

CONTROLE E TRATAMENTO DAS DOENÇAS NEGLIGENCIADAS: VISÃO DA SITUAÇÃO ATUAL.**CONTROL AND TREATMENT OF NEGLECTED DISEASES IN BRAZIL: A CURRENT SITUATION VIEW.**Silva EL¹, Nicoletti MA²

RESUMO: As doenças negligenciadas (DN) são endêmicas, principalmente, em países de clima tropical sendo relacionadas à pobreza e ao baixo desenvolvimento, afetando milhões de pessoas no mundo. No Brasil, sete das DN são priorizadas: leishmanioses, tuberculose, dengue, malária, doença de Chagas, hanseníase e esquistossomose. **Objetivo:** realizar revisão de literatura, para avaliar a situação atual dessas doenças no cenário brasileiro, bem como o avanço do desenvolvimento de medicamentos para as DN, além das medidas tomadas nos últimos anos no combate às essas afecções. **Método:** estudo descritivo retrospectivo utilizando base eletrônica de dados da *National Library of Medicine – National Institutes of Health (PubMed e MedLine)* e *Scopus (Elsevier B.V.)* no período de julho a dezembro de 2013. **Resultados:** Nota-se que, ao longo do tempo, têm sido feitos investimentos e medidas de enfrentamento e controle dessas doenças, tornando o Brasil líder no seguimento. Mesmo assim, ainda se faz muito pouco, quando comparamos os investimentos em pesquisas que focam outras doenças de interesse mundial. São inúmeras as dificuldades no desenvolvimento de tecnologias de Pesquisa e Desenvolvimento aplicados à prevenção e controle das DN no Brasil. **Conclusões:** Destaca-se a urgência do desenvolvimento de novos fármacos, menos tóxicos e mais seguros do que os existentes, além da promoção do fortalecimento das ações de controle e prevenção das doenças. Ademais, melhorias devem ser feitas, a fim de mudar o quadro de desigualdade socioeconômica do País. **Descritores:** Doenças negligenciadas; Medicamentos de Referência; Saúde Pública.

ABSTRACT: *Neglected diseases (ND) are endemic, particularly in tropical countries. They are related to poverty and underdevelopment, affecting millions of people worldwide. In Brazil, seven neglected diseases are prioritized: leishmaniasis, tuberculosis, dengue, malaria, Chagas disease, leprosy and schistosomiasis. Objective: The main goal is to carry out the literature review, in order to assess the current situation of these diseases in the Brazilian scenario, as well as the advancement of drug development for neglected diseases. Method: A retrospective descriptive study using the database of the National Library of Medicine - National Institutes of Health (PubMed and MedLine) and Scopus (Elsevier BV) in the period from July to December 2013. Results: It is noted that, over time, investment and measures of confrontation and control of these diseases have been made, making Brazil the leader in tracking. Still, it does very little when comparing investments in research that focus on other diseases of global concern. There are numerous difficulties in the development of research and development technologies applied to the prevention and control of DN in Brazil. Conclusions: The study highlights the urgency of developing new drugs, less toxic and safer than existing ones, as well as promoting the strengthening of control measures and disease prevention. Furthermore, improvements must be made in order to change the picture of socioeconomic inequality in this country. Descriptors: Neglected diseases; References Drugs, Public Health.*

¹ Ehidi Lopes da Silva - Farmacêutica, formada pela Universidade Guarulhos – UnG (artigo derivado de Trabalho de Conclusão de Curso, em 2013)

² Maria Aparecida Nicoletti - Professora Doutora do Curso de Farmácia da Universidade Guarulhos – UnG – Orientadora do Trabalho de Conclusão de Curso, em 2013. - Rua João Moura, 860 apto 62 CEP 05412-002 São Paulo / Capital - Telefone: (11) 3062.4742 (res.) - (11) 97656.4618 (cel) - (11) 3031.6941 (comercial – USP) - e-mail: nicoletti@usp.br

INTRODUÇÃO

As Doenças Negligenciadas (DN) são também chamadas de doenças tropicais, pois emergem devido à junção de fatores biológicos, ecológicos e evolutivos, o que explica a alta incidência nos países de clima tropical. Entretanto, sua ocorrência, também, está diretamente relacionada à situação econômica desfavorável e ao baixo desenvolvimento¹.

A população brasileira, principalmente a de baixa renda, sofre com as principais doenças estabelecidas como negligenciadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS)²; leishmaniose, tuberculose, dengue, malária, doença de Chagas, hanseníase e esquistossomose fazem parte do quadro de doenças negligenciadas que afetam grande parte do território brasileiro, especialmente nas regiões Norte e Nordeste onde há menor índice de Índice de Desenvolvimento Humano (IDH)^{1,2}.

Essas doenças estão diretamente relacionadas com a pobreza e tem impacto no desenvolvimento do país³. Em 2009, aproximadamente 300 mil casos de malária foram registrados⁴ e junto com a leishmaniose, a doença de Chagas e a esquistossomose ocasionaram por volta de seis mil óbitos no país em 2008⁵. A leishmaniose tegumentar americana, leishmaniose visceral e a dengue estão presentes em quase todo o Brasil, enquanto que os casos de malária estão mais concentrados na região Norte².

Algumas doenças transmissíveis no Brasil alcançaram uma tendência de declínio na incidência como, por exemplo, a doença de Chagas. Por outro lado, as leishmanioses e a esquistossomose ainda são persistentes, o que pode ser explicado pela alta prevalência dessas doenças, pela mudança da área de ocorrência devido às modificações provocadas pelo homem, além da migração da população de áreas endêmicas para outros locais e pela falta de acesso e/ou condições precárias de saneamento básico⁶.

As DN são altamente endêmicas, sobretudo afetam 20 países e 400 milhões de pessoas no Oriente Médio e no Norte da África, região onde cerca de 65 milhões de pessoas vivem com menos de U\$ 2.00 por dia. Nessa região, o Egito e o Iêmen possuem o maior número e a maior prevalência de pessoas vivendo em situação de pobreza, respectivamente. E esses dois países sofrem com várias das DN, com destaque para a esquistossomose e hanseníase, que possuem alta incidência apesar das recentes medidas de controle. As leishmanioses possuem alta prevalência na Síria, Iraque, Líbia, Marrocos e região, enquanto que a dengue está presente

na Arábia Saudita. Os principais fatores sociais para o controle dessas doenças nessa região são os conflitos e a migração de homens e animais⁷.

OBJETIVO

Realizar revisão de literatura, para avaliar a situação atual dessas doenças no cenário brasileiro e mundial, bem como o avanço do desenvolvimento de medicamentos para as DN, além das medidas tomadas nos últimos anos no combate às essas afecções. A deficiência dos países em desenvolvimento em pesquisar e produzir novos fármacos e a falta de interesse das indústrias farmacêuticas em colocarem esses medicamentos no mercado, agrega maior complexidade a esse quadro, tornando-o um grande desafio a ser vencido na saúde pública brasileira e mundial.

MÉTODO

Foi realizado estudo descritivo retrospectivo de revisão bibliográfica utilizando base eletrônica de dados da *National Library of Medicine – National Institutes of Health (PubMed e MedLine)* e *Scopus (Elsevier B.V.)*, no período de julho a dezembro de 2013.

Como critérios de inclusão foram utilizadas as pesquisas que estivessem diretamente relacionadas às principais doenças classificadas como negligenciadas, considerando as sete abordadas neste artigo com foco no Brasil e, também, demais países onde são frequentemente encontradas para se ter uma visão global da situação. Os termos de busca utilizados nas bases eletrônicas de dados foram: doenças negligenciadas, leishmanioses, tuberculose, dengue, malária, doença de Chagas, hanseníase, esquistossomose, países em desenvolvimento e Saúde Pública. Os mesmos termos de busca foram utilizados em língua inglesa: *neglected diseases leishmaniasis, tuberculosis, dengue, malaria, Chagas disease, leprosy, schistosomiasis, developing countries e Public Health*.

Para o levantamento das publicações de interesse na composição deste artigo de revisão prospectiva estabeleceu-se dez anos como período de tempo pesquisado em relação às publicações sobre o tema em questão, com ênfase nos sete últimos.

Resultados e Discussão

O artigo apresenta estruturado conjuntamente os itens Resultados e Discussão considerando a contextualização das informações abordadas pelos autores, uma vez que resultaria em redundância a discussão colocada

separadamente do item Resultados.

Na Tabela 1, encontram-se as prevalências globais, a população em risco de adquirir a doença e as respectivas regiões de maior prevalência da esquistossomose, leishmanioses, doença de Chagas e da hanseníase⁸. Particularmente, a esquistossomose apresenta uma prevalência preocupante.

Tabela 1. As principais DN e região de prevalência. Adaptado⁸

Doença	Prevalência global (milhões)	População em risco	Regiões de maior prevalência.
Esquistossomose	207	779 milhões	África, América Latina e Caribe.
Leishmanioses	12	350 milhões	Índia, África, Ásia, América Latina e Caribe.
Doença de Chagas	8-9	25 milhões	América Latina e Caribe.
Hanseníase	0,4	Não determinado	Índia, África, América Latina e Caribe.

