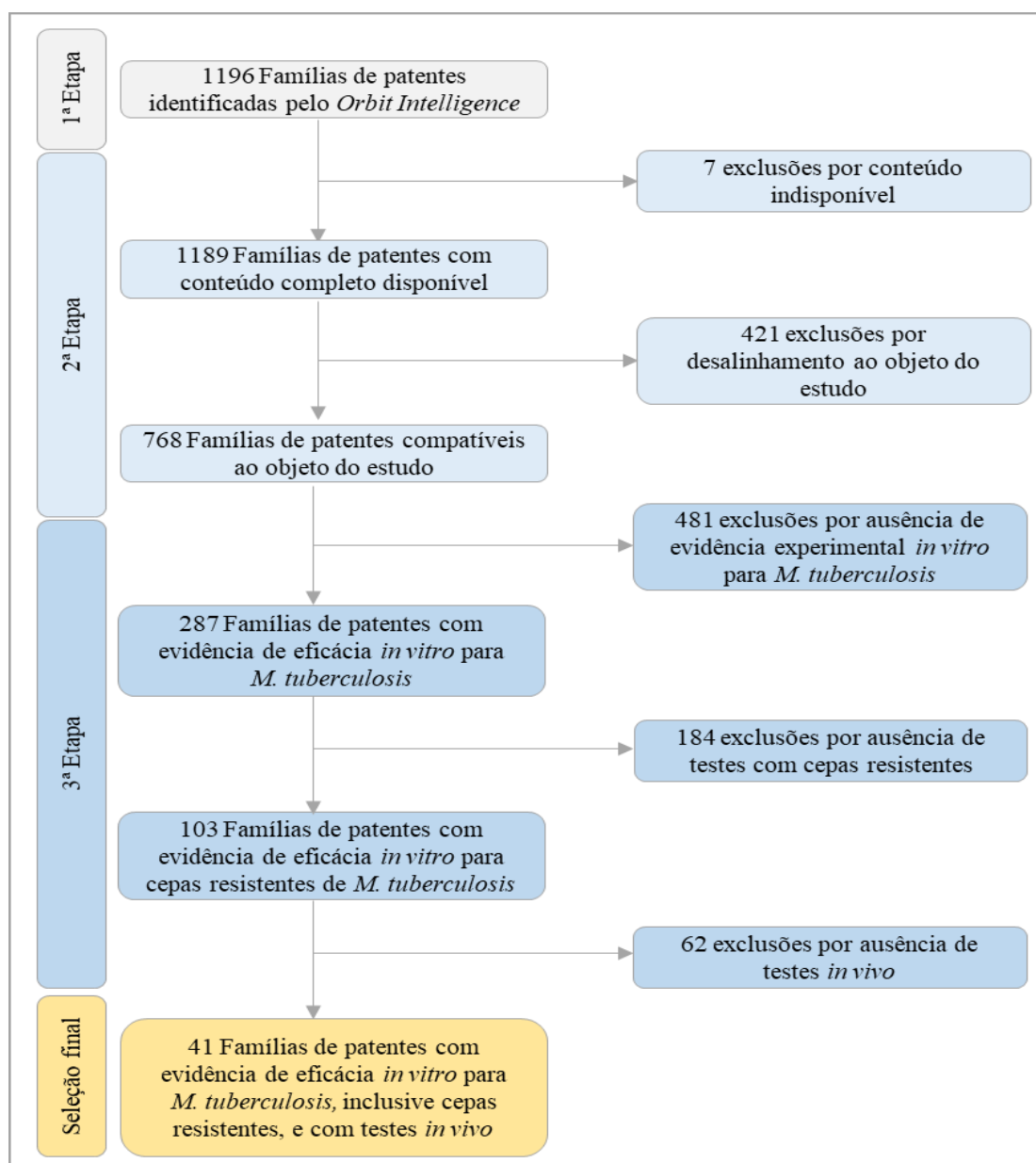
Alinhada ao terceiro objetivo específico desta pesquisa, foi realizada a identificação de novas tecnologias patenteadas no mundo para o tratamento de doenças negligenciadas, estudando o caso da TB resistente.

Foram realizadas duas buscas para identificação de novas tecnologias patenteadas no mundo: uma abrangente e outra específica para derivados de plantas medicinais. O levantamento de documentos de patente foi realizado no portal comercial *Orbit Intelligence* em agosto de 2019. O portal foi selecionado por ter cobertura territorial e temporal abrangente, disponibilizando documentos de patente publicados por mais de 100 autoridades em patentes de todo o mundo, e facilidade para exportação dos resultados originados da busca.

O portal *Orbit Intelligence* ainda permite agrupar automaticamente os documentos de patentes em famílias, o que significa dizer que são reunidos um ou mais documentos de patentes individuais relacionados a uma única invenção, ou seja, a uma única tecnologia.

Uma primeira busca, mais abrangente foi realizada, conforme demonstrado no fluxo ilustrado na Figura 4.

Figura 4. Fluxo metodológico para identificação de novas tecnologias desenvolvidas para o tratamento da tuberculose



Fonte: Elaboração própria.

Para definição dos termos a serem utilizados na busca foram consideradas as seguintes sinonímias para TB: Tuberculose, *Tuberculosis*, *Mycobacterium tuberculosis*, antituberculosos, tuberculostáticos e seus correlatos em inglês. O termo "+tuberculos+" foi selecionado para construção da estratégia de busca e buscado nos campos de título (TI) ou resumo (AB).

A Classificação Internacional de Patentes (IPC) também foi utilizada na estratégia de busca. A IPC é um sistema de classificação internacional cujas áreas tecnológicas são divididas em classes, subclasses e grupos, através de um sistema hierárquico. Uma vez identificados os grupos aos quais o pedido de patente se refere, é possível identificar outros pedidos de patentes relacionados ao mesmo fim. Na estratégia de busca foram incluídos os códigos A61K (Cosméticos ou preparações similares para higiene pessoal) ou A61P (atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais) a fim de delimitar as buscas para medicamentos.

Com intuito de identificar as mais recentes tendências em pesquisa, desenvolvimento e inovação (PD&I), tais como tecnologias emergentes, principais desenvolvedores de novas tecnologias e países onde os depósitos ocorrem, apenas documentos com data de prioridade a partir de 2015 foram considerados para esta análise. A estratégia de busca utilizada pode ser observada a partir da seguinte sentença: "(+tuberculos+)/TI/AB AND (A61K OR A61P)/IPC AND PRD >= 2015".

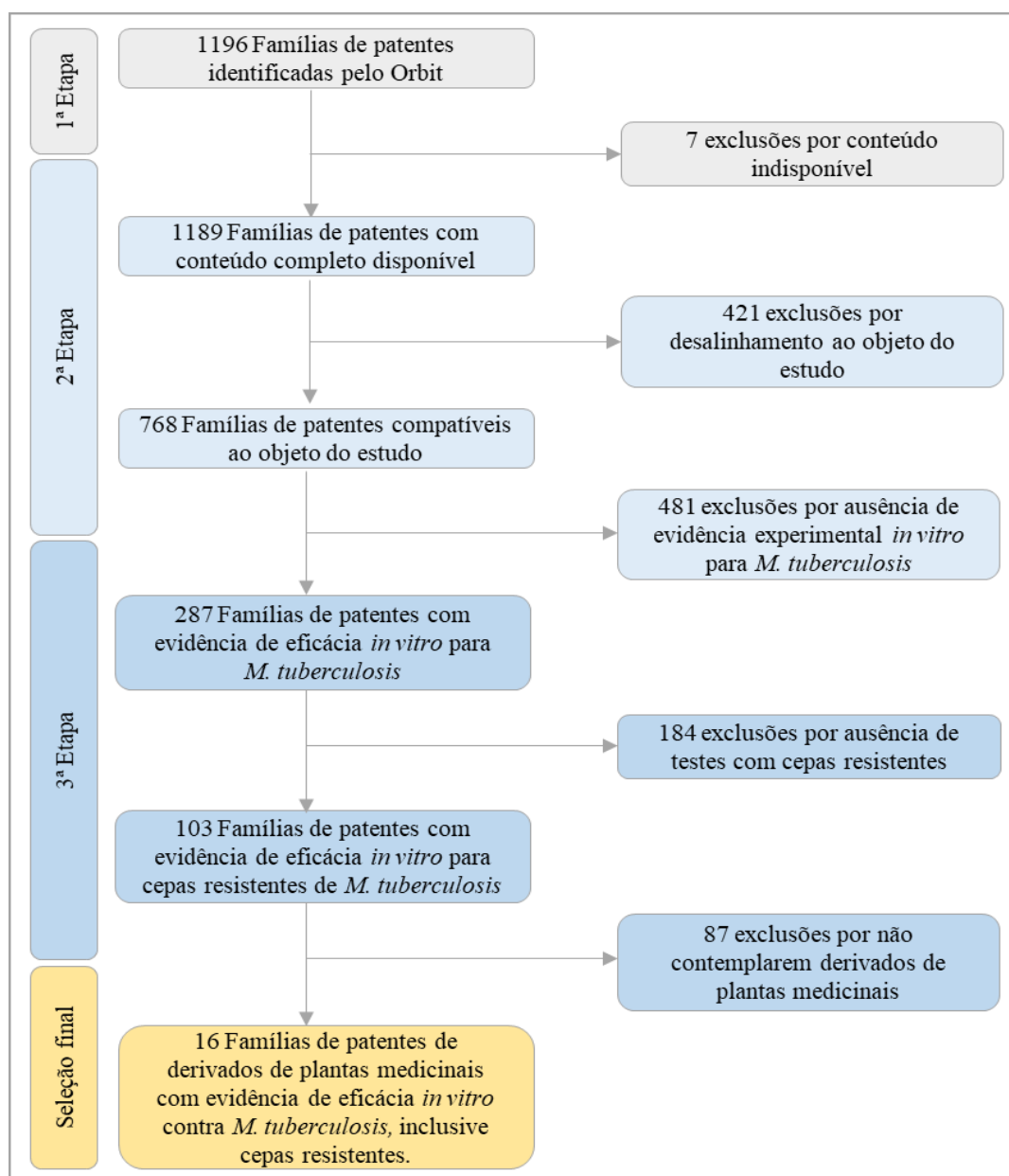
Após o levantamento dos documentos, a segunda etapa da busca consistiu em uma análise criteriosa do conteúdo de documentos de patentes levantados a fim de incluir no presente estudo somente famílias de patentes relevantes para a temática. Adotou-se como critérios de exclusão a falta de informações formais ou técnicas, o patenteamento de tecnologias de prevenção e/ou diagnóstico, bem como as de uso veterinário, visando obter um corpus de estudo contendo somente documentos de patente de medicamentos voltadas para o tratamento da TB em humanos.

Em seguida, deu-se início à terceira etapa de seleção das tecnologias identificadas como relevantes, elegendo-se as que possuíam evidências experimentais de eficácia *in vitro*, especificamente para *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), incluindo cepas resistentes, e testes *in vivo*.

Após encerramento das três etapas, foi realizada uma segunda busca para identificação de novas tecnologias patenteadas no mundo para o tratamento da TB resistente, porém desta vez direcionada para derivados de plantas medicinais.

Esta segunda busca foi realizada no *Orbit Intelligence* de forma semelhante à primeira busca detalhada acima, diferindo apenas na etapa de seleção das tecnologias identificadas como relevantes: foram selecionadas as tecnologias com evidências experimentais de eficácia *in vitro*, especificamente contra cepas resistentes de *M. tuberculosis*, e que continham em sua composição um ou mais derivados de plantas medicinais. O fluxo metodológico adotado está ilustrado na figura 5.

Figura 5. Fluxo metodológico para identificação de derivados de plantas medicinais com evidência de eficácia *in vitro* contra cepas resistentes de *M. tuberculosis*



Fonte: Elaboração própria.

3.4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 (BRASIL, 2012d), que aprova as “diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos”, no item VII.1 determina que “Pesquisas envolvendo seres humanos devem ser submetidas à apreciação do Sistema CEP/CONEP”.

A citada resolução, define a pesquisa envolvendo seres humanos (item II.14), como “pesquisa que, individual ou coletivamente, tenha como participante o ser humano, em sua totalidade ou partes dele, e o envolva de forma direta ou indireta, incluindo o manejo de seus dados, informações ou materiais biológicos”.

Deste modo, esclarecemos que o presente estudo não se enquadra nas definições expostas acima. A presente pesquisa envolveu busca bibliográfica e documental, sem acesso a pessoas ou a informações de acesso restrito, portanto a apreciação pelo sistema CEP/CONEP não se aplica.

4. PRODUÇÃO CIENTÍFICA GLOBAL SOBRE DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS

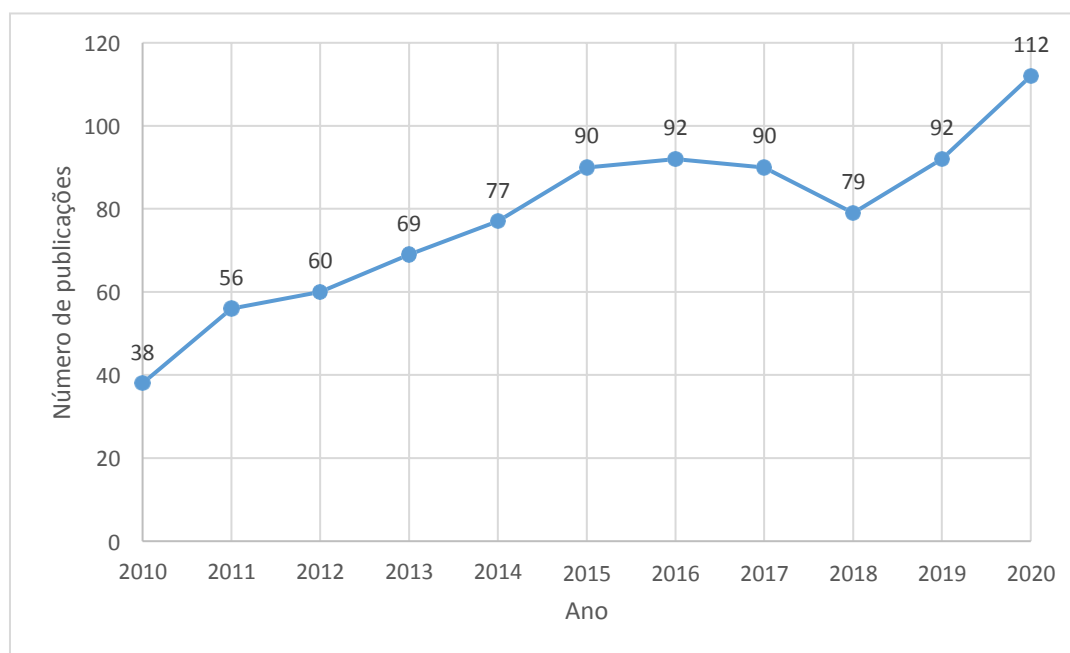
Este capítulo apresenta os resultados das análises bibliométricas dos estudos de descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de doenças negligenciadas identificados na produção científica global.

Conforme apresentado na introdução desta pesquisa, em decorrência da escassez de novos medicamentos para doenças negligenciadas, diversas estratégias foram buscadas de modo a estimular o desenvolvimento de novos medicamentos para as doenças negligenciadas, transformando o cenário de P&D nos últimos anos. Assim, a fim de avaliar se os esforços realizados induziram a um aumento na geração de conhecimento traduzido em publicações científicas, a produção científica global sobre desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas foi quantificada e caracterizada por meio de duas análises bibliométricas: uma abrangente e outra específica para derivados de plantas medicinais.

4.1. PRODUÇÃO CIENTÍFICA SOBRE DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS NO MUNDO E NO BRASIL

Para quantificar e caracterizar a produção científica global sobre desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas, foi aplicada a metodologia descrita na seção 3.1, identificando 855 artigos sobre o tema, que estão distribuídos ao longo da última década, conforme figura 6.

Figura 6. Evolução global das publicações sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas (2010-2020)

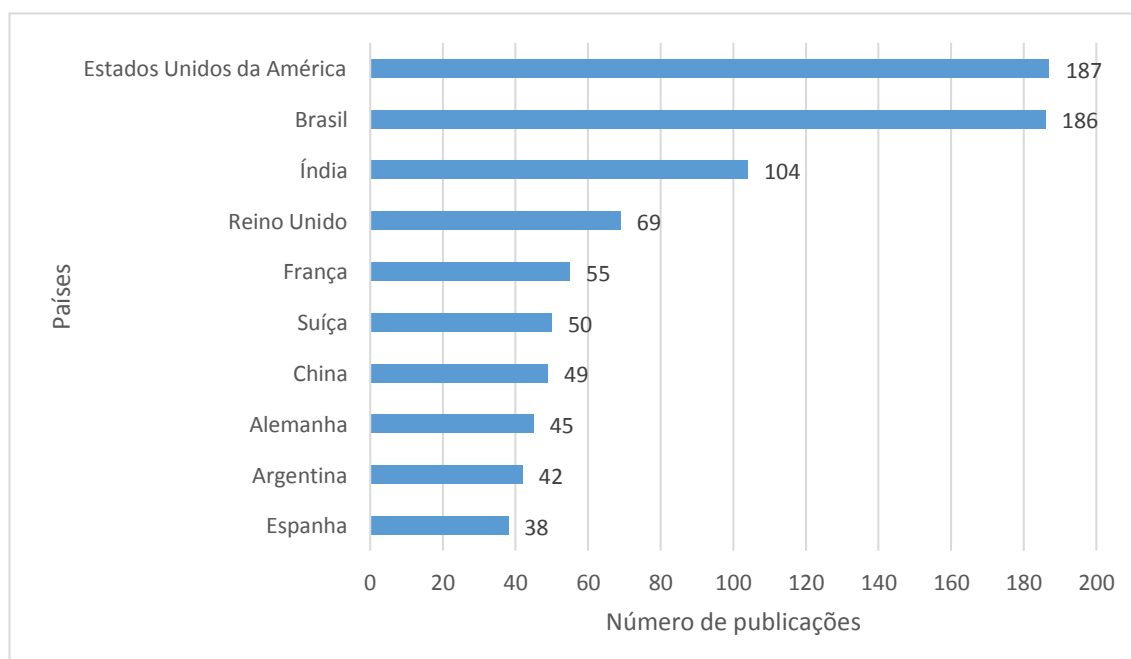


Fonte: Elaboração própria, a partir de *Scopus*.

Os dados da figura 6 apontam para um aumento significativo na produção de conhecimento, possivelmente devido aos esforços da comunidade internacional voltados ao estímulo de P&D de novos medicamentos para as doenças negligenciadas na última década. O aumento observado coincide com o resultado encontrado em outras análises bibliométricas sobre doenças negligenciadas disponíveis na literatura (BAI; LI; HUANG; GUO, 2016; MOTA; FONSECA; GALINA; SILVA, 2017).

Ao analisar a contribuição dos países na divulgação dos resultados de pesquisa, identificaram-se 91 países cujos autores contribuíram com ao menos uma produção. Os países que mais contribuíram com a produção científica global sobre a temática foram Estados Unidos da América (EUA) (187; 22%) e Brasil (186; 22%), seguidos de Índia (104; 12%), Reino Unido (69; 8%) e França (55; 6%) conforme figura 7.

Figura 7. Principais países que contribuíram com a produção científica sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas (2010-2020)



Fonte: Elaboração própria, a partir de *Scopus*.

Os países desenvolvidos desempenham um papel relevante em P&D para doenças negligenciadas e a quantidade de literatura produzida está intimamente relacionada ao investimento. Segundo dados do G-Finder (2020), projeto que rastreia o investimento anual em P&D para novas tecnologias para enfrentar os desafios de saúde globais prioritários, os EUA são os maiores financiadores públicos de P&D em doenças negligenciadas, seguido pelo Reino Unido e a Comissão Europeia.

O envolvimento desses países na pesquisa sobre medicamentos para doenças negligenciadas é antigo (KEATING, 2014) e diversas iniciativas, envolvendo instituições públicas e privadas de países desenvolvidos, mobilizaram recursos e criaram estruturas organizacionais para acelerar o desenvolvimento de novos produtos de saúde (MOREL, 2005; BREUGELMANS *et al.*, 2015; YAMADA, HIRABAYASHI e BRÜNGER, 2016; HINOSHITA, 2016; WENG, CHEN e WANG, 2018). Contudo, tal envolvimento pode também estar associado à possibilidade de lucrar sobre os países em desenvolvimento com a venda dos novos produtos ou relacionado a surtos que afetaram os seus territórios no passado (SOBRAL, MIRANDA e SILVA, 2018).

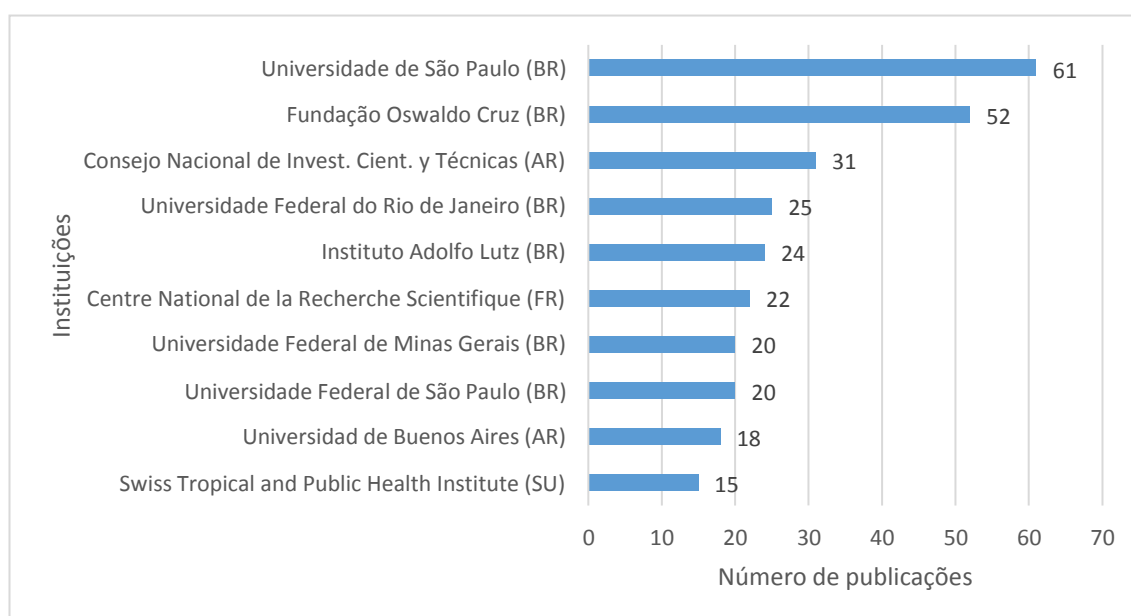
Os EUA e o Brasil também foram os países mais produtivos em uma análise bibliométrica sobre a dengue (MOTA; FONSECA; GALINA; SILVA, 2017) e em outra sobre

a leishmaniose (SOOSARAEI; KHASSEH; FAKHAR; HEZARJARIBI, 2018). O Brasil ainda foi identificado como o país com maior contribuição científica em análises bibliométricas voltadas para América Latina, sobre leishmaniose (PERILLA-GONZALEZ *et al.*, 2014) e doença de Chagas (DELGADO-OSORIO *et al.*, 2014).

O destaque do Brasil também foi observado em uma análise bibliométrica concentrada em avaliar a produção científica sobre P&D voltada para doenças negligenciadas dos países do BRICS entre 1984 e 2013 (BAI; LI; HUANG; GUO, 2016). Embora o desenvolvimento de medicamentos seja frequentemente conduzido em uma escala global, é cada vez mais reconhecido que a P&D deve considerar o contexto local envolvendo cientistas, profissionais e formuladores de política dos países com doenças endêmicas (HOTEZ *et al.*, 2016). Com uma economia mais fortalecida, espera-se que os países em desenvolvimento desempenhem um papel de destaque na resposta às doenças que os afetam (VASCONCELLOS; FONSECA; MOREL, 2018).

As principais instituições responsáveis pela produção de conhecimento na temática, baseado na afiliação dos autores, são mostradas na figura 8.

Figura 8. Principais instituições que contribuíram na produção científica sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas (2010-2020)



Legenda: BR = Brasil; AR = Argentina; FR = França; SU = Suíça.

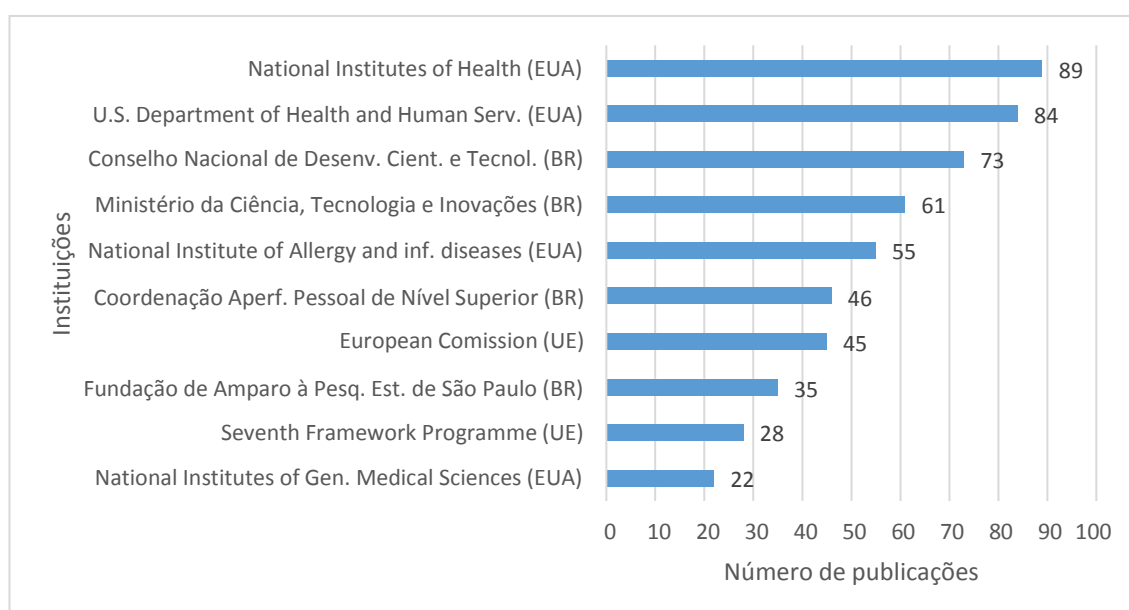
Fonte: Elaboração própria, a partir de *Scopus*.

As instituições mostradas na figura 8 são universidades públicas (5) e institutos públicos de pesquisa (5), reforçando a proeminência dessas instituições na produção científica global e a relevância do Estado na P&D de medicamentos para doenças negligenciadas.

As instituições brasileiras Fiocruz, Universidade de São Paulo, Universidade Federal de Minas Gerais são as três instituições que mais contribuíram também com a publicação científica na área de leishmaniose (SOOSARAEI; KHASSEH; FAKHAR; HEZARJARIBI, 2018). A Fiocruz ainda foi uma das organizações de pesquisa cientificamente mais produtivas em análises bibliométricas sobre dengue (MOTA; FONSECA; GALINA; SILVA, 2017) e leishmaniose na América Latina (PERILLA-GONZALEZ *et al.*, 2014).

As 10 principais instituições responsáveis pelo financiamento global da produção científica sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas são mostradas na figura 9.

Figura 9. Principais patrocinadores das pesquisas publicadas sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas (2010-2020)



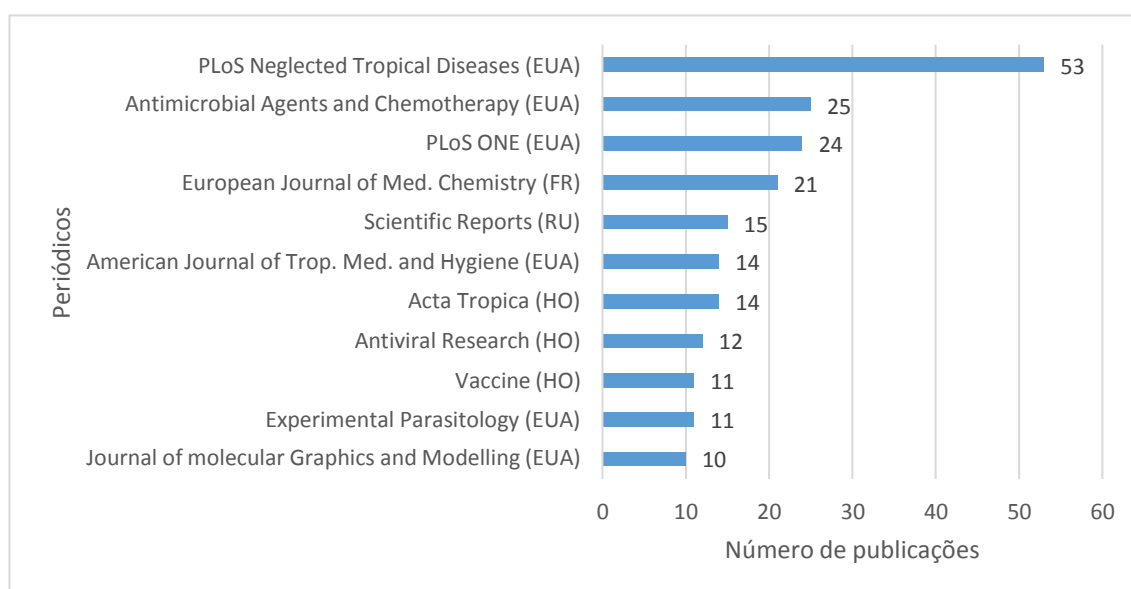
Legenda: EUA = Estados Unidos da América; BR = Brasil; UE = União Europeia.
Fonte: Elaboração própria, a partir de *Scopus*.

As instituições mostradas na figura 9 são organizações governamentais localizadas no Brasil (4), EUA (4) e União Europeia (2) e enfatizam o financiamento público como imprescindível no desenvolvimento de novas tecnologias de combate às doenças negligenciadas. De fato, o setor público tem sido a fonte mais significativa de financiamento em P&D para doenças negligenciadas nos últimos anos (WISE, 2019; G-FINDER, 2020).

Os artigos sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas identificados neste estudo foram publicados em 160 periódicos diferentes ao longo dos dez anos analisados. Os principais periódicos utilizados para veiculação da produção de conhecimento

sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas são americanos (6) ou europeus (5), conforme mostrado na figura 10.

Figura 10. Principais periódicos utilizados para veiculação da produção de conhecimento sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas (2010-2020)



Legenda: EUA = Estados Unidos da América; FR = França; RU = Reino Unido; HO = Holanda.
 Fonte: Elaboração própria, a partir de *Scopus*.

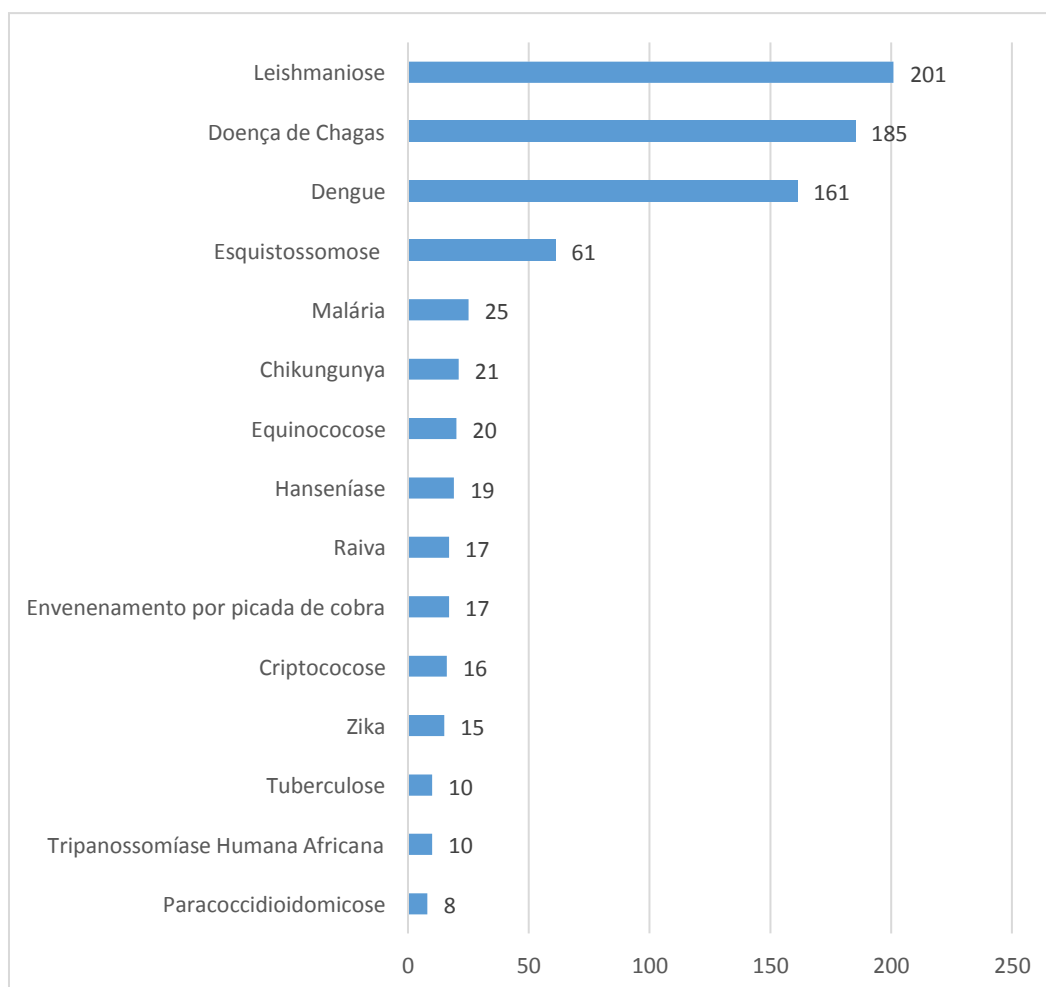
A *PLOS Neglected Tropical Diseases*, periódico que mais publicou artigos sobre a temática (53), foi a primeira revista dedicada exclusivamente às doenças tropicais mais negligenciadas do mundo. Entre as publicações analisadas, o artigo intitulado “*Specific chemotherapy of Chagas disease: Relevance, current limitations and new approaches*” publicado em 2010 na revista *Acta Tropica* foi o mais citado na *Scopus*, com 329 citações.

No que tange ao tipo de acesso, 495 (58%) das publicações foram divulgadas em periódicos de acesso aberto, ou seja, periódicos nos quais todos os artigos acadêmicos revisados por pares estão *online* e disponíveis sem restrições.

Periódicos médicos de acesso aberto ampliam a disseminação do conhecimento e possuem métricas de citação mais altas (ALRYALAT *et al.*, 2019). Nas últimas décadas, houve um aumento no número de periódicos de acesso aberto em quase todas as disciplinas (ALRYALAT *et al.*, 2019), inclusive na área de doenças infecciosas (IYANDEMYE; THOMAS, 2019). A comunicação aberta dos resultados das pesquisas voltadas para doenças negligenciadas é primordial para o progresso científico global.

As doenças negligenciadas com maior índice de aparição na produção analisada foram leishmaniose (201), doença de Chagas (185) e dengue (161), conforme figura 11.

Figura 11. Doenças negligenciadas com maior índice de aparição na produção científica sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas (2010-2020)



Fonte: Elaboração própria.

Os tratamentos atuais disponíveis para leishmaniose e doença de Chagas são considerados insatisfatórios, devido à eficácia limitada e toxicidade (LEPESHEVA *et al.*, 2015) e, portanto, são imperativos esforços voltados para P&D de novas tecnologias para o enfrentamento dessas doenças.

Em 2019, 277.224 novos casos de leishmaniose cutânea foram relatados em todo mundo. A doença é endêmica em cerca de 87 países e aproximadamente 80% dos novos casos notificados em 2016 ocorreram em nove países: Afeganistão, Argélia, Brasil, Colômbia, Irã, Iraque, Paquistão, República Árabe Síria e Iêmen. Já para a leishmaniose visceral, 13.814 novos

casos foram relatados em 2019 e 491 mortes foram relatadas no ano de 2018. Estima-se que 75 países sejam endêmicos para leishmaniose visceral, mas os casos concentram-se em sete países: Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul e Sudão, sendo em média, 60% dos casos em crianças (WHO, 2020a).

A doença de Chagas, causada por infecção do protozoário *Trypanosoma cruzi*, é uma doença potencialmente fatal que em 2019 afetou cerca de 6 a 7 milhões de pessoas e há 75 milhões de pessoas vivendo sob o risco de infecção. Ocorre principalmente em 21 países da América Latina, porém nas últimas décadas, a mobilidade populacional levou ao aumento da detecção da doença também nos EUA, Canadá, muitos países da Europa e alguns países do Pacífico Ocidental (WHO, 2020a).

Já a dengue é uma doença viral transmitida às pessoas por meio de picadas de mosquitos fêmeas *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* e está intimamente relacionada a ambientes urbanos aos quais os mosquitos *Aedes* se adaptaram. Em 2016 causou a morte de aproximadamente 40.000 pessoas e em 2017 houve cerca de 104 milhões de infecções em todo o mundo. Em 2020, 3,9 bilhões de pessoas estão em risco em 128 países, dos quais mais de 100 são endêmicos para a doença, principalmente na África, Ásia e América Latina (WHO, 2020a). Atualmente não existe tratamento antiviral específico para a infecção por dengue.

De forma semelhante à dengue, também não há nenhum medicamento antiviral específico para tratamento da Chikungunya ou da Zika, doenças virais também transmitidas através de picadas de fêmeas de mosquitos *Aedes*. Os casos de Chikungunya aumentaram e se espalharam drasticamente em todo o mundo após 2004. Há relatos de 8 milhões de infecções por Chikungunya durante os anos de 2004–2017 em surtos espalhados por mais de 60 países, porém acredita-se que este número de casos esteja demasiadamente subnotificado, sendo as estimativas sugeridas por especialistas de até 100 milhões de infecções. Assim como observado em outras doenças negligenciadas, o fardo mais pesado está no Sudeste Asiático, na África e na América Latina (WHO, 2020a).

Já a Zika, desde 2007 observou-se um aumento da circulação do vírus pelo mundo, bem como de um maior número de complicações associadas à doença (WEAVER *et al.*, 2016), até que em 2016, devido ao aumento incomum do número de recém-nascidos com microcefalia observado no Nordeste do Brasil, e de outras doenças neurológicas como a síndrome de Guillain-Barré, a OMS declarou a doença como uma Emergência de Saúde Pública de Preocupação Internacional (WHO, 2016). Entre as medidas da OMS para enfrentamento da Zika, está a necessidade de esforços voltados à pesquisa e desenvolvimento de vacinas, medicamentos e ferramentas de diagnóstico.

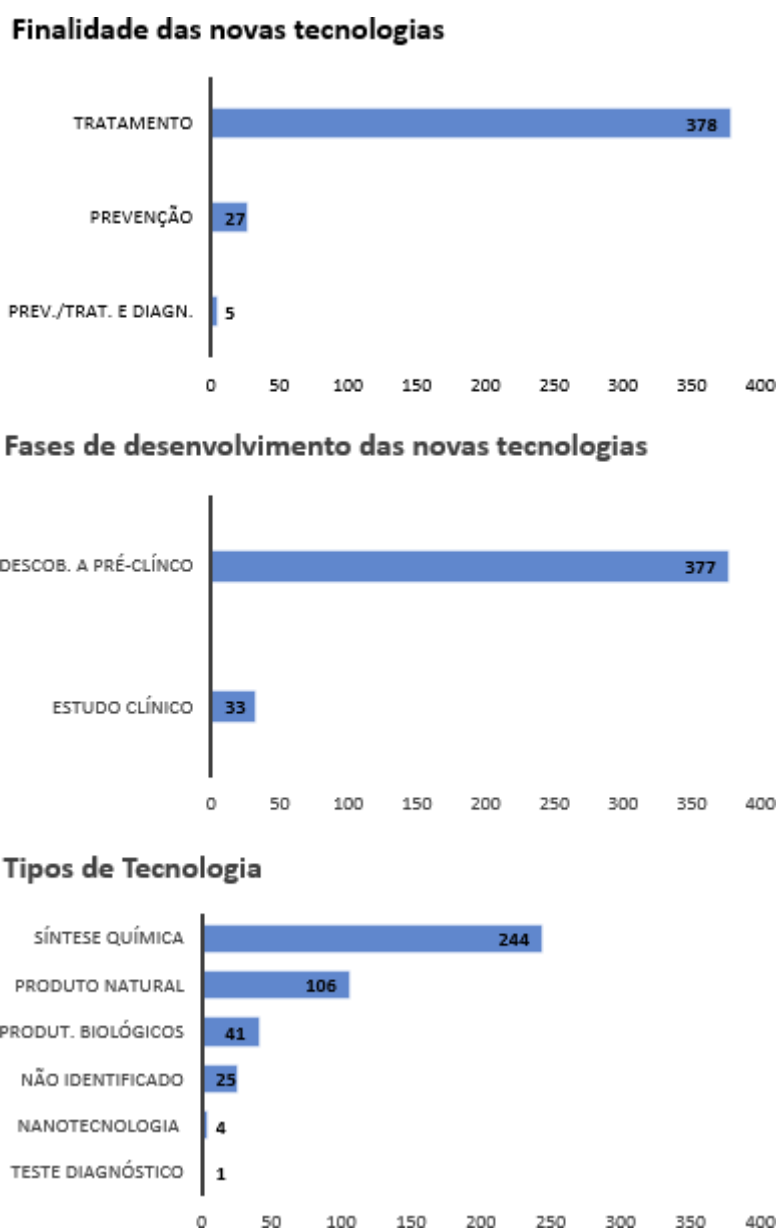
A esquistossomose ainda é endêmica em 78 países; a equinococose afetou pelo menos 1 milhão de pessoas em todo o mundo e causa cerca de 19.000 mortes anualmente; 202.226 novos pacientes com hanseníase foram diagnosticados globalmente em 2019; a raiva humana transmitida por cães está presente em 89 países e causou quase 60.000 mortes em 2015; aproximadamente 2,7 milhões de pessoas são picadas por cobras com envenenamento anualmente, causando 8.000 a 140.000 mortes todos os anos; a tripanossomíase humana africana permanece endêmica em 24 países da África Subsaariana, onde 53 milhões de pessoas vivem sob o risco de contrair a doença (WHO, 2020a).

Considerando a permanência global dessas enfermidades como graves problemas de saúde pública, a baixa quantidade de publicações encontradas sobre o desenvolvimento de novos medicamentos para as doenças negligenciadas, reforça a persistente lacuna em P&D de novos medicamentos contra essas doenças em todo o mundo.

Ressalta-se que malária e TB se mantêm como enormes desafios e problemas de saúde pública no mundo e apresentam problemas quanto à dificuldade de tratamento, toxicidade dos medicamentos e resistência microbiana aos medicamentos disponíveis. Esse cenário é suficiente para justificar esforços para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos para as duas doenças (DE ARAUJO *et al.*, 2020). Contudo, provavelmente foram encontradas poucas publicações porque ambas não constam na lista de doenças negligenciadas priorizadas pela OMS (WHO, 2020a).

Entre os 855 artigos analisados neste estudo, 410 (48%) descrevem um ou mais novos produtos em desenvolvimento para o manejo de doenças negligenciadas. A classificação dos medicamentos e/ou moléculas promissoras descritas nos estudos segundo a finalidade, estágio de desenvolvimento e natureza da tecnologia em desenvolvimento estão mostradas na figura 12.

Figura 12. Medicamentos e/ou moléculas promissoras em desenvolvimento para doenças negligenciadas na publicação analisada (2010-2020)



Fonte: Elaboração própria.

Considerando que este estudo foi voltado para novos medicamentos, a maior parte das publicações (378; 92%) encontradas descrevem novos medicamentos e/ou moléculas promissoras com a finalidade de tratamento, enquanto 27 (7%) têm por finalidade a prevenção e 5 (1%) a prevenção e/ou tratamento e o diagnóstico. As publicações concentram-se no tratamento da saúde humana (407; 99%).

Sabe-se que o desenvolvimento de um novo medicamento é um processo longo, exige altos investimentos e carrega o risco inerente de falha. A descoberta de novas entidades

terapêuticas envolve várias etapas com combinação de modelos computacionais, experimentais e clínicos (FLEMING, 2018). A associação de métodos experimentais e computacionais contribui significativamente para o aumento da taxa de sucesso na descoberta de novas moléculas (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010).

Dentre as publicações identificadas que descrevem novos medicamentos em desenvolvimento, 377 (92%) relatam produtos que estão entre as fases de descoberta a desenvolvimento pré-clínico, enquanto 33 (8%) apresentam produtos em fase de estudos clínicos, sendo 31 em seres humanos.

A maior parte dos estudos clínicos em seres humanos descritos nas publicações analisadas está relacionada ao tratamento ou prevenção da raiva (7; 23%), leishmaniose (5, 16%), esquistossomose (5; 16%) e dengue (4; 13%). Os 7 estudos clínicos com novos produtos antirrábicos estão relacionados ao desenvolvimento de vacinas ou soro hiperimunes.

A identificação de muitos compostos nos estágios de descoberta a desenvolvimento pré-clínico sugere que esforços vêm sendo realizados na busca por novas ferramentas terapêuticas para essas doenças, contudo concentrados nas fases iniciais da pesquisa. Os estudos clínicos compreendem o estágio mais caro e demorado do processo de desenvolvimento de um medicamento, e costumam ser liderados por grandes empresas farmacêuticas. No caso específico das doenças negligenciadas, como já é conhecido, a indústria não tem interesse em investir em P&D desses novos medicamentos. E por se tratarem de doenças que afligem países de baixa e média renda, um outro fator limitante para realização desses ensaios é a necessidade de condução do estudo nesses países, que por vezes não possuem infraestrutura necessária para realização dos ensaios clínicos.

Embora muitas iniciativas sem fins lucrativos e o aumento do financiamento tenham melhorado as perspectivas de P&D de medicamentos para doenças negligenciadas, os esforços ainda são muito fragmentados (HOTEZ *et al.*, 2016). Novos mecanismos de incentivo de P&D, instrumentos de financiamento inovadores e melhor definição e coordenação de prioridades globais são apontadas como essenciais para garantir que moléculas promissoras em desenvolvimento se tornem medicamentos disponíveis aos pacientes negligenciados (BALASEGARAM *et al.*, 2015).

Os novos produtos em desenvolvimento são, majoritariamente, substâncias obtidas por síntese química (244; 58,1%), seguidos de produtos naturais (106; 25,4%) e produtos biológicos (41; 9,7%). Uma publicação trata do desenvolvimento de um teste diagnóstico e 4 envolvem nanotecnologia. Em 25 artigos não foi possível identificar a natureza da substância pela leitura do título e resumo.

No segmento farmacêutico, a síntese química desempenha um papel relevante e desde o século passado tem permitido a descoberta de importantes medicamentos que salvam vidas em todo o mundo. Nos últimos anos, muitas empresas farmacêuticas optaram por reduzir seus investimentos em P&D em síntese química (CAMPOS *et al.*, 2019) e optaram por nichos mais promissores, e considerados mais lucrativos, como a biotecnologia. Todavia este cenário não se aplica às doenças negligenciadas: embora a maioria dos países desenvolvidos e muitos países em desenvolvimento tenham capacidades avançadas de biotecnologia, até agora não houve um grande impulso para redirecionar essas atividades especificamente para tecnologias voltadas ao enfrentamento de doenças negligenciadas (HOTEZ *et al.*, 2016). Entre as 41 publicações que relatam produtos biológicos em desenvolvimento, 25 (61%) são referentes a novas vacinas.

Foram encontradas muitas publicações de P&D de novos medicamentos derivados de produtos naturais. Produtos derivados da biodiversidade representam não apenas uma alternativa à ampliação de opções terapêuticas eficazes, seguras e a preços acessíveis, como também é uma janela de oportunidade para a P&D de produtos com variadas indicações terapêuticas, devido ao alto potencial para inovações radicais e incrementais e capacidade de geração de riqueza (PIMENTEL *et al.*, 2015; BOLZANI, 2016; HASENCLEVER *et al.*, 2017).

Foram identificadas 4 publicações descrevendo o desenvolvimento de nanoformulações aplicadas a doenças negligenciadas: dengue (1), leishmaniose (1) e doença de Chagas (2). Os 2 artigos relacionados à doença de Chagas foram publicados por pesquisadores brasileiros.

A abordagem do reposicionamento de medicamentos aplicada ao desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas foi relatada em 38 artigos. A maior parte (33; 87%) está relacionada à descoberta e desenvolvimento pré-clínico de novos medicamentos que se mostrem eficazes para doença de Chagas (11; 29%), dengue (6; 16%), leishmaniose (6, 16%) e esquistossomose (5; 13%).

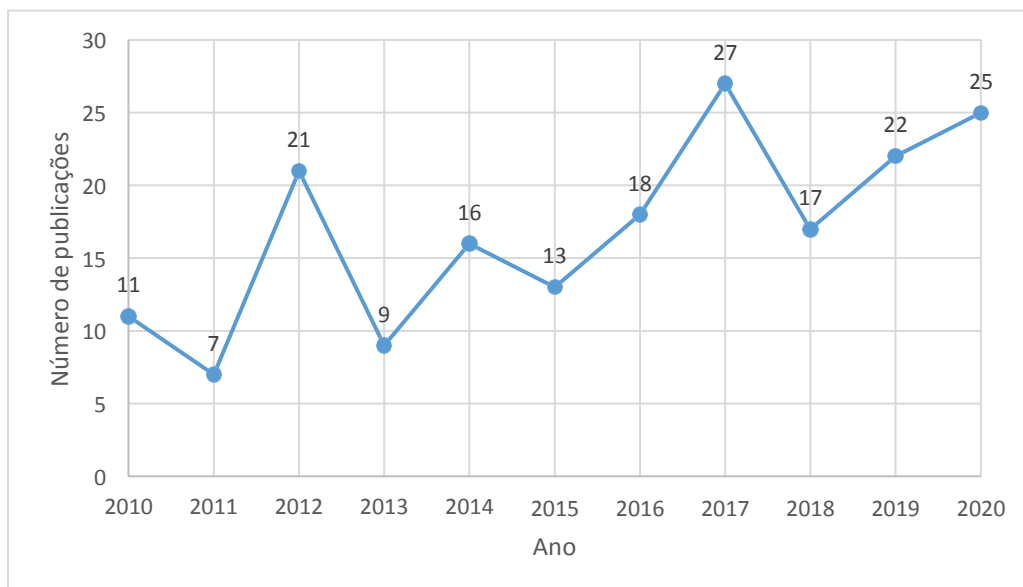
O reposicionamento ou reaproveitamento de medicamentos tem sido uma estratégia bastante utilizada para o desenvolvimento de novos fármacos. Este método permite o uso de várias técnicas computacionais a fim de identificar novas indicações terapêuticas para medicamentos já registrados por agências reguladoras. O medicamento reposicionado passa direto para as fases de ensaios pré-clínicos e clínicos diminuindo assim o tempo gasto com a descoberta de novas moléculas promissoras, sendo assim uma abordagem viável e econômica (JIN; WONG, 2014).

Quanto à participação do Brasil na produção científica sobre desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas, foram identificadas 186 publicações

(22%) com autores filiados a instituições brasileiras, que contribuíram com ao menos uma produção, entre os 855 artigos encontrados sobre a temática na última década (2010 a 2020).

Acompanhando a tendência global, na figura 13 observa-se aumento de publicações envolvendo autores de instituições brasileiras na última década.

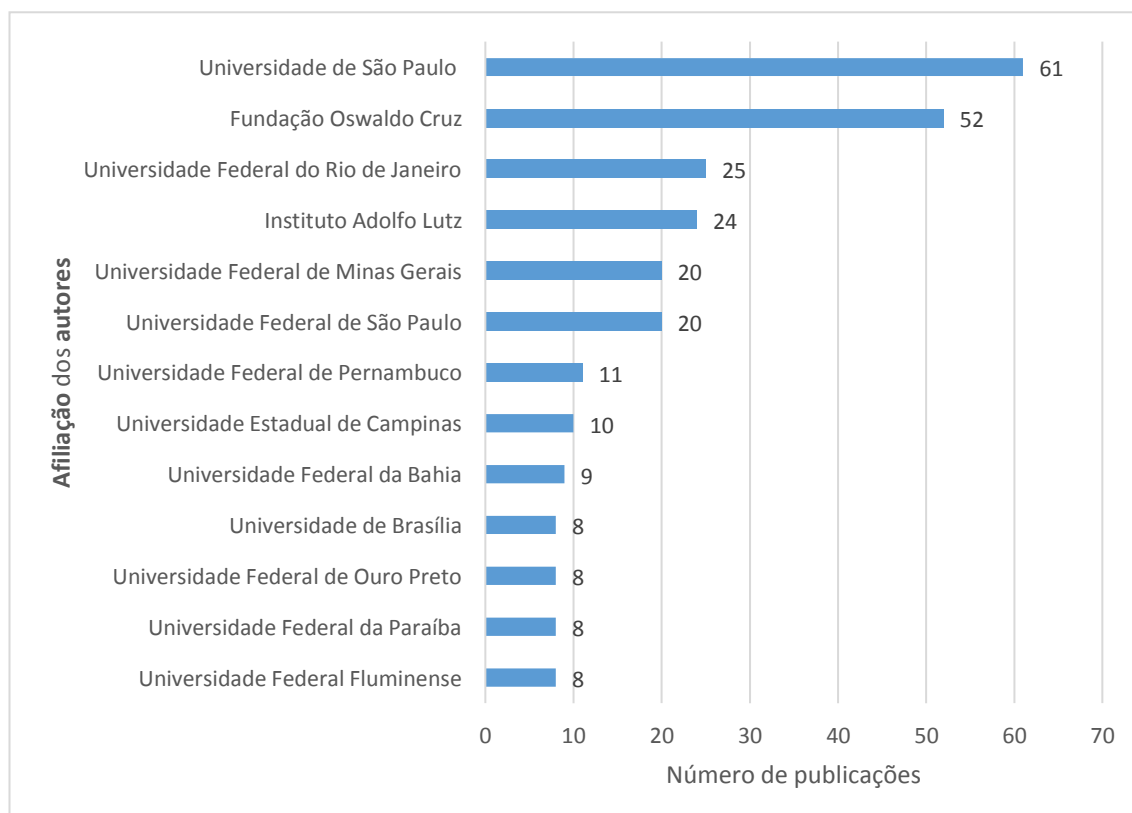
Figura 13. Evolução das publicações sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas envolvendo autores de instituições brasileiras (2010-2020)



Fonte: Elaboração própria, a partir de *Scopus*.

As principais instituições brasileiras responsáveis pela produção de conhecimento na temática, baseado na afiliação dos autores, são mostradas na figura 14.

Figura 14. Principais instituições brasileiras que contribuíram na produção científica sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas (2010-2020)

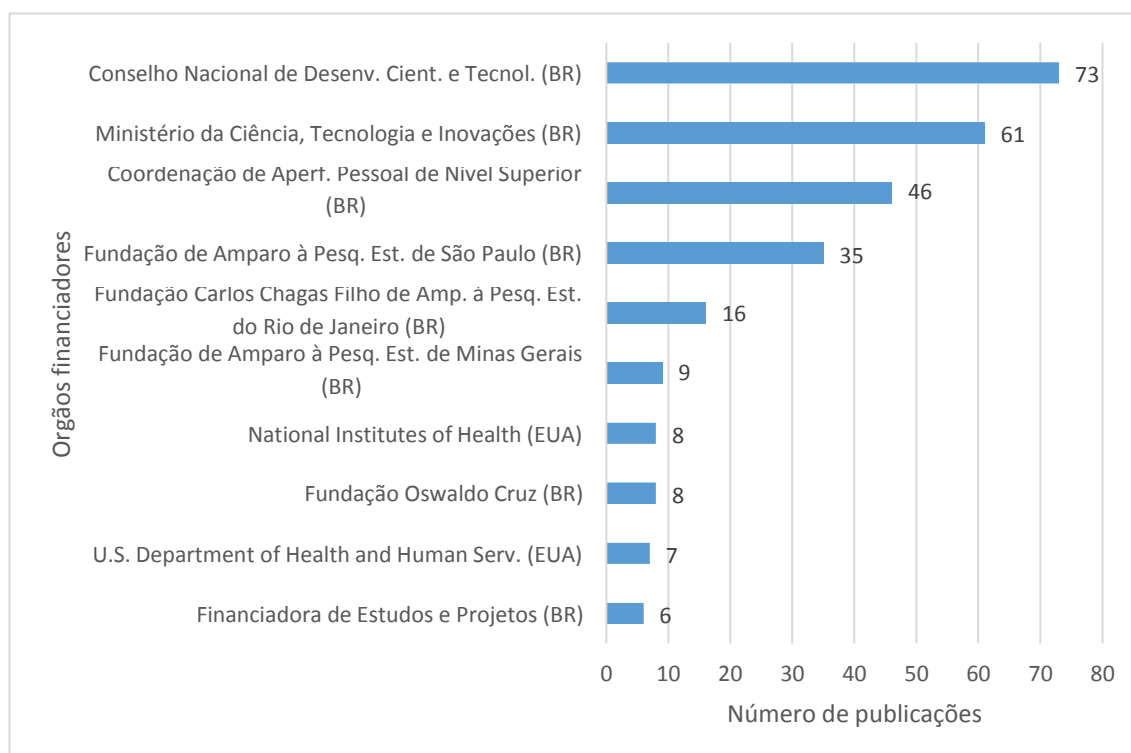


Fonte: Elaboração própria, a partir de *Scopus*.

