



FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

Cenário das Doenças Tropicais Negligenciadas na África

Glen-Chancy Ella Mebiame

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Prof.(a). Dr(a) Elizabeth Igne Ferreira

São Paulo

2020

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer e dedicar esse trabalho de conclusão de curso às seguintes pessoas:

À minha família, especialmente meus pais Géneviève Bikie Ella e Patrice Mebiame Mba, minha querida irmã Scheila Karlia, e minha falecida vó Helene Okome pela criação, o incentivo aos estudos e o todo suporte permanente durante esses anos longe de casa. Sem vocês não seria esse homem forte que estou me tornando.

À minha tutora de graduação, mentora, Professora Tânia Marcourakis, que desde meu primeiro dia de Faculdade tem me orientado, me dado os melhores conselhos e me ouvido durante essa trajetória. Não saberia expressar o quão sou grato por tudo isso.

À minha orientadora, Professora Elizabeth, pela oportunidade, desde o primeiro dia que apresentei meu projeto até os últimos segundos na elaboração deste trabalho, seu suporte, correções e incentivos foram essenciais para minha formação; e com certeza irei levar essa bagagem pelo resto da minha vida.

Agradecimento especial a Grace, Loïc, Michele, estudantes gabonenses, amigos, colegas de gestão, que pelas suas amizades, protagonismo e incentivo foram se tornando pessoas importantes na minha jornada no Brasil e para o resto da vida.

A todos os meus amigos, e pessoas especiais que eu tive a sorte de conhecer ao longo desses anos de graduação, principalmente à Chen, Solla, Giovanna, Pedro, Camila, Arthur, Ake Marc, que sempre estiveram comigo e me ajudaram a enfrentar todos os desafios.

Ao meu país, o Gabão, por ter me dado a oportunidade de estudar na Universidade de São Paulo. Espero ser digno do esforço que fui beneficiário, e retribuir esse reconhecimento durante minha carreira profissional, contribuindo para seu desenvolvimento.

Também agradeço à Universidade de São Paulo, à Faculdade de Ciências Farmacêuticas e aos seus docentes que sempre me incentivaram ao longo da minha jornada acadêmica e foram uma peça fundamental à construção do futuro farmacêutico-bioquímico que irei me tornar.

A todas essas pessoas que tive o prazer de cruzar o caminho, que seja nos corredores da Faculdade, nos escritórios que frequentei, nas ruas de São Paulo, nas viagens, nos projetos de extensão, nos torneios desportivos ou nas festas. De perto ou de longe, cada segundo com vocês valeu a pena e me trouxe algum aprendizado.

E por último, mas não menos importante, a Deus, que permitiu que tudo isso acontecesse, não somente nos dias como universitário, mas em todos os momentos da minha trajetória na Terra.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	1
RESUMO	2
1. INTRODUÇÃO	3
2. OBJETIVOS	8
3. MATERIAIS E MÉTODOS	8
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	9
6. CONCLUSÃO	31
7. REFERÊNCIAS	33
8. ANEXOS	41

LISTA DAS ABREVIATURAS

<i>DTN</i>	<i>Doenças Tropicais Negligenciadas</i>
<i>WHO</i>	<i>World Health Organization</i>
<i>DNDI</i>	<i>Drugs for Neglected Diseases Initiative</i>
<i>EDCTP</i>	<i>European and Developing Countries Clinical Trials Partnership</i>
<i>FIOCRUZ</i>	<i>Fundação Oswaldo Cruz</i>
<i>HIV/AIDS</i>	<i>Human immunodeficiency virus/infection and acquired immune deficiency syndrome</i>
<i>MSF</i>	<i>Médicos sem fronteiras</i>
<i>UNICEF</i>	<i>United Nations Children's Fund</i>
<i>ONU</i>	<i>Organização das Nações Unidas</i>
<i>FNDR:</i>	<i>Foundation for Neglected Disease Research</i>
<i>PCT</i>	<i>Preventive Chemotherapy and Transmission Control</i>
<i>MDA</i>	<i>Mass Drug Administration</i>
<i>P&D</i>	<i>Pesquisa e Desenvolvimento</i>
<i>IDM</i>	<i>Innovative and intensified Disease Management</i>
<i>ODS</i>	<i>Objetivos de Desenvolvimento Sustentável</i>
<i>OMS</i>	<i>Organização Mundial da Saúde</i>
<i>ESPEN</i>	<i>Expanded Special Project for Elimination of Neglected Tropical Disease</i>

Resumo

Mebiame, G.C.E; Ferreira, E.I. Cenário das Doenças Negligenciadas na África. 2020. n 947-19. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo.

Palavras-chave: Doenças tropicais negligenciadas, África, Epidemiologia, Fatores de risco Tratamentos, Pesquisa e Desenvolvimento, Erradicação, Novas Terapias, Saúde Pública.

Doenças tropicais negligenciadas (DTN) constituem um grupo de patologias definidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) pelas suas características similares. Estima-se que elas afetam mais de 1 bilhão de pessoas no mundo, mas principalmente em países em desenvolvimento, nas regiões tropicais e subtropicais (África, Ásia, América Latina), com 40% dos pacientes na África subsaariana. Todo ano, elas causam mais de 500 mil óbitos e contribuem para a manutenção das desigualdades entre os países, pois são um entrave para o seu desenvolvimento. As alternativas de tratamentos disponíveis para essas doenças são muito limitadas e apresentam série de problemas, tais como baixa eficácia, elevada toxicidade e a emergência de cepas resistentes. Nos últimos anos, embora alguns avanços nas terapias, propostas pela OMS, as DTN continuam a figurar entre os maiores problemas de saúde globais do mundo, e principalmente no continente africano. Este panorama é sensivelmente ampliado pela falta de investimentos e inovação em programas de P&D (pesquisa e desenvolvimento) de fármacos, que se reflete no número extremamente reduzido de medicamentos que chegaram ao mercado ao longo das últimas décadas. A situação na África, relativa às DTN prevalentes, é aqui discutida.

1 INTRODUÇÃO

Doenças tropicais negligenciadas (DTN), comumente denominadas doenças das populações negligenciadas, constituem, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), um grupo de patologias crônicas, parasitárias e infecciosas que afetam principalmente as populações mais pobres (JANNIN, GABRIELLI, 2013).

Atualmente, a Organização Mundial da Saúde reconhece vinte patologias como sendo DTN prioritárias, sendo as mais comuns, mas não se limitando a elas, infecções por helmintos - ascaridíase, ancilostomíase, tricuriase, esquistossomose, filariose linfática, oncocercose, além de infecção bacteriana, como o tracoma (HOTEZ, KAMATH, 2009).

As doenças consideradas negligenciadas pela OMS podem ser divididas em sete grupos, segundo o agente patogênico responsável, como segue:

- **Virais:** Dengue, Raiva,
- **Bacterianas:** Úlcera de Buruli, Hanseníase, Tracoma, Boubá (treponematoses endêmicas)
- **Protozoárias:** Doença de Chagas, Tripanossomíase africana, Leishmaniose
- **Helmínticas:** Filariose linfática, oncocercose, dracunculíase, equinococose, platelmintos, helmintíases transmitidas pelo solo, Teníase, Esquistossomose
- **Transmitidas por veneno:** Picada de cobra
- **Fúngicas:** Micetoma, Cromoblastomicose e outras micoses profundas
- **Ectoparasitárias:** Miíase, Escabiose

Embora a mortalidade seja relativamente baixa, em comparação com doenças como malária, HIV/ AIDS e tuberculose, a morbidade e a carga de saúde pública das DTN são extremamente altas (QUANSAH, SARPONG, KARIKARI, 2016). Embora a malária e a tuberculose não sejam, atualmente,

consideradas negligenciadas, em razão do investimento que elas recebem, deve-se ressaltar que, especialmente no caso da malária, esta provoca altas taxas de mortalidade – a cada minuto uma criança morre na África em razão da malária (WHO AFRICA, 2015).

Muitas dessas doenças são evitáveis e poderiam ser eliminadas com melhor saneamento, controle de vetores, tratamentos disponíveis e campanhas de administração de medicamentos em massa (MDA) (MITRA, MAWSON, 2017). Ademais, os tratamentos e a prevenção dessas doenças têm custos relativamente baixos e trazem grandes benefícios aos pacientes tratados, que podem ter sua saúde de volta e, com ela, a produtividade (AGLER, 2019). Além disso, o tratamento da água, saneamento e higiene, constituem ações importantes na prevenção e controle dessas patologias (SAVAGE, VELLEMAN, WICKEN, 2012)

Dos 2,7 bilhões de pessoas mais pobres do mundo, avalia-se que 1,6 bilhão de pessoas - um sexto da população mundial- são afetadas por uma ou mais DTN, principalmente, nos países em desenvolvimento, nas regiões tropicais e subtropicais (África, Ásia, América Latina) (JANNIN, GABRIELLI, 2013). São 149 os países endêmicos para, ao menos uma DTN (*Figura 1*) (The Lancet Health, 2020). Essas doenças provocam mais de 500 mil óbitos por ano (HOTEZ *et al.*, 2016), principalmente no continente africano (JOHNSTON, TEAGUE, GRAHAM, 2015). Além disso, constituem-se resultam em, aproximadamente, 57 milhões de anos de vida perdidos (DAILY) devido à incapacidade e mortes prematuras que causam (FNDR, 2017).

Nas diretrizes da Organização Mundial da Saúde, as DTN são classificadas em dois grupos segundo a abordagem terapêutica. As DTN cujo tratamento e prevenção envolvem administração de medicamentos em massa (MDA), conhecidas como DTN de “quimioterapia preventiva e controle de transmissão” (PCT), e aquelas que envolvem descoberta de casos individuais e gerenciamento de casos, ou DTN de “gerenciamento inovador e intensificado de doenças” (IDM) (ROSENBERG, UTZINGER, ADDISS, 2016).