Contextualização das principais Doenças Negligenciadas Malária

A malária é uma doença infecciosa e pode ser causada por quatro espécies do gênero *Plasmodium*, que são: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale* que são responsáveis pela malária humana. A forma natural de transmissão da malária ocorre através da picada do inseto do gênero *Anopheles*, sendo o *Anopheles darlingi* o mais comum. Coleções de água limpa, quente, sombreada e de baixo fluxo, bastante frequente na Amazônia brasileira, são ambientes propícios para o desenvolvimento do mosquito⁹. No Brasil, as espécies mais comuns são o *P. vivax* e o *P. falciparum*, sendo o primeiro responsável por cerca de 80% dos casos, enquanto que o segundo causa aproximadamente 20% das infecções pela doença⁴.

Ao picar a pele de um humano, o mosquito vetor inocula os esporozoítos que seguem para os hepatócitos, se multiplicam e geram outros parasitas denominados merozoítos. Esses rompem os hepatócitos, caem na corrente sanguínea e invadem as hemácias, iniciando a esquizogonia sanguínea, que é a segunda fase do ciclo e responsável pela manifestação dos sintomas da doença. Nessa fase, os merozoítos formados rompem as hemácias e invadem outras dando origem a ciclos repetitivos de multiplicação eritrocitária. Nas infecções cau-

sadas por *P. vivax* e *P. falciparum* os ciclos se repetem a cada 42 horas e nas infecções por *P. malariae* a cada 72 horas. Após algumas repetições do ciclo, os merozoítos se diferenciam em macro e microgametas, forma sexual do parasita, que posteriormente são ingeridos pelo mosquito vetor e completam o ciclo sexuado⁹.

Apesar dos avanços alcançados pelo Brasil nas últimas décadas no que diz respeito à malária, ainda é alto o índice de casos confirmados a cada ano¹⁰. Estima-se que por volta de 1940, aproximadamente seis milhões de casos de malária eram diagnosticados a cada ano no Brasil. Com a medida para a luta contra a doença, o índice de casos reduziu década após década. Como consequência do intenso desmatamento da Amazônia desde a década de 60, a ocorrência da malária é quase restrita a essa região, onde se encontram 99,8% dos casos. Porém, o mosquito vetor está presente em quase todo o Brasil⁴.

Aproximadamente 99,7% dos casos de malária no Brasil entre 2000 e 2011 foram notificados na Região Amazônica, o que resultou numa média de pouco mais de 400 mil casos a cada ano. Observa-se que ocorreu uma queda no número de casos no período entre 2000 e 2002. No entanto, devido ao crescimento das periferias das grandes cidades, em 2003 houve um aumento nesse índice, e no ano de 2005 chegou até 607.782 mil casos confirmados de malária. Apesar disso, a partir de 2006 essa propensão voltou a diminuir, sendo possível observar que no intervalo entre 2000 e 2011 a queda dos casos foi de 56,7%¹¹.

Consegue-se afirmar que a ocorrência da doença no Brasil é decrescente. Porém, a manutenção do controle do número de casos ainda não é estável, sendo necessário a total atenção e a permanência da malária na agenda política de saúde, de tal forma que se preservem recursos e insumos indispensáveis ao controle da doença no País¹⁰.

Leishmaniose visceral

A Leishmaniose Visceral (LV) é qualificada como uma doença rural, mas vem se expandindo no Brasil como consequência da urbanização das grandes cidades e todos os anos tem afetado milhares de brasileiros. O agente causal da LV é o protozoário do gênero *Leishmania*, subgênero *Leishmania* complexo *donovani*. O complexo *donovani* constitui-se de três espécies: *L. (L.) donovani*, *L. (L.) infantum* e *L. (L.) chagasi*, sendo somente a última espécie encontrada no continente americano. O parasita pode se apresentar na forma pro-

mastigota ou flagelada no tubo digestivo do inseto vetor ou na forma amastigota ou aflagelada nos tecidos dos vertebrados¹².

A transmissão da doença se dá pela picada do vetor da doença, que é o inseto flebotomíneo, também conhecido como mosquito palha. No Brasil, a espécie *Lutzomyia longipalpis* é a principal responsável pela transmissão da doença, podendo ser encontrada nas regiões Norte, Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste. Esse inseto quando na fase adulta é de fácil adaptação a ambientes variáveis e durante a fase larvária se desenvolve em ambientes terrestres úmidos, com pouca luz e ricos em matéria orgânica¹³.

Os reservatórios da doença podem ser o cão, os marsupiais e a raposa agindo como mantenedores do ciclo evolutivo da doença. Questiona-se também do homem ser uma possível fonte de infecção da LV, apesar disso, não há transmissão de pessoa a pessoa, nem de animal a animal⁶.

Nos animais a doença pode desenvolver poucos sintomas ou apresentar o estado grave, podendo levar o animal à morte. O animal pode ser fonte de infecção para o vetor durante a fase em que os aspectos clínicos da doença não se manifestam, pois as formas amastigotas de *Leishmania* estão presentes na pele do cão portador da doença. A identificação e a eliminação de cães infectados com a doença caracterizam-se principais medidas de controle da LV no país¹⁴.

A LV apresenta alta taxa de mortalidade em crianças desnutridas e indivíduos não tratados; tem sido considerada como uma das doenças mais notáveis nos dias atuais graças ao seu desenvolvimento em pacientes portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)¹³.

No período entre 1980 e 2008 foram registrados mais de 70 mil casos de LV. Há alguns anos os casos eram notificados principalmente na região Nordeste do país, porém essa estatística tem mudado e a ocorrência da doença tem aumentado em todo o território brasileiro¹⁵.

Leishmaniose tegumentar americana

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma doença dermatológica que gera grande preocupação em razão das serias sequelas físicas e do impacto socioeconômico resultantes da sua infecção. Frequente em grande parte do Brasil é uma patologia complexa em consequência de sua variedade de agentes, reservatórios e vetores¹⁶.

A LTA é dividida em cutânea e mucosa, sendo que na primeira há o comprometimento da pele e o aparecimento de lesões de fácil identificação por um profissional treinado, enquanto que a segunda é decorrente da lesão cutânea não tratada acometendo o septo nasal e a região da orofaringe¹².

Nos dias de hoje, a LTA é classificada em três padrões epidemiológicos. O primeiro é o silvestre, onde a infecção ocorre em área de vegetação primária. O segundo é caracterizado como ocupacional e lazer, devido ao desmatamento de florestas para construção civil. E o último é qualificado como rural e periurbano em áreas de colonização, envolvido com a migração da população para áreas de mata secundária¹⁷.

Observou-se que a chance do homem adquirir LTA está diretamente relacionada com a sua integração com o ecossistema, pois nas regiões onde a doença é endêmica as condições socioeconômicas propiciam uma maior exposição do indivíduo ao vetor. Esse fato pode explicar a maior ocorrência da doença em homens brasileiros, trabalhadores rurais ou exploradores de mata.¹² Entre 1996 e 2007 foram registrados em média mais de 28 mil casos de LTA no Brasil,¹⁸ e no ano de 2011 foram notificados 15.731 casos, sendo as regiões Norte e Nordeste as mais afetadas apresentando 7.362 e 5.234 casos, respectivamente¹⁹.

Doença de Chagas

A doença de Chagas (DC), da qual o agente etiológico é o *Trypanosoma cruzi*, é uma das doenças negligenciadas mais importantes que afeta o Brasil. A forma clássica de transmissão da DC é a vetorial, constituindo cerca de 80% dos casos de infecção da doença²⁰, e se dá por meio do contato do homem com as fezes infectadas do vetor, o inseto do gênero *Triatoma*, popularmente conhecido com barbeiro. Este, por sua vez se contamina ao se alimentar em um dos inúmeros hospedeiros intermediários presentes na natureza, podendo transmitir a doença a outro mamífero, inclusive o homem. Outras formas de transmissão da DC são a transfusional, que ocorre com a transfusão de sangue e hemoderivados e a vertical, que acontece por via transplacentária em qualquer fase da doença durante a gestação. Porém, a transmissão sanguínea não possui prevalência no País²¹.

Realizou-se um inquérito a fim de detectar a soro-prevalência da doença de amostra representativa da população com idade até cinco anos de toda a área

rural brasileira, exceto Rio de Janeiro, e os resultados apontaram para uma virtual inexistência de transmissão de DC por via vetorial no país, nos dias atuais. Essa estatística é consequência de ações sistematizadas de controle químico focadas no vetor que foram implantadas anteriormente e, também, em razão das mudanças socioeconômicas que ocorreram no Brasil nesses últimos anos. Apesar disso, ainda há a necessidade da conservação de programas de controle, com o objetivo de assegurar este grande avanço²².

Atualmente, a ingestão de alimentos contaminados com o *T. cruzi*, constitui a principal forma de transmissão da doença ao homem²⁰, e há relato de casos de Doença de Chagas Aguda (DCA) em vários estados brasileiros (Bahia, Ceará, Piauí, Santa Catarina e São Paulo), porém a maior incidência ocorre na região da Amazônia²³. A transmissão oral da DC tem emergido de modo imprevisível, também, em áreas não endêmicas onde o vetor estava sob controle, em razão da exposição de alimentos às fezes do triatomíneo²⁴. As microepidemias geradas por essa forma de transmissão geram casos graves e de importante letalidade. Uma nota técnica divulgada pela Secretaria de Vigilância em Saúde no ano de 2005 traz informação que foram detectados 45 casos suspeitos de DCA em razão da ingestão de caldo de cana contaminado no estado de Santa Catarina. Dos casos suspeitos, 31 foram confirmados e cinco deles foram fatais²⁵, sendo uma das primeiras citações e alertas a respeito da transmissão da DC por meio de ingestão de alimentos no Brasil²⁵.

