

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
DIRETORIA REGIONAL DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
ESPECIALIZAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA**

LUCIANA CRISTINA AVERBECK

**PROJETO DE PESQUISA: LEVANTAMENTO DAS INOVAÇÕES
TERAPÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS
NEGLIGENCIADAS NOS ÚLTIMOS CINCO ANOS**

Brasília

2010

LUCIANA CRISTINA AVERBECK

**PROJETO DE PESQUISA: LEVANTAMENTO DAS INOVAÇÕES
TERAPÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS
NEGLIGENCIADAS NOS ÚLTIMOS CINCO ANOS**

Projeto de pesquisa apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Diretoria Regional de Brasília como requisito parcial para obtenção do título em Especialista em Vigilância Sanitária.

Orientador: Renato Lopes Hurtado, Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Brasília

2010

A952p Averbeck, Luciana Cristina.

Projeto de pesquisa: levantamento das inovações terapêuticas para o tratamento de doenças negligenciadas nos últimos cinco anos / Luciana Cristina Averbeck. – Brasília, 2010.

34 f. ; il. ; 30 cm

Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) – Especialização em Vigilância Sanitária. Fundação Oswaldo Cruz, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2010.

Orientação: Renato Lopes Hurtado

Ficha elaborada pela bibliotecária Laura Patrícia da Silva, CRB 1711.

30/07/2010

LUCIANA CRISTINA AVERBECK

**PROJETO DE PESQUISA: LEVANTAMENTO DAS INOVAÇÕES TERAPÊUTICAS
PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS NEGLIGENCIADAS NOS ÚLTIMOS
CINCO ANOS**

Este Projeto de Pesquisa foi julgado e aprovado para a obtenção do grau de Especialista em
Vigilância Sanitária no Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Diretoria Regional
de Brasília

Brasília, 05 de agosto de 2010.

BANCA EXAMINADORA

**Renato Lopes Hurtado, Mestre Ciências
Farmacêuticas**
Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Orientador

**Laura Gomes Castanheira, Mestre em
Ciências Biológicas**
Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANVISA

Tiago Oliveira Menezes, Mestre em Patologia Molecular
Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANVISA

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pois sem ELE nada seria possível.

A toda minha família, principalmente meus pais, que sempre me deram força, incentivo e bons exemplos.

Ao meu orientador, Renato, pela disposição e pelos conhecimentos transmitidos.

Aos meus pareceristas, Tiago e Laura, pela disposição em contribuir com o meu trabalho.

A toda direção da FIOCRUZ.

A todos os professores deste programa de pós-graduação, pelos conhecimentos transmitidos.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	07
LISTA DE ABREVIATURAS.....	08
RESUMO.....	09
INTRODUÇÃO.....	10
JUSTIFICATIVA.....	21
OBJETIVOS.....	24
OBJETIVO GERAL.....	24
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
MARCO TEÓRICO.....	25
METODOLOGIA.....	28
ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA.....	29
CRONOGRAMA.....	30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Percentual de Doenças Negligenciadas no Brasil com base na América Latina.....	11
Tabela 2 –Impacto Negativo das Doenças Negligenciadas.....	21/22
Tabela 3 – Novas moléculas aprovadas entre 1975 e 1999 por classe terapêutica, taxa de doença e vendas.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS

- APRT – Adenine Phosphoribosyltransferase
- CDC – Centers for Disease Control
- CPI – Comissão Parlamentar de Inquérito
- DCNT – Doenças crônicas não transmissíveis
- DHODH – Dihydroorotate dehydrogenase
- DNDI – Iniciativa em medicamentos para doenças negligenciadas
- DST – Doenças Sexualmente Transmissíveis
- GAPDH – Glyceraldehyde Phosphate Dehydrogenase
- ISI – Information Solutions Integrated
- IUATLD – International Union Against Tuberculosis and Lung Disease
- LC - Leishmaniose cutânea
- LCA - Leishmaniose cutânea americana
- LCD - Leishmaniose cutânea difusa
- LM - Leishmaniose mucocutânea
- LVA – Leishmaniose visceral americana
- MH – Morbus Hansen
- MSF – Organização Médicos sem Fronteira
- MTb – *Mycobacterium tuberculosis*
- NIH – National Institutes of Health
- NTD – Neglected Tropical Diseases
- OMS / WHO – Organização Mundial da Saúde
- OPAS – Organização Pan Americana da Saúde
- PIDE – Programa Integrado de Doenças Endêmicas
- SARS – Síndrome respiratória aguda grave
- SIDA / AIDS – Síndrome da imunodeficiência adquirida
- T. cruzi* – *Trypanosoma cruzi*
- TB – Tuberculose
- TRD – Training in Tropical Diseases

RESUMO

Esse projeto de pesquisa tem como objetivo avaliar o perfil das moléculas novas registradas no Brasil nos últimos cinco anos e demonstrar se os registros destas moléculas atendem às necessidades de tratamentos para doenças negligenciadas. A OMS define como negligenciadas as doenças exclusivas ou majoritariamente prevalentes em países pobres, em que os incentivos econômicos para Pesquisa e Desenvolvimento são praticamente inexistentes e os medicamentos necessários inexistem ou foram descobertos e são produzidos por terem aplicação veterinária ou são úteis em outras doenças. Para a realização dessa pesquisa será realizado um levantamento de dados junto ao sistema de informação da Anvisa – Datavisa. Esse levantamento consistirá na seleção das moléculas novas registradas no período de 2004 a 2009 e uma análise estatística descritiva, identificando a classe terapêutica de cada nova molécula registrada, a classe terapêutica que mais apresentou moléculas novas registradas e a porcentagem dessas moléculas novas registradas que são indicadas para o tratamento de doenças negligenciadas. A compreensão deste contexto fornecerá informações relevantes para a definição de políticas públicas que regulem de maneira eficaz a adoção e uso desses novos produtos e que possam estimular o desenvolvimento dos mesmos.

Palavras Chave: Doenças Negligenciadas - Tratamento, Medicamentos Novos.

I – INTRODUÇÃO

O termo “doenças negligenciadas” tem sido utilizado para indicar um grupo de doenças infecciosas prevalentes em países em desenvolvimento, responsáveis por alta carga de morbidade e mortalidade, que geram impactos sociais e econômicos negativos e afetam profundamente a qualidade de vida da população. Sob o ponto de vista da produção científica, o adjetivo “negligenciada” salienta as restrições ao financiamento de investigações sobre estas doenças e uma relativa escassez de meios de divulgação de resultados de pesquisas, particularmente no âmbito da saúde coletiva (WERNECK, 2006).

Recentemente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e os Médicos Sem Fronteiras (MSF) propuseram a classificação das doenças em globais (ocorrem em todo o mundo), negligenciadas (mais prevalentes nos países em desenvolvimento) e mais negligenciadas (exclusivas dos países em desenvolvimento). Essa classificação representa uma evolução da denominação "doenças tropicais" por contemplar os contextos de desenvolvimento político, econômico e social. (MOREL, 2006).

