



# Pesquisa, desenvolvimento e inovação para o controle das doenças negligenciadas

Fabiana Lícia Araújo dos Santos<sup>1</sup>; Magaly Andreza Marques Lyra<sup>1</sup>; Lariza Darlene Santos Alves<sup>1</sup>; Keyla Emanuelle Ramos da Silva<sup>1,2</sup>; Larissa Araújo Rolim<sup>1</sup>; Thays Cristina Barbosa de Lucena Gomes<sup>1</sup>; Leslie Raphael Moura Ferraz<sup>1</sup>; Ádley Antonini Neves de Lima<sup>1,3</sup>; José Lamartine Soares-Sobrinho<sup>4</sup>; Pedro José Rolim-Neto<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos, LTM, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife, PE, Brasil.

<sup>2</sup>Instituto de Ciências Exatas e Tecnologia, Universidade Federal do Amazonas, UFAM, Manaus, AM, Brasil.

<sup>3</sup>Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas, UFAM, Manaus, AM, Brasil.

<sup>4</sup>Núcleo de Tecnologia Farmacêutica - Universidade Federal do Piauí, UFPI, Campus Universitário Ministro Petrônio Portella - Teresina - PI, Brasil.

## RESUMO

**O fluxo contínuo de novos produtos no mercado é fruto da inovação tecnológica apresentada pela Indústria Farmacêutica. O governo Brasileiro tem investido em iniciativas promissoras de inovação através do desenvolvimento de medicamentos para os programas públicos de saúde, instituindo o Programa de Pesquisa e Desenvolvimento em Doenças Negligenciadas, o qual foca sete doenças: dengue, doenças de Chagas, leishmaniose, hanseníase, malária, esquistossomose e tuberculose. O artigo foca uma revisão sobre P&D aplicada à prevenção e controle das doenças negligenciadas no Brasil e no mundo. Com base nos dados levantados, percebeu-se que são grandes as dificuldades para o desenvolvimento de P&D em tecnologias e produtos para combater as doenças negligenciadas e que são poucos os investimentos financeiros nesse segmento quando comparados aos de pesquisas que focam outras enfermidades. Diante disso, pode-se enfatizar a importância de investimentos em pesquisas nesse setor, em saneamento básico e programas educativos que orientem a população sobre combate à proliferação dos vetores e agentes causadores.**

*Palavras Chave:* Doença. Tecnologia. Pesquisa. Inovação.

## INTRODUÇÃO

Em uma época marcada pelas transformações tecnológicas, é contraditório abordar um assunto que trata da ausência de tecnologias, pesquisa e inovação na área

da saúde: Doenças negligenciadas, um grupo de afecções transmissíveis, em sua maioria causada por protozoários e transmitida por vetores, cujo tratamento é inexistente, precário ou desatualizado (Oliveira, 2009).

A indústria farmacêutica apresentou, ao longo de sua história, um ritmo acelerado de inovações tecnológicas que resultaram em um fluxo contínuo de novos produtos no mercado. Essas foram quase sempre implementadas por empresas a partir de elevados investimentos em pesquisa e desenvolvimento tecnológico (P&D), mas em estreita cooperação com outras instituições, em geral públicas ou sem fins lucrativos (Bastos, 2006). Entretanto, no período entre 1975 e 2004, apenas 1% dos 1.535 novos fármacos registrados foram destinados às doenças tropicais (Dias & Dessoy, 2009). Esses dados sugerem que o investimento em P&D de fármacos para doenças negligenciadas é inadequado, sendo evidenciado pelo fato de o investimento em malária ser pelo menos 80 vezes menor que o para HIV/AIDS (Vidotti & Castro, 2009).

Como uma das ações tomadas no objetivo de intervir nessa situação, a Iniciativa de Drogas para Doenças Negligenciadas (DNDi) pesquisa e desenvolve novos tratamentos para as doenças negligenciadas e tem como parceiros fundadores o Instituto Pasteur, na França, a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), no Brasil, o Ministério da Saúde da Malásia e os institutos de pesquisa clínica da Índia e do Quênia (Pontes, 2009).

Os planos e programas de desenvolvimento tecnológico bem sucedidos no mundo foram concebidos e implementados tendo o respaldo de políticas públicas nacionais que constituíam os Sistemas Nacionais de Inovação, assinalando prioridades, objetivos e recursos (Villas Bôas & Gadelha, 2007). No Brasil, foi organizada, em 2003, a primeira Conferência Nacional de Medicamentos e Assistência Farmacêutica. Nesta, foram adotadas proposições que visam à criação de política pública específica para P&D de fármacos e medicamentos conforme as necessidades de saúde, seguindo critérios epidemiológicos e sociais (Vidotti, 2007).

*Autor correspondente:* Rolim-Neto, P. J. - Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos - Departamento de Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal de Pernambuco - UFPE - Av. Prof. Arthur de Sá, s/nº - Cidade Universitária - CEP.50740-521 - Recife - PE - Brasil - telefone/fax: (81) 3272-1383 - e-mail: pedro.rolim@pq.cnpq.br

O caminho brasileiro é demonstrado pelas iniciativas promissoras de inovação através do desenvolvimento de medicamentos para os programas públicos de saúde, como no caso dos medicamentos genéricos, das vacinas de última geração utilizadas nas políticas de vacinação, e dos reagentes produzidos para o controle de sangue no país, que compartilham uma articulação entre a política de saúde com a política de desenvolvimento industrial e de inovação, resultando em maior competitividade para os agentes nacionais e constituindo elementos essenciais da política nacional de saúde (Villas Bôas, 2004).

A área de doenças negligenciadas tem sido uma prioridade do governo brasileiro, que instituiu o Programa de Pesquisa e Desenvolvimento em Doenças Negligenciadas, focado em sete doenças: dengue, doenças de Chagas, leishmaniose, hanseníase, malária, esquistossomose e tuberculose (Ministério da Saúde, 2008). Os incentivos governamentais para P&D nessa área são crescentes e estão em torno de R\$ 75 milhões ao ano. Boa parte vem do Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT) por meio de suas duas principais agências de fomento: o CNPq e a FINEP, que, em 2008, investiram mais de R\$ 25 milhões em projetos de P&D para as doenças negligenciadas. Colocando o Brasil em posição de destaque, ocupa o sexto lugar no ranking dos países que mais investem nesse segmento (Pontes, 2009).

A proposta do presente artigo foi realizar uma revisão narrativa com caráter qualitativo sobre a P&D aplicada à prevenção e controle das doenças negligenciadas no Brasil e no mundo, abordando os programas de saúde, os projetos de pesquisas e as mais recentes descobertas no âmbito, contextualizando o leitor sobre o tema abordado.

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica dos estudos científicos experimentais e teóricos que abordam as doenças negligenciadas no período compreendido entre 2001 a 2011. O conjunto das fontes pesquisadas integra artigos científicos, publicados tanto em revistas brasileiras quanto em jornais e revistas internacionais, que abordam a temática das doenças, informações de sites oficiais e dissertações de mestrado de teses de doutorado.

## Esquistossomose

A esquistossomose é uma doença causada pelo trematódeo *Schistosoma mansoni*, cujas formas adultas habitam os vasos mesentéricos do hospedeiro e as formas intermediárias se desenvolvem em caramujos gastrópodes aquáticos do gênero *Biomphalaria*. Inicialmente, a doença é assintomática, podendo evoluir para formas clínicas extremamente graves e levar o paciente ao óbito (Brasil, 2010).

Dentre as doenças parasitárias, a esquistossomose apresenta alto índice de prevalência mundial, estimando-se 200 milhões de pessoas atingidas distribuídas em 74 países, em torno de 80% dos casos concentrados na África. No Brasil, existem de 8 a 18 milhões de indivíduos infectados, distribuídos em uma faixa endêmica que se estende do estado do Rio Grande do Norte até Minas Gerais (Sales et al., 2009; Carvalho et al., 2008).