Além disso, há atualmente tecnologias específicas para estados críticos, tais como vacinas, agentes de controles de vetores, de diagnósticos, para lutar contra essas doenças (HOTEZ *et al.*, 2016). De fato, no decênio passado foram realizados avanços importantes no desenvolvimento de novas terapias. No

entanto, a maioria desses avanços era constituída de simples reformulações ou redirecionamentos de moléculas já existentes, o conhecido reposicionamento (HOTEZ *et al.*, 2016).

Independentemente dos avanços recentes a respeito do gerenciamento das DTN, isto é, desenvolvimento de novas estratégias quimioterápicas globalizadas tanto preventivas quanto curativas e outras intervenções em saúde contra as DTN, estas seguem na lista das maiores preocupações sanitárias do mundo (HOTEZ *et al.*, 2016). Ademais, a falta de infraestrutura de saúde e investimentos continuam sendo o maior obstáculo para ampliar e eliminar essas doenças tratáveis (WHO, 2015).

Por ocasião da 70ª Assembleia Mundial da Saúde (AMS), realizada em Genebra, em maio de 2017, assumiu-se o compromisso de uma resolução sobre a Resposta Global de Controle de Vetor para 2017-2030, que tem como objetivos a prevenção, detecção, relato e melhores respostas a surtos de doenças transmitidas por vetores, o caso da maioria das DTN, de forma global (WHO, 2017).

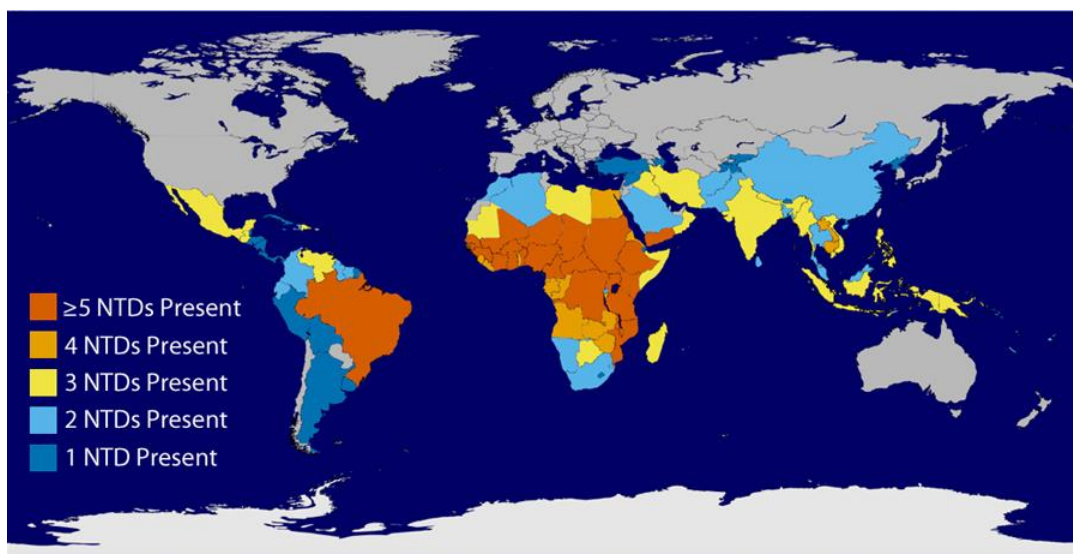


Figura 1. Distribuição global das DTN. Fonte: *Center for Disease Control and Prevention, 2011.*
Fonte: <https://www.cdc.gov/globalhealth/ntd/diseases/ntd-worldmap-static.html>

1.1 DTN e o continente Africano

O continente Africano, com seus 30 milhões de quilômetros quadrados e seus 1,2 bilhões de habitantes, é o terceiro continente mais extenso e segundo

mais populoso do planeta. Representa o continente com maior números de países subdesenvolvidos e o principal palco de DTN (El país, 2018).

Vários estudos estimam que há mais de 600 milhões de pessoas, aproximadamente 40% do total, afetadas por uma ou mais DTN no continente. Pelo menos uma DTN é considerada endêmica em todos os países e mais de três quartos são co-endêmicos por pelo menos cinco DTN (*Figura 2*). A incidência dessas patologias é o dobro da tuberculose e quase a metade da malária (QUANSAH, SARPONG, KARIKARI, 2016), o que faz levantar algumas questões sobre as prioridades de financiamento dos organismos internacionais. Essa situação prejudica a capacidade física e intelectual das pessoas afetadas, o desenvolvimento deficitário na infância e pobreza perpétua, especialmente entre as comunidades mais pobres, dificultando o desenvolvimento socioeconômico (WHO AFRICA, 2014).

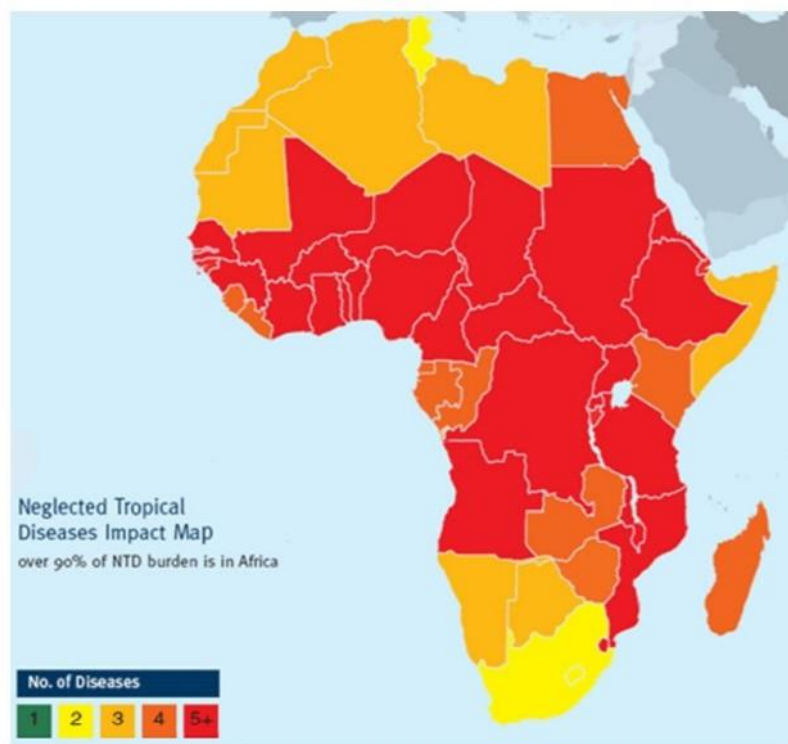


Figura 2. Distribuição da prevalência de DTN na África.

Fonte: Imperial College London, Schistosomiasis Initiative, disponível em: <https://is.gd/urkaw>

De acordo com um estudo do Banco Mundial, 51% da população da África Subsaariana, um dos principais focos de DTN, vivem com menos de US \$ 1.25

por dia e 73% da população vive com menos de US \$ 2 por dia. Esses valores estão de acordo com a linha de extrema pobreza (US \$ 1,90 por dia por pessoa), definido pelo mesmo órgão (MITRA, MAWSON, 2017).

Dos 25 países com o maior ônus total de DTN, observa-se que 21 deles localizam-se no continente africano, sendo que a Nigéria e a República Democrática do Congo são os dois maiores reservatórios dessas doenças, representando um terço dos casos relatados na África Subsaariana (STANDLEY *et al.*, 2018; WHO AFRICA, 2017).

As DTN mais prevalentes na região são a ancilostomíase, ascaridíase, tricocefalose ou tricuriase, esquistossomose ou bilharzíase ou febre de Katayama, elefantíase ou filariose linfática, oncocercose ou cegueira do rio e tracoma (WHO, 2017).

Na reunião consultiva regional sobre DTN , em 2013, em Brazzaville,- República do Congo , ressaltou-se a necessidade da implementação de uma estratégia mais eficiente visando a acelerar a eliminação e erradicação dessas doenças e a reduzir os impactos das doenças pelo controle e contribuição para o alívio da pobreza, aumentando a produtividade e a qualidade de vida das pessoas afetadas na África (WHO, 2014).

Essas novas estratégias preconizadas contra as DTN são indispensáveis para atingir os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável 2030 (ODS). Anteriormente, havia se formado um movimento global de pessoas e entidades comprometidas em combater 10 DTN, ou seja, controlar, eliminar ou erradicar 10 DTN até 2020, o que não se concretizou, entretanto (WIRSIY, AKO-ARREY, NJUKENG, 2019).

Contudo, os últimos anos presenciaram a crescente preocupação no controle das DTN. Isso se reflete pela elaboração de abordagem baseada no tratamento em massa com um ou mais medicamentos. A maioria desses medicamentos é doada por multinacionais farmacêuticas (HOTEZ *et al.*, 2016). Por exemplo, em 2015, as parcerias estabelecidas entre governos e indústrias farmacêuticas para fornecer produtos a preços acessíveis, como diagnósticos, medicamentos e inseticidas, permitiu que mais de um bilhão de pessoas fossem tratadas de pelo menos uma DTN (WHO, 2015).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma análise crítica do cenário atual das DTN no continente africano, mostrando seus impactos tanto sanitários quanto socioeconômicos, e, por fim, ressaltar a necessidade de maior envolvimento da OMS e das indústrias farmacêuticas, além de outros centros de pesquisas, na perspectiva de erradicar essas patologias.