A Organização Médicos Sem Fronteira tem continuamente atraído a atenção internacional para estimular o interesse no desenvolvimento de tratamento para as doenças negligenciadas. Segundo ela, a pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos não são realizados a partir das necessidades das pessoas dos países em desenvolvimento, mas com base no futuro potencial de mercado. Somente 1% dos medicamentos que entraram no mercado nos últimos 30 anos foram desenvolvidos para doenças negligenciadas, enquanto os medicamentos atualmente existentes para estas doenças são freqüentemente tóxicos e pouco eficazes (MÉDICOS, 2008).

Segundo a OMS, aproximadamente 1 bilhão de pessoas são afetadas por uma ou mais doenças negligenciadas. Enquanto grande parte da população (uma em cada seis pessoas) é afetada pelas doenças negligenciadas, a OMS confirma o dado do MSF e diz que menos de 1% dos quase 1393 medicamentos registrados entre 1975 e 1999 são para doenças negligenciadas. Existem 14 doenças atualmente listadas como doenças negligenciadas tropicais: úlcera Buruli, Doença de Chagas, cólera/diarréia epidêmica, dengue, dracunculose, treponematose, tripanossomíase, leishmaniose, hanseníase, filariose linfática, oncocercose, esquistossomose, helmintíase transmitida pelo solo e tracoma (OMS, 2007).

A OMS inclui em seu sítio para “*tropical diseases*” oito doenças que ocorrem exclusiva ou especialmente nos trópicos, e esclarece que, na prática, a designação se refere a doenças infecciosas que proliferam em condições climáticas quentes e úmidas. Algumas

dessas doenças são causadas por protozoários como a malária, as leishmanioses, a doença de Chagas e a doença do sono. Outras são causadas por vermes como as esquistossomoses, a oncocercoses e as filarioses linfáticas. Uma delas é a dengue, que é viral (CAMARGO, 2008).

As oito doenças tropicais da OMS são transmitidas ao homem de maneiras variadas, mas sempre por um vetor que geralmente é um inseto hematófago. As esquistossomoses não têm vetores, mas têm hospedeiros intermediários, caramujos, que, na água, liberam as formas infectantes para o homem (CAMARGO, 2008).

Nas doenças tropicais, há certamente um forte componente de subdesenvolvimento, consequência tardia do colonialismo, mas há também certa fatalidade tropical, consequência da heterogeneidade das evoluções geológica e biológica (CAMARGO, 2008).

Em um levantamento a partir da literatura biomédica e de informações da OPAS (Organização Pan Americana da Saúde) e OMS, observou-se que a maioria das doenças negligenciadas da América Latina e Caribe está concentrada no Brasil, incluindo quase todos os casos de cegueira por tracoma e hanseníase, e a maioria das ascaridíases, dengue, infecção desconhecida, esquistossomose e leishmaniose visceral, conforme demonstrado na Tabela 1. Segundo esse levantamento, 40 milhões de pessoas no Brasil estão infectadas com uma ou mais doenças negligenciadas, o que indica um grave problema de saúde pública (HOTEZ, 2008).

Tabela 1 – Percentual de Doenças Negligenciadas no Brasil com base na América Latina

Doença	% da doença na América Latina taxa de ocorrência no Brasil	Estimativa do número de casos no Brasil
Tracoma	97%	1.06 milhão
Hanseníase	93%	44,436 novos casos (2006)
Esquistossomose	83%	1,5 milhão
Leishmaniose visceral	67%	3,386 (2004)
Ancilostomíase	65%	32,3 milhões
Dengue	63%	346,471 casos reportados (2006)
Ascaridíase	50%	41,7 milhões
Leishmaniose cutânea	46%	28,375 (2004)
Tricuriose	19%	18,9 milhões
Filariose linfática	8%	60,000
Oncocercose	2%	9,000 em risco
Leptospirose	Não determinado	Não determinado

(HOTEZ, 2008, p. 177).

Alguns paradigmas levaram à noção de que a inexistência de fármacos, vacinas ou métodos diagnósticos importantes para o controle de doenças, em particular as que afligiam populações pobres e marginalizadas, devia-se a um *science gap*, ou seja, à falta do conhecimento científico necessário ao desenvolvimento dessas intervenções e, portanto, de insuficiente pesquisa básica. Embora verdadeira em alguns casos, essa abordagem não levou em conta o contexto sócio-econômico que influencia profundamente o descobrimento, a produção e o acesso a intervenções sanitárias essenciais. A Organização Mundial da Saúde expõe com clareza a importância desse contexto, ao dividir as doenças em três categorias distintas:

TIPO I: Doenças existentes em países ricos e pobres, com grande número de populações vulneráveis em todos eles (sarampo, diabetes, hepatite B). Os mecanismos de mercado são suficientes para geração de incentivos de Pesquisa e Desenvolvimento e para a produção industrial dos fármacos, medicamentos e vacinas. Os países pobres têm problemas de acesso, mas os medicamentos e as intervenções existem;

TIPO II: Doenças existentes em países ricos e pobres, mas com muito maior prevalência nos últimos (HIV/Aids, tuberculose). Existem incentivos de Pesquisa e Desenvolvimento, mas em muito menor escala do que o necessário, e problemas específicos dos países pobres não são levados em conta;

TIPO III: Doenças exclusivas ou majoritariamente prevalentes em países pobres (doença de Chagas, tripanossomíase africana ou doença do sono, oncocercose). Os incentivos econômicos para Pesquisa e Desenvolvimento são praticamente inexistentes — há, portanto, uma *market failure* — e os medicamentos necessários inexistem ou foram descobertos e são produzidos por terem aplicação veterinária ou são úteis em outras doenças ou condições (MOREL, 2005).

De fato, desde o início dos anos 1990 foi demonstrado haver um enorme déficit de pesquisa relacionada com as doenças negligenciadas. Esta carência foi batizada como déficit 10/90 (*10/90 gap*), pois apenas 10% do investimento anual em pesquisa em saúde são destinados às doenças que afligem 90% da população mundial (MOREL, 2005).

As agendas internacionais de pesquisa em saúde tem levado a uma focalização nas três *big killers* — HIV/Aids, malária e tuberculose — isto é, as doenças transmissíveis responsáveis por grande parte da mortalidade em países em desenvolvimento, em particular na África subsaariana, levando à proposição da nomenclatura **doenças negligenciadas** (*neglected diseases*) e **doenças mais negligenciadas** (*most neglected diseases*) para, respectivamente, as doenças do Tipo II e III anteriormente descritas (MOREL, 2005).