O controle nacional da doença foi efetivado em 1975 pela Superintendência de Campanhas de Saúde Pública (SUCAM), com a criação do Programa Especial de

Controle da Esquistossomose (PECE). Em 1980, o PECE deixou de ser um programa especial da SUCAM e passou a ser denominado Programa de Controle da Esquistossomose (PCE), implementado pela Fundação Nacional de Saúde (FUNASA). Apesar das mudanças, o PCE manteve as principais características do modelo anterior: levantamento espacial domiciliar, censo da população inicial, diagnóstico coprológico em massa pelo método de Kato-Katz, intensa medicalização com oxaminiquina e controle da população de caramujos através do uso de moluscicidas (Cardim, 2010).

Em 1986, a OMS indicava a FIOCRUZ como centro colaborador para pesquisa básica e aplicada em esquistossomose, inclusive apoiando financeiramente algumas atividades. Essa indicação incentivou a oficialização do “Programa Integrado de Esquistossomose da Fundação Oswaldo Cruz” (PIDE/FIOCRUZ) no ano de 2007. Durante 21 anos, os pesquisadores do projeto publicaram 910 artigos científicos e 16 capítulos de livros, além da formação de recursos humanos com 64 dissertações e 42 teses defendidas. Atualmente, sete pesquisadores integrantes do PIDE são membros do Comitê Técnico Assessor do Programa de Esquistossomose da Secretaria de Vigilância em Saúde (Brasil, 2010).

As estratégias atuais para o controle da esquistossomose consistem no controle da transmissão e no controle da morbidade, sendo que possuem limitações, como o elevado custo e o desenvolvimento de resistência às drogas utilizadas para o tratamento (Brasil, 2010).

Acredita-se que a quimioterapia moderna contra esquistossomiase tenha começado quando Christopherson (1918) relatou o tratamento bem-sucedido da doença com tartarato de antimônio. Compostos antimoniais de vários tipos foram, certamente, os medicamentos disponíveis mais usados até a Segunda Guerra Mundial, quando então a lucantona foi introduzida na prática clínica. Período de progresso intenso começou nos anos 60, com a introdução do niridazol, hicantona, oxamniquina e metrifonato. Algumas pesquisas empregam o método da latenciação para aprimorar a atividade terapêutica da oxamniquina e diminuir seus efeitos adversos mediante uso de resinas de troca iônica e de outros tipos de polímeros. Esse período culminou nos anos 70 com a descoberta do amoscantato, oltipraz e, o mais importante, praziquantel (Parise-Filho, 2001).

Atualmente, a Oxaminiquina e o Praziquantel são os fármacos utilizados para o tratamento das esquistossomoses, apesar de suas limitações, como baixa eficácia no tratamento da esquistossomose mansônica aguda; baixa atividade sobre o *S. mansoni* na forma imatura e falha em tratamentos devido à ocorrência de resistência ou tolerância a esses fármacos (Hotez et al., 2010; Frezza et al., 2007).

Sayed e colaboradores (2008) identificaram uma nova classe de compostos, oxadiazol, que apresentou atividade contra os parasitas jovens e adultos das principais espécies infectantes de esquistossomo para o homem. No mesmo ano, Penido e colaboradores (Penido et al., 2008) relatam a atividade esquistossomicida dos ácidos aminoalcanotiofulvíricos comparável ao praziquantel em experimento com animais. A tecnologia de encapsulamento do ácido 2-(butilamino)-1-fenil-1-etanotiosulfúrico em

nanoemulsões permite a liberação do fármaco em local onde demonstra mais eficácia contra o parasita, promovendo a redução dos seus efeitos tóxicos ao hospedeiro. Estudos recentes têm mostrado que a cloroquina, fármaco utilizado tradicionalmente na terapia antimalárica, apresenta propriedades antiesquistossomais significativas (Manneck et al., 2011).

Como o número de pessoas infectadas continuou o mesmo durante as últimas duas décadas de tratamento químico contra a esquistossomose, é clara a necessidade de se desenvolver uma vacina antiesquistossomótica (Brasil, 2010).

Há 35 anos, a FIOCRUZ estuda uma vacina com foco no combate à esquistossomose. Os pesquisadores isolaram, em 1990, uma molécula que é vital para os helmintos (SM14), considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) a mais promissora para a criação de um imunizante contra a doença. A fase I dos testes clínicos dessa vacina foi iniciada no ano de 2010 (Brasil, 2010).

## Tuberculose

A tuberculose é uma doença crônica, causada pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis*, e sua forma clínica é caracterizada principalmente pelo comprometimento dos pulmões (pulmonar), podendo também atingir outros sítios anatômicos (extrapulmonar) ou ocorrer de maneira disseminada (disseminada ou miliar). Essa doença é transmitida de pessoa a pessoa, por via aérea, através de gotículas produzidas pelo indivíduo portador da forma clínica pulmonar ou laringea da doença ao tossir, espirrar ou falar (Pandolfi et al., 2007).

Segundo o Relatório Global de Controle da Tuberculose 2009, essa doença, junto com o HIV/SIDA e a malária, é uma das que mais mata no mundo. Em 2007, foram estimados 9,27 milhões de novos casos da doença, sendo que, destes, 1,4 milhão também viviam com o HIV. Nesse mesmo ano, foram registrados 456 mil mortes de pacientes com diagnóstico de tuberculose que também eram soropositivos. Um desafio no combate à doença são os casos resistentes a poliquimioterapia (mais de 500 mil novos casos registrados em 2007) (WHO, 2009).

O Brasil ocupa o 16º lugar entre os 22 países responsáveis por 80% dos casos estimados de tuberculose no mundo, estando em nono lugar entre as causas infecciosas de internação, sétimo lugar em gastos com internação por doenças infecciosas no Sistema Único de Saúde (SUS) e quarto lugar em mortalidade por doenças infecciosas (Perrechi & Ribeiro, 2009; Monroe, 2008).

O ano de 1944 foi um marco para pesquisa de fármacos contra a tuberculose. Nesse ano, o pesquisador Waksman descobriu a estreptomicina, primeiro antibiótico capaz de atuar de maneira eficaz no combate à doença. Após essa descoberta, novos fármacos foram utilizados com sucesso, destacando-se a isoniazida em 1952; a rifampicina em 1965; o etambutol, sintetizado em 1960 e empregado somente em 1968, e a pirazinamida, sintetizada em 1936, porém só utilizada em 1970 (Souza & Vasconcelos, 2005).

Existem ainda os fármacos de segunda linha: aminoglicosídeos (amicacina, canamicina), polipeptídeos (capreomicina), tioamidas (etionamida, protionamida), cicloserina e ácido aminosalicílico (Cavalcanti et al., 2009).

O uso de apenas um medicamento revela a alta proporção de mutantes resistentes e esclarece o fenômeno da resistência e a consequente necessidade da associação de fármacos em qualquer esquema terapêutico (Dalcolmo et al., 2007).

O aumento de casos de multirresistência à isoniazida isolada e associada à rifampicina, observado no I e II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos Anti-TB e realizado nos períodos de 1995-1997 e 2007-2008, respectivamente, levou o MS a propor um novo sistema de tratamento da doença no ano de 2009. Dentre as mudanças, recomenda-se a introdução de uma quarta droga, o etambutol, no esquema de tratamento já estabelecido, composto pelos fármacos isoniazida, rifampicina e pirazinamida e o desenvolvimento de formulação das quatro drogas em um único comprimido, a dose fixa combinada. Porém, a incompatibilidade da rifampicina com a isoniazida em condições de estômago vazio é um problema da terapia com dose fixa combinada, verificando-se grande perda de rifampicina antes da sua absorção (SES-SP, 2010; Allanson et al., 2007; Singh et al., 2006; WHO, 1994).