2.2 Objetivos específicos

- Apresentar dados epidemiológicos das DTN na África, principalmente subsaariana, e seus impactos.
- Descrever as DTN mais prevalentes no continente africano, seus mecanismos de transmissão e fatores de risco.
- Descrever as quimioterapias disponíveis para o tratamento das respectivas enfermidades (as clássicas e as novas), segundo as diretrizes atuais da OMS.
- Descrever o envolvimento dos centros de pesquisas e indústrias farmacêuticas na luta contra essas doenças.
- Discutir as perspectivas para o horizonte 2017-2030 estabelecidas na 70ª Assembleia Mundial da Saúde (AMS), realizada em Genebra, Suíça, em maio de 2017.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Para a revisão bibliográfica do presente trabalho, utilizaram-se bancos de dados eletrônicos como *Pubmed*, *Google Scholar*, *Web of Knowledge*, *Scielo*, disponíveis em inglês, francês e português. O período considerado incluiu, por razões de atualização, todas as publicações disponíveis da última década, abordando o tema das DTN, com destaque para as revisões nas quais os estudos sobre o panorama atual, tanto epidemiológico quanto quimioterápico, das DTN no continente africano foram mais relevantes, com foco na África subsaariana.

Para a pesquisa utilizaram-se as palavras chave: neglected tropical diseases, burden of neglected tropical diseases, Africa, treatment, research and development, elimination, new treatment, Public Health, epidemiology, risk factors, global burden.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Doenças negligenciadas na África

Embora a carga de doenças infecciosas tenha diminuído em todo o mundo, as DTN continuam sendo um grande problema de saúde pública e uma barreira ao desenvolvimento na África. Dos 54 países do continente, 47 são endêmicos em pelo menos uma doença. Assim sendo, a luta contra essas doenças representa a terceira maior revolução em saúde pública na África. (Speak Up Africa, 2017)

Apresentam-se, a seguir, e de forma mais minuciosa, apenas as doenças mais prevalentes no continente Africano.

Tabela I. Distribuição das DTN na África Subsaariana*

Disease	Estimated Population Infected in SSA	Estimated % of SSA Population Infected	Estimated % Global Disease Burden in SSA
Hookworm	198 million	29% ^a	34% ^b
Schistosomiasis	192 million	25%	93%
Ascariasis	173 million	25% ^a	21% ^{2b}
Trichuriasis	162 million	24% ^a	27% ^b
Lymphatic filariasis	46–51 million	6%–9%	37%–44% ^c
Onchocerciasis	37 million	5%	>99%
Active trachoma	30 million	3%	48%
Loiasis	≤13 million	1%–2%	100%
Yellow fever	180,000	0.02%	90%
Human African trypanosomiasis	50,000–70,000 (17,000 new cases annually)	<0.01%	100%
Leprosy	30,055 (registered prevalence); 21,037 new cases in 2007	<0.01%	14%
Leishmaniasis (visceral)	19,000–24,000 new cases annually in Sudan and Ethiopia	<0.01	ND
Dracunculiasis	9,585	<0.01%	100%
Buruli ulcer	>4,000	<0.01%	57%

*Fonte: Hotez PJ. Neglected tropical diseases in sub-saharian Africa: review of their prevalence, distribution, and disease burden. **PLoS Negl Trop Dis.**, v. 3, p.e412, 2009.

4.1.1 Doenças helmínticas ou parasitárias

Helmintos são vermes parasitários, que causam várias doenças aos seres humanos. As infecções helmínticas afetam, aproximadamente, 2 bilhões de pessoas ao redor do mundo e representam 85% das DTN (WHO, 2020). Elas são divididas, em função dos agentes parasitários que as causam, em três diferentes classes: provocadas por nematódeos, por trematódeos e pelos cestódeos.

A morbidade causada por essas parasitoses contribui para um círculo vicioso de infecções, pobreza, diminuição da produtividade e desenvolvimento socioeconômico inadequado. Além disso, elas podem acentuar o efeito de outros patógenos significativos, como malária e HIV, e atenuar a resposta a uma série de vacinas (LUSTIGMAN *et al.*, 2012). No entanto, elas são subdiagnosticadas, por se constituírem, muitas vezes, em assintomáticas.

No continente africano, as infecções helmínticas mais comuns são aquelas transmitidas por contaminação fecal ou pelo solo, principalmente a ancilostomíase, a ascariíase e tricuriíase. Elas afetam 25% da população mundial, infringindo expressiva incapacidade e sofrimento às populações endêmicas, ainda que sejam passíveis de controle ou de eliminação (CDC, 2013). Na África, há cerca de 380 milhões de pessoas em situações de risco para essas doenças (WHO, 2020).

As principais espécies responsáveis que infestam seres humanos pertencem ao ramo dos nematóides: *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale* (os dois últimos são ancilóstomos) (WHO,2020).

Os geo helmintos são transmitidos pelos ovos presentes nas fezes das pessoas infestadas. Os vermes adultos vivem no intestino, onde depositam milhares de ovos todos os dias. Esses ovos são eliminados no meio ambiente e podem ser ingeridos através dos vegetais e água, entre outras possibilidades. Vale ressaltar que não há contágio direto de pessoa para pessoa, nem infecção de fezes frescas, uma vez que estes precisam passar por um período de incubação no solo de cerca de três semanas antes de se tornarem infectantes

(MINISTÉRIO DE SAÚDE, 2018). Muitas vezes os portadores de geo helmintos são assintomáticos, porém quanto maior a carga parasitária, maiores as possibilidades de desencadear manifestações clínicas graves (MINISTÉRIO DE SAÚDE, 2018; WHO, 2020).

No caso de uma grande infestação, surgem os primeiros sintomas: dor abdominal, diarreia, fadiga e hemorragia intestinal responsável por anemia, nos casos de ancilostomíase e tricuriase.

As parasitoses causadas por helmintos transmitidos pelo solo são particularmente incapacitantes em crianças porque podem causar distúrbios de crescimento e desenvolvimento físico e cognitivo, responsáveis por dificuldades escolares (LOBATO *et al.*, 2012).

Normalmente, essas espécies de helmintos transmitidos pelo solo são tratadas em grupo porque precisam de procedimentos diagnósticos semelhantes e respondem aos mesmos medicamentos (WHO,2020). O diagnóstico é baseado principalmente no exame parasitológico das fezes, uma vez que não há sinais clínicos específicos de infecção por helmintíase transmitida pelo solo. Como os ovos das diferentes espécies não podem ser diferenciados, eles devem ser cultivados para identificá-los com precisão (CDC, 2013; WHO,2020)

Em função da natureza do parasita, o tratamento é feito com uso de anti-helmínticos via oral, como albendazol, mebendazol entre outros. A combinação de mebendazol ou albendazol com ivermectina auxilia a obtenção de maior taxa de cura, particularmente para infecções causadas por *Trichuris* (BOUREE, 2014). Em relação a esse parasita, um tratamento combinando albendazol e oxantel também seria mais eficaz do que o tratamento apenas com mebendazol ou albendazol (SPEISCH *et al.*, 2014). O tratamento, em geral, é acompanhado por terapia com ferro para tratar anemia ou mesmo transfusão de glóbulos vermelhos se a concentração de hemoglobina for menor que 7 g /dL.

A **esquistossomose ou bilharzíase** é uma doença parasitária crônica, causada por vermes achatados sugadores de sangue, denominados esquistossomos. Ela ocupa o segundo lugar entre as doenças parasitárias mais comuns em vários países da África Subsaariana (Tabela I) (ADENOWO *et al.*,2015). A África Subsaariana é responsável por 93% (192 milhões) dos 207

milhões de casos de esquistossomose, tendo suas maiores prevalências na Nigéria (29 milhões), seguida de perto pela Tanzânia (19 milhões), Gana e República Democrática do Congo (15 milhões) (KING, 2010).

Existem 2 formas principais de esquistossomose: a intestinal e a urogenital, causadas por seis espécies: bilharzíase intestinal: *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum* e *S. mekongi*, que são zoonoses e podem infectar mamíferos diferentes, e bilharzíase urogenital: *S. haematobium*, *S. intercalatum* e *S. guineensis*, que infectam, estritamente, os seres humanos (McMANUS *et al*, 2018; WHO,2016).

A infecção de uma pessoa sadia ocorre quando pessoas infectadas com esquistossomose contaminam fontes de água com suas fezes ou suas urinas contendo ovos. Os ovos eliminados só podem continuar sua evolução em água doce. Eles liberam os embriões (miracídeos), que penetram nos moluscos gastrópodes, hospedeiros intermediários. Os embriões evoluem para esporocistos-mãe, que dão origem às larvas ou furcocercárias. As larvas deixam os moluscos, nadam na superfície das águas em busca dos hospedeiros definitivos (homem ou animal que se banha), nos quais entram por via transcutânea. No corpo humano, as larvas atingem o território mesentérico inferior e se tornam adultos. As fêmeas depositam ovos nas veias dos órgãos profundos. Alguns ovos deixam o corpo através das fezes ou da urina e o ciclo de vida do parasita continua. Outros ficam presos nos tecidos do organismo, causando uma reação imune e lesões progressivas nos órgãos (WENDT, COLLINS, 2016).

A esquistossomose tem três fases de desenvolvimento: a fase de contaminação, muitas vezes assintomática, e que corresponde à penetração das furcocercárias; a fase de invasão, que acontece 2 a 10 semanas depois da contaminação. Nessa fase surgem as manifestações imunoalérgicas. Por fim, há a fase efetiva, que ocorre 2 meses após a contaminação. Os sintomas dependem do local de nidificação das fêmeas e são causados pelos ovos, podendo ser no intestino ou no sistema urogenital. O parasita pode migrar para diferentes órgãos e causar inflamação granulomatosa e fibrose.

O diagnóstico da esquistossomose é feito por meio de exames laboratoriais de fezes. É possível detectar, por meio desses exames, os ovos do parasita causador da doença. A esquistossomose deve ser tratada para evitar complicações. O tratamento não deve ser iniciado durante a fase de invasão, pois pode piorar os sintomas. O praziquantel (Biltricide®) é eficaz em todos os esquistossomos adultos e esquistossômulos de 2 dias. A terapia com corticosteroides pode ser administrada antes do tratamento esquistossomicida, durante a fase de invasão na forma imunoalérgica aguda e na neuroesquistossomose. Ademais, pode ser realizado se o tratamento com praziquantel provocar reação imune devido à lise do parasita (GRAY *et al.*, 2011).