Dentro desse contexto, observa-se o conceito de uma falha adicional, além das já mencionadas falhas da ciência e falha do mercado: a falha das políticas de saúde pública. De fato, ao relegar às grandes companhias farmacêuticas (*Big Pharma*) e às companhias de perfil biotecnológico (*Small biotech*) a responsabilidade pelo desenvolvimento dos novos fármacos e medicamentos destinados ao controle dessas doenças, o setor público abdicou de sua função indelegável, dando origem ao drama que hoje atinge milhões de pessoas: inexistência de medicamentos eficazes ou impossibilidade de acesso devido aos altos preços cobrados pelo setor privado e/ou dificuldades de distribuição nas zonas endêmicas (MOREL, 2005).

Discute-se, ainda, a razão de persistirem as doenças negligenciadas e mais negligenciadas, sendo atribuído a diferentes causas ou "falhas" que são classificadas em três tipos: *falha de ciência* (conhecimentos insuficientes); *falha de mercado* (medicamentos ou vacinas existem, mas a um custo proibitivo); *falha de saúde pública* (medicamentos baratos ou mesmo gratuitos que não são utilizados devido a planejamento deficiente). Propõe-se que, para as falhas de ciência, haja mais pesquisa, para as falhas de mercado sejam criados mecanismos inovadores de financiamento ou negociações para redução de preços e para as falhas de saúde pública sejam criadas novas estratégias (MOREL, 2006).

Há doenças que, só existem frente ao cenário de subdesenvolvimento no país. Há vários exemplos dessas doenças, que a OMS agrupa sob o rol de doenças negligenciadas. O pian ou boubá (*yaws*, do inglês) são treponematoses da pele e, como a própria sífilis, são facilmente tratáveis com penicilina: só sobreexistem porque as populações afetadas não têm acesso a serviços de saúde. A úlcera de Buruli, rara ou não diagnosticada no Novo Mundo, é causada por uma micobactéria que provoca extensas lesões cutâneas geralmente dos membros inferiores em populações ribeirinhas ou de áreas alagadiças. O tracoma, infecção clamidial ocular, que eventualmente ocorre também no Brasil, vitimiza 80 milhões de pobres, dos quais seis milhões já estão cegos. Isso sem falar nas verminoses intestinais, menos alarmantes, mas ainda bastante prevalentes em países subdesenvolvidos ao lado do cólera e das genéricas diarreias infantis. Essas doenças todas, conforme o gosto, poderiam ser chamadas de tropicais ou de doenças do subdesenvolvimento, mas o nome eclético de doenças negligenciadas, adotado pela OMS é mais adequado porque abrange todas sem singularizar os trópicos como fator causal (CAMARGO, 2008).

Atentando a esse cenário, agências como o Unicef, o Banco Mundial e a própria OMS lançaram há pouco mais de 30 anos um programa especial, Special Program for Research and Training in Tropical Diseases (TDR), cujo foco seriam as doenças infecciosas que acometem desproporcionalmente as "populações pobres e marginalizadas" do mundo. Imediatamente, o

TDR adicionou a tuberculose e a hanseníase às moléstias tropicais clássicas da OMS. Outras doenças foram adicionadas em vários momentos à lista de Neglected Tropical Diseases (NTD) da OMS: tracoma, úlcera de Buruli, dracunculose, dengue, pian. Totalizam quatorze essas doenças negligenciadas, mas paradoxalmente, à medida que as condições de saúde das populações subdesenvolvidas pioram, esse número tende a crescer. Isso porque somente a dranculose está em vias de erradicação, enquanto as outras, até então ignoradas pela importância das moléstias maiores, vão ganhando visibilidade no cenário sanitário mundial (CAMARGO, 2008).

Quanto à malária, ao final de 2004, 107 países e territórios apresentavam áreas de risco de transmissão. Aproximadamente 3,2 bilhões de pessoas vivem nestas áreas, o que corresponde à quase metade da população mundial. Noventa por cento da incidência mundial concentra-se na África e dois terços dos casos restantes ocorrem no Brasil, Índia e Sri Lanka. Surgem cerca de 350 a 500 milhões de novos casos da doença por ano, e ocorrem de 1 a 3 milhões de mortes (FREITAS, *et al*, 2007).

No Brasil, mais de 60% do território é favorável à transmissão da malária, com 95% dos casos ocorrendo na Amazônia Legal. Nesta região são registrados perto de 500 mil novos casos por ano. No país, a doença é causada por *Plasmodium falciparum*, *P. vivax* e, mais raramente, *P. malariae*. O *P. vivax* é responsável pelo maior número de casos e o *P. falciparum* é responsável pelo maior número de mortes (FREITAS, *et al*, 2007).

A doença não se distribui geograficamente de forma homogênea, tampouco os vetores ou as cepas de plasmódio. A malária é um problema global, mas com características locais, sendo assim, é extremamente importante que se conheça a epidemiologia da doença em cada lugar para implementar as medidas de prevenção e controle adequadas. As diferenças nos perfis de eficácia e efetividade dos tratamentos podem ser explicadas pelo contexto epidemiológico (FREITAS, *et al*, 2007).

A doença de Chagas e a malária eram as mais graves endemias brasileiras. Até os anos 1970, cerca de 20 milhões de brasileiros estavam infectados pelo *T. cruzi* e até 1980 havia pelo menos 120 mil casos novos da doença por ano. Já sabíamos que o controle da doença era possível porque São Paulo havia reduzido o número de casos novos com a borrifação de inseticidas em domicílios infestados por barbeiros. Na década de 1980, o Brasil, juntamente com países do Cone Sul e a Organização Pan-Americana de Saúde (Opas), adotou um programa intensivo de combate ao barbeiro domiciliar (Southern Cone Chagas Initiative). O sucesso desse programa foi absoluto. No Brasil, após poucos anos de borrifações sistemáticas e bem planejadas, o número de casos novos caiu praticamente a zero. A doença de Chagas

transmitida pelos barbeiros domiciliados (*Triatoma* e *Pastrongylus*) provou ser controlável. Esporadicamente ocorrem ainda casos de transmissão domiciliar, mas resultam de focos residuais em vias de extinção graças a uma vigilância sanitária permanente (CAMARGO, 2008).

No Brasil, como em toda a parte, incluindo os Estados Unidos, o *T. cruzi* continua presente em mamíferos e barbeiros silvestres, e nem a parceria nem os parceiros se extinguirão nos próximos milhões de anos. Dessa forma, a qualquer momento podem surgir, e têm surgido no Brasil, focos de doença de Chagas em pequenas comunidades instaladas em áreas densamente povoadas por mamíferos e barbeiros infectados. A Amazônia é o cenário propício para tais eventos. Além disso, têm aparecido aqui e ali focos de infecção chagásica por causa da ingestão de sucos de frutos (açai) e cana-de-açúcar acidentalmente triturados com barbeiros infectados com tripanossomas de animais silvestres. Esses surtos de infecção oral costumam acometer dezenas de pessoas de uma só vez, mas são sempre limitados, devido ao fato de ambos os tipos podem ocorrer a qualquer momento; porém, doença de Chagas em escala nacional como antes, nunca mais (CAMARGO, 2008).

