Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

CENÁRIO MUNDIAL DE COMBATE À TUBERCULOSE: TECNOLOGIAS EMERGENTES E CONVERGÊNCIA DE INTERESSES

WORLD TUBERCULOSIS COMBATING SCENARIO: EMERGING TECHNOLOGIES AND CONVERGENCE OF INTERESTS

Rogério Almeida Meneghin[1]
Ana Eleonora Almeida Paixão[2]
Henry Jun Suzuki[3]
Daniela Ramos Teixeira[4]

RESUMO - A tuberculose ainda persiste como problema de saúde pública mundial, atingindo principalmente populações negligenciadas nos países em desenvolvimento e menos desenvolvidos. O arsenal terapêutico antituberculose passa por um processo de estagnação e boa parte dele é obsoleto e tem propiciado, inclusive, o aparecimento de variedades resistentes da tuberculose. A pesquisa foi realizada por meio de prospecção de ensaios clínicos na plataforma *ICTRP*; prospecção de patentes no sistema *ORBIT*; prospecção nacional de inteligência de mercado da tuberculose pela REVIE; e prospecção internacional de mercado da tuberculose pela *COHERENT*. O panorama geral de combate à tuberculose, em duas décadas, conta com 1005 ensaios clínicos distribuídos em 96 países, 5563 patentes depositadas em 96 países, 20 tipos de medicamentos, 17 novas tecnologias (10 medicamentos e 7 não medicamentos) que estão em fase avançada de desenvolvimento, e 21 projetos de pesquisa em andamento cadastrados na biblioteca virtual da FAPESP. No Brasil, existem 8 empresas produtoras e 2 empresas fornecedoras de medicamentos antituberculose, que somam 82 registros ativos na ANVISA.

Palavras-chave: Tuberculose; Ensaio Clínico; Patente.

[1] Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Ciência da Propriedade Intelectual, Universidade Federal de Sergipe. E-mail: rogerioalmeidameneghin@gmail.com
[2] Docente do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Propriedade Intelectual, Universidade Federal de Sergipe. E-mail: aepaixao@gmail.com
[3] Diretor Geral da Axonal Consultoria Tecnológica Ltda. E-mail: henry.suzuki@axonal.com.br
[4] Diretora Geral de REVIE Inteligência Empresarial. E-mail: dteixeira@revie.com.br

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

ABSTRACT - Tuberculosis still persists as a global public health problem, reaching mainly neglected populations in developing and least developed countries. The therapeutic arsenal of antituberculosis goes through a process of stagnation and much of it is obsolete and has even led to the emergence of resistant varieties of tuberculosis. The research was carried out by prospecting clinical trials on the ICTRP platform; prospecting of patents in the ORBIT system; national prospect of market intelligence for tuberculosis by REVIE; and international market prospecting for tuberculosis by COHERENT. The overall picture of tuberculosis control in the last two decades includes 1005 clinical trials in 96 countries, 5563 patents in 96 countries, 20 types of medicines, 17 new technologies (10 drugs and 7 non-drugs) that are in advanced stages development projects, and 21 ongoing research projects registered in FAPESP's virtual library. In Brazil, there are 8 companies producing and 2 companies supplying antituberculosis drugs, which add up to 82 active registrations in ANVISA.

Keywords: Tuberculosis; Clinical Trial; Patent.

INTRODUÇÃO

Diante do panorama mundial e nacional sobre o avanço da tuberculose, o presente trabalho destina-se a analisar alguns indicadores, que podem nortear de forma significativa a construção de políticas públicas de saúde e de propriedade intelectual direcionadas à tuberculose (TB).

De acordo com pesquisa realizada em 2017 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) demonstrou-se que, por volta de 1,7 milhão de pessoas morreram em 2016 por tuberculose, sendo que 374 mil sofriam de coinfecção por Aids. Angola, Brasil, Moçambique, China, Coreia do Norte, Nigéria, Paquistão e Rússia estão entre as 20 nações com o maior número de casos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

O arsenal terapêutico é precário, pois os quatro medicamentos disponíveis são antigos, pouco eficientes e oferecem severos efeitos colaterais. Este aspecto gera desistência dos pacientes (cerca de 8% no Brasil), o que privilegia o surgimento de variantes da doença resistentes ao tratamento, como já acontece na Índia. A produção científica do Brasil sobre esta temática é bastante significativa, cerca de 5% da produção mundial, mas o mesmo não acontece com a produção de patentes (soluções tecnológicas), que nos últimos 15 anos ocorreram 18 depósitos de pedidos de patentes, sem, no entanto, nenhuma concessão (VASCONCELLOS e MOREL, 2012).

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

No presente cenário, reveste-se de importância singular, o estudo sobre a evolução do desenvolvimento tecnológico de combate à tuberculose. Para tal, "a priori" convencionou-se que seriam adotadas duas dimensões de prospecção científica e tecnológica. Tais dimensões se dividem em dois grupos, quais sejam: "bases de dados não patentárias" e "bases de dados patentárias", apresentadas a seguir.

Banco de ensaios clínicos: trata-se de uma dimensão não patentária e foi conduzida por meio de simulações na "Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos" ou *ICTRP*® da Organização Mundial de Saúde.

Relatórios de prospecção de inteligência de mercado: foram conduzidos pela Rede de Valor para Inteligência Empresarial (REVIE), no âmbito nacional, e pela *COHERENT MARKET INSIGHTS* (*COHERENT*), no âmbito internacional.

Banco de patentes: trata-se de uma dimensão patentária e foi conduzida no sistema *ORBIT Intelligence*®, da empresa franco-americana *QUESTEL*®.

Uma vez de posse dos resultados de prospecção nas dimensões adotadas, o próximo passo foi uma análise comparativa de correlação entre elas, sob a ótica quantitativa e qualitativa. A título de exemplo, a ideia central foi a seguinte: de posse do nome do "sponsor" (patrocinador principal e secundário) dos "ensaios clínicos" recuperados no *ICTRP*, compara-se tal informação com o nome do "assignee" (titular) recuperados no *ORBIT*®. Mas é importante ressaltar que, se tal comparação for realizada uma a uma para cada resultado de estudo, será um labor hercúleo e intempestivo, frente ao volume de informações recuperadas e as limitações de formatação do texto. Sendo assim, adotou-se o "top 30" no âmbito do *ICTRP* e do *ORBIT*®, ou seja, até os 30 principais patrocinadores e titulares. Cabe esclarecer que, no âmbito do *ICTRP*, também se destacaram os tipos e o quantitativo dos produtos finais obtidos nos ensaios clínicos de tuberculose, no sentido de ressaltar a natureza da tecnologia criada nos mesmos.

Em linhas gerais, a proposta foi verificar a existência ou não de uma correlação entre os principais titulares de patentes identificados, por exemplo, no sistema *ORBIT*® e os patrocinadores de ensaios clínicos no sistema *ICTRP*®, e elucidar quais as instituições brasileiras produzem medicamentos anti TB, e, finalmente, elencar os projetos emergentes mundialmente dedicados ao combate à tuberculose.

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

METODOLOGIA

A busca por ensaios clínicos sobre tuberculose na plataforma *ICTRP*®

A grande maioria das patentes de medicamentos nunca será convertida em produtos. Existem pesquisas que geram patentes, mas não serão transformadas em medicamentos. Nesse cenário, existem muitos "ruídos" que dificultam o processo de prospecção. São eles: patentes inócuas, "patentes científicas" que nunca serão produtos, e as verdadeiras patentes de interesse acabam por ficar ocultas nesse vasto universo de documentos de patentes farmacêuticas. Assim, normalmente, quando se faz necessário trabalhar nesse ambiente, recomenda-se começar a trabalhar no sentido contrário. Por outras palavras, recomenda-se primeiramente estudar o que está em desenvolvimento em termos de pesquisa clínica, e após esse levantamento, verificar qual o alicerce patentário sobre tais produtos. Desta forma, o nível de ruído fica bem reduzido (MENEGHIN et al., 2018).

Diante do exposto, a fonte de informações a respeito de tais estudos é o *website* do *"International Clinical Trials Registry Platform - ICTRP"* da *World Health Organization* ou "Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos" da Organização Mundial de Saúde, disponível em: http://apps.who.int/trialsearch/. Nele, é possível buscar pela palavra *"tuberculosis"* (sem aspas no campo: *"in the Condition"*) e recuperar dados de estudos clínicos realizados ou a serem realizados em mais de 96 países. Essa busca pode ser especialmente interessante para identificar nomes de empresas e instituições que estejam envolvidos no desenvolvimento de produtos, sejam eles medicamentos ou não medicamentos. Importante registrar que, de acordo com esta configuração de busca adotada em (MENEGHIN et al., 2018), foram recuperados 1005 ensaios clínicos sobre tuberculose realizados no mundo todo nos últimos 20 anos. O presente estudo focalizou os resultados ou "produtos finais" das Fases I, II, III e IV.

A busca de patentes sobre tuberculose no sistema *ORBIT Intelligence*®

Para o levantamento patentário foi utilizado o sistema *ORBIT Intelligence*® disponível no portal https://www.orbit.com/. A estratégia de pesquisa de patentes sobre a tuberculose no sistema *ORBIT*® foi realizada por meio da seguinte expressão lógica, qual seja: (+TUBERCULOSIS+ OR +TUBERCULOSE+ OR +TUBERCULOST+ OR +TUBERCULIN+)/TI/AB/OBJ/ICLM AND (A61K OR A61P OR A61F OR A61H OR A61J OR A61M OR A61N OR A61B)/IC/EC/CPC. As bases de pedidos de patente

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

selecionadas para busca e recuperação dos documentos foram todas as bases de patente que o sistema *ORBIT®* adentra, ou seja, as bases de patentes de mais de 96 países (MENEGHIN et al., 2018).