A **oncocercose**, também conhecida como "cegueira dos rios" ou "mal do garimpeiro", é uma doença causada por infecção pelo verme parasita *Onchocerca volvulus*, que se localiza no tecido subcutâneo das pessoas atingidas. A causa principal é a picada do inseto da família Simuli, conhecido como borrachudo ou pium, infectado com larvas do parasita. (CRUMP, MOREL, OMURA, 2012). O nematóide vive em áreas férteis ao longo dos rios, onde deposita seus ovos e entra em contato com moscas negras, que também vivem perto de solos férteis e bem regados. Uma vez no corpo humano, os vermes adultos produzem larvas embrionárias (microfilárias), que migram para a pele, olhos e outros órgãos (KAZURA, 2015).

Os sintomas da doença são coceira, lesões na pele e formação de nódulos sob a pele. Algumas pessoas infectadas também sofrem danos oculares, com prejuízo da visão e, nos casos mais graves, cegueira (FIOCRUZ, 2016).

Mais de 99% das pessoas infectadas vivem em 31 países africanos. A doença também existe em alguns focos na América Latina e no Iêmen (KAZURA, 2015). Segundo o estudo global da carga da doença, em 2017, havia 20,9 milhões de pessoas infectadas por *O. volvulus* ao redor do mundo, sendo 14,6 milhões delas com doença cutânea e 1,15 milhões tiveram perda de visão (WHO, 2019). Isso faz da oncocercose a segunda principal causa de cegueira infecciosa após o tracoma.

O diagnóstico deve ser considerado quando os sinais descritos anteriormente estiverem presentes em um indivíduo que residiu em uma área endêmica. Quando positivo, ele é feito com o método da biópsia de pele sem sangue (BCE) ou por método sorológico ELISA. (KAZURA,2015)

O tratamento da oncocercose é baseado na administração oral de uma dose única de ivermectina de 200 µg / kg. Esse medicamento destrói as microfilárias, mas não as formas adultas, portanto, é necessário repetir o tratamento a cada seis meses ou a cada ano, durante 16 a 18 anos, a fim de controlar a doença e evitar o seu ressurgimento (WHO,2019). Não existe vacina ou medicamento para prevenir a infecção por *O. volvulus*, no entanto, já foram desenvolvidos vários programas para controlar a prevalência de oncocercose. Pode-se citar o Programa de Controle da Oncocercose (OCP em inglês), o qual, entre 1974 e 2020, livrou 40 milhões de pessoas da infecção, impediu a cegueira em 600.000 pessoas e garantiu que 18 milhões de crianças nascessem livres da ameaça da doença e cegueira. Em 2017, através da estratégia de tratamento da comunidade com ivermectina (CDTI, em inglês), mais de 145 milhões de pessoas foram tratadas na África, representando mais de 70% de cobertura do número de pessoas que necessitam de tratamento globalmente.

A **filariose linfática**, também conhecida como elefantíase, é uma doença parasitária, causada por nematóides da família Filaridae, a *Wuchereria bancrofti*, em 90% dos casos. Os vermes podem viver no sistema linfático dos indivíduos infectados, apresentando diversas manifestações clínicas, podendo ser assintomática, aguda ou crônica (WHO, 2020).

A infecção por filariose linfática ocorre através da exposição prolongada a picadas de mosquito infectados de várias espécies pertencentes a gêneros, como *Culex*, *Mansonia*, *Aedes* e até *Anopheles*. A infecção é geralmente adquirida na infância, causando danos ocultos ao sistema linfático (JOSHI, 2018). Quando infectado, as larvas se desenvolvem dentro do homem e se tornam vermes adultos e irão nidificar nos vasos linfáticos e interromper a função normal desse sistema.

Esses parasitas são endêmicos em 72 países, onde elas afetam mais de 120 milhões de pessoas, das quais um terço tem uma deficiência ou deformação.

Desses pacientes, estima-se que 35% são do continente africano (MATHEW *et al.*, 2020; CANO *et al.*, 2014). Segundo a OMS, há cerca de 893 milhões de pessoas, em 49 países; que vivem em zona de risco, e necessitam de tratamento preventivo. Vale ressaltar que esta é a segunda causa de deficiência no mundo após doenças mentais. Estima-se que 25 milhões de homens têm doença genital e 15 milhões de pessoas sofrem de linfedema. (WHO, 2020; WHO, 2012).

Na sua forma assintomática não há qualquer sinal externo de infecção. No entanto, causa danos nos sistemas renal e linfático e enfraquece o sistema imunológico. Alguns portadores podem transmitir infecção (SHENOY, BOCKARIE, 2011). A segunda fase é a aguda, na qual começam a surgir inflamação em alguns membros do corpo. Por fim, depois de um certo tempo, a filariose torna-se crônica, ocasionando várias deformações no corpo. (SHENOY, BOCKARIE, 2011). Os efeitos da filariose linfática no sistema linfático geralmente se tornam aparentes durante a adolescência, quando os membros inferiores começam a se encher devido ao linfedema. Geralmente os homens desenvolvem hidrocele (GORDON *et al.*, 2011). Infecções bacterianas da pele também podem se desenvolver como resultado da resposta imune reduzida devido a lesões. Elas desempenham um papel importante na evolução da morbidade da doença (WHO, 2012).

O diagnóstico é realizado graças a métodos parasitológicos pela detecção de microfilaremia e antígenos circulantes de *Wuchereria bancrofti*, como o teste imunocromatográfico (teste do cartão AD12-ICT) e o teste imunossorvente, ligado a enzima (Og4C3-ELISA) (OLIVEIRA *et al.*, 2014).

O tratamento depende da fase da doença. Nas fases iniciais assintomáticas, é recomendada uma terapia antiparasitária combinada, composta por citrato de dietilcarbamazina, ivermectina e albendazol (REBOLLO, BOCKARIE, 2013). Estes medicamentos irão impedir a evolução do quadro da doença pela eliminação das microfilárias. A cirurgia é realizada em casos de elefantíase, que acometem as genitálias ou para remover hidrocele (REBOLLO; BOCKARIE, 2013; WHO, 2012).

Dos 72 países endêmicos, 56 implementaram programas de administração de medicamentos em massa (MDA) para interromper a

transmissão de doenças. Até 2020, mais de 7,7 bilhões de doses de medicamentos antifilárias haviam sido entregues a quase 910 milhões de pessoas em todo o mundo. Esses programas de quimioterapia preventiva permitiram erradicar a filariose linfática de dezesseis países e territórios, entre eles o Togo e Egito (WHO,2020; REBOLLO; BOCKARIE, 2013). O monitoramento e a avaliação eficazes do impacto dos programas de MDA são importantes para alcançar o objetivo de eliminação da doença.

4.1.2 Doenças bacterianas

As infecções bacterianas representam um grande problema de saúde, especialmente em países em desenvolvimento. Nas regiões endêmicas da África, grandes populações de pessoas são bastante afetadas, mas os cuidados médicos são muito limitados (BECHTLE; CHEN; EFFERTH, 2010). Dentre as mais prevalentes tem-se o tracoma.

O tracoma é a causa infecciosa mais comum da cegueira, sendo uma doença endêmica em muitas das áreas mais pobres do planeta. O continente africano é o mais afetado. Estima-se que há 18 milhões de casos ativos (85% de todos os casos no mundo) e 3,2 milhões de casos de triquíase tracomatosa (WHO,2020)

Com mais de 50% das crianças de até 9 anos afetados, a Etiópia e o Sudão do Sul têm a maior prevalência de tracoma ativo. Ainda, segundo o escritório regional da OMS na África, estima-se que há 260 milhões de pessoas em risco (WHO AFRICA, 2020).

O tracoma é causado pelos sorotipos A,B,Ba e C da bactéria *Chlamydia trachomatis*, um bacilo intracelular, tendo o homem como seu reservatório único (SATPATHY, BEHERA; AHMED,2017). O contágio ocorre através do contato de uma pessoa sadia com secreções oculares ou nasal de um indivíduo afetado ou contato indireto através de objetos. Moscas da espécie *Musca surbens*, que são atraídas pelas secreções oculares causadas pelo germe, também podem transmitir a infecção (TAYLOR *et al.*, 2014).

Nos estágios iniciais, o tracoma causa conjuntivite. Os primeiros sintomas começam a aparecer dentro de cinco a 12 dias após a exposição à bactéria. Quando infectados de forma crônica, o interior da pálpebra pode ficar tão

gravemente marcado que a pálpebra vira para dentro e os cílios se esfregam no globo ocular, causando a triquíase. Nas fases mais avançadas, os vasos sanguíneos crescem gradualmente na córnea, levando à formação de opacidades e cegueira irreversíveis da córnea (AAO, 2020).

O diagnóstico é feito na clínica, através do uso de uma lente de aumento binocular e uma lâmpada de luz ou luz natural (WHO, 2016). Nas áreas endêmicas o tratamento, nas suas fases iniciais, é feito por administração de antibióticos, principalmente a azitromicina por via oral, na dosagem 20 mg/kg (WHO, 2016). Nos estágios mais avançados, a única alternativa de tratamento é a cirurgia, que permite corrigir o desvio dos cílios. Esse procedimento faz parte da estratégia de eliminação (denominada SAFE, por sua sigla em inglês), desenvolvida pela OMS, com o objetivo erradicar o tracoma até 2020 (AAO, 2020).

Ao longo dos anos, as estratégias de erradicação do tracoma implementadas em países endêmicos têm trazido resultados positivos. Em janeiro 2020, 13 países, sendo cinco da África, reportaram ter cumprido a meta de erradicar a doença dos seus territórios (WHO,2020).

4.2 Malária - Doença prevalente na África, mas não considerada DTN pela OMS

A malária não é classificada como uma DTN pela OMS. No entanto, o DNDi coloca mais ênfase no termo "pacientes negligenciados" do que "doenças negligenciadas", ou seja, pacientes que não são do interesse de empresas farmacêuticas (DNDi, 2020; KARL *et al.*, 2015; SCIENCES DU SUD,2014).