O desenvolvimento de novas formulações visa reduzir esse problema através das técnicas de microencapsulação gastroresistente; comprimidos com revestimento entérico; especificação de polimorfos e tamanho de partícula; processo de fabricação sem mudanças no estado cristalino; e sistemas de liberação controlados de drogas. Além das micropartículas de hidrogel alginato, desenvolvidas para liberação oral de tuberculostáticos contendo isoniazida, rifampicina e pirazinamida, sozinhas ou em dose fixa combinada; isoniazida e rifampicina em forma coloidal para liberação oral; sistemas de liberação controlada na forma de cápsulas de isoniazida com rifampicina e a forma de aerossóis (Cavalcanti et al., 2009).

Devido ao seu amplo espectro de atividade antimicrobiana, as fluorquinolonas têm sido utilizadas com sucesso no combate à tuberculose, estando sob investigação como fármacos de primeira escolha. Após a importante descoberta do norfloxacinol, inúmeras fluorquinolonas foram sintetizadas e avaliadas, merecendo destaque o ciprofloxacino e ofloxacino. Ainda dentro das classes promissoras contra o *M. tuberculosis*, encontra-se as oxazolidinonas. O primeiro medicamento dessa classe de compostos aprovado nos Estados Unidos é o Zyvox® (linezolida). A combinação deste com fluorquinolonas foi capaz de combater, de maneira eficaz e em baixa concentração, a *M. tuberculosis* resistente a outras classes de medicamentos (Souza & Vasconcelos, 2005).

Os derivados nitroimidazólicos denominados PA-824 e OPC-67683 e a diarilquinolina TMC207 são recentes alternativas para o tratamento da tuberculose. Os derivados nitroimidazólicos apresentaram atividade bactericida quando administrados sozinhos e aumentaram a velocidade de eliminação dos bacilos quando substituíam a isoniazida em regime de tratamento multidroga. O TMC207 apresentou potente atividade contra o *M. tuberculosis* em ensaios *in vitro* e, em doses aplicadas em humanos, o fármaco sozinho apresentou atividade comparável ao tratamento padrão que associa rifampicina, isoniazida e pirazinamida (Davies & Nuermberger, 2008).

## Doença de chagas

De modo geral, a doença de Chagas emerge de um contexto bioecológico intimamente relacionado à forma

de viver e à história natural de seu agente etiológico, o *Trypanosoma cruzi*, e de seus reservatórios superiores (mamíferos) e hospedeiros intermediários (insetos vetores). A infecção humana pode ser muito grave, com mortalidade significativa em crianças na sua fase aguda e severo acometimento cardíaco e/ou digestivo em adultos crônicos (Dias, 2007).

Estima-se que aproximadamente 14 milhões de pessoas estejam infectadas na América Latina e que 60 milhões estejam em risco de infecção, sendo que, no Brasil, de 1,8 a 2,4 milhões de indivíduos devam estar na fase crônica da doença, 1/3 deles na forma cardíaca e digestiva, gerando alta morbimortalidade (Almeida et al., 2009).

Visto que não existe vacina que evite a infecção da doença, o modo de se impedir o aparecimento de novos casos reside, especialmente, no controle dos principais mecanismos de transmissão (vetorial, transfusional, congênita e, atualmente, oral) do protozoário *T. cruzi*. Como a imensa maioria dos chagásicos existentes foi contaminada pelas fezes dos triatomíneos infectados, o afastamento desses hemípteros da moradia deve ser o enfoque preventivo principal (Villela et al., 2009).

As ações de controle da transmissão vetorial da tripanossomíase americana no Brasil começaram a se esboçar a partir da década de 1940, objetivando diminuir a transmissão da doença no ambiente domiciliar. Em 1950, o Programa de Controle da Doença de Chagas foi instituído pelo Serviço Nacional de Malária, mas somente sistematizado e estruturado como programa de alcance nacional em 1975 pela SUCAM, atual FUNASA (Vinhaes & Dias, 2000).

Infelizmente, apesar dos avanços impressionantes na compreensão da biologia do *T. cruzi*, os únicos fármacos atualmente disponíveis para o tratamento da doença de Chagas são as mesmas registradas há 21 anos: o nifurtimox e o benznidazol, que foram desenvolvidos empiricamente em 1960 e 1970, respectivamente (Croft et al., 2005).

O nifurtimox teve seu uso interrompido por apresentar muitos efeitos secundários, estando apenas o benznidazol disponível no mercado brasileiro, ainda que com uma série de restrições, como baixa eficácia na fase crônica da doença, significativas variações regionais na eficácia devido ao surgimento de resistência do *T. cruzi* e alta taxa de abandono do tratamento devido aos efeitos colaterais causados pelos medicamentos (WHO, 2010).

Visando diminuir a incidência de efeitos colaterais observados durante o tratamento com o benznidazol (muitos deles relacionados à sua baixa solubilidade aquosa), pesquisas recentes têm comprovado a eficiência das técnicas de dispersões sólidas e complexos de inclusão para incremento de solubilidade de fármacos pouco solúveis como o benznidazol (Lima et al., 2011; Soares-Sobrinho et al., 2010; Lyra et al., 2009). Também seguindo essa linha, o trabalho de Nogueira Silva e colaboradores (2008) propõe aumentar a potência e reduzir a toxicidade do benznidazol através da obtenção do complexo benznidazol-rutênio que apresentou melhor hidrossolubilidade e maior atividade *in vitro* e *in vivo* quando comparado ao fármaco isolado.

Outro grande inconveniente do tratamento com o benznidazol era a inexistência de uma forma farmacêutica pediátrica. As crianças infectadas eram tratadas com frações do comprimido de uso adulto, depois de seccionado, por

vezes, em até 12 partes. Com objetivo de tornar essa ação obsoleta, o DNDi e o Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE) desenvolveram uma formulação pediátrica de benznidazol, prevenindo possíveis erros no fracionamento e impactos negativos na eficácia, qualidade e segurança da medicação (DNDI, 2010).

Ao contrário do empirismo observado na descoberta da atividade do benznidazol e do nifurtimox, uma abordagem racional está sendo utilizada na pesquisa de novos agentes para o tratamento da doença de Chagas (Croft et al., 2005).

Nos últimos 15 anos, novos compostos triazólicos apresentaram a capacidade de induzir a cura parasitológica nos estágios agudos e crônicos da doença de Chagas, como o posaconazol, que já é comercializado com o nome de Noxafil® (Schering-Plough) para o tratamento de infecções fúngicas na Europa e nos Estados Unidos e o ravuconazole, que apresenta excelente atividade *in vitro* sobre as formas amastigotas do *T. cruzi*. Ambos os fármacos estão em fase de estudos clínicos para o tratamento específico da doença de Chagas (Urbina, 2010).

Os inibidores da cruzaina – protease específica e essencial para o parasita – e os bisfosfonatos – inibidores da farnesil pirofosfato sintase – são compostos que, dentro de pouco tempo, também estarão na etapa de estudos clínicos. Além deles, os inibidores da enzima tripanotona, da hipoxantina guanina fosforibosiltransferase e os novos inibidores da síntese do ergosterol que atuam nas enzimas esqualeno ciclase e oxidoesqualeno estão em fase de estudos pré-clínicos (Garzoni et al., 2004; Urbina & Docampo, 2003; Schmidt & Krauth-Siegel, 2002).

Dias (2007) considera a doença de Chagas em seus vários aspectos como um excelente modelo de investigação e desenvolvimento científico, seja no campo da biologia, da bioquímica e da genética do parasito, seja em aspectos mais amplos, como o da fisiopatogenia da cardiopatia, das estratégias de controle, das questões sociais, da terapêutica específica e da vigilância epidemiológica, entre outros. Nesse mesmo trabalho, o autor refere-se a um crescimento exponencial na pesquisa em doença de Chagas, o que resultou em notório desenvolvimento científico dos países afetados.

## Malária

A malária é uma doença infecciosa, cujos agentes etiológicos são protozoários do gênero *Plasmodium*, transmitidos por mosquitos vetores do gênero *Anopheles*. Quatro espécies podem produzir a infecção: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malarie* e *Plasmodium ovale*. A *Plasmodium falciparum* e a *Plasmodium vivax*, são as mais comuns, sendo a primeira a mais letal (WHO, 2010).