A busca de instituições brasileiras que produzem medicamentos de combate à tuberculose

Os critérios adotados para identificação de empresas produtoras de medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose (REVIE, 2017) foram:

- Número de registros de medicamentos anti TB com validade vigente na ANVISA;
- Pesquisa em fontes de dados secundários, englobando pesquisadores e autoridades na área, comprovando a atuação dessas empresas/instituições nas áreas de pesquisa, produção e/ou ações contra a TB.
- Foco em medicamentos anti TB considerados de 1ª linha (rifampicina, isoniazida, etambutol, pirazinamida) e/ou uma associação entre eles ou ainda novas drogas (BOMBARDA, 2016) com eficácia comprovada como Bedaquilina e Delamanida.

Este trabalho foi financiado com recursos do PPGPI, da CAPES e da FAPITEC.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Resultados recuperados da Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos da Organização Mundial de Saúde - *ICTRP-WHO*

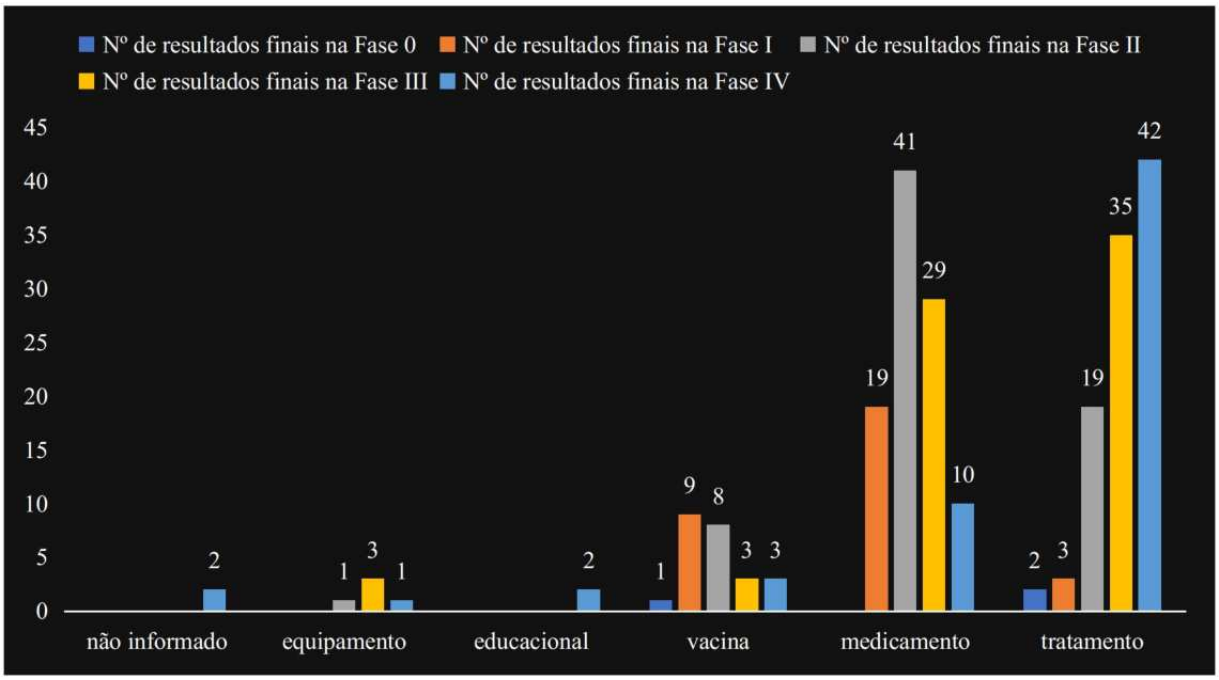
Importante registrar que, de acordo com a configuração de busca, foram recuperados 1005 ensaios clínicos. No presente trabalho destacam-se os tipos de resultados obtidos nos ensaios clínicos. A **Figura 1** apresenta os tipos de resultados finais que se encontram em cada fase dos ensaios clínicos. Na Fase 0 constam somente dois tipos de resultados, vacina e tratamento, que correspondem a, respectivamente, por 33,3% e 66,7% de cobertura dos ensaios clínicos nesta fase. Na Fase I constam somente três tipos de resultados. São eles: tratamento, vacina e medicamento, que respondem respectivamente por 9,7%, 29,03% e 61,3% de presença dos ensaios clínicos. Na Fase II constam quatro tipos de resultados, quais sejam: equipamento, vacina, tratamento e medicamento, que correspondem respectivamente a 1,4%, 11,6%, 27,5% e 59,4% de presença nos ensaios clínicos. Na Fase III constam quatro tipos de resultados, a saber: equipamento, vacina, medicamento e tratamento, que correspondem, respectivamente, a 4,3%, 4,3%, 41,4% e

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

50,0% de presença nos ensaios clínicos. Na Fase IV constam cinco tipos de resultados e um perfil de não informado. Os mesmos foram assim denominados: equipamento, educacional, não informado, vacina, medicamento e tratamento, que correspondem respectivamente a 1,7%, 3,3%, 3,3%, 5,0%, 16,7% e 70,0% de presença nos ensaios clínicos.

Figura 1 - Tipo e número de resultados finais dos ensaios clínicos por fase sobre tuberculose



Fonte: elaboração própria, a partir de simulação realizada na plataforma *ICTRP*

Resultados recuperados do Sistema *ORBIT Intelligence* da *QUESTEL Company*

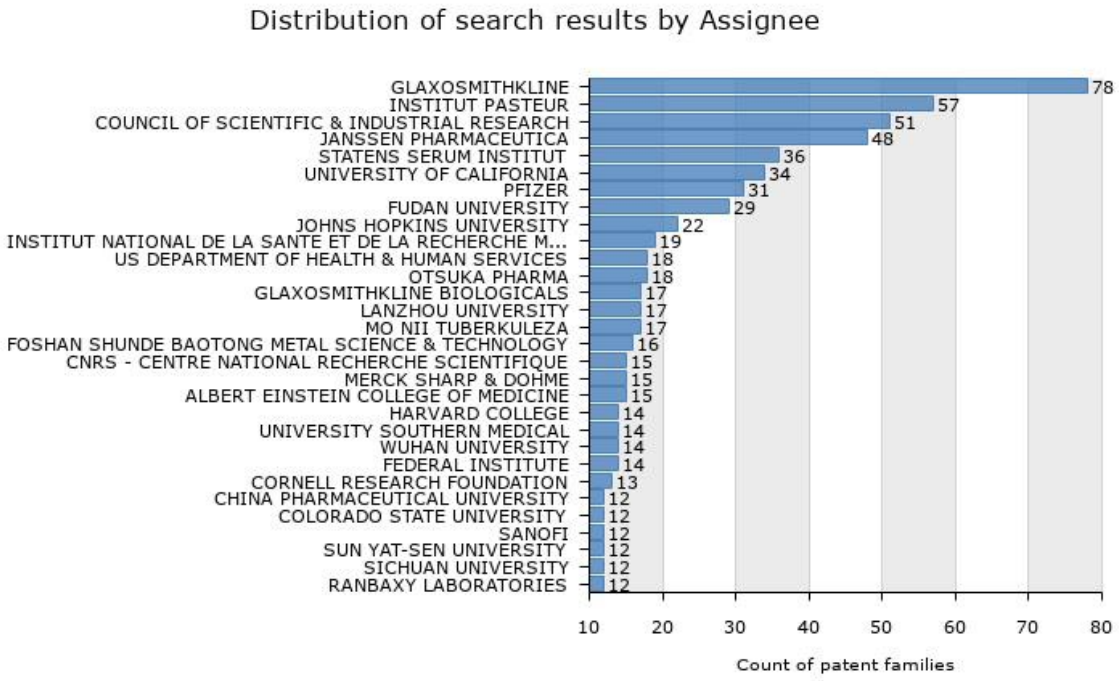
Foram recuperados 5563 documentos de patentes, distribuídos em escritórios de patentes em mais de 96 países. Dentre o total de 5563 documentos de patentes recuperados, foram selecionados trinta principais titulares com maior número de documentos de patentes sobre tuberculose, de acordo com a **Figura 2**. Todos os trinta

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

titulares são pessoas jurídicas. Quanto à natureza ou tipo de titular, identificaram-se quatro grupos, quais sejam: universidades, institutos de pesquisa, indústrias farmacêuticas, e órgão governamental da administração indireta. O montante de cada um destes grupos ou categorias foram, respectivamente, 12, 9, 8, 1, os quais retratam 40 %, 30 %, 26,7 % e 3,3 % do total de 30 principais titulares (MENEGHIN et al., 2018).

Figura 2 – Número de documentos de patentes sobre tuberculose por titular.



Fonte: elaboração própria, a partir de simulação realizada no sistema *ORBIT*.

A **Tabela 1**, a seguir, apresenta um perfil consolidado sobre a massa de dados obtida do *ICTRP* e do *ORBIT*. Trata-se de uma análise comparativa entre sete instituições, no âmbito dos patrocinadores principais de ensaios clínicos; entre quatro instituições, no âmbito dos patrocinadores secundários de ensaios clínicos, e seus respectivos países de origem, as quais constam tanto na relação dos maiores patrocinadores (principais e

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

secundários) de ensaios clínicos, quanto na relação dos principais titulares de patentes, ambos no cenário mundial ao longo de 20 anos. Dos 61 patrocinadores principais, 7 deles também estão presentes entre os titulares principais de patentes, e dos 38 patrocinadores secundários, 4 deles também estão presentes entre os titulares principais de patentes de acordo com a **Figura 2** (MENEGHIN et al., 2018).