Todas as instituições brasileiras que contribuíram na produção científica mostradas na figura 14 são públicas, universidades (11) e institutos de pesquisa (2), a maior parte localizada na região sudeste (70%) do país. Este cenário já é conhecido: em geral, as universidades públicas realizam a maior parte das pesquisas no Brasil (MCMANUS; NEVES, 2021) e há uma intensa concentração regional da produção científica nos grandes centros urbanos do país (SIDONE; HADDAD; MENA-CHALCO, 2016).

Os principais financiadores da produção científica brasileira sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas são mostrados na figura 15.

Figura 15. Principais patrocinadores da produção científica brasileira sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas (2010-2020)



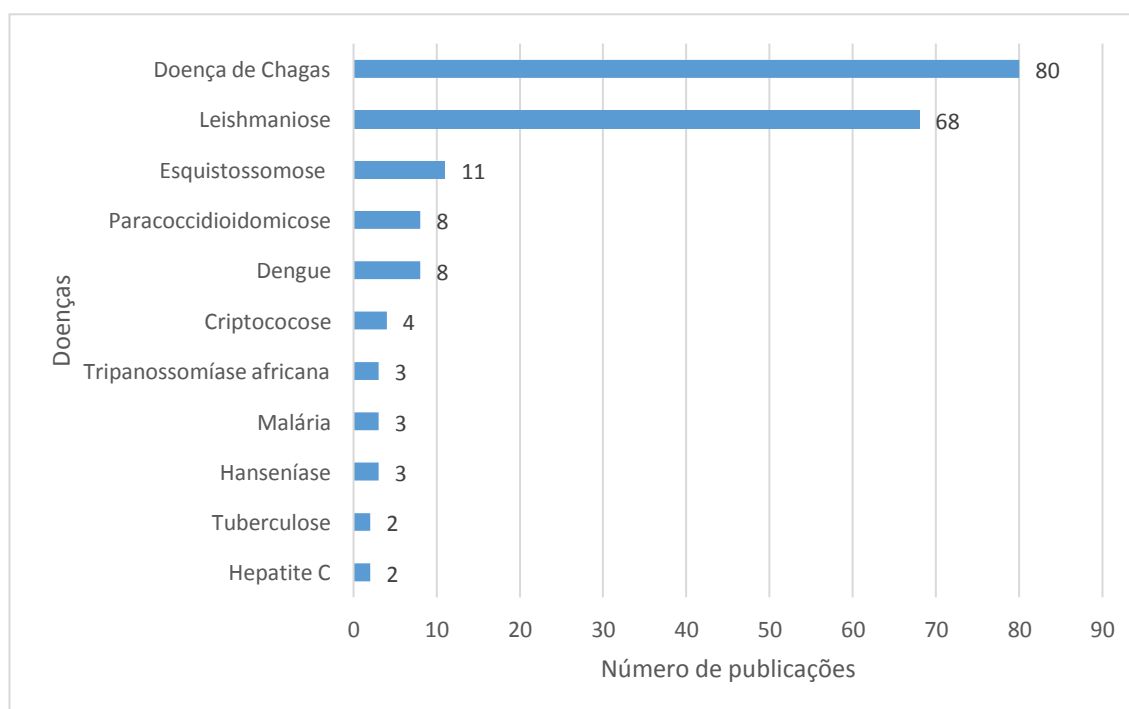
Legenda: BR = Brasil; EUA = Estados Unidos da América.

Fonte: Elaboração própria, a partir de *Scopus*.

Pela figura 15 é notável que há prioritariamente financiamento por organizações governamentais localizadas no Brasil (8) e nos EUA (2). Embora organismos públicos brasileiros federais, como a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI) e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) sejam os principais financiadores da produção científica brasileira, é possível observar também o destaque das agências de fomento estaduais, principalmente nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais. A relevância das agências de fomento federais e estaduais no financiamento de pesquisas no Brasil se expande além da área da saúde (MCMANUS; NEVES, 2021).

Outra questão relevante, é conhecer as doenças negligenciadas com maior índice de aparição na produção científica brasileira. Os dados obtidos são mostrados na Figura 16.

Figura 16. Doenças negligenciadas com maior índice de aparição na produção científica brasileira sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas (2010-2020)



Fonte: Elaboração própria.

Observando a figura 16, entre as doenças negligenciadas com maior índice de aparição na produção científica brasileira sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas, verificou-se que 80% das publicações concentram-se em apenas 2 doenças: doença de Chagas (80) e leishmaniose (68). No Brasil, há muitos grupos de pesquisa estudando e publicando sobre a descoberta e desenvolvimento pré-clínico de novos produtos para essas duas doenças (GIAROLLA; FERREIRA, 2015). As outras publicações tratam de esquistossomose (11), dengue (8), paracoccidioidomicose (8) e criptococose (4), entre outras.

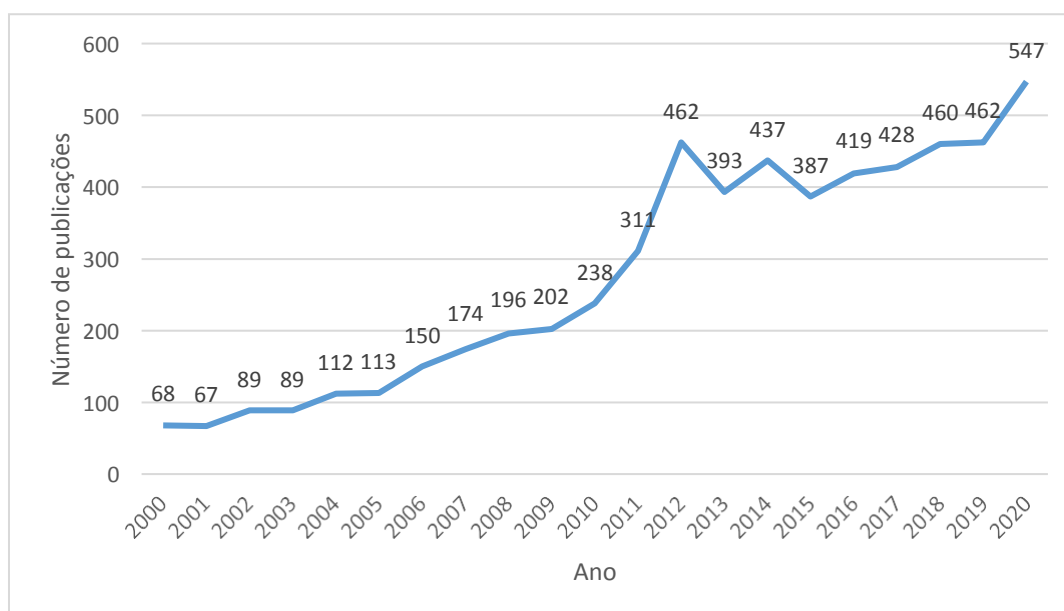
O número de publicações de instituições brasileiras da última década sugere que o Brasil deveria dirigir maiores esforços na promoção de P&D voltada para o desenvolvimento de novos medicamentos para doenças que afetam o país. Dentre os países do hemisfério ocidental, o Brasil lidera em número de cidadãos que vivem com doenças negligenciadas. Essas doenças continuam a aprisionar milhões de pessoas na extrema pobreza (HOTEZ; FUJIWARA, 2014).

A produção científica global sobre desenvolvimento de novos derivados, específica para derivados de plantas medicinais, é apresentada na seção a seguir.

4.2. PRODUÇÃO CIENTÍFICA GLOBAL SOBRE DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS DERIVADOS DE PLANTAS MEDICINAIS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS

Para quantificar e caracterizar a produção científica global sobre desenvolvimento de novos derivados de plantas medicinais para doenças negligenciadas, foi aplicada a metodologia descrita na seção 3.1, identificando 6.028 artigos sobre o tema, distribuídos ao longo das últimas duas décadas, conforme figura 17.

Figura 17. Evolução global das publicações sobre o desenvolvimento de novos derivados de plantas medicinais (2000-2020)



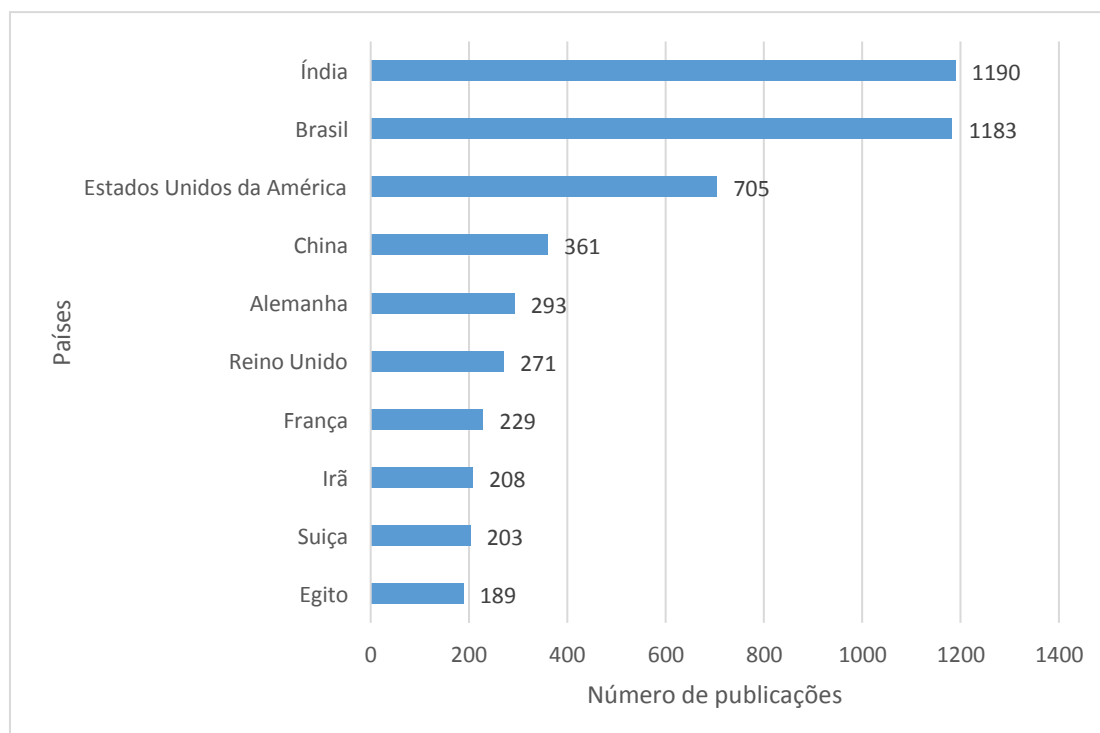
Fonte: Elaboração própria, a partir de *Scopus*.

De forma semelhante ao observado na análise bibliométrica anterior, os dados apontam para um aumento significativo na produção de conhecimento também na área de novos derivados de plantas medicinais. Tal resultado pode estar relacionado aos esforços da comunidade internacional voltados ao estímulo de P&D de novos medicamentos para as doenças negligenciadas nos últimos anos.

Ao analisar a contribuição dos países na divulgação dos resultados de pesquisa, identificaram-se 142 países cujos autores contribuíram com ao menos uma produção. Os países que mais contribuíram com a produção científica global sobre a temática foram Índia (1.190;

20%) e Brasil (1183; 20%), seguidos de Estados Unidos da América (EUA) (705; 12%), China (361; 6%) e Alemanha (293; 5%), dentre outros, conforme figura 18.

Figura 18. Principais países que contribuíram com a produção científica sobre o desenvolvimento de novos derivados de plantas medicinais (2000-2021)



Fonte: Elaboração própria, a partir de *Scopus*.

Observa-se na figura 18 que países em desenvolvimento inovadores como Índia, Brasil e China e países desenvolvidos como EUA, Alemanha e Reino Unido desempenham um papel relevante em P&D para doenças negligenciadas e a quantidade de literatura produzida parece estar relacionada aos investimentos em pesquisa.

Índia e Brasil vêm ampliando os gastos públicos com financiamento de pesquisas sobre doenças negligenciadas nas últimas décadas (YAMEY *et al.*, 2018) e os EUA são os maiores financiadores públicos de P&D em doenças negligenciadas, seguido pelo Reino Unido e a Comissão Europeia (G-FINDER, 2020).

Acrescenta-se que a Índia é um dos 17 países com megabiodiversidade do planeta, sendo responsável por 8% da biodiversidade global. Seu destaque, como país cujos autores mais contribuíram com a produção científica sobre novos derivados de plantas medicinais, pode estar relacionado aos seus sistemas medicinais tradicionais, como *Ayurveda*, *Unani*, *Siddha* ou homeopatia que desempenham um papel milenar significativo na saúde do país (RAVI e

BHARALDVAJA, 2019). Dada sua relevância, a validação científica da eficácia terapêutica dos derivados de plantas medicinais ayurvédicas vem se expandindo no país (MUKHERJEE *et al.*, 2017).

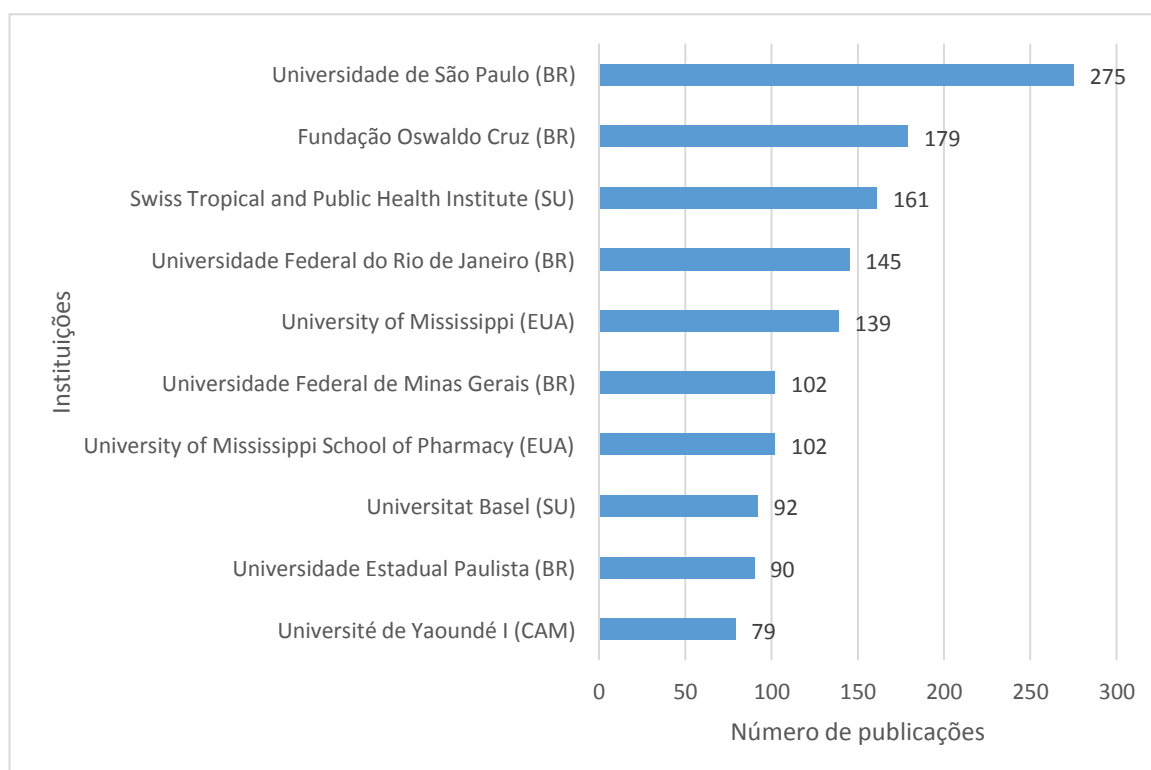
Já o Brasil, é o país com a maior biodiversidade do mundo e sua produção científica vem ganhando progressiva importância mundial (ICMBIO, 2018). A partir dos anos 2000 houve avanços nas políticas públicas de estímulo à inovação na indústria farmacêutica e na pesquisa brasileira com plantas medicinais. Destaca-se, a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) e a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no SUS, ambas criadas com objetivo de incorporar discussões sobre a oportunidade, importância, dificuldades, facilidades e vantagens da implementação da Fitoterapia nos serviços públicos de saúde (FIGUEREDO, GURGEL e GURGEL, 2014). Outras iniciativas de estímulo à inovação em medicamentos da biodiversidade incluíram a criação do Núcleo de Gestão em Biodiversidade e Saúde (NGBS) em 2006 e da RedesFito em 2009, passos relevantes no sentido de promover a inovação em medicamentos da biodiversidade (VILLAS BOAS, 2018).

As principais instituições responsáveis pela produção de conhecimento sobre o desenvolvimento de novos derivados de plantas medicinais, baseado na afiliação dos autores, são mostradas na figura 19. As instituições são principalmente universidades públicas (8) e institutos públicos de pesquisa (2), reforçando mais uma vez o destaque dessas instituições na produção científica relacionada ao tema. Sem a participação ativa do Estado na P&D de medicamentos para doenças negligenciadas, não haveria respostas para a população mais vulnerável comumente afetada.

Destaca-se que entre as instituições que mais contribuíram na produção científica sobre o desenvolvimento de novos derivados de plantas medicinais no período analisado, 5 são instituições públicas brasileiras, sendo 4 universidades, evidenciando mais uma vez que são as universidades públicas que realizam a maior parte das pesquisas no Brasil (MCMANUS e NEVES, 2021)

As informações mostradas na figura 19 podem ser úteis no direcionamento estratégico de parceiros para construção de cooperações na área de pesquisa de novos produtos derivados de plantas medicinais para combate às doenças negligenciadas.

Figura 19. Principais instituições que contribuíram na produção científica sobre o desenvolvimento de novos derivados de plantas medicinais para doenças negligenciadas (2000-2021)



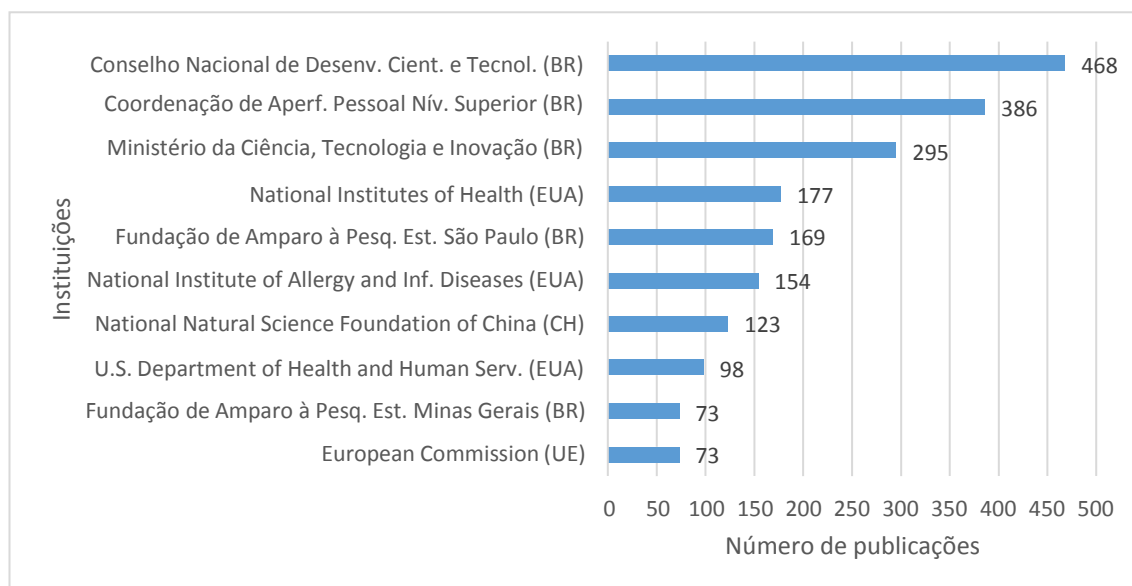
Legenda: BR = Brasil; SU = Suíça; EUA = Estados Unidos da América; CAM = Camarões.
 Fonte: Elaboração própria, a partir de *Scopus*.

As principais instituições patrocinadoras das pesquisas publicadas sobre o desenvolvimento de novos derivados de plantas medicinais para doenças negligenciadas são mostradas na figura 20.

Trata-se de organizações governamentais localizadas no Brasil (5), EUA (3), China (1) e Europa (1), e enfatizam o financiamento público como vital no desenvolvimento de novas tecnologias de combate às doenças negligenciadas.

Os 3 principais patrocinadores são organizações governamentais federais brasileiras: CNPq, MCTI e a CAPES. É possível observar novamente o destaque das agências de fomento estaduais, principalmente nos estados de São Paulo e Minas Gerais.

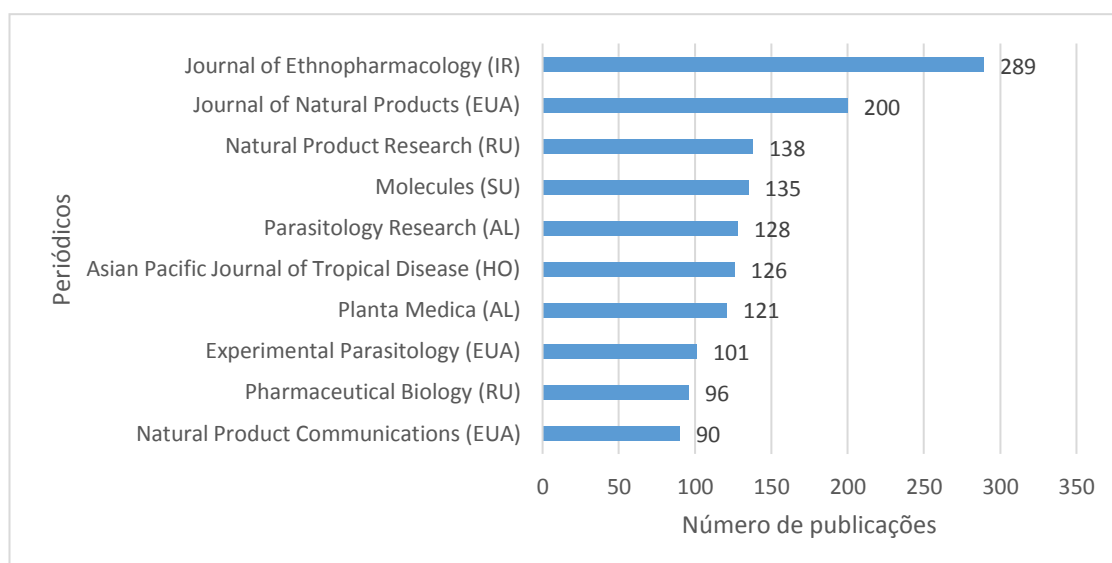
Figura 20. Principais patrocinadores das pesquisas publicadas sobre o desenvolvimento de novos derivados de plantas medicinais para doenças negligenciadas (2000-2021)



Legenda: BR = Brasil; EUA = Estados Unidos da América; CH = China; UE = União Europeia.
Fonte: Elaboração própria, a partir de *Scopus*.

Os principais periódicos utilizados para veiculação da produção de conhecimento sobre o desenvolvimento de novos derivados de plantas medicinais para doenças negligenciadas são mostrados na figura 21.

Figura 21. Principais periódicos utilizados para veiculação da produção de conhecimento sobre novos derivados de plantas medicinais para doenças negligenciadas (2000-2021)

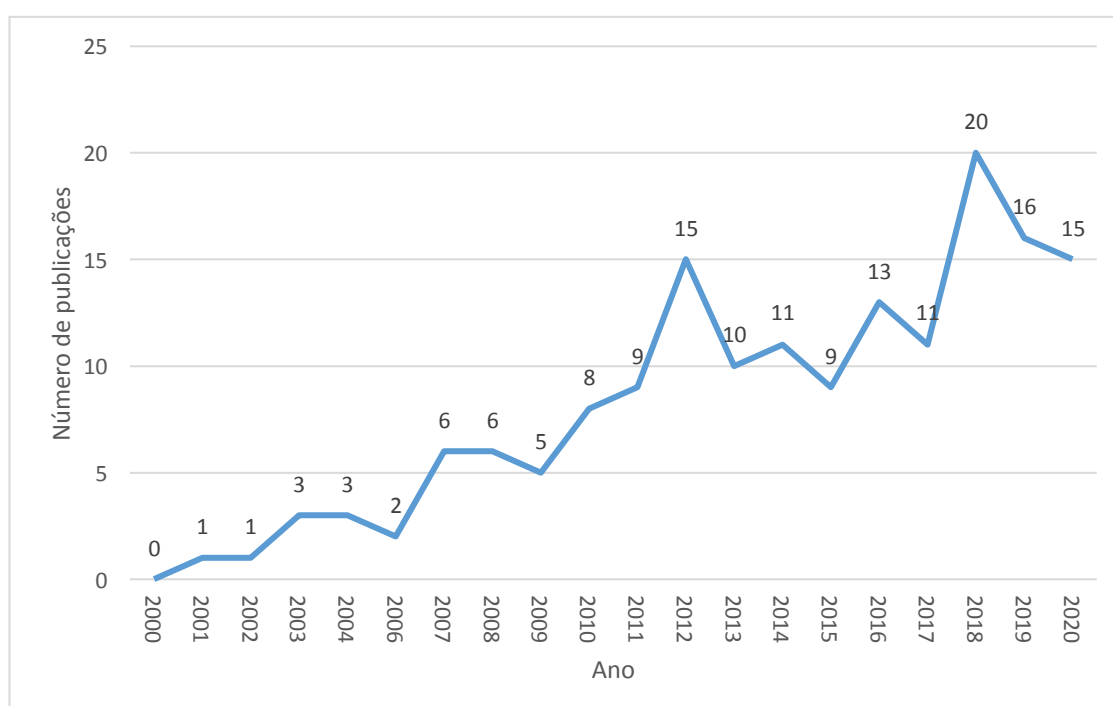


Legenda: IR = Irlanda; EUA = Estados Unidos da América; RU = Reino Unido; SU = Suíça; AL = Alemanha; HO = Holanda.

Fonte: Elaboração própria, a partir de *Scopus*.

Quanto à participação da Fiocruz na produção científica sobre desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas, dentre os 6.028 artigos encontrados neste estudo, foram identificadas 179 publicações sobre novos derivados de plantas medicinais para doenças negligenciadas, com pelo menos um autor filiado à fundação que estão distribuídas ao longo do tempo conforme figura 22.

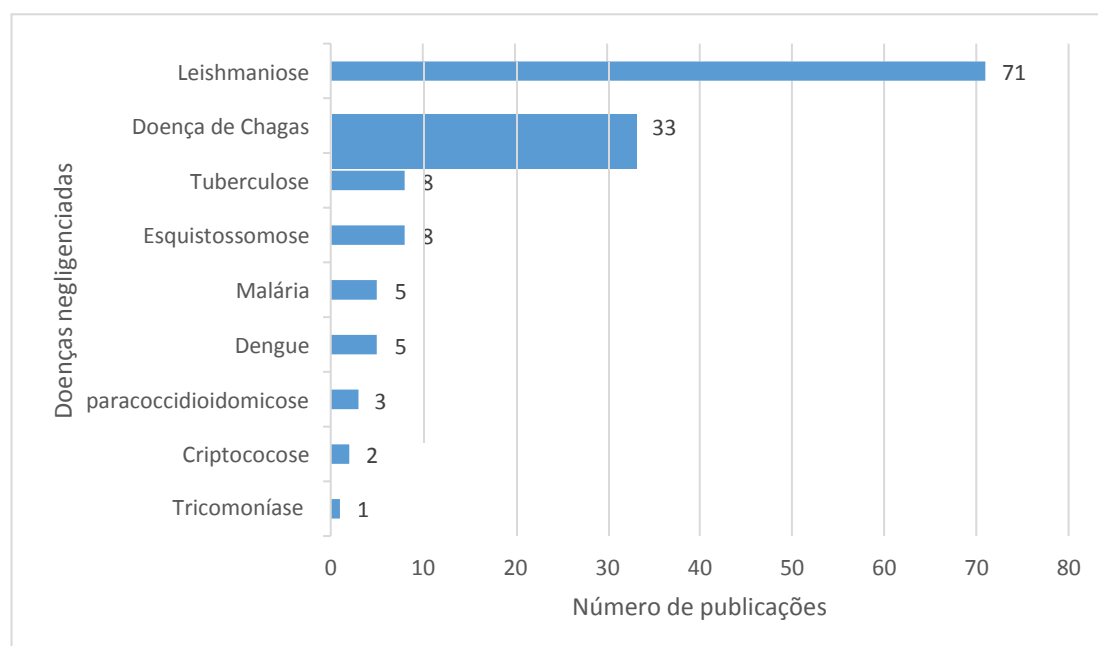
Figura 22. Evolução temporal das publicações científicas sobre o desenvolvimento de novos derivados de plantas medicinais com autores da Fiocruz (2000-2020)



Fonte: Elaboração própria, a partir de *Scopus*.

As doenças negligenciadas com maior índice de aparição nas publicações da Fiocruz que descrevem novos derivados de plantas medicinais em desenvolvimento foram leishmaniose (71; 57%) e doença de Chagas (33; 26%), seguidas de esquistossomose (8; 1%) e TB (8; 1%), entre outras, conforme figura 23.

Figura 23. Doenças negligenciadas com maior índice de aparição na produção científica da Fiocruz sobre o desenvolvimento de novos derivados de plantas medicinais (2000-2021)



Fonte: Elaboração própria.

Entre as publicações da Fiocruz com pelo menos um autor filiado à Fiocruz, 157 (88%) delas receberam pelo menos uma citação na literatura científica.

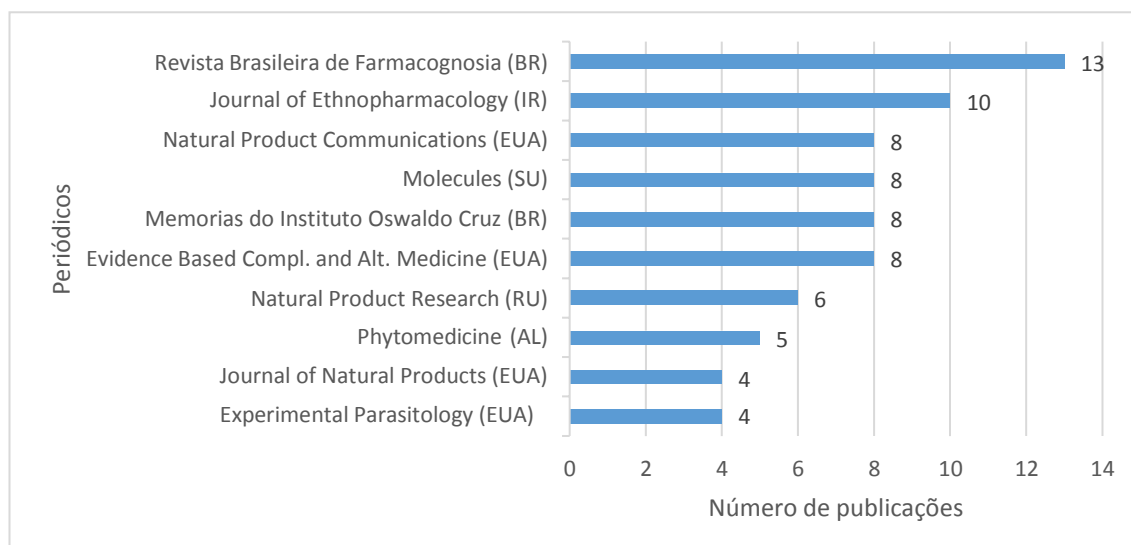
O artigo intitulado “*Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities*” publicado no periódico *Journal of Ethnopharmacology* em 2001, foi o artigo com maior número de citações segundo a *Scopus*, com 304 citações.

No que tange ao tipo de acesso, 103 (58%) das publicações foram divulgadas em periódicos de acesso aberto. E quanto ao idioma utilizado, 174 (97%) foram publicados em inglês.

Os principais periódicos utilizados para publicação dos novos derivados de plantas medicinais em desenvolvimento na Fiocruz para doenças negligenciadas são brasileiros (2), europeus (4) e americanos (4), conforme mostrado na figura 24.

A revista com maior número de publicações, “*Revista Brasileira de Farmacognosia*”, embora brasileira, aceita publicações apenas em inglês.

Figura 24. Principais periódicos utilizados para publicação dos estudos da Fiocruz sobre novos derivados de plantas medicinais em desenvolvimento para doenças negligenciadas (2000-2021)

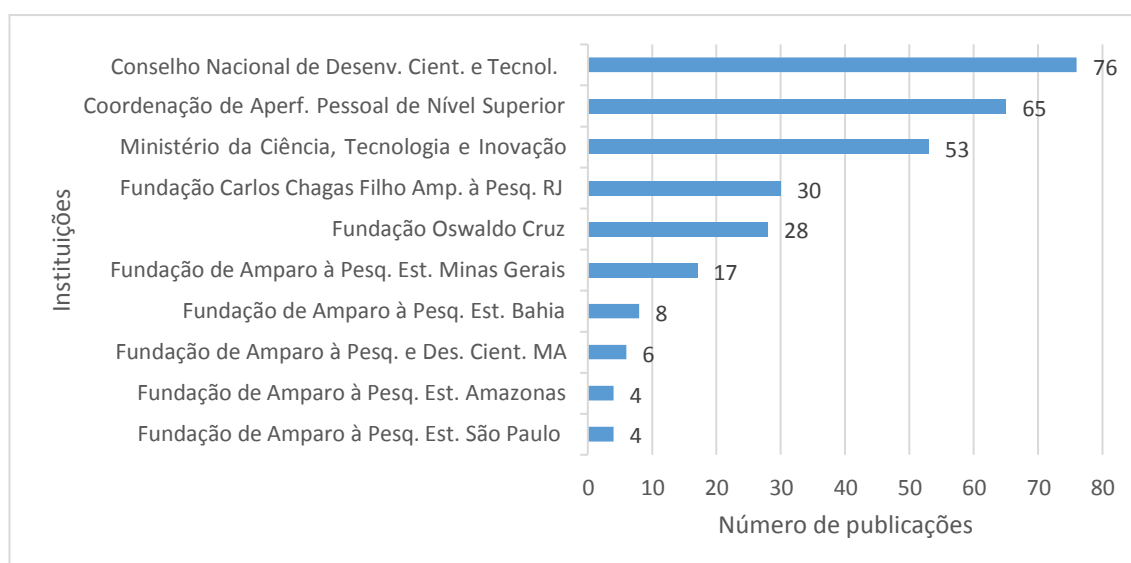


Legenda: BR = Brasil; IR = Irlanda; EUA = Estados Unidos da América; SU = Suíça; RU = Reino Unido; AL = Alemanha.

Fonte: Elaboração própria, a partir de *Scopus*.

As principais instituições responsáveis pelo financiamento das pesquisas de desenvolvimento de novos derivados de plantas medicinais para doenças negligenciadas, com participação da Fiocruz, são mostradas na figura 25.

Figura 25. Principais patrocinadores das pesquisas de desenvolvimento de novos derivados de plantas medicinais para doenças negligenciadas com participação da Fiocruz (2000-2021)



Fonte: Elaboração própria, a partir de *Scopus*.

Todas as instituições da figura 25 são organizações governamentais brasileiras e reforçam que o setor público tem sido a fonte mais significativa de financiamento em P&D para doenças negligenciadas nos últimos anos (G-FINDER, 2020).

Após análise das publicações com participação de autores da Fiocruz, foram identificadas 120 (67%) publicações descrevendo novos derivados de plantas medicinais em desenvolvimento. Foram desconsideradas publicações que abordavam produtos derivados da biodiversidade de origem não vegetal; produtos que embora disponíveis na natureza, haviam sido obtidos por síntese química; artigos sobre doenças não negligenciadas; produtos em desenvolvimento sem finalidade de tratamento em seres humanos; publicações sobre métodos de trabalho, um artigo com acesso indisponível e em duplicidade.

A fonte natural de obtenção, a doença negligenciada e o resultado observado nos experimentos são mostrados no quadro 7.

Quadro 7. Fonte natural de obtenção, doença negligenciada e resultado observado nas publicações sobre novos derivados de plantas medicinais com participação de autores da Fiocruz (2000-2021)

Fonte natural	Doença	Resultado
<i>Plinia cauliflora</i> (Mart.) Kausel (Myrtaceae Juss)	Doença de Chagas	O extrato de folhas de <i>P. cauliflora</i> é uma fonte potencial de compostos bioativos antiparasitários, porém apresenta efeitos citotóxicos em linhagens de células hepáticas.
<i>Piper cabralanum</i> C.DC. (Piperaceae Giseke)	Leishmaniose	Os extratos das folhas de <i>P. cabralanum</i> (frações em metanol, hexano e diclorometano) apresentaram atividade contra <i>Leishmania amazonensis</i> com baixa citotoxicidade para macrófagos murinos e diminuição da infectividade pelo parasita.
<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (Theaceae Mirb. ex Ker Gawl.)	Leishmaniose	Sugerem que o (-)-Epigallocatechin 3-O-gallate (EGCG) é eficaz para o tratamento da leishmaniose visceral.
<i>Piper diospyrifolium</i> Kunth (Piperaceae Giseke) e <i>Piper mikanianum</i> (Kunth) Steud. (Piperaceae Giseke)	Leishmaniose e doença de Chagas	A análise fitoquímica de óleos essenciais mostrou que as duas espécies de <i>Piper</i> apresentam composição heterogênea. O óleo essencial de <i>P. diospyrifolium</i> apresentou 21 compostos voláteis, incluindo o fenilpropanoide (Z) -carpacina como componente majoritário. O óleo essencial de <i>P. mikanianum</i> apresentou um total de 19 compostos, sendo o safrol fenilpropanóide majoritário. Os óleos essenciais exibiram baixa citotoxicidade quando comparados aos antiparasitários padrões, indicando que são fontes promissoras de novos compostos com atividade antiparasitária.
<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & L.M.Perry (Myrtaceae Juss.)	Doença de Chagas	O óleo essencial de <i>S. aromaticum</i> e o eugenol (composto principal) exibiram atividade inibitória do <i>Trypanosoma cruzi</i> e apresentaram baixa citotoxicidade.

(Continuação na próxima página)

Quadro 7. Fonte natural de obtenção, doença negligenciada e resultado observado nas publicações sobre novos derivados de plantas medicinais com participação de autores da Fiocruz (2000-2021) (continuação)

Fonte natural	Doença	Resultado
<i>Lychnophora trichocarpa</i> (Spreng.) Spreng. (Asteraceae Bercht. & J.Presl) e <i>Lychnophora passerina</i> (Mart. ex DC.) Gardner (Asteraceae Bercht. & J.Presl)	Doença de Chagas	As lactonas sesquiterpênicas nanoencapsuladas lychnopholide e goiazensolide mostraram excelente eficácia contra diferentes cepas de <i>T. cruzi</i> com sensibilidade variável ao benzinidazol.
<i>Caryocar coriaceum</i> Wittm. (Caryocaraceae Szyszyl.)	Leishmaniose	Flavonóides presentes nos extratos da casca e da polpa de <i>C. coriaceum</i> podem atuar como inibidores de <i>Leishmania</i> .
<i>Aniba rosiodora</i> Ducke (Lauraceae Juss.)	Doença de Chagas	O óleo essencial de <i>A. rosaeodora</i> e o linalol (composto majoritário) apresentam a atividade antitripanossômica, sem efeito citotóxico em macrófagos.
<i>Vernonia brasiliiana</i> (L.) Druce (Asteraceae Bercht. & J.Presl)	Leishmaniose	A associação do óleo essencial de <i>V. brasiliiana</i> com miltefosina exibiu um efeito antagônico contra promastigotas de <i>Leishmania infantum</i> .
<i>Aniba panurensis</i> (Meisn.) Mez (Lauraceae Juss.), <i>Aniba parviflora</i> (Meisn.) Mez (Lauraceae Juss.) e <i>Aniba rosiodora</i> Ducke (Lauraceae Juss.)	Doença de Chagas, leishmaniose e malária	Extratos de <i>A. panurensis</i> apresentaram atividades <i>in vitro</i> contra <i>T. cruzi</i> e <i>L. amazonenses</i> . Estirilpironas isoladas dos extratos, demonstraram atividade contra <i>Plasmodium falciparum</i> .
<i>Protium altsonii</i> Sandwith (Burseraceae Kunth) e <i>Protium hebetatum</i> Daly (Burseraceae Kunth)	Leishmaniose	Os resultados indicam que as oleorresinas do gênero <i>Protium</i> são potentes contra <i>Leishmania</i> . Além disso, os três monoterpenos (α -pineno, <i>p</i> -cimeno e 1,8-cineol) constituintes dessas oleorresinas possuem propriedades anti- <i>Leishmania</i> que podem ser exploradas em ensaios sinérgicos para o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos.
<i>Croton velutinus</i> Baill. (Euphorbiaceae Juss.)	Doença de Chagas	Derivados fenilpropanóides de <i>C. velutinus</i> podem ser candidatos promissores com atividade citotóxica, tripanocida e antiinflamatória.
<i>Arrabidaea chica</i> (Bonpl.) Verl. (Bignoniaceae Juss.)	Leishmaniose	A carajurina, uma das antocianidinas identificadas nos extratos de <i>A. chica</i> , apresentou atividade contra <i>L. amazonensis</i> .
<i>Mentha hirsuta</i> Huds. (Lamiaceae Martinov)	Esquistossomose	O óleo essencial de <i>M. hirsuta</i> e rotundifolona demonstrou atividade esquistossomicida <i>in vivo</i> (camundongos) contra <i>Schistosoma mansoni</i> .
<i>Origanum vulgare</i> L. (Lamiaceae Martinov)	Leishmaniose	Formulações parenterais de carvacrol com carreadores de lipídios nanoestruturados se mostraram promissora para o tratamento da leishmaniose.

(Continuação na próxima página)

Quadro 7. Fonte natural de obtenção, doença negligenciada e resultado observado nas publicações sobre novos derivados de plantas medicinais com participação de autores da Fiocruz (2000-2021) (continuação)

Fonte natural	Doença	Resultado
<i>Ocotea pulchella</i> (Nees & Mart.) Mez (Lauraceae Juss.)	Esquistossomose	A nanoemulsão de óleos essenciais das folhas de <i>O. pulchella</i> causou mortalidade de <i>B. glabrata</i> adulta, seus embriões de ovo e <i>S. mansoni</i> . Miristicina, biciclogermacreno e α -Pineno foram as principais substâncias do óleo. Esses resultados sugerem o uso desta nanoemulsão como alternativa no controle do ciclo da esquistossomose.
<i>Bocageopsis multiflora</i> (Mart.) R.E.Fr. (Annonaceae Juss.), <i>Duguetia quitarensis</i> Benth (Annonaceae Juss.), <i>Fusaea longifolia</i> (Aubl.) Saff. (Annonaceae Juss.) e <i>Gutteria punctata</i> (Aubl.) RA Howard (Annonaceae Juss.)	Doença de Chagas	Os óleos essenciais das quatro espécies mostraram atividade tripanocida nas concentrações testadas, sendo o óleo essencial de <i>G. punctata</i> 34 vezes mais ativo do que o medicamento de referência benznidazol.
<i>Quassia amara</i> L. (Simaroubaceae DC.)	Leishmaniose	Os resultados sugerem que o alcalóide do ácido β -carbolina-1-propiónico tem potencial como agente antileishmania.
<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (Theaceae Mirb. ex Ker Gawl.)	Leishmaniose	O (-) - epigalocatequina 3- <i>O</i> -galato se demonstrou <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> (camundongos) como um novo composto para o tratamento da leishmaniose visceral.
<i>Geissospermum vellosii</i> Allemão (Apocynaceae Juss.)	Leishmaniose	A flavopereirina mostrou-se uma molécula promissora por sua atividade antileishmania.
<i>Platanus acerifolia</i> L. (Platanaceae T.Lestib.) e <i>Malus domestica</i> (Suckow) Borkh. (Rosaceae Juss.)	Tricomoníase e leishmaniose	Derivados modificados por semisíntese não exibiram atividade pronunciada contra <i>T. vaginalis</i> e <i>L. amazonensis</i> mostrando que os triterpenos podem ser uma fonte de novos derivados se consideradas modificações semissintéticas adicionais, especialmente incluindo grupos polares, como grupos hidroxila.
<i>Myrciaria plinioides</i> D.Legrand (Myrtaceae Juss.)	Leishmaniose	Óleo essencial derivado das folhas de <i>M. plinioides</i> apresentou atividade <i>in vitro</i> significativa contra <i>L. amazonensis</i> .
<i>Trixis vauthieri</i> DC (Asteraceae Bercht. & J.Presl)	Doença de Chagas	Dois novos trixingolideos de <i>T. vauthieri</i> apresentaram notável atividade tripanocida <i>in vitro</i> .
<i>Endlicheria bracteolata</i> (Meisn.) C.K.Allen (Lauraceae Juss.)	Leishmaniose	O óleo essencial de <i>E. bracteolata</i> demonstrou ter atividade antileishmania <i>in vitro</i> .

(Continuação na próxima página)

Quadro 7. Fonte natural de obtenção, doença negligenciada e resultado observado nas publicações sobre novos derivados de plantas medicinais com participação de autores da Fiocruz (2000-2021) (continuação)

Fonte natural	Doença	Resultado
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> Blume (Lauraceae Juss.), <i>Origanum vulgare</i> Linn. (Lamiaceae Martinov) e <i>Curcuma longa</i> L. (Zingiberaceae)	Leishmaniose	Atividade antileishmania contra formas promastigotas de <i>L. amazonensis</i> foi observada em óleo essencial de <i>C. longa</i> , mas não em óleo essencial de <i>C. zeylanicum</i> e <i>O. vulgare</i> . A atividade do óleo essencial de <i>C. longa</i> contra amastigota intracelular evidencia potencial antileishmania.
<i>Arrabidaea brachypoda</i> (DC.) Bureau (Bignoniaceae Juss.)	Leishmaniose	Com base na alta atividade <i>in vitro</i> , os flavonóides diméricos podem ser usados como uma estrutura líder para o desenvolvimento de novas moléculas que podem ser úteis para estudos de estrutura ativa contra Leishmania .
<i>Moringa oleífera</i> Lam. (Moringaceae Lam.)	Doença de Chagas	O extrato de flor de <i>M. oleífera</i> e um inibidor de tripsina isolado dele mostraram <i>in vitro</i> atividade antiprotozoária contra <i>Trypanosoma cruzi</i> .
<i>Citrus aurantium</i> L. (Rutaceae A.Juss.)	Leishmaniose	O flavonóide 2'-hidroxiflavanona encontrado nas cascas de frutos cítricos, em especial a <i>C. aurantium</i> demonstrou atividade sobre o <i>L. amazonensis</i> resistente ao antimoniato <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> (murinos) por via oral.
Extrato de própolis	Leishmaniose	Os resultados identificaram diferenças significativas entre os extratos, variando de acordo com seu método de extração, bem como com o tipo e origem botânica das amostras. Os melhores resultados foram apresentados para os extratos (três tipos de própolis: vermelha, verde e marrom), obtidos pelo método de extração convencional (etanólico), indicando uma maior seletividade para a extração de compostos antioxidantes. A variedade vermelha apresentou o maior potencial biológico.
<i>Zanthoxylum tingoassuiba</i> A.St.-Hil (Rutaceae A.Juss.)	Doença de Chagas e leishmaniose	Todos os produtos testados apresentaram atividade antiparasitária semelhante à dos controles positivos (benznidazol e anfotericina B).
<i>Ocimum canum</i> Sims (Lamiaceae Martinov)	Leishmaniose	Os resultados evidenciaram a rica composição química do óleo essencial de <i>O. canum</i> , bem como sua atividade antileishmania e alto índice de seletividade para esses parasitas, embora não para células, revelando seu potencial para futuros estudos <i>in vivo</i> .
<i>Tetradenia riparia</i> (Hochst.) Codd (Lamiaceae)	Tuberculose	O óleo essencial de folhas de <i>T. riparia</i> e o isolado puro de 6,7-desidroroileanona apresentaram boa atividade contra isolados clínicos de <i>M. tuberculosis</i> , incluindo isolados resistentes a múltiplos medicamentos, com baixa citotoxicidade para macrófagos murinos.
<i>Morinda citrifolia</i> Linn. (Rubiaceae Juss.)	Leishmaniose	O suco de frutas de <i>M. citrifolia</i> (apresenta antraquinonas, flavonóides, alcalóides, terpenóides, esteróides, saponinas, cumarinas, compostos fenólicos, taninos, antocianidinas e chalconas) exibiu atividade antileishmania.

(Continuação na próxima página)

Quadro 7. Fonte natural de obtenção, doença negligenciada e resultado observado nas publicações sobre novos derivados de plantas medicinais com participação de autores da Fiocruz (2000-2021) (continuação)

Fonte natural	Doença	Resultado
<i>Piper tuberculatum</i> Jacq (Piperaceae Giseke)	Leishmaniose	Os resultados apresentados indicam que a piperlongumina (alcalóide amida) é um potencial candidato leishmanicida e apoia a abordagem biomimética para o desenvolvimento de novos derivados antileishmania.
<i>Croton linearis</i> Jacq (Euphorbiaceae)	Doença de Chagas e leishmaniose	O óleo essencial da folha de <i>C. linearis</i> apresentou notável atividade contra <i>L. amazonensis</i> , atividade moderada contra <i>T. cruzi</i> e atividade fraca contra <i>P. aureginosa</i> .
<i>Inula chritmoides</i> L. (Asteraceae) e <i>Spergularia rubra</i> (L.) J. Presl & C. Presl (Caryophyllaceae) e outras	Leishmaniose	Os extratos em acetona e diclorometano de <i>I. chritmoides</i> e <i>S. rubra</i> apresentaram atividade anti <i>L. infantum in vitro</i> e propriedades antiinflamatórias importantes.
<i>Psidium guineense</i> Sw. (Myrtaceae Juss.)	Tuberculose	O óleo essencial de <i>P. guineense</i> e o espatulenol (constituente majoritário) apresentaram atividade antimicobacteriana moderada.
<i>Aloysia gratissima</i> (Gillies & Hook.) Tronc. (Verbenaceae J.St.-Hil.)	Leishmaniose	O óleo essencial de <i>A. gratissima</i> (AgEO) e o guaiol, o principal sesquiterpeno constituinte do óleo, podem ser candidatos promissores para o desenvolvimento de drogas antileishmania.
<i>Carapa guianensis</i> Aubl. (Meliaceae A.Juss.)	Leishmaniose	O óleo da semente de <i>C. guianensis</i> não apresentou atividade antileishmania e três frações de óleo ricas em limonóides demonstraram atividade contra promastigotas e amastigotas intracelulares de <i>L. amazonensis</i> . A atividade anti-Leishmania das frações ricas em limonóides de <i>C. guianensis</i> pode ser atribuída aos limonóides 11 β -hidroxiedunina e 6 α , 11 β -diacetoxedunina detectados na análise química.
<i>Excoecaria lucida</i> Sw (Euphorbiaceae)	Doença de Chagas	Ácido elágico, estigmasterol-3-O- β -D-glucopiranosídeo e sitosterol-3-O- β -D-glucopiranosídeo são relatados pela primeira vez em folhas de <i>E. lucida</i> Sw., bem como seus estudos de atividade biológica, apoiando novas investigações para o tratamento da doença de Chagas.
<i>Orbignya phalerata</i> Mart. (Arecaceae Schultz Sch.)	Leishmaniose	Micropartículas carregadas com extrato aquoso do mesocarpo de babaçu podem ser úteis para o direcionamento de drogas no tratamento da leishmaniose, devido ao efeito imunomodulador na polarização de macrófagos e ao aumento da eficácia como produto anti-Leishmania após a microencapsulação.

(Continuação na próxima página)

Quadro 7. Fonte natural de obtenção, doença negligenciada e resultado observado nas publicações sobre novos derivados de plantas medicinais com participação de autores da Fiocruz (2000-2021) (continuação)

Fonte natural	Doença	Resultado
<i>Manilkara subsericea</i> (Mart.) Dubard (Sapotaceae Juss.), <i>Neomitranthes obscura</i> (DC.) N.Silveira (Myrtaceae Juss.) e <i>Eugenia sulcata</i> Spring ex Mart. (Myrtaceae Juss.)	Doença de chagas	Três (entre 6 extratos vegetais brutos) de <i>M. subsericea</i> e <i>N. obscura</i> inibiram a proliferação de <i>T. cruzi</i> . Três substâncias isoladas (quercetina, miricetina e ácido ursólico) desses 3 extratos brutos inibiram a proliferação de epimastigotas e causaram baixa toxicidade às células de mamíferos. A quercetina foi a substância isolada com melhor atividade antiprotozoária.
<i>Libidibia ferrea</i> (Mart. ex Tul.) L.P.Queiroz (Fabaceae Lindl.)	Leishmaniose	A análise química demonstrou que o extrato metanólico dos frutos contém altos níveis de compostos fenólicos. Os resultados apontam para uma possível terapia alternativa para leishmaniose cutânea utilizando fitoterápicos.
<i>Norantea brasiliensis</i> Choisy (Marcgraviaceae Bercht. & J.Presl)	Dengue	O extrato bruto de etanol das folhas apresentou o melhor efeito antiviral e uma fração derivada em diclorometano apresentou efeito imunomodulador nas citocinas inflamatórias e antiinflamatórias.
<i>Eugenia pitanga</i> (O.Berg) Nied. (Myrtaceae Juss.)	Leishmaniose	Apresentou dados preliminares sobre a atividade antileishmania <i>in vitro</i> do óleo essencial de folhas frescas de <i>E. pitanga</i> contra formas promastigotas de <i>Leishmania amazonensis</i> .
Extrato de própolis	Leishmaniose	Os extratos de própolis exibiram efeito leishmanicida contra os dois estágios de <i>L. braziliensis</i> . A baixa toxicidade celular e o eficiente efeito microbicida dos extratos alcoólicos ou glicólicos de própolis os tornam candidatos a um tratamento aditivo para a leishmaniose tegumentar.
<i>Uncaria guianensis</i> (Aubl.) J.F.Gmel. (Rubiaceae Juss.)	Dengue	Os extratos hidroalcoólicos de folhas e casca de <i>U. guianensis</i> apresentaram efeitos antivirais e imunomoduladores para dengue e possivelmente uma atividade protetora de hepatócitos, sendo potenciais candidatos para o desenvolvimento futuro de um tratamento da dengue.
<i>Mentha hirsuta</i> Huds. (Lamiaceae Martinov)	Esquistossomose	As análises demonstram a eficácia da Rotundifolona, como um composto candidato com efeitos <i>in vitro</i> significativos contra vermes adultos de <i>S. mansoni</i> .

(Continuação na próxima página)

Quadro 7. Fonte natural de obtenção, doença negligenciada e resultado observado nas publicações sobre novos derivados de plantas medicinais com participação de autores da Fiocruz (2000-2021) (continuação)

Fonte natural	Doença	Resultado
<i>Luehea ochrophylla</i> Mart. (Malvaceae Juss.)	Doença de chagas	Constituintes das cascas do caule de <i>L. ochrophylla</i> (friedelina, β -friedelinol, lupeol, pseudotaraxasterol, β -sitosterol, ácido betulínico, taraxasterol, (-) - epicatequina, β -sitosterol-3-O- β -d - glucopiranosídeo e (+) - epicatequina- (4 β \rightarrow 8) - epicatequina): As frações extrato hexânico (HE) e diclorometano (DF) e acetato de etila (AF) exibiram atividade antiparasitária contra <i>Trypanosoma cruzi</i> .
<i>Piper diospyrifolium</i> Kunth (Piperaceae Giseke) e <i>Piper aduncum</i> L. (Piperaceae Giseke)	Leishmaniose e tuberculose	Óleos essenciais de <i>P. diospyrifolium</i> e <i>P. aduncum</i> apresentaram atividade antileishmania. e de <i>P. rivinoides</i> , <i>P. cernuum</i> e <i>P. diospyrifolium</i> exibiu atividade moderada contra o <i>M. tuberculosis</i> . Esses resultados são relevantes e sugerem seu potencial para fins terapêuticos.
<i>Allophylus edulis</i> (A. St.-Hil., A. Juss. & Cambess.) Radlk. (Sapindaceae)	Tuberculose (e outras doenças)	O óleo essencial de folhas frescas de <i>A. edulis</i> e o seu principal constituinte, viridiflorol, exibiram atividades biológicas, como antimicobacteriana (<i>M. tuberculosis</i>), antiinflamatória e antioxidante.
<i>Juncus acutus</i> L. (Juncaceae Juss.)	Doença de Chagas	O extrato de diclorometano da raiz de <i>J. acutus</i> mostrou atividade anti- <i>Trypanosoma cruzi</i> . Uma fração deste extrato, contendo apenas um composto puro (juncunol), apresentou atividade antiparasitária.
<i>Aniba riparia</i> (Ness) Mez (Lauraceae Juss.)	Leishmaniose	A riparina A, estruturalmente representada como o núcleo fundamental de todas as riparinas da Amazônia, revelou promissora atividade biológica e notável ação leishmanicida <i>in vitro</i> .
<i>Piper rivinoides</i> Kunth (Piperaceae Giseke)	Leishmaniose	Os resultados biológicos mostraram o conocarpan (compostos isolados puros das folhas) como o composto mais ativo e com menor citotoxicidade dentre todos os compostos testados.
<i>Matricaria recutita</i> L. (Asteraceae Bercht & J.Presl), entre outras	Leishmaniose	A apigenina, presente em várias fontes vegetais, incluindo a <i>M. recutita</i> demonstrou eficácia <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> (camundongos) contra <i>Leishmania amazonensis</i> , mostrando biodisponibilidade oral e reduzindo significativamente o tamanho das lesões e a carga parasitária sem alterar os marcadores de toxicidade sorológica.
<i>Cissampelos sympodialis</i> Eichler (Menispermaceae A.Juss.)	Dengue	O extrato hidroalcoólico da folha pode atenuar a infecção do vírus da dengue ao inibir o aumento de mediadores pró-inflamatórios e a produção de proteína 1 não estrutural induzida pelo vírus da dengue.
<i>Morinda citrifolia</i> Linn. (Rubiaceae Juss.)	Leishmaniose	O suco de fruta de <i>M. citrifolia</i> foi ativo contra <i>L. infantum</i> no modelo <i>in vitro</i> e tem um futuro potencial para o tratamento contra a leishmaniose.
<i>Mentha hirsuta</i> Huds. (Lamiaceae Martinov)	Esquistossomose	O óleo essencial <i>M. hirsuta</i> causou extenso dano ultraestrutural a vermes adultos de <i>S. mansoni</i> .