Dengue

A dengue é uma doença endêmica que atinge grande parte dos países em desenvolvimento, apresentando grande impacto econômico e social. Verifica-se que no Brasil ocorrem cerca de 81,7% dos casos de dengue confirmados nas Américas, resultante da ineficácia dos programas de controle e prevenção do mosquito *Aedes aegypti*²⁶. O mosquito foi erradicado do continente americano nas décadas de 50 e 60, mas retornou na década de 70, por falha da vigilância epidemiológica, e em razão das mudanças socioambientais geradas pelo acelerado crescimento populacional daquela época⁶.

O vetor da doença e os quatro sorotipos existentes da doença localizam-se em todo o território brasileiro. Além disso, há um aumento na incidência dos casos graves da dengue, em especial a febre hemorrágica²⁷. Nota-se que a dengue constitui uma grande preocupação na saúde pública no país, pois só no ano de 2010 fo-

ram notificados mais de um milhão de casos da doença, sendo que cerca de 80% desses casos prevaleceram nas regiões Centro-Oeste e Sudeste²⁸. Com esses fatos, pode-se dizer que as recentes epidemias de dengue estão diretamente relacionadas com a explosão do crescimento populacional em áreas urbanas e, também, com o estilo de vida observado nesses locais²⁷. Embora tenha sido alvo de inúmeras campanhas de saúde pública, a dengue é uma doença difícil de ser eliminada devido às dificuldades encontradas e dos ambientes propícios à sua multiplicação, como lixo e água parada, situação comum nos grandes centros urbanos. Portanto, o trabalho de controle e prevenção da doença exige a junção de várias políticas públicas, bem como a limpeza urbana e a conscientização da população a fim de manter o mosquito longe dos domicílios⁶.

Hanseníase

Com quase 47 mil casos registrados por ano, a hanseníase compõe-se de uma doença infectocontagiosa que é endêmica no Brasil, sendo que de 7 a 8% desses casos afetam crianças²⁹. A infecção é causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae*, possui ação lenta, manifesta-se por meio de sinais e sintomas dermatoneurológicos, tais como lesões de pele e de nervos periféricos e atingem em especial mãos, pés e olhos com consequências de incapacidade físicas e deformidades³⁰.

A hanseníase está associada a baixos padrões econômicos e higiene precária, além disso, acomete, principalmente, indivíduos em faixa etária economicamente ativa causando prejuízos à sua vida social e profissional. No ano de 2011 foram detectados 6.865 casos no Brasil, sendo que 3.926 casos foram registrados no estado do Pará³¹.

Em estudo de prevalência baseado nas informações do departamento de informática do Sistema Único de Saúde (SUS), o DATASUS, foi possível observar que a hanseníase está presente em todos os municípios do estado do Pará, considerando também casos anteriores a 1991 ainda ativos. Pode-se assim dizer que a doença está globalmente distribuída no local e que compõe um grande problema de saúde pública. Contudo, o controle da hanseníase evoluiu de forma progressiva na região Norte e no Brasil ao objetivo estimado pela OMS³².

Na Assembleia Mundial de Saúde, que ocorreu em 1991, foi determinada a meta de menos de um caso de hanseníase para cada 10 mil habitantes que foi mantida para o Brasil e regiões que ainda não alcançaram. O coeficiente de prevalência de hanseníase no país em

2012 era de 1,51 casos por 10 mil habitantes, apresentando uma redução de 12% em comparação com o ano de 2004³³.

Atenta-se para a importância da implementação das ações de controle de contatos, com o objetivo de evitar mais casos transmitidos por essa via³⁰. Embora o decréscimo no número de casos de hanseníase seja evidente, ainda há a necessidade da intensificação de ações de vigilância da hanseníase focadas no diagnóstico e tratamento nas regiões com maior incidência da doença³².

Esquistossomose

A esquistossomose mansônica (EM) é uma doença parasitária que possui como agente etiológico o *Shistosoma mansoni*, apresentando alta incidência nos países em desenvolvimento de clima tropical e com elevadas temperaturas³⁴. Também é qualificada como uma doença negligenciada de alta relevância no Brasil, pois está relacionada com a situação socioeconômica da população que acomete³⁵.

Há pouco tempo, a EM era vista como uma parasitose rural relacionada ao trabalhador de baixa renda, porém, por meio de pesquisas realizadas observa-se que o perfil epidemiológico da doença vem sofrendo mudanças, sendo encontrados casos de transmissão em periferias e, até mesmo, em grandes centros urbanos³⁶.

O hospedeiro intermediário da EM é um caramujo do gênero *Biomphalaria* que é o organismo responsável pela reprodução assexuada do parasita, podendo ser encontrado em coleções de água doce, de pouca ou nenhuma correnteza. O homem participa do ciclo evolutivo do agente etiológico como hospedeiro definitivo, onde o *S. mansoni* reproduz-se sexualmente e ocasiona a contaminação de coleções hídricas por meio da eliminação de ovos do parasita no ambiente pelas fezes humanas³⁷.

A doença apresenta incidência em todo o país, mas as principais áreas endêmicas são os estados do Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe, Bahia, Espírito Santo e Minas Gerais. Considera-se que no Brasil há aproximadamente 6 a 8 milhões de infectados e calcula-se que em torno de 25 milhões de indivíduos vivem em áreas de risco de adquirir a doença^{37,38}.

Por meio de um estudo realizado com 200 indivíduos infectados pelo *S. mansoni* identificados pelo Programa de Controle da Esquistossomose (PCE), observou-se que a doença atinge ambos os sexos e todas as

faixas etárias, particularmente aqueles com instabilidade socioeconômica, e que mais da metade não consegue relacionar os sinais e sintomas à infecção. Este fato pode ser explicado pelo difícil diagnóstico da doença, em razão das inúmeras manifestações clínicas, podendo ser inclusive equiparadas à de outras parasitoses. Além disso, maior parte dos indivíduos estudados não possui conhecimento o bastante acerca da EM o que coloca em evidência a necessidade de medidas eficazes de controle, prevenção e educação da doença³⁴.

Embora seja incontestável que a EM seja um problema de saúde pública no Brasil, e que contribui para a relação doença e pobreza, ainda há carência de estudos sobre a distribuição das formas graves e do impacto socioeconômico gerado pela doença. Também, é evidente que medidas de controle, tais como o saneamento ambiental, reduziram a proliferação e a contaminação dos hospedeiros intermediários além de evitar o contato do homem com os agentes transmissores da doença³⁹.

Tuberculose

A tuberculose (TB) afeta o Brasil desde a época da colonização com disseminação entre as classes menos favorecidas, conhecidas como “mal dos românticos” pelos poetas da época. A partir do século XX passou a ser tratada como um grande problema de saúde e, desde então, o conjunto de ações adotadas contribuiu para a redução da mortalidade pela doença⁴⁰. A TB é uma doença que atinge países em desenvolvimento, como o Brasil, estando diretamente relacionada com fatores como baixo nível sócio-econômico-cultural e zona de moradia⁴¹. Verifica-se que, nos últimos anos a taxa de infecção e mortalidade por TB tem diminuído, por outro lado a incidência de coinfeção TB/HIV sofreu um aumento gradativo tornando-se um novo desafio a ser enfrentado⁴². No ano de 2010, 10% dos casos novos de TB eram provenientes de coinfeção com HIV, destes casos, 18,6% são da região Sul, sendo este indicador diretamente relacionado com a realização do exame anti-HIV. Os indivíduos portadores da AIDS têm a maior probabilidade de ter um desfecho desfavorável frente ao tratamento da TB, que constitui a principal causa de morte neste grupo⁴³.

Em pesquisa para analisar a situação epidemiológica da coinfeção de TB/HIV no Brasil entre 2006 e 2010 utilizando dados do DATASUS, notou-se que foram notificados pouco mais de 360 mil casos novos de TB, sendo que 32 mil casos (cerca de 8%) eram de coinfeção. O sexo masculino é o mais atingido, com 69%

dos casos, e faixa etária entre 40 e 59 anos. Os estados mais atingidos foram Santa Catarina, Rio Grande do Sul e São Paulo. Segundo o Plano Nacional de Controle de Tuberculose (PNCT), todos os indivíduos identificados com TB devem ser submetidos ao teste de HIV a fim de possibilitar o tratamento antirretroviral precoce e a profilaxia das doenças oportunistas⁴⁴.

A educação é um fator importante na determinação do risco de incidência da TB, visto que está diretamente relacionada com o nível econômico e de informação das formas de prevenção da doença. Portanto, um indivíduo com baixo nível educacional está mais vulnerável à contaminação⁴¹.

Embora seja uma doença sujeita de prevenção e de cura, da qual o tratamento é oferecido gratuitamente aos doentes, ainda merece destaque no cenário epidemiológico no Brasil e no mundo, em razão de que está diretamente relacionada às condições de vida da população e emergindo como doença oportunista da AIDS⁴⁴.

É preciso salientar que a tomada de medidas de políticas públicas deve levar em consideração a educação da população acerca de doenças infecciosas como a TB, com o objetivo de diminuir a proliferação desta no Brasil e no mundo⁴¹.

Problemas das terapias disponíveis para as Doenças Negligenciadas

Em razão das DN afetarem um público com baixa renda, as companhias farmacêuticas não se empenham em pesquisar e desenvolver novos fármacos visto que este não é um mercado lucrativo⁴⁵.