A doença de Chagas, que ocorre no México e nas Américas Central e do Sul, continua representando um grave problema de saúde pública. A prevalência global da infecção humana pelo *Trypanosoma cruzi* foi estimada em 16-18 milhões de casos no ano de 2005, sendo corrigida para aproximadamente 28 milhões de pessoas no ano de 2007, segundo a Organização Mundial de Saúde. A cardiopatia chagásica crônica é a forma mais comum de cardiomiopatia nas Américas Central e do Sul e a principal causa de morte por doença cardiovascular em áreas endêmicas. Até o momento não existe nenhum tratamento eficiente para esta doença a não ser o tratamento farmacológico ou o transplante cardíaco nos indivíduos que desenvolvem um quadro mais grave da doença (LIMA, *et al*, 2009).

Nos países do Cone Sul existem iniciativas e programas que diminuíram drasticamente as taxas de transmissão vetorial do *T. cruzi*. No entanto, a transmissão não foi completamente erradicada em áreas endêmicas. Além disso, os indivíduos já infectados e que cursarão para a forma crônica da doença não têm um tratamento adequado na atualidade. Os tratamentos com benzonidazol ou nifurtimox causam uma série de efeitos colaterais, exigem longos períodos de tratamento e não têm uma eficiência claramente demonstrada na fase crônica da doença de Chagas. Portanto, é necessário o desenvolvimento de novas tecnologias e/ou estratégias terapêuticas para o tratamento da doença de Chagas e de outras doenças, ditas negligenciadas, que acometem principalmente os países em desenvolvimento (LIMA, *et al*, 2009).

Graças a um programa coordenado entre os países do Cone Sul, a transmissão da doença por vetor e transfusão sanguínea foi interrompida desde 1997 no Uruguai, no Chile em 1999 e em oito de doze estados endêmicos do Brasil em 2000, logo a incidência de novas infecções pelo *T. cruzi* em todo o continente americano teve uma redução de 70%, porém a doença continua causando um grande impacto econômico no tratamento dos casos crônicos (PUPO, *et al*, 2007).

Outra doença negligenciada é a leishmaniose visceral, cuja incidência vem aumentando nas regiões Norte, Centro-Oeste e Sudeste, principalmente em Minas Gerais. O tratamento é feito a base de antimoniais injetáveis, usados no mundo todo há mais de setenta anos. Mas ele é doloroso, muito tóxico e há resistência em alguns países. Uma das poucas alternativas terapêuticas é a anfotericina B, cujo preço do tratamento varia entre US\$1.500 a US\$2.400, muito além do alcance da maioria dos pacientes (ROZENFELD, 2008).

As Leishmanioses são endêmicas em 88 países e a população sob risco de infecção é estimada em 350 milhões de pessoas. Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), a prevalência mundial é de 12 milhões de pessoas infectadas, com uma incidência anual de dois milhões de novos casos (ROMÃO, *et al*, 2007).

Já a hanseníase, ou *Morbus Hansen* (MH), que é também uma doença negligenciada, é longamente associada à história da humanidade. No início da 2007, a prevalência global de MH permanecia em 225.000 casos, enquanto em 2006 foram detectados cerca de 260.000 casos, um decréscimo de cerca de 13% em relação ao ano anterior. A terapia com fármacos combinados e dispensados gratuitamente, o acesso à informação e aos meios diagnósticos permitiram este decréscimo importante do número de casos. A meta é a eliminação da doença como um problema de saúde pública, definida como uma prevalência inferior a 1 caso por 10.000 habitantes. O Brasil continua ainda um dos locais de alta endemicidade da doença, particularmente na Região Amazônica (SILVA, 2008).

Quando se trata da tuberculose, verifica-se que, passados 125 anos da descrição do agente etiológico por Robert Koch, a doença continua a assombrar a humanidade. Os dados estimados para 2005 relativos à incidência, prevalência e mortalidade globais foram de 136, 217 e 24 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. Ocorreram naquele ano mais de 8.800.000 casos novos e 1.500.000 mortes totalmente evitáveis. O Sudeste da Ásia, Pacífico Ocidental e a África contribuem com 88% dos casos. Apesar das Américas apresentarem apenas 4% dos casos do mundo, o Brasil e o Peru notificaram 50% dos casos do Hemisfério Ocidental, sendo nosso país colocado em 16º lugar entre os 22 países que apresentam 80% dos casos de tuberculose. Desde 1993 a tuberculose foi declarada uma emergência sanitária

global pela Organização Mundial da Saúde, que declarou a situação da doença como estado de urgência (SILVA, 2008).

A OMS assinala como principais causas para a gravidade da situação atual da tuberculose no mundo os seguintes fatos: desigualdade social, advento da AIDS, envelhecimento da população, grandes movimentos migratórios (RUFFINO, 2002).

Deve-se assinalar que, em muitos locais (assim como acreditam muitos profissionais de saúde), as autoridades deixaram o problema de lado como se fosse assunto resolvido. Afinal, já se conhecia bastante a enfermidade, sua fisiopatologia, diagnóstico, esquemas terapêuticos e medicamentos disponíveis. Não se considerou que a existência de todo esse saber prévio ou recursos de nada adiantam se eles não forem colocados ao alcance da população geral e, acima de tudo, que esta população necessita fazer uso efetivo dos recursos quando estes existem no local (RUFFINO, 2002).

O *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb.) infecta aproximadamente um terço da população mundial, porém a infecção não significa necessariamente que o indivíduo vá desenvolver a forma ativa da doença, permanecendo assim, em mais de 80% dos casos, em estado de latência (“dormência”). Este enorme reservatório de pessoas portadoras da forma latente da doença constitui um desafio à saúde pública mundial para o qual até hoje não há perspectiva de solução. É deste reservatório que sairão os casos ativos e contagiosos, que perpetuarão o ciclo da infecção-doença-infecção (SILVA, 2008).

O Brasil ocupa o 13º lugar no ranking dos 22 países que concentram 80% dos casos de TB do mundo. De acordo com os dados oficiais do Ministério da Saúde, no Brasil existem atualmente cerca de 50 milhões de pessoas infectadas com o bacilo de Koch, mas que não desenvolveram a doença, com contaminação de mais de 1 milhão de pessoas a cada ano pelo contato com os doentes. Anualmente surgem no Brasil, aproximadamente, 111 mil novos casos e ocorrem 6 mil mortes, sendo o Rio de Janeiro o estado com o maior número de casos. As estatísticas nacionais e internacionais não deixam dúvida e servem de alerta para o problema. Devido ao fato de serem os países pobres e em desenvolvimento as maiores vítimas, pouco se tem investido no combate a esta doença (SOUZA, *et al*, 2005).