(Continuação na próxima página)

Quadro 7. Fonte natural de obtenção, doença negligenciada e resultado observado nas publicações sobre novos derivados de plantas medicinais com participação de autores da Fiocruz (2000-2021) (continuação)

Fonte natural	Doença	Resultado
<i>Combretum leprosum</i> Mart. (Combretaceae R.Br.)	Leishmaniose	O composto 3 β , 6 β , 16 β - trihidroxilup-20 (29) - eno foi isolado e do extrato etanólico de flores de <i>C. leprosum</i> possui a atividade antiinflamatória e pode servir como uma ferramenta para o tratamento da leishmaniose no futuro.
<i>Croton cajucara</i> Benth (Euphorbiaceae Juss.)	Leishmaniose	Os diterpenos clerodano, trans-desidrocrotonina (DCTN), trans-crotonina (CTN) e ácido acetilaleurítico (AAA) obtidos da casca em pó de <i>C. cajucara</i> mostraram efeitos antileishmania <i>in vitro</i> promissores contra <i>L. amazonensis</i> , especialmente o DCTN sem toxicidade macrofágica até a concentração testada. Além disso, a ação sobre a enzima tripanotona redutase revelou um possível mecanismo de ação.
<i>Physalis angulata</i> L. (Solanaceae A.Juss.)	Doença de Chagas	O extrato etanólico concentrado de <i>P. angulata</i> apresenta composição rica em Fisalinas. Neste estudo, o extrato etanólico apresentou atividade antiparasitária contra o <i>T. cruzi</i> , causando morte celular por necrose e apresentando atividade sinérgica com o benznidazol. Esses achados foram reforçados pela eficácia observada do extrato etanólico concentrado de <i>P. angulata</i> na redução da carga parasitária em camundongos <i>T. cruzi</i> . Portanto, isso representa uma importante fonte de produtos naturais antiparasitários.
<i>Garcinia brasiliensis</i> Mart. (Clusiaceae Lindl.)	Esquistossomose	O composto isolado 7-epiclusianona mostrou-se como um composto esquistossomicida promissor.
<i>Croton lechleri</i> Müll. Arg. (Euphorbiaceae Juss.)	Leishmaniose	O extrato do látex de <i>C. lechleri</i> (sangue de dragão) apresentou eficácia <i>in vitro</i> em todas as concentrações testadas para <i>L. amazonensis</i> e para <i>L. guyanensis</i> .
<i>Aspidosperma ramiflorum</i> Müll.Arg. (Apocynaceae Juss.)	Malária	Seis dos sete extratos vegetais de <i>A. ramiflorum</i> testados foram ativos em baixas doses <i>in vitro</i> contra o <i>Plasmodium falciparum</i> . Os extratos vegetais de <i>A. ramiflorum</i> e os compostos purificados apresentaram baixa toxicidade <i>in vitro</i> . É provável que esta espécie de planta seja útil no desenvolvimento de um medicamento antimalárico.
<i>Annona vepretorum</i> Mart. (Annonaceae Juss) e <i>Annona squamosa</i> L. (Annonaceae Juss.)	Doença de Chagas e malária	Os óleos essenciais demonstraram potente atividade tripanocida e antimalárica.
<i>Matricaria chamomilla</i> L. (Asteraceae Bercht. & J.Presl)	Leishmaniose	O (-) α -bisabolol, oriundo de várias fontes vegetais, incluindo a <i>M. chamomilla</i> , possui propriedades antileishmania promissoras, pois pode atuar contra as formas promastigotas e penetrar na célula, sendo também ativo contra as formas amastigotas.

(Continuação na próxima página)

Quadro 7. Fonte natural de obtenção, doença negligenciada e resultado observado nas publicações sobre novos derivados de plantas medicinais com participação de autores da Fiocruz (2000-2021) (continuação)

Fonte natural	Doença	Resultado
<i>Baccharis platypoda</i> DC. (Asteraceae Bercht. & J.Presl)	Leishmaniose	O extrato etanólico bruto das folhas de <i>B. platypoda</i> possui atividade leishmanicida. Os diterpenos do tipo clerodano são onipresentes no gênero <i>Baccharis</i> .
<i>Arrabidaea brachypoda</i> (DC.) Bureau (Bignoniaceae Juss.)	Doença de Chagas	O estudo revelou que dois flavonóides diméricos representam potenciais compostos líderes anti- <i>T. cruzi</i> para o desenvolvimento de drogas.
<i>Lippia pedunculosa</i> Hayek (Verbenaceae J.St.-Hil.)	Doença de Chagas	Os monoterpenos rotundifolona e (R)-limoneno compostos majoritários do óleo essencial das folhas de <i>L. pedunculosa</i> , e o constituinte menor piperitenona, apresentaram resultados significativos contra <i>T. cruzi</i> , sendo o Rotundifolona o composto mais ativo dentre todos.
<i>Mangifera indica</i> L. (Anacardiaceae R.Br.)	Leishmaniose	Os resultados demonstraram que os óleos essenciais de <i>M. indica</i> podem destruir <i>L. amazonensis</i> e inibir o crescimento de células tumorais.
<i>Pilocarpus spicatus</i> A.St.-Hil. (Rutaceae A.Juss.)	Doença de Chagas	Os extratos hexânico e metanólico de folhas e raízes apresentaram atividade tripanomicida <i>in vitro</i> .
<i>Myrcia rotundifolia</i> (O.Berg) Kiaersk. (Myrtaceae Juss.)	Doença de Chagas	O triterpeno ácido arjunólico reduziu a proliferação <i>in vitro</i> do epimastigota do <i>T. cruzi</i> . Os derivados éster metílico e tri-acetilados tiveram atividade tripanocida potencializada indicando que produtos naturais modificados sinteticamente constituem ferramentas valiosas na quimioterapia antiparasitária.
<i>Bocageopsis multiflora</i> (Mart.) R.E.Fr. (Annonaceae Juss.)	Leishmaniose	O óleo essencial de <i>B. multiflora</i> apresentou atividade significativa contra formas promastigotas de <i>L. amazonensis</i> .
<i>Mitracarpus frigidus</i> (Willd. ex Roem. & Schult.) K.Schum. (Rubiaceae Juss.)	Esquistossomose	O extrato metanólico da parte aérea de <i>M. frigidus</i> mostrou atividade esquistossomicida <i>in vitro</i> . <i>In vivo</i> reduziu significativamente a contagem total de vermes, mostrando uma diminuição no peso do fígado e do baço. Além disso, foi observada uma redução significativa na densidade do granuloma e não houve alterações na função hepática de camundongos.
<i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P.Wilson (Verbenaceae J.St.-Hil.)	Criptococose (e Candida)	A fração butanol do extrato de <i>L. alba</i> apresentou atividade contra <i>C. glabrata</i> , mas não para outras espécies de <i>Candida</i> ou <i>Cryptococcus</i> .
<i>Physalis angulata</i> L. (Solanaceae A.Juss.)	Leishmaniose	O extrato etanólico concentrado de <i>P. angulata</i> permitiu isolar quatro tipos de fisalinas. Além disso, verificou que o extrato etanólico concentrado de <i>P. angulata</i> é não mutagênico e apresentou um efeito farmacológico promissor contra parasitas <i>Leishmania</i> .
<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. (Rubiaceae Juss.)	Dengue	Uma fração alcalóide da casca de <i>U. tomentosa</i> apresentou atividades antiviral e imunomoduladora e pode ser potencialmente útil no tratamento preventivo da dengue grave.

(Continuação na próxima página)

Quadro 7. Fonte natural de obtenção, doença negligenciada e resultado observado nas publicações sobre novos derivados de plantas medicinais com participação de autores da Fiocruz (2000-2021) (continuação)

Fonte natural	Doença	Resultado
<i>Croton cajucara</i> Benth. (Euphorbiaceae Juss.)	Leishmaniose	O óleo essencial de <i>C. cajucara</i> (sacaca vermelha), rico em seu constituinte principal 7-hidroxicalameneno é uma fonte promissora de compostos leishmanicidas.
<i>Mentha hirsuta</i> Huds. (Lamiaceae Martinov)	Esquistossomose	Os resultados sugerem que o óleo essencial de <i>M. hirsuta</i> apresenta eficácia esquistossomicida.
<i>Vanillosmopsis arborea</i> (Gardner) Baker (Asteraceae Bercht. & J.Presl)	Leishmaniose	O óleo essencial de <i>V. arborea</i> e seu principal composto α -bisabolol, mostraram atividade leishmanicida <i>in vitro</i> contra <i>Leishmania amazonensis</i> . Nenhum dos produtos mostrou qualquer citotoxicidade nos macrófagos tratados.
<i>Copaifera</i> spp. (Fabaceae Lindl.)	Leishmaniose	O estudo apontou o β -cariofileno como um composto antileishmania eficaz e também seu papel como potencial marcador químico em óleos de copaíba ou frações deles derivadas, visando maior desenvolvimento desta matéria-prima florestal para o tratamento da leishmaniose.
<i>Cecropia pachystachya</i> Trécul (Urticaceae Juss.)	Leishmaniose	O extrato etanólico de <i>C. pachystachya</i> contém compostos bioativos que reduzem o crescimento de promastigotas de <i>L. amazonensis</i> .
<i>Xylopia frutescens</i> Aubl. (Annonaceae Juss.) e <i>Xylopia laevigata</i> (Mart.) R.E.Fr. (Annonaceae Juss.)	Doença de Chagas	Óleos essenciais obtidos de folhas de <i>X. frutescens</i> e <i>X. laevigata</i> -apresentaram atividade tripanocida significativa contra diferentes formas de <i>T. cruzi</i> que podem ser atribuídas à alta concentração cariofileno e germacreno D, confirmando as espécies de Annonaceae como fonte natural de compostos biologicamente ativos com propriedades antiprotozoárias.
<i>Mitracarpus frigidus</i> (Willd. ex Roem. & Schult.) K.Schum. (Rubiaceae Juss.)	Leishmaniose e Criptococose (e outras doenças)	Óleo essencial de <i>M. frigidus</i> mostrou um forte efeito antifúngico contra <i>Cryptococcus neoformans</i> e <i>Candida albicans</i> e atividade expressiva contra as formas promastigotas de <i>L. major</i> e <i>L. amazonensis</i> .
<i>Eremanthus erythropappus</i> (DC.) MacLeish (Asteraceae Bercht. & J.Presl)	Esquistossomose	Os resultados sugerem que os extratos de diclorometano e hexano de <i>E. erythropappus</i> apresentaram atividade esquistossomicida e podem ser úteis no desenvolvimento de novas drogas esquistossomicidas.
<i>Baccharis dracunculifolia</i> DC. (Asteraceae Bercht. & J.Presl)	Paracoccidiodomicose	Quatro compostos isolados (ácido ursólico, linolenato de metila, óxido de cariofileno e transnerolidol) mostraram as atividades biológicas e esses compostos podem afetar a superfície celular e o crescimento de isolados de <i>P. brasiliensis</i> .

(Continuação na próxima página)

Quadro 7. Fonte natural de obtenção, doença negligenciada e resultado observado nas publicações sobre novos derivados de plantas medicinais com participação de autores da Fiocruz (2000-2021) (continuação)

Fonte natural	Doença	Resultado
<i>Lippia sidoides</i> Cham. (Verbenaceae J.St.-Hil.), <i>Lippia organoides</i> Kunth (Verbenaceae J.St.-Hil.), <i>Chenopodium ambrosioides</i> L. (Amaranthaceae A.Juss.), <i>Ocimum gratissimum</i> L. (Lamiaceae Martinov), <i>Justicia pectorales</i> Jacq (Acanthaceae) e <i>Vitex agnus-castus</i> L. (Lamiaceae Martinov)	Doença de Chagas	Todos os óleos essenciais testados demonstraram efeito inibitório no crescimento e sobrevivência do parasita. Os óleos essenciais de <i>L. sidoides</i> e <i>L. organoides</i> foram os mais eficazes contra as formas tripomastigota e amastigota, respectivamente. Nenhum efeito citotóxico significativo foi observado em macrófagos peritoneais de camundongos.
<i>Aspidosperma ramiflorum</i> Müll.Arg. (Apocynaceae Juss.)	Leishmaniose	Os compostos isolados das folhas, ramiflorinas A e B (são alcalóides diméricos corinantoides), apresentaram atividade anti-leishmania. Este estudo demonstrou a utilidade do extrato alcalóide das folhas como alternativa promissora ao uso da casca do caule de <i>A. ramiflorum</i> , para a obtenção dos compostos bioativos.
<i>Piper duckei</i> C.DC. (Piperaceae Giseke) e <i>Piper demeraranum</i> (Miq.) C.DC. (Piperaceae Giseke)	Leishmaniose	Os principais constituintes encontrados no óleo essencial de <i>P. demeraranum</i> foram limoneno e β -elemeno e no óleo de <i>P. duckei</i> os principais componentes encontrados foram germacreno D e trans- cariofileno. Os óleos de <i>P. demeraranum</i> e <i>P. duckei</i> exibiram atividade biológica contra duas espécies de <i>Leishmania</i> , sendo o óleo essencial de <i>P. duckei</i> o mais ativo.
<i>Annona mucosa</i> Jacq. (Annonaceae Juss.)	Leishmaniose	A investigação fitoquímica do extrato de diclorometano revelou a presença dos alcalóides oxoaporfina: arterospermidina e da liriodenina. O extrato de diclorometano das folhas foi o mais ativo contra <i>Leishmania spp.</i>
<i>Kielmeyera variabilis</i> Mart. & Zucc. (Calophyllaceae J.Agardh)	Leishmaniose	Foram isolados seis flavonóides e um triterpeno de tremoço. Destes, apenas a quercitrina foi capaz de inibir o crescimento da forma amastigota-like de <i>L. amazonensis</i> .
Unonopsis guatterioides (A.DC.) R.E.Fr. (Unonopsis guatterioides) e <i>Unonopsis duckei</i> R.E.Fr. (Annonaceae Juss.)	Leishmaniose	Tanto <i>U. duckei</i> como <i>U. guatterioides</i> têm uma atividade leishmanicida significativa. Todas as frações alcalóides de galhos, cascas e folhas de <i>U. guatterioides</i> foram classificadas como altamente ativas. O conhecimento prévio da química da espécie <i>U. guatterioides</i> reforça a ideia da potencialidade dos alcalóides aporfínicos no combate à leishmaniose.

(Continuação na próxima página)

Quadro 7. Fonte natural de obtenção, doença negligenciada e resultado observado nas publicações sobre novos derivados de plantas medicinais com participação de autores da Fiocruz (2000-2021) (continuação)

Fonte natural	Doença	Resultado
<i>Cissampelos sympodialis</i> Eichler (Menispermaceae A.Juss.)	Leishmaniose	A warifteína, um alcalóide bisbenzilisoquinolina, isolada de <i>C. sympodialis</i> . inibiu o crescimento de promastigotas de <i>L. chagasi</i> <i>in vitro</i> .
<i>Piper carniconnectivum</i> C.DC. (Piperaceae Giseke)	Leishmaniose	O derivado da ciclopentenediona (2- [1-hidroxi-3-fenil- (Z , 2 E) -2-propenilideno] -4-metil-4-ciclopenteno-1,3-diona) isolado das raízes de <i>P. carniconnectivum</i> inibiu o crescimento de promastigotas de <i>L. amazonensis</i> e não afetou a viabilidade dos macrófagos.
<i>Caesalpinia echinata</i> Lam. (Fabaceae Lindl.)	Leishmaniose	A investigação levou ao isolamento de cinco novos diterpenos de cassana junto com o conhecido ácido lambertiânico. Três dos compostos isolados inibiram o crescimento de formas semelhantes a amastigotas de <i>Leishmania amazonensis</i> sem afetar as células mononucleares obtidas do sangue periférico humano.
<i>Lippia sidoides</i> Cham. (Verbenaceae J.St.-Hil.)	Leishmaniose	O monoterpeno timol oxigenado foi o principal constituinte encontrado no óleo essencial de <i>L. sidoides</i> . O óleo essencial bruto e timol mostraram atividades significativas contra as formas promastigotas de <i>L. amazonensis</i> .
<i>Lippia lacunosa</i> Mart. & Schauer (Verbenaceae J.St.-Hil.)	Tuberculose	Sete metoxiflavonas e um triterpeno foram isolados do extrato de diclorometano das folhas de <i>L. lacunosa</i> e avaliados contra <i>M. tuberculosis</i> . O composto mais ativo foi 3'- O -metil-eupatorina seguido por cirsimaritina, eupatilina e eupatorina.
<i>Blepharocalyx salicifolius</i> (Kunth) O.Berg (Myrtaceae Juss.)	Leishmaniose/ Paracoccidiodomicose	O extrato etanólico das folhas rendeu dezesseis frações. Cinco compostos foram isolados e ensaiados. As chalconas tiveram atividade para todos os ensaios biológicos. Quercitrina e a guajaverina exibiram apenas atividade leishmanicida.
<i>Ocotea duckei</i> Vattimo- Gil (Lauraceae Juss.)	Leishmaniose	A yangambina (furofurano lignano) produz efeitos citotóxicos e citostáticos contra <i>Leishmania in vitro</i> , desencadeando o processo de morte celular programada característico de eventos apoptóticos e autofágicos.
<i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi (Anacardiaceae R.Br.)	Paracoccidiodomicose	As partes aéreas de <i>S. terebinthifolius</i> forneceram dois compostos antifúngicos ativos sobre <i>P. brasiliensis</i> : schinol e novo bifênil identificado como 4'-etil-4-metil-2,2', 6,6' -tetra-hidroxi [1,1'-bifênil] -4,4'-dicarboxilato.

(Continuação na próxima página)

Quadro 7. Fonte natural de obtenção, doença negligenciada e resultado observado nas publicações sobre novos derivados de plantas medicinais com participação de autores da Fiocruz (2000-2021) (continuação)

Fonte natural	Doença	Resultado
<i>Inga spp.</i> Mill. (Leguminosae Juss.), <i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi (Anacardiaceae R.Br.), <i>Punica granatum</i> L. (Lythraceae J.St.-Hil.), <i>Alternanthera brasiliana</i> (L.) Kuntze (Amaranthaceae A.Juss.), <i>Piper regnellii</i> (Miq.) C.DC. (Piperaceae Giseke), <i>Piper abutiloides</i> Kunth (Piperaceae Giseke), <i>Herissantia crispa</i> (L.) Brizicky (Malvaceae Juss.), <i>Rubus urticaefolius</i> Poir (Rosaceae Juss.), <i>Rumex acetosa</i> L. (Polygonaceae A. Juss.) e <i>Baccharis dracunculifolia</i> DC. (Asteraceae Bercht. & J.Presl)	Paracoccidioidomicose	As frações de hexano de extratos hidroalcoólicos de <i>P. regnellii</i> foram os mais ativos contra o <i>P. brasiliensis</i> . Os principais componentes de <i>B. dracunculifolia</i> foram hidrocinnamato de etila e espatulenol, enquanto os principais componentes da fração hexânica de <i>P. regnellii</i> foram 1-metoxi-4-(1-propenil) benzeno e apiol.
<i>Piper tuberculatum</i> Jacq. (Piperaceae Giseke)	Leishmaniose	O ácido 3,4,5-trimetoxi-dihidrocinâmico (TMPP) apresentou efeito leishmanicida dose dependente para as formas promastigotas de <i>L. amazonensis</i> .
<i>Piper clausenianum</i> (Miq.) C.DC. (Piperaceae Giseke)	Leishmaniose	Os sesquiterpenos foram os principais constituintes da fração volátil das folhas secas. Porém, monoterpênos foram identificados em maior quantidade nas inflorescências secas. O óleo essencial das folhas frescas de <i>P. clausenianum</i> , rico em (E)-nerolidol, apresentou inibição efetiva do crescimento de <i>L. amazonensis</i> .
<i>Blepharocalyx salicifolius</i> (Kunth) O. Berg (Myrtaceae Juss.)	Leishmaniose	Observou-se que oito frações do extrato bruto foram ativas contra <i>L. amazonensis</i> . As frações F11 e F12 dos extratos etanólicos de <i>B. salicifolius</i> foram ativas contra células amastigotas de <i>L. amazonensis</i> .
<i>Lantana trifolia</i> L. (Verbenaceae J.St.-Hil.) e <i>Lantana fucata</i> Lindl. (Verbenaceae J.St.-Hil.)	Tuberculose	<i>L. trifolia</i> e <i>L. fucata</i> renderam óleos essenciais ricos em sesquiterpenos e exibiram atividade antimicobacteriana <i>in vitro</i> .
<i>Cymbopogon citratus</i> (DC) Stapf. (Poaceae Barnhart), <i>Lippia sidoides</i> Cham (Verbenaceae J.St.-Hil.) e <i>Ocimum gratissimum</i> L. (Lamiaceae Martinov)	Leishmaniose	O óleo essencial de <i>C. citratus</i> , <i>L. sidoides</i> e <i>O. gratissimum</i> inibiu o crescimento de <i>L. chagasi</i> (promastigotas), sendo o óleo do <i>C. citratus</i> mais eficaz entre os três óleos testados. O óleo de <i>C. citratus</i> contém geranial e neral como constituintes principais. Eugenol e 1,8-cineol foram prevalentes no óleo de <i>O. gratissimum</i> . O óleo essencial obtido das folhas de <i>L. sidoides</i> apresentou timol como principal constituinte.

(Continuação na próxima página)

Quadro 7. Fonte natural de obtenção, doença negligenciada e resultado observado nas publicações sobre novos derivados de plantas medicinais com participação de autores da Fiocruz (2000-2021) (continuação)

Fonte natural	Doença	Resultado
<i>Anemia tomentosa</i> var. <i>anthriscifolia</i> (Schrad.) Mickel (Anemiaceae)	Tuberculose	Foram identificados em grandes quantidades diferentes tipos de sesquiterpenos de triquinano. O óleo essencial de <i>A. tomentosa</i> var. <i>anthriscifolia</i> apresentou atividade contra <i>M. tuberculosis</i> .
Própolis brasileira	Doença de Chagas	O estudo reforça a relevância do ácido cumarínico e derivados, especialmente os prenilados e também dos ácidos cafeoilquínicos sobre a atividade biológica da própolis brasileira.
<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. (Rubiaceae Juss.)	Dengue	Os efeitos antivirais e imunomoduladores <i>in vitro</i> dos alcalóides oxindol pentacíclicos de <i>U. tomentosa</i> exibiram novas propriedades em relação aos procedimentos terapêuticos na dengue e podem ser investigados como um candidato promissor para aplicação clínica.
<i>Cabralea canjerana</i> (Vell.) Mart. subsp. <i>canjerana</i> (Meliaceae A.Juss.)	Tuberculose	O extrato diclorometano de folhas de <i>C. canjerana</i> apresentou atividade contra <i>M. tuberculosis</i> .
<i>Cymbopogon citratus</i> (DC) Stapf (Poaceae Barnhart)	Doença de Chagas	O óleo essencial de capim-limão é eficaz contra <i>T. cruzi</i> (tripomastigotas e amastigotas), sendo que seu principal componente, o citral, é responsável pela atividade tripanocida.
<i>Achillea millefolium</i> L. (Anthemideae Cass.), <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & L.M.Perry (Myrtaceae Juss.) e <i>Ocimum basilicum</i> L. (Lamiaceae Martinov)	Doença de Chagas	O tratamento com óleos e constituintes demonstrou inibir o crescimento do parasita, sendo o óleo essencial de cravo (seu principal constituinte é o eugenol) o mais eficaz.
<i>Aspidosperma ramiflorum</i> Müll.Arg. (Asclepiadaceae Turcz.)	Leishmaniose	A fração alcalóide básica apresentou boa atividade contra a forma extracelular (promastigotas) de <i>L. amazonensis</i> . A análise química o extrato alcalóide identificou os alcalóides ramifloro A e ramifloro B que também mostraram atividade significativa contra <i>L. amazonensis</i> .
Própolis brasileira e Própolis da Bulgária	Leishmaniose	Considerando as diferenças químicas entre os extratos de própolis e o comportamento dos parasitas, foram observadas diferenças significativas nas atividades leishmanicidas. Uma análise geral mostrou que, para todas as espécies avaliadas, os extratos búlgaros (predominância de flavonóides) foram mais ativos do que o extrato brasileiro em etanol.
<i>Annona foetida</i> Mart. (Annonaceae Juss.)	Leishmaniose	Foram isolados e identificados quatro alcalóides, a saber, dois alcalóides pirimidina- β -carbolina (1 e 2) e dois alcalóides oxoaporfina (3 e 4). Todos os compostos exibiram atividade antileishmania <i>in vitro</i> contra formas promastigotas de <i>L. braziliensis</i> .

(Continuação na próxima página)

Quadro 7. Fonte natural de obtenção, doença negligenciada e resultado observado nas publicações sobre novos derivados de plantas medicinais com participação de autores da Fiocruz (2000-2021) (continuação)

Fonte natural	Doença	Resultado
<i>Aspidosperma ramiflorum</i> Müll.Arg. (Apocynaceae Juss.)	Leishmaniose	O extrato alcalóide de <i>A. ramiflorum</i> foi muito mais eficaz contra <i>L. (L.) amazonensis</i> (DL50 <47 µg / ml) do que <i>L. (V.) braziliensis</i> .
Própolis brasileira e Própolis da Bulgária	Doença de Chagas	Apesar da diferença na composição dos extratos etanólicos de própolis do Brasil (os principais compostos bioativos são ácidos fenólicos, terpenóides específicos e derivados prenilados e da Bulgária (rico em flavonóides e derivados do ácido caféico), os dois extratos foram ativos contra <i>T. cruzi</i> .
Própolis de Burgas (sudeste da Bulgária) e de Lovetech (oeste da Bulgária)	Doença de Chagas	Os extratos etanólicos do própolis coletados do sudeste e oeste da Bulgária apresentaram composição semelhante, com alto teor de flavonóides, e forte atividade inibitória contra os epimastigotas proliferativos do <i>T. cruzi</i> .
<i>Kielmeyera albopunctata</i> Saddi (Calophyllaceae J.Agardh)	Doença de Chagas	Tanto o extrato de CH ₂ Cl ₂ da casca do caule de <i>K. albopunctata</i> , quanto dois compostos cumarínicos isolados (1 e 3) mostraram atividade tripanocida significativa quando testados a 500 µg / mL, matando 99, 100 e 98% dos parasitas, respectivamente.
Própolis	Doença de Chagas	Os compostos fenólicos isolados foram ativos contra <i>T. cruzi</i> , contra quatro espécies de bactérias e induziram efeito relaxante em traquéias isoladas de cobaias. Mais investigações são necessárias, incluindo estudos fitoquímicos e biológicos, a fim de esclarecer a origem da própolis brasileira (fontes vegetais) e suas atividades farmacológicas.

Fonte: Elaboração própria.

Os resultados encontrados apontam para crescimento da produção científica do tema. Entretanto, ainda existem muitos desafios impostos as instituições brasileiras que atuam em P&D de novos derivados de plantas medicinais para doenças negligenciadas. Além da preocupação decorrente do declínio do investimento público nacional em ciência e tecnologia observado no país, especificamente na área de desenvolvimento de medicamentos derivados da biodiversidade brasileira, há um reconhecido atraso tecnológico nacional (BOLZANI, 2016). Questões relacionadas a regulamentação do acesso e da repartição de benefícios advindos dos recursos da biodiversidade também têm sido apontadas como desencorajadoras para a P&D de novos produtos da biodiversidade brasileira (HASENCLEVER *et al.*, 2017). Em 2015, entrou em vigor a Lei da Biodiversidade (Lei 13.123 de 20 de maio de 2015), dispoendo sobre o acesso ao patrimônio genético, sobre a proteção e o acesso ao conhecimento tradicional associado e sobre a repartição de benefícios para conservação e uso sustentável da biodiversidade no país, e em 2018, atenção às demandas da comunidade científica, o plenário do Conselho de Gestão

do Patrimônio Genético, presidido pelo Ministério do Meio Ambiente, aprovou uma série de medidas que simplificam o cumprimento da Lei 13.123/2015 e espera-se assim, mitigar o impacto negativo causado na pesquisa pela nova Lei (DA SILVA et al., 2018).

4.3. CONCLUSÃO PARCIAL

Este capítulo apresentou os estudos de descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de doenças negligenciadas presentes na produção científica global por meio de duas análises bibliométricas: uma abrangente e outra direcionada para derivados de plantas medicinais.

Os dados sugerem que os esforços realizados para estimular o desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas, inclusive a partir de derivados de plantas medicinais, refletiram-se no aumento na geração de conhecimento traduzido em publicações científicas.

Países em desenvolvimento com alta carga de doenças negligenciadas como Brasil, Índia e China são os principais países que têm contribuído com a produção científica global sobre a temática, mas países desenvolvidos como EUA, Reino Unido, Alemanha e França também possuem papel expressivo na produção do conhecimento nesta área, sendo grandes financiadores globais de P&D em doenças negligenciadas.

A maior parte das pesquisas são desenvolvidas por instituições de pesquisa e universidades públicas, com financiamento de agências governamentais.

Aproximadamente metade da produção científica tem sido divulgada em periódicos de acesso aberto. Dada as peculiaridades relacionadas às doenças negligenciadas, ampliar a comunicação aberta dos resultados das pesquisas é necessário para o progresso científico.

Os estudos identificados priorizam a leishmaniose e a doença de Chagas. A baixa quantidade de publicações encontradas sobre o desenvolvimento de novos medicamentos para as outras doenças negligenciadas, reforça a negligência já existente e aumenta a lacuna em P&D de novos medicamentos contra essas doenças em todo o mundo.

A maior parte dos estudos apresentam dados das fases iniciais da pesquisa, fase de descoberta e desenvolvimento pré-clínico. Embora esforços estejam sendo realizados, ainda parecem ser insuficientes para garantir que moléculas promissoras em desenvolvimento se tornem medicamentos de fato disponíveis às pessoas que ainda sofrem com essas doenças.

Entende-se a promoção das políticas de acesso aberto e compartilhamento irrestrito de informações em pesquisa, o fortalecimento do financiamento global da P&D para doenças negligenciadas e o fomento a parcerias entre instituições de pesquisa, universidades e empresas privadas, como partes necessárias para a construção de uma solução para o desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas. Especificamente no Brasil, é urgente a reversão do declínio do investimento público nacional em ciência e tecnologia e a construção de um ambiente regulatório capaz de estimular P&D de derivados da biodiversidade.

Investimentos em P&D de novos medicamentos para o tratamento de doenças negligenciadas, incluindo derivados da biodiversidade, podem impulsionar o desenvolvimento das capacidades tecnológicas e aumentar a possibilidade de se encontrar fármacos inovadores no futuro.

Sabe-se que o desenvolvimento de novas ferramentas terapêuticas é apenas um dos desafios a serem enfrentados para eliminação de doenças negligenciadas no mundo, contudo mais pesquisa voltada para a descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas possibilita encontrar soluções que no futuro evitarão a dor de tantas pessoas que sofrem e morrem devido a essas doenças.

5. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA TUBERCULOSE SENSÍVEL NO BRASIL E AS PERSPECTIVAS DE INCORPORAÇÃO DE NOVOS MEDICAMENTOS

Este capítulo apresenta os resultados da análise do tratamento farmacológico disponível para TB sensível no Brasil, suas fragilidades e a perspectivas de incorporação de novos medicamentos.

A TB é uma doença infecciosa milenar causada pelo bacilo *M. tuberculosis*, que persiste como grave problema de saúde pública em todo o mundo. Transmitida de uma pessoa infectada para uma pessoa suscetível em partículas transportadas pelo ar, a doença geralmente afeta os pulmões (TB pulmonar), mas pode afetar outros sítios anatômicos (TB extrapulmonar). Em 2020, a TB acometeu quase 10 milhões de pessoas em todo o mundo (WHO, 2021a). A epidemiologia da TB varia muito de acordo com a região do mundo. Dados sobre a doença são apresentados na seção 5.1 deste capítulo.

A TB é uma doença curável, desde que o tratamento seja realizado corretamente. Caso contrário, observa-se redução da possibilidade de cura, mantém-se ativa a cadeia de transmissão da doença e aumenta o risco de resistência aos medicamentos e óbitos pela doença (BRASIL, 2019a). Contudo, no Brasil, apesar da disponibilidade de diagnóstico, assistência e tratamento realizados de forma universal e gratuita, 69 mil novos casos da doença e 4.500 óbitos devido à TB ainda ocorrem todos os anos (BRASIL, 2017b).

O tratamento atualmente preconizado para TB sensível a medicamentos no SUS consiste em um regime terapêutico longo, associando isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol (BRASIL, 2022e), esquema que se mostrou eficaz na década de 70 do século passado (ISEMAN, 2002). Embora o Brasil apresente níveis altos de cobertura de tratamento (WHO, 2021a), seguimos entre os países com alta carga de TB no mundo (PAHO, 2021). Países de alta carga são aqueles com um número absoluto estimado de casos de TB superior a 10.000 por ano e/ou aqueles com uma taxa de incidência superior a 45 casos por 100.000 habitantes (PAHO, 2021).

Globalmente, embora os esforços para eliminação da TB tenham aumentado na última década (WHO, 2015; ONU, 2022), a pandemia da covid-19 reverteu anos de progresso na redução da carga da doença global de TB. A redução do acesso ao diagnóstico e tratamento da doença resultou em um aumento nas mortes e interrupção dos declínios na incidência de TB (o número de pessoas que desenvolvem TB a cada ano) alcançados nos anos anteriores (WHO, 2021a). Avanços em PD&I são necessários para o alcance das metas globais estabelecidas para

2035 (WHO, 2015), estando entre as prioridades, novos regimes mais simples e mais curtos para o tratamento da TB (WHO, 2021a).

Um breve histórico sobre a descoberta dos medicamentos utilizados no tratamento da TB sensível no Brasil é descrito na seção 5.2 deste capítulo. O protocolo de tratamento atual e suas fragilidades são apresentados na seção 5.3. A disponibilidade desses medicamentos no Brasil na seção 5.4. E, por fim, as perspectivas de melhorias é discutida na seção 5.5. As vulnerabilidades do Brasil, em termos da dependência comercial e tecnológica, foram contempladas na discussão dos resultados.

5.1. A TUBERCULOSE NO MUNDO E NO BRASIL

Os dados globais e por região da incidência e mortalidade por TB em geral, e entre pessoas com infecção por HIV, são mostradas no quadro 8.

Quadro 8. Estimativas de carga de tuberculose no mundo e por região em 2020 (taxa por 100.000 habitantes)

Cargas* de TB / Região	Global	África	Américas	Mediterrâneo Oriental	Europa	Sudeste Asiático	Pacífico Ocidental
Incidência total de TB	127 (114-140)	220 (195-245)	29 (26-31)	112 (89-138)	25 (22-28)	211 (169-258)	93 (76-110)
Incidência de TB HIV-positiva	10 (9-11)	52 (44-60)	2,8 (2,6-3,1)	2,2 (1,5-2,9)	3,1 (2,4-3,9)	4,8 (3,8-6)	1,9 (1,4-2,4)
Mortalidade por TB HIV-negativa	17 (16-18)	34 (29-39)	1,9 (1,8-2)	11 (9,3-13)	3,1 (2,4-3,9)	35 (32-37)	4,5 (4,1-4,8)
Mortalidade por TB HIV-positiva	2,7 (2,4-3,1)	15 (13-18)	0,78 (0,7-0,85)	0,39 (0,34-0,46)	0,58 (0,53-0,64)	35 (32-37)	0,3 (0,25-0,36)

* Os valores entre parênteses representam intervalos de incerteza.

Fonte: Elaboração própria a partir de WHO (2021).

As maiores taxas de incidência e mortalidade por TB, incluindo as pessoas com infecção por HIV, são observadas na África e no Sudeste asiático (WHO, 2021a). Na região das Américas, embora a carga total seja bem inferior à média global, a incidência de TB vem aumentando gradualmente. Dentro da região, há uma enorme variação da epidemiologia da TB de acordo com o país. Enquanto alguns países da região estão próximos de eliminar a doença como problema de saúde pública, em outros é notável a persistência dos determinantes sociais

e fatores de risco afetando principalmente as populações vulneráveis. Quase 90% dos casos de TB nas Américas ocorrem em 12 países, e um pouco mais da metade, concentram-se em apenas três países: Brasil (33,1%), Peru (13,4%) e México (10,3%). Considerando a população de cada país, os países com maiores taxas de incidência de TB (por 100.000 habitantes) são Haiti (168,7), Peru (120) e Bolívia (104,2) (PAHO, 2021). O quadro 9 mostra os dados referentes aos 12 países com alta carga de TB na região das Américas em 2019.

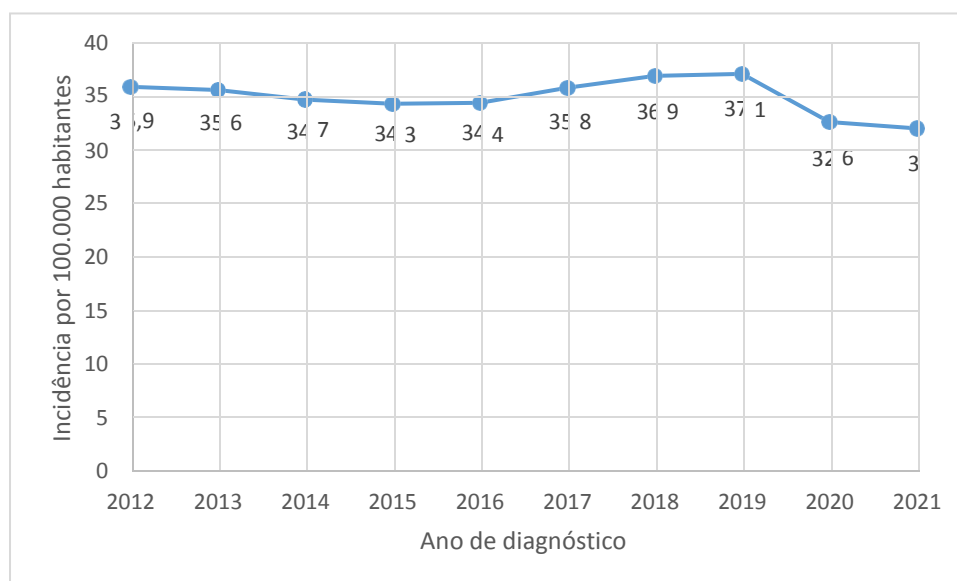
Quadro 9. Países com altas cargas de tuberculose na região das Américas em 2019

País	Nº Estimado de casos	%	Taxa estimada (por 100.000 habitantes)
Brasil	96.000	33,1	45,5
Peru	39.000	13,4	120
México	30.000	10,3	23,5
Colômbia	19.000	6,6	35,8
Haiti	18.000	6,2	168,7
Argentina	13.000	4,5	29
Venezuela	13.000	4,5	45,6
Bolívia	12.000	4,1	104,2
Equador	7.900	2,7	45,5
El Salvador	3.800	1,3	58,9
Paraguai	3.300	1,1	46,8
Guiana	620	0,2	79,2
Carga total dos países de alta carga	255.620	88	46,5
Carga total na região das Américas	290.000	100	28,7

Fonte: Elaboração própria a partir de PAHO (2021).

No Brasil, o coeficiente de incidência de TB em 2012 era 35,9 casos por 100 mil habitantes. Em 2021, foram notificados 68.271 casos novos de TB no país, equivalendo a um coeficiente de incidência de 32 casos por 100 mil habitantes (BRASIL, 2022e). O coeficiente de incidência de TB (por 100 mil habitantes), por ano, no período de 2012 a 2021 é mostrado na Figura 26.

Figura 26. Coeficiente de incidência de tuberculose, por 100.000 habitantes, no Brasil referente ao período de 2012 a 2021



Fonte: Elaboração própria a partir de BRASIL (2022a).

Conforme figura 26, houve uma queda constante entre os anos de 2012 e 2015, seguido de aumento do coeficiente de incidência da TB no país entre os anos de 2016 e 2019. Em 2020 e 2021, observa-se uma redução acentuada na incidência em comparação com o período anterior, provavelmente decorrente do impacto negativo da covid-19 nas notificações de TB (BRASIL, 2022e).

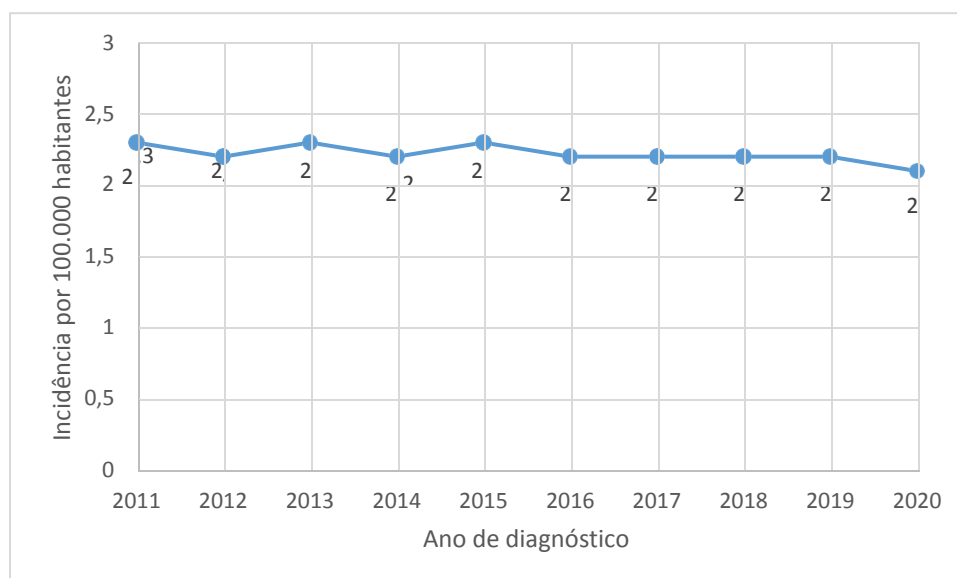
Embora a doença seja observada em todas as faixas etárias, a maior parte dos casos de TB pulmonar concentram-se em pessoas do sexo masculino, autodeclaradas pretas ou pardas, e que possuem entre 20 e 34 anos. Dos casos novos de TB diagnosticados em 2021, 3% ocorreram em menores de 15 anos de idade. Dada a heterogeneidade no país, muitos estados apresentam coeficientes de incidência maiores que o coeficiente do Brasil (32,0 casos de TB por 100 mil habitantes), sendo os maiores coeficientes registrados nos estados do Amazonas (71,3), Rio de Janeiro (67,4) e Roraima (54,6), seguidos do Acre (50,3), Pernambuco (45,9), Pará (42,6), Rio Grande do Sul (36,5), Mato Grosso do Sul (34,9), Espírito Santo (34,7), Amapá (35,2) e São Paulo (33,8) (BRASIL, 2022e).

Analisando dados nacionais de incidência informados pela OPAS e pelo Ministério da saúde foi observada divergência de nomenclatura e de valores informados para o ano de 2019. A OPAS utiliza a mesma nomenclatura da OMS “taxa de incidência por 100.000 habitantes” definida como “novos casos por 100.000 habitantes por ano” (WHO, 2021a). Já o Ministério da saúde utilizou a nomenclatura “coeficiente de incidência” descrita como “número de casos

novos de TB, dividido pela população, multiplicado por 100 mil” (BRASIL, 2022e). Trata-se, portanto, de um mesmo indicador, porém com nomenclatura diferente. Quanto ao valor estimado para 2019, a OPAS informou uma taxa estimada (por 100.000 habitantes) de 45,5, enquanto o Ministério da saúde informa um coeficiente de incidência (por 100.000 habitantes) de 37,1. A divergência pode ter ocorrido devido aos valores utilizados pela OPAS se tratarem de estimativas e os dados do Ministério da saúde serem preliminares estando sujeitos a alteração.

Quanto à mortalidade da TB no país, o coeficiente de mortalidade vem se mantendo relativamente constante na última década, conforme Figura 27.

Figura 27. Coeficiente de mortalidade de tuberculose, por 100 mil habitantes, no Brasil referente ao período de 2011 a 2020



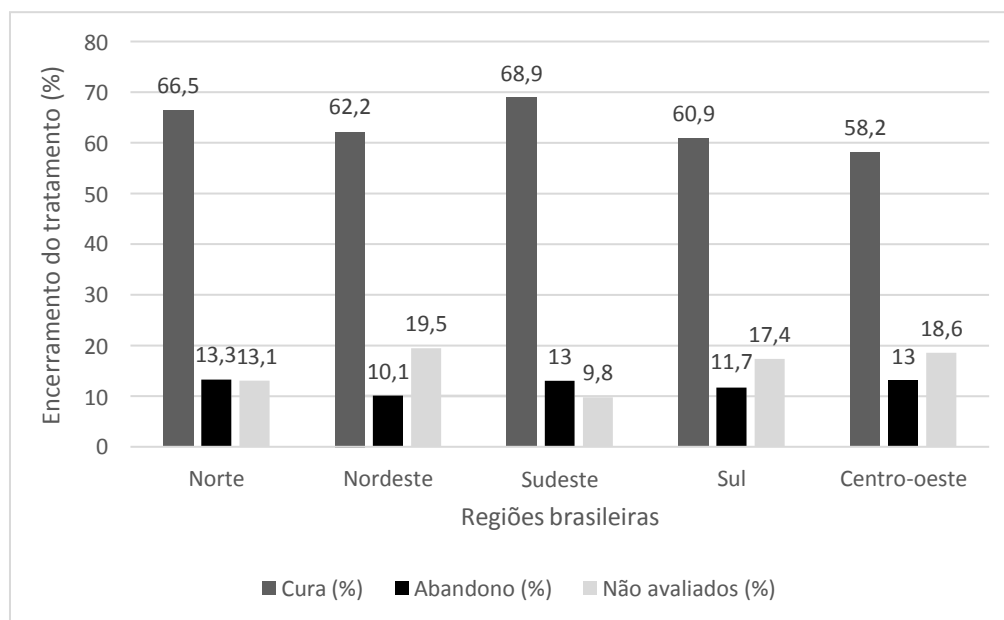
Fonte: Elaboração própria a partir de BRASIL (2022a).

Os óbitos decorrentes da TB ocorreram principalmente na faixa etária de 15 a 59 anos (59,4%) e 60 anos ou mais (39,1%). A mortalidade em menores de 15 anos representou 0,9% dos casos de óbitos pela doença. A maior parte dos óbitos ocorreram na Região Sudeste (45%), concentrando-se nos estados de São Paulo (21%) e Rio de Janeiro (17%) (BRASIL, 2022e).

Em relação ao encerramento do tratamento, foi observado em 2020, que 65,4% dos casos novos de TB encerraram o tratamento como cura, 12,1% foram encerrados como abandono e 14,1% não foram avaliados. Este valor é bem inferior à taxa global de sucesso do

tratamento da TB de 85% estimada pela OMS (WHO, 2021a). A forma de encerramento do tratamento de TB observado em cada região do país é mostrada na Figura 28.

Figura 28. Encerramento do tratamento dos casos novos de TB no Brasil, por região, no ano de 2020*



*Alguns dados que compõem o número total de casos foram retirados pelo Ministério da Saúde, podendo haver divergência na somatória por estratificações.

Fonte: Elaboração própria a partir de BRASIL (2022e).

As regiões Centro-Oeste (58,2%), Sul (60,9%) e Nordeste (62,2%) apresentaram percentuais de cura inferiores ao valor nacional (65,4%). Norte (13,3%), Centro-Oeste (13%) e o Sudeste (13%) apresentaram proporção de abandono superior à observada no país (12,1%). Este percentual está acima do percentual de 5% de abandono estabelecido pela OMS como o máximo tolerável. A maior parte dos casos não avaliados foram observados no Nordeste (19,5%), Centro-Oeste (18,6%) e o Sudeste (9,8%) (BRASIL, 2022e).

Os desafios relacionados à adesão ao tratamento da TB pelos pacientes acometidos, são abordados nas seções a seguir deste capítulo.

5.2. BREVE HISTÓRICO SOBRE A DESCOBERTA DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

A TB foi um inimigo mortal da humanidade por milênios e a descoberta de um tratamento eficaz para a doença foi uma das conquistas da medicina que mais proporcionou impactos na sociedade.

Desde a antiguidade, o remédio mais prescrito para o tratamento da TB era uma estadia em local arejado, preferencialmente de clima temperado. A partir de meados do século XIX, surgiram os sanatórios, locais onde os doentes podiam se beneficiar de caminhadas ao ar livre, exercício físico e uma alimentação equilibrada, e que desempenharam um papel preponderante no tratamento da TB até meados da década de 60. Com o advento da quimioterapia, tornaram-se desnecessários (MARTINI *et al.*, 2018).

O primeiro passo para encontrar um tratamento de fato eficaz para a doença, foi a descoberta da causa da TB por Robert Koch em 1882. Trabalhando sozinho, Koch levou menos de um ano para concluir uma das mais importantes realizações médico-científicas na história humana. Na época, a descoberta de Koch se espalhou rapidamente pelas principais cidades do mundo, com enorme aceitação e reconhecimento, que o levou ao Prêmio Nobel de Medicina em 1905 (MURRAY, SCHRAUFNAGEL, HOPEWELL, 2015).

Nas primeiras décadas do século XX teve início a “era moderna dos antibióticos”, historicamente associada aos nomes de Paul Ehrlich e Alexander Fleming (NUNES, 2022). Esforços em pesquisa da época, culminaram na descoberta dos primeiros medicamentos com atividade antituberculose: a estreptomicina, isolada a partir de um organismo encontrado no solo *Streptomyces griseus*, porém com aplicação limitada pelo rápido desenvolvimento de resistência; e, o ácido para-aminossalicílico, sintetizado na Suécia, ambos descobertos na década de 40 (ISEMAN, 2002). Em um dos primeiros ensaios clínicos randomizados da história, o *British Medical Research Council* avaliou o uso dos dois medicamentos combinados, e os resultados demonstraram a eficácia da combinação, tanto na cura quanto na prevenção da resistência adquirida aos medicamentos (FOX e SUTHERLAND, 1956).

Em 1952, foi descoberta a atividade antituberculose da isoniazida. Quando usada sozinha era bastante eficaz, porém, posteriormente os pacientes tinham recaídas e a maior parte apresentava organismos resistentes à isoniazida, demonstrando novamente que a terapia com vários medicamentos era necessária. Sua adição à associação de estreptomicina com o ácido para-aminossalicílico, a chamada “terapia tripla”, resultou em curas previsíveis para 90-95% dos pacientes, todavia, eram necessários até 24 meses de tratamento contínuo. Ainda assim, a

“terapia tripla” permaneceu o tratamento padrão para todas as formas de TB por quase 15 anos (MRC, 1955; ISEMAN, 2002; MURRAY, SCHRAUFNAGEL, HOPEWELL, 2015).

Somente na década de 60, foi descoberta a eficácia do etambutol (THOMAS *et al.*, 1961) que substituiu o ácido para-aminossalicílico e permitiu a redução do tempo de tratamento para 18 meses (DOSTER *et al.*, 1973) e da rifampicina, usada clinicamente pela primeira vez em 1966, mostrou-se eficaz quando combinada com isoniazida e etambutol, permitindo que a terapia fosse reduzida para nove meses tendo levado a melhores taxas de cura (BTTA, 1976).

Já a pirazinamida, foi descoberta no final da década de 1940, porém inicialmente foi considerada muito tóxica para terapia de primeira linha, mas na década de 70 descobriu-se que em doses mais baixas (MUSCHENHEIM *et al.*, 1975), combinada com isoniazida e rifampicina, poderia reduzir o tempo de terapia para seis meses (STS, 1979).

O quadro 10 apresenta os principais marcos de descoberta dos medicamentos utilizados no tratamento da TB sensível atualmente.

Quadro 10. Marcos na descoberta dos medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose sensível

Década	Descoberta científica
40	Atividade anti-TB da estreptomina, isolada a partir da bactéria encontrada no solo <i>S. griseus</i> e síntese do ácido para-aminossalicílico.
	Eficácia da associação de estreptomina e ácido para-aminossalicílico foi demonstrada em ensaio clínico randomizado.
50	Com a adição da isoniazida (“Terapia tripla”) foi observada cura em 90-95% dos pacientes em tratamento contínuo por 24 meses.
60	Eficácia do etambutol: substituiu o ácido para-aminossalicílico reduzindo o tempo de tratamento de TB para 18 meses.
70	Adição da rifampicina à associação de estreptomina, isoniazida e etambutol possibilitou a cura com tratamento por nove meses.
	A pirazinamida em doses menores permitiu redução do tempo de tratamento para seis meses.

Fonte: Elaboração própria a partir de ISEMAN (2002).

Dado o exposto, vemos que os medicamentos utilizados para o tratamento da TB sensível em pleno 2022 ainda são os mesmos descobertos nas décadas de 40 a 70 do século passado, evidenciando que há décadas não há avanços no tratamento, que ainda consiste em regimes terapêuticos longos associando isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol.

O tratamento atualmente preconizado no SUS e suas fragilidades estão detalhados na seção 5.3 a seguir.

5.3. O TRATAMENTO ATUAL DA TUBERCULOSE SENSÍVEL NO SUS E SUAS FRAGILIDADES

De modo geral, o tratamento da tuberculose é realizado com três objetivos: (1) reduzir rapidamente o número de bacilos ativos em crescimento no paciente, diminuindo assim a gravidade da doença, prevenindo a morte e interrompendo a transmissão do *M. tuberculosis*; (2) erradicar populações de bacilos persistentes para obter cura duradoura (prevenir recaídas) após o término da terapia; e (3) prevenir a aquisição de resistência ao medicamento durante a terapia (NAHID *et al.*, 2016). Para atingir esses objetivos com as ferramentas terapêuticas disponíveis, a combinação de múltiplos medicamentos por um longo período se faz necessária (PASCUAL-PAREJA *et al.*, 2018)

No SUS, o tratamento atualmente recomendado para TB sensível a medicamentos em adultos é um esquema básico de seis meses, oral, envolvendo os quatro medicamentos de primeira linha: isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida. O esquema para crianças é semelhante, porém utiliza uma abordagem com três medicamentos de primeira linha (BRASIL, 2022e; BRASIL, 2022f), a fim de evitar a toxicidade que pode ser causada pelo etambutol (NAHID *et al.*, 2016).

O tratamento para adultos e adolescentes é realizado em duas etapas: Uma primeira fase intensiva com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol durante dois meses, e uma segunda fase de manutenção, com rifampicina e isoniazida por mais quatro meses. De forma semelhante aos adultos, o tratamento para crianças também é realizado em 2 etapas, porém sem o etambutol.

Todos os medicamentos encontram-se disponíveis no SUS, isolados ou na apresentação de comprimidos em doses fixas combinadas (DFC), incluindo desde 2019, apresentações em DFC diferenciadas desenvolvidas para o tratamento de crianças (BRASIL, 2022e; BRASIL, 2022f). Medicamentos em DFC não apresentam diferenças significativas quanto à eficácia, falhas, recaídas ou morte, quando comparados com o uso de cada medicamento em apresentações individualizadas, mas são ferramentas relevantes no tratamento da TB e na prevenção da resistência aos medicamentos (GALLARDO *et al.*, 2016; LIMA *et al.*, 2017). Além de facilitarem a gestão de estoques (aquisição, armazenamento e distribuição), a prescrição médica e a dispensação ao paciente, também conferem maior comodidade posológica ao paciente, contribuindo para a adesão ao tratamento (NAHID *et al.*, 2016; LIMA *et al.*, 2017; BRASIL, 2019a).

A dose recomendada para cada paciente varia conforme idade e peso e forma clínica da doença, e é mostrada no quadro 11.

O esquema básico para o tratamento de TB sensível (>10 anos de idade) preconizado pelo Ministério da Saúde é indicado para os casos novos de tuberculose ou quando há retratamento (pacientes que apresentem recidiva ou em reingresso após abandono, apresentando a doença ativa), em adultos e adolescentes, e para todas as formas clínicas da doença (TB pulmonar e TB extrapulmonar), exceto as formas meningoencefálica e osteoarticular.