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

Tabela 1 – Análise comparativa entre instituições "patrocinadores principais", "patrocinadores secundários" e "titulares"

Patrocinador principal EC e titular de PAT		**Análise por instituição**				**Análise por país**				
Instituição	**País**	**Nº EC**	**% EC**	**Nº PAT**	**% PAT**	**Sigla PCT**	**Nº EC**	**% EC**	**Nº PAT**	**% PAT**
GlaxoSmithKline	Reino Unido	12	1,2	78	1,4	GB	54	5,4	169	3,0
Johns Hopkins University	EUA	14	1,4	22	0,4	US	134	13,3	1063	19,1
Statens Serum Institut	Dinamarca	13	1,3	36	0,6	DK	5	0,5	34	0,6
Janssen Pharmaceutical	EUA	5	0,5	48	0,9	US	134	13,3	1063	19,1
Harvard School of Public Health	EUA	5	0,5	14	0,3	US	134	13,3	1063	19,1
Pfizer	EUA	4	0,4	31	0,6	US	134	13,3	1063	19,1
Fundan University	China	4	0,4	29	0,5	CN	91	9,01	2163	38,9

Patrocinador secundário EC e titular de PAT		**Análise por instituição**				**Análise por país**				
Instituição	**País**	**Nº EC**	**% EC**	**Nº PAT**	**% PAT**	**Sigla PCT**	**Nº EC**	**% EC**	**Nº PAT**	**% PAT**
GlaxoSmithKline	Reino Unido	4	0,4	78	1,4	GB	54	5,4	169	3,0
Sanofi Pauster	EUA	5	0,5	12	0,2	US	134	13,3	1063	19,1
Statens Serum Institut	Dinamarca	10	1,0	36	0,6	DK	5	0,5	34	0,6
Merck Sharp & Dohme Corp.	EUA	4	0,4	15	0,3	US	134	13,3	1063	19,1

EC: ensaio clínico; PAT: patente; PCT: *Patent Cooperation Treaty*.
Fonte: elaboração própria, a partir de dados do sistema *ORBIT* e da plataforma *ICTRP*.

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

No âmbito dos patrocinadores principais de ensaios clínicos e titulares de patentes, as instituições com este duplo perfil são: *GlaxoSmithKline, Johns Hopkins University, Statens Serum Institut, Janssen Pharmaceutical, Harvard School of Public Health, Pfizer e Fundan University*, e tal fato corrobora a já conhecida prática da indústria farmacêutica e dos grandes centros de pesquisa, que investem expressivamente em pesquisa básica e aplicada com vistas a lograr êxito no mercado por meio de um sólido e robusto portfólio de patentes, a fim de garantir sua exclusividade de exploração comercial de mercado de medicamentos e demais tecnologias aplicadas à saúde.

Por outro lado, no âmbito dos patrocinadores secundários de ensaios clínicos e titulares de patentes, as instituições com este duplo perfil são: *GlaxoSmithKline, Sanofi Pauster, Statens Serum Institut, Merck Sharp & Dohme Corporation*. De forma análoga ao identificado com os patrocinadores principais, também se depreende que tais instituições investem em pesquisa básica e aplicada com vistas a lograr êxito no mercado por meio de um sólido e robusto portfólio de patentes, a fim de garantir sua exclusividade de exploração comercial de mercado de medicamentos e demais tecnologias aplicadas à saúde. Também merece destaque duas instituições titulares de patentes, que constam tanto entre os patrocinadores principais, quanto entre os patrocinadores secundários, quais sejam: *GlaxoSmithKline* e *Statens Serum Institut*.

Diante do exposto, também merece destaque a análise comparativa entre "patrocinadores prinipais" e "titulares" realizada para "cada fase de ensaio clínico". Cabe esclarecer que na "Fase 0" não existe nenhuma correspondência entre patrocinadores e titulares. A seguir são apresentados dados e discussões sobre tal análise nas Fases I a IV.

A **Tabela 2**, a seguir, apresenta a análise comparativa entre oito instituições e seus respectivos portfólios de combate à tuberculose, as quais constam tanto na relação dos principais patrocinadores de ensaios clínicos nas Fases I e II, e ainda, a análise comparativa entre sete instituições e seus respectivos portfólios de combate à tuberculose, as quais constam tanto na relação dos principais patrocinadores de ensaios clínicos nas Fases III e IV.

Sobre as Fases I e II dos ensaios clínicos depreende-se, respectivamente, que 19,4% e 8,7% dos patrocinadores principais também são titulares de patentes sobre tuberculose. Os países sedes de ensaios clínicos e depósitos de patentes que se destacam nas Fases I e II são Dinamarca, Estados Unidos da América, Alemanha, Japão, França e Irã.

Mister se faz destacar que as instituições com este perfil duplo de atuação no combate à tuberculose, qual seja, "patrocinador de ensaio clínico" e "titular de patente", são *Statens Serum Institut, Johns Hopkins University, GlaxoSmithKline, Otsuka Pharmaceutical, Janssen Pharmaceutical, Institut Pasteur, Pfizer* e *Sanofi*, e ressalta-se

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

que *Statens Serum Institut, Johns Hopkins University, GlaxoSmithKline, Otsuka Pharmaceutical*, atuam tanto na Fase I quanto na Fase II, de acordo com a **Tabela 2**.

Na Fase I encontram-se 10% do total de ensaios clínicos e 19,4% dos patrocinadores principais que são titulares de patentes. Por outro lado, na Fase II encontram-se 12,6% do total de ensaios clínicos e 8,7% dos patrocinadores principais que são titulares de patentes.

Também merece atenção as cinco nações, que juntas representam, respectivamente, 6,3% e 5,4% na "geografia" de "ensaios clínicos" e de "patentes", ambos sobre tuberculose, que se destacam nas Fases I e II, quais sejam: Dinamarca, Estados Unidos da América, Alemanha, Japão, França e Irã.

Tabela 2 – Análise comparativa entre "patrocinadores" e "titulares" por Fase de EC

Patrocinador de EC e titular de PAT	**Fase I**					**Fase II**				
Nº total de EC por fase	101					127				
% total de EC por fase	10					12,6				
Nº total de patrocinadores de EC por fase	31					69				
Nº de Patrocinadores de EC com depósito de PAT	6					6				
% de Patrocinadores de EC com depósito de PAT	19,4					8,7				
Instituição	**País**	**Nº EC**	**% EC**	**Nº PAT**	**% PAT**	**País**	**Nº EC**	**% EC**	**Nº PAT**	**% PAT**
Statens Serum Institut	Dinamarca	6	5,9	36	0,6	Dinamarca	2	1,6	36	0,6
Johns Hopkins University	EUA	2	1,9	22	0,4	EUA	5	3,9	22	0,4
GlaxoSmithKline	Reino Unido	2	1,9	78	1,4	Reino Unido	11	8,7	78	1,4
Otsuka Pharmaceutical	EUA	1	0,9	18	0,3	EUA/Alemanha	5	3,9	18	0,3
Janssen Pharmaceutical	-	-	-	-	-	EUA/Japão	4	3,1	48	0,9
Institut Pasteur	-	-	-	-	-	Irã	1	0,8	57	1

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

Pfizer	EUA	1	0,9	31	0,6	-	-	-	-	-
Sanofi	França	1	0,9	12	0,2	-	-	-	-	-

Patrocinador de EC e titular de PAT	**Fase III**					**Fase IV**				
Nº total de EC por fase	92					77				
% total de EC por fase	9,2					7,7				
Nº total de patrocinadores de EC por fase	70					60				
Nº de Patrocinadores de EC com depósito de PAT	6					3				
% de Patrocinadores de EC com depósito de PAT	7,14					5				
Instituição	**País**	**Nº EC**	**% EC**	**Nº PAT**	**% PAT**	**País**	**Nº EC**	**% EC**	**Nº PAT**	**% PAT**
Statens Serum Institut	Dinamarca	3	3,3	36	0,6	-	-	-	-	-
Janssen Pharmaceutical	EUA	2	2,2	48	0,9	EUA	1	1,3	48	0,9
University of California	EUA	1	1,1	34	0,6	-	-	-	-	-
Otsuka Pharmaceutical	EUA/Japão	1	1,1	18	0,3	-	-	-	-	-
Johns Hopkins University	EUA	1	1,1	22	0,4	EUA	2	2,6	22	0,4
Sanofi	-	-	-	-	-	França	1	1,3	12	0,2
Harvard School	EUA	3	3,3	14	0,2	-	-	-	-	-

EC: ensaio clínico; PAT: patente.
Fonte: elaboração própria, a partir de dados do sistema *ORBIT* e da plataforma *ICTRP*.

Sobre as Fases III e IV dos ensaios clínicos depreende-se, respectivamente, que 7,14% e 5% dos patrocinadores principais também são titulares de patentes sobre

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

tuberculose. Os países sedes de ensaios clínicos e depósitos de patentes que se destacam nas Fases III e IV são Dinamarca, Estados Unidos da América, Japão e França.