Entre 2000 e 2015, o número de casos de malária caiu 37% ao redor do mundo, chegando a ser totalmente erradicada em alguns países (WHO, 2015). Isso graças a importantes investimentos estabelecidos para erradicar a malária e alcançar as metas globais da OMS até 2030. De fato, a malária, junto com a o HIV/AIDS e a tuberculose constituem o grupo chamado "Big Three", que, geralmente, recebe maior tratamento e financiamento para pesquisa (HAELIO,2013). Juntas são responsáveis por mais de cinco milhões de mortes por ano, em países ricos inclusive, e, por essa razão, representam um dos

principais desafios globais de saúde pública (RAPPUOLI, ADEREM, 2011). Por exemplo, cerca de 2 bilhões de dólares são gastos anualmente na prevenção e tratamento da malária (BOURZAC, 2014). Ademais, no âmbito do programa EDCTP, pesquisas sobre malária receberam um financiamento total de 59,7 milhões de euros para 48 projetos entre 2006 e 2016 (*Figura 3*) (EDCTP, 2017). Contudo estudos recentes forneceram evidências de que é possível desenvolver vacinas, que podem prevenir a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e malária (RAPPUOLI, ADEREM, 2011). Os investimentos em malária e as pesquisas desenvolvidas prioritariamente são razões que, provavelmente, levaram à essa nova consideração, o que é, no entanto, questionável.

A malária é uma doença infecciosa causada por parasita, que infecta mosquitos do gênero *Anopheles*, que se alimentam do sangue de seres humanos. Existem cinco espécies principais desse parasita: o *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium knowlesi* e *Plasmodium falciparum*, sendo esse último a principal causa da malária clínica grave e de mortes (MSF, 2020).

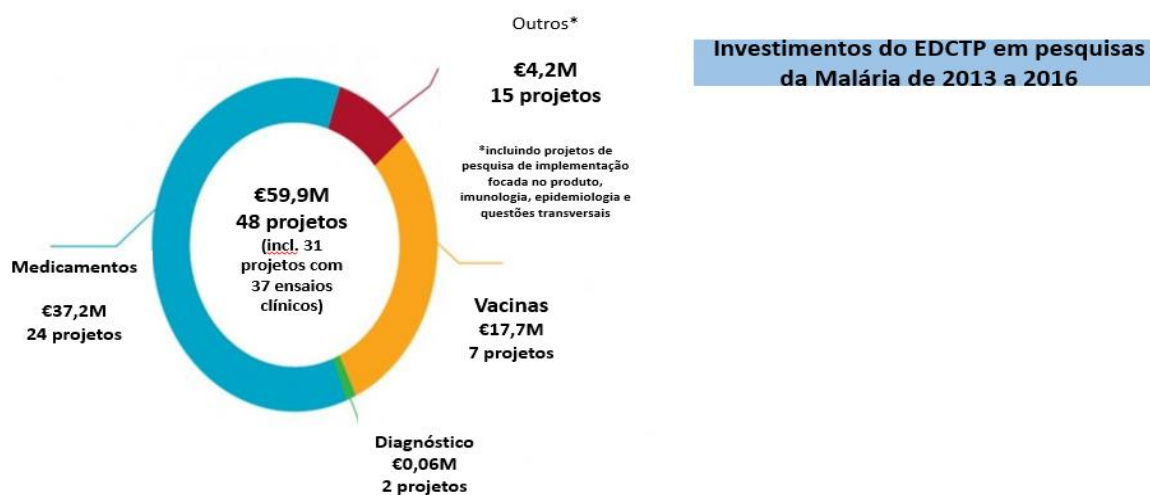


Figura 3. Financiamento de pesquisa e inovação para ajudar à erradicação da malária de 2013-2016. Fonte: EDCTP, 2017 disponível em <https://is.gd/h6rTCs>

A transmissão do parasita ocorre geralmente entre o amanhecer e o anoitecer, através de picada da fêmea do mosquito *Anopheles* infectado (CDC, 2017). No homem, os parasitas se dirigem ao fígado, onde se multiplicam e

entram nas células vermelhas do sangue, até levar à manifestação dos sintomas típicos da malária (MSF, 2020). A doença começa como a gripe, com os primeiros sintomas surgindo entre nove e 14 dias após a infecção (WHO, 2015). Os sintomas incluem febre com desmaios, dor nas articulações, dores de cabeça, vômitos frequentes, convulsões e coma (YAYA *et al.*, 2017). Se ela não for tratada, pode se tornar grave e levar à morte devido a danos cerebrais (malária cerebral) ou danos aos órgãos vitais (MSF, 2020)

O diagnóstico da malária é realizado de forma simples e rápida, por meio do teste da fita reagente ou por meio da observação do parasita em microscópio em uma amostra de sangue (MSF, 2020). No entanto, estes nem sempre são disponíveis nas regiões pobres, onde a malária é endêmica (WHO, 2015).

A malária é uma doença evitável e tratável. O tratamento tem como objetivo a cura do paciente, sendo a eliminação total do parasita *Plasmodium* do sangue importante, a fim de impedir a progressão da doença para um estado grave ou a morte (WHO, 2020). Para um tratamento eficiente, é necessário considerar muitos fatores como a espécie de *Plasmodium* e a condição do paciente entre outros (NMLS, 2020). O grande problema da malária é a emergência de cepas resistentes de *Plasmodium*, o que resulta em baixa disponibilidade de fármacos realmente eficazes. A busca por novos e melhores antimaláricos é, portanto, de extrema necessidade. Recentemente, introduziu-se a tafenoquina, fabricada pela empresa britânica GSK, para uso em *P. vivax* (GLAXO SMITH KLINE, 2018).

Segundo as diretrizes da Organização Mundial da Saúde, o tratamento mais eficiente é o que faz uso de medicações antimaláricas combinadas, que podem ser mais eficazes que a monoterapia, além de serem alternativas à malária resistente. Essas associações têm como base a artemisinina (ACTs, em inglês). Nas diretrizes da OMS, são recomendadas as associações como artesunato- amodiaquina, artesunato-mefloquina e artemeter-lumefantrina, entre outras, para o tratamento da malária não complicada por *Plasmodium falciparum*. A terapia combinada tem baixo nível de toxicidade, poucos efeitos colaterais e age rapidamente contra o parasita, sendo usada na maioria dos países onde a malária é endêmica (WHO, 2015). No entanto, existem outros medicamentos antimaláricos eficazes, tais como cloroquina, em regiões de malária não

resistente, malarona (combinação de atovaquona e proguanil), primaquina, entre outros (CDC, 2020).

O controle e a erradicação da malária exigem uma abordagem multifacetada (WHO, 2015). Hoje em dia, existem medidas de prevenção individual da malária, como a pulverização com inseticida, o uso de mosquiteiros de longa duração tratados com inseticida, uso de repelentes. Ademais, existem as medidas de prevenção coletiva, que visam a evitar meios que permitem a reprodução do vetor, tais como a drenagem, eliminação de água parada e pequenas obras de saneamento para eliminação de criadouros do vetor (FIOCRUZ, 2020).

A malária ainda é considerada uma das doenças mais comuns que afetam as pessoas através o mundo. Em 2018, estimaram-se milhões de casos de malária em todo o mundo, causando 405 000 mortes no ano. A maioria destes pacientes reside na África subsaariana (WHO,2019). A região abriga aproximadamente, 93% dos casos e 94% das mortes por malária (YAYA *et al*,2017), sendo que a República Democrática do Congo e a Nigéria representam mais de 40% do total estimado das mortes por malária (NMLS, 2020). Crianças com menos de 5 anos constituem o grupo mais vulnerável afetado pela malária; em 2018, eles representavam 67% (272.000) de todas as mortes por malária no mundo. (WHO AFRICA, 2018).

4.3 DNDi - A iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas

Movida pela iniciativa de Médicos Sem Fronteiras (MSF) para a formação de um grupo de trabalho sobre os medicamentos contra as doenças negligenciadas, é criada em 2003, em Genebra, a Iniciativa de fármacos para Doenças Negligenciadas (DNDi), em parceria com a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) do Brasil, o Conselho de Pesquisa Médica da Índia (ICMR), o Instituto de Pesquisa Médica do Quênia (KEMRI), Ministério da Saúde da Malásia e Instituto Pasteur da França (DNDI, 2020).

DNDi é uma organização sem fins lucrativos para pesquisa e desenvolvimento (P&D) de tratamentos para as doenças negligenciadas, em especial doença de Chagas, leishmanioses, doença do sono africana, filaríoses,

HIV pediátrico, micetoma e a hepatite C (DNDI, 2015). Ela atua de acordo com os interesses públicos e para atender as demandas dos pacientes. Seu principal papel é construir um sólido portfólio de P&D para doenças negligenciadas na perspectiva de preencher as ausências de Pesquisa e Desenvolvimento de medicamentos contra essas doenças (CHATELIN, LOSET, 2011). De fato, analisando o *pipeline* de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos de 2000 a 2011, dos 850 novos produtos terapêuticos registrados neste período, apenas 5 (0,59%) foram indicados para DTN, nenhuma delas representando uma nova entidade química (WENG, CHEN, WANG, 2018), embora essas doenças representem 11% das doenças em caráter global (PEDRIQUE *et al*, 2013).

Hoje em dia, com mais de 46 projetos para as doenças mais negligenciadas e 20 novas moléculas, ela já desenvolveu 8 novos tratamentos e possui 20 ensaios clínicos em andamento (*Figura 4*). Entre as novas moléculas, encontra-se o fexinidazol, primeiro tratamento oral para doença do sono e primeiro quimioterápico desenvolvido totalmente pela entidade (DNDI, 2018).