Dos 150 bilhões gastos por ano em pesquisas na área da saúde, somente 10% são direcionados às doenças que afetam a maior parte da população mundial. Embora o Brasil seja o país em desenvolvimento que mais investe na busca por novas opções de tratamento, apenas 1% dos medicamentos lançados nos últimos 25 anos foram específicos para as DN⁴⁶. Na Tabela 2, se encontram as DN mais incidentes no País e seus respectivos tratamentos (drogas de primeira escolha) e problemas relacionados aos mesmos^{9,47,48,49,50,51,52,53}.

Tabela 2. Problemas encontrados nas drogas utilizadas no tratamento das principais

doenças negligenciadas que afetam o Brasil.

Adaptado^{9,47,48,49,50,51,52,53}

Doença e agente etiológico	Tratamento (principais fármacos utilizados)	Problemas encontrados
Malária – <i>P. falciparum</i>	Cloroquina	Resistência do parasita frente ao fármaco.
Doença de Chagas – <i>T. cruzi</i>	Benzonidazol	Eficaz apenas na fase aguda da doença; alta toxicidade; problemas de biodisponibilidade; variação da atividade terapêutica nos diferentes parasitas.
Leishmanioses – <i>Leishmania</i>	Antimoniais pentavalentes	Alto índice de resistência do parasita; necessidades de altas doses; administração via parenteral; toxicidade renal e cardíaca.
	Anfotericina B	Alto custo; eficaz apenas para LV.
	Pentamidina	Toxicidade renal e hepática.
Dengue	Tratamento sintomático	Inexistência de vacina pronta para uso.
Hanseníase – <i>Mycobacterium leprae</i>	Dapsona	Problemas digestivos; anemia hemolítica; metemoglobinemia; hepatotoxicidade; neuropatia motora eriférica; fotodermatite; cefaleia.
	Rifampicina	Síndrome pseudogripal; influência respiratória; insuficiência renal e anemia hemolítica.
	Clofazimina	Ressecamento de pele; efeitos adversos gastrintestinais.
	Etionamida	Efeitos hepatotóxicos potencializados pela rifampicina.
Esquistossomose – <i>S. mansoni</i>	Praziquantel	Alta toxicidade; baixa solubilidade; resistência do parasita; não interrompe a transmissão da doença.
Tuberculose – <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Isoniazida Pirazinamida	Desenvolvimento de bactérias resistentes e super-resistentes; sendo fármacos utilizados há mais de 40 anos; alta taxa de abandono.

Situação da Doença de Chagas: mais de um século se passou e quase nada mudou

Desde a sua descoberta por Carlos Chagas até o momento, são inúmeras as tentativas de tratamento para a DC, porém nenhuma se mostrou eficaz no combate às manifestações agudas e crônicas da doença sem ter como consequência efeitos adversos graves⁵². As drogas mais difundidas na quimioterapia da DC são o nifurtimox e benzonidazol, sendo apenas a última dispo-

nível no Brasil. Os medicamentos foram desenvolvidos há mais de 40 anos, são apenas eficazes na fase aguda da doença e necessitam de um longo período de tempo para uma ação terapêutica efetiva. Ademais, estão longe de serem conceituadas como adequadas no que diz respeito à toxicidade e na atividade exercida sobre os diferentes parasitas^{54,55}.

Quase um século se passou e as alternativas terapêuticas para a DC não se mostram totalmente eficazes. Apesar da existência de algumas pesquisas promissoras, ainda há um longo trajeto a ser percorrido pela comunidade científica e que medicamentos menos tóxicos estejam disponíveis nos mercados pelas indústrias farmacêuticas. Destaca-se ainda, a possibilidade do desenvolvimento de diferentes alternativas de formas farmacêuticas. Sistemas tais como dispersões sólidas, comprimidos de liberação clássica e prolongada e suspensões à base do princípio ativo utilizado atualmente no combate à DC, o benzonidazol, pode torná-lo mais seguro e eficaz no tratamento da doença⁵⁶. Considera-se também que embora não ocorra a total eliminação do agente etiológico, o tratamento na fase crônica da infecção poderia evitar maiores consequências geradas pela doença, como a cardiomiopatia severa⁴⁵.

Drogas utilizadas no tratamento da hanseníase e esquistossomose

A primeira alternativa de tratamento para a hanseníase começou por volta dos anos 40, com a dapsona, rifampicina e clofazimina sendo utilizadas como monoterapia e apresentando resistência ao *M. leprae* e efeitos colaterais. Posteriormente, a OMS incluiu a Poliquimioterapia (PQT), que se mostrou útil e com menos efeitos adversos. Entretanto, mesmo com esta opção, as metas de eliminação da doença ainda não foram alcançadas em razão da resistência medicamentosa ainda persistir, além da existência de falhas nas informações para o aprimoramento da terapêutica proposta e do baixo número de profissionais capacitados. Ao avaliar as possibilidades de controle da doença a partir da PQT, constatou-se a impossibilidade da erradicação da hanseníase somente com esta opção medicamentosa. Diante deste fato, é evidente a necessidade do desenvolvimento de drogas mais seletivas, eficazes e menos tóxicas^{50,57}.

As drogas mais utilizadas para o tratamento da EM são praziquantel e oxamniquina, que se mostram relativamente eficazes na ação esquistossomicida e com poucos efeitos adversos, mas deixam a desejar na erradicação da doença, pois não interrompem a transmissão

da parasitose⁵⁸.

Atualmente, o praziquantel é o fármaco quase que exclusivo no tratamento da EM, porém é tóxico além de se observar resistência do parasita frente ao medicamento. Sua toxicidade é em razão da baixa solubilidade em água, sendo necessário o uso de altas doses que alcance o nível plasmático ideal para ação terapêutica. Inúmeras técnicas, como a dispersão sólida, complexos de inclusão, sistemas multicomponentes, entre outras, vem sendo pesquisadas a fim de solucionar os problemas farmacocinéticos do praziquantel e disponibilizar no SUS novas opções terapêuticas para a doença⁵¹.

Farmacoterapia da tuberculose

O fator essencial para o sucesso da terapia medicamentosa para o tratamento da tuberculose é a total adesão do paciente ao tratamento, e para isso é indispensável a tomada de medidas, como o acolhimento paciente e a informação; o acolhimento pode ser entendido como uma relação construída e que deve ser cultivada entre o paciente e o profissional da saúde, de tal modo que possibilite a identificação das necessidades pessoais do indivíduo e o integre à equipe de saúde. A educação do paciente é essencial para que este seja informado sobre todos os aspectos da doença e da terapia bem como da importância da regularidade do tratamento, além das consequências que podem ser geradas caso omita informações sobre a terapia medicamentosa em curso. Ao identificar resistência do *M. tuberculosis* frente aos fármacos preconizados, o PNCT propôs em 2009 um novo esquema terapêutico para o tratamento da TB, introduzindo o etambutol ao Esquema Básico na fase intensiva de tratamento (dois primeiros meses). Ademais, a apresentação farmacológica do esquema passou a ser em comprimidos com doses fixas dos quatro medicamentos (RHZE) preconizados pela OMS⁵⁹.

Na Tabela 3 estão descritas as drogas, as doses, o período do tratamento e suas respectivas ações farmacológicas^{59,60}.

Tabela 3. Esquema básico do tratamento da TB preconizado pelo PNCT e pela OMS para adultos e adolescentes. Adaptado^{59,60}

Fármaco	Dose	Período do tratamento	Ação principal
Rifampicina (R)	150mg	4 meses	Bactericida
Isoniazia (H)	75 mg	4 meses	Bactericida
Pirazinamida (Z)	400 mg	2 meses	Esterilizante
Etambutol (E)	275 mg	2 meses	Prevenir resistência

Em revisão integrativa de literatura que visou avaliar conceitos e fatores relacionados com o abandono do tratamento da TB, identificou-se que a desistência por parte do paciente está associada a diversos fatores, entre eles o sociodemográfico, os efeitos adversos do medicamento, as condições econômicas e o consumo de álcool e drogas, além das comorbidades, com o HIV e doenças crônicas^{61,62}.

A falta de opções medicamentosas em razão da falta de investimento no desenvolvimento de novos fármacos fez com que a terapia utilizada da TB seja utilizada há mais de 40 anos, gerando consequências como a resistência do *M. tuberculosis* frente a vários medicamentos, levando à alteração dos esquemas terapêuticos com os poucos fármacos disponíveis^{53,62}. Além disso, a coinfeção com o HIV ressalta a urgência da necessidade na busca de novas drogas, para que estas possam ser aplicadas no tratamento da TB, concomitantemente, com a quimioterapia da AIDS e que reduzam os efeitos colaterais potencializados nas interações das drogas antirretrovirais e antituberculostáticas. No que diz respeito aos problemas relacionados aos fatores individuais dos doentes, inúmeras dificuldades são encontradas para solucioná-las, visto que estas dependem de ações governamentais complexas que envolvem a educação e a conscientização da população afetada, o que nem sempre é possível^{53,63}.

Tratamento da leishmaniose: antimoníato de N-metil glucamina e anfotericina lipossomal

Além da necessidade do desenvolvimento de melhores drogas para o tratamento da LV e da LTA, ainda não há vacinas contra o parasita *Leishmania* e, também, não há ações eficazes para o controle do vetor. Sendo

assim, o tratamento utilizado nos dias atuais é baseado na quimioterapia com fármacos caros, tóxicos e ineficientes que não atendem a variedade de agentes etiológicos da doença⁶⁴. A farmacoterapia das leishmanioses constitui-se de poucas opções como os antimoníais pentavalentes, anfotericina B e pentamidina e apresentam alta incidência de resistência pelo parasita⁴⁸. O antimoníato de N-metil de meglumina ou antimoníato de meglumina (nome comercial) foi estabelecido pela OMS como a droga de primeira escolha para o tratamento da LV e de todas as formas clínicas da LTA, porém, é um fármaco que exige cuidados especiais na sua administração em razão da sua cardiotoxicidade, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade^{17,65}.