Por não estarem mais protegidos por patentes, os fármacos de primeira escolha, isoniazida, rifampicina, priazinamida e etambutol, apresentam baixo custo, cerca de US\$20 para um período de seis meses de tratamento. Todavia, um grande problema na utilização destes fármacos é a duração do tratamento, de seis a doze meses, o número de doses e efeitos colaterais como náuseas, vômitos, icterícia, perda de equilíbrio, asma, alterações visuais, diminuição da audição, neuropatia periférica e até cegueira. Outro grande problema na

utilização de tais fármacos são os pacientes portadores de bacilos multiresistentes, cada vez mais freqüentes, conseqüência de poucos e antigos medicamentos disponíveis no mercado e dos fracassos na cura da doença, seja por abandono ou erros na administração dos medicamentos. Devido a estes e outros problemas como infecções oportunistas causadas por micobactérias ou vírus, é necessário buscar novos fármacos mais eficazes, capazes de serem administrados por períodos de tempo mais longos, por exemplo, uma vez por semana e com menos efeitos colaterais (SOUZA, *et al*, 2005).

Nos países desenvolvidos, a importância dos atores públicos foi fundamental para o desenvolvimento de medicamentos novos ou melhorados e de novas terapias para doenças emergentes ou reemergentes, embora com diferenças marcantes ao nível de cada experiência nacional. Tradicionalmente, a descoberta de medicamentos para a maioria das doenças infecciosas teve origem em pesquisas financiadas com recursos públicos, freqüentemente ligadas às questões de colonização e envolvimento militar dos países desenvolvidos em países tropicais, como no caso dos remédios para tuberculose e vários antibióticos. Os quatro principais medicamentos para malária foram desenvolvidos por um dos laboratórios do Departamento de Defesa norte-americano, em conjunto com grandes empresas farmacêuticas. No período recente, o primeiro medicamento para Aids teve origem em pesquisas do National Institutes of Health (NIH) norte-americano (FREESE, 2004).

A pesquisa financiada com recursos públicos levou às principais descobertas de medicamentos, como a estreptomicina e a rifampicina, para tuberculose, vários antibióticos e a quimioterapia, além do desenvolvimento de medicamentos para malária por um dos laboratórios do Departamento de Defesa norte-americano, o Walter Reed Army Institute of Research. Pesquisas do National Institutes of Health (NIH), nos Estados Unidos, levaram à identificação do vírus da Aids e de medicamentos como o AZT, ainda hoje objeto de contestação na esfera judicial. Originalmente sintetizado por um pesquisador público em pesquisa contra o câncer, após vários anos foi enviado para testes no NIH por uma grande empresa farmacêutica, sendo comprovada sua eficácia no tratamento da Aids (FREESE, 2004).

O perfil epidemiológico do Brasil distingue-se do de países avançados pela presença dos “problemas persistentes”, incluindo doenças tropicais, e também distingue-se do perfil de países mais pobres pela presença das “epidemias emergentes”, envolvendo doenças não-transmissíveis (um verdadeiro “mosaico epidemiológico”). No Brasil distinguem três estágios na evolução dos padrões de doenças: 1) estágio marcado por doenças infecciosas associadas à pobreza, má nutrição, falta de saneamento etc.; 2) doenças degenerativas como

doenças cardíacas e câncer; 3) problemas derivados de poluição ambiental e problemas em famílias, comunidades e locais de trabalho que levam à violência, abuso de drogas, alcoolismo etc. Os países desenvolvidos teriam passado por esses três estágios ao longo de um século, enquanto os países em desenvolvimento devem enfrentá-las de uma só vez. Daí a menção ao “verdadeiro mosaico epidemiológico”. Por isso, o Brasil é um país que necessita de um sistema de saúde que dê conta, simultaneamente, de lidar com doenças degenerativas e com doenças parasitárias, de lidar com doenças Tipos I, II e III (ALBUQUERQUE, *et al*, 2004).

Portanto, o perfil epidemiológico do país apresenta demandas muito especiais sobre o sistema de saúde e sobre a infra-estrutura científica, colocando o Brasil em uma posição muito singular nos fluxos internacionais de informações científico-tecnológicas: existe a possibilidade e a capacidade para o diálogo e a cooperação tanto com países mais avançados como com países menos desenvolvidos (ALBUQUERQUE, *et al*, 2004).

O Brasil, ao contrário de outros países, a pesquisa em saúde não se limitou à pesquisa básica ou acadêmica, mas teve sua origem estreitamente ligada a problemas econômicos e sociais, como atestam a criação da Escola de Manguinhos e do Instituto Butantã na área de saúde humana, e da Escola Superior Luiz de Queiroz na agricultura. Além disso, as agências financiadoras brasileiras criaram, já na década de 1970, alguns bem-sucedidos programas de apoio à pesquisa estratégica, como o PIDE (programa integrado de doenças endêmicas) na área da saúde. Essas raízes da pesquisa em saúde no Brasil seguramente estão na base de alguns sucessos alcançados por nosso país no controle de algumas doenças endêmicas, como a doença de Chagas e a Aids e dos bons resultados alcançados em algumas áreas onde o poder público investiu pesadamente como, por exemplo, auto-suficiência em imunobiológicos e campanhas de vacinação. Infelizmente, essas histórias de sucesso coexistem com trágicos exemplos de fracasso, como a situação epidemiológica da hanseníase e da tuberculose, ou os níveis de violência urbana, doenças e condições estreitamente ligadas ao contexto sócio-econômico (MOREL, 2005).

Cabe destacar que o Brasil, além de ter doenças que afetam o mundo todo como diabetes, hipertensão e obesidade, também apresenta doenças negligenciadas como a tuberculose, hanseníase e as doenças mais negligenciadas como dengue, leishmaniose e Chagas. Doenças como tuberculose e hanseníase são altamente prevalentes na população menos favorecida, cerca de 46.000 pessoas morrem por ano de doenças infecciosas (MOREL, *et al*, 2007).

O desafio do Brasil nesse contexto é imenso, pois o país investiu desbalanceadamente em pesquisa, desenvolvimento tecnológico e inovação; não investiu em educação o necessário para usufrirmos da “economia do conhecimento”, nem para diminuirmos a iniquidade que nos divide e tampouco logrou desenvolver uma política industrial que articulasse a academia, o governo e o setor produtivo (MOREL, 2006).

No Brasil, o registro de medicamentos é atribuição da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). A finalidade institucional da ANVISA é promover a proteção da saúde da população por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados. Entre as suas atribuições estão a regulamentação e a fiscalização do setor farmacêutico, sendo responsável pelo registro de todos os medicamentos comercializados no país. O registro de um medicamento é caracterizado pela avaliação da sua eficácia, segurança e qualidade (ANVISA – 2005).