Mister se faz destacar que as instituições com este perfil duplo de atuação no combate à tuberculose, qual seja, "patrocinador de ensaio clínico" e "titular de patente", são *Statens Serum Institut, Janssen Pharmaceutical, University of California, Otsuka Pharmaceutical, Johns Hopkins University, Sanofi* e *Harvard School*, e ressalta-se que *Janssen Pharmaceutical* e *Johns Hopkins University*, atuam tanto na Fase III quanto na Fase IV, de acordo com a **Tabela 2**.

Na Fase III encontram-se 9,2% do total de ensaios clínicos e 7,14% dos patrocinadores principais que são titulares de patentes. Por outro lado, na Fase IV encontram-se 7,7% do total de ensaios clínicos e 5% dos patrocinadores principais que são titulares de patentes.

Também merece atenção as quatro nações, que juntas representam, respectivamente, 4,2% e 3,3% na "geografia" de "ensaios clínicos" e de "patentes", ambos sobre tuberculose, que se destacam nas Fases III e IV, quais sejam: Dinamarca, Estados Unidos da América, Japão e França.

O mercado mundial de drogas para a tuberculose foi avaliado em US$ 1.389,3 Mi em 2015 e é esperado que aumente em US$ 2.251,6 Mi em 2024, registrando uma Taxa de Crescimento Anual Composta (TCAC) de 5,9% entre 2016 e 2024. Mundialmente, apenas 20 drogas estão disponíveis para tratar a tuberculose e cerca de 90% das pessoas que não são resistentes às drogas de TB podem ser curadas com o tratamento por meio de drogas de primeira linha. É esperado que o mercado gere crescimento maior após 2020, com o lançamento esperado de drogas otimizadas de primeira linha para crianças que pesam menos de 5kg (COHERENT MARKET INSIGHTS, 2017).

A **Tabela 3** a seguir apresenta um comparativo entre os dados do relatório *"Tuberculosis drugs market"* da *COHERENT MARKET INSIGHTS*, da *ICTRP* e do *ORBIT*.

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

Tabela 3 – Análise comparativa entre dados do *COHERENT*, *ICTRP* e *ORBIT*.

Coherent Market Insights					*ICTRP*		*ORBIT*	
Empresa	**Tipo de terapia**	**Produto**	**Principais operações geográficas**	**Principais aspectos**	**Nº EC**	**% EC**	**Nº PAT**	**% PAT**
AstraZeneca (Reino Unido)	2ª linha e combinada	Oxazolidinona	América do Norte, Europa e Japão	Foram iniciados, em 2012, ensaios clínicos na Fase II. No mesmo ano iniciou parceria com a Wellcome Trust para acelerar o desenvolvimento de novas drogas combinadas para TB resistente. Apresenta 150 projetos em desenvolvimento, sendo que 125 se encontram em fase de ensaios clínicos.	- (i)	-	-	-
Pfizer (EUA)	1ª e 2ª linhas	Zyvox e Linezolida	América do Norte, Europa e Japão	O Zyvox é o medicamento anti TB mais vendido no mundo, mas a receita tem caído devido a perda de	7 (ii)	0,7	31	0,6

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

				exclusividade pelo mercado de genéricos.				
Lupin (Índia)	1ª e 2ª linhas	Etambutol, Rifampicina e Pirazinamida	Índia, Japão, EUA, México e Brasil	Única empresa globalmente pre-quaificada pela OMS para medicamentos anti TB.	1 (iii)	0,1	-	-
Novartis (Suíça)	2ª linha e combinada	Clofazimina	América do Norte, Europa, Ásia, América Latina, África, Oriente Médio e Região do Pacífico	Os ensaios clínicos estão na Fase III e com previsão de registro para 2018. Atua em mais de 140 países.	6 (iv)	0,6	-	-
Cipla (Índia)	2ª linha	Levofloxacina	Ásia-Pacífico e América do Norte	Atua em mais de 170 países.	-	-	-	-
Alkem (Índia)	1ª e 2ª linhas	Levofloxacina e Linezolida	América do Norte, Europa e Japão	Atua em 50 países.	-	-	-	-
Cadila (Índia)	2ª linha e combinada	Etambutol e Levofloxacina	EUA, África, Japão e países da Comunidade dos Estados Independentes (CEI)	Em 2009 lançou o Risorine com menor dose de rifampicina, porém com mesma eficácia anti TB.	3 (v).	0,3	-	-

EC: ensaio clínico; PAT: patente.
(i): A *Wellcome Trust* tem 5 ensaios clínicos como patrocinador secundário.

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

(ii): Dos 7 ensaios clínicos, 4 deles são como patrocinador principal e 3 como patrocinador secundário.
(iii): Consta 1 ensaio clínico como patrocinador principal na Fase II.
(iv): São 6 ensaios clínicos, dos quais 4 são como patrocinador principal na Fase III, e 2 como patrocinador secundário. Importante registrar que em 2014, a Novartis iniciou parceria com a *Global Alliance for TB Drug Development*, a qual conduz 4 ensaios clínicos, quais sejam: 1 como patrocinador principal na Fase I, 1 como patrocinador principal na Fase II e, 2 como patrocinador secundário.
(v): São 3 ensaios clínicos como patrocinador principal na Fase IV.
Fonte: elaboração própria, a partir de dados do *COHERENT*, sistema *ORBIT* e da plataforma *ICTRP*.

Inicialmente, nota-se que 57,1% das maiores empresas farmacêuticas do mundo que atuam no mercado da tuberculose são Indianas.

Sobre a **Tabela 3**, concluem-se que apenas a *Pfizer* (EUA) apresenta indicadores no âmbito das três fontes principais sobre informações acerca da tuberculose, quais sejam: os dados do mercado TB contidos no relatório da *COHERENT MARKET INSIGHTS* (2017), na plataforma do *ICTRP* e no sistema *ORBIT*. Por outras palavras, são 0,7% dos ensaios clínicos, 0,6% da patente e, a marca de medicamento mais vendido no mundo para tratamento da tuberculose. No Brasil, a marca *Zyvox* está registrada no INPI sob o número 821346067 com vigência até 14/05/2022.

A empresa *AstraZeneca* embora não apresente nenhum ensaio clínico registrado na plataforma *ICTRP*, segundo o relatório da *COHERENT* (2017), existe um indicativo de ensaios clínicos sobre tuberculose na Fase II dentre os 125 ensaios clínicos apontados no mesmo relatório. Importante esclarecer que sua parceira, a *Wellcome Trust*, apresenta 0,5% dos ensaios clínicos como patrocinador secundário. Também não consta na relação dos *top 30* titulares de patentes sobre tuberculose, de acordo com o *ORBIT*.

A empresa *Lupin*, neste contexto sem patentes, o que confirme sua forte atuação no mercado de medicamentos genéricos, apresenta 0,1% dos ensaios clínicos sobre tuberculose. Um exemplo desta atuação seriam os medicamentos de dose fixa controlada, 2 em 1 e 4 em 1, produzidos no Brasil pela Farmanguinhos da FIOCRUZ via PDP com a *LUPIN*.

Embora a *Novartis* não conste na relação dos maiores titulares de patentes sobre tuberculose, os dados destacados no relatório da *COHERENT* sobre ensaios clínicos na Fase III, são confirmados por 0,6% dos ensaios clínicos registrados na plataforma *ICTRP*.

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

Sobre as empresas indianas *Cipla* e *Alkem* pode-se afirmar que, embora tenham atuação expressiva no mercado mundial, de acordo com o recorte metodológico adotado no presente trabalho, as mesmas não encontram respaldo sobre ensaios clínicos e patentes, ambos sobre tuberculose.

E, por fim, a empresa também indiana *Cadila* detem 0,3% dos ensaios clínicos sobre tuberculose, e um medicamento inovador (*Risorine*), pois utiliza 200 mg de rifampicina ao invés de 450 mg, com a mesma eficácia apesar da redução significativa do fármaco (COHERENT MARKET INSIGHTS, 2017).

Empresas brasileiras que produzem medicamentos anti TB

De acordo com (TRENT, 2017; PARNIKA, 2017; MAIDA, 2017), os principais fornecedores de medicamentos anti TB em nível mundial são: *Lupin, Otsuka Novel Products, Pfizer, Sandoz* e *Sanofi*. Vale ainda destacar que, segundo (TRENT, 2017), existem outros fornecedores importantes, quais sejam: *AstraZeneca, Archivel Farma, bioMérieux, Cepheid, Eiken Chemical* e *Epistem*.

Em âmbito nacional, detalham-se as principais empresas e instituições (públicas e privadas) com medicamentos para combate à tuberculose no Brasil. As empresas identificadas foram dez, quais sejam: Farmanguinhos/Fiocruz, Medquímica/Lupin, Fundação para o Remédio Popular (FURP), Fundação Ataulpho de Paiva (FAP), Indústria Química do Estado de Goiás (IQUEGO), Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE), Laboratório Químico e Farmacêutico da Aeronáutica (LAQFA) e Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM), Sanofi-Aventis Farmacêutica e Laboratório Químico e Farmacêutico do Exército (LQFEX). A seguir, apresenta-se na **Tabela 4** a relação de empresas e o número do registro na ANVISA dos medicamentos anti TB produzidos. Importante esclarecer que foram mapeados 82 registros ativos na ANVISA sobre medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose no Brasil.