Ademais, o DNDi estabeleceu 350 colaborações em 43 países, incluindo 20 com empresas farmacêuticas e de biotecnologia e mais de 50 com universidades e institutos de pesquisa. Em parceria com eles, o DNDi conduziu 25 estudos clínicos (da fase I à IV) e criou plataformas de pesquisa clínica em países endêmicos (DNDI, 2020). Desde 2013, está em andamento um estudo para o desenvolvimento clínico do emodepside, um medicamento veterinário anti-helmíntico para cães e gatos, como tratamento antiparasitário. Atualmente, está em fase II, em Gana.

A DNDi se beneficia da colaboração do Programa Especial de Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais (TDR) da OMS, que visa a apoiar a luta contra doenças nos países pobres, da comunidade científica internacional, indústrias farmacêuticas e outros organismos. O financiamento vem de diferentes governos, principalmente europeus, Médicos Sem Fronteiras e organizações filantrópicas (INVIVO MAGAZINE, 2015).

Com o DNDi, é possível ter ilustração prática de como a pesquisa e desenvolvimento pode ser conduzida para o interesse público de uma forma que

há desvinculação entre o investimento em P&D e o preço final do produto. Esse fato a maioria das indústrias farmacêuticas ignora, focalizando seus investimentos em mercados mais promissores (SBMT, 2017)



Figura 4. DNDI: Portfolio e P&D. Fonte: DNDI, <https://www.dndial.org/Acesso:>

Em 2015, depois de um período de consulta de 24 meses, junto com os organismos parceiros, especialistas em pesquisa em saúde global, governos e a comunidade científica mundial, a entidade elaborou seu Plano de Negócios 2015-2023 (Figura 5). Até 2023, a DNDi prevê disponibilizar 16 a 18 novos tratamentos contra as DTN com um orçamento total estimado em 650 milhões de euros (Figura 5). Esse novo plano ressalta o engajamento da DNDi em atender às necessidades dos pacientes negligenciados, enquanto permite mais flexibilidade dos seus investimentos, permitindo enriquecer seu portfólio e atender maior número destes pacientes e necessidades urgentes à medida que surgem (DNDi, 2015).



Figura 5. DNDI *business plan* 2015-2023. Fonte: DNDI, <https://www.dndial.org/Acesso>:

4.4 Estratégias de prevenção da OMS

Para prevenir e o controle das DTN a Organização Mundial da Saúde estabelece cinco estratégias, sendo elas a quimioprofilaxia, tratamento intensificado de doenças, controle de vetores, saneamento e higiene da água, controle de zoonoses e capacitação.

4.4.1 Quimioprofilaxia

Para o tratamento e controle das DTN, os organismos sanitários implementaram dois meios de controle quimioterápicos, que dividem as DTN em 2 grupos. De um lado temos a quimioterapia preventiva e controle de transmissão (*preventive chemotherapy and transmission control-PCT em inglês*); e do outro lado, aqueles que envolvem o diagnóstico e o gerenciamento de casos individuais (*innovative and intensified disease management-IDM, em inglês*) (ROSENBERG, UTZINGER, ADDISS, 2016).

O PCT foca nas doenças para as quais existe uma estratégia global e para quais há ferramentas e disponibilidade de medicamentos seguros e eficazes, que viabilizam a implementação de quimioterapia preventiva em larga escala (WHO, 2020). A principal ferramenta para o controle dessas PCT-DTN é

a administração periódica de medicamentos a populações em risco, sem diagnóstico individual prévio (UTZINGER *et al.*, 2012).

Atualmente, as principais DTN incluídas nos protocolos do PCT são a filariose linfática (FL), oncocercose, esquistossomose, helmintíases transmitidas pelo solo, incluindo ascaridíase, ancilostomíase e tricuriase, além de tracoma, as quais tem uma carga epidemiológica elevada na África subsaariana (DEMBÉLÉ *et al.*, 2012). Na ocasião, a OMS estabeleceu um banco de dados de PCT para facilitar a troca de informações dos diferentes programas nacionais envolvidos na luta contra as DTN. Esse banco de dados contém compilações de informações sobre situações epidemiológicas específicas de cada doença, a sobreposição geográfica e a evolução das atividades de controle em todos os países endêmicos (YAJIMA *et al.*, 2012). No entanto, a qualidade dos dados fornecidos pelos programas nacionais é algumas vezes questionável, prejudicando a precisão do banco de dados (WHO, 2019).

Os medicamentos usados nessas quimioterapias preventivas para essas cinco DTN são robustos, seguros, de baixo custo e a maioria deles é doada pelas indústrias farmacêuticas (Tabela II) (WHO, 2017). Estes medicamentos podem ser ministrados às populações-alvo em monoterapia ou em combinação para evitar a morbidade causada por essas DTN ou, em alguns casos, para eliminar as doenças (DEMBÉLÉ *et al.*, 2012).

Por outro lado, o IDM foca naquelas DTN que atualmente não possuem ferramentas de gerenciamento adequados e que permitem uso em larga escala (WHO, 2020- IDM). Ao contrário das PCT-DTN, as IDM-DTN são mais difíceis e caras de gerenciar, pois existem desafios inerentes ao seu diagnóstico, tratamento, acompanhamento e baixo investimento nas terapias. Úlcera de Buruli, doença de Chagas, tripanossomíase humana africana e leishmaniose são algumas das doenças envolvidas nesse programa (WHO, 2020-IDM). Em comparação com as PCT-DTN, as IDM-DTN apresentaram mais dificuldade para chamar a atenção das organizações sanitárias, permitindo aventar a hipótese de que a divisões das DTN em PCT e IDM contribuiu para essa marginalização (ROSENBERG, UTZINGER, ADDISS, 2016).

Para reverter essa situação e aprimorar o controle dessas DTN, a OMS vem incentivando uma combinação de conhecimentos especializados em áreas específicas de doenças com questões transversais como vigilância, capacitação, advocacia e pesquisa (WHO,2020-IDM. O alcance das metas de gerenciamento dessas doenças, fixado para 2020 e reforçadas pela Declaração de Londres de 2012, traria grandes benefícios socioeconômicos aos países endêmicos (LENK *et al.*, 2018).

No ano passado, a Organização Mundial da Saúde introduziu o Projeto Especial Expandido para Eliminação de Doenças Tropicais Negligenciadas, o ESPEN. O ESPEN reúne a comunidade necessária para mobilizar os conhecimentos técnicos necessários, vontade política, recursos técnicos, inovadores, farmacêuticos e financeiros para erradicar as PCT-DTN que afetam a África. Em apenas um ano de existência, já é possível observar os resultados do ESPEN. Por exemplo, 30 milhões de pessoas, envolvendo 15 países, foram alcançadas pelo apoio operacional direto à administração de medicamentos em massa (MDA) e o Togo conseguiu eliminar a filariose linfática do seu território (WHO AFRICA, 2020).

Tabela II. Medicamentos para o controle de DTN doados pela indústria farmacêutica*

Indústria farmacêutica	Medicamento	Doação
Bayer	Nifurtimox	Até 300 000 comprimidos de 120 mg e 20 000 comprimidos de 30 mg por ano durante 2014–2019 para tripanossomíase humana africana; doação feita através da OMS
	Nifurtimox	Até 1 milhão de comprimidos de 120 mg, incluindo formulações pediátricas em comprimidos de 30 mg durante 2012-2017 para o tratamento de segunda linha da doença de Chagas; doação feita através da OMS
	Suramina	Até 10.000 frascos de 1 g por ano até novembro de 2017 para tripanossomíase humana africana; doação feita através da OMS
Eisai	Dietilcarbamazina	Até 2,2 bilhões de comprimidos até 2020 para filariose linfática; doação feita através da OMS
Gilead Sciences	Anfotericina B (AmBisome®)	Até 445 000 frascos durante o período 2012–2016 para leishmaniose visceral no sudeste da Ásia e na África Oriental; doação feita através da OMS
GlaxoSmithKline	Albendazol	Fornecimento ilimitado pelo tempo necessário para a fibrose linfática e até 400 milhões de comprimidos entre 2012 e 2016 para helmintíases transmitidas pelo solo; doação feita através da OMS
Johnson & Johnson	Mebendazol	Até 200 milhões de comprimidos por ano entre 2012 e 2016 para programas de controle de helmintíases transmitidas pelo solo para crianças em idade escolar; doação feita através da OMS
Merck & Co., Inc	Ivermectin	Fornecimento ilimitado pelo tempo que for necessário; doação feita diretamente aos países por filariose linfática e oncocercose
Merck KGaA	Praziquantel	Até 250 milhões de comprimidos por ano por um período ilimitado para esquistossomose; doação feita através da OMS
Novartis	Terapia plurimedicamentosa (rifampicina, clofazimina e dapsona em blister) e cápsulas soltas de clofazimina	Doação ilimitada para a hanseníase e suas complicações. É feita através da OMS
	Triclabendazol	Doação ilimitada para fasciolíase e paragonimíase, e feita através da OMS
Pfizer	Azitromicina	Quantidade ilimitada para tracoma ofuscante até pelo menos 2020
Sanofi	Eflornitina	Quantidade ilimitada até 2020 para tripanossomíase humana africana; doação feita através da OMS
	Melarsoprol	Quantidade ilimitada até 2020 para tripanossomíase humana africana; doação feita através da OMS
	Pentamidina	Quantidade ilimitada até 2020 para tripanossomíase humana africana; doação feita através da OMS

*Fonte: adaptada de WORLD HEALTH ORGANIZATION; **Investing to overcome the global impact of neglected tropical diseases: third WHO report on neglected diseases. 2015**

4.4.2. Prevenção: WASH

As DTN são amplamente evitáveis, mesmo sem uso de medicamentos. Água, saneamento e higiene (WASH) são partes cruciais, mas muitas vezes subestimadas da prevenção e controle de várias dessas doenças (HUTTON; CHASE, 2012).