Quando o tratamento com o antimoníato pentavalente não for eficaz utiliza-se uma farmacoterapia alternativa com anfotericina B ou com pentamidina, sendo a primeira não indicada para pacientes cardiopatas, hepatopatas ou nefropatas, enquanto que a segunda droga apresenta como reação adversa o efeito diabetogênico¹⁷.

Quimioterapia antimalárica

O Ministério da Saúde disponibiliza pelo SUS as orientações necessárias para o tratamento da malária, além de fornecer gratuitamente os medicamentos utilizados. A quimioterapia utilizada visa atingir sítios importantes para o ciclo evolutivo do agente etiológico de modo que impossibilite o desenvolvimento deste no organismo hospedeiro. Para a tomada de decisão de qual tratamento utilizar alguns aspectos devem ser considerados como: tipo do agente etiológico, características do paciente, histórico de possíveis infecções anteriores e gravidade da doença⁹.

A alta capacidade de mutabilidade do *Plasmodium* faz com que drogas já utilizadas não sejam mais viáveis nos dias de hoje devido à resistência criada pelo parasita frente aos fármacos, que, além disso, gera grande dificuldade em desenvolver vacinas antimaláricas eficientes⁶⁶.

Entre as opções de antimaláricos está a cloroquina (CQ), que pertence à classe das aminoquinilinas e que vem sendo até hoje um fármaco barato e eficaz no tratamento da doença. Porém, recentemente o *P. falciparum* tem apresentado resistência frente à cloroquina, o que indica a necessidade do desenvolvimento de novas drogas para malária⁶⁷.

A *Drugs Neglected Diseases initiative (DNDi)* desenvolveu junto com parceiros dos cinco continentes uma formulação que combina dois fármacos, ou seja, artesunato com mefloquina (ASMQ), para o tratamen-

to dos casos de infecção por *P. falciparum*. O processo de pesquisa, desenvolvimento e estudos clínicos do fármaco contaram com a colaboração de vários países e, atualmente, é produzida no Brasil por uma companhia farmacêutica do governo, a Farmanguinhos/Fiocruz (Rio de Janeiro), sendo distribuído gratuitamente aos pacientes brasileiros infectados com malária e também amplamente utilizado em países endêmicos⁶⁸.

Estudos feitos em comunidades do Vale do Juruá, localizado na região da Amazônia Legal Brasileira no período entre dezembro de 2006 até o mesmo mês de 2008, tiveram como objetivo testar a eficácia do AMSQ em dose fixa. Todos os profissionais de saúde do local foram treinados e orientados a tratarem com ASMQ os casos confirmados de malária por *P. falciparum* e que estavam de acordo com os critérios de inclusão do estudo. A ocorrência de infecção pela doença e o número de internações hospitalares antes e depois do uso da dose fixa de ASMQ foram analisadas e os resultados obtidos foram positivos, pois foi possível observar um decréscimo no número de casos e na morbidade de malária por *P. falciparum*. Concluiu-se, então, que a terapia medicamentosa proposta mostrou-se executável e competente para o tratamento da malária mostrando-se de fácil aceitação pelo paciente, além de não terem sido detectados efeitos adversos de alta relevância⁶⁹.

A combinação de dose fixa de artesunato e mefloquina tem sido amplamente utilizada como a farmacoterapia de primeira escolha nos casos de infecção por malária em vários países da Ásia (Malásia, Tailândia, entre outros) e da América do Sul (Bolívia, Peru, Brasil e Venezuela), sendo caracterizada como uma alternativa barata e bastante eficaz no tratamento da doença. Apesar disso, a combinação dos dois fármacos ainda está em monitoramento de farmacovigilância contínuo, além de existirem pesquisas em andamento para o seu uso em gestantes e de casos de malária por *P. vivax*⁶⁸.

Em razão da resistência do *P. falciparum* frente aos fármacos antes utilizados, a procura por novas opções de tratamento torna-se mais que uma necessidade. Dentre uma das alternativas encontra-se a Ferroquina (FQ) que é um novo fármaco derivado da CQ, porém seu mecanismo de ação vem sendo estudado a fim de compreender a possibilidade de que essa droga seja classificada como uma forte candidata a antimalárico⁶⁷.

A FQ é uma droga organometálica que é bastante eficaz em parasitas sensíveis e resistentes a cloroquina, no momento encontra-se em fase II dos testes clínicos e o que a diferencia da CQ é a presença de um gru-

po ferrocil na cadeia lateral da molécula, um elemento crucial para a atividade antimalárica da droga. Embora o mecanismo de ação ainda não seja muito conhecido, considera-se que a FQ inibe a formação do pigmento malárico além de produzir espécies reativas de oxigênio, o que afetaria o ciclo evolutivo do parasita dentro das células vermelhas, podendo caracterizá-la como uma ferramenta importante para o futuro⁷⁰.

Outras opções que vêm adquirindo valor como adjuvantes no tratamento da malária é o sistema de liberação lenta de fármacos, o desenvolvimento de estratégias para a veiculação de agentes bioativos e vacinas na forma de nanodispositivos, como lipossomas, nanopartículas e micropartículas. As formas farmacêuticas de liberação lenta por nano e micropartículas possibilitam um melhor controle da cinética do fármaco resultando na manutenção em níveis plasmáticos terapêuticos, o que reduziria os efeitos tóxicos de algumas drogas e aperfeiçoaria o tratamento medicamentoso antimalárico. Sabe-se que, a nanotecnologia já apresentou efetividade no desenvolvimento de algumas drogas para a malária, ademais, nos próximos anos uma vacina poderá ser lançada, pois as fases de estudos já estão em desenvolvimento. A vacina poderá ser veiculada em um sistema de nanodispositivos, o que visa aumentar sua estabilidade e o efeito de indução de imunogenicidade. Tais fatos mostram que a nanotecnologia farmacêutica pode ser uma grande aliada no desenvolvimento de futuros tratamentos para a malária⁷¹.

Produção nacional de medicamentos destinados às doenças negligenciadas

Diante da deficiência na produção nacional de medicamentos para tratar as DN, no período entre 2005 e 2009, o Brasil importou pouco mais de seis milhões de unidades farmacêuticas, movimentando por volta de R\$145 milhões⁷².

Na edição de 2010 da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), foram priorizados os medicamentos relacionados nos programas estratégicos do MS, assim, as drogas utilizadas no tratamento das principais DN no Brasil foram elencadas na lista de medicamentos (Tabela 5)⁷³.

Avaliando o portfólio dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFO) para o complexo industrial em saúde é possível observar que dos medicamentos listados na RENAME, apenas 30% são produzidos, destes, somente 9% são designados à DN. Apesar de incluídos no portfólio dos LFO, a produção de medicamentos essenciais

para o tratamento das DN, é insuficiente, não atendendo à demanda. É evidente o descuido dos LFO em relação às DN, uma vez que com tamanha importância no quadro epidemiológico brasileiro, estas doenças devem ser vistas e tratadas como prioridade a fim de que sejam disponibilizados na rede pública o maior número possível desses medicamentos⁷².

Contudo, evidencia-se a necessidade nacional em estabelecer uma política industrial na área quimiofarmacêutica com a política de saúde pública, conservando um balanço entre os aspectos sanitário e econômico, que possibilitem o país atender às prioridades em saúde, do mesmo modo, investir visando aumentar a capacidade nacional de produzir e inovar na área da saúde e da biotecnologia, garantindo assim, o abastecimento, eficácia e a segurança dos medicamentos essenciais para tratar as doenças que comprometem a saúde pública no Brasil⁷⁴.

Tabela 5. Medicamentos utilizados no tratamento das doenças negligenciadas dispostos na lista RENAME 2010. Adaptado^{72,73}

Doença	Medicamentos
Tuberculose	Estreptomina; etambutol; etionamida; isoniazida; isoniazida+rifampicina; pirazinamida; RHZE.
Hanseníase	Clofazimina; dapsona; prednisona; rifampicina talidomida.
Leishmaniose	Anfotericina B; Antimoniato de meglumina; pentamidina.
Malária	Arteméter; artesunato; artesunato+mefloquina; cloroquina; mefloquina; primaquina;
Doença de Chagas	Benzonidazol
Esquistossomose	Praziquantel

Medidas de controle e combate às doenças negligenciadas no Brasil

Apesar da existência de investimentos para pesquisas relacionadas às DN, pouca coisa é transformada em realidade. Um dos motivos para esta situação é o desinteresse por parte das indústrias farmacêuticas nessa área, em razão do baixo potencial de retorno lucrativo, visto que a população afetada é de baixo poder econômico. Diante deste quadro, o MS realiza oficinas de prioridades com a participação de gestores, pesquisadores e profissionais da área da saúde. Nessas oficinas, são

determinados temas de pesquisas que estruturam os editais públicos³.