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

Tabela 4 –Relação de empresas e respectivos registros na ANVISA de medicamentos anti TB

Instituição	Nº de registros na ANVISA	Código dos registros na ANVISA	
LQFEX[i]	2	112080026	112080026011
SANOFI-AVENTIS [i]	10	113000175	113000175015
		113000175031	113000175041
		113000175058	113000175066
		113000175082	113000175090
		113000175104	113000175112
		110630073	110630139
FARMANGUINHOS / FIOCRUZ [ii]	8	110630073013	110630073021
		110630073031	110630139011
		110630140	110630140017
MEDQUÍMICA / LUPIN [ii]	2	110630140	110630140017
		110390102	110390016
FURP [ii]	23	110390092	110390106
		110390166	100390062042
		110390016021	110390016059
		110390016067	110390016078
		110390062014	110390062034
		110390062050	110390062069

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

		1103900920013	1103900920021
		1103900920031	1103901020016
		1103901020032	1103901020024
		1103901060034	1103900830022
		1103900830030	-
FAP [ii]	6	101660016	101660017
		1016600010068	1016600010076
		1016600160019	1016600160027
IQUEGO [ii]	4	108840003	1088400030011
		1088400030021	108840002
LAFEPE [ii]	6	101830009	101830094
		1018300090013	1018300940015
		1018300090021	1018300940023
LAQFA [ii]	8	112330036	112330039
		1123300360011	1123300360021
		1123300390018	1123300390034
		1123300390042	1123300390050
LFM [ii]	13	126250029	126250061
		126250065	1262500290014
		1262500290022	1262500610019
		1262500610	1262500610

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

	027	035
	1262500650010	1262500650029
	1262500650037	1262500650045
	1262500650053	-

(i): empresa fornecedora de medicamento anti TB – rifampicina.
(ii): empresa produtora de medicamento anti TB.
Fonte: elaboração própria a partir dos dados de REVIE 2017.

Depreende-se da **Tabela 4**, que 80% das empresas são produtoras e 20% das empresas são fornecedoras de medicamentos anti tuberculose. Importante ressaltar que as empresas produtoras detem 85,37% dos registros ativos na ANVISA de medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose, e 14,63% dos registros ativos na ANVISA pertencem às empresas fornecedoras de medicamentos anti tuberculose. Cabe esclarecer que são instituições públicas, 50% das empresas fornecedoras e 87,5% das empresas produtoras (REVIE, 2017).

Entretanto, o fornecimento de medicamentos para tratamento da tuberculose, com qualidade e acessibilidade, ainda é um desafio significativo para o Governo brasileiro (GEMAL et al., 2013).

As tecnologias emergentes de combate à tuberculose

No presente trabalho foram mapeadas 17 principais tecnologias ou novos produtos em desenvolvimento atual para combater a tuberculose (REVIE, 2017). São elas:

Molécula IQG-607. Em 2016, os estudos que avaliaram a segurança farmacológica do uso da molécula IQG-607 em animais não roedores (mini *pigs*) foram concluídos. Estes testes foram realizados durante aproximadamente oito meses, após uma parceria entre pesquisadores da PUC-RS e o Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Hospital Albert Einstein, de São Paulo. Os resultados demonstraram que a administração repetida da substância IQG-607 aos mini *pigs* parece resultar em um perfil de segurança favorável, o que permite avanços quanto a seu desenvolvimento como molécula líder para tratar a tuberculose. Outro estudo foi conduzido por pesquisadores da Rede-TB com a colaboração do laboratório industrial SSK Biosciences Private Ltd - Pilani, Hyderabad Campus,

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

Jawahar Nagar. Foi possível realizar o escalonamento da síntese do composto IQG-607 (15 kg/lote). Estudos pré-clínicos em porcos (mini-*pigs*) estão em andamento e, com resultados bem favoráveis, estudos em seres humanos (fase I) devem ser iniciados em breve. Não há registro na ANVISA em pesquisa realizada em 04/017. Os testes realizados pela PUC-RS e Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Hospital Albert Einstein, com financiamento do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES), mostram que o composto entrou em ensaio clínico Fase I em setembro de 2013. Próximo passo dos pesquisadores do INCT-TB será delinear estudos clínicos de fase I em humanos, que devem ser iniciados em 2017 (KRITSKI et al., 2016).

Molécula SQ109. A SQ109 é uma molécula pequena chamada 1,2-Etilenodiamina, que possui três mecanismos únicos que diferenciam de outros antibióticos usados para tratar a tuberculose. O SQ109 aumenta a atividade de fármacos antituberculose, tais como isoniazida, rifampicina e bedaquilina, e reduz o tempo de cura da tuberculose experimental em camundongos em mais de 30%. O SQ109 poderia substituir um ou vários medicamentos antituberculose atualmente em uso, simplificando a terapia e encurtando o período de tratamento. A titular da pesquisa é a Infectex, empresa de biotecnologia com sede em Skolkovo. Em 07/2012 a Infectex recebeu uma notificação do Ministério da Saúde da Rússia com a aprovação para início de um teste piloto associado à submissão de registro da droga (SPUTNIK BRASIL, 2017).
Medicamento desenvolvido de bactéria do solo (por isolamento natural de 'sansanmycins' e análogo de 'sansanmycins'). Compostos de bactérias do solo são conhecidos por prevenir eficazmente outras bactérias que crescem a seu redor. Usando a química sintética, os pesquisadores recriaram esses compostos com variações estruturais, transformando-os em compostos mais potentes chamados análogos. Quando testados num laboratório de confinamento, estes análogos provaram ser efetivos para a morte do *Mycobacterium tuberculosis*. 'Sansanmycins' são produzidas pela bactéria do solo 'bacterium Streptomyces sp'. A Universidade de Sydney e outras universidades da Austrália, Canadá, EUA e Reino Unido trabalham em colaboração internacional liderada por Dr. Richard Payne da Universidade de Sydney (TRAN el al., 2017).

Bedaquilina. Descoberta por Koen Andries da *Janssen* Farmacêutica. Aprovada pelo *FDA* em 31 de dezembro de 2012. Nome comercial: *Sirturo*. Usada para o tratamento da tuberculose multirresistente. Atua na enzima ATP sintetase, responsável pela geração do suplemento de energia do MTB (*Mycobacterium tuberculosis*). Os patrocinadores são *Janssen* (*Johnson & Johnson*), *TB Alliance*, *NIAID, SAMRC, The Union, UNITAID,*

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

USAID. Os resultados esperados para 2018 do ensaio de fase III da associação com a delamanida (LESSEM, 2016). No Brasil, o controle da tuberculose multirresistente merece atualização e novas políticas públicas (DALCOMO, 2017).

Q203. O composto Q203 foi inicialmente descoberto utilizando ensaios fenotípicos. Q203 inibe a síntese e a homeostase do trifosfato de adenosina (*ATP*), prejudicando o sistema de conversão de energia em bactérias de TB replicativas e não replicativas. A Qurient está desenvolvendo o Q203 com o apoio do Fundo de Desenvolvimento de Medicamentos da Coréia com parceria da *Infectex* para desenvolver a droga para a Rússia e outros mercados. Em 2015 iniciaram os testes e existe a possibilidade de publicação de mais resultados em 2017 pela Qurient (LESSEM, 2016; FERNANDES et al., 2017).

Pretomanida. O fármaco tem mostrado resultados promissores quando associado com a bedaquilina. Quando associado com moxifloxacina e pirazinamida apresentou altos níveis de toxicidade hepática. É de titularidade da *TB Alliance*, e após mortes causadas pelo alto nível de toxidade hepática com a associação do fármaco com moxifloxacina e pirazinamida, um estudo do Comitê de Monitoramento de Segurança de Dados (DSMC) recomendou a suspensão da inscrição do fármaco em setembro de 2015 e, após uma análise mais aprofundada, recomendou, em novembro de 2015, o reinício da inscrição com a adição de procedimentos de segurança com a exclusão, no início, de pessoas com HIV. Em maio de 2016, a DSMC concluiu a revisão do estudo com retomada, independentemente do estatuto de HIV (LESSEM, 2016; LIMA, 2015).
Sutezolida. A *Pfizer* licenciou o fármaco para a *Sequella*, uma empresa farmacêutica de pequeno porte. A *Johns Hopkins* possui os direitos de propriedade intelectual para o desenvolvimento de combinações de sutezolida. Os Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos (*NIH*) irão patrocinar a fabricação de 15.000 doses de comprimidos de 600 mg, fase que deverá ser finalizada em 2017, após um protocolo para estudo do AIDS *Clinical Trials Group* (ACTG) (LESSEM, 2016).

Novos derivados da classe quinoloxiacetamida a partir do composto GSK358607A. Foram identificados pelo grupo *GlaxoSmithKline* (GSK) por triagens em ensaios envolvendo células intactas a partir da sua coleção de moléculas, e tal composto apresentou uma potente inibição no crescimento celular de *M. tuberculosis* (KRITSKI et al., 2016).

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

Gene NucS. O *Gene NucS* reduz drasticamente as taxas de mutação em micobactérias causadoras da TB. As cepas de TB resistentes aos medicamentos já foram identificadas em 105 países e os pesquisadores acreditam que um gene chave necessário para suprimir as taxas de mutação nas micobactérias pode ajudar a compreender como as "superbactérias" se desenvolvem. usando uma tela genética, que envolveu individualmente nocautear quase todos os genes (11.000 genes) em micobactérias, e rastreou se as linhagens mutantes cresceram em um antibiótico específico (rifampicina), os cientistas descobriram que uma enzima de reparo do DNA, produzida pelo gene *NucS*, reduz drasticamente a ocorrência de mutações. Tal pesquisa tem sido conduzida pelo Centro Nacional de Biotecnologia (Espanha) e Universidade de Sussex (Reino Unido) (DOHERTY e BLASQUEZ, 2017).