Para TB meningoencefálica e osteoarticular, sejam casos novos ou retratamento, é necessário aumentar a duração da fase de manutenção para 10 meses, totalizando 12 meses de tratamento. Recomenda-se ainda associação de um corticosteroide (1 a 2 mg/kg/dia de prednisona) por quatro semanas ou, nos casos graves de TB meningoencefálica, dexametasona injetável (0,3 a 0,4 mg/kg/dia), por quatro a oito semanas, com redução gradual da dose nas quatro semanas subsequentes.

O esquema básico para o tratamento de TB em crianças também é indicado para casos novos e de retratamento que apresentem doença ativa, em todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar, exceto a forma meningoencefálica e osteoarticular. Para o tratamento da TB meningoencefálica em crianças também se recomenda o prolongamento da fase de manutenção para 10 meses, com tempo total de tratamento de 12 meses. De modo similar, o tratamento da TB osteoarticular deve ser feito por 12 meses. No entanto, os casos de baixa complexidade podem ser tratados por seis meses, a critério médico. A associação de corticoides também é recomendada e, adicionalmente, recomenda-se que crianças com TB, infectadas pelo HIV ou desnutridas, recebam suplementação de piridoxina (5 a 10 mg/dia de vitamina B6) (BRASIL, 2019a). A administração diária de piridoxina é recomendada para redução do risco de neurotoxicidade causada por isoniazida (BADRINATH e JOHN, 2021).

Quadro 11. Esquemas básicos de tratamento de TB sensível em adultos, adolescentes e crianças no SUS

Esquema básico para o tratamento de TB sensível (>10 anos de idade)		
Peso	Fase Intensiva (2 meses)	Fase de manutenção (4 meses)
20 a 35 kg	2 comprimidos DFC 4x1	1 comprimido DFC 2x1 (dose plena)
36 a 50 kg	3 comprimidos DFC 4x1	1 comprimido DFC 2x1 (dose plena) + 1 comprimido DFC 2x1 (meia dose)
51 a 70 kg	4 comprimidos DFC 4x1	2 comprimidos DFC 2x1 (dose plena)
> 70kg	5 comprimidos DFC 4x1	2 comprimidos DFC 2x1 (dose plena) + 1 comprimido DFC 2x1 (meia dose)
Esquema básico para o tratamento de TB em crianças (<10 anos de idade com menos de 25kg)		
Peso	Fase Intensiva (2 meses)	Fase de manutenção (4 meses)
4 a 7 kg	1 comprimido dispersível DFC 3x1	1 comprimido dispersível DFC 2x1 pediátrico
8 a 11 kg	2 comprimidos dispersíveis DFC 3x1	2 comprimidos dispersíveis DFC 2x1 pediátrico
12 a 15 kg	3 comprimidos dispersíveis DFC 3x1	3 comprimidos dispersíveis DFC 2x1 pediátrico
16 a 24 kg	4 comprimidos dispersíveis DFC 3x1	4 comprimidos dispersíveis DFC 2x1 pediátrico
Esquema básico para o tratamento de TB em crianças (<10 anos de idade com 25kg ou mais)		
Peso	Fase Intensiva (2 meses)	Fase de manutenção (4 meses)
25 a 30 kg	Rifampicina 450 mg/dia + Isoniazida 300 mg/dia + Pirazinamida 900 a 1.000 mg/dia	Rifampicina 450 mg/dia + Isoniazida 300 mg/dia
31 a 35 kg	Rifampicina 500 mg/dia + Isoniazida 300 mg/dia + Pirazinamida 900 a 1.000 mg/dia	Rifampicina 500 mg/dia + Isoniazida 300 mg/dia
36 a 45 kg	Rifampicina 600 mg/dia + Isoniazida 300 mg/dia + Pirazinamida 1.500 mg/dia	Rifampicina 600 mg/dia + Isoniazida 300 mg/dia
> 45 kg	Rifampicina 600 mg/dia + Isoniazida 300 mg/dia + Pirazinamida 2.000 mg/dia	

Fonte: Elaboração própria a partir de BRASIL (2019a; 2022e; 2022f).

Para crianças ou bebês com menos de 4kg, recomenda-se utilizar os medicamentos individualizados em solução oral e/ou comprimidos dispersíveis nas seguintes doses: Rifampicina suspensão 15 (10 a 20) mg/kg/dia, isoniazida comprimido 10 (7 a 15) mg/kg/dia e pirazinamida dispersível 35 (30 a 40) mg/kg/dia (BRASIL, 2019a).

A abordagem utilizando três medicamentos de primeira linha para crianças, busca evitar a toxicidade ocular que pode ser causada pelo etambutol. O regime de quatro medicamentos, embora considerado preferencial por especialistas, só é recomendado quando as crianças podem ser monitoradas mensalmente quanto à acuidade visual e discriminação de cores vermelho-verde (NAHID *et al.*, 2016).

Embora o tratamento preconizado tenha duração de seis meses, e independentemente da presença de comorbidades, caso não se observe uma evolução clínica satisfatória, o tratamento poderá ser prolongado na sua segunda fase, de quatro para sete meses, levando um total de nove meses. Situações de prolongamento da fase de ataque (primeira fase) podem ocorrer quando a baciloscopia do paciente em tratamento persistir positiva ao final do segundo mês. Neste caso recomenda-se a realização de um teste de sensibilidade, extensão da fase de ataque por mais 30 dias e reavaliação do esquema de tratamento após o resultado do teste (BRASIL, 2019a).

Mesmo estando baseado nas únicas ferramentas terapêuticas disponíveis para TB sensível, o protocolo de tratamento atualmente utilizado apresenta muitas limitações.

Requer do paciente a ingestão diária de muitos comprimidos, por um longo período, que devem ser ingeridos em jejum, pela manhã. Se ingeridos concomitantemente com alimentos, pode haver alteração na biodisponibilidade dos medicamentos, podendo comprometer a eficácia do tratamento e, portanto, aumentando o risco de resistência adquirida ao medicamento (LIN *et al.*, 2010; SAKTIAWATI *et al.*, 2016). Em geral, a ingestão alimentar reduz possíveis lesões da mucosa do estômago, assim, a administração de medicamentos após um período grande de jejum pode intensificar a ocorrência de distúrbios gastrointestinais nos pacientes (RAINSFORD KD, BJARNASON, 2012). Embora não seja considerada como grave, a intolerância gástrica é uma das reações adversas mais frequentes (40%) nos pacientes em tratamento com o esquema padrão (BRASIL, 2019a). Não há consenso sobre uma abordagem ideal para o manejo dos desconfortos gastrointestinais envolvendo os medicamentos para TB sensível (NAHID *et al.*, 2016), porém dado que o tratamento é longo, a intolerância gástrica durante o tratamento, somada à necessidade de administração do medicamento em jejum, pode colaborar para o abandono do tratamento.

As reações indesejáveis são apontadas como um dos fatores que comprometem a adesão ao tratamento da TB, fundamental para o controle da doença (BRASIL, 2019a). Muito comuns durante o tratamento, as reações adversas mais frequentes observadas com o esquema básico são: mudança da coloração da urina (ocorre universalmente), intolerância gástrica (40%), alterações cutâneas (20%) e icterícia (15%). Geralmente os efeitos adversos são leves e podem ser controlados com algumas recomendações ou tratamento sintomático. Já reações indesejadas

graves podem requerer a descontinuação de um ou mais dos medicamentos em uso. Se um medicamento for descontinuado permanentemente, um medicamento de substituição, normalmente de uma classe de medicamentos diferente, será incluído no regime. A frequência das reações adversas mais graves varia de 3% a 8%, sendo a hepatotoxicidade a reação grave mais comum no tratamento de TB sensível (NAHID *et al.*, 2016; BRASIL, 2019a).

A hepatotoxicidade induzida por drogas antituberculose de primeira linha é uma reação adversa grave com significativa morbidade e, eventualmente, mortalidade. Os fatores de risco identificados para tal toxicidade incluem idade avançada, desnutrição, alcoolismo, hepatite crônica C e hepatite B crônica, infecção pelo HIV e doença hepática preexistente (YEW, CHANG e CHAN, 2018). Adicionalmente, têm sido realizadas investigações farmacogenéticas concentradas em encontrar os preditores genéticos para a hepatotoxicidade causada pelos medicamentos anti-TB (CHBILI *et al.*, 2022). Contudo, a capacidade atual de prever, prevenir ou tratar hepatotoxicidade, além da suspensão das drogas potencialmente hepatotóxicas, permanece limitada (YEW, CHANG e CHAN 2018).

Dentre os quatro medicamentos preconizados para o tratamento da TB sensível a medicamentos, três deles possuem alto potencial de induzir hepatotoxicidade: isoniazida, rifampicina e pirazinamida. As manifestações clínicas de hepatotoxicidade incluem náuseas, vômitos, fraqueza, fadiga e coloração amarelada dos olhos. Esses efeitos colaterais podem ser devidos a um, dois ou a todos os 3 medicamentos (KUMAR *et al.*, 2020). Em pacientes com doença hepática avançada, dada a probabilidade de hepatite induzida por drogas ser aumentada, devem ser adotados tratamentos com regimes com agentes menos hepatotóxicos (NAHID *et al.*, 2016). Para pacientes de maior risco, um regime intermitente em substituição ao regime diário, pode ser considerado (SANKAR, NIMITHA e RAMA, 2018).

O tratamento atual também é recomendado também para gestantes. A doença ativa deve ser descartada antes do parto (MIELE, MORRIS e TEPPER, 2020), isso porque os riscos da TB não tratada na gestante e no feto são maiores do que os riscos do tratamento (CDC, 2022a). Todavia, o CDC recomenda um esquema mais longo e sem a pirazinamida devido à falta de evidências sobre sua segurança (CDC, 2022a). A fim de minimizar o risco de toxicidade neurológica ao feto atribuído à isoniazida, é necessário o uso adicional de piridoxina (BRASIL, 2019a).

O esquema padrão para o tratamento de TB sensível é preconizado também na presença de infecção pelo HIV. A terapia antirretroviral concomitantemente com o tratamento da TB reduz significativamente as taxas de mortalidade e o risco de desenvolver doenças relacionadas à AIDS. Estima-se que a dupla terapia (TB e HIV) tenham evitado 66 milhões de mortes entre

2000 e 2020 (WHO, 2021a). Contudo, o curso de tratamento revela diferenças importantes se comparado com o tratamento de pacientes que não têm infecção pelo HIV: adesão diante da necessidade de terapia antirretroviral durante o uso dos medicamentos anti-TB; interações medicamentosas em potencial, principalmente entre a rifampicina e os antirretrovirais; sobreposição de reações adversas a medicamentos antituberculose e antirretrovirais; reações paradoxais que podem ser interpretadas como piora clínica; e o potencial de desenvolvimento de resistência à rifampicina (NAHID *et al.*, 2016; CDC, 2022b).

A frequência de reações adversas a medicamentos ao esquema anti-TB em pacientes com HIV é mais alta se comparada aos pacientes sem coinfeção, sendo uma reação de hipersensibilidade até 100 vezes mais provável de ocorrer em pacientes coinfectados. Esses pacientes tendem a apresentar maiores taxas de abandono com subsequente falha na eficácia do esquema antituberculose (RANGEL-RIVERA *et al.*, 2021).

Paciente com Diabetes mellitus, quando tratados com esquema padrão de TB sensível, apresentam risco aumentado de insucesso e morte durante o tratamento. Há relatos de atraso na conversão da cultura de escarro dos pacientes diabéticos e eles parecem ser quatro vezes mais propensos a desenvolver uma recaída de TB (BAKER *et al.*, 2011). Observa-se ainda interações entre a rifampicina com hipoglicemiantes orais muitas vezes utilizados concomitantemente por esses pacientes (BRASIL, 2019a).

O esquema preconizado apresenta também limitações para o tratamento da forma meningoencefálica da doença, que está associada a taxas muito altas de mortalidade e morbidade, incluindo sequelas persistentes do neurodesenvolvimento de crianças afetadas, anos após a conclusão do tratamento da TB (HUYNH *et al.*, 2022). Isso porque, para serem eficazes, os fármacos devem estar presentes em concentrações terapêuticas no local da doença, principalmente no início do tratamento, para evitar o óbito e futuras deficiências neurocognitivas. Alguns medicamentos para TB sensível como a rifampicina e etambutol, têm baixa capacidade de penetração através do líquido cefalorraquidiano (LCR) para alcance do tecido tuberculoso no cérebro e nas meninges. Mesmo com uso de dosagens maiores dos medicamentos, as concentrações do LCR podem não atingir o mesmo nível que no sangue. Tendo em vista os perfis de toxicidade conhecidos de cada um desses agentes, é desafiador alcançar o equilíbrio adequado entre toxicidade e eficácia ideal, especialmente em crianças que requerem doses ainda mais altas de mg/kg de peso corporal, para atingir um perfil farmacocinético semelhante ao observado em adultos (DONALD, 2010). Apesar da sua relevância, poucos ensaios randomizados foram realizados a fim de comparar diferentes regimes terapêuticos. E, a maioria desses ensaios apresentaram resultados conflitantes,

permanecendo uma lacuna sobre a melhor escolha dos fármacos e duração ideal para o tratamento (GOYAL *et al.*, 2019).

Outra fragilidade do tratamento atual são as baixas concentrações plasmáticas dos fármacos que têm sido observadas durante o tratamento. Podendo ser causada por diversos fatores, como a qualidade variável dos medicamentos, coinfeção pelo HIV, gravidade da doença, idade, desnutrição e/ou comorbidades dos pacientes, a má absorção dos medicamentos administrados é uma explicação para falhas na terapia e recaídas em pacientes que aderiram corretamente ao tratamento. Para esses pacientes, a medição da concentração plasmática dos medicamentos pode ser considerada (TAPPERO *et al.*, 2005; MCILLERON *et al.*, 2006; BANIASADI *et al.*, 2018; HORITA *et al.*, 2018; WANG *et al.*, 2020).

Para isoniazida, há ainda de ser considerada a influência da variabilidade genética em seu metabolismo (NAGEL *et al.*, 2017). A isoniazida sofre acetilação hepática via N-acetiltransferase-2 hepática, sendo convertida em uma substância tóxica que afeta negativamente o fígado. A diversidade dessa enzima na população mundial desempenha um papel crucial no tratamento: pacientes cujos organismos fazem acetilação hepática de forma acelerada, afetam a biodisponibilidade da isoniazida, reduzindo a concentração plasmática da isoniazida, promovendo resistência aos medicamentos; enquanto os indivíduos que fazem acetilação hepática mais lenta, possuem maior risco de desenvolver lesão hepática. Esta é uma forte preocupação, pois a maioria dos medicamentos anti-TB do esquema básico também têm efeitos nocivos no fígado (ALI *et al.*, 2019).

Assim, medições das concentrações do fármaco, permitem decisões oportunas para ajuste de dose quando necessário, sendo recomendadas no acompanhamento do tratamento em crianças, pacientes coinfectados pelo HIV e/ou pacientes com condições médicas suspeitas de levar as concentrações dos fármacos a tóxicas ou subterapêuticas, como por exemplo, pacientes com anormalidades gastrointestinais graves, insuficiência renal ou diálise peritoneal (CHAWLA *et al.*, 2016; NAHID *et al.*, 2016).

Adicionalmente, modelos de previsão para desfechos de TB têm sido desenvolvidos a fim de identificar os pacientes em tratamento de TB sensível com maior probabilidade de ter um tratamento malsucedido. Coinfeção por HIV, uso de drogas e diabetes têm se mostrado fortes preditores de fracasso no tratamento com a terapia atual (PEETLUK *et al.*, 2022).

Dada as limitações, a terapia atual impõe desafios adicionais aos serviços de saúde. Exige dos profissionais de saúde o manejo das reações adversas, das interações entre os medicamentos em uso concomitante, atenção às populações especiais e aos fatores de risco que

podem levar ao fracasso da terapia, além de ações voltadas para garantia da adesão do paciente ao regime terapêutico.

Unidades de saúde precisam adotar estratégias para criação de vínculo da pessoa acometida pela TB com as equipes e os serviços de saúde, como por exemplo acolhimento e escuta ampliada, ações de educação em saúde com conscientização e estímulo à adesão ao tratamento, além de monitoramento periódico dos pacientes, incluindo ações para identificação e busca de pacientes que possam ter abandonado o tratamento. Serviços farmacêuticos nos centros de atenção à saúde, que não se limitem apenas ao fornecimento de medicamentos, mas que incluam modelos de atenção farmacêutica também são imperativos para adesão do paciente e sucesso da terapia (LOPES *et al.*, 2017; PUSPITASARI, YUNAZ e NADHILAH, 2020; PRIYANDANI *et al.*, 2022).

Embora existam outras causas para a TB resistente, além das falhas relacionadas ao tratamento da TB sensível, a não adesão do paciente ao tratamento é apontada como a principal razão do desenvolvimento da resistência aos medicamentos (BANSAL, SHARMA e SINGH, 2018). Uma estratégia recomendada desde a década de 90 pela OMS para promoção da adesão ao tratamento, é a realização do Tratamento Diretamente Observado de Curta duração (sigla em inglês, DOTS) (WHO, 1999). O uso do DOTS está relacionado a maiores taxas de sucesso (BANSAL, SHARMA e SINGH, 2018), contudo, exige recursos técnicos, logísticos e operacionais das unidades de saúde para garantia de acesso ao tratamento, com observação direta do paciente pelo menos durante a fase inicial, monitoramento permanente e devidos registros de progresso e cura. E, ainda que os medicamentos sejam fornecidos gratuitamente pelo SUS, o DOTS sobrecarrega também os pacientes em tratamento.

Os programas com observação direta exigem várias visitas do paciente a unidade de saúde, requerendo investimentos financeiros e tempo de deslocamento dos pacientes. As visitas frequentes às unidades de saúde podem interferir no horário de trabalho do paciente, nas responsabilidades de produção doméstica (como cuidados infantis), levar à redução do salário e até causar a perda do emprego. Além disso, visitas frequentes às unidades de tratamento de TB podem intensificar o estigma associado à TB e diminuir a capacidade do paciente de manter a privacidade sobre sua saúde (MCLAREN *et al.*, 2016). O estigma afeta negativamente a adesão ao tratamento (CREMERS *et al.*, 2015). Assim, dadas as implicações de recursos e custos, programas com observação direta dos pacientes podem não ser a melhor solução para a baixa adesão ao tratamento da TB (KARUMBI e GARNER, 2015)

Outras intervenções para promoção da adesão ao tratamento, tais como ações educativas para funcionários ou pacientes, oferta de apoio psicológico e uso de sistemas digitais

(tecnologia SMS e/ou lembretes por telefone) também estão relacionados com maiores taxas de sucesso e cura do tratamento. Uma combinação das melhores ações considerando a realidade da população local, pode ser a melhor estratégia (ALIPANAH *et al.*, 2018). Um resumo das principais fragilidades relativas ao tratamento da TB sensível é apresentado no quadro 12.

Quadro 12. Principais fragilidades do tratamento da tuberculose sensível no SUS

Fragilidades	Desafios
Dificuldade de adesão ao tratamento pelos pacientes	Tratamento longo com a ingestão de vários comprimidos em jejum. Embora comprimidos na apresentação de DFC apresentem muitas vantagens, é comum pacientes adultos terem que ingerir 4 a 5 comprimidos/dia por 2 meses seguidos de outros 2 a 3 comprimidos/dia por mais 4 meses. A ingestão em jejum pode promover o aumento da ocorrência de eventos gastrointestinais indesejados.
Dificuldade de adesão ao tratamento pelos pacientes	Tratamento longo com a ingestão de vários comprimidos em jejum. Embora comprimidos na apresentação de DFC apresentem muitas vantagens, é comum pacientes adultos terem que ingerir 4 a 5 comprimidos/dia por 2 meses seguidos de outros 2 a 3 comprimidos/dia por mais 4 meses. A ingestão em jejum pode promover o aumento da ocorrência de eventos gastrointestinais indesejados.
Reações adversas	Muito frequentes, principalmente no início do tratamento. Reações graves são menos frequentes, porém podem levar à suspensão do tratamento, sendo a hepatotoxicidade a mais comum. Dos 4 medicamentos para tratamento da TB sensível, 3 possuem alto potencial de induzir hepatotoxicidade.

(Continuação na próxima página)

Quadro 12. Principais fragilidades do tratamento da tuberculose sensível no SUS (continuação)

Fragilidades	Desafios
Riscos a gestação	Controvérsias quanto à segurança da pirazinamida em gestantes e risco de toxicidade neurológica para os fetos atribuída à isoniazida.
Alta suscetibilidade a alterações das concentrações plasmáticas dos fármacos	Interações com alimentos e com outros medicamentos, presença de coinfeção pelo HIV, gravidade da doença, idade, genética, desnutrição e/ou outras comorbidades dos pacientes podem levar a alterações de absorção e/ou metabolização dos medicamentos comprometendo a efetividade do tratamento e, portanto, aumentar o risco de falhas, recaídas e desenvolvimento de resistência adquirida ao medicamento.
Eficácia limitada para TB miningoencefálica	Forma grave da doença está associada a altas taxas de mortalidade e morbidade, principalmente em crianças.
Demanda de recursos adicionais para promoção da adesão pelos pacientes.	Recursos, infraestrutura e profissionais qualificados para realização do DOT ou outras estratégias como ações educativas, oferta de apoio psicológico, atenção farmacêutica, uso de sistemas digitais e monitoramento periódico dos pacientes, incluindo busca de pacientes faltosos.

Fonte: Elaboração própria.

5.4. DISPONIBILIDADE DE MEDICAMENTOS PARA TUBERCULOSE NO BRASIL

No Brasil, os medicamentos atualmente preconizados para o tratamento da TB sensível são, em sua maioria, fabricados pelos laboratórios oficiais do país e todos, distribuídos exclusivamente pelo SUS. Os medicamentos para o tratamento da TB sensível com registro vigente no Brasil em abril de 2022, são mostrados no quadro 13.

Quadro 13. Medicamentos para o tratamento da tuberculose sensível com registro vigente no Brasil em abril de 2022

Princípio Ativo	Apresentações	Empresa Detentora do Registro	Fabricante (País)
Isoniazida	100mg comprimido	Fiocruz	Instituto de Tecnologia em Fármacos / Farmanguinhos (Brasil)
	300mg comprimido		
Isoniazida	100mg comprimido	Fundação para o Remédio Popular (FURP)	FURP (Brasil)

(Continuação na próxima página)

Quadro 13. Medicamentos para o tratamento da tuberculose sensível com registro vigente no Brasil em abril de 2022 (continuação)

Princípio Ativo	Apresentações	Empresa Detentora do Registro	Fabricante (País)
Isoniazida	100mg comprimido	Fiocruz	Instituto de Tecnologia em Fármacos / Farmanguinhos (Brasil)
	300mg comprimido		
Isoniazida	100mg comprimido	Fundação para o Remédio Popular (FURP)	FURP (Brasil)
Isoniazida + rifampicina	150mg + 300mg comprimido revestido	Fiocruz	Instituto de Tecnologia em Fármacos / Farmanguinhos (Brasil)
Isoniazida + rifampicina + pirazinamida + etambutol	150mg + 75mg + 400mg + 275mg comprimido revestido	Fiocruz	Lupin Limited (Índia)
Isoniazida	100mg comprimido	Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronautica	Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronautica (Brasil)
Isoniazida	100mg comprimido	Laboratório Farmacêutico da Marinha	Laboratório Farmacêutico da Marinha (Brasil)
Rifampicina	300mg cápsula	FURP	FURP (Brasil)
	20 mg/mL Suspensão Oral 50mL		
Rifampicina	300mg cápsula	Sanofi Medley Farmacêutica Ltda	Sanofi S.r.l. (Itália) ou Sanofi Industries South Africa (África do Sul)
Rifampicina	300mg cápsula	Laboratório Químico Farmacêutico do Exército	Laboratório Químico Farmacêutico do Exército (Brasil)
Etambutol	400mg comprimido revestido	FURP	FURP (Brasil)
Pirazinamida	500mg comprimido	FURP	FURP (Brasil)
Pirazinamida	500mg comprimido	Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronautica	Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronautica (Brasil)
Pirazinamida	500mg comprimido	Laboratório Farmacêutico da Marinha	Laboratório Farmacêutico da Marinha (Brasil)
	30 mg/mL Suspensão Oral 150mL		

Fonte: Elaboração própria a partir de ANVISA (2022).

No quadro 13 observa-se a presença marcante de laboratórios públicos dentre os detentores dos registros dos medicamentos para TB no Brasil. Embora um medicamento aprovado no país não signifique necessariamente a sua fabricação, a existência de aprovação indica que o detentor do registro possui infraestrutura e capacidade tecnológica para a fabricação e que, havendo interesse, o fabricante encontra-se habilitado para produzir o medicamento em questão.

O Brasil possui 20 laboratórios oficiais produtores de medicamentos distribuídos em todo território nacional resultantes de uma longa história de investimentos na produção pública de medicamentos considerados prioritários para o SUS. Não restritos à produção de medicamentos, os laboratórios oficiais contribuem também para promoção do desenvolvimento científico e tecnológico e da inovação em saúde, por intermédio de atividades de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos (NETO e CUNHA, 2020; FERNANDES, GADELHA & MALDONADO, 2022).

Um dos instrumentos de fomento do desenvolvimento tecnológico que envolvem os laboratórios oficiais são as PDPs. Realizadas entre duas ou mais instituições públicas ou entre instituições públicas e empresas privadas, buscam promover o desenvolvimento e a fabricação de produtos estratégicos para o SUS em território nacional. Para medicamentos, há atualmente 85 parcerias vigentes no país, incluindo uma parceria para o desenvolvimento produtivo da DFC de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (4x1), preconizada para fase intensiva do tratamento da TB em adultos e adolescentes (BRASIL, 2022g).

Parceria entre o Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos) e a indústria indiana Lupin, o DFC 4x1 já está aprovado no Brasil (quadro 13). O medicamento ainda é fabricado pela empresa indiana e Farmanguinhos realiza o controle de qualidade de todos os lotes fabricados na Lupin e o fornece ao Ministério da Saúde. O laboratório oficial está em fase de produção dos lotes testes e a previsão é que até o final de 2023 todas as fases da produção sejam realizadas por Farmanguinhos (FARMANGUINHOS, 2022).

Destaca-se que alguns medicamentos do protocolo de tratamento de TB sensível (BRASIL, 2022e) não possuem registro junto à ANVISA. A saber: DFC de rifampicina e isoniazida (150/75mg), referente a meia dose para adultos e adolescentes, e os medicamentos pediátricos, DFC de rifampicina, isoniazida e pirazinamida (75/50/150mg) (3x1) para fase intensiva, DFC de rifampicina e isoniazida (75/50mg) (2x1 pediátrico) para fase de manutenção e a pirazinamida comprimido dispersível (150mg).

Embora não possuam registro no Brasil, esses medicamentos podem ser adquiridos e distribuídos no SUS. Medicamentos sem registro no país, mas que sejam considerados

estratégicos para uso em programas de saúde pública, como o caso de medicamentos para o tratamento da TB, podem ser adquiridos pelo Ministério da Saúde por intermédio de organismos multilaterais internacionais (BRASIL, 1999).

Importa destacar a ausência no país de formas farmacêuticas líquidas orais e para uso parenteral entre os medicamentos disponíveis para o tratamento da TB sensível. Para adultos em tratamento no SUS, há apenas a apresentação de comprimidos, e para crianças, embora estejam disponíveis comprimidos dispersíveis com DFC, caso a criança necessite de ajuste de dose, não há formulações líquidas para todos os medicamentos que são disponibilizados individualmente.

Formas farmacêuticas líquidas orais são necessárias para a administração dos medicamentos em crianças e em adultos com dificuldade de deglutição (seja em decorrência da idade e/ou devido a alguma comorbidade) e podem otimizar os resultados terapêuticos. A indisponibilidade dessas apresentações por vezes leva a manipulações inapropriadas dos medicamentos, como quebrar, mastigar ou macerar comprimidos, para ajustar a dose e/ou facilitar a deglutição. Tais práticas podem afetar a estabilidade física e química do fármaco, alterando sua biodisponibilidade, resultando em menor eficácia e/ou no aumento de reações adversas a medicamentos (NOTENBOOM *et al.*, 2017; PEPIĆ e LOVRIC, 2018; MCILLERON e CHIREHWA, 2019).

Enfatiza-se que os medicamentos atualmente disponíveis no SUS para as crianças na forma de comprimidos dispersíveis, não são orodispersíveis (que sofrem dissolução na cavidade oral após contato com a saliva, sem necessidade de mastigação ou água adicional), mas sim comprimidos para suspensão (sofrem dissolução após reconstituição em líquido formando uma suspensão do medicamento). Para essa forma farmacêutica, os pacientes e/ou seus cuidadores, devem ser orientados que os comprimidos devem ser completamente dispersos antes da administração, e que o volume total da suspensão preparada deve ser ingerido de uma vez. Resíduos nas paredes do recipiente devem ser dispersos em um pequeno volume adicional de líquido e ingerido. A falta de orientação assertiva aos pacientes e/ou seus cuidadores pode levar ao uso de subdoses dos medicamentos, comprometendo a eficácia do tratamento (BRASIL, 2019b).

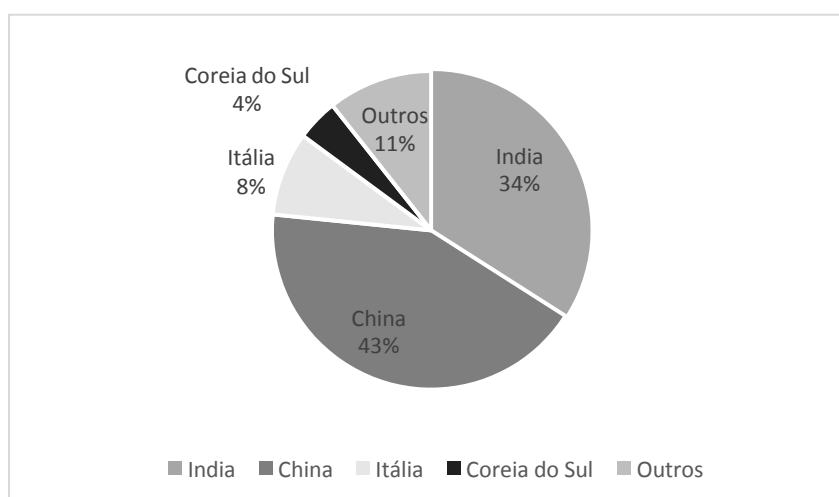
Quanto às formas farmacêuticas para uso parenteral, estas são necessárias para pacientes graves impossibilitados de receber terapia oral. Indisponíveis no Brasil, rifampicina e isoniazida para uso parenteral estão disponíveis em alguns países (NAHID *et al.*, 2016). Há, portanto, uma demanda de novas formulações dos medicamentos do esquema básico para avanços no tratamento da TB sensível, tanto para crianças, quanto para adultos.

A dependência externa para garantia da disponibilidade dos medicamentos preconizados para TB é mais uma fragilidade que se apresenta, deixando o SUS em uma situação de vulnerabilidade, em termos da dependência comercial e tecnológica. Não restrita a algumas apresentações farmacêuticas que não são fabricadas no país, convivemos com uma dependência externa de IFAs para produção dos medicamentos fabricados no Brasil.

A dependência comercial e tecnológica brasileira na área farmacêutica já é conhecida. Refletida no déficit crescente da balança comercial de medicamentos, evidencia a fragilidade tecnológica global e mantém o SUS constantemente exposto a risco de desabastecimento de insumos essenciais para garantia da saúde da população brasileira (GADELHA e TEMPORAO, 2018; RODRIGUES, COSTA e KISS, 2018).

Segundo a base de dados comercial *Cortellis Generics Intelligence* que disponibiliza informações sobre os fabricantes de IFAs, existem atualmente 47 produtores de IFAs dos medicamentos para TB sensível (CLARIVATE, 2022), distribuídos em todo o mundo, conforme mostrado na Figura 29.

Figura 29. Distribuição geográfica dos produtores globais de IFA dos medicamentos para TB sensível



Fonte: Elaboração própria a partir de Clarivate (2022).

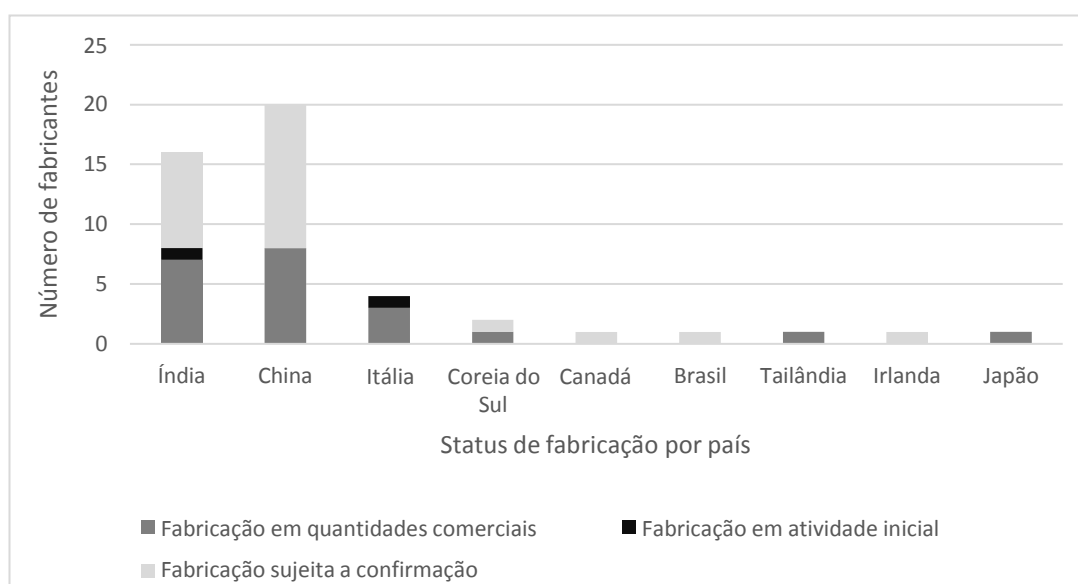
Observa-se, na figura 29, a predominância (77%) de produtores dos IFAs na China (20; 43%) e Índia (16; 34%). Outros fabricantes estão localizados na Itália (4; 8%), Coreia do Sul (2; 4%) e outros (5; 11%), a saber, Brasil (1), Canadá (1), Irlanda (1), Japão (1) e Tailândia (1).

A maior parte das empresas (37; 79%) produz apenas um dos 4 insumos utilizados para fabricação dos medicamentos para TB sensível. Há 7 empresas que produzem dois insumos, 2

empresas que fabricam três insumos e 1 empresa que produz os 4 insumos ativos necessários à fabricação dos 4 medicamentos anti-TB.

Contudo, a base de dados não confirma que as 47 empresas estejam fabricando os IFAs em quantidades comerciais: há 21 (45%) empresas de fato confirmadas como empresas produtoras dos IFAs, 2 (4%) empresas que parecem estar em atividade inicial e, a maior parte (24; 51%), são empresas com fabricação de IFAs sujeitas a confirmação pela base (CLARIVATE, 2022). A distribuição das empresas pelo mundo conforme *status* de fabricação é mostrado na figura 30.

Figura 30. Empresas produtoras globais de IFA dos medicamentos para TB sensível por status de fabricação



Fonte: Elaboração própria a partir de Clarivate (2022).

A única empresa no Brasil mostrada na figura 30, fica localizada na cidade de Cosmópolis, Estado de São Paulo. A Ecadil Industria Química S/A, possui autorização da ANVISA para fabricação de insumos farmacêuticos e medicamentos, porém em junho de 2022, estava paralisada para fabricação de IFAs (Fala.BR: Pedido 25072.021312/2022-58). Ou seja, o Brasil encontra-se 100% dependente externo de insumo para fabricação de medicamentos para TB sensível.

Quanto à disponibilidade de medicamentos para os pacientes nas unidades de saúde, de modo geral, ocorre por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica, sendo: Componente Básico, Componente Estratégico e Componente Especializado, que possuem

características, forma de organização, financiamento e elenco de medicamentos diferenciados entre si, bem como critérios distintos para o acesso e a disponibilização dos fármacos.

Os medicamentos para o tratamento da TB fazem parte do Componente Estratégico, composto por medicamentos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas. São financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos às unidades de saúde do SUS (BRASIL, 2022h).

As compras dos medicamentos realizadas de forma centralizada pelo Ministério da Saúde, no período de 2015 a 2021, estão mostradas no quadro 14.

Quadro 14. Aquisições do Ministério da Saúde de medicamentos para o tratamento da tuberculose sensível entre 2015 e 2021

Ano	Medicamento	Unidade	Valor unitário (R\$)	Quantidade (Unidades)	Valor final (R\$)
2015	Isoniazida 100mg	Comprimido	0,033	20.094.500	657.090,15
	Isoniazida 75mg + Rifampicina 150 mg	Comprimido	0,133	60.038.496	7.964.219,78
	Isoniazida 75mg + rifampicina 150mg + pirazinamida 400mg + etambutol 275mg	Comprimido	0,382	24.000.480	9.157.863,15
	Pirazinamina 3% suspensão oral	Frasco	2,530	49.764	125.902,92
	Pirazinamina 500mg	Comprimido	0,100	2.500.000	250.000,00
	Rifampicina 2% suspensão oral	Frasco	1,130	290.000	327.700,00
	Rifampicina 300mg	Cápsula	0,331	1.439.500	475.754,75
2016	Etambutol 400mg	Comprimido	0,121	523.000	63.073,80
	Isoniazida 75mg + rifampicina 150mg + pirazinamida 400mg + etambutol 275mg	Comprimido	0,251	24.000.480	6.016.258,58
	Pirazinamina 500mg	Comprimido	0,120	1.558.000	186.960,00
	Rifampicina 2% suspensão oral	Frasco	1,260	167.500	211.050,00
					6.477.342,38
2017	Etambutol 400mg	Comprimido	0,260	5.643.000	1.467.180,00
	Isoniazida 75mg + Rifampicina 150 mg	Comprimido	0,107	64.088.640	6.862.995,73
	Pirazinamina 500mg	Comprimido	0,170	1.300.000	221.000,00
	Rifampicina 300mg	Cápsula	0,331	1.755.000	580.027,50

(Continuação)

Quadro 14. Aquisições do Ministério da Saúde de medicamentos para o tratamento da tuberculose sensível entre 2015 e 2021 (continuação)

Ano	Medicamento	Unidade	Valor unitário (R\$)	Quantidade (Unidades)	Valor final (R\$)
2018	Etambutol 400mg	Comprimido	0,320	3.135.000	1.003.200,00
	Isoniazida 100mg	Comprimido	0,050	14.500.000	725.000,00
	Isoniazida 75mg + Rifampicina 150 mg	Comprimido	0,106	39.648.000	4.207.889,82
	Isoniazida 75mg + rifampicina 150mg + pirazinamida 400mg + etambutol 275mg	Comprimido	0,328	12.060.000	3.955.680,00
	Rifampicina 2% suspensão oral	Frasco	1,400	190.750	267.050,00
	Rifampicina 300mg	Cápsula	0,405	1.507.000	609.882,90
					10.768.702,72
2019	Isoniazida 100mg	Comprimido	0,067	35.100.000	2.341.170,00
	Isoniazida 150mg + Rifampicina 300 mg	Comprimido	0,459	20.000.000	9.186.000,00
	Isoniazida 75mg + Rifampicina 150 mg	Comprimido	0,167	22.999.872	3.844.879,40
	Isoniazida 75mg + rifampicina 150mg + pirazinamida 400mg + etambutol 275mg	Comprimido	0,494	26.073.720	12.869.988,19
	Pirazinamina 150mg	Comprimido Dispersível	0,392	190.000	74.412,21
	Pirazinamina 500mg	Comprimido	0,229	1.551.000	354.636,00
	Rifampicina 2% suspensão oral	Frasco	16,836	105.000	1.767.729,60
	Rifampicina 300mg	Cápsula	0,436	1.250.000	545.500,00
	Rifampicina 75mg + isoniazida 50mg + pirazinamida 150mg	Comprimido Dispersível	0,235	340.950	80.172,35
Rifampicina 75mg + isoniazida 50mg	Comprimido Dispersível	0,235	681.900	160.344,69	
					31.224.832,44
2020	Etambutol 400mg	Comprimido	0,350	2.900.000	1.015.000,00
	Isoniazida 300mg	Comprimido	0,1782	2.212.500	394.267,50
	Isoniazida 75mg + rifampicina 150mg + pirazinamida 400mg + etambutol 275mg	Comprimido	0,5428	54.887.808	29.790.357,79
	Isoniazida 75mg + Rifampicina 150 mg	Comprimido	0,2318	51.394.072	11.913.145,89
	Pirazinamina 500mg	Comprimido	0,2443	1.250.000	305.375,00
	Rifampicina 2% suspensao oral	Frasco	16,8355	105.000	1.767.729,60
	Rifampicina 300 mg	cápsula	0,4425	2.232.500	987.881,25
	Rifampicina 75mg + Isoniazida 50mg + Pirazinamida 150mg	Comprimido Dispersível	0,3923	340.956	133.772,81
Rifampicina 75mg + isoniazida 50mg	Comprimido Dispersível	0,4540	682.080	309.664,32	
					45.292.529,84

(Continuação)

Quadro 14. Aquisições do Ministério da Saúde de medicamentos para o tratamento da tuberculose sensível entre 2015 e 2021 (continuação)

Ano	Medicamento	Unidade	Valor unitário (R\$)	Quantidade (Unidades)	Valor final (R\$)
	Etambutol 400mg	Comprimido	0,350	3.000.000	1.050.000,00
	Isoniazida 100mg	Comprimido	0,1290	13.500.000	1.741.500,00
	Isoniazida 75mg + rifampicina 150mg + pirazinamida 400mg + etambutol 275mg	Comprimido	0,5394	16.332.960	8.809.998,62
	Isoniazida 75mg + Rifampicina 150 mg	Comprimido	0,2456	29.608.320	7.271.803,39
2021	Pirazinamina 150mg	Comprimido Dispersível	0,9376	44.000	41.254,40
	Rifampicina 2% suspensao oral	Frasco	28,9200	49.567	1.433.477,64
	Rifampicina 75mg + Isoniazida 50mg + Pirazinamida 150mg	Comprimido Dispersível	0,3942	340.956	134.404,86
	Rifampicina 75mg + isoniazida 50mg	Comprimido Dispersível	0,4242	1.448.664	614.523,27
					21.096.962,18

Fonte: Fala.BR (Pedidos 25072.015778/2022-14 e 25072.021714/2020-91).

As informações do quadro 14 mostram que o Brasil tem despendido, em média, R\$ 20.421.443,36 ao ano, com a aquisição dos medicamentos para TB sensível. Este valor representa cerca de 5,8% do valor total gasto com a aquisição de todos os medicamentos do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica no ano de 2021 (a saber, R\$ 349.999.417.51) (Fala.BR: Pedido 25072.022073/2022-53).

Todos os medicamentos sem registro junto à ANVISA, adquiridos pelo Ministério da Saúde para atendimento ao Programa Nacional de Controle da TB, foram adquiridos através da OPAS (Fala.BR: Pedido 25072.016792/2022-35).

Uma alternativa global para o tratamento da TB, é a *Global Drug Facility* (GDF), um mecanismo que tem sido utilizado por muitos países para aquisição de produtos com garantia de qualidade para enfrentamento da TB pelo setor público. Desde a sua criação em 2001, a GDF vem aumentando o acesso ao tratamento da TB a preços acessíveis, sendo recomendada a sua utilização para todas as nações (ONU, 2018).

Os preços praticados pela GDF para os medicamentos sem registro no Brasil são mostrados no quadro 15. As apresentações disponibilizadas pela GDF que não são registradas e nem fabricadas no Brasil, mas que poderiam ser úteis a pacientes impossibilitados de ingerir comprimidos, incluem o etambutol 100mg comprimido dispersível (US\$ 0,25/comprimido) e isoniazida 100mg comprimido dispersível (US\$ 0,10/comprimido) (GDF, 2021). O Brasil não fez nenhuma aquisição dessas duas apresentações (quadro 14).

Quadro 15. Preços dos medicamentos para tratamento da TB sensível, sem registro no Brasil, pela Global Drug Facility em outubro de 2021

Medicamento	Quantidade por caixa	Preço* (US\$)	Preço unitário (US\$)
Isoniazida + rifampicina (75mg + 150mg) comprimido revestido	336 ou 672	15,65 ou 29,23 - 30,32	0,05 ou 0,04
Isoniazida + rifampicina (75mg + 50mg) comprimido dispersível	84	3,95	0,05
Pirazinamida 150mg comprimido dispersível	100	14,94	0,15
Rifampicina + isoniazida + pirazinamida (75mg + 50mg + 150mg) comprimido dispersível	84	4,74	0,06

* Faixa de preço varia conforme tamanho do pedido, prazo de entrega solicitado e requisitos regulatórios do país.

Fonte: Elaboração própria a partir de GDF (2021).

É relevante ressaltar, que os gastos do país com o tratamento da TB sensível são bem inferiores aos gastos com o tratamento da TB resistente a medicamentos. Enquanto o tratamento padrão de seis meses para TB sensível a medicamentos (isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida) custa menos de US\$ 60 (GDF, 2021), estima-se que um tratamento envolvendo sete medicamentos recomendados pela OMS para TB multirresistente, por 9 a 12 meses, custaria mais de US\$ 1.000 por paciente. Se considerarmos que um de tratamento para TB multirresistente pode durar dois anos, o valor poderia chegar até US\$ 5.000 (LYTRAS T, KALKOUNI, 2018). Além de aumentar substancialmente os custos dos cuidados de saúde, bem como os encargos econômicos para as famílias e sociedades, o tratamento para as formas resistentes de TB é mais longo, com mais reações adversas, muitas vezes exige internação e possui menores taxas de sucesso, cerca de 50 a 75% (WHO, 2021a).

5.5. PERSPECTIVAS DE MELHORIAS: NOVOS PRODUTOS EM DESENVOLVIMENTO

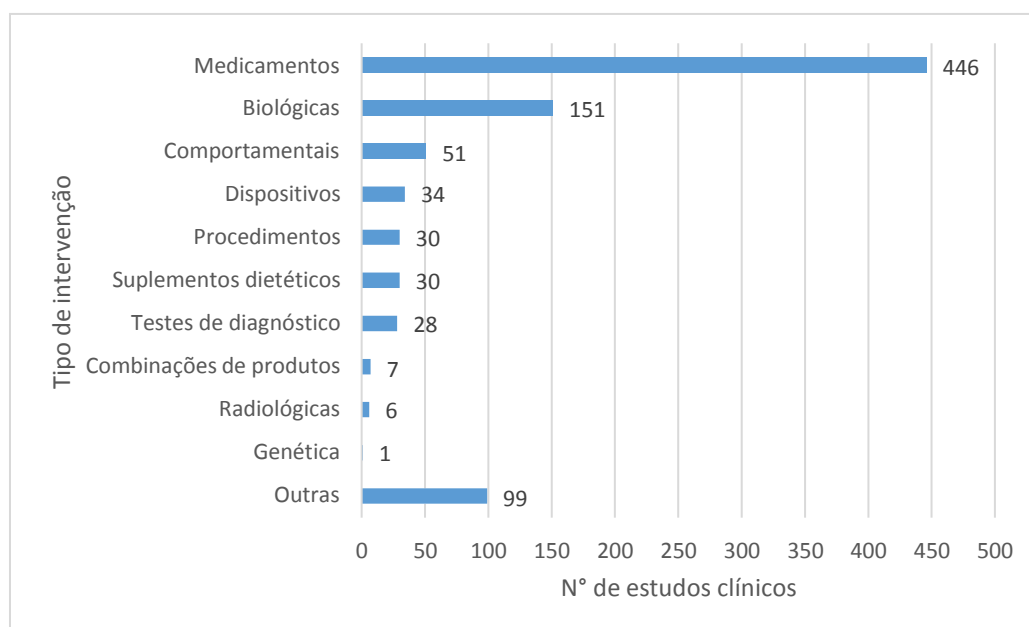
Globalmente tem sido observado um aumento crescente da produção científica em torno da TB, com participação majoritária de países ricos como os Estados Unidos e o Reino Unido (GARRIDO-CARDENAS *et al.*, 2020; XIONG *et al.*, 2022) e com contribuição dos países do BRICS (Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul) (CASTOR *et al.*, 2020).

Complementarmente, uma variedade de novas tecnologias e novos regimes de tratamento vêm sendo investigados (PATIL e DESHPANDE, 2018; NETO *et al.*, 2020).

Nos últimos anos, três novos medicamentos orais surgiram como novas opções para o manejo farmacológico da TB resistente a medicamentos: Bedaquilina, delamanida e pretomanida (FURIN, COX e PAI, 2019; FEKADU, CHOW E YOU, 2022). Contudo, nenhum novo fármaco foi lançado para o tratamento da TB sensível.

Atualmente, há alguns estudos clínicos em busca de novos medicamentos para TB em andamento. Em uma busca realizada em maio de 2022, foram identificados 1230 estudos clínicos cadastrados no *ClinicalTrials.gov*, sendo 833 classificados como estudos com intervenção (ensaio clínico). Ou seja, estudos clínicos em que os participantes são atribuídos a grupos que recebem uma ou mais intervenção/tratamento (ou nenhuma intervenção) e posteriormente os efeitos das intervenções são avaliados conforme predefinido no protocolo do estudo. Os participantes podem receber intervenções diagnósticas, terapêuticas ou outros tipos de intervenções. Os 833 estudos com intervenção identificados, distribuídos por tipo de intervenção, são mostrados na figura 31.

Figura 31. Estudos clínicos com intervenção para tuberculose cadastrados no ClinicalTrials.gov, por tipo de intervenção, em maio de 2022

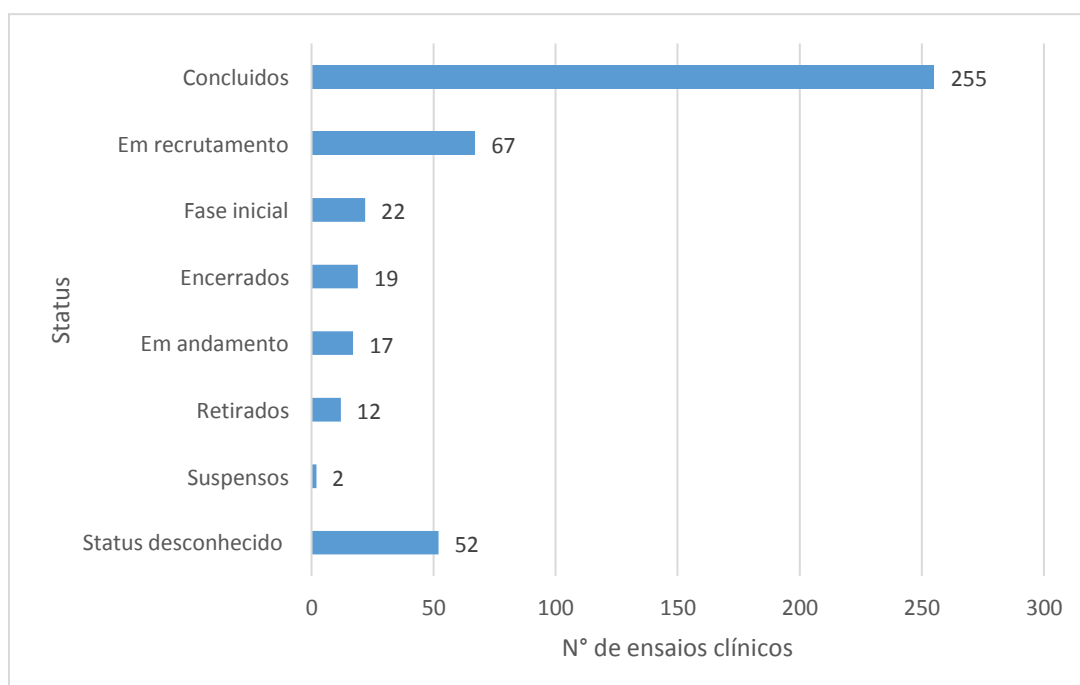


Fonte: Elaboração própria a partir de *ClinicalTrials.gov* (2022).

Os 446 (54%) estudos clínicos cuja intervenção são medicamentos, envolvem ensaios para o tratamento de TB sensível, TB resistente a medicamentos e infecção latente por TB. A

maior parte dos estudos já foram concluídos (252; 56%), mas há estudos em fase inicial que ainda não começaram a recrutar participantes (25; 6%), estudos em fase de recrutamento (66; 15%) e estudos em andamento, com recrutamento já encerrado (17; 4%). Alguns estudos foram interrompidos antecipadamente: 12 (3%) foram retirados antes mesmo da inscrição de participantes, 2 (menos de 1%) estão suspensos e podem recomeçar e 19 (4%) foram encerrados em definitivo. O *status* atual de 52 (12%) estudos é desconhecido, conforme mostrado na figura 32.

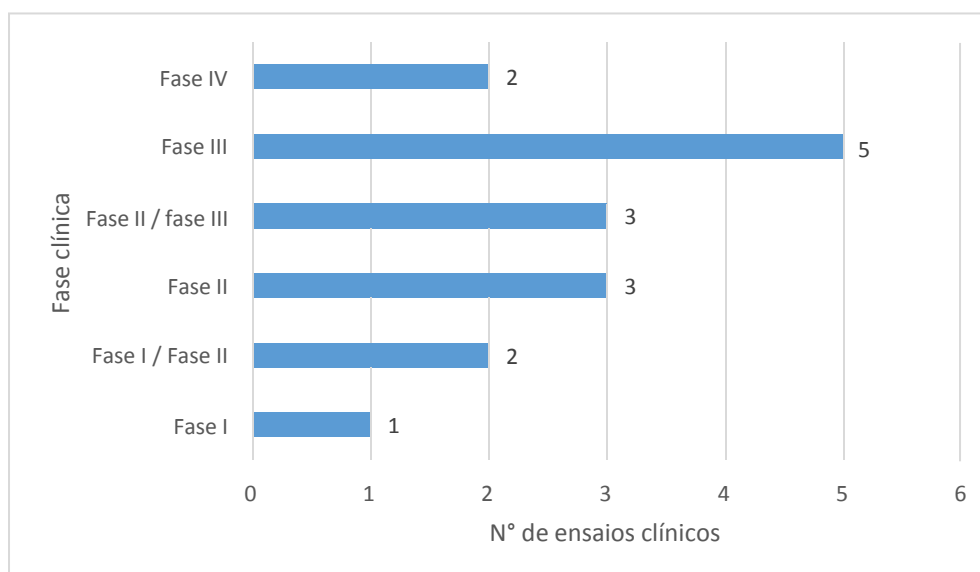
Figura 32. Status dos ensaios clínicos com medicamentos para tuberculose cadastrados no ClinicalTrials.gov em maio de 2022



Fonte: Elaboração própria a partir de *ClinicalTrials.gov* (2022).

Os ensaios identificados encontram-se em diferentes fases clínicas. A fase clínica dos ensaios clínicos em andamento (17), com medicamentos para TB, é mostrada na figura 33.

Figura 33. Fase clínica dos ensaios em andamento com medicamentos para tuberculose cadastrados no ClinicalTrials.gov em maio de 2022



Fonte: Elaboração própria a partir de *ClinicalTrials.gov* (2022).

Os ensaios em andamento avaliam regimes com a combinação de diferentes medicamentos, novos ou reaproveitados, para o tratamento de TB sensível, TB resistente a medicamentos (TB DR, TB MDR e TB XDR) e infecção latente por TB.

As intervenções e a condição clínica avaliada em cada um dos ensaios, com *status* em andamento, são mostradas no quadro 16.

Os ensaios em andamento que avaliam novas opções terapêuticas para o tratamento da TB sensível buscam novos regimes, preferencialmente mais curtos, utilizando medicamentos novos e reaproveitados. Entre os produtos novos em teste estão pirifazimina (TBI-166), BTZ-043, sutezolida, OPC-167832 e TBAJ-876.

A pirifazimina é uma nova droga experimental que demonstrou atividade contra *M. tuberculosis* sensíveis e resistentes a medicamentos *in vivo* e *in vitro*. A avaliação da segurança e farmacocinética de uma dose única oral em indivíduos saudáveis está em andamento. O BTZ-043 está sendo avaliado quanto a segurança, farmacocinética, interação medicamentosa e atividade bactericida quando administrado oralmente por 14 dias em indivíduos com TB sensível. A sutezolida que já havia demonstrado segurança quando administrada como doses únicas em indivíduos saudáveis em jejum (BRUINENBERG *et al.*, 2022), agora está sendo avaliada quanto a segurança, farmacocinética e relação exposição-resposta em diferentes doses quando combinada com bedaquilina, delamanida e moxifloxacina em adultos com TB sensível. O OPC-167832, que demonstrou potentes atividades anti-TB *in vitro* e *in vivo* (HARIGUCHI

et al., 2020), atualmente está sendo avaliado em pacientes com TB sensível quanto a segurança, farmacocinética e eficácia de múltiplas doses orais, isoladamente e em combinações com delamanida e/ou bedaquilina. E por fim, a TBAJ-876, droga análoga à bedaquilina, também está com ensaio de segurança em andamento. Os resultados desses ensaios ainda não foram divulgados (CLINICAL TRIALS, 2022).