O termo “medicamento novo” é, na prática, utilizado para se referir a um medicamento inovador com princípio ativo sintético e semi-sintético, associado ou não. Os registros destes medicamentos são avaliados pela Gerência de Segurança e Eficácia – GESEF. Entretanto, este termo também é utilizado em referência aos produtos considerados como *me-toos*, que são medicamentos que, embora sejam apresentados como inovadores, não acrescentam nenhum benefício claro no que diz respeito aos seus perfis de eficácia e segurança em relação a outros medicamentos já registrados (ANVISA – 2004).

A Anvisa, tentando contribuir na parte da regulação de medicamentos de acordo com as políticas globais expostas acima, publicou a Resolução RDC nº 28 de 04 de abril de 2007, instituindo a priorização da análise técnica de alguns tipos de petições de registro relacionadas a medicamentos, quando caracterizada a relevância pública e conforme enquadramento em critérios estabelecidos na própria legislação. Um dos critérios para se conseguir a priorização de análise é o enquadramento da petição do medicamento na profilaxia ou tratamento de doença negligenciada (BRASIL, 2007).

II – JUSTIFICATIVA

As doenças negligenciadas são aquelas que afetam quase que exclusivamente as pessoas pobres e impotentes que vivem nas áreas rurais de países de baixa renda, sendo resultado de diversos problemas, que incluem: a falta de acesso a medicamentos; a escassez de recursos; a inacessibilidade geográfica; e a inadequação do sistema de saúde (NWOBIKE, 2006).

Se o salário é curto para tratar as doenças comuns, com antibióticos, anti-inflamatórios ou anti-hipertensivos, a situação é mais grave quando se trata das doenças negligenciadas. A pesquisa com novos fármacos não atrai investimentos das grandes corporações farmacêuticas, a pretexto de os tratamentos serem pouco lucrativos (ROZENFELD, 2008).

O regime de propriedade intelectual garante ao inventor uma recompensa pela invenção, assim como a oportunidade de recuperar o investimento na pesquisa que o levou à invenção. A proteção de propriedade intelectual pode, entretanto, afetar o usufruto do direito à saúde e respectivos direitos humanos de diversas formas. A proteção de propriedade intelectual pode afetar intensamente a pesquisa médica e isso pode recair sobre o acesso a medicamentos. Por exemplo, a proteção de patente pode promover a pesquisa médica, ajudando a indústria farmacêutica a financiar os custos de teste, desenvolvimento e aprovação de medicamentos. Contudo, a motivação comercial dos direitos de propriedade intelectual incentiva a pesquisa, primeiro e principalmente, na direção de doenças “lucrativas”, enquanto as doenças negligenciadas, que afetam predominantemente as pessoas em países pobres, permanecem pouco pesquisadas (NWOBIKE, 2006).

Como conseqüência da pouca atenção destinada às doenças negligenciadas, observa-se uma alta taxa de mortalidade, e, além disso, incapacidades severas e deformidades permanentes, afetando aproximadamente 1 bilhão de pessoas no mundo e causando milhões de anos de vida perdidos por incapacidade (DALYs) e perdas econômicas importantes, conforme os dados abaixo demonstrados na Tabela 2 (BOUTAYEB, 2007).

Tabela 2 –Impacto Negativo das Doenças Negligenciadas

Doença	Mortes	Taxa em DALYs
Filariose Linfática	0	5 654 000
Helminíase transmitida pela terra	12 000	4 706 000
Kalazar ou Leishmaniose Visceral		2 357 000
Tracoma	0	2 329 000
Leishmaniose	51 000	2 400 000
Esquistossomose	15 000	1 760 000

Doença do sono	48 000	1 600 000
Oncocercose	0	987 000
Dengue		700 000
Doença de Chagas	14 000	649 000
Hanseníase	6 000	177 000
Úlcera Buruli ou Lesão por <i>Mycobacterium ulcerans</i>		100 000
Dracunculose		100 000

(BOUTAYEB, 2007, p. 108)

Para a indústria farmacêutica investir em medicamentos para doenças negligenciadas significa um alto custo com um risco enorme, considerando que estas ocorrem principalmente em países onde o gasto público com medicamentos é baixo. Estima-se que entre 1975 e 2004, das 1556 novas moléculas de medicamentos comercializados no mundo, somente 21 foram para doenças negligenciadas (8 para malária, 3 para tuberculose e 10 para outras doenças mais negligenciadas). Está demonstrado na tabela abaixo a relação entre as novas moléculas aprovadas entre 1975 e 1999 por classe terapêutica, por taxa de doença e vendas (BOUTAYEB, 2007).

Tabela 3 – Novas moléculas aprovadas entre 1975 e 1999 por classe terapêutica, taxa de doença e vendas

Áreas terapêuticas	Novas Moléculas Aprovadas de 1975–1999	Proporção de vendas mundiais no ano de 1999	Novas Moléculas por DALY	Medicamentos vendidos (milhões de Dólares) por DALY
Sistema nervoso Central	211 (15,1%)	15,1%	1,32	193
Cardiovascular	179 (12,8%)	19,8%	1,25	283
Citostáticos (neoplasmas)	111 (8,0%)	3,7%	1,31	90
Doenças respiratórias não infecciosas	89 (6,4%)	9,3%	1,44	307
Antibióticos e Antiparasitários	224 (16,1%)	10,3%	0,55	52
HIV/AIDS	26 (1,9%)	1,5%	0,37	44
Tuberculose	3 (0,2%)	0,2%	0,11	11
Doenças tropicais (Total)	13 (0,9%)	0,2%	0,10	3
Malária	4 (0,3%)	0,1%	0,10	5
Outras categorias terapêuticas	579 (41,6%)	41,9%	1,10	163
Total	1393 (100%)	100%	1,01	148

(BOUTAYEB, 2007, p. 109)

Diante da situação exposta, pretende-se avaliar dentro dos últimos cinco anos quais classes terapêuticas tiveram maior interesse da indústria farmacêutica para o desenvolvimento de medicamentos inovadores e se estes estão atendendo às necessidades sanitárias nacionais no que diz respeito às doenças negligenciadas. A compreensão deste contexto fornecerá informações relevantes para a definição de políticas públicas que regulem de maneira eficaz a adoção e uso desses novos produtos e que possam estimular o desenvolvimento dos mesmos.

Esta pesquisa está inserida nas linhas prioritárias do Plano Estratégico de Pesquisa em Vigilância Sanitária (PEP-VISA), na área de Produtos e Tecnologias de interesse à saúde.

III – OBJETIVOS

Objetivo Geral:

Avaliar o perfil das moléculas novas registradas no Brasil nos últimos cinco anos com intuito de se obter subsídios para discussão de possíveis políticas públicas de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas no Brasil.