***Detect TB* Kit diagnóstico teste molecular**. A interação dos pesquisadores da REDE-TB com a indústria nacional resultou no desenvolvimento de testes moleculares como o *Detect TB*. O Decit-SCITE financiou a análise do impacto clínico e econômico do *Detect TB* em diferentes regiões do país, cujos resultados foram similares àqueles obtidos pelo *Xpert® MTB/Rif*, produzido por uma empresa norte americana. Tal artefato foi aprovado na ANVISA em novembro de 2012 e já é comercializado no Brasil. Os testes foram desenvolvidos pelo Centro de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/CDCT (FEPPS/RS) e a produção do kit por Labtest Diagnóstica (MG-BR) (KRITSKI et al., 2016).

Tecnologia de diagnóstico de tuberculose desenvolvida pela *GeneWEAVE*. Inicialmente, dedicado ao combate à tuberculose, posteriormente, o projeto foi adaptado para diagnosticar infecção hospitalar. É uma plataforma que pode ser adaptada a qualquer microrganismo e característica que seja interessante detectar. Essa tecnologia permitirá que todos os pacientes, como também colaboradores e visitantes, sejam testados e os resultados liberados de forma rápida. A *GeneWEAVE* desenvolveu a tecnologia e vendeu para a *Roche*. A empresa *GeneWEAVE*, cofundada pelo pesquisador brasileiro Leonardo Maestri Teixeira foi vendida para a *Roche* em 2015 por US$ 425 milhões (PORTAL BRASIL, 2015).

Sistema biométrico baseado em um scanner de impressões digitais conectado a um computador de baixo custo e celular. A *ASHA* desenvolveu um sistema biométrico baseado em um scanner de impressões digitais conectado a um computador de baixo custo e celular. Os trabalhadores de saúde, bem como os pacientes se identificam quando chegam ao centro. Os dados são enviados por *SMS* várias vezes por dia para um servidor

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

localizado em Delhi, e alertas e lembretes são enviados para os trabalhadores de saúde quando a não conformidade é detectada. O trabalho, iniciado em 2009, ainda está em andamento intitulado de *Improving Monitoring and the Effectiveness of Tuberculosis Treatment with Biometric Devices: Evidence from a Randomized Experiment in Northern India*, C. Delavallade, T. Bossuroy e V. Pons. Os pesquisadores envolvidos no desenvolvimento são a Dra. Clara Delavallade (IFPRI), Dr.Thomas Bossuroy e Dr. Vincent Pons, fomentados pela *ASHA*, que é uma ONG localizada em Delhi na Índia (BOSSUROY et al., 2014).

Xpert® MTB/Rif. Trata-se de uma ferramenta diagnóstica que detecta o bacilo da tuberculose no escarro em menos de duas horas de forma automatizada. A implantação do *GeneXpert* representa oportunidade para monitoramento mais atento da resistência (BRAGA et al., 2002). O Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), do Ministério da Saúde, desenvolveu o projeto Inco-TB, em parceria com a Fundação Ataulpho de Paiva (FAP) sob o patrocínio da Fundação Bill e Melinda Gates, de 2010 a 2014, e efetivou a incorporação do teste no SUS em 2014 (FAP, 2017). Entretanto, cabe esclarecer, em relação a FAP, que a Resolução-RE N° 3.403, de20 de dezembro de 2016 da ANVISA, determinou a suspensão da fabricação dos produtos Imuno BCG e Vacina BCG, pois não cumpre com os requisitos técnicos de Boas Praticas de Fabricação de Medicamentos estabelecidos pela Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010 (BRASIL, 2016a).

Sire Nitratase Kit. Representa uma tecnologia de ponta na detecção de resistência dos M. tuberculosis aos fármacos antituberculose. Apresenta o teste de sensibilidade de 7-14 dias, sem necessidade de incubadora adicional. Os fármacos testados foram Estreptomicina, Isoniazida, Rifampicina e Etambutol (SIRE) pelo método Nitratase. Importante esclarecer que nenhum equipamento adicional para identificação se faz necessário, e sem a necessidade de materiais perfuro-cortantes. Foi aprovado na ANVISA em 2015 e já é comercializado no Brasil. Houve a interação dos pesquisadores da REDE-TB com a indústria nacional para o desenvolvimento de testes moleculares como o kit Sire Nitratase. Os órgãos públicos no Brasil só irão começar a usar o kit quando o MS indicar pela Conitec. Houve interesse no kit pelo Instituto de Higiene e Medicina Tropical (Universidade Nova de Lisboa) e testes foram aprovados nesse laboratório de Portugal. A tecnologia foi desenvolvida na UFMG com financiamento da Fundep e licenciada à Plast Labor. O contrato foi firmado entre Fundep e Plast Labor em 2014. A Fundep foi a financiadora e as análises foram terceirizadas para a UFMG (KRITSKI et al., 2016).

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

Q3 teste molecular/ e Sistema Q3/ *Real Time PCR*. Tal aparato tecnológico foi criado a partir da interação dos pesquisadores da REDE-TB com a indústria nacional para o desenvolvimento de testes moleculares como o Q3, que se encontra em fase preliminar. Coube a parceria entre a Fiocruz e o Tecpar-PR para o desenvolvimento e a nova plataforma de testes moleculares prevista para 2017 não requer o uso de *laptop* como a plataforma de 2015 (KRITSKI et al., 2016).

BCG recombinante LTAK63. A estratégia adotada foi desenvolver uma versão recombinante da BCG, ou seja, modificar a bactéria usada na formulação da vacina convencional – a *Mycobacterium bovis* – para fazê-la produzir uma proteína típica de outra bactéria, a *Escherichia coli*. Essa proteína recombinante, chamada de LTAK63, tem um efeito adjuvante na formulação, isto é, faz com que a resposta do sistema imune à vacina seja muito mais forte. O desenvolvimento dessa nova vacina contra a tuberculose foi desdobramento de um projeto de pesquisa anterior, que tinha como objetivo criar uma versão recombinante da vacina DTP – contra difteria, tétano e coqueluche. A boa notícia é que grande parte do conhecimento adquirido durante o projeto da coqueluche poderá ser aproveitado no desenvolvimento da nova vacina contra a tuberculose, encurtando etapas cruciais. Foi desenvolvido no Instituto Butantan com apoio da Fapesp, com início no ano 2000. A estimativa é que a nova vacina contra a tuberculose possa estar disponível em até 10 anos (NASCIMENTO et al., 2017). Ainda sobre a FAPESP, sabe-se que atualmente existem 21 projetos de pesquisa sobre tuberculose em andamentos cadastrados na biblioteca virtual (FAPESP, 2017).

Benzofuroxano 8 (BZ 8). Dentre 70 compostos sintetizados candidatos a fármacos para tratamento da tuberculose, 22 novos compostos contem N-óxido, seguidos de avaliação *in vitro* e *in vivo* do seu potencial antituberculare contra *Mycobacterium tuberculosis*. Neste cenário, o composto Benzofuroxano 8 (composto de chumbo) foi considerado o composto mais promissor, com valores de MIC90 de 1,10 e 6,62 μM contra *Mycobacterium tuberculosis* ativo e não replicável, respectivamente. Estudos *in vitro* demonstraram o potencial que esse novo composto apresentava contra as bactérias sensíveis, monorresistentes e em estado de latência (estado este que dificulta o tratamento), além do perfil bactericida (não somente inviabiliza a proliferação bacteriana como elimina as bactérias). Posteriormente, foram realizados estudos *in vivo* para verificar a eficácia e segurança dessa nova molécula em modelos animais. Surpreendentemente, o composto exterminou a micobactéria no pulmão dos camundongos infectados, confirmando o efeito

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

bactericida. Vale ressaltar que nenhum fármaco utilizado na terapia atual contra a tuberculose apresenta um efeito esterilizante como esse, reforçando assim o potencial que o novo composto apresenta (SANTOS FERNANDES et al., 2017; UNESP, 2017).

Importa registrar que, atualmente, têm sido conduzido ensaios clínicos com 187 plantas medicinais mexicanas que apresentam grande potencial contra as variedades resistentes da tuberculose (GÓMEZ-CANSINO et al., 2017).

Outra iniciativa estratégica refere-se a parceria denominada "São Paulo-Reino Unido – Inovação Aberta em Saúde", com a participação do Núcleo de Inovação Tecnológica do Instituto Adolfo Lutz (NIT-IAL) representado o Governo do Estado de São Paulo, e a Embaixada do Reino Unido. Trata-se de chamada pública para o desenvolvimento de novo teste molecular para diagnóstico mais ágil e seguro da tuberculose (NIT-IAL, 2017).

Em contrapartida, também merece destaque o ocorrido na Resolução Nº 8, de 24 de novembro de 2016, que dispõe sobre o processo de pactuação interfederativa de indicadores para o período 2017-2021, relacionados a prioridades nacionais em saúde. Nesta não consta a tuberculose, o que foi considerado uma grave e temerária incorreção na política pública de saúde no país (BRASIL, 2016b).

CONCLUSÕES

Foi constatado que o panorama geral de combate à tuberculose, em duas décadas, conta com 1005 ensaios clínicos distribuídos em 96 países, 5563 patentes depositadas em 96 países, 20 tipos de medicamentos, 17 novas tecnologias (10 medicamentos e 7 não-medicamentos) que estão em fase avançada de desenvolvimento, e 21 projetos de pesquisa em andamentos cadastrados na biblioteca virtual da FAPESP. No Brasil existem 8 empresas produtoras e 2 empresas fornecedoras de medicamentos anti TB, que somam 82 registros ativos na ANVISA.