Quadro 16. Medicamentos e condições em teste nos ensaios em andamento para tratamento da tuberculose cadastrados no ClinicalTrials.gov em maio de 2022

Estudo	Intervenção	Condição
NCT04670120	Pirifazimina (antigo TBI-166)	TB Sensível
NCT02581527	Dose aumentada de rifampicina por apenas 4 meses (1200mg e 1800mg de rifampicina diariamente)	TB Sensível
NCT04044001	BTZ-043	TB Sensível
NCT03959566	Sutezolida em combinação com bedaquilina, delamanida e moxifloxacina	TB Sensível
NCT03678688	OPC-167832 isolado e em combinações com delamanida e/ou bedaquilina	TB Sensível
NCT03338621	Regimes com diferentes combinações: bedaquilina, pretomanida, moxifloxacina, pirazinamida, isoniazida, rifampicina e etambutol.	TB sensível e TB DR
NCT04493671	TBAJ-876	TB sensível, TB DR e TB MDR
NCT02589782	Bedaquilina e pretomanida em combinação com clofazima, moxifloxacina e linezolida.	TB DR
NCT02754765	Bedaquilina e delamanida em combinação com linezolida, clofazimina, moxifloxacina ou levofloxacina e pirazinamida	TB DR
NCT04421495	Delamanide	TB MDR
NCT01918397	Levofloxacina	TB MDR
NCT02409290	Regimes com diferentes combinações: Moxifloxacina, Clofazimina, Etambutol, Pirazinamida, Isoniazida, Protionamida, Kanamicina, Levofloxacina e Bedaquilina.	TB MDR
NCT03086486	Linezolida, pretomanida e bedaquilina.	TB XDR, pré-TB XDR e TB MDR
NCT04081077	Bedaquilina e pretomanida em combinação com clofazima, moxifloxacina e linezolida.	TB XDR e TB MDR
NCT00804713	Teste cutâneo de TB	Infecção latente
NCT04463680	Rifampicina	Infecção latente
NCT03092817	Dexametasona	Adjuvante TB meningococica

Legenda: TB DR = Tuberculose Drogarresistente; TB MDR = Tuberculose Multirresistente; TB XDR = Tuberculose com resistência extensiva (BRASIL, 2019a).

Fonte: Elaboração própria a partir de *ClinicalTrials.gov* (2022).

Outra estratégia testada tem sido o uso de rifampicina em altas doses no tratamento de TB sensível a fim de avaliar se é possível encurtar o tratamento de forma segura, sem aumento da toxicidade (BOEREE *et al.*, 2015; MILSTEIN *et al.*, 2016; PELOQUIN *et al.*, 2017; VELÁSQUEZ *et al.*, 2018). Foi investigado também o uso de rifampicina em altas doses, associada a outros medicamentos, como a droga experimental SQ109 e o moxifloxacino. Embora a SQ109 não tenha apresentado a eficácia desejada, o uso de doses mais altas de rifampicina se mostrou seguro, reduzindo o tempo de conversão da cultura dos pacientes, podendo ser uma estratégia promissora para futuros regimes mais curtos (BOEREE *et al.*, 2017). Novos regimes, mais curtos, poderiam reduzir os custos e melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento (OWENS, FOFANA e DOWDY, 2013; WARNER e MIZRAHI, 2014).

Há ainda estudos buscando regimes mais curtos com o uso de outros medicamentos. Um regime baseado na combinação de moxifloxacino, pretomanida e pirazinamida durante 8 semanas, se mostrou seguro e eficaz para tratamento da TB sensível em um ensaio fase II, sendo necessários ensaios fase III para confirmar a possibilidade desse esquema encurtar e simplificar o tratamento atual (DAWSON *et al.*, 2015). Contudo, ensaios fase III são demasiadamente desafiadores, exigem um alto investimento financeiro e nem sempre se obtêm o resultado desejado (WARNER e MIZRAHI, 2014).

Nota-se que os novos regimes em desenvolvimento para TB sensível estão avaliando combinações que incluem os três novos medicamentos para as formas resistente da doença: bedaquilina, delamanida e pretomanida.

A bedaquilina foi sugerida pela OMS pela primeira vez, provisoriamente, para TB MDR em 2013 (WHO, 2013). Em 2018, foi sugerida para TB DR e TB MDR, e em combinação com pretomanida e linezolida, foi recomendada para pacientes com TB XDR (WHO, 2018). Devido ao preço de lançamento do novo medicamento, há uma preocupação global sobre o acesso das populações que mais precisam ao novo tratamento (FURIN *et al.*, 2016; COX *et al.*, 2018; MAKONI, 2021).

No Brasil, a bedaquilina foi incorporada ao SUS para pacientes com TB resistente à rifampicina (TB RR), TB MDR e TB XDR (BRASIL, 2020b) e a delamanida para TB MDR e TB XDR (BRASIL, 2020c), ambas em 2020. Até o momento de elaboração deste estudo, a delamanida ainda não possuía registro vigente no Brasil. A pretomanida foi aprovada pela agência reguladora americana em 2019 para TB XDR (FDA, 2019), porém ainda não está registrada no Brasil (ANVISA, 2022) e não foi incorporada ao SUS (BRASIL, 2022d).

Outras novas alternativas terapêuticas, ainda em desenvolvimento para a TB sensível, têm sido consideradas promissoras (STOP TB, 2022; WHO, 2022b), incluindo novas moléculas e novos regimes, conforme mostrado no quadro 17.

Quadro 17. Outros medicamentos e regimes promissores para tratamento da TB sensível

Estudo	Intervenção	Fase	Status
NCT04865536	TBI-223	I	Concluído
NCT04472897	GSK-286		Em recrutamento
NCT04890535	TBAJ-587		Em recrutamento
NCT04654143	BVL-GSK098		Em recrutamento
NCT03423030	Micozinone (MCZ, PBTZ-169)		Concluído
NCT04608955	Sudapiridina (WX-081)	II	Em recrutamento
NCT02836483	Delpazolida (LCB01-0371)		Concluído
NCT04550832	Delpazolida (LCB01-0371) com bedaquilina, delamanida e moxifloxacina		Em recrutamento
NCT03557281	GSK3036656		Concluído
NCT03563599	Telacebec (Q203)		Concluído
NCT04176250	TBA-7371		Em recrutamento
NCT03474198	Diferentes regimes com rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol, linezolida, clofazimina, rifapentina, levofloxacina e bedaquilina	II/III	Desconhecido
NCT02410772	Rifapentina e moxifloxacina em substituição a rifampicina e etambutol no esquema padrão.	III	Concluído

Fonte: Elaboração própria a partir de STOP TB (2022) e WHO (2022a).

Conforme é possível observar pelo quadro 17, há 3 novas entidades químicas (GSK-286, TBAJ-587 e BVL-GSK098) cujos ensaios clínicos encontram-se em fase de recrutamento para avaliação da segurança, tolerabilidade e farmacocinética. Os ensaios envolvem a administração de doses orais, únicas e múltiplas, a participantes saudáveis.

Há 2 novas entidades químicas (TBI-223 e Micozinone) cujos ensaios clínicos de segurança já foram concluídos. O TBI-223, assim como a sutezolida (ensaio clínico fase II em andamento), a delpazolida (ensaio clínico fase II concluído para uso isolado e fase II em fase de recrutamento para uso associado com outros medicamentos) e a linezolida (cl clinicamente já utilizada), é um antibiótico da classe das oxazolidinonas, que tem atraído interesse na pesquisa devido à alta eficiência antibiótica e baixa suscetibilidade a mecanismos de resistência (FOTI *et al.*, 2021). A linezolida, embora associada a eventos adversos significativos, tem se mostrado

eficaz no tratamento da forma resistente de TB (COX e FORD, 2012). Assim, esses novos ensaios, com as novas oxazolidinonas, permitirão compreender o potencial dos novos antibióticos na redução do tratamento da TB sensível, além de permitir a identificação de oxazolidinonas mais potentes e seguras.

Outras 2 novas entidades químicas, já concluíram ensaios clínicos de segurança e já estão recrutando participantes para ensaios fase II: Sudapiridina e TBA-7371. A atividade bactericida da TBA-7371 será avaliada em pacientes com TB sensível e, da Sudapiridina, em pacientes com TB sensível, TB-RR e TB MDR (CLINICAL TRIALS, 2022).

Os ensaios fase II de GSK3036656 e Telacebec (Q203) já foram concluídos. Um novo estudo fase II com o GSK3036656, combinado com delamanida ou bedaquilina, para tratamento da TB sensível, está previsto para ocorrer ainda em 2022. Para a Telacebec (Q203), foi observada a associação entre doses crescentes do medicamento experimental com maiores reduções na carga bacteriana no escarro. Eventos adversos ocorreram dentro de taxas aceitáveis, sem nenhum evento grave ou evento que resultasse na retirada precoce do paciente do ensaio (DE JAGER *et al.*, 2020). O Telacebec (Q203) foi recentemente testado para tratamento da covid-19, mas o ensaio foi encerrado precocemente por decisão do patrocinador (CLINICAL TRIALS, 2022).

Além dos medicamentos novos e reaproveitados já citados, há novos regimes sendo avaliados (fase II e fase III) que incluem diferentes associações envolvendo os medicamentos de primeira linha combinados e/ou substituídos com clofazimina, rifapentina e levofloxacina.

A clofazimina está atualmente sendo avaliada tanto em ensaios clínicos para o encurtamento do tratamento TB sensível, quanto para o tratamento da TB RR, no entanto, as evidências disponíveis sobre sua segurança ainda são limitadas (DALCOLMO *et al.*, 2017).

A rifapentina, já utilizada para infecção latente de TB (BRASIL, 2022f), foi avaliada em um ensaio Fase III, já concluído. O estudo demonstrou a não inferioridade de um esquema que substituiu a rifampicina por rifapentina, e o etambutol por moxifloxacino, por quatro meses, comparado ao tratamento com esquema básico, ou seja, o regime com as substituições por quatro meses, não é menos eficaz que o tratamento padrão de seis meses (DORMAN *et al.*, 2021). Este foi o primeiro e único ensaio de fase III a demonstrar a não inferioridade do regime de quatro meses para tratamento da TB sensível quando comparado ao padrão de atendimento e provocou a atualização das diretrizes globais de tratamento para TB sensível, em maio de 2022, durante a execução desta pesquisa (WHO, 2022c). O ensaio foi realizado em 33 centros de pesquisa, distribuídos em 13 países, incluindo dois centros de pesquisa brasileiros: Hospital

Nossa Senhora da Conceicao (Porto Alegre, RS) e o Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (Rio de Janeiro, RJ) (CLINICAL TRIALS, 2022).

E por fim, as fluoroquinolonas como levofloxacino, moxifloxacino ou gatifloxacino, já recomendadas como agentes antituberculose fundamentais para o tratamento da TB MDR, quando avaliadas em ensaios clínicos que compararam regimes com fluoroquinolona com o regime padrão para TB sensível, apresentaram boa taxa de conversão de cultura em dois meses de tratamento, porém algumas limitações, incluindo desfechos menos favoráveis e mais eventos adversos (LEE *et al.*, 2016).

Todos os novos medicamentos em desenvolvimento para TB sensível estão sendo testados em uso oral (WHO, 2022b) e todos estão sendo desenvolvidos por instituições estrangeiras. As instituições patrocinadoras e /ou colaboradoras dos ensaios clínicos, bem como os centros de pesquisa participantes, encontram-se descritas no quadro 18.

Quadro 18. Instituições/organizações envolvidas pelos ensaios clínicos dos medicamentos inovadores em desenvolvimento para tratamento da tuberculose sensível

Medicamentos experimentais em teste	Patrocinadores e colaboradores	Centros de pesquisa participantes
Pirifazimina (antigo TBI-166)	Beijing Chest Hospital (CH) Shandong Chest Hospital (CH) Zhengzhou Sixth People's Hospital (CH)	Beijing Chest Hospital (CH) Shandong Chest Hospital (CH) Zhengzhou Sixth People's Hospital (CH)
BTZ-043	Michael Hoelscher (University of Munich) (AL) European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (UE) Radboud University Medical Center (HO) German Federal Ministry of Education and Research (AL)	TASK Applied Sciences Clinical Research Centre (AF) University of Cape Town Lung Institute (AF)

Legenda: CH = China; AL = Alemanha; AF = África do Sul; EU = União Europeia; HO = Holanda.

(Continuação na próxima página)

Quadro 18. Instituições/organizações envolvidas pelos ensaios clínicos dos medicamentos inovadores em desenvolvimento para tratamento da tuberculose sensível (continuação)

Medicamentos experimentais em teste	Patrocinadores e colaboradores	Centros de pesquisa participantes
Sutezolida	Michael Hoelscher (University of Munich) (AL) European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (UE) Sequella, Inc. (EUA) Radboud University Medical Center (HO) University of California (EUA) German Federal Ministry of Education and Research (AL)	The Aurum Institute for Health Research (AF) Kilimanjaro Clinical Research Institute (TZ) Ifakara Health Institute (TZ) National Institute for Medical Research (TZ)
OPC-167832	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. (EUA) Bill and Melinda Gates Foundation (EUA)	University of Cape Town (Pty) Ltd. (AF) Satellite Site: Task at Brooklyn Chest Hospital (AF) TASK Clinical Research Centre (AF)
TBAJ-876	Global Alliance for TB Drug Development (EUA)	Worldwide Clinical Trials (EUA)
TBI-223	Global Alliance for TB Drug Development (EUA)	TKL Research, Inc. (EUA)
GSK-286	GlaxoSmithKline (RU)	GSK Investigational Site (HO) GSK Investigational Site (RU)
TBAJ-587	Global Alliance for TB Drug Development (EUA) QPS (EUA)	QPS Netherlands B.V. (HO)
BVL-GSK098	BioVersys AG (SU)	CIM Sant Pau (ES) Hospital Universitario de La Princesa (ES)
Micozinone (MCZ, PBTZ-169)	Innovative Medicines for Tuberculosis (SU) Bill and Melinda Gates Foundation (EUA)	Division of Clinical Pharmacology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (SU)
Sudapiridina (WX-081)	Shanghai Jiatan Pharmatech Co., Ltd (CH)	Beijing Chest Hospital affiliated to Capital Medical University (CH)
Delpazolida (LCB01-0371)	LegoChem Biosciences, Inc (CS)	Asan Medical Center (CS)
GSK3036656	GlaxoSmithKline (RU)	GSK Investigational Site (AF)
Telacebec (Q203)	Qurient Co., Ltd. (CS)	TASK Applied Science (AF) UCT Lung Institute (AF)
TBA-7371	Bill & Melinda Gates Medical Research Institute (EUA)	Investigational Site (AF)

Legenda: AL = Alemanha; AF = África do Sul; EU = União Europeia; EUA = Estados Unidos da América; TZ = Tanzânia;

HO = Holanda; RU = Reino Unido; SU = Suíça; ES = Espanha; CH = China; CS = Coreia do Sul.

Fonte: Elaboração própria a partir de *ClinicalTrials.gov* (2022).

Não há nenhuma instituição brasileira entre organizações patrocinadoras e /ou colaboradoras dos ensaios clínicos, ou entre os centros de pesquisa participantes, descritos no quadro 18.

A inexistência de ensaios clínicos na região da América Latina e Caribe, que investiguem novos medicamentos para TB, é observada também para outras doenças transmissíveis de grande impacto na saúde pública dessa região, como doença de Chagas e dengue. Uma possível razão é a falta de infraestrutura adequada para apoiar os centros clínicos na realização dos ensaios em conformidade com as Boas Práticas Clínicas e os requisitos regulatórios (DA SILVA *et al.*, 2018). A inexistência de ensaios clínicos patrocinados, organizados e/ou realizados por instituições nacionais sugere baixo investimento do Brasil na pesquisa de TB.

Adicionalmente, além dos medicamentos e regimes promissores que estão em desenvolvimento já citados, há outras estratégias inovadoras que veem sendo exploradas para otimizar o tratamento da TB sensível, que incluem novas combinações de doses fixas, novos sistemas de entrega de drogas e novas abordagens baseadas em nanotecnologia (PATIL e DESHPANDE, 2018).

Essas estratégias podem otimizar a terapia atual de diferentes maneiras, seja fornecendo maior comodidade posológica ao paciente, reduzindo eventos adversos ou aumentando o alcance desses medicamentos em áreas de mais difícil penetração, como órgãos do sistema nervoso central, ossos ou cavidades pulmonares. Além de promover maior eficácia e segurança, facilitariam a adesão do paciente ao tratamento.

Uma abordagem que vem sendo investigada é o desenvolvimento de tratamentos direcionados. O direcionamento de drogas visa aumentar o acúmulo do fármaco em uma região específica do corpo de forma seletiva, independentemente da localização e via de administração (MAZLAN *et al.*, 2021). Como a TB geralmente se apresenta na forma pulmonar, é razoável considerar que a administração de medicamentos por uma via direta aos pulmões seria útil e pouparia os pacientes da toxicidade sistêmica. Terapias inalatórias para tratamento da TB permitiriam o uso de doses menores, aumentariam a eficácia e a segurança do tratamento, possibilitariam seu encurtamento e diminuiria mais rapidamente a carga bacteriana das vias aéreas prevenindo sua transmissão (YOUNG, HICKEY e BRAUNSTEIN, 2016; PELOQUIN E DAVIES, 2021)

Evidências mostraram que a penetração dos medicamentos para TB nas cavidades pulmonares humanas é subótima, sendo amplamente aceito que a maior parte da resistência surge nessas cavidades (DHEDA *et al.*, 2018). A inalação pode ser uma alternativa relevante na entrega dos fármacos a essas regiões que abrigam as micobactérias.

Diferentes sistemas para administração de medicamentos por inalação vêm sendo desenvolvidos para entrega pulmonar de antimicrobianos, incluindo vesículas lipídicas

(lipossomos), micropartículas (microesferas), nanopartículas e nanopartículas embutidas em micropartículas, entre outras (MEHTA *et al.*, 2018). Porém, embora representem uma estratégia potencialmente útil, poucos ensaios clínicos foram conduzidos (BRAUNSTEIN, HICKEY e EKINS, 2019).

A nanotecnologia tem se mostrado como uma abordagem muito vantajosa para diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças infecciosas, incluindo a TB. Nanopartículas, quando usadas como carreadoras de fármacos, dado seu tamanho pequeno e alta estabilidade, otimizam a entrega de fármacos de baixa solubilidade no organismo, permite uma entrega direcionada a células ou tecidos específicos, possibilita a entrega com liberação controlada, além de ser compatível com várias vias de administração de drogas. Ou seja, com o uso das nanopartículas seria possível aumentar a biodisponibilidade dos fármacos usados no tratamento da TB, seja pulmonar ou em outros órgãos, reduzir a dose e frequência de uso, diminuindo consequentemente a toxicidade e reações indesejáveis, facilitando a adesão à terapia (DAHANAYAKE e JAYASUNDERA, 2021; DESAI, MONDAL e BERA, 2021; RATH *et al.*, 2021).

Novas abordagens em desenvolvimento, incluem também terapias que sejam capazes de estimular a resposta imune do paciente. Na infecção de TB, observa-se uma interação complexa entre o sistema imunológico do hospedeiro e os mecanismos de sobrevivência da bactéria. Assim, as estratégias para identificar tratamentos mais eficazes para a TB incluem não apenas o uso de drogas com atividade micobactericida, mas também drogas que potencializem os mecanismos imunológicos envolvidos na morte intracelular da bactéria (JUÁREZ *et al.*, 2016; MAPHASA, MEYER e DUBE, 2021).

A terapia dirigida ao hospedeiro (HDT) é um conceito novo e promissor no tratamento da TB focada em modificar as respostas do hospedeiro para melhor controlar a progressão da TB. Os medicamentos para HDT são distintos dos antibióticos, pois modulam diretamente as funções das células hospedeiras sem interagir com o microrganismo, impedindo assim o desenvolvimento de resistência a medicamentos pelo patógeno infectante. HDT podem vir a melhorar o resultado clínico e ajudar a reduzir a duração do tratamento (KOLLOLI e SUBBIAN, 2017).

Um dos mecanismos de defesa do hospedeiro que inibe a sobrevivência do *M. tuberculosis* em macrófagos infectados é a autofagia (GUTIERREZ *et al.*, 2004). A autofagia é um processo catabólico intracelular que ajuda a manter a homeostase ou a remoção de patógenos invasores. Assim, a ativação da autofagia em células hospedeiras infectadas por meio

de fármacos, é uma estratégia promissora de tratamento contra a infecção de TB, que pode funcionar inclusive contra cepas resistentes (PAIK *et al.*, 2019).

Muitos medicamentos já aprovados e disponíveis, podem aumentar a capacidade antimicrobiana natural dos macrófagos pulmonares para controlar a infecção por TB (JUÁREZ *et al.*, 2016). Uma abordagem dupla com uso de medicamentos indutores de autofagia associada a nanotecnologia, como parte da HDT para TB, pode otimizar ainda mais a terapia (MAPHASA, MEYER e DUBE, 2021)

Vacinas terapêuticas também têm sido investigadas como possíveis adjuvantes da terapia atual para simplificar e/ou encurtar o período de tratamento. Diferente das vacinas profiláticas, que são destinadas a prevenir a doença, as vacinas terapêuticas são administradas a pessoas que já manifestaram sinais e sintomas de doença causada pelo organismo alvo, neste caso, *M. tuberculosis*. Em pacientes com TB, poderiam ser administradas após a conclusão do esquema terapêutico, ou em determinado momento durante o tratamento, melhorando os resultados do mesmo por meio de ação imunomediada e prevenindo recaídas e/ou reinfecções (VEKEMANS *et al.*, 2020; MI *et al.*, 2021). Candidatos atualmente em desenvolvimento incluem organismos inteiros atenuados ou inativados, micobactérias fragmentadas e moléculas proteicas adjuvantes (SCHRAGER, HARRIS e VEKEMANS, 2019).

Outras abordagens altamente inovadoras que vêm sendo analisadas para melhoria do tratamento da TB envolvem estratégias da medicina personalizada, incluindo investigação de marcadores para melhorar a avaliação de risco individual para o desenvolvimento da doença, o *design* de regimes de terapia medicamentosa sob medida, monitoramento dos fármacos no organismo para definição da dosagem ideal com a menor ocorrência de eventos adversos e definição da duração da terapia guiada por biomarcadores individualizados para alcançar a cura sem recaídas (SALZER *et al.*, 2016). Embora inovadoras, estratégias de terapia individualizada para tratamento da TB não são economicamente viáveis para a maior parte dos países que convivem com a doença, que mesmo não estando restrita aos países de baixa renda, recai como fardo maior sobre os países mais pobres (GOUTELLE e MAIRE, 2017).

Embora em diferentes estágios de desenvolvimento, muitos dessas alternativas em teste podem oferecer ferramentas adicionais de tratamento para uma doença com poucas opções terapêuticas. Apesar do desenvolvimento de um novo medicamento ou regime, ser um processo longo, exigir altos investimentos e carregar o risco inerente de falha, esforços contínuos podem aumentar a chance de um tratamento de sucesso no futuro.

5.6. CONCLUSÃO PARCIAL

Este capítulo apresentou as fragilidades e desafios associados ao tratamento da tuberculose sensível preconizado atualmente no SUS e as perspectivas de melhoria a partir de novos produtos em desenvolvimento.

A tuberculose é uma doença que atinge o mundo inteiro, porém as maiores taxas de incidência e mortalidade são observadas na África e no Sudeste asiático. Na região das Américas, o Brasil é o país com o maior número de casos absolutos, porém considerando a população de cada país, os países com maiores taxas de incidência são Haiti, Peru e Bolívia.

No país, o tratamento da TB está disponível gratuitamente no SUS, porém apenas 65% dos casos novos de TB tratados chegaram à cura e 12% dos tratamentos foram abandonados. Esses valores estão fora do recomendado internacionalmente. A OMS estima uma taxa global de sucesso do tratamento da TB de 85% e a de abandono 5% é definido como o máximo tolerável.

As taxas de cura e de abandono estão relacionadas às diversas fragilidades do tratamento preconizado. Composto por medicamentos descobertos no século passado, o tratamento atual é longo, envolve a ingestão de vários comprimidos em jejum e, frequentemente, causa reações indesejadas, dificultando a adesão dos pacientes ao tratamento.

Os medicamentos do esquema padrão possuem alto potencial de induzir hepatotoxicidade e podem ser tóxicos a gestantes e a crianças. Os fármacos são muito suscetíveis a alterações das concentrações plasmáticas, que podem ocorrer em função da interação com alimentos e com outros medicamentos, da presença de coinfeção pelo HIV, da gravidade da doença, idade, genética, desnutrição e/ou outras comorbidades dos pacientes. Alterações de absorção e/ou metabolização dos medicamentos comprometem a efetividade do tratamento e aumentam o risco de falhas, recaídas e desenvolvimento de resistência adquirida ao medicamento.

Embora existam ferramentas para promoção da adesão pelos pacientes, a maioria das estratégias demandam recursos adicionais, infraestrutura e profissionais qualificados para implementação, tais como o DOTS, ações educativas, oferta de apoio psicológico, atenção farmacêutica ou uso de sistemas digitais.

Outra limitação do tratamento atualmente disponível no SUS, que também pode comprometer a efetividade do tratamento, é a indisponibilidade de formas farmacêuticas líquidas orais e para uso parenteral, necessárias para o tratamento adequado de crianças, adultos com dificuldade de deglutição e/ou pacientes em estado grave.

Novas opções terapêuticas para o tratamento da TB sensível estão sendo avaliadas em ensaios clínicos buscando novos regimes, preferencialmente mais curtos, utilizando tantos medicamentos novos, como pirifazimina, BTZ-043, sutezolida, OPC-167832 e TBAJ-876, quanto medicamentos reaproveitados como rifampicina em altas doses, fluoroquinolonas, clofazimina, rifapentina, bedaquilina, delamanida e pretomanida, entre outros. Os ensaios encontram-se em diferentes estágios de desenvolvimento e todos estão sendo desenvolvidos por instituições estrangeiras.

Além dos medicamentos e regimes promissores que estão em desenvolvimento para otimizar o tratamento da TB sensível, outras estratégias inovadoras que vêm sendo exploradas incluem novas combinações de doses fixas, novos sistemas de entrega de drogas, abordagens baseadas em nanotecnologia e terapias dirigida ao hospedeiro.

Os resultados deste estudo revelam ainda a dependência externa do Brasil para garantir a disponibilidade dos medicamentos do esquema padrão no SUS. Algumas apresentações não são fabricadas no país e há 100% de dependência externa com relação aos IFAs para fabricação nacional. Como não há nenhuma instituição brasileira envolvida no desenvolvimento dos medicamentos em avaliação clínica, o país já se mostra vulnerável também nas ferramentas terapêuticas futuras, caso se mostrem eficazes.

Assim, apesar de ser uma doença curável, a TB continua sendo um fardo para muitos países em todo o mundo, inclusive para o Brasil. É possível vislumbrar perspectivas de melhorias com o desenvolvimento de novos regimes e novos medicamentos para tratamento da TB sensível, mas o progresso tem sido lento.

Globalmente, é fundamental reforçar o compromisso global focado em P&D de novas tecnologias para enfrentamento da TB para impulsionar a disponibilização de novos tratamentos o mais rápido possível. E o Brasil, acometido por alta carga da doença, deve priorizar esforços e investimentos na busca por soluções para sua dependência comercial e tecnológica, que mantem o sistema de saúde do país vulnerável a interesses externos.

6. USO DE PATENTES COMO FONTE DE INFORMAÇÃO PARA O DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS PARA TUBERCULOSE RESISTENTE

Este capítulo apresenta as novas tecnologias patenteadas no mundo para o tratamento da tuberculose resistente.

Conforme descrito no capítulo anterior, a TB persiste em todo o mundo e novas tecnologias são necessárias para eliminação da doença, inclusive para a forma resistente a medicamentos. A TB resistente a medicamentos é uma ameaça à saúde pública e seu manejo clínico requer regimes de tratamento ainda mais longos, associados a maiores riscos de eventos adversos, menor adesão e representa maior custo para os sistemas de saúde. Assim, o desenvolvimento de novas opções terapêuticas acessíveis e com melhor perfil de segurança e eficácia é imprescindível.

No âmbito da CT&I, a prospecção tecnológica tem colaborado para a identificação de oportunidades para a construção de estratégias futuras em P&D (SANTOS *et al.*, 2004) e os documentos de patentes têm sido considerados uma fonte excepcional de informação científica e tecnológica, na medida em que disponibilizam a informação mais recente sobre o estado da arte e, ainda, oferecem informações de caráter legal e comercial (PIMENTA, 2017). A prospecção a partir de patentes pode reduzir as incertezas da pesquisa, orientar a tomada de decisão e direcionar os investimentos em pesquisa (COSTA *et al.*, 2018).

Assim, os documentos de patentes foram utilizados como fonte de informação para identificação de novas tecnologias recém-desenvolvidas para o tratamento da TB resistente, analisando as tendências mais promissoras, segundo a metodologia descrita anteriormente, na seção 3.3.

O cenário atual da TB resistente no mundo está descrito na seção 6.1 deste capítulo. As novas tecnologias patenteadas no mundo para o tratamento da TB resistente identificadas são apresentadas na seção 6.2. E, por fim, as novas tecnologias derivadas das plantas medicinais patenteadas são mostradas na seção 6.3.

6.1. A TUBERCULOSE RESISTENTE NO MUNDO E NO BRASIL

Em todo o mundo, a TB resistente a medicamentos se manifesta como um grave problema de saúde pública. A resistência à isoniazida e rifampicina, os dois medicamentos de primeira linha mais eficazes, é a maior preocupação. A resistência a ambas as drogas é definida como TB multirresistente (TB MDR) e, assim como a resistência apenas a rifampicina (TB RR), requer tratamento com medicamentos de segunda linha (WHO, 2021a).

A OMS classifica os casos de TB resistente a medicamentos em 5 categorias: TB resistente à isoniazida, TB RR e TB MDR (definidos acima), TB pré-extensivamente resistente a medicamentos (TB pré-XDR) e TB extensivamente resistente a medicamentos (TB XDR). A TB pré-XDR é a TB resistente à rifampicina e a qualquer fluoroquinolona (uma classe de medicamento anti-TB de segunda linha), enquanto a XDR-TB é TB resistente concomitantemente à rifampicina, à uma fluoroquinolona e à pelo menos um dos medicamentos: bedaquilina e linezolida.

A detecção de resistência a medicamentos requer confirmação bacteriológica da TB e testes de resistência a medicamentos através de testes moleculares rápidos, métodos de cultura ou por tecnologias de sequenciamento. O tratamento farmacológico requer um regime de medicamentos de segunda linha, por pelo menos 9 meses, podendo chegar até 20 meses, sempre que possível, com regimes totalmente orais.

Globalmente, em 2020, 71% (2,1 milhões) das pessoas diagnosticadas com TB pulmonar confirmada bacteriologicamente foram testadas para resistência à rifampicina, acima dos 61% em 2019 e 50% em 2018. Entre os testes realizados em 2020, foram detectados 132.222 casos de TB RR e TB MDR e 25.681 casos de TB pré-XDR ou TB XDR, totalizando 157.903 casos. Foi observado ainda que a quantidade de pessoas com MDR/RR-TB inscritas em tratamento em 2020 foi 15% menor que o total observado em 2019. Sem tratamento, a taxa de mortalidade por TB é alta (WHO, 2021a).

Há 10 países que respondem por cerca de 70% da lacuna global entre a incidência global estimada de MDR/RR-TB a cada ano e o número de pessoas inscritas em tratamento em 2020: China, República Democrática do Congo, Índia, Indonésia, Nigéria, Paquistão, Filipinas, Federação Russa, África do Sul e Vietnã. Ganhos substanciais na cobertura de tratamento em nível global exigem esforços especiais para melhorar o teste e o diagnóstico de TB resistente a medicamentos e o acesso ao tratamento nesses países.

Um dado positivo foi a melhora nas taxas de sucesso do tratamento. Globalmente, em 2018, último ano para a qual há dados disponíveis, a taxa de sucesso do tratamento para TB RR

e TB MDR era de 59%, variando conforme a região, desde 56% na Região Europeia, a 69% na Região Africana (WHO, 2021a).

Os 20 países com os maiores números estimados de casos incidentes de TB RR e TB MDR e os 10 principais países com a maior taxa de incidência estimada (e que não estão entre os 20 principais por número absoluto), a serem considerados como prioritários durante o período 2021 a 2025 pela OMS, são mostrados no quadro 19. Os países estão listados em ordem alfabética e não em ordem de número de casos ou taxa.

Quadro 19. Principais países com os maiores números de casos e com maiores taxas de incidência de TB RR e TB MDR no mundo

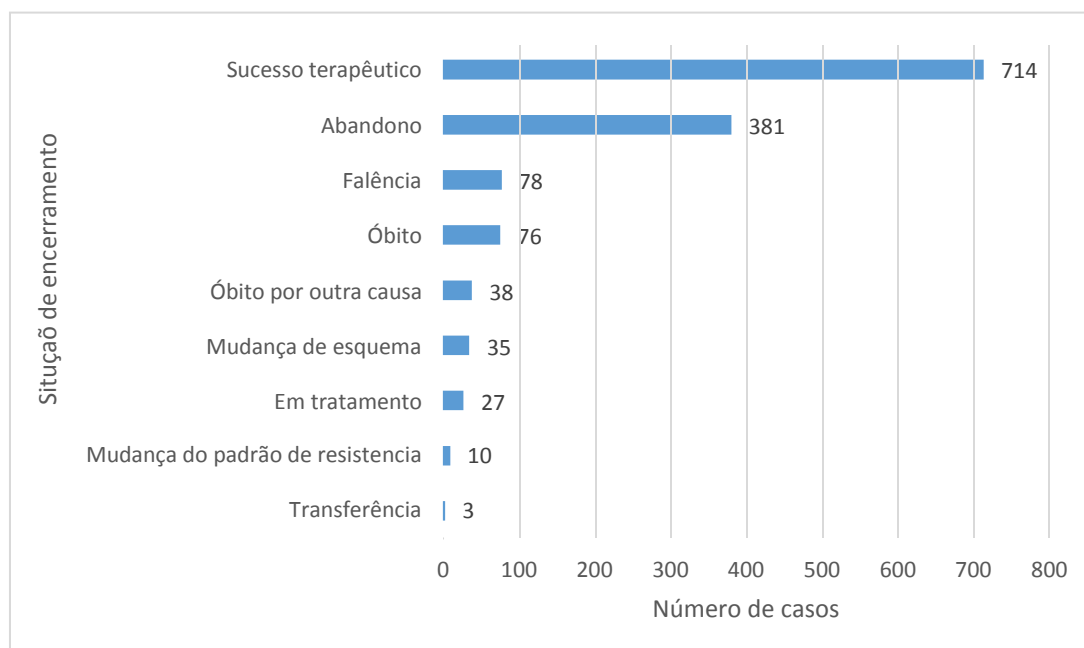
20 países com maior número absoluto de casos (ordem alfabética)	10 países com maiores taxas de incidência estimada por 100.000 habitantes por ano (ordem alfabética)
Bangladesh China República Popular Democrática da Coréia República Democrática do Congo Etiópia Índia Indonésia Cazaquistão Quênia Moçambique Mianmar Nigéria Paquistão Filipinas Federação Russa África do Sul Tailândia Ucrânia Uzbequistão Vietnã	Angola Azerbaijão Bielorrússia Quirguistão Papua Nova Guiné Peru República da Moldávia Somália Tadjiquistão Zimbábue

Fonte: Elaboração própria a partir de WHO (2021b).

No Brasil, entre os anos de 2019 e 2021 foram notificados 3.848 casos de tuberculose resistente. De forma semelhante ao que foi vivenciado em todo o mundo, com o advento da pandemia da covid-19 em março de 2020, observou-se uma queda no diagnóstico e tratamento de casos, quando comparado ao ano de 2019. O Rio de Janeiro foi a Unidade da Federação com a maior proporção de casos (23,4%), seguido de São Paulo (16,8%) e Rio Grande do Sul (9,5%) e, as capitais brasileiras mais atingidas foram o Rio de Janeiro (14,8%), São Paulo (7,0%) e Manaus (6,0%). Quanto ao padrão de resistência, os casos de TB RR e TB MDR (900;

66,1%) representaram a maioria entre os notificados e, o sucesso terapêutico foi a situação de encerramento observada na maior parte dos casos (714: 52,4%) (FIOCRUZ, 2022). A situação de encerramento dos tratamentos dos casos no ano de 2019, no Brasil, está mostrada na figura 34.

Figura 34. Situação de encerramento do tratamento dos casos de tuberculose resistente no Brasil em 2019



Fonte: FIOCRUZ (2022).

Os números apresentados reforçam a urgência por novas opções terapêuticas mais eficazes, seguras e acessíveis para o tratamento da TB resistente. As novas tecnologias em desenvolvimento, que estão patenteadas no mundo, são mostradas nas seções a seguir.

6.2. NOVAS TECNOLOGIAS PATENTEADAS NO MUNDO PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE RESISTENTE

A identificação de novas tecnologias patenteadas para o tratamento da TB resistente, foi realizada conforme fluxo metodológico (Figura 4) apresentado na seção 3.3.

Na primeira etapa metodológica foram identificadas 1196 famílias de documentos de patente. Após a aplicação dos critérios de exclusão da segunda etapa, foram descartadas 428 famílias. Em seguida, após a aplicação da terceira etapa metodológica, foram

excluídas 481 famílias de patente por ausência de evidência experimental *in vitro* para *M. tuberculosis*, 184 famílias por ausência de testes com cepas resistentes do microrganismo e 62 famílias por ausência de testes *in vivo*.

Após todas as etapas do fluxo metodológico, foram identificadas 41 famílias de patente de novas tecnologias desenvolvidas para o tratamento da TB com atividade experimental *in vitro* para cepas resistentes de *M. tuberculosis* e testes *in vivo*, depositadas de janeiro de 2015 a fevereiro de 2017. Importa destacar que os documentos de patente somente são publicados 18 meses após o depósito, assim a busca realizada em agosto de 2019 somente detectou documentos depositados até fevereiro de 2017.

Com relação ao *status* legal da proteção patentária para as 41 novas tecnologias identificadas neste estudo, para 37 (90%) delas há algum tipo de proteção ou expectativa em pelo menos um território ou país. Nesse elenco, 23 (56%) aguardam análise, enquanto 14 (34%) já tiveram proteção patentária concedida, indicando que os critérios de patenteabilidade foram alcançados.

Para as 4 (10%) famílias restantes, 3 delas expiraram e 1 foi indeferida, ou seja, a proteção foi encerrada por um ou mais motivos, como por exemplo, falta de novidade. Nesse sentido, o conhecimento divulgado nesses documentos de patentes pode ser explorado livremente, sem qualquer necessidade de contrapartida, em qualquer lugar do mundo.

As novas tecnologias desenvolvidas estão protegidas principalmente na China (19), no Escritório de Patente Europeu (sigla em inglês, EPO) (15) - que abrange todos os estados membros da União Europeia, além de Albânia, Suíça, Reino Unido, Islândia, Mônaco, Macedônia do Norte, Noruega, Sérvia, Liechtenstein e São Marinho - nos EUA (8), seguidos por Brasil (6), Rússia (6) e Índia (4).

A Figura 35 ilustra geograficamente o número de patentes vivas, identificadas neste estudo, protegidas nos vários escritórios nacionais.

Figura 35. Principais países de depósito das patentes de novas tecnologias desenvolvidas para o tratamento da tuberculose



Fonte: *Orbit Intelligence*, 2019.

A Figura 35 indica a estratégia de proteção dos detentores das tecnologias, ao identificar os mercados-alvo de proteção. De forma geral, é comum que responsáveis pelo desenvolvimento de novas tecnologias depositem suas patentes em países considerados estratégicos para suas invenções, países com grandes mercados consumidores, economicamente importantes, bem como em países com licenciadores em potencial, como em áreas geográficas de produção fabril de seus concorrentes (SANTOS-GANDELMAN & MACHADO-SILVA, 2019).

No caso da TB, conforme apresentado no capítulo anterior, a doença afeta o mundo todo, mas as maiores taxas de incidência e de mortalidade por TB e TB resistente são observadas na África e no Sudeste asiático. Contudo, a despeito da alta carga da doença, alguns países podem não ter despertado o interesse de proteção para as novas tecnologias por parte de seus detentores, devido à ausência de poder de compra, desinteresse político, ou por fragilidade jurídica no âmbito da propriedade intelectual.

O Brasil é o quinto país no *ranking* entre os territórios com mais tecnologias depositadas. Em um país com um alto ônus da doença e em que esforços foram feitos para combater a TB, essa posição pode ser considerada baixa. No entanto, tal cenário pode ser visto

sob um viés vantajoso posto que, como parte dessas novas tecnologias não está protegida no país, não haveria infração de patente na exploração de tal conhecimento, abrindo caminho para a possibilidade de desenvolvermos tais tecnologias por imitação. Muitos processos de desenvolvimento econômico e recuperação tecnológica começaram por meio da produção de cópias de produtos inovadores (NIO SI, 2016). Ou seja, a cópia desenvolvida é considerada nova apenas nos países que adotam o novo produto, mas não é necessariamente nova no estado da arte. A imitação pode reduzir os custos e os riscos da descoberta e permitir a criação de recursos inovadores. Além disso, a utilização do conhecimento divulgado nas patentes pode reduzir o tempo em pesquisa, uma vez que o desenvolvimento de novas tecnologias pode ser iniciado a partir das invenções que estão em domínio público (BARROSO *et al.*, 2003). E todas as possibilidades de redução das incertezas e a otimização dos resultados visando atender às necessidades de saúde da sua população e estimular o processo de inovação na área da saúde devem ser consideradas (VASCONCELLOS e MOREL, 2012).

O quadro 20 mostra todos os depositantes responsáveis pelas novas tecnologias identificadas neste estudo pelos 8 países / escritórios com maior incidência de depósito. A intensidade da cor reflete o número de famílias no cruzamento.

As instituições responsáveis pelo patenteamento de novas tecnologias de TB são principalmente as universidades (14). Há também empresas privadas (8), instituições de pesquisa (6) e fundações de apoio à pesquisa (3). A maioria está localizada na China (12) e EUA (7), mas existem instituições na Rússia (4), Europa (3) e Brasil (2), além de Canadá (1), Austrália (1) e República da Coreia (1).

Embora existam questionamentos quanto ao uso da patente como indicador de inovação (BUAINAIN e SOUZA, 2018), tradicionalmente os países inovadores reconhecidos como potências mundiais possuem um número expressivo de pedidos de patentes (SINISTERRA *et al.*, 2013; SPEZIALI e SINISTERRA, 2015). Assim, um número muito pequeno de pedidos de patentes de instituições brasileiras (2) sugere que, para uma doença com alta carga no país, o Brasil deveria dirigir maiores esforços na promoção de P&D voltada para o desenvolvimento de produtos ou processos inovadores.

Dentre os depositantes brasileiros estão a entidade privada União Brasileira de Educação e Assistência mantenedora da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e a Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, universidade pública de São Paulo.

Instituições detentoras das patentes de novas tecnologias para tuberculose por país/ escritório* de proteção

INSTITUIÇÃO DETENTORA (PAÍS) / PAÍS DE PROTEÇÃO	CN	WO	US	EP	BR	RU	IN	KR
Institute of Medicinal Biotechnology Chinese Academy of Medical Sciences (CN)	10							
Zhejiang Starry Pharmaceutical (CN)	7							
Institute of Materia Medica Chinese Academy of Medical Sciences (CN)	2	2						
Yuria Pharm (UA)		3						
Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute (CN)	2							
Glaxosmithkline Intellectual Property Development Limited (GB)	1	2	1	1	1		1	1
Johns Hopkins University (US)	1	2	1					
Cisen Pharmaceutical (CN)		1	1	1	1	1	1	
Curtin University (AU)	1	1						
East China Normal University (CN)	1	1						
(...)								
União Brasileira de Educação e Assistência Mantenedora da PUCRS (BR)		1			1			
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (BR)		1			1			

*AU= Austrália; BR = Brasil; CN = China; GB = Reino Unido; UA = Ucrânia; US = EUA.

Fonte: Elaboração própria, a partir de *Orbit Intelligence*, 2019.

No Brasil, de modo geral, universidades e instituições de pesquisa têm liderado os depósitos de patentes de residentes no país, estimuladas pelas fundações estaduais de apoio à ciência e tecnologia. No entanto, o destaque das universidades revela a baixa atividade de P&D das empresas brasileiras (BUAINAIN e SOUZA, 2018).

No segmento farmacêutico este cenário já é conhecido. Embora seja um setor intensivo em PD&I e que valoriza o controle de ativos intangíveis vinculados à inovação, especialmente as patentes, o setor farmacêutico nacional apresenta baixo poder de inovação quando comparado aos países europeus, aos EUA e a outros países emergentes, como China e Índia, como consequência da estratégia das empresas brasileiras se especializarem na produção de genéricos (AKKARI *et al.*, 2016). Atividades concentradas em P&D de novos medicamentos, sejam por síntese química ou rota biotecnológica, demandam competências raramente observadas nas empresas e instituições científico-tecnológicas nacionais (PALMEIRA & CAPANEMA, 2010).

É importante considerarmos também que no Brasil não há uma "cultura" de proteção à propriedade intelectual, realidade essa que se reflete em deficiências nos pedidos de patentes,

com prejuízo para os depositantes e para o sistema. Entraves como ausência de financiamento para transformação das invenções em inovações e o chamado backlog também comprometem o patenteamento no país. O prazo médio para decisão da concessão das patentes no Brasil é de 10,2 anos, enquanto no Japão é de 1,3 anos e nos EUA e União Europeia é de 2,2 anos. Há consenso de que essa demora traz enormes prejuízos para todas as partes interessadas, para a economia e principalmente para a sociedade brasileira (BUAINAIN e SOUZA, 2018). Todos os documentos de patentes identificados neste estudo que estão depositados no Brasil (6), estão aguardando análise pelo órgão responsável.

Algumas ações, buscando colocar o Brasil no cenário internacional de inovação, têm sido tomadas. O mais recente passo foi a aprovação da Lei nº 13.243/2016 conhecida como "novo marco legal da inovação" que estabeleceu medidas de incentivo à inovação e à pesquisa científica e tecnológica do país (BRASIL, 2016c).

O quadro 20 ainda permite verificar que os principais depositantes de novas tecnologias estão localizados nos principais países de depósito dessas tecnologias (Figura 35), refletindo a tendência dos desenvolvedores de novas tecnologias a protegerem frequentemente suas patentes em seu país de origem. Nota-se, contudo, que algumas instituições buscaram diversificar os países onde buscam proteção, realizando depósito em ao menos um outro país.

Outra estratégia de patenteamento observada foi o depósito de pedido de patente internacional via Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (sigla em inglês, PCT) na Organização Mundial da Propriedade Intelectual (sigla em inglês, WIPO). O PCT é um pacto internacional com mais de 150 estados contratantes que permite a proteção de patentes para uma invenção simultaneamente em um grande número de países, registrando um único pedido de patente internacional postergando a apresentação de vários pedidos de patentes nacionais ou regionais (WIPO, 2019). O índice baseado no depósito de patentes na WIPO indica que os responsáveis têm interesse na internacionalização das tecnologias desenvolvidas e, como os custos de depósito no exterior podem ser substanciais, patentes para as quais os solicitantes buscam proteção internacional são consideradas mais valiosas.

Assim, relaciona-se o grau de internacionalização da proteção patentária de uma tecnologia à sua relevância. A prática comum de mercado é que, ao perceberem que detêm uma grande inovação, os detentores de uma nova tecnologia solicitam proteção em muitos países/territórios, mesmo cientes dos altos custos para tradução, processamento e representação em cada país/território petitionado. A proteção patentária internacional pode incorrer em elevados gastos ao longo de toda a vida da patente. Gastos iniciais com taxas para o depósito de um pedido de patente internacional, via PCT, podem variar entre 7 e 14 mil reais, e ainda

devem ser acrescidos dos honorários de representação. Ademais, custos de tradução para outras línguas podem variar de centenas a milhares de reais dependendo da disponibilidade de profissionais tradutores.

Trata-se, portanto, de uma decisão estratégica que pondera a relação custo de proteção *versus* benefício de proteção. Por outras vezes, dado os custos envolvidos na proteção em diversos países/territórios, como acima discutido, para muitas instituições a internacionalização pode tornar-se inviável economicamente mesmo para invenções potencialmente promissoras. O que significa que a tecnologia é protegida somente no país sedada empresa, provavelmente onde foi gerado o P&D, deixando a tecnologia em domínio público em todos os demais países. A proteção no Brasil, nesse aspecto, é extremamente atrativa para os detentores da tecnologia, posto que, para um inventor individual ou uma Instituição de C&T, a taxa para o depósito de um pedido de patente é reduzida em 60%, restando em R\$70,00. Pode-se inferir, portanto, que durante toda a vida de uma patente, há ainda outras taxas para o processamento. Contudo, não devem ser consideradas como impeditivas ao patenteamento pois não implicam em custos excessivos.

Assim, as informações do quadro 20 nos permitem identificar tanto as novas tecnologias com alto grau de internacionalização, portanto relevantes, quanto as novas tecnologias sem proteção no Brasil, estando, deste modo, livres para serem desenvolvidas e exploradas no país.

Além do exposto, a identificação das instituições detentoras das patentes das novas tecnologias pode também direcionar estrategicamente os melhores parceiros para construção de redes de cooperação em P&D para combate à TB. As redes colaborativas são consideradas promotoras de inovação para organizações de CT&I (FONSECA *et al.*, 2017).

Quanto à natureza das tecnologias identificadas neste estudo, 37 (90%) das 41 novas tecnologias são produtos obtidos por síntese química. Outras 2 (5%) tecnologias são preparações de medicina tradicional chinesa e 2 (5%) são sistemas de liberação de fármacos.

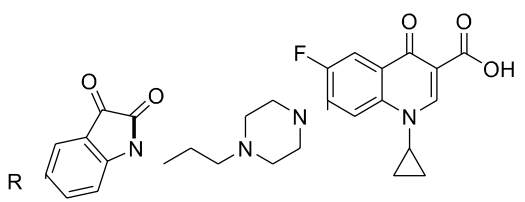
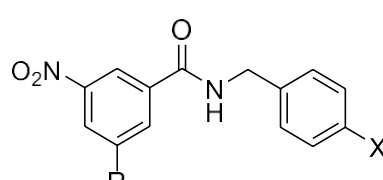
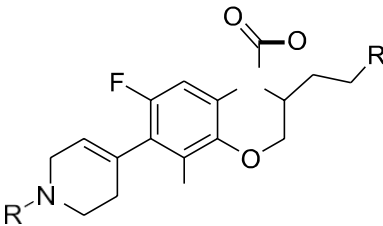
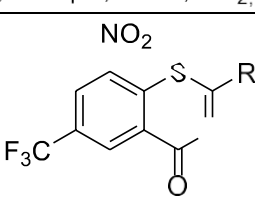
Entre as 37 novas tecnologias obtidas por síntese química, a maioria das patentes identificadas apresentou a estrutura química das substâncias ou séries de substâncias ativas. As estruturas e os grupos químicos são ilustrados no quadro 21.

A maioria das novas tecnologias obtidas por síntese química (26; 70%) consiste em substâncias heterocíclicas, demonstrando a importância dos heterociclos na química medicinal (THAKRAL, 2019).

Observa-se que há 23 (62%) heterociclos com pelo menos um átomo de nitrogênio inserido no ciclo, enquanto apenas 6 (20%) dos heterociclos apresentados nas patentes possuem / podem possuir átomos de enxofre no anel e 8 (30%) possuem / podem possuir átomos de

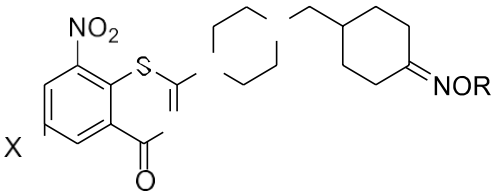
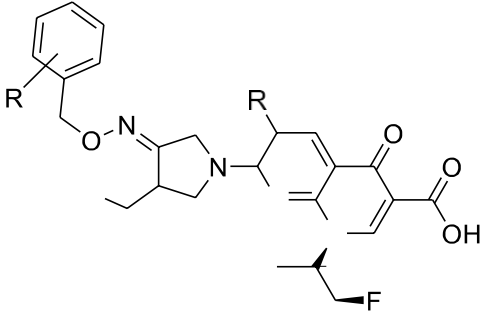
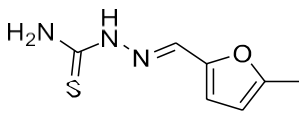
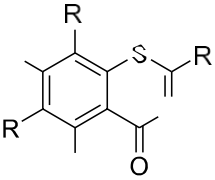
oxigênio, salientando a relevância da atividade biológica dos heterociclos nitrogenados, que são os componentes estruturais mais presentes nos produtos farmacêuticos (VITAKU *et al.*, 2014).