A doença afeta entre 300 e 500 milhões de pessoas a cada ano, com mais de um milhão de óbitos principalmente de crianças menores de cinco anos de idade. Ocorre em todos os continentes na faixa intertropical, em mais de 100 países, sendo mais prevalente na África, onde são registrados cerca de 90% dos casos. No Brasil, ocorrem aproximadamente 400.000 casos de malária por ano, basicamente nos estados do Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Roraima e Tocantins, o que representa 99,5% do total.

A dinâmica da transmissão da malária, nesses estados, está associada a fatores ambientais, socioculturais, econômicos e políticos (Manoel et al., 2010).

A quimioprofilaxia antimalárica em áreas endêmicas demonstrou inicialmente uma redução na morbidade, mas foi abandonado por revelar um crescimento nos casos de resistência do parasita aos fármacos utilizado no tratamento. A cloroquina, por exemplo, foi ineficaz em muitas partes da África, sendo substituído pela associação de sulfadoxina e pirimetamina. A OMS recomenda terapias combinadas para o tratamento da malária, uma vez que os benefícios dessa associação promovem o retardo do aparecimento da resistência (Alonso, 2006).

Atualmente, os fármacos antimaláricos são baseados em produtos naturais ou compostos sintéticos. Esses fármacos são específicos para cada etapa do ciclo de vida do *Plasmodium* e são classificados, principalmente de acordo com o modo de ação, em dois grandes grupos: o primeiro inclui os alcaloides derivados da cinchona, as aminoquinolinas e as acridinas (acredita-se que esses fármacos podem interferir no metabolismo da glicose em diferentes pontos e também na habilidade do parasita de digerir a hemoglobina, impedindo, assim, que ele se alimente ou se intoxique com altos níveis de ferriprotoporfirina-IX, que é um subproduto tóxico da digestão da hemoglobina); o segundo inclui as pirimidinas e biguanidas e envolve a interferência na síntese do ácido tetra-hidrofólico, importante cofator no processo de síntese de DNA e de aminoácidos (Ministério da Saúde, 2010).

O MS disponibiliza gratuitamente os medicamentos antimaláricos utilizados em todo o território nacional em unidades do Sistema Único de Saúde (SUS). Para o cumprimento dessa política, o Programa Nacional de Controle de Malária (PNCM) preocupa-se, constantemente, em revisar o conhecimento vigente sobre o arsenal terapêutico da malária e sua aplicabilidade para o tratamento dos indivíduos. Pesquisadores, professores e profissionais de saúde compõem uma Câmara Técnica de Terapêutica da Malária, oficialmente nomeada pelo MS, com o objetivo de assessorar o PNCM na determinação da política nacional de tratamento da doença no Brasil (Ministério da Saúde, 2010).

O PNCM firmou uma estratégia em que o diagnóstico precoce e o tratamento imediato aparecem como prioridade. O programa também se preocupa com as intervenções para controle do vetor, a detecção imediata de epidemias e um maior envolvimento do nível estadual e municipal para execução das medidas de controle da doença (Ministério da Saúde, 2010).

Atualmente, as quatro maiores ferramentas usadas no controle da malária é o controle de mosquitos, redução do contato humano-vetor, prevenção e tratamento da doença com medicamentos. O tratamento farmacológico da malária baseia-se na susceptibilidade do parasita aos radicais livres e substâncias oxidantes, morrendo em concentrações desses agentes inferiores às mortais para as células humanas. Diversos fármacos são utilizados para o tratamento da malária, como mefloquina, artemisina e quinina (Franca et al., 2008).

Além das numerosas medidas de controle e dos tratamentos, vacinas estão sendo desenvolvidas, cujos ensaios se encontram em diferentes fases. A vacina está

dirigida contra o esporozóito, a forma do parasita injetada pelo mosquito *Anopheles* spp. A vacina induz uma forte produção de anticorpos e células Th1 (o tipo de células T que intervêm na imunidade mediada por células (Alonso, 2006).

Desde 2007, o DNDi disponibilizou dois novos produtos para o tratamento da malária: a primeira constitui de duas combinações em dose fixa, sendo a primeira com artesunato e mefloquina, esta formando uma parceria com Fiocruz e tendo registro no Brasil; e a segunda com artesunato e amodiaquina, este sendo fruto de um trabalho em conjunto com a indústria Sanofi-Aventis, comprovando a eficácia das parcerias público-privadas na área de P&D de medicamentos para doenças negligenciadas (Fiocruz, 2010).

Os sistemas de liberação controlada de fármacos também vêm recebendo atenção especial nesta área de pesquisa de doenças negligenciadas, com o desenvolvimento de estratégias para a veiculação de agentes bioativos e vacinas na forma de nanodispositivos, tais como lipossomas, nanopartículas e micropartículas. Diversos nanossistemas já demonstraram eficácia na otimização de vacinas e quimioterápicos destinados ao controle da malária (Silva et al., 2010).

## Leishmaniose

As leishmanioses são doenças infecto-parasitárias cujos agentes etiológicos são protozoários tripanosomatídeos do gênero *Leishmania* transmitidos por flebotomíneos (Diptera, Psychodidae) e integram o conjunto das seis doenças tropicais mais preocupantes no Velho Mundo e nas Américas (Silva et al., 2010).

A descoberta dos agentes etiológicos das leishmanioses ocorreu no final do século XIX, quando Cunningham, em 1885 na Índia, descreveu formas amastigotas em casos de Calazar. Em 1903, Leishman e Donovan realizaram as primeiras descrições do protozoário responsável pelo Calazar indiano, denominado mais tarde como *Leishmania donovani*. Igualmente em 1903, Wright descreveu o parasita do Botão do Oriente, conhecido atualmente como *Leishmania tropica*. E, no continente americano, várias doenças que criavam lesões, frequentes em determinadas regiões, eram chamadas de úlcera de Bauru, ferida brava, uta e úlcera dechiclero. A correlação dessas lesões com um protozoário do gênero *Leishmania* foi estabelecida por Gaspar Vianna, em 1909, no Instituto Oswaldo Cruz, recebendo o nome de *Leishmania braziliensis* (Rath et al., 2003).

Para doença, estima-se uma prevalência de 12 milhões de casos no mundo, sendo que 350 milhões de pessoas estão ameaçadas de contrair a doença em 88 países, 72 dos quais são subdesenvolvidos. Há incidência de 90% dos casos de Leishmaniose visceral no Brasil, Bangladesh, Índia e Sudão (WHO, 2010). Com relação à Leishmaniose visceral, zoonose causada por *Leishmania chagasi*, estima-se que 90% dos casos registrados na América Latina ocorram no Brasil, a maioria deles em crianças (DNDI, 2011).

Historicamente, a quimioterapia da leishmaniose foi baseada no uso de antimonial pentavalente. Contudo, a pentamidina e a anfotericina B estão sendo utilizadas

como fármacos alternativos devido à alta resistência ao antimonial; inclusive, na Índia, o seu uso é praticamente obsoleto. Apesar disso, os antimoniais pentavalentes são úteis para o resto do mundo, em que a introdução de marcas de genéricos reduziu os custos (Croft, 2005; Ayres et al., 2007).

O MS distribui gratuitamente os medicamentos Anfotericina B, Isotionato de Pentamidina e Meglumina Antimoniato através do Programa de Endemias Focais. O Programa tem como objetivo auxiliar estados e municípios em ações de prevenção e controle das seguintes endemias: Malária, Cólera, Leishmanioses, Doença de Chagas, Tracoma, Dengue, Peste, Filariose e Esquistossomose (Brasil, 2010).

A pentamidina e anfotericina B possuem como principal empecilho ao tratamento a não possibilidade de administração por via oral, requerendo ser administradas por via parenteral, além de causar sérios efeitos adversos. Mesmo assim, a ação sinérgica entre esses fármacos e a resposta imune vem sendo investigada através da combinação entre os fármacos e imonoestimulantes (Croft, 2005; Ayres et al., 2007; Pontin et al., 2008).