As DTN afetam principalmente as populações de baixa renda, especialmente entre as populações pobres da África, onde se concentram 40% os doentes (JANNIN, GABRIELLI, 2013). Cerca de um terço da população mundial (2,4 bilhões), a maioria de países endêmicos para DTN, não tem acesso

a saneamento adequado e 663 milhões não têm acesso a melhores fontes de água potável (MISHRA *et al.*, 2017). De acordo com a OMS e a UNICEF, 709 milhões (35%) de pessoas ainda viviam sem serviços de saneamento básico, em 2017, na África Subsaariana (UNICEF; WHO, 2019).

Muitos estudos apontaram que o acesso à água potável e ao saneamento adequado, juntamente com boas práticas de higiene, pode reduzir a transmissão de algumas DTN (STRUNZ *et al.*, 2014). O acesso e a prática de WASH foram associados a probabilidade de 33 a 70% menor de casos de esquistossomose (GRIMES *et al.*, 2014).

As diversas ações elaboradas pela OMS para controle das DTN, planejadas para serem efetivas em 2020, estão tendo impacto esperado, especialmente no controle dos vetores (WHO, 2012). Porém, para impedir a transmissão e reinfeção contínuas, são necessários investimentos em longo prazo em intervenções sustentáveis de WASH. Além disso, é fundamental o desenvolvimento desses países e a implementação de políticas ambientais (SAVAGE, VELLEMAN, WICKEN, 2012).

No entanto, embora uma abordagem possa predominar no controle de uma doença específica ou de um grupo de doenças, as evidências sugerem que os melhores resultados no controle das DTN são obtidos quando as intervenções compreendem a associação de ações como gerenciamento inovador e intensificado de doenças; quimioterapia preventiva; estudos sobre ecologia e gerenciamento de vetores; serviços de saúde pública veterinária além da aplicação de programa local de WASH seguro (MISHRA *et al.*, 2017; WHO, 2015).

4.5 Integrando DTN na saúde e no desenvolvimento global: quarto relatório da OMS sobre doenças tropicais negligenciadas

A OMS publicou, em 2017, seu quarto relatório sobre as DTN, intitulado *Integração de doenças tropicais negligenciadas na saúde e desenvolvimento globais*, salientando que houve um progresso significativo nas últimas décadas (WHO, 2017). Neste relatório, a entidade aborda a questão pela avaliação da mudança no cenário global da saúde nos últimos anos à vista dos progressos

realizados rumo às metas estabelecidas para 2020 estabelecidas (OPAS BRASIL, 2017). Por fim, este considera os possíveis elementos centrais de uma visão estratégica para a integração de DTN na Agenda 2030 dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (WHO, 2017).

Desde a conferência de Londres, em 2012, durante a qual foi assumido o compromisso de atingir as metas estabelecidas para controlar, eliminar e erradicar as DTN nos países em desenvolvimento (Tabela III), muitos avanços foram feitos, permitindo atingir algumas das metas. Esses progressos são o resultado de intervenções ampliadas, compreendidas nas cinco estratégias estabelecidas pela OMS.

Entre os sucessos alcançados, pode-se citar que, somente em 2015, as indústrias farmacêuticas doaram cerca de 2,4 bilhões de comprimidos, fornecendo mais de 1,5 bilhões de tratamentos para prevenir e tratar DTN (Tabela II). Como resultado dessa doação expressiva, obtiveram-se ganhos significativos no alívio dos sintomas e consequências de doenças para as quais ferramentas eficazes são escassas. Reduções importantes foram alcançadas, principalmente no número de novos casos de doença do sono, de leishmaniose visceral no sudeste da Ásia e de úlcera de Buruli (WHO, 2017)

No entanto, como alerta a OMS, permanecem desafios significativos. Embora algumas metas tenham sido alcançadas, os programas de DTN continuam enfrentando problemas devido aos recursos financeiros limitados, à capacidade inadequada, incluindo a de implementar vigilância eficaz, e importantes barreiras ao acesso aos serviços de saúde necessários, que vão da pobreza à estigmatização dos pacientes. (WHO, 2017)

Os desafios para além de 2020 poderiam ser alcançados por meio de duas grandes ações: eliminar a transmissão de DTN e garantir que a prestação de serviços de saúde atenda às necessidades daqueles que vivem com DTN. A probabilidade de se ter sucesso nessas ações depende de uma política de gestão integrativa e de um financiamento importante, que a maioria programas nacionais de controle de DTN ainda não conseguiu atingir em níveis adequados.

Por fim, os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ONU, 2015) na sua meta da saúde estabelecem firmemente na Agenda 2030 o compromisso de

erradicar as DTN e de prover um sistema de saúde universal. Para isso, será importante uma integração das atividades e intervenções nos sistemas de saúde nos países endêmicos, principalmente, o que representa desafio significativo.

Tabela III. Metas estabelecidas pela Conferência de Londres, em 2012

Indicador	Meta
Incidência/prevalência ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Erradicação da dracunculose (2015^b) e da bouba (2020) • Eliminação global da hanseníase (2020), filariose linfática (2020), tracoma (2020), oncocercose (2025) e tripanossomíase humana africana (2020, com incidência zero em 2030) • Eliminação regional da esquistossomose (2020), raiva (2020) e leishmaniose visceral (2020) • Interrupção regional da transmissão intradomiciliar da doença de Chagas (2020) • Redução de 25% no número de casos de dengue (2020, em comparação com 2010)
Mortalidade	<ul style="list-style-type: none"> • Redução de 50% no número de mortes atribuíveis à dengue (2020, em comparação com 2010)
Cobertura ^a	<ul style="list-style-type: none"> • 75% de cobertura com quimioterapia preventiva para infecções por trematodíases de origem alimentar helmintíases transmitida pelo solo (2020) • 70% de todos os casos de úlcera de Buruli detectados e tratados (2020) • Cobertura universal de saúde contra as DTN^c (2030)
<p>a. Atingir as metas de incidência e cobertura deve resultar em uma redução de pelo menos 90% no número de pessoas que necessitam de intervenções contra DTNs entre 2015 e 2030; este é o indicador combinado de DTN que será monitorado sob a meta 3.3 do Objetivo de Desenvolvimento Sustentável.</p> <p>b. O ano alvo para a erradicação da dracunculose não foi atualizado; apenas 22 casos foram notificados em 2015</p> <p>c. Cobertura de serviço de 80% e proteção financeira de 100% das pessoas que necessitam de pelo menos uma das cinco intervenções principais contra as DTN: quimioterapia preventiva; manejo inovador e intensificado de doenças; ecologia e gerenciamento de vetores; saúde pública veterinária: água, saneamento e higiene.</p>	

Fonte: traduzida e adaptada a partir de Fitzpatrick *et al.*, 2017.

4.6 Objetivos do Desenvolvimento Sustentável 2030 na perspectiva das DTN

Tendo como pilares, os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio, a Organização das Nações Unidas instaurou, em setembro 2015, os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) e em vigor em todos os países membros da entidade (*Figura 6*). Os ODS definem 17 temas humanitários e 169 metas, que devem servir como prioridade nas políticas públicas internacionais até 2030 (ONU, 2015)

Essa agenda representa nova maneira coerente de se refletir sobre questões tão diversas, como pobreza em todas as suas formas e dimensões, educação e mudança climática, encontrando uma forma para que todas as nações apresentem crescimento econômico, inclusão social e proteção ambiental até 2030 (NILSSON, GRIGGS, VISBECK 2016). Trata-se de um

enorme desafio, mas que deve ser intensamente procurado pelas nações envolvidas.

As DTN foram formalmente reconhecidas como alvo de ação global em direção aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (WHO, 2017). Desses ODS, as DTN possuem maior relevância para o terceiro objetivo, que diz respeito sobre a meta de saúde. Porém, deve-se considerar que a epidemiologia dessas doenças impacta e é impactada por muitas das outras áreas de desenvolvimento cobertas pela Agenda 2030(WHO, 2017).



Figura 6. Objetivos do Desenvolvimento sustentável (ONU). Fonte: ONU, 2015. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/pos2015/agenda2030/>

O ODS 1 visa à erradicação da pobreza em todas as suas formas, em todos os lugares. Considerando que as DTN acometem principalmente as populações mais pobres do planeta, os programas para erradicar a pobreza podem desempenhar um papel importante na redução do ônus financeiro dos custos com saúde (WHO, 2017).

Com a mesma visão que a anterior, os Objetivos 2 (Fome Zero), 4 (Educação de Qualidade), 6 (Água Limpa e Saneamento), 11 (Cidades e

Comunidades Sustentáveis) e 17 (Parcerias para os Objetivos) possuem conexões óbvias vinculadas às DTN. No âmbito da erradicação das DTN, será necessário o cumprimento da maioria das metas, uma vez que essas doenças, além seu impacto na saúde, contribuem para uma imensa carga social e econômica (WHO, 2020). Portanto, é indispensável a implementação de pautas sobre as atividades e intervenções contra as DTN em mais sistemas de saúde, embasando nos preceitos de cobertura universal de saúde (UHC), que está no centro da agenda de saúde dos ODS, que salienta a necessidade de um sistema universal de saúde para promover a saúde e o bem-estar físico e mental e ampliar a expectativa de vida de todos, para que “ninguém seja deixado para trás”(ONU, 2015).

5 CONCLUSÕES

As DTN são consideradas há muito tempo como doenças das populações marginalizadas, residindo principalmente nos países em desenvolvimento. A falta de interesse das indústrias farmacêuticas, que não veem um mercado promissor, e dos países do primeiro mundo onde essas patologias não são endêmicas continua deixando as populações afetadas, principalmente da África Subsaariana, em sua luta. Embora a OMS e outros organismos internacionais tenham como objetivo a luta contra essas patologias, os efeitos são poucos considerados.

Nas últimas décadas, todavia, com a iniciativa de algumas ONGs como os Médicos Sem Fronteiras, aumentou-se a atenção dada para essas populações e, conseqüentemente, a luta contra essas doenças que os mantêm na precariedade. A partir disso, nasceram as primeiras parcerias laboratórios farmacêuticas, que fornecem medicamentos e vacinas a taxas preferenciais ou na forma de doações para os países afetados por essas doenças.