Quadro 21. Estruturas e grupos químicos das 37 novas tecnologias obtidas por síntese química identificadas nos documentos de patente

Patente	Estrutura química	Grupo químico
(CN108727332) Propylene tethered ciprofloxacin-isatin hybrids as well as synthetic method and application thereof	 <p>R = H, CH₃</p>	4-quinolona e isatina
(CN106543106) N-benzylbenzamide compounds and preparation method thereof	 <p>R = CF₃ ou NO₂ X = aza heterociclo</p>	Benzilbenzamida
(CN108239098) Tetrahydropyridine-containing benzoxazine oxazolidinone compound as well as preparation method and use thereof	 <p>R = alquil, aril, N-alquil, N-aril, NH₂, NO₂, heteroaril</p>	Tetraidropiridina e benzoxazina oxazolidinona
(CN108976227) Benzothiazine-4-one compound containing alkaline bridge ring fragment and preparation method thereof	 <p>R = alquil, aril, heteroaril</p>	Benzotiazina-4-ona

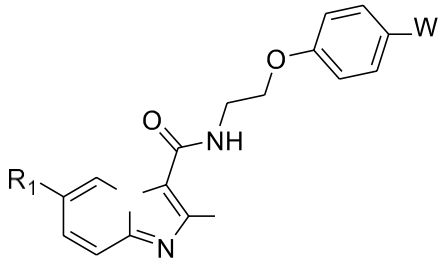
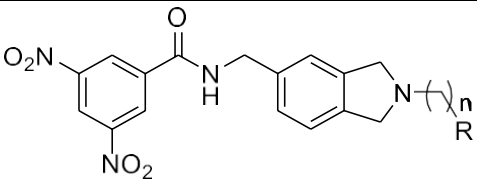
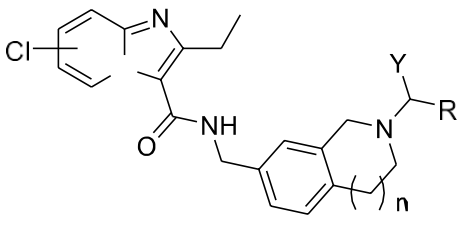
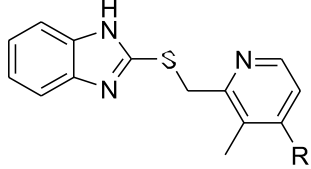
(Continuação na próxima página)

Quadro 21. Estruturas e grupos químicos das 37 novas tecnologias obtidas por síntese química identificadas nos documentos de patente (continuação)

Patente	Estrutura química	Grupo químico
(CN108440446) Benzothiazine-4-acetone compound containing oximido fragment and preparation method thereof	 <p>X = NO₂, CF₃ R = alquil, aril</p>	Benzotiazina
(CN109503631) Diazospiro fragment-containing imidazo[1,2- α]pyridine-3-amide compound and preparation method and application thereof	Estrutura não indicada no documento de patente	imidazo [1,2-a] piridina -3- amida
(CN104892600) 7-(3-aminomethyl-4-substituted-benzyloxyimino-1-pyrrolidinyl)naphthyridinone carboxylic acid compounds	 <p>R = halogênio, metil, metóxi, dimetóxi, dioximetileno</p>	4-quinolona
(CN105669664) Benzothiazine-4-ketone compounds containing basic nitrogen heterocyclic fragments and preparing methods of benzothiazine-4-ketone compounds	Estrutura não indicada na patente	Benzotiazina
(CN108059627) Anti-mycobacterium tuberculosis compound as well as preparation method and application thereof		Furano and tioamida
(CN105622596) Benzothiazine-4-ketone compound containing alkoxyimino azacyclo-fragments and preparation method of benzothiazine-4-ketone compound	 <p>R = CF₃, NO₂, alquil, aril</p>	Benzotiazina

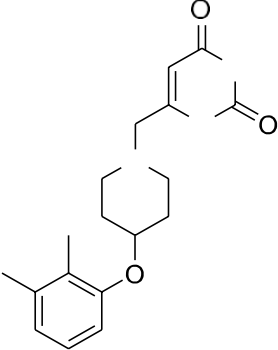
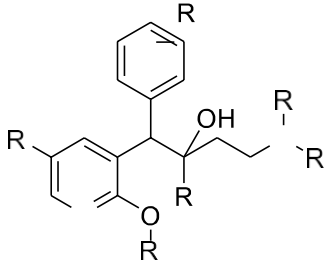
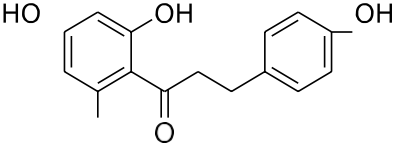
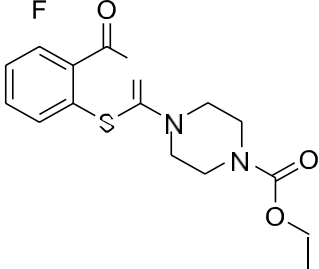
(Continuação na próxima página)

Quadro 21. Estruturas e grupos químicos das 37 novas tecnologias obtidas por síntese química identificadas nos documentos de patente (continuação)

Patente	Estrutura química	Grupo químico
(CN106588916) N-(phenoxyethyl)imidazo [1,2-a] pyridine-3-amide compound and preparation method thereof	 <p>$R_1 = \text{halogênio}$ $R_2 = \text{alquil}$ $W = \text{heterociclo (com N)}$</p>	Imidazol
(CN107674014) 3,5-dinitrobenzene formamide compound containing isoindoline fragment and preparation method thereof	 <p>$N = 0 \text{ ou } 1$ $R = \text{heterociclo}$</p>	Isoindol
(CN108358917) Imidazo[1,2-a]pyridine-3-amide compound containing alkaline fused ring fragment and preparation method thereof	 <p>$R = \text{H, CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_3$ $Y = \text{aril}$ $n = 0 \text{ ou } 1$</p>	Imidazol
(EP3448869) Azasteroids for treatment of tuberculosis	Estrutura não indicada na patente	Azasteroide
(EP3050565) Benzimidazole sulfide derivatives for the treatment or prevention of tuberculosis	 <p>$R = \text{aril, alquil, heteroalquil}$</p>	Benzimidazol

(Continuação na próxima página)

Quadro 21. Estruturas e grupos químicos das 37 novas tecnologias obtidas por síntese química identificadas nos documentos de patente (continuação)

Patente	Estrutura química	Grupo químico
(EP3432887) Antituberculosis agent		Pirimidina e piperidina
(EP3285873) Substituted benzofuran derivatives as novel antimycobacterial agents	Estrutura não indicada na patente	Benzofurano
(EP2560630) Tuberculosis drug based on 4-thioureido-iminomethylpyridinium perchlorate: method of preparation and treatment	Estrutura não indicada na patente	Tioureia e piridinium
(EP3170810) Pyridine derivatives and anti-mycobacterial use thereof	 R = aril, heteroaril, alquil, halogênio, etc	Piridina
(KR101923514) Composition comprising Phloretin or as active ingredients for preventing or treating of Tuberculosis		Flavonoide
(RU2663848) 5-fluoro-2-(4-ethoxycarbonyldipiperazine-1-yl)-1,3-benzothiazine-4-one, which has anti-tuberculosis activity		Benzotiazina e piperazina

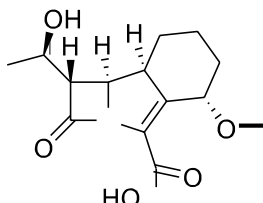
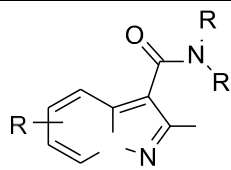
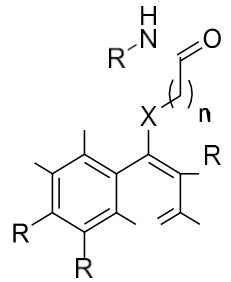
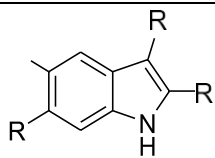
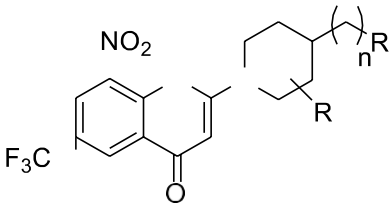
(Continuação na próxima página)

Quadro 21. Estruturas e grupos químicos das 37 novas tecnologias obtidas por síntese química identificadas nos documentos de patente (continuação)

Patente	Estrutura química	Grupo químico
(RU2604068) N-(2-aminopurin-6-yl)glycyl-(s)-glutamic acid, having anti-tuberculosis activity		Aminopurina
(RU2683573) Anti-tuberculosis agent based on n-[4-(4-aminobenzulfanyl)-phenyl-2-benzoylamino]benzamide with low toxicity		Benzamida and sulfanil
(WO201892077) Pharmaceutical composition having an anti-tuberculosis effect		Tioureia and hidrazona
(WO201892085) Pharmaceutical composition for treating tuberculosis		Tioureia and hidrazona
(WO2018116260) Pharmaceutical composition with anti-tubercular effect		Piridina, hidrazona e pirrol
(WO2015164482) Inhibitors of drug-resistant mycobacterium tuberculosis		Indol

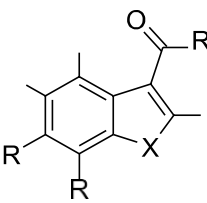
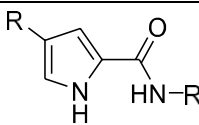
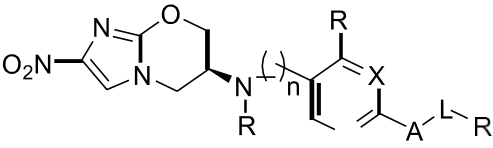
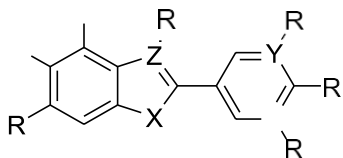
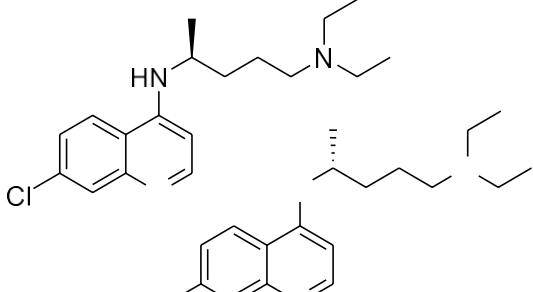
(Continuação na próxima página)

Quadro 21. Estruturas e grupos químicos das 37 novas tecnologias obtidas por síntese química identificadas nos documentos de patente (continuação)

Patente	Estrutura química	Grupo químico
(WO2018206466) Sanfetrinem or a salt or ester thereof for use in treating mycobacterial infection		Isoindol
(WO201662151) Pyrazolo[1,5-a]pyridine compounds and use thereof	 R = H, alquil, aril	Pirazol
(WO2016201541) Compound, method for producing the compound, pharmaceutical composition, use of the compound for preparing a medicinal drug for treating a disorder caused by bacteria of the genus mycobacterium and method for treating a disorder caused by bacteria of the genus mycobacterium	 R = H, alquil, aril X = CH ₂ , O, N ou S n = 0-3	Quinolona ou quinolina
(WO201946465) Therapeutic indoles	 R = H, halogênio, COOH, COOEt, COOAr, CONR, alquil, sulfonamida	Indol
(WO2018214639) 2-azacyclo-5-trifluoromethyl-8-nitrobenzo(thio)pyran-4-one compound and preparation method therefor and use thereof	 X = O ou S Y = C ou N R = H, halogênio, alquil ou aril	4-quinolona

(Continuação na próxima página)

Quadro 21. Estruturas e grupos químicos das 37 novas tecnologias obtidas por síntese química identificadas nos documentos de patente (continuação)

Patente	Estrutura química	Grupo químico
(WO2019120210) Benzofuran, coumestans derivatives, preparation method and use thereof	 <p>R = alquil, aril, carbonilados, heterociclos</p> <p>X = O ou N ou S</p>	Benzofurano
(WO201942267) Pyrrole-2-formamide compound, and preparation method therefor and applications thereof	 <p>R = alquil ou aril</p>	Pirrol
(WO201691207) nitroimidazole compound, preparation method therefor and use thereof in drug manufacturing	 <p>n = 1 a 4 X = C ou N L = O, S ou NH r = alquil ou aril</p>	Nitroimidazol
(US2018011913) Substituted benzofuran derivatives as novel antimycobacterial agents	 <p>Z = C ou N X = N ou O Y = C ou N R = alquil, aril, acil, halogênio, OMe</p>	Benzofurano
(US20160113919) Chloroquine stereoisomer for treating tuberculosis related diseases		Quinolina

Fonte: Elaboração própria.

Outro fato a ser destacado é a presença de pelo menos um átomo de flúor ou grupo trifluorometil em 8 (21%) das estruturas. A presença de átomos de flúor ligados a anéis aromáticos, entre outras consequências, pode levar ao aumento da lipofilicidade de uma molécula (YERIEN, 2016). Dessa forma, é possível que a substituição por átomos de flúor seja um fator interessante no desenvolvimento de medicamentos contra micobactérias.

Além disso, analisando as estruturas do quadro 21, é possível ver que uma das novas tecnologias desenvolvidas envolve um estereoisômero de cloroquina. Sabe-se que a molécula não é nova. A cloroquina é um agente antimalárico antigo (SCHLITZER, 2007). A novidade é que a forma enantiomericamente pura (R)-cloroquina teria maior eficácia contra *M. tuberculosis* do que sua mistura racêmica.

As estruturas identificadas são de diferentes grupos químicos. No entanto, é possível destacar alguns deles: tiouréia, hidrazina, quinolina, quinolona, imidazole e indol, dentre outros. Atualmente, alguns dos medicamentos preconizados para tratamento da TB multirresistente são quinolonas (BRASIL, 2019a) e a atividade antituberculose já evidenciada para diversos compostos dos grupos identificados (PISSINATE *et al.*, 2015; STEFANSKA *et al.*, 2015; TATAR *et al.*, 2016; LUN *et al.*, 2019; MARVADI *et al.*, 2020), confere relevância às novas tecnologias identificadas, evidenciando-as como potenciais candidatas a novos medicamentos contra a TB.

Além dos produtos obtidos por síntese química, foram identificadas 2 novas tecnologias envolvendo preparações de medicina tradicional chinesa: CN104689129 (*Anti-tuberculous traditional Chinese medicine fritillary and burdock fruit tuberculosis -eliminating extractive and application*) e CN104771494 (*Compound traditional Chinese medicine preparation for treating tuberculosis*). O tratamento da TB através de infusões, macerações, tinturas e decocções de partes de plantas medicinais é realizado há séculos em diferentes sistemas tradicionais de medicina no mundo, incluindo o chinês, o africano e o indiano ou Ayurveda (SHARIFI-RAD *et al.*, 2017).

De fato, muitos extratos de diversas espécies de vegetais utilizados para TB exibem atividades antimicobacterianas significativas *in vitro* (GAUTAM *et al.*, 2007). Contudo, embora utilizados com considerável eficácia, as doses terapêuticas e seguras ainda devem ser estabelecidas para a maioria das formulações (SHARIFI-RAD *et al.*, 2017). Assim, são necessários esforços voltados para identificação das substâncias ativas, do mecanismo de ação e do potencial terapêutico das novas tecnologias desenvolvidas.

Foram identificadas ainda 2 novas tecnologias envolvendo sistemas de liberação de fármacos: EP3331504 (*Tablet composition for anti-tuberculosis antibiotics*) e WO201715736

(Method for obtaining lipid nanostructures, thus obtained lipid nanostructures and use thereof).

De forma geral, esses sistemas objetivam ampliar o tempo de liberação do fármaco no organismo permitindo redução da toxicidade e das reações adversas, bem como a diminuição do número de doses administradas, conferindo maior comodidade posológica ao tratamento. Sistemas fundamentados em nanotecnologia têm se mostrado capazes de direcionar o fármaco para que ele seja disponibilizado diretamente nos órgãos, tecidos e células afetados, conferindo maior seletividade e menor toxicidade durante a terapia medicamentosa (VILLANOVA *et al.*, 2010). Novos sistemas de liberação de fármacos aplicados ao tratamento farmacológico da TB podem contribuir para aumento da adesão ao tratamento, aumentando as possibilidades de cura e reduzindo o risco de resistência aos medicamentos.

Outra informação relevante observada entre os documentos de patente analisados neste estudo, foram que 6 (15%) dos documentos apresentavam evidências do alvo biológico das novas tecnologias, todos relacionadas à inibição da biossíntese da parede celular de *M. tuberculosis*.

As micobactérias em geral, incluindo *M. tuberculosis*, são cercadas por um envelope celular de membrana dupla que as torna intrinsecamente resistentes a muitos antibióticos. Especificamente, a membrana externa é composta por ácidos graxos ramificados de cadeia longa chamados ácidos micólicos, que são agrupados para produzir uma bicamada com baixa permeabilidade (XU *et al.*, 2019). Sabe-se que os ácidos micólicos são críticos para a viabilidade e virulência de *M. tuberculosis*, tornando sua via de síntese um alvo viável para o desenvolvimento de novos medicamentos para TB. A biossíntese de ácido micólico envolve a ação de mais de 20 enzimas que fazem parte de diferentes complexos multi-enzimas (TAKAYAMA, WANG e BESRA, 2005). A maioria dos medicamentos utilizados clinicamente para tratar a TB tem como alvo a síntese macromolecular (LIBARDO, BOSHOFF & BARRY, 2018). Fármacos eficazes no tratamento da TB, como isoniazida, etambutol, etionamida, carbapenêmicas e delamanida, são direcionados para a parede celular (KUMAR *et al.*, 2018).

Três das novas tecnologias analisadas demonstraram a inibição de uma enzima essencial na síntese de ácido micólico conhecida como policetídeo sintase Pks13, necessária para a formação da parede celular do *M. tuberculosis* (EP3285873; US20180111913; e WO2019120210). Essa enzima é considerada um alvo promissor (ZHANG, 2018).

Uma tecnologia direcionou como seu alvo de ação a proteína da membrana micobacteriana conhecida como MmpL3 (WO2015164482). A MmpL3 é necessária para a translocação de ácidos micólicos na forma de monomicolatos no citoplasma para o espaço

periplásmico, onde os ácidos micólicos podem ser usados para montar a membrana externa das micobactérias (GRZEGORZEWICZ *et al.*, 2012). Possivelmente a MmpL3 desempenha um papel no transporte de outros componentes lipídicos importantes para a parede celular. Assim, a capacidade de bloquear a ligação e o transporte desses lipídios via MmpL3 tornou essa proteína de membrana um alvo emergente para a terapia da TB (SU *et al.*, 2019).

Outra tecnologia apresentou como possível alvo a proteína transportadora de *M. tuberculosis* β -cetoacil acil sintase III (mtKASIII) (KR101923514). MtKASIII é uma enzima de condensação responsável pelo início da biossíntese de ácidos graxos. Uma nova tecnologia que se liga com alta afinidade, causando sua inibição, contribuiu para o aumento da permeabilidade da membrana micobacteriana, tornando-a um alvo potencial para a ação de novos agentes antituberculose. Também se demonstrou que a mesma tecnologia inibe a sinalização da proteína quinase ativada por mitogênio p38 (MAPK) e a sinalização quinase regulada por sinal extracelular (ERK). A modulação da expressão de citocinas pró-inflamatórias via inibição da sinalização p38 MAPK / ERK suprime a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas (IL) IL-1 β , IL-6 e IL-12 e fator de necrose (TNF)- α (JEON *et al.*, 2017). Estudos sugerem que a inibição dessas vias pró-inflamatórias pode limitar o dano tecidual característico da TB (O'KANE *et al.*, 2010).

Finalmente, uma tecnologia direcionou a inibição da β -cetoacil-ACP sintase “KasA”, um componente essencial da biossíntese de ácidos graxos de *M. tuberculosis* (KUMAR *et al.*, 2018), reforçando os esforços centrados no desenvolvimento de novos inibidores da via de biossíntese de ácido micólico (WO201946465).

Assim, ainda que apenas 6 (15%) das novas tecnologias tenham apresentado evidências do alvo biológico, é necessário ponderarmos que documentos de patentes tendem a disponibilizar o mínimo de dados experimentais possível. Dessa forma, a existência de resultados de atividade experimental *in vitro* para cepas resistentes de *M. tuberculosis* e testes *in vivo*, divulgando adicionalmente a evidência do mecanismo de ação, torna a informação dessas patentes muito atrativa.

Novos produtos derivados das plantas medicinais que estão patenteadas no mundo, é mostrada na seção a seguir.

6.3. NOVAS TECNOLOGIAS DERIVADAS DAS PLANTAS MEDICINAIS PATENTEADAS PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE RESISTENTE

A identificação de novas tecnologias, derivadas das plantas medicinais, patenteadas para o tratamento da TB resistente, foi realizada conforme fluxo metodológico (Figura 5) apresentado na seção 3.3.

Foram identificadas 16 famílias de patentes apresentando substâncias isoladas ou misturas de substâncias derivadas de plantas medicinais, com evidência de eficácia a partir de estudos experimentais *in vitro*, contra cepas resistentes de *M. tuberculosis*.

Todas as famílias de patentes identificadas neste estudo contêm apenas um único documento e foram depositadas de janeiro de 2015 a fevereiro de 2017. Lembrando que os documentos de patente somente são publicados 18 meses após o depósito, a busca realizada em agosto de 2019 somente pode detectar documentos depositados até fevereiro de 2017.

As 16 famílias de patente identificadas encontram-se protegidas em apenas 3 países do mundo: China, República da Coreia e Rússia. Este resultado é incomum, pois normalmente os responsáveis pelo desenvolvimento de novas tecnologias depositam suas patentes em países considerados estratégicos para suas invenções, países com os mercados promissores, economicamente importantes, ou países com licenciadores em potencial (SANTOS-GANDELMAN & MACHADO-SILVA, 2019).

Conforme comentado anteriormente, a TB afeta o mundo todo, mas o maior fardo da doença encontra-se nos países da África e do Sudeste asiático. Contudo, o desinteresse de proteção para as novas tecnologias por parte de seus detentores nesses países com alta carga da doença pode ter ocorrido por diversas razões como a ausência de poder de compra desses países, desinteresse político na resolução do problema de saúde, ou fragilidade jurídica no âmbito da propriedade intelectual.

No caso de produtos derivados da biodiversidade, que incluem os derivados de plantas medicinais deste estudo, outra possível causa para o desinteresse na proteção em determinadas regiões do mundo pode incluir a regulamentação de acesso ao patrimônio genético de cada país. Embora, no passado, a biodiversidade já tenha sido considerada patrimônio da humanidade que poderia ser utilizado por todos livremente, após a Convenção da Diversidade Biológica na década de 90, adotou-se um entendimento de soberania dos países sobre os recursos existentes em seus territórios, encerrando-se o livre acesso aos recursos genéticos e incentivando o estabelecimento de uma legislação específica pelos países signatários que regulasse o acesso,

incluindo inclusive formas de repartição de benefícios pelo uso de sua biodiversidade (PIMENTEL *et al.*, 2015).

É possível ainda, que o desinteresse na extensão da proteção destas novas tecnologias esteja relacionado aos desafios de padronização dos extratos e derivados não isolados das drogas vegetais em função da variabilidade das condições de cada região do mundo. Fatores ambientais (como solo, clima e temperatura) e aspectos relacionados ao processo de obtenção das plantas medicinais (como colheita, armazenamento e transporte) podem influenciar na composição química das plantas, sugerindo diferentes perfis toxicológicos e farmacológicos dos produtos obtidos (DENG *et al.*, 2010).

O presente estudo permitiu ainda observar que nenhum dos documentos de novos produtos desenvolvidos para TB, identificados neste estudo, estão protegidos no Brasil, e, portanto, o conhecimento divulgado nestes documentos de patentes pode ser explorado livremente.

O quadro 22 mostra as 8 instituições detentoras das patentes selecionadas neste estudo, por país de depósito. Dentre elas, 5 (cinco) são universidades e institutos de pesquisa, uma é indústria farmacêutica, uma fundação de apoio à pesquisa e uma empresa de consultoria. Metade das instituições estão localizadas na China, três na República da Coreia e uma na Rússia.

A estratégia de proteção prioritária, ou seja, de depósito do primeiro pedido de patente, em seu país de origem é algo bastante comum, principalmente na área farmacêutica. Já a estratégia de proteção em outros países/territórios difere de empresa para empresa, ou mesmo para diferentes áreas. A prática comum empresarial é que, ao perceberem que detêm uma grande inovação, solicitam proteção em muitos países/territórios, mesmo cientes dos altos custos para tradução, processamento e representação em cada país/território petitionado. Como discutido anteriormente, trata-se de uma decisão estratégica que avalia a relação custo de proteção *versus* benefício de proteção. Assim, muitas instituições podem entender a proteção em diversos países/territórios como inviável economicamente, mesmo para invenções potencialmente promissoras, optando por protegê-las somente no país sede da empresa, deixando a tecnologia em domínio público em todos os demais países.

As informações mostradas no quadro 22 podem ser úteis no direcionamento estratégico de parceiros para construção de cooperações na área de P&D de novos produtos derivados de plantas medicinais para combate à TB.

Quadro 22. Instituições detentoras das patentes de novos produtos para tuberculose por país de proteção

Instituição detentora (país* da sede)	País de Proteção		
	China	República da Coreia	Rússia
Zibo Qidingli Patent Information Consulting (CN)	7	0	0
Soonchunhyang University (KR)	0	4	0
Konkuk University Industrial Cooperation Foundation (KR)	0	2	0
National Development Institute of Korean Medicine (KR)	0	2	0
Federal'noe Gosudarstvennoe Byudzhethnoe Obrazovatel'noe Uchrezhdenie (RU)	0	0	1
The People's Liberation Army (PLA) No. 309 Hospital (CN)	1	0	0
Qifang pharmaceutical industry (CN)	1	0	0
Sichuan Normal University (CN)	1	0	0

*CN = China; KR = República da Coreia; RU = Rússia

Fonte: Elaboração própria, a partir de *Orbit Intelligence*.

Nota-se que não há instituições brasileiras dentre as empresas detentoras das patentes identificadas neste estudo. Tal constatação aponta para uma disfunção no país, sinalizando que poucos esforços têm sido empreendidos no aproveitamento da biodiversidade para o desenvolvimento de novos medicamentos para combate à TB. Revela-se aqui uma dupla negligência no Brasil: negligencia-se o alto potencial da biodiversidade nacional e alta carga da doença no país.

Como discutido anteriormente, há um reconhecido atraso tecnológico nacional no desenvolvimento de medicamentos derivados da biodiversidade brasileira. Uma das razões apontadas para o baixo interesse pela biodiversidade são as questões relacionadas a regulamentação do acesso e da repartição de benefícios advindos dos recursos da biodiversidade (PIMENTEL *et al.*, 2015; BOLZANI, 2016; HASENCLEVER *et al.*, 2017). Assim, a construção de um ambiente regulatório capaz de harmonizar as atividades de uma extensa cadeia produtiva, desde o cultivo das plantas, o manejo sustentável, P&D, a produção, a distribuição e o uso de plantas medicinais e derivados, inclusive pelo SUS se mostra um grande desafio para o país (HASENCLEVER *et al.*, 2017).

Já a negligência com a tuberculose é mundialmente polêmica. A lista de doenças tropicais negligenciadas da OMS para as quais esforços de controle, eliminação e erradicação estão sendo intensificados não contempla a tuberculose (WHO, 2020). Após o ano 2000, com as mudanças observadas no cenário de desenvolvimento de novas drogas voltadas para doenças negligenciadas, surgiu um entendimento de que o termo “doenças negligenciadas” não se aplicaria mais para a TB dada a quantidade de projetos de desenvolvimento de novos medicamentos em andamento (COHEN, 2006). Apesar disso, uma análise recente sobre novos produtos terapêuticos que chegaram ao mercado entre 2012 e 2018, apontaram ínfima melhora no desenvolvimento e registro de novas alternativas terapêuticas na última década (FERREIRA e ANDRICOPULO, 2019). Permanece a demanda por novos tratamentos que contemplem a TB latente, regimes mais simples e curtos para tratamento da TB, incluindo a TB resistente a medicamentos (WHO, 2019c), e subsiste a negligência com a população pediátrica e com as formas extrapulmonares da doença (MANDAL *et al.*, 2017).

Dentre as 16 famílias de patentes de derivados de plantas medicinais com eficácia *in vitro* contra *M. tuberculosis* analisadas neste estudo, para 13 (81%) delas há algum tipo de proteção ou expectativa em pelo menos um território ou país. Deste elenco, 6 (seis) aguardam análise, enquanto 7 (sete) já tiveram proteção patentária concedida, indicando que os critérios de patenteabilidade foram alcançados.

Para as 3 (três) famílias restantes (19%), 2 (duas) delas caducaram e uma foi revogada, ou seja, a proteção foi encerrada por um ou mais motivos, como por exemplo, falta de novidade. Nesse sentido, os conteúdos divulgados nestes documentos de patentes podem ser explorados livremente, sem qualquer necessidade de contrapartida, em qualquer lugar do mundo.

Analisando as 16 patentes apresentadas neste estudo, 13 delas (81%) apresentam substâncias isoladas de plantas medicinais (fitofármacos), ou seja, são medicamentos obtidos da biodiversidade vegetal que diferem dos fitoterápicos por serem substâncias purificadas e isoladas, com estrutura química definida e atividade farmacológica comprovada (quadro 23).

Quadro 23. Fitofármacos promissores para o tratamento da tuberculose

Fito fármaco	Classe quím.	Patente	Embasamento científico apresentado na patente	Fontes naturais	Forma de uso da substância isolada ou mistura
Orientina	Flavonoide	CN107837259	Dados próprios <i>in vitro</i> : Determinação da concentração inibitória mínima (CIM) da orientina contra cepa H37Rv de <i>M. tuberculosis</i> (0,86 mg/ml).	<i>Cecropia pachystachya</i>	5g do orientina adicionada a 195g de dextrina produz 1000 comprimidos ou capsulas
Isovitexina	Flavonoide	CN107837255	Dados próprios <i>in vitro</i> : Determinação da CIM da orientina contra cepa H37Rv de <i>M. tuberculosis</i> (0,64 mg/ml).	<i>Cecropia pachystachya</i>	5g do isovitexina adicionada a 195g de dextrina produz 1000 comprimidos ou capsulas
Apigenina	Flavonoide	CN107865849	Dados próprios <i>In vitro</i> : Determinação da CIM da orientina contra cepa H37Rv de <i>M. tuberculosis</i> (0,74 mg/ml). Obtenção e isolamento: segundo de Mello Cruz <i>et al.</i> 2003.	<i>Cecropia pachystachya</i>	5g do apigenina adicionada a 195g de dextrina produz 1000 comprimidos ou capsulas
Rhamnetina e Isohamnetina	Flavonoide	KR101833011	Dados próprios <i>in vitro</i> : Determinação da CIM contra cepas H37Rv (MDR 20 mg/ml e XDR 100 mg/ml) para rhamnetina e 100 mg/ml para ambas as estirpes para isorhamnetina . Ensaio com células MRC-5 estimuladas ou não com TNF-g mostraram que rhamnetina e isorhamnetina foram capazes de reduzir a secreção de citocinas inflamatórias TNF-a, IL-1 beta, IL-6, IL-12 e MMP-1. Rhamnetina levou a redução da fosforilação de p38 MAPK ou ERK em 48,5% e 46,1%, respectivamente.	<i>Syzygium aromaticum</i> <i>Coriandrum sativum</i>	Qualquer composição alimentar ou farmacêutica que contenha rhamnetina a uma concentração entre 0,1 mg/mL e 1000 mg/mL.

(Continuação na próxima página)

Quadro 23. Fitofármacos promissores para o tratamento da tuberculose (continuação)

Fito fármaco	Classe quím.	Patente	Embasamento científico apresentado na patente	Fontes naturais	Forma de uso da substância isolada ou mistura
Isorhamnetina	Flavonoide	KR101761155	Dados próprios <i>in vitro</i> : Ensaios com células MRC-5 estimuladas ou não com TNF-g mostraram que a isorhamnetina foi capaz de suprimir a expressão das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α , MMP-1 e β -actina e a redução da fosforilação de p38 MAPK ou ERK. Dados <i>in vivo</i> : Ensaios em modelos de inflamação pulmonar induzida por LPS em camundongos mostra o efeito da isorhamnetina na inibição da IL-6, IL-12	<i>Syzygium aromaticum</i> <i>Coriandrum sativum</i>	Cápsulas, comprimidos, preparações injetáveis, soluções ou em misturas com alimentos em doses variáveis de 0,01 a 500 mg/dia uma vez ou várias vezes ao dia.
3-desoxi-sappanchalcona	Flavonoide	KR101756353	Resultados próprios demonstraram a atividade antituberculina superior à de antibióticos conhecidos como a rifampicina e isoniazida. Determinação da CIM contra cepas H-37Ra (12,5 a 25 mg/ml), H-37Rv (12,5-25 mg/ml), MDR (25-50 mg/ml), XDR (12,5-25 mg/ml) de <i>M. tuberculosis</i> .	<i>Caesalpinia sappan</i> L. <i>Ganoderma lucidum</i>	Cápsulas, comprimidos ou outras formas farmacêuticas contendo de 10 a 30% da substância ativa.
Collina	Cumarina	KR101833048	Resultados próprios demonstraram a atividade antituberculina superior à de antibióticos conhecidos como a rifampicina e isoniazida. Determinação da CIM contra cepas H-37Ra (6,25-12,5 mg/ml), H-37Rv (6,25-12,5 mg/ml), MDR (6,25-12,5 mg/ml), XDR (6,25-12,5 mg/ml) de <i>M. tuberculosis</i> .	<i>Zanthoxylum schinifolium</i> <i>Anguilla japonica</i>	Cápsulas, comprimidos ou outras formas farmacêuticas contendo de 10 a 30% da substância ativa.
Foveospirolideo	Derivado fenólico	CN105287501	Determinação da CIM contra cepas H-37Rv (2,5 mg/ml) e MDR (0,6 mg/ml) de <i>M. tuberculosis</i> .	<i>Ficus foveolata</i>	A mistura de 20g de Foveospirolideo com 180g amido, produz 1000 capsulas ou comprimidos.
Vulgarisina A	Terpenoide	CN105496998	Determinação da CIM contra cepas H-37Rv (0,86 mg/ml) e MDR (0,5 mg/ml) de <i>M. tuberculosis</i> .	<i>Prunella vulgaris</i>	5g de Vulgarisina A adicionada a 195g de dextrina produz 1000 comprimidos ou capsulas.

(Continuação na próxima página)

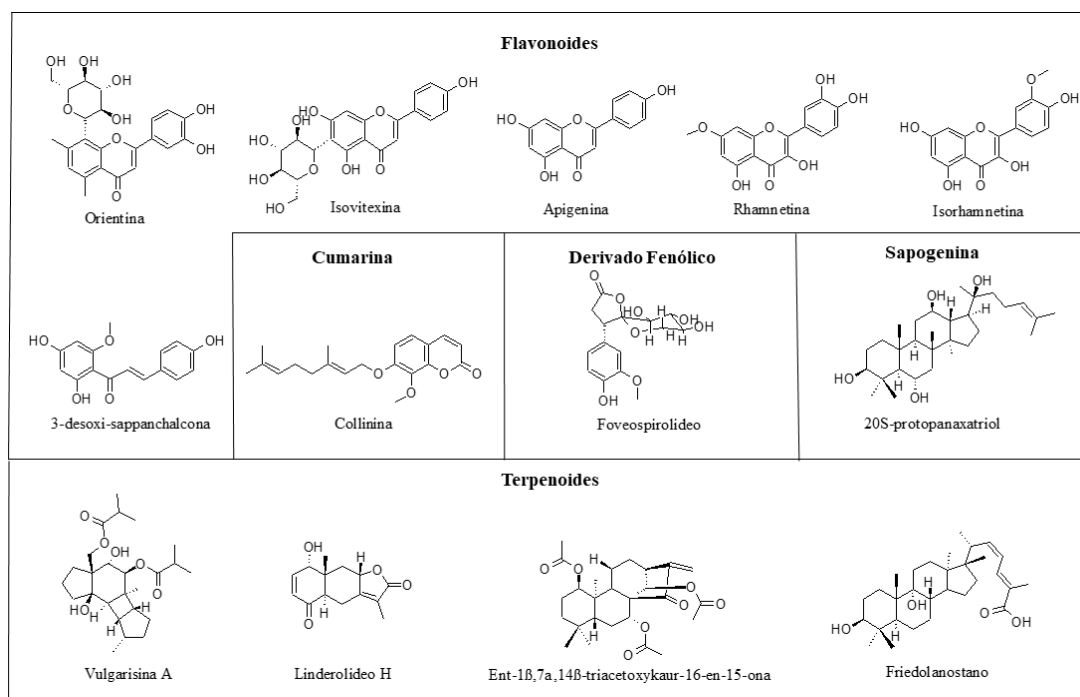
Quadro 23. Fitofármacos promissores para o tratamento da tuberculose (continuação)

Fito fármaco	Classe quím.	Patente	Embasamento científico apresentado na patente	Fontes naturais	Forma de uso da substância isolada ou mistura
Linderolideo H	Terpenoide	CN106265635	Determinação da CIM contra cepas H-37Rv (0,79 mg/ml) e TB MDR (0,6 mg/ml) de <i>M. tuberculosis</i> .	<i>Lindera strychnifolia</i>	20g de liderolideo H adicionados de 180g de adjuvante produzem 1000 capsulas ou comprimidos.
<i>Ent-1β, 7α, 14β-triacetoxykaur-16-en-15-one</i> e outros 18 diterpenos	Terpenoide	KR101731800	Dos 19 terpenoides testados, ent-1 β , 7 α , 14 β -triacetoxykaur-16-en-15-one apresentou atividade 16 vezes superior à isoniazida contra TB MDR e 32 vezes superior à isoniazida e rifampicina TB XDR. Para esta substância foram determinadas as seguintes CIM's: H-37Ra (0,156 mg/ml), H-37Rv (1,56 – 3,125 mg/ml), TB MDR (1,56 – 3,125 mg/ml) e TB XDR (3,125-6,25 mg/ml) de <i>M. tuberculosis</i> .	<i>Croton tonkinensis</i>	Cápsulas, comprimidos ou outras formas farmacêuticas contendo de 10 a 30% da substância ativa.
Friedolanostano	Terpenoide	CN106491616	Determinação da CIM contra cepas H-37Rv (0,83 mg/ml) e TB MDR (0,61 mg/ml) de <i>M. tuberculosis</i>	<i>Garcinia Hombroniana</i>	5g do friedolanostano adicionada a 195g de dextrina produz 1000 comprimidos ou cápsulas.
20S-protopanaxatriol	Sapogenina	KR101665251	Determinação da CIM contra cepas H-37Rv e H-37Ra (12,5 - 25 mg/ml), TB MDR e TB XDR (25-50 mg/ml) de <i>M. tuberculosis</i> .	<i>Panax ginseng</i>	Cápsulas, comprimidos ou outras formas farmacêuticas contendo de 10 a 30% da substância ativa.

Fonte: Elaboração dos próprios autores, a partir de *Orbit Intelligence*.

Os fitofármacos identificados (quadro 23) pertencem às seguintes classes de metabólitos secundários: flavonoides (6), cumarina (1), derivado fenólico (1), terpenóides (4) e sapogenina (1), conforme apresentado na figura 36.

Figura 36. Estruturas químicas dos 13 fitofármacos com atividade contra *M. tuberculosis* encontrados nos documentos de patentes identificados



Fonte: Elaboração própria.

A maior parte dos fitofármacos identificados neste estudo pertencem ao vasto grupo dos flavonóides. Estes caracterizam-se por apresentar um esqueleto polifenólico constituído de 15 átomos de carbono e encontram-se amplamente distribuídos na natureza, exibindo um amplo espectro de atividades farmacológicas, inclusive contra *M. tuberculosis* (SASIKUMAR *et al.*, 2018). Esta classe de metabólitos vegetais é tão ampla, que se subdivide de acordo com suas variações estruturais em flavonas, flavonóis, isoflavonas, dihidroisoflavonas, flavan-3-óis (catequinas), auronas, flavanonas, flavanonóis, chalconas, proantocianidinas e biflavonóides (SIMÕES *et al.*, 2010).

Entre os seis flavonoides identificados como candidatos a fitofármacos para o tratamento da tuberculose, três pertencem a subclasse das flavonas: orientina, isovitexina e apigenina, sendo as duas primeiras flavonas glicosiladas e a última apresentando-se sob a forma aglicona.

Flanonóides da subclasse dos flavonóis, como rhamnetina e isorhamnetina, também tem sido relacionado à atividade anti-*M. tuberculosis*. Kaempferol, quercetina e miricetina demonstraram capacidade de inibir em 68,29%, 74,48% e 84,50%, respectivamente, o crescimento do microrganismo (ZHENG *et al.*, 2014).

As micobactérias em geral são cercadas por um envelope celular de membrana dupla que os torna intrinsecamente resistentes a muitos antibióticos (XU *et al.*, 2017). A maioria dos medicamentos usados clinicamente para tratar TB têm como alvo a síntese macromolecular (LIBARDO, BOSHOFF & BARRY, 2018). Flavonóides agem como potentes inibidores de enzimas biocatalisadoras envolvidas na síntese da parede celular de *M. tuberculosis* (VILLAUME *et al.*, 2017).

Outros alvos de ação dos flavonoides, incluem a ligação com a proteína quinase G em *M. tuberculosis* “MtPknG” (QASAYMEH *et al.*, 2019) e a ligação com a subunidade B da DNA girase da *M. tuberculosis* (SURIYANARAYANAN *et al.*, 2013), mesmo alvo das fluoroquinolonas recomendadas nos esquemas terapêuticos para o tratamento da TB resistente à rifampicina (AUBRY *et al.*, 2004), ambos são alvos promissores na terapia antituberculosa (SASIKUMAR *et al.*, 2018).

Na área de P&D de novos medicamentos, também têm sido objeto de estudo o desenho, a síntese e a descoberta de novos derivados das chalconas com atividade contra TB. As chalconas são intermediários essenciais na biossíntese de flavonóides e derivados da chalcona se mostraram potentes contra cepas de *M. tuberculosis* resistentes à rifampicina e à isoniazida (GOMES *et al.*, 2017).

Derivados da cumarina também são compostos fenólicos relevantes na química medicinal no processo de descoberta de novos agentes antituberculose. Uma revisão recente explorou especificamente compostos fenólicos e identificou 112 produtos isolados de várias fontes vegetais com atividade contra micobactérias, reforçando a relevância desta classe de produtos como um reservatório natural singular de novos compostos quimicamente diversos que podem vir a agregar no combate à TB (MAZLUN *et al.*, 2019).

Os terpenos, de igual forma, são reconhecidos por suas propriedades antimicrobianas. Terpenos naturais, isolados ou em combinação, podem alterar a parede celular da micobactéria e já demonstraram agir sinergicamente quando co-administrados com tuberculostáticos tradicionais (SIENIAWSKA *et al.*, 2017; SIENIAWSKA *et al.*, 2018).

A elucidação das diferentes propriedades terapêuticas de agliconas obtidas de saponinas também tem sido alvo de estudos recentes (LIU *et al.*, 2018), inclusive a aglicona protopanaxatriol, identificada neste estudo (LEE *et al.*, 2015).

Outras revisões disponíveis na literatura reafirmam a relevância desses grupos de fitoquímicos, extraídos de diferentes espécies de plantas, enfatizando seu potencial contra as micobactérias, inclusive *M. tuberculosis* (GARCIA *et al.*, 2012; SANTHOSH e SURIYANARAYANAN, 2014).

Além dos 13 (81%) fitofármacos ativos contra *M. tuberculosis* mostrados no quadro 23, foram identificados ainda 3 (19%) misturas de substâncias derivadas de plantas medicinais, fitocomplexos, que merecem destaque. Foram eles: uma preparação da medicina tradicional chinesa (CN104689129), um extrato de milho (*Zea mays* L.) (RU2657423) e um extrato de *Bletilla striata* (CN106963881).

O tratamento da TB através de infusões, macerações, tinturas e decocções de partes de plantas medicinais é realizado há séculos em diferentes sistemas tradicionais de medicina no mundo, incluindo o chinês, o africano e o indiano ou Ayurveda (SHARIFI-RAD *et al.*, 2017). De forma semelhante, extrato da casca de *Zea mays* e a *Bletilla striata* também possuem propriedades terapêuticas (HE *et al.*, 2017; OKOKON *et al.*, 2017).

De fato, é conhecido que muitos extratos, de diferentes espécies de vegetais, utilizados para TB exibem atividades antimicobacterianas significativas *in vitro* (GAUTAM *et al.*, 2007). Contudo, embora utilizados muitas vezes com considerável eficácia, as doses terapêuticas e seguras ainda devem ser estabelecidas para a maioria das formulações (SHARIFI-RAD *et al.*, 2017).

Para todos os derivados de plantas medicinais identificados neste estudo, foi estabelecida a CIM para verificação da suscetibilidade do microrganismo aos novos produtos desenvolvidos. A CIM é a menor concentração do antimicrobiano capaz de inibir o desenvolvimento do microrganismo. Todavia, a ausência de padronização entre os métodos utilizados para a avaliação do potencial antituberculoso das substâncias dificulta a comparação dos resultados, não sendo possível eleger um produto mais eficaz entre eles. Ainda assim, considerando que patentes em geral tendem a disponibilizar o mínimo de dados experimentais possível, a existência de resultados que contemplam evidência de eficácia para cepas de TB resistentes torna a informação dessas patentes muito atrativa.

Ressalta-se que dentre os 16 produtos derivados da biodiversidade apresentados neste trabalho, fitofármacos ou fitocomplexos ativos naturais, duas patentes (KR101761155 e CN104689129) continham em sua patente evidências de eficácia *in vivo* (camundongos).

Destaca-se ainda que uma das patentes (KR101761155) propõe um mecanismo de ação embasada nos resultados apresentados para a atividade descrita do fitofármaco isorhamnetina.

Diante do potencial exposto, esforços devem se voltar para identificação do mecanismo de ação das substâncias ativas, do potencial terapêutico de cada uma e da eficácia e segurança *in vivo* dos novos produtos desenvolvidos.

6.3. CONCLUSÃO PARCIAL

Este capítulo apresentou as novas tecnologias recém-patenteadas no mundo para TB resistente.

Foram observados dois cenários patentários diferentes para os novos produtos que estão sendo desenvolvidos para doenças negligenciadas.

Em uma busca abrangente, utilizando patentes como fonte de informação, foram identificadas 41 novas tecnologias desenvolvidas para o tratamento da TB, com evidências experimentais de eficácia *in vitro* especificamente para a *M. tuberculosis*, incluindo cepas resistentes, e ensaios *in vivo*.

Para a maior parte das patentes identificadas, há algum tipo de proteção ou expectativa em pelo menos um território ou país onde estas foram depositadas. A proteção a essas patentes foi requerida principalmente na China, União Europeia, EUA, Brasil, Rússia e Índia, todos países com mercados promissores, com licenciadores em potencial e sólida regulamentação em propriedade intelectual.

As instituições responsáveis pelo patenteamento das novas tecnologias de TB são universidades, empresas privadas e instituições de pesquisa localizadas na China, EUA, Rússia, Europa e Brasil. A maioria das patentes foi internacionalizada, reforçando a relevância das novas tecnologias identificadas.

As novas tecnologias envolvem principalmente produtos de síntese química, principalmente heterociclos, em maior parte nitrogenados.

Já em uma busca direcionada para derivados de plantas medicinais, foi observado um segundo cenário. Utilizando patentes como fonte de informação, foi possível identificar 16 produtos derivados de plantas medicinais, desenvolvidos para o tratamento da TB, com evidências experimentais de eficácia *in vitro* especificamente para a *M. tuberculosis*, incluindo cepas resistentes, contendo em sua composição um ou mais derivados de plantas medicinais.

A proteção patentária dos produtos naturais identificados está restrita apenas aos três países detentores dos novos produtos: China, República da Coreia e Rússia. Entre as possíveis causas para a proteção somente nos países sede das instituições, estão a ausência de poder de compra, desinteresse político e a fragilidade jurídica no âmbito da propriedade intelectual de muitos países, bem como a regulamentação de acesso ao patrimônio genético de cada país e a variabilidade das condições ambientais de cada região do mundo.

Nenhum dos novos produtos desenvolvidos para TB está protegido no Brasil e não há nenhuma instituição brasileira entre as empresas detentoras das patentes identificadas. A

ausência de proteção no país confere a vantagem de poder explorar o conhecimento desses documentos livremente no país. Mas a ausência de patentes desenvolvidas por empresas nacionais, sinaliza que a nação tem negligenciado o alto potencial da biodiversidade nacional, como também a alta carga de TB no país.

A maior parte dos derivados de plantas medicinais identificados são substâncias isoladas, principalmente flavonoides e terpenos, extraídos de diferentes espécies de plantas, caracterizando-se desta forma como fitofármacos. Também foram identificadas tecnologias constituídas de misturas de substâncias, chamados fitocomplexos, que assim como os fitofármacos, também apresentaram potencial para compor um novo arsenal terapêutico no combate a TB, incluindo contra a forma resistente da doença.

Ainda que exista a possibilidade de nenhuma das novas tecnologias identificadas neste estudo se tornarem de fato um medicamento comprovadamente eficaz e seguro para TB, ressaltamos que investimentos em P&D geram desenvolvimento das capacidades tecnológicas e aumenta a possibilidade de descoberta de novos fármacos no futuro. Assim, entendemos que a valorização das patentes como fonte de informação pode acelerar o processo de descoberta de novos medicamentos, inclusive na luta contra à TB e TB resistente.

7. DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS: DESAFIOS E OPORTUNIDADES PARA O SUS.

O presente capítulo apresenta uma reflexão acerca dos desafios e oportunidades que se apresentam para o SUS, no tocante a saúde pública, diante dos resultados obtidos na presente pesquisa.

A negligência com as doenças relacionadas à pobreza é histórica. Como apresentado nos capítulos anteriores, as doenças negligenciadas podem se apresentar variavelmente como grande fardo local em algumas regiões do mundo, contudo, individualmente, nenhuma delas é representativa globalmente em termos de mortalidade ou *DALYs* (WHO, 2019d).

No Brasil, por meio de ações de vigilância, controle e tratamento, o SUS vem vencendo a luta contra algumas doenças negligenciadas como a oncocercose, a filariose linfática e o tracoma. Em comum, todas possuem tratamento seguro e eficaz preconizado: a oncocercose pode ser tratada com a administração de ivermectina em dose única, semestralmente, para todas as pessoas que transitam ou habitam em uma área endêmica (BRASIL, 2022j); a filariose linfática, com um esquema padrão de dietilcarbamazina por via oral, por 12 dias; e por meio de um tratamento com azitromicina oral, em dose única, é possível curar a infecção e interromper a cadeia de transmissão das formas ativas do tracoma (BRASIL, 2019c).

Todavia, outras doenças negligenciadas cujos medicamentos disponíveis têm uso limitado, como doença de Chagas ou leishmaniose por exemplo, persistem afligindo a população brasileira e permanecem carentes de uma resposta. E, enquanto as empresas farmacêuticas permanecem canalizando seus esforços e investimentos em inovações voltadas para doenças de países de alta renda, vislumbrando potencial acesso a um mercado lucrativo para seus novos tratamentos, os países em desenvolvimento afligidos devem ser capazes de responder com pesquisa contra essas doenças (VASCONCELLOS, FONSECA e MOREL, 2018).

A incapacidade de desenvolver soluções inovadoras para as necessidades sanitárias nacionais e a dependência externa é apontada como uma das razões para persistência das doenças da pobreza, tornando imperativo o fortalecimento da capacidade de pesquisa em saúde no Brasil, sobretudo quando se trata do desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas. Definição de prioridades para direcionamento da pesquisa, aumento substancial do financiamento, estabilidade política com manutenção dos compromissos a longo prazo, ambiente regulatório favorável, desenvolvimento de recursos humanos e das capacidades

tecnológicas e criação de redes colaborativas são parte do esforço necessário (ESSENCE, 2014; WHO, 2017b; SURUR *et al.*, 2020; ADEGNKA *et al.*, 2021).

A definição das prioridades em pesquisa no SUS deve considerar a epidemiologia e as intervenções que precisam ser desenvolvidas, melhoradas ou tornadas mais acessíveis aos pacientes, através de métodos sistemáticos. Conforme descrito anteriormente, não há uma lista única e unânime de doenças negligenciadas, mas sim diferentes listas que variam conforme o perfil da organização, instituição ou governo responsável pela sua elaboração. Além de listas globais ou internacionais, a exemplo das doenças negligenciadas definidas pela OMS (figura 1), cada governo deve estabelecer suas próprias prioridades, que podem variar ao longo do tempo e devem ser a base para uma discussão sobre a alocação mais apropriada de recursos (FURUSE, 2019).

No Brasil, nas últimas duas décadas, as doenças negligenciadas receberam uma atenção relativamente maior pelas autoridades em saúde. O estabelecimento de uma agenda começou em 2003 por iniciativa do Ministério da Saúde em conjunto com o Ministério da Ciência e Tecnologia, que lançaram em 2005 um programa de pesquisa, desenvolvimento e inovação em doenças negligenciadas que incluía 6 (seis) doenças que afetavam desproporcionalmente as populações pobres e marginalizadas no Brasil: dengue, doença de Chagas, leishmanioses, hanseníase, malária e tuberculose. Em 2008, em uma segunda edição do programa, foi adicionada esquistossomose na lista das doenças prioritárias para o país (GUIMARÃES *et al.*, 2006; MOREL *et al.*, 2009).

Em 2012 o Ministério da Saúde lançou um Plano de ação integrado de ações estratégicas para 2011-2015, voltado para eliminação de um conjunto de doenças negligenciadas responsáveis por importante morbidade e mortalidade no país, que afetavam principalmente parte da população brasileira que vivia em precárias condições de vida e, cujos resultados dos programas nacionais de controle foram considerados insuficientes para resolução dos problemas de saúde da população. Foram selecionadas: hanseníase, esquistossomose, filariose linfática, geohelmintíases, oncocercose e tracoma (BRASIL, 2012c).

Posteriormente, o Ministério da Saúde publicou o “Saúde Brasil 2017: Uma análise da situação de saúde e os desafios para o alcance dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável” listando 9 doenças negligenciadas: doença de Chagas, esquistossomose mansoni, hanseníase, filariose linfática, leishmaniose tegumentar, leishmaniose visceral, oncocercose, raiva humana, tracoma (BRASIL, 2018b). Comparando com as listas anteriores, foi incluída raiva humana e excluídas as geohelmintíases dengue, malária e tuberculose.

As doenças negligenciadas inseridas na agenda de prioridade de Pesquisas do Ministério da Saúde entre 2005 e 2017 são mostradas no quadro 24.

Quadro 24. Doenças negligenciadas definidas pelo Ministério da Saúde como prioritárias para pesquisa nas últimas duas décadas no Brasil

2005	2008	2012	2017
Dengue	Dengue	Esquistossomose	Doença de Chagas
Doença de Chagas	Doença de Chagas	Filariose linfática	Esquistossomose
Hanseníase	Esquistossomose	Geohelmintíases	Filariose linfática
Leishmanioses	Hanseníase	Hanseníase	Hanseníase
Malária	Leishmanioses	Oncocercose	Leishmanioses
Tuberculose	Malária	Tracoma	Oncocercose
	Tuberculose		Raiva humana
			Tracoma

Fonte: Elaboração própria.

Apesar das iniciativas do Ministério da Saúde na definição das doenças negligenciadas prioritárias para o SUS com inserção na agenda de pesquisa nacional, um estudo recente revelou falta de correlação entre a produção científica produzida no país, o financiamento e a carga de doenças para doenças negligenciadas prioritárias no Brasil (FONSECA; ALBUQUERQUE; ZICKER, 2020). A análise bibliométrica da produção científica brasileira apresentada no quarto capítulo desta tese, evidencia a distribuição heterogênea dos esforços em pesquisa do país, com concentração acentuada das publicações em apenas três doenças: leishmaniose, doença de Chagas e dengue. Estratégias futuras de pesquisa e de financiamento devem contemplar estímulos para promoção de maior produção científica com alinhamento entre alocação dos esforços e carga das doenças negligenciadas prioritárias para o SUS.

O financiamento da pesquisa é um outro grande desafio para o SUS. Mesmo diante de um cenário de austeridade fiscal e desinteresse político, agravado pela crise econômica decorrente da pandemia da covid-19, deve haver recursos para o financiamento da pesquisa de novos medicamentos em volume suficiente para abranger desde a pesquisa básica, permeando os estudos de descoberta e desenvolvimento pré-clínico, até os estudos de desenvolvimento clínico.

Como descrito anteriormente, o setor público tem sido a fonte mais significativa de financiamento em P&D para doenças negligenciadas nos últimos anos. Arbitrariamente, o financiamento público brasileiro em pesquisa tem sido gradativamente reduzido,

provavelmente em decorrência da instabilidade econômica e política do país (ZICKER, CUERVO e SALICRUP, 2018; ZICKER; 2019).

Após anos em queda, o plano anual de investimentos do FNDCT para destinação de financiamentos da CT&I, até o fim de 2022, prevê um valor bem acima dos que foram alocados para o setor nos últimos anos. Contudo, sua partilha foi criticada por lideranças científicas e acadêmicas devido a maior parte dos recursos ter sido reservada para empresas privadas, restando uma fração menor para as universidades e institutos de pesquisa, que são os principais responsáveis pela produção científica nacional (ESCOBAR, 2022), principalmente na área de doenças negligenciadas.

Construir um ambiente regulatório favorável à inovação no país também é um desafio a ser superado. Uma política de CT&I, apoiada por regulamentações específicas, que inclua incentivos e mecanismos de financiamento alternativos, são elementares no estímulo à PD&I em saúde para propiciar melhorias de infraestrutura, capacitação de recursos humanos, transferências de tecnologias, parcerias público-privada, sempre de forma direcionada para as prioridades de saúde da população brasileira (YAMEY *et al.*, 2018; ZICKER; 2019).

As políticas de estímulo à pesquisa devem contemplar o uso sustentável do potencial de inovação da biodiversidade nacional. A biodiversidade brasileira, incluída entre as maiores do planeta, ainda é pouco explorada, apesar da sua capacidade de contribuir social e economicamente para o país.

É relevante destacar que o estímulo à PD&I no país, mediante políticas de Estado e investimentos, deve buscar o equilíbrio entre a inovação e a propriedade intelectual, a fim de assegurar que os benefícios da inovação cheguem de fato aos que deles necessitam.

Embora o Brasil se destaque entre os países da América latina, no ano de 2020 ocupou a posição de 26º país no *ranking* da atividade total de arquivamento de patentes, sendo a maior parte dos depósitos no país realizados por não residentes (WIPO, 2021). Conforme apresentado no capítulo anterior, um número muito pequeno de pedidos de patentes de instituições brasileiras foi observado na análise de novas tecnologias em desenvolvimento para TB resistente, sugerindo que o Brasil não tem empregado esforços necessários para promover P&D voltados para o desenvolvimento de produtos ou processos inovadores para suas demandas sanitárias. Os esforços, no contexto da presente análise, não se referem somente a investimentos financeiros, mas também outras ações de engajamento nos polos de pesquisa para desenvolvimento de uma cultura de proteção pelo sistema de patentes, ações de cooperação para desenvolvimento de redes de inovação aberta, ações para fortalecimento dos núcleos de

inovação tecnológica, ações de gerenciamento de projetos de forma a mitigar fatores interferentes como obstáculos regulatórios ou infrações de patentes, entre outras.

Outro gargalo importante no desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas é a pesquisa clínica. Embora os resultados apresentados nos capítulos anteriores evidenciem crescente produção científica na área, com participação importante de instituições públicas brasileiras, foi visto que a maior parte dos produtos em desenvolvimento está concentrada nas fases iniciais da pesquisa. Além da limitação de investimentos, a ausência de infraestrutura necessária para realização dos ensaios clínicos em países da América latina, incluindo o Brasil, tem sido considerada uma barreira para a pesquisa clínica na região, por se tratar da etapa que envolve maior desafio tecnológico durante o desenvolvimento de um novo medicamento.

A promoção de ensaios clínicos no país, contemplando o desenvolvimento de infraestrutura e de recursos humanos especializados, é considerada uma oportunidade para elevar os padrões de pesquisa e atrair investimentos (SURUR et al., 2020). Em 2018 o Ministério da saúde instituiu o “Plano de Ação de Pesquisa Clínica no Brasil” a ser coordenado, implementado, monitorado e avaliado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DECIT/SCTIE/MS). Com a implementação do plano, espera-se aumentar a capacidade do país em desenvolver e atrair ensaios clínicos (BRASIL, 2018f).

E não restrito ao fortalecimento da capacidade de pesquisa em saúde no Brasil, cabe discutir a urgência de desenvolvimento de uma base produtiva para garantia da assistência à saúde aos portadores de doenças negligenciadas no SUS.

Conforme descrito no quinto capítulo desta tese, onde foi realizada uma análise do tratamento farmacológico disponível para TB sensível no Brasil, há uma dependência externa para garantia da disponibilidade dos medicamentos preconizados para TB, deixando o SUS em uma situação de vulnerabilidade, em termos da dependência comercial e tecnológica. Não se limitando a algumas apresentações farmacêuticas que não são fabricadas no país, convivemos com uma dependência externa de IFAs para produção dos medicamentos fabricados no Brasil. No caso especificamente estudado da Tb sensível, o país encontra-se 100% dependente externo de insumo para fabricação dos medicamentos do esquema básico.

A dependência comercial e tecnológica brasileira tem mantido o SUS constantemente exposto a risco de desabastecimento de medicamentos essenciais. Além do caso descrito da TB sensível, outro exemplo de um tratamento para doença negligenciada recentemente ameaçada de desabastecimento no SUS, foi a ruptura de fornecimento de medicamentos para

toxoplasmose congênita. Além de haver um único fabricante nacional do medicamento de primeira escolha, sulfadiazina, o Brasil não produz o IFA. Em razão da pandemia pelo coronavírus, no entanto, o único produtor nacional apresentou atraso na fabricação dos medicamentos por consequência das dificuldades na negociação de preço e na obtenção do IFA e sua respectiva importação, deixando serviços de saúde impotentes e as gestantes em situação dramática (NETO, NUNES e VILLAR, 2021).