Objetivos Específicos:

- Avaliar a quantidade de moléculas novas registradas na Anvisa nos últimos cinco anos;
- Identificar quais classes terapêuticas tem sido registradas nos últimos cinco anos;
- Identificar qual a classe terapêutica que despertou maior interesse no desenvolvimento de novas moléculas pelas indústrias farmacêuticas;
- Identificar moléculas oriundas de modificação de moléculas já existentes (*me toos*) e que não representam terapias inovadoras;
- Identificar a partir dos dados obtidos, classes de medicamentos que deveriam ser prioridade para a pesquisa e desenvolvimento no país;
- Avaliar se as moléculas novas registradas estão atendendo à necessidade de tratamento de doenças negligenciadas.

IV – MARCO TEÓRICO:

Doenças negligenciadas é um grupo de doenças infecciosas prevalentes em países em desenvolvimento, responsáveis por alta carga de morbidade e mortalidade, com impactos sociais e econômicos negativos que afetam profundamente a qualidade de vida da população (WERNECK, 2006).

A OMS e os MSF classificaram das doenças em globais (ocorrem em todo o mundo), negligenciadas (mais prevalentes nos países em desenvolvimento) e mais negligenciadas (exclusivas dos países em desenvolvimento) (MOREL, 2006).

Segundo MSF, a pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos não são realizados a partir das necessidades da população dos países em desenvolvimento, mas com base no futuro potencial de mercado. Somente 1% dos medicamentos que entraram no mercado nos últimos 30 anos foram desenvolvidos para doenças negligenciadas, enquanto os medicamentos atualmente existentes para estas doenças são freqüentemente tóxicos e pouco eficazes (MÉDICOS, 2008).

De acordo com a OMS, aproximadamente 1 bilhão de pessoas são afetadas por uma ou mais doenças negligenciadas. Enquanto grande parte da população (uma em cada seis pessoas) é afetada pelas doenças negligenciadas, a OMS confirma o dado do MSF e diz que menos de 1% dos quase 1393 medicamentos registrados entre 1975 e 1999 são para doenças negligenciadas (OMS, 2007).

A Organização Mundial da Saúde classifica todas as doenças em três categorias distintas:

TIPO I: existentes em países ricos e pobres, com grande número de populações vulneráveis em todos eles (sarampo, diabetes, hepatite B). Existem mecanismos de mercado suficientes para geração de incentivos de Pesquisa e Desenvolvimento e para a produção industrial dos fármacos, medicamentos e vacinas. Os países pobres têm problemas de acesso, mas os medicamentos e as intervenções existem;

TIPO II: existentes em países ricos e pobres, mas com muito maior prevalência nos últimos (HIV/Aids, tuberculose). Existem incentivos de Pesquisa e Desenvolvimento, mas em muito menor escala do que o necessário, e, os problemas específicos dos países pobres não considerados;

TIPO III: doenças exclusivas ou majoritariamente prevalentes em países pobres (doença de Chagas, tripanossomíase africana ou doença do sono, oncocercose). Os incentivos econômicos para Pesquisa e Desenvolvimento são insuficientes (MOREL, 2005).

No cenário internacional os Estados membros da ONU, estabeleceram oito objetivos de desenvolvimento para o milênio que estão citados a seguir: 1) erradicação da pobreza extrema e da fome; 2) universalização do acesso à educação primária; 3) promoção da igualdade entre gêneros; 4) redução da mortalidade infantil; 5) melhoria da saúde materna; 6) combate a AIDS, malária e outras doenças; 7) promoção da sustentabilidade ambiental; 8) desenvolvimento de parcerias para o desenvolvimento. É importante ressaltar que os três primeiros objetivos têm metas bem definidas até o ano de 2015. Dessa forma, estão colocados grandes desafios no campo da pesquisa social e econômica e particularmente em saúde para os chamados países em desenvolvimento, com graves situações de iniquidade social e em processos de transição demográfica e epidemiológica. Nesse sentido, ganham relevância as chamadas doenças "negligenciadas" e as doenças "emergentes" para as quais necessitamos ampliar o atual estágio de conhecimento científico. Estas se manifestam ainda de maneira epidêmica ou de forma endêmica em patamares muito elevados contribuindo para o subdesenvolvimento. Por isso necessitam estudos no sentido de melhoria do processo diagnóstico, dos métodos de prevenção e tratamento visando à implantação de novas políticas para as intervenções e ações de saúde pública, que buscam o controle ou erradicação para múltiplas doenças transmissíveis (BASTOS, 2008).

A criação de modelos nacionais de saúde, pautados nas aptidões e carências de países em desenvolvimento, é tida como fundamental para tornar o acesso à saúde pública mais abrangente e de melhor qualidade. A situação em que estes países se encontram hoje, de meros compradores de tecnologias importadas ou pagadores de *royalties* para grandes laboratórios estrangeiros, que se acentuou no Brasil após a promulgação da legislação sobre propriedade intelectual, em 1996, torna o processo de inclusão no sistema de saúde vigente muito oneroso ou, muitas vezes, não atende às necessidades específicas de cada país. Especialmente em países com rica biodiversidade e conhecimentos tradicionais abundantes, como é o caso do Brasil (o Ministério do Meio Ambiente estima que populações indígenas brasileiras dominem a aplicação medicinal de 1300 plantas brasileiras), e com elevada incidência das chamadas "doenças negligenciadas", tais como tuberculose, malária, mal de chagas, esquistossomose, leishmaniose e doença do sono, este debate torna-se ainda mais relevante. Isto porque o desenvolvimento de novas drogas para o tratamento destas doenças, que afetam sobretudo populações de países em desenvolvimento, pouco interessa à indústria

farmacêutica, pois embora estes países reúnam 80% da população mundial, correspondem a apenas 20% das vendas globais de medicamentos. Entre 1975 e 1999, 15 novos produtos foram desenvolvidos para o tratamento destas doenças, sendo que no mesmo período surgiram 179 novas drogas para atender portadores de doenças cardiovasculares, embora ambos os grupos representem cerca de 12% do número total de enfermos do planeta (FUNARI & FERRO, 2005).

V - METODOLOGIA:

Trata-se de um estudo transversal e quantitativo com análise estatística descritiva.

Será realizado levantamento dos dados no sistema de informação da Anvisa – Datavisa. Esse sistema apresenta, entre outros dados, informações sobre os medicamentos registrados.

Esse levantamento será feito pela Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (GESEF) – Coordenação de Pesquisa e Ensaios Clínicos e Medicamentos Novos (COPEM), setor da Anvisa responsável pelo registro de medicamentos novos e, portanto, a área que tem acesso aos dados relacionados a essa classe de medicamentos.

O levantamento consistirá na seleção das moléculas novas registradas no período de 2004 a 2009. Nesse estudo serão coletados dados apenas de medicamentos classificados como novos sintéticos e semi-sintéticos incluindo moléculas inovadoras e *me-toos*.