As redes de pesquisas elaboradas são empregadas como ensaio para o desenvolvimento de tecnologias de fomento e controle às novas concepções de comunicação e colaboração entre o corpo acadêmico especializado do país. Acredita-se que o cumprimento de tal tarefa, obterá como resultado a atração de novas fontes de financiamento, assim como novos colaboradores com o propósito de gerar e compartilhar conhecimento. Assim, supõe-se que, estas redes de pesquisa sustentem os estudos e promovam a elaboração de trabalhos destinados à resolução dos problemas sociais e de saúde pública, com o objetivo de serem vistos dentro do universo acadêmico brasileiro⁷⁵.

Em 2003 iniciaram as primeiras ações do MS voltadas especificamente às DN, com o edital temático em TB seguidos pelos editais de dengue e hanseníase, em 2004 e 2005, respectivamente. Na Tabela 6, encontram-se listados os grandes editais temáticos na área de DN e os recursos utilizados. Realizou-se em 2006 a primeira oficina de prioridades em DN, dando assim, início ao Programa de Pesquisa e Desenvolvimento em Doenças Negligenciadas no Brasil. Com dados acerca da epidemiologia, da demografia e do impacto das doenças, foram definidas as sete doenças prioridades de atuação que constituem o programa³.

Tabela 6. Grandes editais temáticos na área de DN.³

Ano	Edital	Recursos
2003	Rede Tuberculose	R\$ 1,9 milhões
2004	Dengue	R\$ 945 mil
2005	Hanseníase	R\$ 2,5 milhões
2006	Doenças Negligenciadas*	R\$ 17 milhões
2007	Doenças Negligenciadas	R\$ 22 milhões
2008	Rede Malária	R\$ 15,4 milhões
2009	Rede Dengue	R\$ 22,7 milhões

*Esquistossomose não inclusa.

Dentre os editais, destacam-se a Rede Malária e a Rede Dengue. Sendo que a Rede Malária foi criada em 2009 e contou com a participação de pesquisadores de sete estados brasileiros (Amazonas, Pará, Minas Gerais, Rio de Janeiro, Mato Grosso, Maranhão e São Paulo), para mais, recebeu o investimento financeiro de um total de R\$15,4 milhões⁷⁶. Enquanto que a Rede Dengue

teve o investimento de R\$22,7 milhões, e apesar das falhas constantemente apontadas pela imprensa brasileira, torna o Brasil como um dos principais países em desenvolvimento no que diz respeito ao financiamento de pesquisas sobre a dengue⁷⁵.

Embora o Brasil seja visto como líder na busca de soluções no combate às DN, nenhuma molécula em estudo nos laboratórios de química medicinal no Brasil entrou em fase clínica de testes com seres humanos⁴⁶.

Nota-se que há inúmeras dificuldades no desenvolvimento de tecnologias de Produção e Desenvolvimento (P&D) aplicado à prevenção e controle de DN no Brasil. Ademais, apesar de existentes, ainda são poucos os investimentos voltados a essa área quando comparados com o de pesquisas que focam outras doenças, como por exemplo, a AIDS. Com esse fato, reforça-se a importância e a necessidade de investimentos em pesquisas nesse âmbito, bem como em saneamento básico e programas educativos para a população, visando reduzir a proliferação dos vetores e agentes etiológicos das doenças⁷⁷.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se dizer que as DN estão diretamente relacionadas ao baixo poder sócio-econômico-cultural e ao inadequado acesso ao saneamento básico, alimentando um círculo vicioso de desigualdade social no Brasil, impedindo o desenvolvimento do país. Observa-se também que o crescimento populacional, bem como a migração dos indivíduos para áreas urbanas com pouca ou nenhuma estrutura, colaboram para a proliferação dos agentes etiológicos e vetores das doenças. Tal como ocorreu com a leishmaniose e com a EM, que antes classificadas como doenças rurais, hoje se encontram em grandes centros urbanos e periferias.

Muitos dos medicamentos utilizados no tratamento das DN foram desenvolvidos há décadas, apresentam alta toxicidade e desencadeiam efeitos colaterais, como os fármacos de primeira e segunda escolha para o tratamento da leishmaniose, onde as duas opções acarretam problemas ao doente. Ademais, como no tratamento da TB, os fármacos necessitam serem administrados por um longo período para serem eficazes, o que leva grande parte dos infectados a abandonarem a terapia.

Por meio desta revisão de literatura, conclui-se que, além da extrema necessidade do desenvolvimento de novos fármacos para as DN, deve-se também executar ações com o objetivo de solucionar o problema desde a

sua origem: melhorias na educação da população, das condições de higiene e de saneamento básico, assim como a situação econômica, merecem maior atenção e empenho por parte dos órgãos governamentais competentes. Considera-se que apenas o tratamento farmacológico não seria suficiente porque o ambiente no qual propicia a infecção das doenças ainda necessita de mudanças imperativas. Sugere-se que, aproveitando o cenário atual de potência política e econômica do Brasil na América Latina, medidas de combate às DN devem ser fortalecidas e investimentos em produção e desenvolvimento (P&D) de novos insumos farmacêuticos podem ser ampliados além de investimentos em infraestrutura das cidades envolvendo a extensão de rede de água tratada e esgoto a todo o território nacional, situação ainda muito longe de ser uma realidade brasileira. Assim, a incidência das doenças negligenciadas poderá diminuir, tornando possível o desenvolvimento do país e a melhoria da qualidade de vida da população.

REFERÊNCIAS

1. Camargo EP. Doenças tropicais. *Estud Av* [online]. 2008 [acesso em: 24 Ago 2013]; 22(64):95-110. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ea/v22n64/a07v2264.pdf>
2. Lindoso JAL, Lindoso AABP. Neglected tropical diseases in Brazil. *Rev Inst Med Trop SPaulo*. [online]. 2009 [acesso em: 24 ago. 2013]; 51(5): 247-53. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rimtsp/v51n5/v51n5a03.pdf>
3. Ministério da Saúde. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. *Rev Saúde Públ*. [online]. 2010 [acesso em 15 set. 2013]; 44(1):200-2. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v44n1/23.pdf>
4. Ferreira JO, Lacerda MVG, Brasil P, Ladislau JLB, Tauil PL, Ribeiro CTD. Malaria in Brazil: an overview. *Malar J*. [online]. 2010 [acesso em: 28 ago. 2013]; 9(115): [aproximadamente 15 p.]. Disponível em: <http://www.malariajournal.com/content/9/1/115>
5. Werneck GL, Hasselmann MH, Gouvêa TG. Panorama dos estudos sobre nutrição e doenças negligenciadas no Brasil. *Ciênc Saúde Colet* [periódico na internet]. 2011 [acesso em 2013 Ago 28]; 16(1): 30-62. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v16n1/v16n1a09.pdf>

6. Brasil. Ministério da Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. Brasília: Ministério da Saúde;2006.
7. Hotez PJ, Savioli L, Fenwick A. Neglected tropical diseases in the Middle East and North Africa: review of their prevalence, distribution and opportunities of control. *PLOS Neglect Trop*. [online]. 2012 [acesso em: 14 out. 2013]; 6(2):[aproximadamente 8 p.]. Disponível em: <http://www.plosntds.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0001475>
8. Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Kumaresan J, Sachs SE, Sachs JD, et al. Control of neglected tropical diseases. *N Engl J Med*. [online]. 2007 [acesso em: 30 ago. 2013]; 357(10):1019-27. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra064142>
9. Ministério da Saúde. Guia prático do tratamento da malária no Brasil [internet]. Brasília: Ministério da Saúde [acesso em: 23 set. 2013]. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica; [aproximadamente 38 p.]. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/guia_pratico_malaria.pdf
10. Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2009, uma análise da situação de saúde e da agenda nacional e internacional de prioridades em saúde. Malária no Brasil: epidemiologia e controle [internet]. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação de Saúde [acesso em: 1 set. 2013]. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/saudebrasil2009_parte2_cap8.pdf
11. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico. Situação epidemiológica da malária no Brasil, 2000 a 2011 [internet]. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. [acesso em: 18 ago. 2013]. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Abr/12/boletim_1_de_2013_malaria.pdf
12. Amato Neto V. *Parasitologia: uma abordagem clínica*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
13. Ministério da Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral [internet]. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. [acesso em: 18 ago. 2013]. Disponível em: http://dtr2001.saude.gov.br/editora/produtos/livros/pdf/03_1193_M.pdf
14. Silva FS. Patologia e patogênese da leishmaniose visceral canina. *R Trop Ci Agr Biol*. [online]. 2007 [acesso em: 14 out. 2013]; 1(1):20-31. Disponível em: http://www.ccaa.ufma.br/revistatropica/Artigos_nr1/biologia/PatologiaE%20patogeneseDaLeishmaniose_bio_AR.pdf
15. Werneck GL. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Brasil. *Cad Saúde Pública*. [online]. 2010 [acesso em: 1 set. 2013]; 26(4):644-5. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v26n4/01.pdf>
16. França EL, Mandadori MN, França JL, Botelho ACF, Ferrari CKB, França ADH. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose tegumentar americana no município de Juína, Mato Grosso, Brasil. *Sci Med*. [online]. 2009 [acesso em: 7 set. 2013]; 19(3):103-7. Disponível em: <http://revistaseletronicas.pucrs.br/scientiamedica/ojs/index.php/scientiamedica/article/view/File/5231/4262>
17. Ministério da Saúde. *Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana [internet]*. Brasília: Ministério da Saúde. [acesso em: 7 set. 2013]. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica; [aproximadamente 182 p.]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_lta_2ed.pdf
18. Alves WA, Sena JM, Gomes MLS, Elkhoury ANSM. *Leishmaniose: situação atual no Brasil*. Ministério da Saúde. [acesso em: 7 set. 2013]. Disponível em: http://www.cbpv.com.br/foruns/leishmaniose-situacao_atual_no_brasil.doc
19. Casos de leishmaniose tegumentar americana, Brasil, Grandes regiões e Unidades Federadas, 1990 a 2011 [base de dados na internet]. [acesso em: 7 set. 2013] Sinan; [aproximadamente 1 p.]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2012_11_casos_de_lta_entre_1990_e_2011.pdf
20. Rocha MM, Miyake AM, Itaya NM, Cursino LML, Polaquini LEM. Vias de transmissão do *Trypanosoma cruzi* no Brasil. *Fiep Bulletin online*. [online]. 2010 [acesso em: 28 set. 2013]; 80(2): [aproximadamente 5 p.]. Disponível em: <http://www.fiepbulletin.net/index.php/fiepbulletin/article/view/2124>