Por fim, adicionalmente a todos os desafios citados, há ainda de mencionar as adversidades impostas pela pandemia da covid-19. Além do medo, sofrimento e morte, esta causou grande impacto econômico em todo mundo, levando mais de 100 milhões de pessoas à extrema pobreza, agravando a capacidade das nações em controlar ou eliminar as doenças negligenciadas mais prevalentes (HOTEZ, FENWICK e MOLYNEUX, 2021). Em decorrência dos desvios de recursos financeiros e humanos, que foram necessários para o enfrentamento da covid-19, existe uma preocupação de que os progressos alcançados no enfrentamento das doenças negligenciadas nos últimos anos tenham sido revertidos (EHRENBERG *et al.*, 2020).

Na prestação de serviços essenciais de saúde, as intervenções voltadas para as doenças negligenciadas estão entre as mais severamente afetadas pela pandemia. Interrupções dos serviços ocorreram em 44% dos países, principalmente em países de renda média e baixa, onde os serviços de saúde já enfrentam vários desafios. Houve interrupções de intervenções voltadas para a comunidade como o tratamento em massa/quimioterapia preventiva, busca ativa de casos, controle de vetores, campanhas de conscientização e educação em saúde, e apoio ao autocuidado, reabilitação e serviços psicossociais. Foi observado atrasos no diagnóstico, tratamento e cuidados. Atividades de monitoramento e avaliação, incluindo vigilância de rotina e pesquisas populacionais foram descontinuadas. Ocorreram atrasos na fabricação, transporte e entrega de medicamentos e outros produtos de saúde para países endêmicos e na sua distribuição dentro dos países. Adicionalmente, recursos financeiros foram desviados e profissionais atuantes na área foram realocados para apoiar a resposta à covid-19. As consequências das interrupções para a saúde pública incluem aumento (projetado) da carga dessas doenças, tanto em termos de mortalidade, quanto de morbidade, atrasos no cumprimento das metas de saúde pública estabelecidas para as doenças negligenciadas mais relevantes, incluindo eliminação da transmissão e erradicação de algumas delas, além da redução da coleta, análise e uso de dados epidemiológicos para fins de planejamento (WHO, 2021c).

Um estudo usando modelagem matemática estima que os danos causados por essas interrupções irão variar para cada doença. Doenças que são enfrentadas com administração de medicamentos em massa, como esquistossomose, helmintíases transmitidas pelo solo,

oncocercose, filariose linfática e tracoma provavelmente ressurgirão mais rapidamente. As taxas de ressurgimento de cada uma dependerão da taxa em que ocorrem novas infecções, que é impulsionada pela história natural de cada doença e pelas condições locais de transmissão. Já para as doenças negligenciadas para as quais a intensificação de testes para descoberta de novos casos é a principal estratégia de controle, como a leishmaniose e a tripanossomíase humana africana, as taxas de ressurgimento são mais difíceis de estimar. É esperado que as interrupções decorrentes da pandemia levem à detecção de menos casos, enquanto a taxa de novas infecções aumente. Onde isso acontecer, as detecções de surtos podem ser atrasadas, representando um desafio adicional para as respostas do sistema de saúde (TOOR *et al.*, 201).

Apesar dos desafios, o contexto pós pandêmico somado aos recursos limitados nos sistemas de saúde, tem sido visto como uma oportunidade de implementação de novas estratégias de recuperação para garantir que os programas de enfrentamento às doenças negligenciadas avancem por meio da inovação (EHRENBERG *et al.*, 2020; BROOKER *et al.*, 2021).

Considerando que o cenário dos doadores e as agendas de desenvolvimento em saúde são altamente dinâmicos, à medida que a pandemia da covid-19 é contida, oportunidades econômicas surgirão como consequência do controle da pandemia. Neste momento, identificar os novos fluxos de financiamento que estão surgindo, pode aumentar as chances de acessar grandes recursos que estarão disponíveis como parte das agendas de desenvolvimento econômico e prioridades de saúde pública impulsionadas pela pandemia, e garantir que os novos fluxos de financiamento sejam direcionados para as doenças negligenciadas (EHRENBERG *et al.*, 2020).

Além disso, com a pandemia houve uma concentração de esforços para ampliação das atividades de CT&I voltadas para o enfrentamento da covid-19, contribuindo para a incorporação das novas plataformas tecnológicas associadas à chamada Indústria 4.0 nas atividades de P&D no campo da saúde (VARGAS, ALVES e MREJEN, 2021). Outra oportunidade, portanto, que se apresenta em decorrência da pandemia, é a possibilidade de introduzir as novas abordagens tecnológicas na descoberta de novos medicamentos para as doenças negligenciadas.

8. CONCLUSÃO FINAL

Doenças negligenciadas são doenças infecciosas fortemente ligadas à pobreza e que afetam desproporcionalmente as populações vulneráveis, perpetuando a pobreza das populações atingidas. Presentes no mundo todo, as doenças negligenciadas persistem como maior fardo na África e no Sudeste asiático.

Não resumidas a um “problema de saúde”, impõem grandes desafios de desenvolvimento para as nações. Além de ações macroestruturais envolvendo a redução da pobreza, o saneamento básico e a educação, o fortalecimento da base produtiva, da capacidade tecnológica e do sistema de inovação dos países afetados são componentes estruturais na luta contra as doenças negligenciadas.

O enfrentamento a essas doenças envolve questões geográficas, ambientais, econômicas e sociais, porém a falta de medicamentos seguros, eficazes e acessíveis é um fator limitante para melhoria do controle da doença e alcance da eliminação.

O desenvolvimento de um novo medicamento é um processo demorado, caro e incerto. A inovação em medicamentos é resultado da soma de processos de conhecimento e aprendizagem complexos e interativos, articulados entre diversos atores no âmbito do Sistema Nacional de Inovação em Saúde. O Estado tem papel relevante na construção de um ambiente favorável a inovação promovendo relações entre universidades, empresas públicas, privadas e outras partes interessadas, partilhando riscos econômicos, regulatórios e científicos, de forma alinhada às necessidades de saúde da população brasileira.

Buscando superar a lacuna persistente de inovação em medicamentos para as doenças negligenciadas, diversas soluções vêm sendo consideradas. Muitas estratégias contemplando ferramentas computacionais têm ajudado os pesquisadores na identificação de novos candidatos. O reposicionamento ou redirecionamento de medicamentos também tem sido uma abordagem utilizada a fim de economizar tempo e custos com a pesquisa. Mecanismos conhecidos como “*push*”, que buscam reduzir o custo de P&D para os desenvolvedores, e “*pull*”, que buscam aumentar a atratividade do mercado também têm sido considerados para promoção do desenvolvimento de novos medicamentos no campo das doenças negligenciadas. Outras estratégias contemplam a criação de um tratado internacional vinculativo focado na mobilização de recursos globais, a implantação de um modelo de código aberto para a colaboração e compartilhamento de recursos entre instituições acadêmicas e empresas farmacêuticas, e o estímulo ao estabelecimento das parcerias público-privadas para o desenvolvimento de novos produtos.

A fim de conhecer o estágio atual da pesquisa voltada para descoberta de novos medicamentos para doenças negligenciadas no Brasil e no mundo, os principais atores institucionais atualmente envolvidos na P&D de novas terapias para doenças negligenciadas e refletir sobre as soluções para avançarmos como país no desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas, o atual panorama de desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de doenças negligenciadas, com ênfase na tuberculose, foi analisado. Por exigirem amplos esforços em pesquisa, os resultados obtidos são relevantes para tomada de decisão, incluindo a definição de prioridades e direcionamento para melhor gestão dos recursos, investimentos e parcerias voltadas ao enfrentamento dessas doenças.

Os atuais esforços em pesquisa, traduzidos em publicações científicas, foram identificados e analisados neste estudo. Por meio de análises bibliométricas foi possível observar um aumento na geração de conhecimento no campo de descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de doenças negligenciadas nas últimas décadas, inclusive de derivados de plantas medicinais.

Países em desenvolvimento com alta carga de doenças negligenciadas como Brasil, Índia e China têm contribuído com a produção científica global sobre a temática, mas países desenvolvidos como EUA, Reino Unido, Alemanha e França também possuem papel expressivo na produção do conhecimento nesta área, sendo grandes financiadores globais de P&D em doenças negligenciadas.

A maior parte das pesquisas são desenvolvidas por instituições de pesquisa e universidades públicas, com financiamento de agências governamentais. Os dados evidenciam a proeminência de instituições públicas brasileiras como a Fiocruz e o Instituto Adolfo Lutz e das universidades públicas. Organizações americanas como *National Institutes of Health* e *U.S. Department of Health and Human Services* se destacam como grandes financiadores da pesquisa global voltada para P&D em doenças negligenciadas. No Brasil, os principais patrocinadores dos estudos de descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de doenças negligenciadas têm sido o CNPq, MCTI, CAPES e as agências de fomento estaduais da região sudeste.

Aproximadamente metade da produção científica identificada foi divulgada em periódicos de acesso aberto. Dada as peculiaridades relacionadas às doenças negligenciadas, ampliar a comunicação aberta dos resultados das pesquisas é necessário para o progresso científico.

Os resultados mostram que os estudos identificados têm priorizado apenas duas doenças: a leishmaniose e a doença de Chagas. O baixo número de publicações científicas

encontradas sobre o desenvolvimento de novos medicamentos para as outras doenças negligenciadas, está reforçando a negligência já existente no tocante a essas doenças em todo o mundo.

Além disso, a maior parte dos estudos apresentam dados das fases iniciais da pesquisa, fase de descoberta e desenvolvimento pré-clínico. Ou seja, esforços em pesquisa estão sendo realizados, porém ainda são insuficientes para garantir que moléculas promissoras em desenvolvimento se tornem medicamentos de fato disponíveis às pessoas que sofrem com essas doenças.

Os desafios impostos e fragilidades do tratamento farmacológico disponível para uma doença negligenciada, bem como as perspectivas de incorporação de novos medicamentos, também foi avaliado nesta pesquisa. A tuberculose sensível, doença de alta carga no Brasil, foi selecionada para um estudo de caso.

A doença atinge o mundo inteiro e o Brasil é o país com o maior número de casos absolutos na região das Américas. Embora o tratamento da TB esteja disponível gratuitamente no SUS, apenas 65% dos casos novos de TB tratados chegaram à cura e 12% dos tratamentos foram abandonados em 2020. Esses valores são preocupantes, uma vez que a OMS estima uma taxa global de sucesso do tratamento da TB de 85% e 5% como taxa de abandono máxima tolerável.

A taxa de cura e de abandono estão relacionadas às diversas fragilidades do tratamento preconizado. Com um protocolo de difícil adesão por parte dos pacientes, o tratamento é longo, realizado com medicamentos descobertos no século passado, envolve a ingestão de vários comprimidos em jejum e, frequentemente causa reações indesejadas.

Os medicamentos do esquema padrão para TB sensível possuem alto potencial de induzir hepatotoxicidade e podem ser tóxicos a gestantes e as crianças. Os fármacos são muito suscetíveis a alterações das concentrações plasmáticas, que podem ocorrer em função da interação com alimentos e com outros medicamentos, da presença de coinfeção pelo HIV, da gravidade da doença, idade, genética, desnutrição e/ou outras comorbidades dos pacientes. Alterações de absorção e/ou metabolização dos medicamentos comprometem a efetividade do tratamento e aumentam o risco de falhas, recaídas e desenvolvimento de resistência adquirida ao medicamento.

Embora existam ferramentas para promoção da adesão pelos pacientes, a maioria das estratégias demandam recursos adicionais, infraestrutura e profissionais qualificados para implementação, tais como o DOTS, ações educativas, oferta de apoio psicológico, atenção farmacêutica ou uso de sistemas digitais.

Outra limitação do tratamento atualmente disponível no SUS, que também pode comprometer a efetividade do tratamento, é a indisponibilidade de formas farmacêuticas líquidas orais e para uso parenteral, necessárias para o tratamento mais adequado de crianças, adultos com dificuldade de deglutição e/ou pacientes em estado grave.

Novas opções terapêuticas para o tratamento da TB sensível estão sendo avaliadas em ensaios clínicos buscando novos regimes, preferencialmente mais curtos, utilizando tantos medicamentos novos, como pirifazimina, BTZ-043, sutezolida, OPC-167832 e TBAJ-876, quanto medicamentos reaproveitados como rifampicina em altas doses, fluoroquinolonas, clofazimina, rifapentina, bedaquilina, delamanida e pretomanida, entre outros. Os ensaios encontram-se em diferentes estágios de desenvolvimento e todos estão sendo desenvolvidos por instituições estrangeiras.

Além dos medicamentos e regimes promissores que estão em desenvolvimento para otimizar o tratamento da TB sensível, outras estratégias inovadoras que vêm sendo exploradas incluem novas combinações de doses fixas, novos sistemas de entrega de drogas, abordagens baseadas em nanotecnologia e terapias dirigida ao hospedeiro.

Adicionalmente, os resultados deste estudo revelaram a dependência externa do Brasil para garantir a disponibilidade dos medicamentos do esquema padrão de TB no SUS. Algumas apresentações não são fabricadas no país e há 100% de dependência externa com relação aos insumos ativos necessários para fabricação nacional. Como não há nenhuma instituição brasileira envolvida no desenvolvimento dos medicamentos em avaliação clínica, o país já se mostra vulnerável também nas ferramentas terapêuticas futuras, caso elas se mostrem eficazes.

Assim, apesar de ser uma doença curável, a TB continua sendo um fardo para muitos países em todo o mundo, inclusive para o Brasil. É possível vislumbrar perspectivas de melhorias com o desenvolvimento de novos regimes e novos medicamentos para tratamento da TB sensível, mas o progresso tem sido lento.

As fragilidades apresentadas suscitam preocupações não apenas por comprometerem o êxito da terapia, mas também por aumentarem a disseminação da doença e suscitarem o desenvolvimento de formas resistentes da infecção. Além de aumentar os custos dos cuidados de saúde, bem como os encargos econômicos para as famílias e sociedades, o tratamento para as formas resistentes de TB é mais longo, com mais reações adversas, muitas vezes exige internação e possui menores taxas de sucesso, cerca de 50 a 75%. No Brasil, em 2019, foi observado sucesso terapêutico em apenas 52% dos casos de tuberculose resistente.

Já há relatos de resistência aos medicamentos inovadores lançados nos últimos anos para tratamento das formas resistente de TB. Assim, novas opções terapêuticas em

desenvolvimento para o tratamento da TB resistente, que foram recentemente patenteadas no mundo, também foram investigadas neste estudo.

Observou-se dois cenários patentário diferentes para os novos produtos que estão sendo desenvolvidos para doenças negligenciadas.

Primeiro, em uma busca abrangente, utilizando patentes como fonte de informação, foram identificadas 41 novas tecnologias desenvolvidas para o tratamento da TB, com evidências experimentais de eficácia *in vitro* especificamente para a *M. tuberculosis*, incluindo cepas resistentes, e ensaios *in vivo*.

Para a maior parte das patentes identificadas, há algum tipo de proteção ou expectativa em pelo menos um território ou país onde estas foram depositadas. A proteção a essas patentes foi requerida principalmente na China, União Europeia, EUA, Brasil, Rússia e Índia, todos países com mercados promissores, com licenciadores em potencial e sólida regulamentação em propriedade intelectual.

As instituições responsáveis pelo patenteamento das novas tecnologias de TB são universidades, empresas privadas e instituições de pesquisa localizadas na China, EUA, Rússia, Europa e Brasil. A maioria das patentes foi internacionalizada, reforçando a relevância das novas tecnologias identificadas. As novas tecnologias envolvem principalmente produtos de síntese química, principalmente heterociclos, em maior parte nitrogenados.

Já em uma segunda busca, direcionada para patentes de novos produtos derivados de plantas medicinais, foi possível identificar 16 produtos derivados de plantas medicinais, desenvolvidos para o tratamento da TB, com evidências experimentais de eficácia *in vitro* especificamente para a *M. tuberculosis*, incluindo cepas resistentes, contendo em sua composição um ou mais derivados de plantas medicinais.

A proteção patentária dos produtos naturais identificados está restrita apenas aos países dos detentores dos novos produtos: China, República da Coreia e Rússia. Entre as possíveis causas para a proteção somente nos países sede das instituições, estão a ausência de poder de compra, desinteresse político e a fragilidade jurídica no âmbito da propriedade intelectual de muitos países, bem como a regulamentação de acesso ao patrimônio genético de cada país e a variabilidade das condições ambientais de cada região do mundo.

Nenhum dos novos produtos derivados de plantas medicinais desenvolvidos para TB está protegido no Brasil e não há nenhuma instituição brasileira entre as empresas detentoras das patentes identificadas. A ausência de proteção no país confere a vantagem de poder explorar esses produtos livremente no país. Mas a ausência de patentes desenvolvidas por empresas

nacionais, sinaliza que a nação tem negligenciado o alto potencial da biodiversidade nacional, como também a alta carga de TB no país.

A maior parte dos derivados de plantas medicinais identificados são substâncias isoladas, principalmente flavonoides e terpenos, extraídos de diferentes espécies de plantas, caracterizando-se desta forma como fitofármacos. Também foram identificadas tecnologias constituídas de misturas de substâncias, chamados fitocomplexos, que assim como os fitofármacos, também apresentaram potencial para compor um novo arsenal terapêutico no combate a TB, incluindo contra a forma resistente da doença.

Ainda que exista a possibilidade de nenhuma das novas tecnologias identificadas neste estudo se tornar de fato um medicamento comprovadamente eficaz e seguro para TB, a utilização de patentes como fonte de informação, em combinação com o uso de softwares e técnicas de mineração de dados, pode otimizar o desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento da TB e TB resistente.

A promoção das políticas de acesso aberto e compartilhamento irrestrito de informações em pesquisa na área e o estímulo para estabelecimento de parcerias entre instituições de pesquisa, universidades e empresas privadas, também são partes da solução para o desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas.

Investimentos em P&D de novos medicamentos para o tratamento de doenças negligenciadas, incluindo derivados da biodiversidade, pode impulsionar o desenvolvimento das capacidades tecnológicas e aumentar a possibilidade de se encontrar fármacos inovadores no futuro.

Olhando para o caso da TB sensível avaliado neste estudo, onde o tratamento atual é uma das causas das formas resistente da doença, aumentar os investimentos na descoberta de novos medicamentos mais eficazes e seguros, podem gerar economias no futuro, ou, inevitavelmente, governos e sociedades terão que arcar com os custos ainda maiores a longo prazo decorrente do aumento da resistência aos medicamentos atuais. Um novo tratamento para TB sensível pouparia milhões de vidas e geraria economia de bilhões aos países.

O cenário estudado sinaliza muitos desafios e oportunidades que se apresentam para o SUS, sendo primordial o fortalecimento da capacidade de pesquisa em saúde do país, sobretudo quando se trata do desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas. Esforços precisam ser canalizados para a definição de prioridades para direcionamento da pesquisa, aumento substancial do financiamento, criação de um ambiente regulatório favorável à PD&I, desenvolvimento das capacidades tecnológicas, dentre outras ações.

A busca por soluções para avançarmos como país no desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas é extremamente complexa e envolve diversos atores como o Estado, universidades, instituições públicas e privadas. Contudo, o Estado deve ser o direcionador do desenvolvimento tecnológico e produtivo da saúde, alinhando as estratégias de inovação com as necessidades da população.

É necessário reconhecer que o atual padrão de descoberta de medicamentos falhou em atender à necessidade de tratamento de doenças negligenciadas. A tuberculose sensível a medicamentos, doença de Chagas e leishmaniose cutânea são infelizes exemplos de doenças que não tiveram novos medicamento eficazes e seguros desenvolvidos nas últimas décadas. Melhorar a capacidade de pesquisa, produtiva e inovativa dos países onde essas doenças são prevalentes parece ser o caminho para solução efetiva e sustentável.

Desenvolver soluções em saúde para doenças negligenciadas não é apenas uma questão humanitária, mas também uma premissa para construção de uma nação próspera. Doenças da pobreza são perpetuadoras de mais pobreza e a inclusão da saúde na agenda de desenvolvimento nacional e seu protagonismo na geração de inovação é a base para o desenvolvimento da autonomia dos países.

Globalmente, é fundamental reforçar o compromisso global focado em P&D de novas tecnologias para enfrentamento das doenças negligenciadas a fim de impulsionar a disponibilização de novos tratamentos o mais rápido possível. Embora seja conhecido um movimento de concentração de esforços nos últimos anos, e se tenha alcançado resultados positivos obtidos por meio das estratégias de quimioterapia preventiva e outras intervenções de saúde, as doenças negligenciadas persistem como graves problemas de saúde no mundo e, muitos delas persistem ainda hoje no Brasil.

Ainda que o desenvolvimento de novas ferramentas terapêuticas seja apenas um dos desafios a serem enfrentados para eliminação de doenças negligenciadas no mundo, o cenário científico apresentado pode contribuir para os próximos debates, fornecendo subsídio para futuras intervenções voltadas ao fortalecimento da capacidade de resposta brasileira no combate as doenças negligenciadas.

REFERÊNCIAS

- ACADEMIA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS (ABC). **Doenças negligenciadas** / Wanderley de Souza, coordenador. Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências, 2010. 56 p. Disponível em: <http://www.abc.org.br/IMG/pdf/doc-199.pdf>. Acesso em: 03 jul. 2022.
- AERTS C., *et al.* **Are public-private partnerships the solution to tackle neglected tropical diseases?** A systematic review of the literature, *Health Policy*, vol. 121, n. 7, p. 745-754, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2017.05.005>. Acesso em: 15 fev. 2021.
- ADEGNIKA A.A., *et al.* **Embed capacity development within all global health research.** *BMJ Glob Health*, vol.6, n.2, p.e004692, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-004692> . Acesso em: jul. 2022.
- AKKARI, A. C. S., *et al.* **Inovação tecnológica na indústria farmacêutica: diferenças entre a Europa, os EUA e os países farmaemergentes.** *Gestão & produção*, vol.23, n.2, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0104-530X2150-15>. Acesso em: 03 jul. 2022.
- AKINSOLU F.T., *et al.* **Patent landscape of neglected tropical diseases: an analysis of worldwide patent families.** *Global Health*, vol.13, n.82, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12992-017-0306-9>. Acesso em: 03 jul. 2022.
- ALRYALAT, S.A. *et al.* **The impact of the open-access status on journal indices: a review of medical journals.** *F1000Research*, Londres, vol.8, n.266, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.12688/f1000research.17979.1>. Acesso em: 24 abr. 2021.
- ALVES V.M., *et al.* **Quimioinformática: uma introdução.** *Quím. Nova*, vol.41, n.2, p.202-212, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170145>. Acesso em: 04 jul 2020.
- ANDRADE C.H., *et al.* **In Silico Chemogenomics Drug Repositioning Strategies for Neglected Tropical Diseases.** *Curr Med Chem*, vol.26, n.23, p.4355-4379, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/0929867325666180309114824>. Acesso em: 02 jul. 2020.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Consultas.** Medicamentos. 2022. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/>. Acesso em: 23 abr. 2022.
- AL-RIFAI R. H., *et al.* **Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis.** *PloS one*, vol.12, n.11, e0187967, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187967>. Acesso em: 23 abr. 2022.
- ALI, M. H., *et al.* **Isoniazid acetylation phenotypes in the Sudanese population: findings and implications.** *Journal of clinical tuberculosis and other mycobacterial diseases*, vol.17, 100120, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2019.100120>. Acesso em: 14 ago. 2022.

ALIPANAH N, *et al.* **Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis of trials and observational studies.** PLoS Med., vol.15, n.7, e1002595, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002595>. Acesso em 10 mai. 2022.

ASHBURN T.T., THOR K.B. **Drug repositioning:** identifying and developing new uses for existing drugs. Nat Rev Drug Discov, vol.3, p.673–683, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrd1468> . Acesso em 14 ago. 2022.

BADARA S, *et al.* **An assessment of interactions between global health initiatives and country health systems.** Lancet, vol.373, p.2137-69, 2009. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60919-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60919-3). Acesso em 14 ago. 2022.

BADRINATH M, JOHN S. **Isoniazid Toxicity.** In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531488/>. Acesso em 14 ago. 2022.

BAKER MA, *et al.* **The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review.** BMC Medicine, vol.9, n.81, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-81>. Acesso em 23 abr. 2022.

BAI J, *et al.* **Bibliometric study of research and development for neglected diseases in the BRICS.** Infectious Diseases of Poverty, vol.5, n.89, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40249-016-0182-1>. Acesso em: 14 ago. 2021.

BALASEGARAM M., *et al.* **A global biomedical R&D fund and mechanism for innovations of public health importance.** PLoS Medicine, vol. 12, n. 5, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001831>. Acesso em: 02 mai. 2021.

BANIASADI, S., *et al.* **Anti-tuberculosis drug concentrations and treatment outcomes among HIV-infected patients with tuberculosis.** HIV & AIDS Review. International Journal of HIV-Related Problems, vol.17, n.2, p.111-116, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.5114/hivar.2018.76367>. Acesso em 08 mai. 2022.

BANSAL R., SHARMA D., SINGH R. **Tuberculosis and its Treatment: An Overview.** Mini Rev Med Chem., vol.18, n.1, p.58-71, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1389557516666160823160010>. Acesso em 04 mai. 2022.

BARROSO W.B.G., *et al.* **Analysis of a database of public domain Brazilian patent documents based on the IPC.** World Pat. Inf., n.25, p.63-69, 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0172-2190\(02\)00119-9](https://doi.org/10.1016/S0172-2190(02)00119-9). Acesso em 03 jul. 2022.

BUAINAIN A. M., SOUZA R. F. **Propriedade intelectual, inovação e desenvolvimento: desafios para o Brasil.** ABPI: Rio de Janeiro, 2018. 110p.

BEARD CB. **Forgotten People, Forgotten Diseases: The Neglected Tropical Diseases and Their Impact on Global Health and Development.** Emerg Infect Dis., vol.15, n.3, p.510–511, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2681134/> Acesso em 14 ago. 2022.

BELLERA CL, SBARAGLINI ML, TALEVI A. **Modern Approaches for the Discovery of Anti-Infectious Drugs for the Treatment of Neglected Diseases.** *Curr Top Med Chem.*, vol.18, n.5, p.369-381, 2018. Disponível em:

<https://doi.org/10.2174/1568026618666180509151146> . Acesso em 14 ago.2022.

BERENSTEIN A.J., *et al.* **A Multilayer Network Approach for Guiding Drug Repositioning in Neglected Diseases.** *PLoS neglected tropical diseases*, vol.10, n.1, e0004300, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004300> . Acesso em 14 ago. 2022.

BERTOLLI FILHO, C. **Por uma história renovada da febre amarela e da vacina antiamarílica no Brasil.** *Hist. cienc. Saúde - Manguinhos*, vol. 9, n. 1, p.213-220, 2002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-59702002000100011>. Acesso em 14 ago. 2022.

BIZARRI C.H.B., *et al.* **Do quinino aos antimaláricos sintéticos: o conhecimento das plantas medicinais como estratégia potencial na terapia da covid-19.** *Revista Fitos*, vol.15, n.3, p.366-384, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1086>. Acesso em 27 jun. 2022.

BLOEMBERG G. V., *et al.* **Acquired Resistance to Bedaquiline and Delamanid in Therapy for Tuberculosis.** *The New England journal of medicine*, vol.373, n.20, p.1986–1988, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1505196>. Acesso em 23 jun. 2022.

BLOOM B.R., *et al.* **Chapter 11 Tuberculosis.** In: *Major Infectious Diseases*. 3rd edition. Holmes KK, Bertozzi S, Bloom BR, *et al.*, editors. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525174/> . Acesso em 26 jun. 2022.

BOEREE M.J., *et al.* **A dose-ranging trial to optimize the dose of rifampin in the treatment of tuberculosis.** *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol.191, n.9, p.1058-65, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/rccm.201407-1264OC>. Acesso em 14 mai. 2022.

BOEREE M.J., *et al.* **High-dose rifampicin, moxifloxacin, and SQ109 for treating tuberculosis: a multi-arm, multi-stage randomised controlled trial.** *Lancet Infect Dis*. Jan;17(1):39-49, 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30274-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30274-2). Acesso em 14 mai. 2022.

BOLZANI V.S. **Biodiversidade, bioprospeção e inovação no Brasil.** *Cienc Cult.*, vol.68, n.1, p.4-5, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21800/2317-66602016000100002>. Acesso em 23 jun. 2022.

BRASIL. Senado Federal. **Constituição da República Federativa do Brasil.** Brasília, DF, 1988. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicaocompilado.htm. Acesso em 21 abr. 2022.

BRASIL. Presidência da República. **Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990.** Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o

funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União. Publicado em 20 de setembro de 1990. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/18080.htm. Acesso em 21 abr. 2022.

BRASIL. Câmara dos Deputados. **Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999**. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1999/lei-9782-26-janeiro-1999-344896-normaatualizada-pl.pdf>. Acesso em 30 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de Medicamentos**. Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília, DF, 2001. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf. Acesso em 14 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2.438, de 7 de dezembro de 2005**. Cria a Rede Brasileira de Produção Pública de Medicamentos. Brasília, 2005. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2005/prt2438_07_12_2005.html. Acesso em 06 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 60 p. Série B. Textos Básicos de Saúde. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf. Acesso em 14 ago. 2022.

BRASIL. Presidência da República. **Decreto Nº 6.041, de 8 de fevereiro de 2007**. Institui a Política de Desenvolvimento da Biotecnologia, cria o Comitê Nacional de Biotecnologia e dá outras providências. 2007a. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2007-2010/2007/decreto/D6041compilado.htm. Acesso em 22 jul. 2018.

BRASIL. Ministério da Ciência e Tecnologia. **Plano de ação 2007-2010 “ciência, tecnologia e inovação para o desenvolvimento nacional”**. 2007b. Disponível em: <https://livroaberto.ibict.br/bitstream/1/725/1/Ciencia%20tecnologia%20e%20inova%C3%A7%C3%A3o%20para%20o%20desenvolvimento%20nacional.pdf>. Acesso em 06 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde**. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 2. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde. Série B. Textos Básicos em Saúde, 2008a. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Politica_Portugues.pdf. Acesso em 14 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 374, de 28 de fevereiro de 2008**. Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o Programa Nacional de Fomento à Produção Pública e Inovação no Complexo Industrial da Saúde. Brasília, DF, 2008b. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/prt0374_28_02_2008.html. Acesso em 06 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica e eliminação da filariose linfática**. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 80 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_filariose_linfatica.pdf. Acesso em 01 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Mais saúde: direito de todos: 2008 – 2011**. 5ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 164 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/mais_saude_direito_todos_5ed.pdf. Acesso em 06 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano Nacional de Saúde – PNS: 2012-2015**. Secretaria-Executiva. Subsecretaria de Planejamento e Orçamento. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 114 p. Série B. Textos Básicos de Saúde. Disponível em: http://bibliotecadigital.seplan.planejamento.gov.br/bitstream/handle/iditem/148/plano_nacional_saude_2012_2015.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em 06 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. **Estratégia Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação 2012 – 2015**. Brasília, DF. 2012a. Disponível em: <http://livroaberto.ibict.br/218981.pdf>. Acesso em 06 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 506, de 21 de março de 2012**. Institui o Programa para o Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (PROCIS) e seu Comitê Gestor. Brasília, DF, 2012b. http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0506_21_03_2012.html. Acesso em 06 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano integrado de ações estratégicas de eliminação da hanseníase, filariose, esquistossomose e oncocercose como problema de saúde pública, tracoma como causa de cegueira e controle das geohelmintíases: plano de ação 2011-2015**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Doenças Transmissíveis. Brasília: 2012c. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_integrado_acoes_estrategicas_hanseniase.pdf. Acesso em 13 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. 2012d. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em: 07 jun. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigilância da Esquistossomose Mansonii: diretrizes técnicas**. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 144 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia_esquistossome_mansoni_diretrizes_tecnicas.pdf. Acesso em 01 fev. 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015**. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Disponível em:

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_COMP.pdf. Acesso em 14 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações. **Estratégia Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação 2016-2022**. Ciência, Tecnologia e Inovação para o Desenvolvimento Econômico e Social. Brasília, DF, 2016a. Disponível em: <http://bibliotecadigital.economia.gov.br/handle/123456789/990>. Acesso em 14 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adultos e criança** [recurso eletrônico]. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016b. 58 p. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/14/dengue-manejo-adulto-crianca-5d.pdf>. Acesso em 01 fev. 2021.

BRASIL. Presidência da República. **Lei nº 13.243, de 11 de janeiro de 2016**. Dispõe sobre o estímulo ao desenvolvimento científico, à pesquisa, à capacitação científica e tecnológica e altera a Lei no 10.973, de 2 de dezembro de 2004, a Lei no 6.815, de 19 de agosto de 1980, a Lei no 8.666, de 21 de junho de 1993, a Lei no 12.462, de 4 de agosto de 2011, a Lei no 8.745, de 9 de dezembro de 1993, a Lei no 8.958, de 20 de dezembro de 1994, a Lei no 8.010, de 29 de março de 1990, a Lei no 8.032, de 12 de abril de 1990, e a Lei no 12.772, de 28 de dezembro de 2012, nos termos da Emenda Constitucional no 85, de 26 de fevereiro de 2015. Diário Oficial da União, Brasília, 2016. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2016/lei/113243.htm. Acesso em 26 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria de Consolidação GM/MS nº 4, de 28 de setembro de 2017a**. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html#ANEXOVC_API. Acesso em 20 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública**. Brasília, 2017b. 52 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/brasil_livre_tuberculose_plano_nacional.pdf. Acesso em 16 abr. 2022

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Chagas**. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Outubro/2018a Nº 397. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Relatorio_PCDT_Doenca_de_Chagas.pdf Acesso em 02 jun. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde Brasil 2017: uma análise da situação de saúde e os desafios para o alcance dos objetivos de desenvolvimento sustentável / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde**. Brasília: 2018b. 426 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2017_analise_situacao_saude_desafios_objetivos_desenvolvimento_sustentavel.pdf. Acesso em 09 jan. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Chagas**. Relatório de Recomendação nº 397. Outubro, 2018c. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_PCDT_Doenca_de_Chagas.pdf . Acesso em 01 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Situação epidemiológica e estratégias de prevenção, controle e eliminação das doenças tropicais negligenciadas no Brasil, 1995 a 2016**. Boletim Epidemiológico, Volume 49, 2018d. Disponível em: <https://portalquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/novembro/19/2018-032.pdf> Acesso em 13 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia Prático para o Controle das Geo-helmintíases [recurso eletrônico]**. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2018e. 33 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_controle_geohelmintiasis.pdf . Acesso em 13 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 559, de 9 de março de 2018**. Altera a Portaria de Consolidação nº 5/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para instituir o Plano de Ação de Pesquisa Clínica no Brasil. 2018f. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2018/prt0559_14_03_2018.html . Acesso em 30 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Brasília, 2019a. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf . Acesso em 16 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. **Doses Fixas Pediátricas RHZ (Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg + Pirazinamida 150 mg) e RH (Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg) comprimidos dispersíveis para tratamento da tuberculose em crianças menores de 10 anos**. Relatório de recomendação, nº 474, 09/2019. Brasília, 2019b. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/RELATORIO_RH-E-RHZ_DOSE-FIXA-COMBINADA_TB-474_2009_FINAL.pdf. Acesso em 4 mai. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**: volume único [recurso eletrônico]. Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. 3ª. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019c. 740 p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf . Acesso em 30 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde**. Volume 51, Abril 2020a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos>. Acesso em 22 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec)**. Relatório de recomendação nº 546. Agosto de 2020.

2020b. Disponível em: <http://conitec.gov.br/recomendacoes-tecnologias-avaliadas-2020>. Acesso em 15 mai. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec)**. Relatório de recomendação n° 547. Agosto de 2020. 2020c. Disponível em: <http://conitec.gov.br/recomendacoes-tecnologias-avaliadas-2020>. Acesso em 15 mai. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doenças tropicais negligenciadas**. Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Número especial, março 2021a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos>. Acesso em 21 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde Brasil 2020/2021: uma análise da situação de saúde e da qualidade da informação**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2021b. 422 p. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vigilancia/saude brasil 2020 2021 situacao saude web.pdf/view](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vigilancia/saude%20brasil%202021%20situacao%20saude%20web.pdf/view). Acesso em 22 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações/Câmara de Inovação. Resolução CI n° 1, de 23 de julho de 2021. **Aprova a Estratégia Nacional de Inovação e os Planos de Ação para os Eixos de Fomento, Base Tecnológica, Cultura de Inovação, Mercado para Produtos e Serviços Inovadores e Sistemas Educacionais**. Publicado em: 26/07/2021, Edição: 139, Seção: 1, Página: 27. 2021c. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-ci-n-1-de-23-de-julho-de-2021-334125807>. Acesso em 12 ago 2021.

BRASIL. Presidência da República. **Lei Complementar n° 177, de 12 de janeiro de 2021**. Altera a Lei Complementar n° 101, de 4 de maio de 2000, para vedar a limitação de empenho e movimentação financeira das despesas relativas à inovação e ao desenvolvimento científico e tecnológico custeadas por fundo criado para tal finalidade, e a Lei n° 11.540, de 12 de novembro de 2007, para modificar a natureza e as fontes de receitas do Fundo Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FNDCT), e incluir programas desenvolvidos por organizações sociais entre as instituições que podem acessar os recursos do FNDCT. 2021d. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/lcp/Lcp177.htm. Acesso em 14 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico**. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Vol.53, 2022a Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos>. Acesso em 22 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Territorialização e vulnerabilidade para doença de Chagas crônica**. Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Número especial, abril 2022b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos>. Acesso em 21 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Hanseníase 2022**. Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Número especial, janeiro 2022c. Disponível em:

<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos>. Acesso em 21 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS N° 420, de 2 de março de 2022**. Altera o Anexo 1 do Anexo V à Portaria de Consolidação GM/MS n° 4, de 28 de setembro de 2017, para incluir a síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional. 2022d. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-420-de-2-de-marco-de-2022-383578277>. Acesso em 20 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022** [recurso eletrônico]. Brasília: 2022e. 181p. Disponível em: <https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>. Acesso em 23 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP)**. 2022f. Parcerias vigentes de medicamentos, vacinas e hemoderivados. Atualizado em 15/03/2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/cgcis/pdp>. Acesso em 29 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP)**. 2022g. Parcerias vigentes de medicamentos, vacinas e hemoderivados. Atualizado em 15/03/2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/cgcis/pdp>. Acesso em 29 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022**. Brasília: 2022h. 181p. Disponível em: <https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>. Acesso em 23 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Tratamento da TB em crianças**. Atualizado em 22 de março de 2022. 2022i. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/tuberculose>. Acesso em 21 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Oncocercose**. 2022j. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/o/oncocercose-1>. Acesso em 30 jul. 2022.

BRAUNSTEI, M., HICKEY A.J., EKINS S. **Why Wait?** The Case for Treating Tuberculosis with Inhaled Drugs. *Pharm Res*, vol.36, n.166, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2704-6>. Acesso em 25 mai. 2022.

BREUGELMANS, J. Gabrielle *et al.* **Bibliometric Assessment of European and Sub-Saharan African Research Output on Poverty-Related and Neglected Infectious Diseases from 2003 to 2011**. *PLoS Neglected Tropical Disease*, vol.9, n.8, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003997>. Acesso em 23 mar. 2021.

BRITISH THORACIC AND TUBERCULOSIS ASSOCIATION (BTТА). **Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis: a controlled trial by the British Thoracic and**

Tuberculosis Association. Lancet, vol.2, p.1102–1104, 1976. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(76\)91085-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(76)91085-0). Acesso em 20 abr. 2022.

BROGI, S. “**Computational Approaches for Drug Discovery.**” Molecules (Basel, Switzerland), vol.24, n.17, p.3061, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules24173061>. Acesso em 31 jul. 2022.

BROOKER S.J., ZIUMBE K., NEGUSSU N., CROWLEY S., HAMMAMI M. **Neglected tropical disease control in a world with COVID-19: an opportunity and a necessity for innovation.** Trans R Soc Trop Med Hyg., vol.115, n.3, p.205-207, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/trstmh/traa157>. Acesso em 31 jul. 2022.

BRUINENBERG P., *et al.* **Single Ascending-Dose Study To Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Sutezolid in Healthy Adult Subjects.** Antimicrobial agents and chemotherapy, vol.66, n.4, e0210821, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/aac.02108-21>. Acesso em 14 mai. 2022.

BUSS P.M., *et al.* **Desenvolvimento, saúde e política internacional: a dimensão da pesquisa & inovação.** Cad. Saúde Pública, vol.2, n.2, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-311X00046815> Acesso em 15 mar. 2020.

CAMPOS K., *et al.* **The importance of synthetic chemistry in the pharmaceutical industry.** Science, vol.363, n. 244, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.aat0805>. Acesso em 02 mai. 2021.

CARVALHO S.H., *et al.* **American tegumentary leishmaniasis in Brazil: a critical review of the current therapeutic approach with systemic meglumine antimoniate and short-term possibilities for an alternative treatment.** Trop Med Int Health., vol.24, n.4, p.380-391, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/tmi.13210>. Acesso em 13 fev. 2021.

CASTOR K., *et al.* **Mapping the tuberculosis scientific landscape among BRICS countries: a bibliometric and network analysis.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, vol.115, e190342, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0074-02760190342>. Acesso em 03 mai. 2022.

CHAN M. **Yellow fever: the resurgence of a forgotten disease.** The Lancet, vol. 387, n.10034, p.2165-2166, 2016. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00169-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00169-3). Acesso em 14 ago. 2022.

CHAWLA P. K., *et al.* **Importance of therapeutic drug monitoring of rifampicin.** J Assoc Physicians India, vol.64, n.8, p.68-72, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27762112/>. Acesso em 11 mai. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **TB treatment and pregnancy.** 2022a. Disponível em: <https://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/pregnancy.htm>. Acesso em 20 abr. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis.** 2022b. Disponível em:

https://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/tb_hiv_drugs/introduction.htm. Acesso em 23 abr. 2022.

CHBILI C., *et al.* **Glutathione-S-transferase genetic polymorphism and risk of hepatotoxicity to antitubercular drugs in a North-African population: A case-control study.** *Gene*, vol.809, 146019, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.146019>. Acesso em 07 mai. 2022.

CHEN H., KOGEJ T., ENKQVIST O. **Cheminformatics in Drug Discovery, an Industrial Perspective.** *Mol Inform.*, vol.37, n.9-10, e1800041, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/minf.201800041> . Acesso em 04 jul 2020.

CLARIVATE ANALYTICS. **Cortellis Generics Intelligence.** Disponível em: <http://www.cortellis.com/generics>. Acesso em 05 mai. 2022.

CLINICAL TRIALS. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>. Acesso em 11 mai. 2022.

COHEN, J. **The New World of Global Health [News Focus].** *Science*, vol.311, n.5758, p.162-167, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/ciencia.311.5758.162>. Acesso em 14 ago. 2022.

COHEN J.P., STURGEON G., COHEN A. **Measuring progress in neglected disease drug development.** *Clin Ther.*, vol.36, n.7, p.1037-42, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.05.004>. Acesso em 16 fev. 2021.

COLLAZOS J. **Infections and inequalities: the modern plagues.** *BMJ*, vol.320, n.235, p.655, 2000. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1117677/>. Acesso em 14 ago. 2022.

COSTA, E.C.S.; FREITAS, J.J.R.; FREITAS, J.C.R. **Inovação e propriedade intelectual dos 1,2,4-oxadiazóis: uma prospecção tecnológica fundamentada em base de dados de patentes e periódicos.** *Quim. Nova*, vol.41, n.6, p.713-718, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170211>. Acesso em 03 jul. 2022.

COSTA F.A.C. **As doenças negligenciadas e o Sistema Único de Saúde.** *Facema*, vol. 4, n.Esp., p.902-903, 2018. Disponível em: <http://www.facema.edu.br/ojs/index.php/ReOnFacema/article/view/454>. Acesso em 14 ago. 2022.

COSTA L.S., METTEN A., DELGADO I.J.G. **As Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo em saúde na nova agenda de desenvolvimento nacional.** *Ensaio. Saúde debate*, vol.40, n.111, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-1104201611122>. Acesso em 14 ago. 2022.

COUCEIRO F.A.V., *et al.* **Epidemiologia da Chikungunya no Brasil: contexto socioeconômico e sanitário entre 2017 e 2021.** *Research, Society and Development*, v. 11, n.7, e46611730331, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i7.30331>. Acesso em 03 jul. 2020.

COURT R., *et al.* **Quality assurance of rifampicin-containing fixed-drug combinations in South Africa: dosing implications.** Int J Tuberc Lung Dis., vol.22, n.5, p.537-543, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0697>. Acesso em 09 mai. 2022.

COX H., FORD N. **Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis.** Int J Tuberc Lung Dis., vol.16, n.4, p.447-54, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0451>. Acesso em 19 mai. 2022.

COX V., *et al.* **Global programmatic use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis.** Int J Tuberc Lung Dis., vol.22, p.407-412, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0706>. Acesso em 15 mai. 2022.

CREMERS A.L., *et al.* **Assessing the consequences of stigma for tuberculosis patients in urban Zambia.** PLoS One, vol.10, n.3, e0119861, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119861>. Acesso em 10 mai. 2022.

CRUZ-CALDERÓN S., *et al.* **A bibliometric analysis of global Ebola research Travel Med Infect Dis.** vol.13, n.2, p. 202-204, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3855/jidc.5785>. Acesso em 18 fev. 2021.

DA SILVA M., *et al.* **Medidas simplificam procedimentos para o atendimento da Lei da Biodiversidade.** Jornal da Ciência. Publicado em 19 de julho de 2018. Disponível em: <http://www.jornaldaciencia.org.br/medidas-simplificam-procedimentos-para-o-atendimento-da-lei-da-biodiversidade/>. Acesso em 13 out. 2022.

DAHANAYAKE M.H., JAYASUNDERA A.C.A. **Nano-based drug delivery optimization for tuberculosis treatment: A review.** J Microbiol Methods, vol.181, 106127, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2020.106127>. Acesso em 25 mai. 2022.

DALCOLMO M., *et al.* **Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide report from Brazil.** Eur Respir J., vol.49, n.3, 1602445, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/13993003.02445-2016>. Acesso em 20 mai. 2022.

DATASUS. Tecnologia da Informação a Serviço do SUS. **Acesso à informação.** Mortalidade – desde 1996 pela CID-10. 2022a. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/mortalidade-desde-1996-pela-cid-10>. Acesso em 03 jul. 2022.

DATASUS. Tecnologia da Informação a Serviço do SUS. **Acesso à informação.** Morbidade Hospitalar do SUS (SIH/SUS). 2022b. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/aceso-a-informacao/morbidade-hospitalar-do-sus-sih-sus/> . Acesso em 03 jul. 2022.

DAWSON R., *et al.* **Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment: a phase 2b, open-label, partly randomised trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis.** Lancet, vol.385, n.9979, p.1738-1747, 2015. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62002-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62002-X). Acesso em 14 mai. 2022.

DE ARAUJO R.V., *et al.* **Malária e tuberculose como doenças de populações negligenciadas: estado da arte em quimioterapia e avanços na busca por novos**

medicamentos. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v. 115, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0074-02760200229>. Acesso em 28 abr. 2021.

DE JAGER V.R., *et al.* **Telacebec (Q203), a New Antituberculosis Agent.** N Engl J Med., vol.382, n.13, p.1280-1281, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1913327>. Acesso em 19 mai. 2022.

DELGADO-OSORIO N., *et al.* **Bibliometric assessment of the contributions of literature on Chagas disease in Latin America and the Caribbean.** Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery, vol.9, n.3, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1574891x10666150410154322>. Acesso em: 23 abr. 2021.

DESAI S.K., MONDAL D., BERA S. **Polyurethane-functionalized starch nanocrystals as anti-tuberculosis drug carrier.** Sci Rep., vol.11, n.1, p.8331, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86767-1>. Acesso em 25 mai. 2022.

DHEDA K., *et al.* **Drug-Penetration Gradients Associated with Acquired Drug Resistance in Patients with Tuberculosis.** Am J Respir Crit Care Med., vol.198, n.9, p.1208-1219, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/rccm.201711-2333OC>. Acesso em 25 mai. 2022.

DONALD P.R. **Cerebrospinal fluid concentrations of antituberculosis agents in adults and children.** Tuberculosis, vol 90, n.5, p.279-292, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2010.07.002>. Acesso em 07 mai. 2022.

DORMAN S.E., *et al.* **Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis.** N Engl J Med., vol.384, n.18, p.1705-1718, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033400>. Acesso em 19 mai. 2022.

DOSTER B., *et al.* **TUBERCULOSIS THERAPY 91s Ethambutol in the initial treatment of pulmonary tuberculosis.** U.S. Public Health Service Tuberculosis Therapy Trials. Am Rev Respir Dis, vol.107, p.177–190, 1973. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/arrd.1973.107.2.177>. Acesso em 21 abr. 2022.

DRUGS FOR NEGLECTED DISEASES INITIATIVE (DNDi). **DNDi statement on KaloBios' intention to raise price of Chagas drug and file for FDA priority review.** Press releases, DNDi. New York. 2015. Disponível em: <https://www.dndi.org/2015/media-centre/press-releases/dndi-statement-on-kalobios-intention-to-raise-price-of-chagas-drug-and-file-for-fda-priority-review-2/> . Acesso em 18 mar. 2020.

DRUGS FOR NEGLECTED DISEASES INITIATIVE (DNDi). **Research and development.** Disponível em: <https://dndi.org/research-development/portfolio/> Acesso em 15 fev. 2021.

ELSEVIER (Holanda). **Content Coverage Guide.** Updated January 2020. Amsterdã. Disponível em:

https://www.elsevier.com/data/assets/pdf_file/0007/69451/Scopus_ContentCoverage_Guide_WEB.pdf. Acesso em 23 mar. 2021.

ENGELS D., ZHOU X. **Neglected tropical diseases: an effective global response to local poverty-related disease priorities.** *Infect Dis Poverty*, vol.9, n.10, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40249-020-0630-9> . Acesso em 18 mar. 2020.

EHRENBERG J.P., *et al.* **Strategies supporting the prevention and control of neglected tropical diseases during and beyond the COVID-19 pandemic.** *Infect Dis Poverty*, vol.9, n.86, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00701-7>. Acesso em 31 jul. 2022.

ESCOBAR, H. **R\$ 9 bilhões para “impedir a morte da ciência brasileira”?** Centro de Estudos Estratégicos da Fiocruz Antônio Ivo de Carvalho. Publicado 07 de maio de 2022. Disponível em: <https://cee.fiocruz.br/?q=9-bilhoes-para-impedir-a-morte-da-ciencia-brasileira>. Acesso em 29 jul. 2022.

ESCOBEDO A.A., *et al.* **A bibliometric study of international scientific productivity in giardiasis covering the period 1971–2010.** *J Infect Dev Ctries*, vol.9, n.1, p.76-86, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3855/jidc.5785>. Acesso em 18 fev. 2021.

ESSENCE on Health Research. **Seven principles for strengthening research capacity in low- and middle-income countries: simple ideas in a complex world.** ESSENCE Good practice document series. 2014. Disponível em: <https://tdr.who.int/publications/m/item/2014-06-19-seven-principles-for-strengthening-research-capacity-in-low-and-middle-income-countries-simple-ideas-in-a-complex-world> . Acesso em 30 jul. 2022.

FEKADU G., CHOW D.Y., YOU J.H.S. **The pharmacotherapeutic management of pulmonary tuberculosis: an update of the state-of-the-art.** *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, vol.23, n.1, p.139-148, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1967930>. Acesso em 10 mai. 2022.

FERNANDES D.R.A., GADELHA C.A.G., MALDONADO J.M.S.G. **O papel dos produtores públicos de medicamentos e ações estratégicas na pandemia da Covid-19.** *Saúde debate*, vol.46, n.132, p.13-29, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-1104202213201>. Acesso em 30 abr. 2022.

FERREIRA L.L.G., ANDRICOPULO A.D. **Drugs and vaccines in the 21st century for neglected diseases.** *The Lancet Infectious Diseases*, vol.19, n.2, p.125-127, 2019. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30005-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30005-2). Acesso em 14 ago. 2022.

FIGUEREDO C.A. de, GURGEL I.G.D, GURGEL G.D. **A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios.** *Physis*, vol.24, n.2, p.381-400, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-73312014000200004> Acesso em 23 jun. 2022.

FINANCIADORA DE INOVAÇÃO E PESQUISA (FINEP). **Inova Saúde.** Disponível em: <http://finep.gov.br/afinep/85-apoio-e-financiamento/programas-e-linhas/sobre-programas-e-linhas/inova-saude>. Acesso em 06 ago. 2021.

FLEMING N. **How artificial intelligence is changing drug Discovery.** *Nature*, spotlight 30 may 2018. Disponível em <https://www.nature.com/articles/d41586-018-05267-x>. Acesso em 04 jul. 2020.

FONSECA, B.P., ALBUQUERQUE, P.C., ZICKER, F. **Neglected tropical diseases in Brazil: lack of correlation between disease burden, research funding and output.** *Tropical Medicine and International Health*, vol. 25, n. 11, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/tmi.13478>. Acesso em: 28 abr. 2021.

FONSECA, B.P.F., FERNANDES E., FONSECA M.V.A. **Collaboration in science and technology organizations of the public sector: A network perspective.** *Science and Public Policy*, vol.44, n.1, p.37–49, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/scipol/scw013>. Acesso em 14 ago. 2022.

FOTI C., *et al.* **Oxazolidinone Antibiotics: Chemical, Biological and Analytical Aspects.** *Molecules*, vol.26, n.14, p.4280, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26144280>. Acesso em 19 mai. 2022.

FOX W., SUTHERLAND I. **A five-year assessment of patients in a controlled trial of streptomycin, paraaminosalicylic acid, and streptomycin plus para-amtnosalicylic acid, in pulmonary tuberculosis.** Report to the Tuberculosis Chemotherapy Trials Committee of the Medical Research Council. *Quarterly Journal of Medicine, New Series XXV*, n.98, 1956. Disponível em: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.912.2918&rep=rep1&type=pdf>. Acesso em 21 abr. 2022.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). **A fundação.** Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/fundacao> . Acesso em: 25 mai. 2021.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). **Boletim Epidemiológico Tuberculose Drogarresistente.** Número 1, março 2022. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Disponível em: <https://informe.ensp.fiocruz.br/noticias>. Acesso em 26 jun. 2022.

FURIN J., *et al.* **Global Progress and Challenges in Implementing New Medications for Treating Multidrug-Resistant Tuberculosis.** *Emerg Infect Dis.*, vol.22, n.3, e151430, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid2203.151430>. Acesso em 15 mai. 2022.

FURIN J., COX H., PAI M. **Tuberculosis.** *The Lancet*, vol.393, n.10181, p.1642-1656, , 2019. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30308-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30308-3). Acesso em 19 abr. 2022.

FURUSE Y. **Analysis of research intensity on infectious disease by disease burden reveals which infectious diseases are neglected by researchers.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol.116, n.2, p.478-483, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1814484116>. Acesso em 09 jan. 2021.

GADELHA C.A.G. **Desenvolvimento, complexo industrial da saúde e política industrial.** *Rev Saúde Pública*, vol.40, n. esp., p.11-23, 2006. Disponível em: <http://www.redalyc.org/pdf/672/67240157003.pdf>. Acesso em 29 fev. 2020.

GADELHA C.A.G., *et al.* **A dinâmica do sistema produtivo da saúde: inovação e complexo econômico-industrial.** Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2012.

GADELHA C.A.G. **Política industrial, desenvolvimento e os grandes desafios nacionais.** In: LASTRES, H.M.M., CASSIOLATO, J.E., LAPLANE, G., SARTI, F. e organizadores. O futuro do desenvolvimento. Campinas: Editora Unicamp; 2016. p. 215-351. Disponível em: <https://saudeamanha.fiocruz.br/wp-content/uploads/2016/12/Carlos-Gadelha-Politica-Industrial-e-Desafios-Nacionais.pdf> . Acesso em 29 fev. 2020.

GADELHA C.A.G., BRAGA P.S.C. **Saúde e inovação: dinâmica econômica e Estado de Bem-Estar Social no Brasil.** Cad. Saúde Pública, vol.32, Supl.2, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00150115> . Acesso em 29 fev. 2020.

GADELHA C.A.G., COSTA L.S. **A dinâmica de inovação e a perspectiva do CEIS para a sustentabilidade estrutural do sistema de saúde brasileiro.** In FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. A saúde no Brasil em 2030 - prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro: desenvolvimento produtivo e complexo da saúde [online]. Rio de Janeiro: Fiocruz/Ipea/Ministério da Saúde/Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República, 5, p.19-27, 2013. Disponível em: <http://books.scielo.org/id/scfy6/pdf/noronha-9788581100197-03.pdf> . Acesso em 29 fev. 2020.

GADELHA C.A.G, COSTA L.S., MALDONADO J.M.S.V. **O complexo Econômico-Industrial da Saúde e a dimensão social e econômica do desenvolvimento.** Rev. Saúde Pública, vol.46, p.21-28, 2012. Disponível em: https://scielosp.org/scielo.php?pid=S0034-89102012000700004&script=sci_abstract . Acesso em 29 fev. 2020.