Nesse sentido, os sucessos na quimioterapia das leishmanioses nos últimos 21 anos têm sido baseados em reformulação e rastreo ao invés de design racional e uma melhor compreensão da imunologia, como, por exemplo, com a utilização de interferona recombinante humana e outras citocinas (Soares-Beze et al., 2004).

Adicionalmente, tem-se verificado um direcionamento para a inibição de vias metabólicas vitais e específicas do parasita. Contudo, a indústria pouco tem contribuído no desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento da leishmaniose e, no Brasil, o fármaco de eleição continua sendo o antimoniato de metilglucamina (Rath et al., 2003).

Paralelamente, como forma de incentivar novas pesquisas, o DNDi iniciou, em 2010, um estudo clínico para avaliar a segurança e a eficácia da combinação Ambisome® + Glucantime® para o tratamento da Leishmaniose Visceral (LV) no Brasil, com o objetivo de avaliar a eficácia dos atuais tratamentos recomendados para LV no país, no contexto da Rede Brasileira de Alternativas Terapêuticas para as Leishmanioses. A combinação corresponderá à metade da dose total preconizada para cada um dos medicamentos quando usados em monoterapia, favorecendo um tratamento de menor duração, reduzindo a sua toxicidade e seu custo, e melhorando a adesão do paciente, o que resulta potencialmente em melhor eficácia assim como reduz risco de desenvolvimento de resistência. Esse projeto tem financiamento da FINEP e o DNDi procurou financiamento complementar junto ao DECIT/SCTIE/MS (DNDI, 2011).

Em nível global, o DNDi desenvolve estratégias para pesquisas com objetivo de melhor utilização dos tratamentos existentes através de extensão geográfica e novas combinações de fármacos já disponíveis na África e Índia. Até 2014, o DNDI pretende registrar um novo medicamento para LV e duas coadministrações a partir do seu portfólio de medicamentos (DNDI, 2011).

## Hanseníase

A hanseníase é uma doença infecciosa e contagiosa, causada por um bacilo denominado *Mycobacterium leprae* e persiste como endemia em quatro países do mundo

(Brasil, República Democrática do Congo, Moçambique e Nepal), com prevalência acima de 10/100.000 habitantes (Silveira et al., 2009; Araujo, 2003). Apesar de todo o empenho em sua eliminação, o Brasil é o segundo país em número absoluto de casos no mundo, com 40.822 casos registrados no ano de 2008 (Araujo, 2003).

Estratégias foram criadas em todo o mundo para o controle da endemia; o marco histórico dessa estratégia foi a resolução da 44ª Assembleia Mundial (1991), que definiu como eliminação da hanseníase a prevalência de registro abaixo de 1 caso para 10.000 habitantes, meta programática que deveria ter sido alcançada pelos países endêmicos até 2001 (Martelli et al., 2002).

Nesse contexto, desde 1995, os medicamentos necessários para o tratamento têm sido disponibilizados gratuitamente em todos os países endêmicos através da OMS. No Brasil, o MS é responsável pela aquisição e distribuição direta desses medicamentos às secretarias estaduais de saúde. Esse tratamento consiste em uma poliquimioterapia padronizada (PQT), devendo ser realizado nas unidades de saúde (Araujo, 2003; Brasil, 2010).

Os fármacos Rifampicina, dapsona, clofazimina, ofloxacina, minociclina e claritromicina fazem parte da antibioticoterapia contra o *M. leprae*. Quando associados, apresentam percentual de cura de até 99,99%. Com esses medicamentos disponíveis, a busca de novos agentes contra a hanseníase como uma prioridade é pouco provável. Entretanto, a investigação clínica e laboratorial de novas combinações em esquemas terapêuticos é justificada (Stefani, 2008; Jacobson et al., 1999).

Estudos agora visam à retomada de drogas, outrora obsoletas - como é o caso da talidomida, que, com base na descoberta das suas propriedades anti-inflamatórias e imunorreguladoras, a indústria norte-americana Celgene Co. solicitou ao US Food and Drug Administration (FDA) sua aprovação para uso no tratamento da hanseníase, concedida em julho de 1998. Marcava-se de forma definitiva o renascimento desse fármaco, que representa, atualmente, um agente terapêutico aleatório para o tratamento efetivo dos lepromas (Lima et al., 2001).

O esforço da OMS para eliminar a hanseníase até o ano 2000 foi baseado em importantes avanços na terapia antimicobacteriana na década de 80. Até então, os fatores genéticos não eram considerados predisponentes para o desenvolvimento da doença. Acreditava-se apenas que o contágio se dava através do contato com pacientes infectados. Hoje, o paradigma de que fatores genéticos aumentam o risco de contrair a doença é amplamente aceito pela comunidade científica e tem mudado o foco das pesquisas sobre a doença, que atualmente considera prioridade o desenvolvimento de novos métodos de prevenção e diagnóstico (Stefani, 2008; Schurr et al., 2006).

Entretanto, até a conclusão da sequência completa do genoma do parasita publicada em 2001, o *M. leprae* permaneceu como um enigma principalmente devido à impossibilidade de ser cultivado *in vitro* (Stefani, 2008).

As investigações sobre o papel da resposta imunológica inata ao *M. leprae* têm fornecido informações importantes para intervenção terapêutica na modulação do curso da doença. Os receptores de reconhecimento do *M. leprae* e o mecanismo de liberação

de citocinas pelas células da imunidade inata são possíveis alvos para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos antimicrobianos (Modlin, 2010). Os estudos acerca da imunidade específica, por sua vez, viabilizam o desenvolvimento de novos métodos imunodiagnósticos, como observado no trabalho de Araoz e colaboradores (2006), que identificou quatro antígenos específicos para o *M. leprae*, um passo importante no desenvolvimento de um teste de detecção dos casos de hanseníase.

A descoberta desses novos antígenos do *M. leprae* é um grande avanço no setor da pesquisa e desenvolvimento de tecnologias para o combate da doença, que poderão fornecer testes diagnósticos que permitam detecção da infecção recente, testes com potencial valor prognóstico e adequados para classificação da hanseníase. Além da possibilidade de identificar infecção subclínica, novos testes laboratoriais podem auxiliar no entendimento dos padrões de transmissão e de vigilância em nível populacional (Stefani, 2008).

## Dengue

A Dengue é uma doença causada por arbovírus da família Flaviviridae, gênero Flavivírus, que inclui quatro tipos imunológicos (DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4), que podem provocar sintomas debilitantes de forma autolimitada, como também apresentar-se de maneira mais grave e potencialmente fatal nos casos de febre hemorrágica da dengue e síndrome de choque da dengue (Ross, 2010).

Essa doença infecciosa aguda constitui um sério problema de saúde pública no mundo, especialmente na maioria dos países tropicais onde é favorecida por características climáticas, ambientais e sociais (Almeida et al., 2009). Estima-se que entre 50 e 100 milhões de pessoas se infectem anualmente em mais de 100 países. Cerca de 550 mil doentes necessitam de hospitalização e 20 mil morrem em consequência da dengue (Brasil, 2011).

O mosquito transmissor do vírus, o *Aedes aegypti*, é encontrado atualmente em uma extensão que vai desde o Uruguai até o sul dos Estados Unidos, tendo sido registrados surtos de grande importância em vários países, como Venezuela, Cuba, Brasil e Paraguai, o que corresponde a 3,5 bilhões de pessoas contaminadas no mundo, exceto na Europa, no Canadá e no Chile (Ferreira et al., 2009; Silva et al, 2008).

No Brasil, os esforços para conter os surtos da doença estão reunidos no Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD). Uma avaliação pragmática, que comparou os cinco anos anteriores (1998- 2002) com os cinco anos posteriores (2002-2007) à implantação do programa, verificou que, no período pós-PNCD, houve uma redução de 25% no total de casos notificados no país, sendo que, mesmo com essa redução, 2007 foi o segundo ano com maior número de notificações de dengue (Coelho, 2008).