21. Ministério da Saúde. *Guia de Vigilância Epidemiológica, Malária* [internet]. Brasília: Ministério da Saúde [acesso em: 1 nov. 2013]. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica; [aproximadamente 22 p.]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/gve_7ed_web_atual_malaria.pdf
22. Ostermayer AL, Passos ADC, Silveira AC, Ferreira AW, Macedo V, Prata AR. O inquérito nacional de soroprevalência de avaliação do controle da doença de Chagas no Brasil (2001-2008). *Rev Soc Bras Med Trop*. [online]. 2011 [acesso em: 8 set. 2013]; 44:108-21. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v44s2/a15v44s2.pdf>
23. Organização Mundial da Saúde. *Guia para vigilância, prevenção, controle e manejo clínico da doença de Chagas aguda transmitida por alimento* [internet]. Rio de Janeiro; 2009. [acesso em: 8 set. 2013]. Organização Pan Americana da Saúde, Área de Vigilância Sanitária e Manejo de Doenças, Projeto de Doenças Comunicáveis; [aproximadamente 49 p.]. Disponível em: http://ufr.br/observarr/index.php?option=com_phocadownload&view=category&download=87:doenca-de-chagas&id=12:guias&Itemid=259
24. Shikanai-Yasuda MA, Carvalho NB. Oral transmission of Chagas disease. *Emerg Infect Dis*. [online]. 2012 [acesso em: 8 set. 2013]; 54:845-62. Disponível em: <http://cid.oxfordjournals.org/content/54/6/845.full.pdf+html>
25. Ministério da Saúde. *Nota técnica: Doença de Chagas aguda relacionada à ingestão de caldo de cana em Santa Catarina* [internet]. Brasília: Ministério da Saúde. Esplanada dos Ministérios; 2005. [acesso em: 19 out. 2013]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2005/240305_nota.pdf
26. Gomes JP, Pastrana RMS, Teixeira MCP, Santos CG. Dengue no Brasil: o que se sabe sobre o impacto econômico da doença? *Medwave*. [online]. 2010 [acesso em: 19 out. 2013]; 10(8):[aproximadamente 1 p.]. Disponível em: <http://www.mednet.cl/link.cgi/Medwave/Estudios/Investigacion/4709>
27. Barreto ML, Teixeira MG. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para um agenda de pesquisa. *Estud Av*. [online]. 2008 [acesso em: 19 out. 2013]; 22(64):53-72. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ea/v22n64/a05v2264.pdf>
28. Ministério da Saúde. *Dengue no Brasil: tendências e mudanças na epidemiologia, com ênfase nas epidemias de 2008 e 2010* [internet]. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. [acesso em: 14 nov. 2013]; Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2010.pdf
29. Magalhães AWD, Franco JM, Brito VF, Xerfan EMS, Pinheiro APS. Hanseníase em crianças e adolescentes: atualidade no Brasil. *In: Anais do 12º Congresso Brasileiro de Medicina de Família e Comunidade*; 2013; Pará.
30. Lobato DC. *Avaliação das ações da vigilância de contatos com pacientes com hanseníase no município de Irapé-Açu – Pará* [dissertação de mestrado] [internet]. Belém: Escola Nacional de Saúde Pública; 2011. [acesso em: 20 out. 2013]. Disponível em: <http://bases.bireme.br>
31. Atualização epidemiológica da hanseníase no Brasil e região Norte. *In: 12º Congresso Brasileiro de Medicina de Família e Comunidade*; 2013; Pará.
32. Palácios VRDM, Dias RS, Neves DCO. Estudo da situação da hanseníase no estado do Pará. *Rev Para Med*. [online]. 2010 [acesso em: 20 out. 2013]; 24(2):49-56. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0101-5907/2010/v24n2/a2122.pdf>
33. Ministério de Saúde. *Boletim Epidemiológico, Situação epidemiológica da hanseníase no Brasil – análise de indicadores selecionados na última década e desafios para eliminação*. Brasília: Ministério da Saúde [acesso em: 28 set. 2013]. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica; [aproximadamente 12 p.]. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Jul/23/2013_009_boletim_hanseníase.pdf
34. Melo AGS, Melo Irmão JJ, Lazarini H, Jeraldo VLS. *A esquistossomose sob o olhar do infectado: percepções, conhecimento e sintomatologia*. *In: Congresso Norte Nordeste de Pesquisa e Inovação*; 2012; Tocantins. [aproximadamente 6 p.]. Disponível em: <http://propi.ifto.edu.br/ocs/index.php/connepi/vii/paper/viewFile/4497/1837>
35. Vitorino RR, Souza FPC, Costa AP, Faria Júnior FC, Santana LA, Gomes AP. Esquistossomose mansônica: diagnóstico, tratamento, epidemiologia, profilaxia e controle. *Rev Soc Bras Clín Méd*. [online]. 2012 [acesso em: 8 set. 2013]; 10(1):39-45. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n1/a2676>

36. Massara CL, Enk MJ, Caldeira RL, Mendonça CLF, Scholte RGC, Carvalho OS. Ocorrência de moluscos do gênero *Biomphalaria*, em parques da cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Rev Patol Trop*. [online]. 2012 [acesso em: 19 out. 2013]; 41(4):471-9. Disponível em: <http://www.revistas.ufg.br/index.php/iptsp/article/view/21705/12775>
37. Ministério da Saúde. *Guia de vigilância epidemiológica, Esquistossomose mansônica* [internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [acesso em: 8 set. 2013]. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica; [aproximadamente 12 p.]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/esquistossomose_gve.pdf
38. Secretaria de Estado da Saúde. *Vigilância epidemiológica e controle da esquistossomose* [internet]. São Paulo; 2007. [acesso em: 8 set. 2013]. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac", Divisão de Doenças Hídrica e Alimentar; [aproximadamente 56 p.] Disponível em: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/hidrica/doc/manu_esqui.pdf
39. Nascimento GL. Formas graves da esquistossomose mansoni: carga epidemiológica e custos no Brasil em 2010 [dissertação de mestrado] [internet]. Brasília: Universidade de Brasília; 2013. [acesso em: 15 set. 2013]. Disponível em: http://repositorio.unb.br/bitstream/10482/13499/1/2013_GilmaraLimaNascimento.pdf
40. Maciel MS, Mendes PD, Gomes AP, Siqueira-Batista R. A história da tuberculose no Brasil: os muitos tons (de cinza) da miséria. *Rev Soc Clin Méd*. [online]. 2012 [acesso em: 15 set. 2013]; 10(3):226-30. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n3/a2886.pdf>
41. Teixeira EC, Costa JS. O impacto das condições de vida e da educação sobre a incidência de tuberculose no Brasil. *R Econ UFPR*. [online]. 2011 [acesso em: 15 set. 2013]; 37(2):106-23. Disponível em: <http://ojs.c3sl.ufpr.br/ojs/index.php/economia/article/download/27241/18147>
42. Guimarães RM, Lobo AP, Siqueira EA, Borges TFF, Melo SCC. Tuberculose, HIV e pobreza: tendência temporal no Brasil, Américas e no mundo. *J Bras Pneumol*. [online]. 2012 [acesso em: 15 set. 2013]; 38(4):511-17. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v38n4/v38n4a14.pdf>
43. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico, Especial tuberculose [internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [acesso em: 25 ago. 2013]. Secretaria de Vigilância em Saúde; [aproximadamente 12 p.]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/bolepi_v43_especial_tb_correto.pdf
44. Barbosa IR, Costa ICC. A emergência da coinfeção tuberculose-HIV no Brasil. *Hygeia, Rev Bras Geogr Méd Saúde*. [online]. 2012 [acesso em: 20 out. 2013]; 8(15):232-44. Disponível em: <http://www.seer.ufu.br/index.php/hygeia/article/view/17350/11177>
45. Pedra RA, Oliveira RA, Beyrodt CGP, França HH. Desafio em saúde pública: tratamento etiológico da doença de Chagas na fase crônica. *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba*. [online]. 2011 [acesso em: 24 set. 2013]; 13(2):5-9. Disponível em: <http://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/3404/pdf>
46. Zaidan R. A química e as doenças negligenciadas: busca por remédios mais eficazes e seguros. *Com-Ciência*. [online]. 2011 [acesso em: 4 nov. 2013]; 130:[aproximadamente 4 p.]. Disponível em: <http://comciencia.scielo.br/pdf/cci/n130/a05n130.pdf>
47. Cunha-Filho MSS, Sá-Barreto LL. Recentes avanços no tratamento da doença de Chagas [homepage na internet]. Brasília: Associação Médica de Bras. [acesso em: 17 out. 2013]. Disponível em: <http://www.ambr.org.br/recentes-avancos-no-tratamento-da-doenca-de-chagas/>
48. Micheletti AC, Beatriz A. Progressos recentes na pesquisa de compostos orgânicos com potencial atividade leishmanicida. *Rev Virtual Quim*. [online]. 2012 [acesso em: 14 set. 2013]; 4(3):268-86. Disponível em: <http://www.uff.br/RVQ/index.php/rvq/article/viewFile/238/224>
49. Guy B, Saville M, Lang J, Siqueira Júnior JB, Bricks LF. Desenvolvimento de uma vacina tetravalente contra dengue. 2011 [acesso em: 20 out. 2013]; 2(2): 51-64. Disponível em: <http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/rpas/v2n2/v2n2a08.pdf>
50. Boechat N, Pinheiro LCS. A hanseníase e a sua quimioterapia. *Rev Virtual Quim*. [online]. 2012 [acesso em: 24 ago. 2013]; 4(3):247-56. Disponível em: <http://www.uff.br/RVQ/index.php/rvq/article/viewFile/236/243>