Diante do exposto, conclui-se que existe a correlação parcial entre os portfólios de patrocinadores de ensaios clínicos e titulares de patentes, ambos sobre tuberculose. Em síntese, entre os titulares de patentes sobre tuberculose foram identificadas 11 instituições, sendo que 7 atuam com patrocinadores principais e 4 como patrocinadores secundários. Constatou-se o destaque de duas instituições titulares de patentes, que atuam nos dois perfis, patrocinadores principais e secundários.

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

Ao considerar os titulares de patentes sobre tuberculose que conduzem ensaios clínicos sobre tuberculose, sob a ótica das fases de ensaios clínicos, foram identificadas 15 instituições, sendo que 8 atuam nas Fases I e II, e 7 atuam nas Fases III e IV. Constatou-se que tanto na Fase I quanto na Fase II, atuam 4 instituições. Em relação às Fases I, II, III e IV dos ensaios clínicos sobre tuberculose constatou-se, respectivamente, que 19,4%, 8,7%, 7,14% e 5% dos patrocinadores principais também são titulares de patentes sobre tuberculose. Em síntese, verificou-se que, na Fase I encontram-se 10% do total de ensaios clínicos e 19,4% dos patrocinadores principais que são titulares de patentes; e na Fase II encontram-se 12,6% do total de ensaios clínicos e 8,7% dos patrocinadores principais que são titulares de patentes. Para estas duas fases (I e II), as cinco nações, que juntas representam, respectivamente, 6,3% e 5,4% na "geografia" de "ensaios clínicos" e de "patentes", ambos sobre tuberculose. Por outro lado, na Fase III encontram-se 9,2% do total de ensaios clínicos e 7,14% dos patrocinadores principais que são titulares de patentes; e na Fase IV encontram-se 7,7% do total de ensaios clínicos e 5% dos patrocinadores principais que são titulares de patentes. Para estas duas fases (III e IV), as quatro nações, que juntas representam, respectivamente, 4,2% e 3,3% na "geografia" de "ensaios clínicos" e de "patentes", ambos sobre tuberculose.

Por fim, aferiu-se que 57,1% das maiores empresas farmacêuticas do mundo que atuam no mercado da tuberculose são Indianas. Também se concluiu que apenas a *Pfizer* (EUA) apresenta indicadores no âmbito das três fontes principais sobre informações acerca da tuberculose, quais sejam: os dados do mercado TB contidos no relatório da *COHERENT MARKET INSIGHTS*, na plataforma do *ICTRP* e no sistema *ORBIT*. Por outras palavras, são 0,7% dos ensaios clínicos, 0,6% do portfólio de patentes e, a marca (*Zyvox*) de medicamento mais vendida no mundo para tratamento da tuberculose. A empresa *AstraZeneca* embora não apresente nenhum ensaio clínico registrado na plataforma *ICTRP*, segundo o relatório da *COHERENT*, existe um indicativo de ensaios clínicos sobre tuberculose na Fase II dentre os 125 ensaios clínicos apontados no mesmo relatório. Importante esclarecer que sua parceira, a *Wellcome Trust*, apresenta 0,5% dos ensaios clínicos como patrocinador secundário. Também não consta na relação dos *"top 30"* titulares de patentes sobre tuberculose, de acordo com o *ORBIT*. A empresa *Lupin*, neste contexto sem patentes, o que confirmou sua forte atuação no mercado de medicamentos genéricos, apresenta 0,1% dos ensaios clínicos sobre tuberculose. Embora a *Novartis* não conste na relação dos maiores titulares de patentes sobre tuberculose, os dados destacados no relatório da *COHERENT* sobre ensaios clínicos na Fase III, são confirmados por 0,6% dos ensaios clínicos registrados na plataforma *ICTRP*. Sobre as empresas Indianas *Cipla* e *Alkem*, concluiu-se que, embora tenham atuação expressiva no

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

mercado mundial, de acordo com o recorte metodológico adotado na tese, as mesmas não encontram respaldo sobre ensaios clínicos e patentes, ambos sobre tuberculose. E, por fim, a empresa também Indiana *Cadila* detem 0,3% dos ensaios clínicos sobre tuberculose, e um medicamento inovador (*Risorine*), pois utiliza 200 mg de rifampicina ao invés de 450 mg, com a mesma eficácia apesar da redução significativa do fármaco.

Conclui-se, então, sobre a ocorrência da tradicional e institucionalizada prática, de nações hegemônicas, na atuação da indústria farmacêutica e dos grandes centros de pesquisa, que investem expressivamente em pesquisa básica e aplicada com vistas a lograr êxito no mercado por meio de um sólido e robusto portfólio de patentes, a fim de garantir sua exclusividade de exploração comercial de mercado de medicamentos e demais tecnologias aplicadas à saúde.

REFERÊNCIAS

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2017). **Bending the curve - ending TB: Annual report 2017**. ISBN: 97892 9022 5584. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254762/1/978929022584-eng.pdf. Acesso em: 10-03-2018.

VASCONCELLOS, Alexandre Guimarães.; MOREL, Carlos Médicis (2012). **Enabling Policy Planning and Innovation Management through Patent Information and Co-Authorship Network Analyses: A Study of Tuberculosis in Brazil**. PLoS ONE 7(10): e45569. doi:10.1371/journal.pone.0045569. Disponível em: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0045569. Acesso em: 20.05.2017.

MENEGHIN, Rogério Almeida; PAIXÃO, Ana Eleonora Almeida; SUZUKI, Henry Jun. (2018). **Análise comparativa entre ensaios clínicos e patentes sobre tuberculose: um estudo quantitativo e qualitativo sobre a evolução em duas décadas**. Revista Temas em Saúde v.17, n.4, pg. 143 a 178, Setembro/Dezembro – 2017 ISSN: 2447-2131. Disponível em: http://temasemsaude.com/wp-content/uploads/2018/01/17411.pdf. Acesso em: 21-01-2018.

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

REVIE. (2017). **Prospecção de inteligência de mercado e de produtos sobre tuberculose**. Rede de Valor para Inteligência Empresarial. Disponível em: http://www.revie.com.br. Acesso em: 20-02-2016.

BOMBARDA, Sidney (2016). **Novas drogas para o tratamento da tuberculose**. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/tuberculose/eventos/2016novas_drogas_tb.pdf. Acesso em: 07-05-2017.

COHERENT MARKET INSIGHTS. (2017). **Global Tuberculosis Drugs Market, By Therapy Type (First Line Drugs Therapy, Second Line Drugs Therapy, Combination Drugs Therapy), and Geography: global industry insights, trends, outlook, and opportunity analysis, 2016-2024**. Report code: CMI6191. March 23, 2017, 139 Pages. Seattle, WA, U.S.A.

TRENT, Norah. (2017). **Tuberculosis Drug Global Market Key Players – Lupin, Pfizer, Sandoz, Analysis and Forecast to 2022**. Disponível em: http://www.medgadget.com/2017/04/tuberculosis-drug-global-market-key-players-lupin-pfizer-sandoz-analysis-and-forecast-to-2022.html. Acesso em: 06-05-2017.

PARNIKA, Paul. (2017). **Global Tuberculosis Drugs Market 2017- Lupin, Otsuka Novel Products, Pfizer, Sandoz, Sanofi, AstraZeneca, Archivel Farma**. Disponível em: https://dailyhover.com/global-tuberculosis-drugs-market-2017/. Acesso em: 06-05-2017.

MAIDA, Jesse. (2017). **Increased Incidence of TB in Asia and Africa to Boost the Global Tuberculosis Drugs Market Through 2021.** Technavio. Disponível em: http://www.businesswire.com/news/home/20170222005602/en/Increased-Incidence-TB-Asia-Africa-Boost-Global. Acesso em: 06-05-2017.

GEMAL, André; KERAVEC, Joel; MENEZES, Alexandre; and TRAJMAN, Anete. (2013). **Can Brasil play a more important role in global tuberculosis drug production? An assessment of current capacity and challenges**. BMC Public Health 2013, 13:279. Disponível em: https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-13-279. Acesso em: 06-05-2017.

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

KRITSKI, Afranio; NETTO, Antonio Ruffino; TRAJMAN, Anete; VILLA, Tereza Cristina Scatena; SILVA, Jose Roberto Lapa; HADAD, David J.; MACIEL, Ethel Leonor; NETTO, Eduardo; SANT´ANNA, Clemax; GABARDO, Betina Mendez Alcantara; ROSSONI, Andrea Maciel de Oliveira; BASTA, Paulo Cesar; ANDRADE, Monica Kramer de Noronha; SILVA, Celio Lopes; SANTOS, Diogenes; OLIVEIRA, Martha Maria de; SILVA, Pedro Eduardo Almeida. (2016). **Plano Estratégico de Cooperação em Saúde na CPLP. Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose - REDE TB.** An Inst Hig Med Trop 2016; 15 (Supl. 1): S35- S44. Disponível em: http://sbmt.org.br/portal/wp-content/uploads/2016/05/Rede-Brasileira-de-Pesquisa-em-Tuberculose-REDE-TB-May-10-2016.pdf. Acesso em: 06-05-2017.

SPUTNIK BRASIL. (2017). **Avanço científico: empresa russa cria inovadora droga antituberculose.** 2017. Disponível em: https://br.sputniknews.com/Rússia/201703247975382-russos-droga-anti-tuberculose/. Acesso em: 12-04-2017.