Infelizmente, a infraestrutura laboratorial e a capacidade técnica e de investigação são limitadas em muitos países onde a dengue é uma epidemia. Esses fatores influenciam negativamente na vigilância clínica dos casos e no desenvolvimento de novas abordagens necessárias ao controle da doença, como o desenvolvimento de novas tecnologias para um diagnóstico mais rápido e

específico, a obtenção de uma vacina e o estudo mais aprofundado sobre a sua patogenia (Guzmán & Kourí, 2004).

A OMS vem buscando liderar um processo que impulse o avanço das pesquisas de vacinas contra dengue mediante a formação de grupos de trabalho, apoiando programas interinstitucionais e estimulando o aporte de recursos financeiros para investigações que venham a contribuir para a realização dos necessários estudos de campo, a fim de que sejam conduzidos de forma segura aos sujeitos das pesquisas, elaboração de protocolos, promoção de reuniões para atualização e discussão das questões, entre outras iniciativas (Barreto & Teixeira, 2008).

As vacinas tetravalentes contendo vírus vivos atenuados parecem ser as mais adequadas para prevenir a doença devido à possibilidade de proteção para todos os sorotipos por longos períodos de tempo. As vacinas vivas têm a vantagem de estimular tanto a imunidade humoral como a resposta celular. A partir do final da década de 70, cientistas da Tailândia e dos Estados Unidos desenvolveram vacinas com vírus vivos atenuados para dengue em culturas de células. Após a realização de diversos estudos em animais, os laboratórios Glaxo SmithKline® e Sanofi Pasteur® passaram a conduzir estudos com essas vacinas em humanos. Apesar de alguns problemas encontrados, como diferentes graus de atenuação entre cepas de sorotipo diferentes e a possibilidade de o vírus voltar para forma ativa, o desenvolvimento dessas vacinas seguem em estágios avançados. Se os ensaios em fase II e III em andamento forem bem sucedidos, a Sanofi Pasteur estará apta a receber autorização dos órgãos sanitários no prazo de cinco anos (Zheng et al., 2011; Murrell et al., 2010).

As Vacinas de DNA, uma tecnologia que consiste na inoculação de um ou mais plasmídeos de expressão de proteínas estruturais do vírus, têm apresentado resultados promissores para ativação do sistema imunológico contra a doença, inclusive com alguns resultados comprovados em testes pré-clínicos (Zheng et al., 2011; Lima et al., 2011).

A avaliação dos estudos de eficiência dessas vacinas está relacionada ao desenvolvimento de métodos de diagnóstico rápido e preciso. O diagnóstico também é importante para confirmação do caso de dengue clássica, hemorrágica ou síndrome de choque da dengue, para diferenciar a dengue de outras infecções por flavivírus e para o acompanhamento e avaliação clínica dos pacientes. Atualmente, o diagnóstico da dengue é realizado através da sorologia e a confirmação realizada por isolamento do vírus em amostra de sangue ou de tecidos, detecção de anticorpos antidengue através da técnica de radioimunoensaio e Elisa e detecção de sequências do genoma viral através da reação de polimerização em cadeia (PCR). Esses testes apresentam alguns problemas para aplicação prática, pois o isolamento do vírus não é uma técnica rápida, o PCR requer laboratórios e equipamentos específicos e a detecção dos anticorpos IgM pode apresentar resultados falso positivos, além dos custos elevados dos kits comerciais (Guzmán & Kourí, 2004).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de serem grandes as dificuldades para o desenvolvimento de P&D em tecnologias e produtos para

combater as doenças negligenciadas e, ainda, de serem poucos os investimentos financeiros nesse segmento, quando comparados às pesquisas que focam enfermidades que atingem os países ricos, como a AIDS, inúmeros são os trabalhos científicos desenvolvidos na tentativa de diminuir tanto o número expressivo de pessoas que sofrem as consequências dessas doenças quanto os gastos governamentais com os tratamentos disponibilizados.

O bom desempenho *in vitro* das novas classes de compostos identificadas para tratar a Esquistossomose, a eficácia das terapias combinadas para o tratamento da tuberculose e Leishmaniose e a obtenção de formulações contendo fármacos tecnologicamente modificados para tratar a doença de Chagas são resultados promissores das pesquisas direcionadas a essas enfermidades dos países em desenvolvimento.

Os dados da literatura também revelaram que as vacinas, que seguem em diferentes estágios de desenvolvimento, são armas que, em pouco tempo, poderão ser utilizadas na prevenção dessas doenças, mas, enquanto são aguardadas, a melhor medida para controlar a situação epidemiológica dessas doenças é melhorando as condições de saneamento básico e orientando a população sobre a forma de combate à proliferação dos vetores e agentes causadores.

## ABSTRACT

*Research, development and innovation for the control of neglected diseases*

**The steady stream of new products on the market is the result of technological innovation in the pharmaceutical industry. The Brazilian government has invested in promising initiatives for innovation through the development of drugs for public health programs, setting up the Program for Research and Development on Neglected Diseases, which focuses on seven diseases: dengue fever, Chagas' disease, leishmaniasis, Hansen's disease, malaria, schistosomiasis and tuberculosis. The article reviews the R&D applied to the prevention and control of neglected diseases in Brazil and worldwide. On the basis of survey data, we note that there are great obstacles to the development of the technology and products needed to fight neglected diseases and there are few investments in this segment in comparison with research that focuses on other diseases. In this light, we stress the importance of investment in research in this area and in sanitation and educational programs to guide the population in combating the proliferation of vectors and causative agents.**

*Keywords:* Diseases. Technology. Research. Innovation.

## REFERÊNCIAS

Allanson AL, Cotton MM, Tettey JN, Boyter AC. Determination of rifampicin in human plasma and blood spots by high performance liquid chromatography with UV detection: a potential method for therapeutic drug monitoring. *J Pharm Biomed Anal.* 2007;44(4):963-9.

Almeida AS, Medronho RA, Valencia LIO. Análise espacial da dengue e o contexto socioeconômico no município do Rio de Janeiro, RJ. *Rev Saúde Pública* [online]. 2009;43(4):666-73.

Almeida EA, Silva EL, Guariento ME, Souza ML, Aoki FH, Pedro RJ. Evolução fatal da co-infecção doença de Chagas/Aids: dificuldades diagnósticas entre a reagudização da miocardite e a miocardiopatia chagásica crônica. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009;42(2):199-202.

Alonso PL. Malaria: deploying a candidate vaccine (RTS,S/AS02A) for an old scourge of humankind. *Int Microbiol.* 2006;9:83-93.

Araóz R, Honore N, Banu S, Demangel C, Cissoko Y, AramaC, Uddin MKM, Hadi SKA, Monot M, Ji, B. Towards an immunodiagnostic test for leprosy. *Microbes Infect.* 2006;8(8):2270-6.

Araujo MG. Hanseníase no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36(3):373-82.

Ayres DC, Marcucci MC, Giorgio S. Effects of Brazilian propolis on *Leishmania amazonensis*. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2007;102:215-20.

Barreto ML, Teixeira MG. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. *Estud Avançados* [online]. 2008;22(64):53-72.

Bastos VD. Laboratórios farmacêuticos oficiais e doenças negligenciadas: perspectivas de política pública. *Rev BNDES.* 2006;13(25):269-98.

Brasil, Ministério da Ciência e Tecnologia. Canal Ciência: Uso da bioinformática para estudo de vacina contra a esquistossomose. Disponível em: [http://www.canalciencia.ibict.br/pesquisas/pesquisa.php?ref\\_pesquisa=216](http://www.canalciencia.ibict.br/pesquisas/pesquisa.php?ref_pesquisa=216). [citado 2010 jan 11].

Brasil, Ministério da Saúde. Dengue. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/saude/area.cfm?id\\_area=920](http://portal.saude.gov.br/saude/area.cfm?id_area=920). [citado 2011 dez, 1].