Após a obtenção desses dados será realizada uma análise estatística descritiva, identificando os seguintes pontos:

- qual classe terapêutica cada nova molécula registrada pertence;
- a classe terapêutica que mais apresentou moléculas novas registradas;
- quantas moléculas são classificadas como *me-toos*;
- porcentagem dessas moléculas novas registradas que são indicadas para o tratamento de doenças negligenciadas.

Os dados retirados do sistema Datavisa serão validados com dados estatísticos internos da Gerência, garantindo a confiabilidade dos resultados dos estudos.

VI – ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Esse estudo não será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), pois não se trata de um estudo envolvendo seres humanos. O estudo será feito a partir de dados disponíveis em sistema informatizado. Os dados serão triados e quantificados de acordo com o exposto anteriormente.

VII – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 10 FACTS on neglected tropical diseases. OMS -2007. Disponível em: http://www.who.int/features/factfiles/neglected_tropical_diseases/en/index.html. Acesso em: 01 de agosto de 2008.

- ALBUQUERQUE, E. M.; SOUZA, S.G.A.; BAESSA, A. R. Pesquisa e inovação em saúde: uma discussão a partir da literatura sobre economia da tecnologia. **Ciência & Saúde Coletiva**, 9(2): 277-294, 2004.

- BASTOS, Valéria D. Laboratórios Farmacêuticos Oficiais e Doenças Negligenciadas: Perspectivas de Política Pública. **Revista do BNDES**, Rio de Janeiro, v.13, n.25, p. 269-298, junho de 2006.

- BOUTAYEB, Abdesslam. Developing countries and neglected diseases: challenges and perspectives. **International Journal for Equity in Health**, v. 6: 20, 2007.

- CAMARGO, Erney Plessmann. Doenças Tropicais. **Estudos Avançados**, São Paulo, vol. 22, n.64, agosto de 2008.

- COMO a Anvisa avalia o registro de medicamentos novos no Brasil. ANVISA – 2005. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_novos.htm. Acesso em: 01 de agosto de 2008.

- FREESE, Eduardo. Pesquisa (ação) em saúde ambiental: contexto, complexidade e compromisso social. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v.4, n.4, outubro/dezembro de 2004.

- FREITAS, L.F.; CHAVES, G.C.; WANNMACHER, L.; CASTRO, O.; SERPA, C.G. Malária não complicada por *Plasmodium vivax* e *P. falciparum* no Brasil: evidências sobre fármacos isolados e associações medicamentosas empregados em esquemas terapêuticos recomendados pelo protocolo terapêutico oficial. **Cad. Saúde Pública [online]**, v.23, n.10, pp. 2285-2294, 2007.

- FUNARI, C.S.; FERRO, V.O. Uso ético da biodiversidade brasileira: necessidade e oportunidade. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15 (2), p. 178-182, abril/junho de 2005.

- GARATTINI, S. Are me-too drugs justified? **Journal Nephrology**. v. 10 (6), p. 283-294, nov./dez., 1997. Disponível em:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9442441?ordinalpos=7&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum. Acesso em: 01 de agosto de 2008.

- HOTEZ, Peter J. The Giant Anteater in the Room: Brazil's Neglected Tropical Diseases Problem. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 2 (1): e177, jan., 2008.

- LIMA, R.S.; SOARES, B.P.; SANTOS, R.R. Terapia celular na doença de chagas. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.31 (supl. 1), p. 87-92, 2009.

- MÉDICOS sem Fronteira, **What is the Campaign?** MSF Campaign for Access to Essential Medicines. Disponível em: <http://www.accessmed-msf.org/about-us/>. Acesso em: 01 de agosto de 2008.

- MOREL, Carlos M. A internacionalização de agendas de pesquisa: desafios e perspectivas. **Ciência e Cultura [on line]**, Campinas, SP, v.57, n.1, PP.34-41, 2005.

- MOREL, Carlos. Inovação em saúde e doenças negligenciadas. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.22, n.8, agosto de 2006.

- MOREL, Carlos M.; CARVALHEIRO, José da Rocha.; ROMERO, Carmen. N. P.; COSTA, Eduardo. A.; BUSS, Paulo Marchiori. Road to Recovery. **Nature**, v. 499, set., 2007.

- NISHIOKA, Sérgio Andrade. Como é feito o registro de medicamentos novos no Brasil. **Prática Hospitalar**, ano XVIII, nº 45, p. 13-17, mai-jun, 2006.

- NWOBIKE, J.C. Empresas farmacêuticas e acesso a medicamentos nos países em desenvolvimento: o caminho a seguir. **Sur, Rev. int. direitos human. [online]**. V.3, n.4, p. 126-143, 2006.

- OLIVEIRA, E.A.; LABRA, M.E.; BERMUDEZ, J. A produção pública de medicamentos no Brasil: uma visão geral. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n.11, p. 2379-2389, novembro de 2006.

- POSICIONAMENTO da Anvisa quanto ao registro de medicamentos novos considerados como *me-toos*. ANVISA – 2004. Disponível em:
<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/metoos.htm>. Acesso em: 01 de agosto de 2008.

- PUPO, M.T.; GALLO, M.B.; VIEIRA, P.C. Biologia Química: uma estratégia moderna para a pesquisa em produtos naturais. **Química Nova**, vol. 30, n.6, p.1446-1455, 2007.

- REIS, André Luís de Almeida dos. **Novos produtos no mercado farmacêutico: implicações para o Sistema de Saúde**. Tese de Doutorado, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2004.

- RESOLUÇÃO RDC nº 28, de 04 de abril de 2007. ANVISA – 2007. Disponível em:
<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=26338&word=>. Acesso em 01 de agosto de 2008.

- ROMÃO, P.R.T.; DIAS, R.O.; CRUZ, K.K.; MARQUES, F.C.S.; MONTEIRO, M.C. Leishmaniose: resposta imune e mecanismos antioxidantes de escape. **Revista de pesquisa e extensão em saúde**, v.3, n.1, 2007.

- ROZENFELD, Suely. Farmacêutico: profissional de saúde e cidadão. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v.13, suppl.0, p. 561-568, abril de 2008.

- RUFFINO, A.N. Tuberculose: a calamidade negligenciada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35(1), p. 51-58, fevereiro, 2002.

- SILVA, J.R.L. Doenças negligenciadas: doenças micobacterianas. **Gazeta Médica da Bahia**, v.78 (supl. 1), p. 80-65, 2008.

- SOUZA, M.V.N.; VASCONCELOS, T.R.A. Fármacos no combate a tuberculose: passado, presente e futuro. **Quim. Nova**, v.28, n.4, p.678-682, 2005.

- WERNECK, Guilherme Loureiro. A Pesquisa Brasileira em Saúde Coletiva sobre as Doenças Negligenciadas. **Cadernos Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 14(3), p. 421-424, 2006.