TRAN, Anh T.; WATSON, Emma E.; PUJARI, Venugopal; CONROY, Trent; DOWMAN, Luke J.; GILTRAP, Andrew M.; PANG, Angel; WONG, Weng Ruh; LININGTON, Roger G.; MAHAPATRA, Sebabrata; SAUNDERS, Jessica; CHARMAN, Susan A.; WEST, Nicholas P.; BUGG, Timothy D. H.; TOD, Julie; DOWSON, Christopher G.; ROPER, David I.; CRICK, Dean C.; BRITTON, Warwick J.; PAYNE, Richard J. (2017). **Sansanmycin natural product analogues as potent and selective anti-mycobacterials that inhibit lipid I biosynthesis**. *Nature Communications*, 8, 14414 (01 march 2017). Disponível em: http://dx.doi.org/10.1038/ncomms14414. Acesso em: 10-04-2017.

DALCOMO, Margareth Pretti; ANDRADE, Mônica Kramer de Noronha; PICON, Pedro Dornelles. (2007). **Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle**. Rev. Saúde Pública 2007; 41 (Supl. 1): 34-42. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rsp/v41s1/6570.pdf. Acesso em: 22-03-2016.

LESSEM, Erica. (2016). **The Tuberculosis Treatment Pipeline: Activity, but No Answers**. 2016. Pipeline Report: **Drugs, Diagnostics, Vaccines, Preventive Technologies, Research Toward a Cure, and Immune-Based and Gene Therapies in Development.** July 15, 2016. Disponível em: http://pipelinereport.org/2016/tb-treatment. Acesso em: 06-05-2017.

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

FERNANDES, Guilherme Felipe dos Santos; CHIN, Chung Man; e SANTOS, Jean Leandro dos. (2017). **Potenciais alvos moleculares para o desenvolvimento de novos fármacos antituberculose.** Quim. Nova, Vol. XY, No. 00, 1-14, 200_. Disponível em: http://quimicanova.sbq.org.br/imagebank/pdf/RV20160519.pdf. Acesso em: 14-04-2017.

LIMA, Camilo Henrique da Silva. (2015). **Dinâmica molecular de sistemas aquosos da enzima enoil-ACP redutase de *Mycobacterium tuberculosis*** (Tese de Doutorado). Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Programa de Pós-Graduação em Química. Rio de Janeiro. 2015. Disponível em: https://www.iq.ufrj.br/arquivos/2016/06/Tese-Camilo-Henrique-da-Silva-Lima.pdf. Acesso em: 15-04-2017.

DOHERTY, Aidan; BLASQUEZ, Jesus. (2017). **Found: gene that stops TB from mutating into deadly superbugs**. Disponível em: http://health.economictimes.Índiatimes.com/news/diagnostics/found-gene-that-stops-tb-from-mutating-into-deadly-superbugs/56868709. Acesso em: 15-04-2017.

PORTAL BRASIL. (2015). **Bolsista da Capes é exemplo de empreendedorismo científico: cientista desenvolveu projeto vendido por quase R$ 1,5 bilhão**. Disponível em: http://www.brasil.gov.br/ciencia-e-tecnologia/2015/09/bolsista-da-capes-e-exemplo-de-empreendedorismo-cientifico. Acesso em: 15-04-2017.

BOSSUROY, Thomas; DELAVALLADE, Clara; PONS, Vincent. (2014). **Using the DOTS Model to Combat Tuberculosis in Índia**. August 18, 2014. The Abdul Latif Jameel Poverty Action Lab (J-PAL). Disponível em: https://www.povertyactionlab.org/evaluation/using-dots-model-combat-tuberculosis-Índia e https://www.socialscienceregistry.org/trials/38. Acesso em: 20-04-2017.

BRAGA, José Ueleres; BARRETO, Angela M. W.; HIJJAR, Miguel Aiub. (2002). **Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-97, IERDTB: Parte II: validade e confiabilidades das medidas**. Bol. Pneumol. Sanit., Rio de Janeiro , v. 10, n. 2, p. 71-77, dez. 2002 . Disponível em: http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/bps/v10n2/v10n2a10.pdf. Acesso em: 27-07-2017.

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

FAP. (2017). Fundação Ataulpho de Paiva. **Inovação no Controle da Tuberculose: o Projeto InCo-TB. 2017.** Disponível em: http://www.fundacaoataulphodepaiva.com.br/bill-melinda-gates.html. Acesso em: 03.05.2017.

BRASIL. (2016a). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução-RE N° 3.403**, de 20 de dezembro de 2016, que **dispõe sobre sanções à Fundação Ataulpho de Paiva**. Diário Oficial da União. Seção 1. Nº 244, quarta-feira, 21 de dezembro de 2016. ISSN 1677-7042. Disponível em: http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=93&data=21/12/2016. Acesso em: 03/05/2017.

NASCIMENTO, Ivan P.; RODRIGUEZ, Dunia; SANTOS, Carina C.; AMARAL, Eduardo P.; ROFATTO, Henrique K.; JUNQUEIRA-KIPNIS, Ana P.; GONÇALVES, Eduardo D. C.; D´IMPÉRIO-LIMA, Maria R.; HIRATA, Mario H.; SILVA, Celio L.; WINTER, Nathalie; GICQUEL, Brigitte; MILLS, Kingston H. G.; PIZZA, Mariagrazia; RAPPUOLI, Rino & LEITE, Luciana C. C. (2017). **Recombinant BCG Expressing LTAK63 Adjuvant induces Superior Protection against *Mycobacterium tuberculosis***. Nature Scientific Reports, 7: 2109, DOI:10.1038/s41598-017-02003-9. 2017. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41598-017-02003-9.pdf. Acesso em: 03-06-2017.

FAPESP (2017). **Biblioteca Virtual da FAPESP**. Disponível em: http://www.bv.fapesp.br/pt/pesquisa/?q=tuberculose&index=&sort=-data_inicio. Acesso em: 14/04/2017. Coleta realizada entre janeiro de 2016 a março de 2017.

SANTOS FERNANDES, Guilherme Felipe dos; de SOUZA, Paula Carolina; MORENO-VIGURI, Elsa; SANTIVAÑEZ-VELIZ, Mery; PAUCAR, Rocio; PÉREZ-SILANES, Silvia; CHEGAEV, Konstantin; GUGLIELMO, Stefano; LAZZARATO, Loretta; FRUTTERO, Roberta; MAN CHIN, Chung; da SILVA, Patricia Bento; CHORILLI, Marlus; SOLCIA, Mariana Cristina; RIBEIRO, Camila Maríngolo; SILVA, Caio Sander Paiva; MARINO, Leonardo Biancolino; BOSQUESI, Priscila Longhin; HUNT, Debbie M.; de CARVALHO, Luiz Pedro S.; de SOUZA COSTA, Carlos Alberto; CHO, Sang Hyun; WANG, Yuehong; FRANZBLAU, Scott Gary; PAVAN, Fernando Rogério; dos SANTOS, Jean Leandro. (2017). **Design, Synthesis, and Characterization of N-Oxide-Containing Heterocycles with in Vivo Sterilizing Antitubercular Activity**. Journal of Medicinal Chemistry. ISSN: 0022-2623. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b01332. pg. 8647-

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

8660. American Chemical Society. Disponível em: https://pubs.acs.org/doi/pdfplus/10.1021/acs.jmedchem.7b01332. Acesso em: 10-11-2017.

UNESP. (2017). **Novos fármacos para o tratamento da tuberculose: Pesquisa da Unesp utiliza as ferramentas da Química Medicinal**. Portal da Universidade Estadual Paulista. 10-10-2017. Disponível em: http://www.unesp.br/portal#!/noticia/29804/novos-farmacos-para-o-tratamento-da-tuberculose/. Acesso em: 10-11-2017.

GÓMEZ-CANSINO, Rocio; GUSMÁN-GUTIÉRREZ, Silvia Laura; CAMPOS-LARA, Maria Guadalupe; ESPITIA-PINZÓN, Clara Ines; REYES-CHILPA, Ricardo. (2017). **Natural Compounds from Mexican Medicinal Plants as Potential Drug Leads for Anti-Tuberculosis Drugs.** Annals of the Brasilian Academy of Sciences. vol.89 no.1 31-43 Rio de Janeiro Jan,/Mar. 2017 Epub Feb 09, 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/aabc/v89n1/0001-3765-aabc-201720160298.pdf. Acesso em: 06-05-2017.

NIT-IAL. (2017). **Chamamento Público de Parceiros Potenciais para a Execução de Projeto de Inovação, em Conjunto com o Instituto Adolfo Lutz/Secretaria da Saúde, Consistente no Desenvolvimento de Teste Molecular de Diagnóstico da Tuberculose e Micobacterioses**. Núcleo de Inovação Tecnológica do Instituto Adolfo Lutz (NIT-IAL). Disponível em: http://www.nit.ial.sp.gov.br/nit/perfil/homepage/destaques/chamamento-publico-teste-molecular-de-diagnostico-de-tuberculose-e-micobacterioses. Acesso em: 20-11-2017.

BRASIL. (2016b). Ministério da Saúde. **Resolução Nº 8**, de 24 de novembro de 2016, que **dispõe sobre o processo de pactuação interfederativa de indicadores para o período 2017-2021, relacionados a prioridades nacionais em saúde**. Diário Oficial da União. Seção 1. Nº 237, segunda-feira, 12 de dezembro de 2016. ISSN 1677-7042. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/12/Resolucoes-CIT-n---8-e-10.pdf. Acesso em: 27/07/2017.