Brasil, Ministério da Saúde. Glossário-Esquistossomose. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id\\_area=1551](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1551). [citado 2010 nov. 1].

Brasil, Ministério da Saúde. Programa Integrado de Esquistossomose da Fundação Oswaldo Cruz. Disponível em: [http://pide.cpqrr.fiocruz.br/index.php?pagina=3&PH\\_PSESSID=f11d881b7822379b490aeb4665c4c608](http://pide.cpqrr.fiocruz.br/index.php?pagina=3&PH_PSESSID=f11d881b7822379b490aeb4665c4c608). [citado 2012 nov. 1].

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Oswaldo Cruz. Notícias da Fundação Oswaldo Cruz. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/ioc/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=918&query=simple&search%5Fby%5Fauthname=all&search%5Fby%5Ffield=tax&search%5Fby%5Fheadline=false&search%5Fby%5Fkeywords=any&search%5Fby%5Fpriority=all&search%5Fby%5Fsection=all&search%5Fby%5Fstate=all&search%5Ftext%5Foptions=all&sid=32&site=fio&text=>. [citado 2010 nov. 1].

- Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária (PNCM). Disponível em: [portal.saude.gov.br/saude/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=21400](http://portal.saude.gov.br/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=21400). [citado 2011 jan 15].
- Brasil. Ministério da Saúde. Programas estratégicos. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=25311](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=25311). [citado 2010 nov. 27].
- Cardim LL. Caracterização das áreas de risco para a esquistossomose mansônica no município Lauro de Freitas, Bahia [dissertação de mestrado]. Salvador: Universidade federal da Bahia; 2010.
- Carvalho RB, Sobral HAC, Lopes JM, Todinov LR, Formiga GJS. Granuloma Esquistossomótico Gigante do Cólon com Intussuscepção: Relato de Caso. *Rev Bras Coloproctol.* 2008;28:347-9.
- Cavalcanti AC, Albuquerque MM, Medeiros FPM, Lavra ZMM, Santana AKM. Novas Formas Farmacêuticas como Alternativa para O Tratamento da Tuberculose Visando a Diminuição de Casos de Multi-Droga Resistência. *Lat Am J Pharm.* 2009;28(6):945-8.
- Coelho GE. Dengue: desafios atuais. *Epidemiol Serv Saude.* 2008;17(3):231-3.
- Croft SL, Barrett MP, Urbina JA. Chemotherapy of trypanosomiasis and leishmaniasis. *Trends Parasitol.* 2005;21(11):508-12.
- Dalcolmo MP, Noronha MK, Andrade MKN, Picon PD. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. *Rev Saúde Pública.* 2007;41(Supl. 1):34-42.
- DATASUS. Ministério da Saúde, Secretaria Executiva. Indicadores de Morbidade. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2009/d0206.def>. [citado 2011 jan.15].
- Davies GR, Nuermberger EL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of anti-tuberculosis drugs. *Tuberculosis.* 2008;88(Supl I):S65-S74.
- Dias JCP. Globalização, iniquidade e doença de Chagas. *Cad Saúde Pública.* 2007;23(Supl I): S13-S22.
- Dias LC, Dessoy MA. Quimioterapia da doença de chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. *Quím Nova.* 2009;32:2444-57.
- Drugs for Neglected Diseases Initiative. Doença de Chagas: parceria vai produzir medicamento para crianças mais fácil de usar e mais seguro. Disponível em: <http://www.dndi.org/press-releases/440-press-releases.html>. [citado 2010 out.12].
- Drugs for Neglected Diseases Initiative. Leishmaniose visceral. Disponível em: <http://www.dndi.org.br/pt/doencas-negligenciadas/leishmaniose-visceral/estrategia-da-dndi.html>. [citado 2011 jan. 10].
- Ferreira BJ, Souza MM, Soares-Filho AM, Carvalho AA. Evolução histórica dos programas de prevenção e controle da dengue no Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2009;14(3):961-72.
- Franca TCC, Santos MG, Figueroa-Villar JD. Malária: aspectos históricos e quimioterapia. *Quím. Nova.* 2008;31(5):1271-8.
- Frezza T.F, Madi RR, Banin TM, Pinto MC, Souza ALR, Gremião MPD, Allegretti, SM. Efeito do praziquantel incorporado a lipossomas nos diferentes estágios de desenvolvimento dos ovos de *Schistosoma mansoni*. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2007;28:209-14.
- Fundação Oswaldo Cruz. Disponível em: [www.fiocruz.br/ccs/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=1738&sid=9](http://www.fiocruz.br/ccs/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=1738&sid=9). [citado 2010 nov. 27].
- Garzoni LR, Waghbi MC, Baptista MM, Castro SL, Meirelles MNL, Britto CC. Antiparasitic activity of risedronate in amurine model of acute Chagas' disease. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;23:286-90.
- Guzmán MG, Kourí G. Dengue diagnosis, advances and challenges. *Int J Infect Dis.* 2004; 8(2):69-80.
- Hotez PJ, Engels D, Fenwick A, Savioli L. Africa is desperate for praziquantel. *Lancet Infect Dis.* 2010;376:496-8.
- Jacobson RR, Krahenbuhl JL. Leprosy. *Lancet Infect Dis.* 1999;353:655-60.
- Lima AA, Soares-Sobrinho JL, Silva JL, Corrêa-Júnior RA, Lyra MA, Santos FL. The use of solid dispersion systems in hydrophilic carriers to increase benzimidazole solubility. *J Pharm Sci.* 201;100(6):2443-51. DOI: 10.1002/jps.22436.
- Lima DM, de Paula SO, França RFO, Palma PVB, Morais FR, Gomes-Ruiza AC, Aquino, MTP, Fonseca, BAL. A DNA vaccine candidate encoding the structural prM/E proteins elicits a strong immune response and protects mice against dengue-4 virus infection. *Vaccine.* 2011; 29(4):831-8.
- Lima LM, Fraga CAM, Barreiro EJ. Talidomida. O Renascimento de um fármaco. *Quím Nova.* 2001;24(5):683-8.
- Lyra MAM. Desenvolvimento e caracterização de sistemas de complexos de inclusão para benzimidazol em forma farmacêutica líquida no combate à doença de chagas [dissertação de mestrado]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2009.
- Manneck T, Braissant O, Ellis W, Keiser J. *Schistosoma mansoni*: Antischistosomal activity of the four optical isomers and the two racemates of mefloquine on schistosomula and adult worms in vitro and in vivo. *Exp Parasitol.* 2011;127(1):260-9.
- Manoel ER, Silva HHG, Silva IG. Species of *Anopheles* (Diptera, Culicidae) collected in counties of risk and autochthonous cases of malaria in Goiás State, Brazil. *Rev Patol Trop.* 2010;39(2):137-44.