51. Silva KER, Silva RMF, Costa SPM, Rolim LA, Lima MCA, Rolim-Neto PJ. Alternativas terapêuticas no combate à esquistossomose mansônica. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2012 [acesso em: 19 out. 2013]; 33(1):9-16. Disponível em: http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/1594/1206
52. Pita SSR, Pascutti PG. Alvos terapêuticos na doença de Chagas: a tripanotona redutase como foco. *Rev Virtual Quim.* [online] 2011 Out 28 [acesso em: 22 abr. 2013]; 3(4):307-24. Disponível em: <http://www.uff.br/RVQ/index.php/rvq/article/view/198/193>
53. Branco FSC, Pinto AC, Boechat N. A química medicinal de novas moléculas em fase clínica para o tratamento da tuberculose. *Rev Virtual Quim.* [online]. 2012 [acesso em: 14 set. 2013]; 4(3):287-328. Disponível em: <http://www.uff.br/RVQ/index.php/rvq/article/viewFile/243/244>
54. Soeiro MNC, Castro SL. Screening of potential anti-*Trypanosoma cruzi* candidates: *in vitro* and *in vivo* Studies. *Open Med Chem J.* [online]. 2011 [acesso em: 25 ago. 2013]; 5:21-30. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3103897/pdf/TOMCJ-5-21.pdf>
55. Soeiro MNC, Dantas AP, Daliry A, Silva CF, Batista DGJ, Souza EM, et al. Experimental chemotherapy for Chagas disease: 15 years of research contributions from *in vivo* and *in vitro* studies. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* [online]. 2009 [acesso em: 4 nov. 2013]; 104:301-10. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/mioc/v104s1/40.pdf>
56. Sobrinho JLS, Medeiros FPM, La Roca MF, Silva KER, Lima LNA, Rolim Neto PJ. Delineamento de alternativas terapêuticas no tratamento da DC. *Rev Patol Trop.* [online]. 2007 [acesso em: 23 out. 2013]; 36(2):103-18. Disponível em: <http://www.revistas.ufg.br/index.php/iptsp/article/view/1783/1721>
57. Crespo MJL, Gonçalves A. Avaliação das possibilidades de controle da hanseníase a partir da poliquimioterapia. In: Anais do XVII Encontro de Iniciação Científica; 2012; Campinas. [aproximadamente 6 p.]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S087090251300076X>
58. Araújo N. *Associação de fármacos na terapêutica experimental da esquistossomose mansoni* [tese de doutorado] [internet]. Belo Horizonte: Centro de Pesquisa René Rachou; 2010. [acesso em: 24 ago. 2013]. Disponível em: http://www.cpqrr.fiocruz.br/texto-completo/T_22.pdf
59. Ministério da Saúde. *Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil* [internet]. Brasília: Ministério da Saúde [acesso em: 23 out. 2013]. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica; [aproximadamente 288 p.]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_tb.pdf
60. Lima CHS, Bispo MLF, Souza MVN. Pirazinamida: um fármaco essencial no tratamento da tuberculose. *Rev Virtual Quim* [periódico na internet]. 2011 [acesso em 2013 Set 14]; 3(3):159-80. Disponível em: <http://www.uff.br/RVQ/index.php/rvq/article/viewFile/153/180>
61. Chirinos NEC, Meirelles BHS. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose: uma revisão integrativa. *Texto Contexto Enferm.* [online]. 2011 [acesso em: 23 out. 2013]; 20(3):599-606. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/tce/v20n3/23.pdf>
62. Rodrigues ILA, Monteiro LL, Pacheco RHB, Silva SED. Abandono do tratamento de tuberculose em coinfectados TB/HIV. *Rev Esc Enferm USP.* [online]. 2010 [acesso em: 1 nov. 2013]; 44(2):383-7. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v44n2/20.pdf>
63. Paz LNF, Ohnishi MDO, Brabagelata CM, Bastos FA, Oliveira III JAF, Parente IC. Efetividade do tratamento da tuberculose. *J Bras Pneumol.* [online]. 2012 [acesso em: 4 nov.2013]; 38(4):503-10. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v38n4/v38n4a13.pdf>
64. Rebollo J, Olivero-Verbel J, Reyes N. New agents with potential leishmanicidal activity identified by virtual screening of chemical databases. *Rev Univ Ind Santander Salud.* [online]. 2013 [acesso em: 1 nov. 2013]; 45(1):33-40. Disponível em: <file:///C:/Documents%20and%20Settings/emsouza/Meus%20documentos/Downloads/Dialnet-NewAgentsWithPotentialLeishmanicidalActivityIdenti-4335440.pdf>
65. Silva Júnior JB. Antimoniato de meglumina. *Rev Soc Bras Med Trop.* [online]. 2001 [acesso em: 22 set. 2013]; 34(1):103-5. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v34n1/4327.pdf>
66. França TCC, Santos MG, Figueroa-Villar JD. Malaria: aspectos históricos e quimioterapia. *Quim Nova.* [online]. 2008 [acesso em: 22 set. 2013]; 31(5):1271-78. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v31n5/a60v31n5.pdf>

67. Francisco AI, Vargas MD. Ferroquina: o antimalárico do futuro. *Rev Virtual Quim.* [online]. 2010 [aceso em: 28 set. 2013]; 2(2):118-29. Disponível em: <http://www.uff.br/RVQ/index.php/rvq/article/viewFile/93/133>
68. Wells S, Diap G, Kiechel JR. The story of artesunate–mefloquine (ASMQ): innovative partnerships in drug development: case study. *Malar J.* [online]. 2013 [acesso em: 28 set. 2013]; 12(68):[aproximadamente 10 p.]. Disponível em: <http://www.malaria-journal.com/content/12/1/68>
69. Santelli AC, Ribeiro I, Daher A, Boulos M, Marchesini PB, Santos RLC, et al. Efeito da combinação de dose fixa de artesunato e mefloquina na transmissão da malária em comunidades da bacia do rio Amazonas. *Malar J.* [online]. 2012 [acesso em: 28 set. 2013]; 11(286):[aproximadamente 12 p.]. Disponível em: <http://www.sbmt.org.br/arquivos/malaria-journal-pt.pdf>
70. Dubar F, Khalife J, Brocard J, Dive D, Biot C. Ferroquine, an ingenious antimalarial drug - thoughts on the mechanism of action. *Molecules* (Basel) [online]. 2008 [acesso em: 28 set. 2013]; 13:2900-7. Disponível em: <http://www.mdpi.com/1420-3049/13/11/2900>
71. Pimentel LF, Jácome Júnior AT, Mosqueira VCF, Santos-Magalhães NS. Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária. *Rev Bras Ciênc Farm.* [online]. 2007 [acesso em: 14 set. 2013]; 43(4):503-14. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v43n4/02.pdf>
72. Magalhães JL. *Estratégia governamental para internalização de fármacos & medicamentos em doenças negligenciadas* [tese de doutorado] [internet]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2010. [acesso em: 13 out. 2013]. Disponível em: <http://tpqb.eq.ufrj.br/download/farmacos-e-medicamentos-em-doencas-negligenciadas.pdf>
73. Ministério da Saúde. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, RENAME 2010* [base de dados na internet]. Brasília: Ministério da Saúde [acesso em: 1 nov. 2013]. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência farmacêutica e Insumos Estratégicos; [aproximadamente 252 p.]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/renome2010final.pdf>
74. Gemal AL. *Produção de medicamentos para o tratamento da tuberculose no Brasil. Recomendações visando ao aprimoramento da capacidade nacional de produção de medicamentos para a tuberculose.* Rio de Janeiro: PNCT, FAP, Fundação Bill & Mellinda Gates; 2011.
75. Ministério da Saúde. Rede dengue: inovação da abordagem e da gestão em pesquisa à saúde. *Rev Saúde Públ.* [online]. 2010 [acesso em: 1 nov. 2013]; 44(6):1159-63. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v44n6/IT-decit.pdf>
76. Ministério da Saúde. *Rede Malária* [home page internet]. Brasília. [acesso em: 4 nov 2013]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=32312
77. Santos FLA, Lyra MAM, Alves LDS, Silva RER, Rolim LA, Gomes CBL, et al. Pesquisa, desenvolvimento e inovação para o controle das doenças negligenciadas. *Rev Ciênc Básica Apl.* [online]. 2012 [acesso em: 25 fev 2013.]; 33(1):37-47. Disponível em: http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/1624/1624