GADELHA C.A.G, *et al.* **Transformações e assimetrias tecnológicas globais: estratégia de desenvolvimento e desafios estruturais para o Sistema Único de Saúde.** Ciênc. saúde colet., vol.23, n.7, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232018237.09452018> . Acesso em 01 mar. 2020.

GADELHA C.A.G., TEMPORAO J.G. **Desenvolvimento, Inovação e Saúde: a perspectiva teórica e política do Complexo Econômico-Industrial da Saúde.** Ciênc. saúde coletiva, vol.23, n.6, p.1891-1902, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232018236.06482018> . Acesso em 29 fev. 2020.

GALLARDO C.R., *et al.* **Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, vol.5, n.CD009913. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009913.pub2> . Acesso em 24 abr. 2022.

GARRIDO-CARDENAS J.A., *et al.* **Global tuberculosis research and its future prospects.** Tuberculosis, vol.121, n.101917, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.101917> . Acesso em 03 mai. 2022.

GAUTAM R., SAKLANI A., JACHAK S. M. **Indian medicinal plants as a source of antimycobacterial agentes.** J. Ethnopharmacol., vol.110, p.200-234, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.12.031> . Acesso em 03 jul. 2022.

G-FINDER (Austrália). **Neglected Disease Research and development: Where to now?** 2020. Sidney, NSW. Disponível em: <http://www.policycuresresearch.org/analysis> . Acesso em 23 abr. 2021.

GIAROLLA J., FERREIRA E.I. **Drug Design for Neglected Disease in Brazil**". Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, vol.15, n.3, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/138955751503150312122523>. Acesso em: 29 abr. 2021.

GIL, A.C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4. ed. - São Paulo: Atlas, 2002.

GLOBAL DRUG FACILITY (GDF). **October 2021 Medicines Catalog**. Disponível em: <https://www.stoptb.org/global-drug-facility-gdf/gdf-product-catalog>. Acesso em 01 mai. 2022.

GONCALVES A., *et al.* **Avaliação exploratória de atuação bienal do Programa Integrado de Doenças Endêmicas do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - PIDE/CNPq**. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, vol.30, n.2, p.109-117, 1988. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46651988000200011>. Acesso em 14 ago. 2022.

GOUTELLE S., MAIRE P. **Chapter 15 - Individualizing Tuberculosis Therapy**. Editor(s): Roger W. Jelliffe, Michael Neely. Individualized Drug Therapy for Patients. Academic Press, p.239-254, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803348-7.00015-0>. Acesso em 08 mai. 2022.

GOYAL V., *et al.* **Practice Trends in Treating Central Nervous System Tuberculosis and Outcomes at a Tertiary Care Hospital: A Cohort Study of 244 Cases**. Annals of Indian Academy of Neurology, vol.22, n.1, p.37-46, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_70_18. Acesso em 08 mai. 2022.

GRZEGORZEWICZ A.E., *et al.* **Inhibition of mycolic acid transport across the Mycobacterium tuberculosis plasma membrane**. Nat Chem Biol., vol.8, n.4, p.334-41, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3307863/>. Acesso em 14 ago. 2022.

GUIDO R.V.C., ANDRICOPULO, A.D., OLIVA G. **Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas**. Estudos Avançados, vol.24, n.70, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-40142010000300006>. Acesso em: 02 abr. 2021

GUIMARÃES R., *et al.* **Definindo e implementando uma Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde: lições da experiência brasileira**. Cadernos de Saúde Pública, vol.22, n.9, p.1775-1785, 2006. Disponível em <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2006000900002>. Acesso em 09 jan 2021.

GUTIERREZ M.G., *et al.* **Autophagy is a defense mechanism inhibiting BCG and Mycobacterium tuberculosis survival in infected macrophages**. Cell, vol.119, p.753-766, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.11.038>. Acesso em 26 mai. 2022.

HARIGUCHI N., *et al.* **OPC-167832, a Novel Carbostyryl Derivative with Potent Antituberculosis Activity as a DprE1 Inhibitor**. Antimicrobial agents and chemotherapy, vol.64, n.6, e02020-19, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.02020-19> . Acesso em 14 mai. 2022.

- HASENCLEVER L., *et al.* **A indústria de fitoterápicos brasileira: desafios e oportunidades.** Cien Saude Colet., vol.22, n.8, p.2559-2569, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232017228.29422016>. Acesso em 02 jun. 2021.
- HERNANDEZ H.W., *et al.* **High Throughput and Computational Repurposing for Neglected Diseases.** Pharm Res., vol.36, n.2, p.27, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2558-3> Acesso em 02 jun. 2020.
- HERNANDEZ-MORALES I., VAN LOOCK M. **An Industry Perspective on Dengue Drug Discovery and Development.** Adv Exp Med Biol., vol.1062, p.333- 353, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-981-10-8727-1_23 . Acesso em 02 jun. 2020.
- HINOSHITA, E. **Industry, Academia and Government Partnership through the Global Health Innovative Technology Fund (GHIT).** Yakugaku Zasshi, vol.136, n.2, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1248/yakushi.15-00233-5>. Acesso em: 23 mar. 2021.
- HOTEZ P.J., *et al.* **Ancilostomiase: "A Grande Infecção da Humanidade"**. PLoS Med., vol.2, n.3, p.e67, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020067> cesso em 31 jul. 2022.
- HOTEZ P.J., FENWICK A., MOLYNEUX D. **The new COVID-19 poor and the neglected tropical diseases resurgence.** Infect Dis Poverty, vol.10, n.10, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00784-2> . Acesso em 08 jul. 2022.
- HOTEZ P.J., FUJIWARA R.T. **Brazil's neglected tropical diseases: an overview and a report card.** Microbes and Infection, vol.16, n.8, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2014.07.006>. Acesso em: 06 abr. 2021.
- HOTEZ P.J., PECOUL B. **"Manifesto" for advancing the control and elimination of neglected tropical diseases.** PLoS Negl Trop Dis., vol.4, n.5, p.e718, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000718>. Acesso em 31 jul. 2022.
- HOTEZ P.J., *et al.* **Eliminating the Neglected Tropical Diseases: Translational Science and New Technologies.** PLoS Negl Trop Dis., vol.10, n.3, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003895> . Acesso em 31 jul. 2022.
- HOTEZ P.J., *et al.* **World neglected tropical diseases day.** PLoS Negl Trop Dis., vol.14, n.1, e0007999, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007999>. Acesso em 14 ago. 2022.
- HORITA Y., *et al.* **Evaluation of the Adequacy of WHO Revised Dosages of the First-Line Antituberculosis Drugs in Children with Tuberculosis Using Population Pharmacokinetic Modeling and Simulations.** Antimicrob Agents Chemother., vol.62, n.9, e00008-18, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.00008-18>. Acesso em 11 mai. 2022.
- HUBBARD T., LOVE J. **A new trade framework for global healthcare R&D.** PLoS Biol., vol.2, n.2, e52, 2004. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.0020052>. Acesso em 31 jul. 2022.

HUYNH J., *et al.* **Tuberculous Meningitis in Children:** Reducing the Burden of Death and Disability. *Pathogens.*, vol.11, n.1, p.38, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pathogens11010038>. Acesso em 07 mai. 2022.

INSTITUTO CHICO MENDES DE CONSERVAÇÃO DA BIODIVERSIDADE (ICMBIO). **Exemplo para o Brasil, reconhecimento mundial.** Publicado em 16 de julho de 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/icmbio/pt-br/assuntos/noticias/ultimas-noticias/exemplo-para-o-brasil-reconhecimento-mundial>. Acesso em 23 jun. 2022.

INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA (IPEA). **O Declínio do Investimento Público em Ciência e Tecnologia:** Uma Análise do Orçamento do Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações até o primeiro semestre de 2019. Nota Técnica nº 48. Brasil; 2019.

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS (FARMANGUINHOS). **Farmanguinhos atua na produção, pesquisa e desenvolvimento de medicamentos para tuberculose.** Notícias. 23 de março de 2022. Disponível em: <https://www.far.fiocruz.br/2022/03/farmanguinhos-atua-na-producao-pesquisa-e-desenvolvimento-de-medicamentos-para-tuberculose/>. Acesso em 30 abr. 2022.

ISEMAN, M.D. **Tuberculosis therapy:** past, present and future. *Eur Respir J Suppl.*, vol.36, p.87s-94s, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00309102>. Acesso em 20 abr. 2022.

IYANDEMYE J., THOMAS M.P. **Low-income countries have the highest percentages of open access publication:** A systematic computational analysis of the biomedical literature. *PLoS One*, vol.14, n.7, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220229>. Acesso em: 23 mar. 2021.

JACKSON Y., STEPHENSON N. **Neglected tropical disease and emerging infectious disease:** An analysis of the history, promise and constraints of two worldviews. *Global Public Health*, vol.9, n.9, p.995–1007, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17441692.2014.941297>. Acesso em 26 out. 2019.

JAIN P., JAIN S.K., JAIN M. **Harnessing Drug Repurposing for Exploration of New Diseases:** An Insight to Strategies and Case Studies. *Curr. Mol. Med.*, vol.21, n.2, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1566524020666200619125404>. Acesso em 14 ago. 2022.

JEON D., *et al.* **Phloretin Exerts Anti-Tuberculosis Activity and Suppresses Lung Inflammation.** *Molecules*, vol.22, n.1, p.183, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules22010183>. Acesso em 14 ago. 2022.

JIN G., WONG S. T. C. **Toward better drug repositioning:** prioritizing and integrating existing methods into efficient pipelines. *Drug Discovery Today*, vol.19, n. 5, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.11.005>. Acesso em 23 abr. 2021.

JOHNSTON A., HOLT D.W. **Substandard drugs: a potential crisis for public health.** Br J Clin Pharmacol., vol.78, n.2, p.218-43, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bcp.12298>. Acesso em 09 mai. 2022.

JUÁREZ E., *et al.* **Loperamide restricts intracellular growth of Mycobacterium tuberculosis in lung macrophages.** American journal of respiratory cell and molecular biology, vol.55, n.6, p.837-847, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2015-0383OC>. Acesso em 26 mai. 2022.

KAISER M., *et al.* **Antiprotozoal Activity Profiling of Approved Drugs: A Starting Point toward Drug Repositioning.** PloS one, vol.10, n.8, e0135556, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135556>. Acesso em 14 ago. 2022.

KARUMBI J., GARNER P. **Directly observed therapy for treating tuberculosis.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, vol.5., n.CD003343. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003343.pub4>. Acesso em 10 mai. 2022.

KATZELNICK L.C., COLOMA J., HARRIS E. **Dengue: knowledge gaps, unmet needs, and research priorities.** Lancet Infect Dis., vol.17, n.3, e88-e100, 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30473-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30473-X). Acesso em 09 fev. 2021.

KEATING C. **Ken Warren and the Rockefeller Foundation's Great Neglected Diseases Network, 1978–1988: The Transformation of Tropical and Global Medicine.** Molecular Medicine, vol.20, n.1, p.S24–S30, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.2119/molmed.2014.00221>. Acesso em 14 ago. 2022.

KOLLOLI A., SUBBIAN S. **Host-Directed Therapeutic Strategies for Tuberculosis.** Front Med (Lausanne), vol.18, n.4, p.171, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00171>. Acesso em 26 mai. 2022.

KUMAR P., *et al.* **Synergistic Lethality of a Binary Inhibitor of Mycobacterium tuberculosis KasA.** MBio., vol.9, n.6, e02101-17, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6299220/>. Acesso em 23 jun. 2022.

LANGEDIJK J., *et al.* **Drug repositioning and repurposing: terminology and definitions in literature,** Drug Discovery Today, vol.20, n.8, p.1027-1034, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.05.001>. Acesso em 14 ago. 2022.

LEE H.W., *et al.* **The Effectiveness and Safety of Fluoroquinolone-Containing Regimen as a First-Line Treatment for Drug-Sensitive Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis.** PLoS One, vol.11, n.7, e0159827, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159827>. Acesso em 20 mai. 2022.

LEPESHEVA G.I., *et al.* **VFV as a New Effective CYP51 Structure-Derived Drug Candidate for Chagas Disease and Visceral Leishmaniasis.** The Journal of Infectious Diseases, vol.212, n.9, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv228>. Acesso em: 23 abr. 2021.

LIBARDO J.M., BOSHOFF H.I., BARRY C.E. **The present state of the tuberculosis drug**

development pipeline. *Curr Opin Pharmacol.*, vol.42, p.81–94, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.08.001>. Acesso em 14 ago. 2022.

LIDANI K., *et al.* **Chagas Disease: From Discovery to a Worldwide Health Problem.** *Frontiers in public health*, vol.7, p.166, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00166>. Acesso em 01 jun. 2020.

LIM S.P. **Dengue drug discovery: Progress, challenges and outlook.** *Antiviral Research*, vol.163, p.156-178, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.12.016>. Acesso em 14 ago. 2022.

LIMA G.C., *et al.* **Efficacy and safety of a four-drug fixed-dose combination regimen versus separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis.** *Brazilian journal of microbiology*, vol.48, p.198-207, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.12.003>. Acesso em 08 mai. 2022.

LIN M.Y., *et al.* **Impact of food and antacids on the pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs: systematic review and meta-analysis.** *Int J Tuberc Lung Dis.*, vol.14, n.7, p.806-818, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20550762/>. Acesso em 22 abr. 2022.

LOPES A.R.V., *et al.* **Avaliação do impacto da atenção farmacêutica a pacientes com tuberculose em um Ambulatório de Referência Secundária, Minas Gerais, Brasil.** *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, vol.89, p.2911-2919, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0001-3765201720170301>. Acesso em 08 mai. 2022.

LUIZA V.L., *et al.* **Desafios de uma parceria para o desenvolvimento de produtos: o caso de um tratamento para malária.** *Ciênc. saúde coletiva*, vol. 22, n. 7, p.2197-2211, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232017227.04042017>. Acesso em 26 mai. 2020.

LUN S., *et al.* **Advancing the Therapeutic Potential of Indoleamides for Tuberculosis.** *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol.63, n.7, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.00343-19>. Acesso em 03 jul. 2022.

LYTRAS T., KALKOUNI O. **The global tuberculosis epidemic: turning political will into concrete action.** *Journal of thoracic disease*, vol.10, n.26, p.S3149–S3152, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.08.73>. Acesso em 30 abr. 2022.

MAKONI M. **New tuberculosis tests and drugs remain out of reach.** *Lancet Infect Dis.*, vol.21, n.2, p.174, 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00010-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00010-4). Acesso em 21 mai. 2022.

MAPHASA R.E., MEYER M., DUBE A. **The Macrophage Response to Mycobacterium tuberculosis and Opportunities for Autophagy Inducing Nanomedicines for Tuberculosis Therapy.** *Front Cell Infect Microbiol.*, vol.8, n.10, p.618414, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.618414>. Acesso em 26 mai. 2022.

MARTINI M., *et al.* **“The history of tuberculosis: the social role of sanatoria for the treatment of tuberculosis in Italy between the end of the 19th century and the middle of**

the 20th.” Journal of preventive medicine and hygiene, vol.59, n.4, p.E323-E327, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2018.59.4.1103>. Acesso em 20 abr. 2022.

MARTINS-MELO F.R., *et al.* **The burden of Neglected Tropical Diseases in Brazil, 1990-2016: A subnational analysis from the Global Burden of Disease Study 2016.** PLoS Negl. Trop. Dis., vol.12, n.6, e0006559, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006559>. Acesso em 14 ago. 2022.

MARVADI S.K., *et al.* **Synthesis, in vitro, and in vivo (Zebra fish) antitubercular activity of 7,8-dihydroquinolin-5(6H)-ylidenehydrazinecarbothioamides.** Bioorg. Chem., vol.96, 103626, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103626>. Acesso em 14 ago. 2022.

MATTOS A.E.R. **Sistema Nacional de Inovação em Saúde: um estudo dos movimentos governamentais recentes na área de fitoterápicos.** Revista Fitos, vol.11, n.1, p.99-104, 2017. Disponível em: <https://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/396>. Acesso em 14 ago. 2022.

MAZLAN M.K.N., *et al.* **Antituberculosis Targeted Drug Delivery as a Potential Future Treatment Approach.** Antibiotics (Basel), vol.10, n.8, p.908, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080908>. Acesso em 26 mai. 2022.

MAZZUCATO M. **Mission-oriented innovation policies: challenges and opportunities.** Industrial and Corporate Change, vol.27, n.5, p.803–815, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/icc/dty034>. Acesso em 14 ago. 2022.

MCILLERON H., CHIREHWA M.T. **Current research toward optimizing dosing of first-line antituberculosis treatment.** Expert review of anti-infective therapy, vol.17, n.1, p.27–38, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1555031>. Acesso em 24 abr. 2022.

MCILLERON H., *et al.* **Determinants of rifampin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol pharmacokinetics in a cohort of tuberculosis patients.** Antimicrobial agents and chemotherapy, vol.50, n.4, p.1170–1177, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.50.4.1170-1177.2006>. Acesso em 22 abr. 2022.

MCLAREN Z.M., *et al.* **Does directly observed therapy improve tuberculosis treatment? More evidence is needed to guide tuberculosis policy.** BMC Infect Dis., vol.16, p.537, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1862-y>. Acesso em 10 mai. 2022.

MCMANUS C., NEVES A.F.B. **Funding research in Brazil.** Scientometrics, vol.126, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11192-020-03762-5>. Acesso em: 23 abr. 2021.

MEDICAL RESEARCH COUNCIL (MRC). **Various combinations of isoniazid with streptomycin or with PAS in the treatment of pulmonary tuberculosis.** BMJ, vol.1, p.435–445, 1955. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2061210/>. Acesso em 21 abr. 2022.

MEDICOS SEM FRONTEIRAS (MSF). **Desequilíbrio Fatal.** A Crise de Pesquisa e Desenvolvimento de Drogas para Doenças Negligenciadas. Geneva: Grupo de Trabalho de Drogas para Doenças Negligenciadas, Médicos Sem Fronteiras; 2001. Disponível em: <http://docplayer.com.br/3093582-Desequilibrio-fatal-a-crise-em-pesquisa-e-desenvolvimento-de-drogas-para-doencas-negligenciadas.html> Acesso em 14 ago. 2022.

MEDICOS SEM FRONTEIRAS (MSF). **Guia de fontes em ajuda humanitária.** Glossário. 2022a. Disponível em: <https://guiadefontes.msf.org.br/termo/campanha-de-acesso-medicamentos-essenciais/>. Acesso em 03 jul.2022.

MEDICOS SEM FRONTEIRAS (MSF). **O que fazemos.** Atividades médicas. Doença do sono. 2022b. Disponível em <https://www.msf.org.br/o-que-fazemos/atividades-medicas/doenca-do-sono/>. Acesso em 03 jul.2022.

MEHTA P., *et al.* **Potential of dry powder inhalers for tuberculosis therapy:** facts, fidelity and future, *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, vol.46, n.3, p.S791-S806, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1513938>. Acesso em 26 mai. 2022.

MI J., *et al.* **The Research Progress in Immunotherapy of Tuberculosis.** *Front Cell Infect Microbiol.*, vol.15, n.11, p.763591, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.763591>. Acesso em 26 mai. 2022.

MIELE K., MORRIS, S.B., TEPPER N.K. **Tuberculosis in Pregnancy.** *Obstetrics and gynecology*, vol.135, n.6, p.1444–1453, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003890>. Acesso em 22 abr. 2022.

MILSTEIN M., *et al.* **Evaluation of high-dose rifampin in patients with new, smear-positive tuberculosis (HIRIF):** study protocol for a randomized controlled trial. *BMC infectious diseases*, vol.16, n.1, p.453, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1790-x>. Acesso em 14 mai. 2022.

MITRA A.K., MAWSON A.R. **Neglected Tropical Diseases:** *Epidemiology and Global Burden.* *Trop Med Infect Dis.*, vol.2, n.3, p.36, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed2030036>. Acesso em 15 out. 2021.

MOHAJEL N., ARASHKIA A. **Ebola as a case study for the patent landscape of medical countermeasures for emerging infectious diseases.** *Nat Biotechnol.*, vol.39, p.799–807, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41587-021-00970-z>. Acesso em 06 set. 2021.

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.*, vol.9, n.5, e1001218, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001218>. Acesso em 18 mar. 2020.

MORAN M. **A breakthrough in R&D for neglected diseases:** new ways to get the drugs we need. *PLoS Med.*, vol.2, n.9, e302, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020302>. Acesso em 14 ago. 2022.

MORAN M., *et al.* **Neglected Disease Research and Development: How Much Are We Really Spending?** PLoS Med., vol.6, n.2, e1000030, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000030>. Acesso em 14 ago. 2022.

MORAN M., *et al.* 101. **G-Finder: Neglected Disease Research & Development: New Times, New Trends.** Health Policy Division, The George Institute for International Health. 2009. Disponível em: https://www.policycures.org/downloads/G-FINDER_survey_of_global_R&D_funding_for_Neglected_diseases_2009.pdf. Acesso em 07 dez. 2019.

MOREL C.M. **Health innovation networks to help developing countries address neglected diseases.** Science, vol.309, n.5733, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.1115538>. Acesso em: 23 mar. 2021.

MOREL C.M. **Inovação em saúde e doenças negligenciadas (Editorial).** *Cad Saúde Publica*, vol.22, n.8, pg.1522-1523, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v22n8/01.pdf>. Acesso em 26 out. 2019.

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, vol.3, n.8, e501, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000501>. Acesso em 09 jan. 2021.

MOTA F.B., *et al.* **Mapping the dengue scientific landscape worldwide: a bibliometric and network analysis.** Memória do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, vol.112, n. 5, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0074-02760160423>. Acesso em 24 mar. 2021.

MUELLER-LANGER F. **Neglected infectious diseases: are push and pull incentive mechanisms suitable for promoting drug development research?** Health Econ. Policy Law, vol.8, n.2, p.185–208, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S1744133112000321>. Acesso em 14 ago. 2022.

MUKHERJEE P.K., *et al.* **Development of Ayurveda – Tradition to trend.** J Ethnopharmacol., vol.197, p.10-24, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.09.024>. Acesso em 23 jun. 2022.

MURRAY J.F., SCHRAUFNAGEL D.E., HOPEWELL P.C. **Treatment of Tuberculosis. A Historical Perspective.** Ann Am Thorac Soc., vol.12, n.12, p.1749-59, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201509-632PS>. Acesso em 20 abr. 2022.

MUSCHENHEIM C., *et al.* **Pyrazinamide-isoniazid in tuberculosis. III. Observations with reduced dosage of pyrazinamide.** Am. Rev. Tuberc., vol.72, p.851–855, 1955. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/artpd.1955.72.6.851?journalCode=artpd>. Acesso em 20 abr. 2022.

NAGEL S., *et al.* **Isoniazid resistance and dosage as treatment for patients with tuberculosis.** Current drug metabolismo, vol.18, n.11, p.1030-1039, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1389200218666171031121905>. Acesso em 08 mai. 2022.

NAHID P., *et al.* **Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis.** Clin. Infect. Dis., vol.63, n.7, e147-e195, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw376>. Acesso em 22 abr. 2022.

NETO P.T.P.F., CUNHA C.R. **Produção pública de medicamentos no Brasil no contexto da pandemia da COVID-19.** Rev. Gestão & saúde, vol.11, n.3, p.296-309, 2020. Disponível em: <https://periodicos.unb.br/index.php/rgs/article/view/32291>. Acesso em 25 abr. 2022.

NETO P.T.P.F., NUNES P.H.C., VILLAR B.B. La F. **Assistência farmacêutica em toxoplasmose congênita e a constante ameaça de desabastecimento.** Centro de Estudos Estratégicos da Fiocruz (CEE). Publicado em 30 nov. 2021. Disponível em: <https://www.cee.fiocruz.br/?q=taxonomy/term/206>. Acesso em 13 ago. 2022.

NIOSI J. **Imitation and innovation new biologics, biosimilars and biobetters.** Technology Analysis & Strategic Management, vol.29, n.3, p.251-262, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09537325.2016.1254771>. Acesso em 14 ago. 2022.

NOTENBOOM K., *et al.* **Learning from patients: Identifying design features of medicines that cause medication use problems.** International Journal of Pharmaceutics, vol.517, n.1–2, p.128-134, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.12.004>. Acesso em 24 abr. 2022.

NUNES J. **Ebola and the production of neglect in global health.** Third World Quarterly, vol.37, p.542-56, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/01436597.2015.1124724>. Acesso em 14 ago. 2022.

NUNES J., PIMENTA D.N. **A epidemia de zika e os limites da saúde global.** Lua Nova, São Paulo, n.98, p.21-46, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-6445021-046/98>. Acesso em 14 ago. 2022.

NUNES, P.H.C. **Avaliação de métricas para gerenciamento do uso de antibióticos em uma rede brasileira de hospitais privados.** Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas. Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino. Rio de Janeiro, 2022.

O'KANE C.M., *et al.* **STAT3, p38 MAPK, and NF-kappaB drive unopposed monocyte-dependent fibroblast MMP-1 secretion in tuberculosis.** Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., vol.43, n.4, p.465–474, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2951877/>. Acesso em 03 jul. 2022.

OLIVEIRA R.G. de. **Meanings of Neglected Diseases in the Global Health agenda: the place of populations and territories.** Ciênc. Saúde coletiva, vol. 23, n. 7, p.2291-2302, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232018237.09042018>. Acesso em 14 ago. 2022.

O'NEILL J. **Review on Antimicrobial Resistance.** Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. May 2016. Disponível em: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf. Acesso em 19 abr. 2022.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). **Declaração Universal dos Direitos Humanos**. Adotada e proclamada pela Assembleia Geral das Nações Unidas (resolução 217 A III) em 10 de dezembro 1948. Disponível em: <https://www.unicef.org/brazil/declaracao-universal-dos-direitos-humanos> . Acesso em 18 jun. 2022.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). **Transformando Nosso Mundo: A Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável**. Traduzido pelo Centro de Informação das Nações Unidas para o Brasil (UNIC Rio). Última edição. 2015a. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/pos2015/agenda2030/> Acesso em 24 out. 2019.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). **Relatório sobre os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio 2015**. United Nations New York. 2015b. Disponível em: https://www.unric.org/pt/images/stories/2015/PDF/MDG2015_PT.pdf Acesso em 28 out. 2019.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). **Assembleia Geral das Nações Unidas. 10 de outubro de 2018**. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/pos2015/agenda2030/>. Acesso em 1 mai. 2022.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). **Os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável no Brasil**. Objetivo 3. Saúde e bem-estar. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/pos2015/agenda2030/> <https://brasil.un.org/pt-br/sdgs/3>. Acesso em 16 abr. 2022.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). **Universal Values. Principle Two: Leave No One Behind**. Disponível em: <https://unsdg.un.org/2030-agenda/universal-values/leave-no-one-behind>. Acesso em 11 julho de 2022.

OWENS J.P., FOFANA M.O., DOWDY D.W. **Cost-effectiveness of novel first-line treatment regimens for tuberculosis**. Int. J. Tuberc. Lung Dis., vol.17, n.5, p.590-6, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0776>. Acesso em 14 mai. 2022.

PADULA R., NORONHA G.S., MITIDIARI T.L. **Complexo Econômico-Industrial de Saúde, Segurança e Autonomia Estratégica: para pensar a inserção do Brasil frente ao mundo**. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2015. 23 p. Disponível em: <https://saudeamanha.fiocruz.br/wp-content/uploads/2016/07/4-SA-TD-04.pdf>. Acesso em 15 ago. 2022.

PAIK S., *et al.* **Autophagy: A new strategy for host-directed therapy of tuberculosis**. Virulence, vol.10, n.1, p.448-459, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21505594.2018.1536598>. Acesso em 26 mai. 2022.

PALMEIRA FILHO P.L., CAPANEMA, L.X.L. In: **O BNDES em um Brasil em transição**; Além, A. C.; Giambiagi, F., eds.; Rio de Janeiro: BNDES, 2010, cap. 19.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). **Tuberculosis in the Americas**. Regional Report 2020. Washington, D.C.: Pan American Health Organization; 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.37774/9789275124475>. Acesso em 28 abr. 2022.

PARK K. **A review of computational drug repurposing.** *Transl. Clin. Pharmacol*, vol.27, n.2, p.59-63, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.12793/tcp.2019.27.2.59>. Acesso em 02 jul. 2020.

PASCUAL-PAREJA J.F., *et al.* **Treatment of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis.** *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. (Engl Ed)*, vol.36, n.8, p.507-516, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.018>. Acesso em 4 mai. 2022.

PATIL T.S., DESHPANDE A.S. **Innovative strategies in the diagnosis and treatment of tuberculosis: a patent review (2014–2017)**, *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, vol.28, n.8, p.615-623, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13543776.2018.1508454>. Acesso em 03 mai. 2022.

PEDRIQUE B., *et al.* **The drug and vaccine landscape for neglected diseases (2000-11): a systematic assessment.** *Lancet Glob Health*, vol.1, e371-9, 2013. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70078-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70078-0). Acesso em 15 ago. 2022.

PEETLUK L.S., *et al.* **Regional Prospective Observational Research in Tuberculosis (RePORT)-Brazil Network: A Clinical Prediction Model for Unsuccessful Pulmonary Tuberculosis Treatment Outcomes.** *Clinical Infectious Diseases*, vol.74, n.6, p.973–982, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab598>. Acesso em 11 mai. 2022.

PELOQUIN C.A., DAVIES G.R. **The Treatment of Tuberculosis.** *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol.110, n.6, p.1455-1466, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cpt.2261>. Acesso em 25 mai. 2022.

PELOQUIN C.A., *et al.* **Pharmacokinetic Evidence from the HIRIF Trial to Support Increased Doses of Rifampin for Tuberculosis.** *Antimicrobial agents and chemotherapy*, vol.61, n.8, e00038-17, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.00038-17>. Acesso em 14 mai. 2022.

PEPIĆ I.I., LOVRIĆ J. **Challenges in Patient-Centric Oral Dosage Form Design – the Example of Sumamed.** *Medicus*, vol.27, n.2, p.171-171, 2018. Disponível em: <https://hrcak.srce.hr/214611>. Acesso em 24 abr. 2022.

PERILLA-GONZALEZ Y. *et al.* **Study of the scientific production on leishmaniasis in Latin America.** *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, vol.9, n. 3, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1574891X10666150410165445>. Acesso em: 23 abr. 2021.

PIANTADOSI S. **Clinical trials: a methodologic perspective.** 3rd Edition. 928p. 2017. Disponível em: <https://www.wiley.com/en-us/Clinical+Trials%3A+A+Methodologic+Perspective%2C+3rd+Edition-p-9781118959206>. Acesso em 15 ago. 2022.

PIMENTA F.P. **A patente como fonte de informação (des)necessária para a Biotecnologia em Saúde.** *TransInformação*, vol.29, n.3, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2318-08892017000300009>. Acesso em 15 ago. 2022.

PIMENTEL V. *et al.* **Biodiversidade brasileira como fonte da inovação farmacêutica: uma nova esperança?** Revista do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social, n.43, 2015. Disponível em: <https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/handle/1408/5602>. Acesso em 02 mai. 2021.

PISSINATE K., *et al.* **Synthesis and Evaluation of Thiazolyl-1H-benzo[d]imidazole Inhibitors of Mycobacterium tuberculosis Inosine Monophosphate Dehydrogenase.** Chem. Soc., vol.26, n.7, pg.1357, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20150104>. Acesso em 03 jul. 2022.

PRIYANDANI Y., *et al.* **Pharmaceutical care model for antituberculosis drug therapy in tuberculosis patients at a primary healthcare centre in Surabaya, East Java, Indonesia.** Pharmacy Education, vol.22, n.2, p.263–266, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.46542/pe.2022.222.263266>. Acesso em 5 mai. 2022.

PUSPITASARI A.W., YUNAZ S.R., NADHILAH L. **Identification of drug-related problems in adults with tuberculosis at the Tebet subdistrict health center from July to december 2018.** International Journal of Applied Pharmaceutics, vol.12, n.1, p.74-77, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.22159/ijap.2020.v12s1.FF010>. Acesso em 7 mai. 2022.
RAINSFORD K.D., BJARNASON I. **NSAIDs: take with food or after fasting?** J. Pharm. Pharmacol., vol.64, p.465–9, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01406.x>. Acesso em 21 abr. 2022.

RAMSAY S. **No closure in sight for the 10/90 health-research gap.** The Lancet, vol.358, n.9290, p.1348, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06465-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06465-0). Acesso em 16 nov. 2019.

RANGEL-RIVERA D.A., *et al.* **Reacción de hipersensibilidad a medicamentos antituberculosos en una paciente con VIH.** Medicina Interna de México, vol.37, n.5, p.861-866, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3610>. Acesso em 7 mai. 2022.

RAVI S., BHARADVAJA N. **Market Analysis of Medicinal Plants in India.** Curr. Pharm. Biotechnol., vol.20, n.14, p.1172-1180, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1389201020666190819154516>. Acesso em 23 jun. 2022.

RATH G., *et al.* **Challenges and Opportunities of Nanotechnological based Approach for the Treatment of Tuberculosis.** Curr. Pharm. Des., vol.27, n.17, p.2026-2040, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1381612827666210226121359>. Acesso em 25 mai. 2022.

ROCHA M.M. **Uma abordagem a partir de parceria sustentável para desenvolvimento e acesso a medicamentos inovadores no Brasil: Riscos e desafios econômicos, regulatórios e científicos.** Tese (doutorado) Universidade Federal Fluminense. Niterói, 2019. 308p.

RODRIGUES C.M. **O círculo vicioso da negligência da leptospirose no Brasil.** Rev. Inst. Adolfo Lutz, vol.76, e1729, 2017. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-982796>. Acesso em 15 ago. 2022.

RODRIGUES M.L. **Negligenciadas entre as negligenciadas: perspectiva de prevenção, controle e diagnóstico de doenças causadas por fungos** / Marcio L. Rodrigues. Rio de

Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2019. 22p (Textos para Discussão; n. 36).

RODRIGUES P.H.A., COSTA R.D.F., KISS C. **A evolução recente da indústria farmacêutica brasileira nos limites da subordinação econômica.** *Physis*, vol.28, n.1, e280104, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-73312018280104>. Acesso em 5 mai. 2022.

RODRIGUES V.F., FERREIRA M.C.E.S.B. **Ectoparasitoses: acometimento humano, agravos clínicos e casos negligenciados no Brasil.** Trabalho de conclusão de curso em formato de artigo elaborado como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina. CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA-UniCEUB. Brasília, 2018. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/211002146.pdf>. Acesso em 3 jul. 2022.

ROMERO G.A.S, *et al.* Collaborative LV Brasil Group. **Efficacy and safety of available treatments for visceral leishmaniasis in Brazil: A multicenter, randomized, open label trial.** *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol.11, n.6, e0005706, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005706>. Acesso em 01 jun. 2020.

ROY A., *et al.* **Open access high throughput drug discovery in the public domain: a Mount Everest in the making.** *Curr. Pharm. Biotechnol.*, vol.11, n.7, p.764-78, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/138920110792927757>. Acesso em 14 ago. 2022.

RUFFINO-NETTO A. **Brasil: doenças emergentes ou reemergentes?** *Medicina*, Ribeirão Preto, vol.30, p.405, 1997. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-211590>. Acesso em 14 ago. 2022.

RUFFINO-NETTO A. **Tuberculose: a calamidade negligenciada.** *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, vol.35, n.1, p.51-58, 2002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822002000100010>. Acesso em 15 ago. 2022.

SAKTIAWATI A.M., *et al.* **Impacto dos alimentos na farmacocinética dos medicamentos anti-TB de primeira linha em pacientes com TB virgens de tratamento: um estudo randomizado cruzado.** *J. Antimicrob. Chemother.*, vol.71, p.703-10, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jac/dkv394>. Acesso em 21 abr. 2022.

SALERNO M.S. **A política industrial, tecnológica e de comércio exterior do governo federal.** *Parcerias Estratégicas*, vol.19, p.13-35, 2004. Disponível em: http://seer.cgee.org.br/index.php/parcerias_estrategicas/article/view/254 . Acesso em 12 jul. 2021.

SALZER H.J., *et al.* **Personalized medicine for chronic respiratory infectious diseases: tuberculosis, nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases, and chronic pulmonary aspergillosis.** *Respiration*, vol.92, n.4, p.199-214, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000449037>. Acesso em 26 mai. 2022.

SANKAR V., NIMITHA M., RAMA P. **A prospective study based on the evaluation of daily and intermittent dosage regimen of anti-tubercular (ATT).** *Drug Therapy*, vol.55, n.03, p.49-57, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.53879/id.55.03.10585>. Acesso em 21 abr. 2022.

SANTANA R.S., LEITE S.N. **Priorities of clinical drug trials in Brazil and neglected diseases of poverty.** Ver. Panam. Salud publica, vol.40, n.5, p.356-36, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28076585>. Acesso em 15 ago. 2022.

SANTOS M., *et al.* **Prospecção de tecnologias de futuro: métodos, técnicas e abordagens.** Parcerias Estratégicas, vol.9, n.19, 2004. Disponível em: http://seer.cgee.org.br/index.php/parcerias_estrategicas/article/viewFile/253/247. Acesso em 15 ago. 2022.

SANTOS-GANDELMAN J., MACHADO-SILVA A. **Drug development for cryptococcosis treatment: what can patents tell us?** Mem. Inst. Oswaldo Cruz, vol. 114, e180391, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0074-02760180391> . Acesso em 15 ago. 2022.

SCHLITZER M. **Malaria chemotherapeutics part I: history of antimalarial drug development, currently used therapeutics and drugs in clinical development.** ChemMedChem, vol.2, p.944-986, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.12.017>. Acesso em 14 ago. 2022.

SCHRAGER L.K., HARRIS R.C., VEKEMANS J. **Research and development of new tuberculosis vaccines: a review.** F1000Research, vol.7, p.1732, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.12688/f1000research.16521.2>. Acesso em 26 mai. 2022.

SHARIFI-RAD J., *et al.* **Medicinal plants used in the treatment of tuberculosis - Ethnobotanical and ethnopharmacological approaches.** Biotechnol. Adv., 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2017.07.001>. Acesso em 02 jul. 2021.

SHARLOW E.R. **Revisiting Repurposing.** Assay Drug Dev. Technol., vol.14, n.10, p.554-556, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/adt.2016.766>. Acesso em 02 jul. 2020.

SIDONE O.J.G., HADDAD E.M., MENA-CHALCO, J.P. **A ciência nas regiões brasileiras: evolução da produção e das redes de colaboração científica.** Transinformação, v. 28, n. 1, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2318-08892016002800002>. Acesso em:23 mar. 2021.

SILVA G.O., ELIAS F.T.S. **Estudo de casos múltiplos das parcerias para o desenvolvimento produtivo: doenças negligenciadas versus doenças crônicas não transmissíveis.** Tempus, actas de saúde colet, vol.11, n.4, p.147-169, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.18569/tempus.v11i4.2330>. Acesso em 12 ago. 2022.

SILVA JUNIOR J.B. **Lista nacional de doenças de notificação compulsória.** Informe Epidemiológico do SUS, vol.9, n.1, p.3, 2000. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.5123/S0104-16732000000100001>. Acesso em 23 jun. 2022.

SINGAPORE TUBERCULOSIS SERVICE/BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL (STS). **Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis.** Am. Rev. Respir. Dis., vol.119, p.579-58, 1979. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/arrd.1979.119.4.579>. Acesso em 20 abr. 2022.

SINISTERRA R.D., *et al.* **Panorama de propriedade intelectual, transferência de tecnologia e inovação da química brasileira e a comparação com os países do BRIC.** *Quim. Nova*, vol.36, n.10, p.1527, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422013001000008>. Acesso em 03jul. 2022.

SPEZIALI M.G., SINISTERRA R.D. **Buscas de informações tecnológicas com base em dados de patentes: estudo de caso dos líquidos iônicos no Brasil.** *Quim. Nova*, vol.38, n.8, 1132, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150126>. Acesso em 03 jul. 2022.

SOBRAL N.V., MIRANDA Z.D., SILVA F.M. **Estratégia para a recuperação de informação científica sobre as doenças tropicais negligenciadas: análise comparativa da Scopus, PubMed e Web of Science.** *Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud*, vol.29, n.1, 2018. Disponível em: <http://www.acimed.sld.cu/index.php/acimed/article/view/1179>. Acesso em 15 ago. 2022.

SOOSARAEI M., *et al.* **A decade bibliometric analysis of global research on leishmaniasis in Web of Science database.** *Annals of Medicine and Surgery*, vol.16, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2017.12.014>. Acesso em: 24 abr. 2021.

SRIVASTAVA G., TIWARI A., SHARMA A. **Computational Methods for Multi-Target Drug Designing Against Mycobacterium tuberculosis.** In: Roy K. (eds) *Multi-Target Drug Design Using Chem-Bioinformatic Approaches. Methods in Pharmacology and Toxicology.* 2018. Humana Press, NY. Disponível em: https://doi.org/10.1007/7653_2018_19. Acesso em 21 mai. 2022.

STEFANSKA J., *et al.* **Antimicrobial and anti-biofilm activity of thiourea derivatives incorporating a 2-aminothiazole scaffold.** *Chem. Pharm. Bull.*, vol.63, n.3, p.225-236, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1248/cpb.c14-00837>. Acesso em 03 jul. 2022.

STOP TB PARTNERSHIP. **Working Group on New Drugs.** Clinical pipeline. Disponível em: <https://www.newtbdugs.org/pipeline/clinical>. Acesso em 10 mai. 2022.

SU C.C., *et al.* **MmpL3 is a lipid transporter that binds trehalose monomycolate and phosphatidylethanolamine.** *PNAS*, vol.116, n.23, p.11241-11246, 2019. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/116/23/11241/tab-article-info>. Acesso em 03 jul. 2022.

SURUR A.S., *et al.* **Challenges and Opportunities for Drug Discovery in Developing Countries: The Example of Cutaneous Leishmaniasis.** *ACS Med. Chem. Lett.*, vol.2, n.11, p.2058-2062, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.0c00446>. Acesso em 30 jul. 2022.

TAKAYAMA K., WANG C., BESRA G.S. **Pathway to synthesis and processing of mycolic acids in Mycobacterium tuberculosis.** *Clin. Microbiol. Rev.*, vol.18, n.1, p.81-101, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/CMR.18.1.81-101.2005>. Acesso em 03 jul. 2022.

TAPPERO J.W., *et al.* **Serum concentrations of antimycobacterial drugs in patients with pulmonary tuberculosis in Botswana.** Clin. Infect. Dis., vol.41, p.461–9, 2005. Disponível em: <https://doi.org/110.1086/431984>. Acesso em 22 abr. 2022.

TATAR E., *et al.* **Design, Synthesis, and Molecular Docking Studies of a Conjugated Thiadiazole–Thiourea Scaffold as Antituberculosis Agents.** Biol. Pharm. Bull., vol.39, n.4, p.502-515, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1248/bpb.b15-00698>. Acesso em 03 jul. 2022.

TEIXEIRA P.C.C., VILLAS-BOAS G.K. **O território e o desenvolvimento de fitomedicamentos no Brasil.** Revista Fitos, vol.5, n.1, p.35-45, 2010. Disponível em: <https://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/109>. Acesso em 03 jul. 2022.

THAKRAL S., SINGH V. **Recent development on importance of heterocyclic amides as potential bioactive molecules: a review.** Current. Bioactive Compounds., vol.15, n.3, p.316-336, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1573407214666180614121140>. Acesso em 03 jul. 2022.

THOMAS J.P., *et al.* **Um novo composto sintético com atividade antituberculosa em camundongos: etambutol (dextro-2,2'-(etilenodiimino)-di-1-butanol).** Am. Rev. Respir. Dis., vol.83, p.891-893, 1961. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/arrd.1961.83.6.891?journalCode=arrd>. Acesso em 20 abr. 2022.

TOOR J, *et al.* **Predicted Impact of COVID-19 on Neglected Tropical Disease Programs and the Opportunity for Innovation.** Clin. Infect. Dis., vol.72, n.8, p.1463-1466, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa933>. Acesso em 31 jul. 2022.

TROUILLER P, *et al.* **Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure.** Lancet, vol.359, p.2188-2194, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09096-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09096-7). Acesso em 03 jul. 2022.

UNITING TO COMBAT NTDs. **London Declaration on neglected tropical diseases.** 2012. Disponível em: <https://unitingtocombatntds.org/resource-hub/who-resources/london-declaration-neglected-tropical-diseases/>. Acesso em 03 jul. 2022.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **FDA Newsroom.** Press Announcements. FDA approves new drug for treatment-resistant forms of tuberculosis that affects the lungs. August 14, 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-resistant-forms-tuberculosis-affects-lungs>. Acesso em 19 mai. 2022.

VALE N, *et al.* **Praziquantel for Schistosomiasis: Single-Drug Metabolism Revisited, Mode of Action, and Resistance.** Antimicrob. Agents Chemother., vol.61, n.5, e02582-16, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.02582-16>. Acesso em 03 jul. 2022.

VAN CREVEL R, *et al.* **Clinical management of combined tuberculosis and diabetes.** Int. J. Tuberc. Lung Dis., vol.22, n.12, p.1404-1410, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0340>. Acesso em 23 abr. 2022.

VARGAS MA, ALMEIDA ACS, GUIMARÃES ALC. **Parcerias para desenvolvimento produtivo (PDPS-MS):** contexto atual, impactos no sistema de saúde e perspectivas para a política industrial e tecnológica na área de saúde. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2017. Textos para Discussão; n.20, p.74. Disponível em: <https://saudeamanha.fiocruz.br/wp-content/uploads/2017/03/saude-amanha-TD-20.pdf> . Acesso em 09 jan. 2021.

VARGAS MA., ALVES NG., MREJEN M. **Ciência, tecnologia e inovação em tempos de pandemia: implicações da Covid-19.** Cadernos do desenvolvimento, vol. 16, n. 28, p. 145-172, 2021. Disponível em: <http://www.cadernosdodesenvolvimento.org.br/ojs-2.4.8/index.php/cdes>. Acesso em 31 jul. 2022.

VASCONCELLOS AG; FONSECA BPF; MOREL, CM. **Revisiting the concept of Innovative Developing Countries (IDCs) for its relevance to health innovation and neglected tropical diseases and for the prevention and control of epidemics.** PLoS Neglected Tropical Disease, vol.12, n.7, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006469>. Acesso em: 24 abr. 2021.

VASCONCELLOS, A. G.; MOREL, C. M.. **Enabling Policy Planning and Innovation Management through Patent Information and Co-Authorship Network Analyses: A Study of Tuberculosis in Brazil.** PLoS One, vol.7, n.10, e45569, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045569>. Acesso em 03 jul. 2022.

VEKEMANS J, *et al.* **Preferred product characteristics for therapeutic vaccines to improve tuberculosis treatment outcomes:** Key considerations from World Health Organization consultations. Vaccine, vol.38, n.2, p.135-142, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.072>. Acesso em 26 mai. 2022.

VELÁSQUEZ G. E., *et al.* **Efficacy and Safety of High-Dose Rifampin in Pulmonary Tuberculosis.** A Randomized Controlled Trial. American journal of respiratory and critical care medicine, vol.198, n.5, p.657–666, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/rccm.201712-2524OC>. Acesso em 14 mai. 2022.

VERA-POLANIA F, *et al.* **Bibliometric assessment of scientific production of literature on chikungunya.** Journal of Infection and Public Health, vol.8, n.4, p.386-388, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2015.03.006>. Acesso em 18 fev. 2021.

VIEIRA VMM, OHAYON P. **Inovação em fármacos e medicamentos:** estado da arte no Brasil e políticas de P&D. 2006. Disponível em: <https://www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2016/09/Inovacao.pdf> . Acesso em 15 ago. 2022.

VILLANOVA J.C.O., ORÉFICE R.L., CUNHA A.S. **Aplicações Farmacêuticas de Polímeros.** Polim.: Cienc. Tecnol. vol.20, n.1, p.51-64, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/po/a/Hnm4dHq9jxZYhDXXf3G3g8M/?lang=pt&format=pdf> . Acesso em 03 jul. 2022.

VILLAS-BOAS G.K. **A Rede de Inovação em medicamentos da Biodiversidade – RedesFito.** Revista Fitos. Edição especial, p.47-64, 2018. Disponível em: <https://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/656>. Acesso 20 mai. 2021.

VITAKU E., SMITH D.T., NJARDARSON J.T. **Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals.** J. Med. Chem., vol.57, n.24, p.10257-74, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jm501100b>. Acesso em 03 jul. 2022.

WANG J., *et al.* **Effect of interval between food intake and drug administration at fasting condition on the plasma concentrations of first-line anti-tuberculosis drugs in Chinese population.** Medicine, vol.99, n.44, e22258, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022258>. Acesso em 21 abr. 2022.

WARNER D.F., MIZRAHI V. **Shortening Treatment for Tuberculosis.** N. Engl. J. Med., vol.371, p.1642-1643, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMe1410977>. Acesso em 14 mai. 2022.

WEAVER, S.C. *et al.* **Zika virus: History, emergence, biology, and prospects for control.** Antiviral Research, v.130, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.03.010>. Acesso em: 19 abr. 2021.

WENG H.B., CHEN H.X., WANG M.W. **Innovation in neglected tropical disease drug discovery and development.** Infect. Dis. Poverty, vol.7, n.1, p.67, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6022351/> Acesso em 18 mai. 2019.

WISE, J. Spending on research into neglected disease reached record high in 2017. The BMJ, vol. 364, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.l303>. Acesso em: 23 abr. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **What is DOTS?** A Guide to Understanding the WHO-recommended TB Control Strategy Known as DOTS. 1999. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/65979/WHO_CDS_CPC_TB_99.270.pdf;jsessionid=... Acesso em 04 mai. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Macroeconomics and health: investing in health for economic development / report of the Commission on Macroeconomics and Health.** Commission on Macroeconomics and Health, 2001. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42435> Acesso em 28 out. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Public health, innovation and intellectual property rights:** report of the Commission on Intellectual Property Rights, Innovation and Public Health. 2006. Disponível em: <http://www.who.int/intellectualproperty/documents/thereport/en/> Acesso em 28 out. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Making a difference: 30 Years of Research and Capacity Building in Tropical Diseases.** World Health Organization on behalf of the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases 2007a. Disponível em: https://www.who.int/tdr/publications/documents/anniversary_book.pdf?ua=1 Acesso em 26 out. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global plan to combat neglected tropical diseases 2008-2015.** Geneva: WHO; 2007b. Disponível em:

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69708/WHO_CDS_NTD_2007.3_eng.pdf?sequence=1 Acesso em 28 out. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases - First WHO report on neglected tropical diseases.** Geneva: WHO; 2010. Disponível em: https://www.who.int/neglected_diseases/2010report/en/ Acesso em 28 out. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases.** A roadmap for implementation. Executive summary. 2012. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70809> . Acesso em 24 out. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance.** WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland 2013. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/84879>. Acesso em 15 mai. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The WHO End TB Strategy.** Genebra, 2015. Disponível em: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/the-end-tb-strategy> . Acesso em 16 abr. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations.** 2016. Disponível em: [https://www.who.int/news/item/01-02-2016-who-statement-on-the-first-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(ihr-2005\)-emergency-committee-on-zika-virus-and-observed-increase-in-neurological-disorders-and-neonatal-malformations](https://www.who.int/news/item/01-02-2016-who-statement-on-the-first-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr-2005)-emergency-committee-on-zika-virus-and-observed-increase-in-neurological-disorders-and-neonatal-malformations). Acesso em 15 ago. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Integrating neglected tropical diseases into global health and development: fourth WHO report on neglected tropical diseases.** 2017a. Disponível em: https://www.who.int/neglected_diseases/resources/9789241565448/en/ Acesso em 24 out. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **TDR strategy 2018-2023: building the science of solutions.** Geneva: World Health Organization; 2017b. Disponível em: <https://tdr.who.int/publications/i/item/2017-06-29-tdr-strategy-2018-2023> . Acesso em 30 jul. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB).** 2018. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-TB-2018.18>. Acesso em 15 mai. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO launches global consultations for a new Roadmap on neglected tropical diseases.** Geneva, 2019a. Disponível em: https://www.who.int/neglected_diseases/news/WHO-launches-global-consultations-for-new-NTD-Roadmap/en/ . Acesso em 24 out. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR)**. 2019b. Disponível em: <https://www.who.int/tdr/about/en/> Acesso em 26 out. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global tuberculosis report 2019**. Geneva: 2019c. Disponível em: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>. Acesso em 30 jul. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY)**. 2019d. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>. Acesso em 30 jul. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Ending the neglect to attain the sustainable development goals**. A road map for neglected tropical diseases 2021–2030. 2020a. Disponível em: https://www.who.int/neglected_diseases/WHONTD-roadmap-2030/en/ . Acesso em 14 mar 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global tuberculosis report 2020**. Geneva: World Health Organization; 2020b. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131> . Acesso em 14 dez 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global tuberculosis report 2021**. Geneva: World Health Organization; 2021a. Disponível em: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021> . Acesso em 15 abr. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO global lists of high burden countries for tuberculosis (TB), TB/HIV and multidrug/rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB), 2021–2025**: background document. Geneva: World Health Organization; 2021b. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341980>. Acesso em 26 jun. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Neglected tropical diseases: impact of COVID-19 and WHO's response – 2021 update**. Weekly Epidemiological Record, n.38, 2021c. Disponível em: <https://www.who.int/teams/control-of-neglected-tropical-diseases/overview/ntds-and-covid-19>. Acesso em 15 jun. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Dracunculiasis (guinea-worm disease)** 10 January 2022. Key facts. 2022a. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dracunculiasis-\(guinea-worm-disease\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dracunculiasis-(guinea-worm-disease)) . Acesso em 03 jul. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development**: an overview and analysis. Geneva: World Health Organization; 2022b. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240047655> . Acesso em 31 mai. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO consolidated guidelines on tuberculosis**. Module 4: treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva, 2022c. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240048126>. Acesso em 29 mai. 2022.

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION (WIPO). **PCT – The International Patent System**. Frequently Asked Questions. Disponível em: <https://www.wipo.int/pct/en/faqs/faqs.html>. Acesso em 13 ago. 2022.

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION (WIPO). **World Intellectual Property Indicators 2021**. Geneva: 2021. Disponível em: <https://www.wipo.int/publications/en/series/index.jsp?id=37>. Acesso em 13 ago. 2022.

XIONG Y., *et al.* **Analysis of the Research Hotspot of Drug Treatment of Tuberculosis: A Bibliometric Based on the Top 50 Cited Literatures**. BioMed Research International, vol.2022, n.9542756, p.17, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2022/9542756>. Acesso em 29 mai. 2022.

XU Z., *et al.* **MmpL3 is the flippase for mycolic acids in mycobacteria**. Proc Natl Acad Sci USA, vol.114, n.30, p.7993-7998, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5544280/>. Acesso em 14 ago. 2022.

YAMADA H., HIRABAYASHI F., BRÜNGER C. **International Partnership for Therapeutic Drug Development of NTDs by DNDi**. Yakugaku Zasshi, vol.136, n.2, p.213-22, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1248/yakushi.15-00233-2>. Acesso em 14 ago. 2022.

YAMEY G., *et al.* **Funding innovation in neglected diseases**. BMJ, vol.360, k1182, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.k1182>. Acesso em 23 jun. 2022.

YERIEN D.E., BONESE S., POSTIGO A. **Fluorination methods in drug discovery**. Org. Biomol. Chem., vol.14, p.8398-8427, 2016. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2016/ob/c6ob00764c/unauth> . Acesso em 14 ago. 2022.

YEW W.W., CHANG K.C., CHAN D.P. **Oxidative Stress and First-Line Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity**. Antimicrob. Agents Chemother., vol.62, n.8, e02637-17, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.02637-17>. Acesso em 23 abr. 2022.

YIN, R.K. **Estudo de caso: planejamento e métodos**. 5 ed. Porto Alegre: Bookman, 2015.

YOUNG E.F., HICKEY A.J., BRAUNSTEIN M. **Testing inhaled drug therapies for treating tuberculosis**. Delivery systems for tuberculosis prevention and treatment (advances in pharmaceutical technology): John Wiley and Sons, ltd, p.113-130, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/9781118943182.ch6>. Acesso em 25 mai. 2022.

ZHANG W., *et al.* **Identification of Novel Coumestan Derivatives as Polyketide Synthase 13 Inhibitors against Mycobacterium tuberculosis**. Journal of Medicinal Chemistry, vol.61, n.3, p.791-803, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01319>. Acesso em 30 jul. 2022.

ZHOU S.F., ZHONG W.Z. **Drug Design and Discovery: Principles and Applications**. Molecules, vol.22, n.2, p.279, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules22020279> . Acesso em 30 jul. 2022.

ZICKER, F. **Doenças tropicais negligenciadas: uma agenda inacabada** / Fabio Zicker, Priscila Costa Albuquerque, Bruna de Paula Fonseca e Fonseca. – Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2019. Textos para Discussão; n. 35, p.38-45. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/52131>. Acesso em 30 jul. 2022.

ZICKER F, CUERVO LG, SALICRUP LA. **Promoting high quality research into priority health needs in Latin America and Caribbean**. BMJ, vol.362, k2492, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2492> . Acesso em 30 jul. 2022.

ZUMLA A., *et al.* **Emerging novel and antimicrobial-resistant respiratory tract infections: new drug development and therapeutic options**. Lancet Infect Dis, vol.14, n.11, p.1136-1149, 2014. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70828-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70828-X). Acesso em 30 jul. 2022.