- Martelli CMT, Stefani MMA, Penna GO, Andrade ALSS. Endemias e epidemias brasileiras. Desafios e perspectivas de investigação científica: hanseníase. *Rev Bras Epidemiol.* 2002;5(3): 273-85.
- Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde. Guia para o controle da hanseníase. 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2002. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_de\\_hanseníase.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_de_hanseníase.pdf). [citado 2010 nov. 27].
- Ministério da Saúde. Boletim informativo Decit: Departamento de Ciência e Tecnologia, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; Departamento de Ciência e Tecnologia; Brasília; 2008. Edição Especial 2008.
- Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde. Guia prático de tratamento da malária no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia\\_pratico\\_tratamento\\_malaria\\_brasil\\_2602.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia_pratico_tratamento_malaria_brasil_2602.pdf). [citado 2011 jan.15].
- Modlin RL. The innate immune response in leprosy. *Curr Opin Immunol.* 2010;22:48–54.
- Monroe AA, Gonzales RIC, Palha PF, Sasaki CM, Netto AR, Vendramini SHF, Villa TCS. Envolvimento de equipes da Atenção Básica à Saúde no Controle da Tuberculose. *Rev Esc Enferm USP.* 2008;42(2):262-7.
- Murrell S, Wu SC, Butle M. Review of dengue virus and the development of a vaccine, *Biotechnol Adv.* 2011;29(2):239-47. Epub 2010 Dec 10. doi:10.1016/j.biotechadv.2010.11.008.
- Nogueira Silva JJ, Pavanelli WR, Gutierrez FRS, Lima FCA, Silva ABF, Silva JS, Franco DW. Complexation of the antiTrypanosoma cruzi drug benznidazole improves solubility and efficacy. *J Med Chem.* 2008;51(14):4104–14.
- Oliveira LSS. As Doenças Negligenciadas e Nós [editorial]. *Saúde Coletiva.* 2009;28:40-1.
- Pandolfi JR, Malaspina AC, Santos ACB, Suffys PN, Oellemann MAC, Valentini SR, Leite CQF. Tuberculose e o estudo molecular da sua epidemiologia. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2007;28(3):251-7.
- Parise-Filho R, Silveira MAB. Panorama atual da esquistossomíase no mundo. *Rev Bras Ciênc Farm.* 2001;37(2):123-35.
- Penido MLO, Coelho PMZ, Mello RT, Piló-Veloso D, Oliveira MC, Kusel JR, Nelson DL. Antischistosomal activity of aminoalkanethiols, aminoalkanethiosulfuric acids and the corresponding disulfides. *Acta Trop.* 2008;108(2-3):249–55.
- Perrechi MCT, Ribeiro SA. Tratamento de tuberculose: integração entre assistência hospitalar e rede básica na cidade de São Paulo. *J Bras Pneumol.* [online] 2009;35(11):1100-6.
- Pontes F. Doenças negligenciadas ainda matam 1 milhão por ano no mundo. *Rev Inovação em Pauta.* 2009;6:69-73.
- Pontin K, Silva-Filho AA, Santos FF, Silva MLA, Cunha WR, Nanayakkara NPD, Bastos, JK, Albuquerque S. de. In vitro and in vivo antileishmanial activities of a Brazilian green propolis extract. *Parasitol Res.* 2008;103:487-92.
- Rath SS, Trivelin LA, Imbrunito TR, Tomazela DM, Jesús MN, Marzal PC, Andrade-Junior HF, Tempone AG. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. *Quím Nova* 2003;26:550-5.
- Ross TM. Dengue virus. *Clin Lab Med.* 2010;30(1):149-60.
- Sales DM, Santos JEM, Shigueoka DC, Leão ARS, Neto RC, Borges, DR. Correlação interobservador das alterações morfológicas das vias biliares em pacientes com esquistossomose mansoni pela colangiorrressonância magnética. *Radiol Bras.* 2009;42:277–82.
- Sayed AA, Simeonov A, Thomas CJ, Inglese J, Austin AP, Williams, D.C. Identification of oxidiazoles, as newdrug leads for the control of schistosomiasis. *Nat Med.* 2008;14: 407–12.
- Schmidt A, Krauth-Siegel RL. Enzymes of the trypanothione metabolism as targets for antitrypanosomal drug development. *Curr Top Med Chem.* 2002;2(11):1239-59.
- Schurr E, Alcais A, Léséleuc L, Abel L. Genetic predisposition to leprosy: A major gene reveals novel pathways of immunity to Mycobacterium leprae. *Semin Immunol.* 2006;18:404-10.
- Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP). Divisão de Tuberculose. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Coordenadoria de Controle de Doenças. Informe Técnico sobre as Mudanças no Tratamento da Tuberculose. *Rev Saúde Pública.* 2010; 44(1):197-9.
- Silva AF, Latorre MRDO, Galati EAB. Fatores relacionados à ocorrência de leishmaniose tegumentar no Vale do Ribeira. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43:46-51.
- Silva JS, Mariano Z, Scopel I. Dengue no Brasil e as políticas de combate ao Aedes Aegypti: da tentativa de erradicação às políticas de controle. *Hygeia.* 2008;3(6):163-75.
- Silveira RP, Damasceno D, Muniz V, Lagoas V, Raele S, Oliveira PP. Tendência da endemia de hanseníase no estado do acre: evolução das formas clínicas de 1996 a 2006. *Cad Saúde Colet.* 2009;17(1):163–74.
- Singh S, Bhutani H, Mariappan TT. Quality problems of anti tuberculosis fixed-dose combinations (fdcs): a way forward. *Indian J Tuberc.* 2006;53:201-5.
- Soares-Bezerra RJ, Leon L, Genestra M. Recentes avanços da quimioterapia das leishmanioses: moléculas intracelulares como alvo de fármacos. *Braz J Pharm Sci.* 2004;40: 139-49.

- Soares-Sobrinho JL, Fontes DAF, Lyra MAM, La Roca Soares MF, Rolim- Neto PJ. Doença de Chagas: 100 anos de descoberta. *Rev Bras Farm.* 2009;90(4):283-9.
- Soares-Sobrinho JL, La Roca Soares MF, Rolim- Neto PJ, Torres-Labandeira JJ. Physicochemical study of solid-state benzimidazole–cyclodextrin complexes. *J Therm Anal Calorim.* 2010;106(2):319-25. DOI: 10.1007/s10973-010-1186-x.
- Souza MVN, Vasconcelos TRA. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. *Quím Nova.* 2005;28(4):678-82.
- Stefani MMA. Desafios na era pós genômica para o desenvolvimento de testes laboratoriais para o diagnóstico da hanseníase. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41(Supl II):89-94.
- Urbina J.A. and Docampo, R. Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. *Trends Parasitol.* 2003;19(11):495–501.
- Urbina JA. Specific chemotherapy of Chagas disease: Relevance, current limitations and new approaches. *Acta Trop.* 2010;115(1-2):55–68.
- Vidotti CCF, CASTRO LLC. Fármacos novos e necessidades do sistema único de saúde no Brasil. *Espaço Saúde [Online].* 2009;10:7-11.
- Vidotti CCF. Medicamentos Novos e as Necessidades do Sistema Único de Saúde: políticas públicas para pesquisa e desenvolvimento de fármacos no Brasil [tese de Doutorado]. Universidade de Brasília; 2007.
- Villas Bôas GK, Gadelha CAG. Oportunidades na indústria de medicamentos e a lógica do desenvolvimento local baseado nos biomas brasileiros: bases para a discussão de uma política nacional. *Cad Saude Publica.* 2007;23:1463-71.
- Villas Bôas GK. Bases para uma Política Institucional de Desenvolvimento Tecnológico de Medicamentos de Origem Vegetal: O Papel da Fiocruz [dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 2004.
- Villela MM, Souza JMB, Melo VP, Dias JCP. Avaliação do Programa de Controle da Doença de Chagas em relação à presença de *Panstrongylus megistus* na região centro-oeste do Estado de Minas Gerais, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2009;25(4):907-17
- Vinhaes MC, Dias JCP. Doença de Chagas no Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2000;16(Supl 2):7-12.
- World Health Organisation. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease/. The promise and reality of fixed dose combinations with rifampicin. *Tuber Lung Dis.* 1994;75(3): 180-1.
- World Health Organization. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. Genebra: WHO; 2009. Disponível em: [www.who.int/tb/publications/global\\_report/2009/update/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/update/en/index.html). [citado 2010 set. 1].
- World Health Organization. Leishmaniasis. Disponível em: [www.who.int/tdr/diseases/leish.info.htm](http://www.who.int/tdr/diseases/leish.info.htm). Acessado em:27/11/2010.
- World Health Organization. World Malaria report 2010. Genebra: WHO; 2010. Disponível em: [whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564106\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564106_eng.pdf). [citado 2011 jan. 15].
- Zheng Q, Fan D, Gao H, Chen H, Wang J, Ming Y, Li J, Na J. Evaluation of a DNA vaccine candidate expressing prM-E-NS1 antigens of dengue virus serotype 1 with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in immunogenicity and protection. *Vaccine.* 2011;29(4):763-71.

Recebido em 05 de fevereiro de 2011.

Aceito para publicação em 11 de julho de 2011.