Vale admitir que esforços consideráveis vêm sendo feitos para combater certas DTN através de iniciativas, como a DNDi, que preenche as lacunas existentes em P&D de medicamentos essenciais para estas doenças. A busca de novos medicamentos e vacinas deve ser capaz de melhorar a vida das populações afetadas por essas patologias infecciosas. Além disso, a OMS com

a colaboração de doadores relevantes, financia várias campanhas sociais na prevenção contra as DTN nos diferentes países afetados. No entanto, essas ações falharam ou ainda são insuficientes para cumprir as perspectivas dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável das Nações Unidas (2015-2030) para o controle, eliminação e erradicação dessas doenças.

O problema das DTN faz parte de um conjunto maior de fatos, como falta de higiene e desnutrição, cuja principal causa parece ser a pobreza. Enquanto a maioria dos países afetados por essas doenças possui recursos naturais, que podem levar ao turismo, por exemplo, como fonte de renda, que permitiria atender às necessidades das populações, a distribuição desigual da riqueza, a corrupção, conflitos armados e a exploração por parte de grandes potenciais mundiais mantêm as pessoas carentes, levando a acreditar que enquanto os problemas sociais estiverem presentes nesses países, como no continente Africano, a crise das DTN perdurará.

É imperativo que esse panorama de DTN mude, pois, embora afetem somente as populações pobres de países tropicais e subtropicais, com o fenômeno da globalização, migrações populacionais e o fenômeno do aquecimento global, essas enfermidades podem se tornar cada vez mais presentes nos países desenvolvidos. A atual crise sanitária de covid-19 é uma ilustração clara desse cenário.

Em nossa opinião, se tivessem sido adotados os 8 Objetivos de Desenvolvimento do Milênio, em 2000, pela Estados membros da ONU, as DTN já poderiam ser erradicadas ou, pelo menos, deveriam ter mobilização maior por parte da sociedade, considerando seu impacto sobre mais de um quarto da população mundial. No entanto, os programas de DTN continuam lutando com recursos devido ao desinteresse global. Além disso, nenhuma vida vale mais que a outra ao ponto de existir "paciente negligenciado" e ninguém deve ser deixado para trás na corrida para o desenvolvimento.

6 REFERÊNCIAS

ADDISU, A. et al. Neglected tropical diseases and the sustainable development goals: an urgent call for Action from the front Line. **BMJ Global Health**, v. 4, n. 2, e001334corr1, 2019.

ADENOWO, A. F. et al. Impact of Human Schistosomiasis in sub-Saharan Africa. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 19, n. 2, p. 196-205, 2015.

AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY. **What Is Trachoma?** Disponível em: <https://is.gd/BDVAEC>. Acesso em: 22 jun. 2020.

ANDREWS, K. T.; FISHER, G.; SKINNER-ADAMS, A. T. S. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **The Lancet**, v. 381, n. 9867, p. 628, 2013.

ANDREWS, K.T.; FISHER, G.; SKINNER-ADAMS, T. S. Drug repurposing and human parasitic protozoan diseases. **International Journal for Parasitology**, v. 4, n. 2, p. 95-111, 2014.

BECHTLE, M.; CHEN, S.; EFFERTH., T. Neglected diseases caused by bacterial infections. **Current Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 1, p. 42-60, 2010.

BOURRÉE, P. Antihelminthiques et trichocéphale. **Médecine et Santé Tropicales**, v. 24, n. 4, p. 366, 2014.

BOURZAC, K. Infectious disease: beating the big three. **Nature**, v. 507, n. 7490, p. 4-7, 2014.

BOUTEILLE, B. Épidémiologie de la cysticerose et de la neurocysticerose. **Médecine et Santé Tropicales**, v. 24, n. 4, p. 367-374, 2014.

BRUN, R. et al. Development of novel drugs for human African trypanosomiasis. **Future Microbiology**, v. 6, n. 6, p. 677-691, 2011.

CANO, J. et al. The global distribution and transmission limits of lymphatic filariasis: past and present. **Parasites & Vectors**, v. 7, n. 1, art. 466, 2014.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Schistosomiasis**. Disponível em: <https://is.gd/qNLYxb>. Acesso em: 21 junho, 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION; **Treatment of Malaria: Guidelines for Clinicians (United States)**. Disponível em: <https://is.gd/sZltk3>. Acesso em: 22 maio, 2020.

CHATELIN, E; LOSET, J. R.; Drug discovery and development for neglected diseases: the DNDi model. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 2, n. 5, p. 175-181, 2011

CRUMP, A; MOREL, C. M.; OMURA, S. The onchocerciasis chronicle: From the Beginning to the End?. **Trends in Parasitology**, v. 28, n. 7, p. 280-288, 2012.

DEMBÉLÉ, M. *et al.*; Implementing Preventive Chemotherapy through an Integrated National Neglected Tropical Disease Control Program in Mali. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 3, p. 1574, 2012.

EL PAIS; **A bomba demográfica africana**. Disponível em: <https://is.gd/WR2B5N>. Acesso em: 15 de junho, 2020.

FEREDE, A. T. *et al.* Prevalence and determinants of active trachoma among preschool-aged children in Dembia District, Northwest Ethiopia. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 6, p. 128-135, 2017.

FIOCRUZ. **Malária: sintomas, transmissão e prevenção**. Disponível em: <https://is.gd/SkBhKG>. Acesso em: 6 de abril, 2020.

FITZPATRICK, C. *et al.* **An investment case for ending neglected tropical diseases**; *In*: Holmes KK, *et al.*, editors. Major Infectious Diseases. 3. ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2017. p. 411-432.

FOUNDATION FOR NEGLECTED DISEASE RESEARCH. **NEGLECTED TROPICAL DISEASES**. Disponível em: <https://fndr.in/diseases.html>. Acesso em: 21 de junho, 2020.

GLAXOSMITHKLINE. US FDA approves Krintafel (tafenoquine) for the radical cure of *P. vivax* malaria 2018: London. Disponível em: <https://is.gd/IICVxW>. Acesso em: 8 de nov. 2019.

GORDON, S. *et al.* Lymphatic Filariasis: A Method to Identify Subclinical Lower Limb Change in PNG Adolescents. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 7, p. e1242, 2011.

GRAY, D. J. *et al.* Diagnosis and management of schistosomiasis. **BMJ**, v. 342, p. d2651, 2011.

GRIMES, J. E. et al. The relationship between water, sanitation and schistosomiasis: a systematic review and meta-analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 12, p. e3296, 2014.

HAELIO. NTDs require more recognition, resources to be controlled. **Infectious Disease News**, nov. 2013, disponível em: <https://is.gd/WnQqJZ>. Acesso em 20 jun. 2020

HERRICKS, J. R. et al. The global burden of disease study 2013. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 8, p. e5424, 2017.

HOPKINS, A. D. Neglected tropical diseases in Africa: a new paradigm. **International Health**, v. 8, n. 1, p. 28-33, 2016.

HOTEZ, P. J. et al. Eliminating the neglected tropical diseases: translational science and new technologies. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 3, p. 3895, 2016.

HOTEZ, P. J.; KAMATH, A. Neglected tropical diseases in sub-saharan Africa: review of their prevalence, distribution, and disease burden. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, n. 8, p. e412, 2009.

HOUWELING, T. A. J. et al. Socioeconomic inequalities in neglected tropical diseases: a systematic review. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 5, p. e4546, 2016.

HUMPHRIES, D. et al. Epidemiology of hookworm infection in Kintampo north municipality, Ghana: patterns of malaria coinfection, anemia, and albendazole treatment failure. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 84, n. 5, p. 792-800, 2011.

HUTTON, G.; CHASE, C. Water supply, sanitation, and hygiene. *In*: MOCK, C.N. et al. (Eds.) **Disease Control Priorities: Injury prevention and environmental health**, 3 ed., v.7, Washington: World Bank Group. 2017. p. 171-198.

IN VIVO MAGAZINE. **Interview de Bernard Pécoul, Executive Director, DNDi**. Disponível em: <https://is.gd/RpWH7f>. Acesso em: 6 abr. 2020.

JANNIN, J.; GABRIELLI, A. F. Neurological aspects of neglected tropical diseases: an unrecognized burden. *In*: GARCIA, H.H. et al. (Eds) **Handbook of Clinical Neurology**, Amsterdam: Elsevier, v. 114, n. 3, p. 3-8, 2013.

JOHNSTON, E. Anna; TEAGUE, Jordan; GRAHAM, A. J. P.; Challenges and opportunities associated with neglected tropical disease and water, sanitation

and hygiene intersectoral integration programs. **BMC Public Health**, v. 15, n. 1, p. 1-14, 2015.

JOSHI, P. L. Epidemiology of lymphatic filariasis. *In*: TYAGI, B.K. (Ed.) **Lymphatic Filariasis: Epidemiology, Treatment and Prevention - The Indian Perspective**. 1. ed. Singapore: Springer, 2018. p. 1-14.

KAMGA et al. Audit of the community-directed treatment with ivermectin (CDTI) for onchocerciasis and factors associated with adherence in three regions of Cameroon. **Parasites & Vectors**, v. 11, art. 356, 2018.

KAPPAGODA, Shanthi; IOANNIDIS, J. P. A.; Neglected tropical diseases: survey and geometry of randomised evidence. **BMJ**, v. 345, n. 2, p. d6512, 2012.

KARL, S. *et al.*; Challenges for diagnosis of malaria and neglected tropical diseases in elimination settings. **BioMed Research International**, v. 2015, n. 2015, p. 270756, 2015.

KAZURA, J. W. Tissue nematodes (trichinellosis, dracunculiasis, filariasis, loiasis, and onchocerciasis). *In*: BENNET, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. (Eds.) **Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases**. 8. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 3208-3226.

KING, C. H. Parasites and poverty: the case of schistosomiasis. **Acta Tropica**, v. 113, n. 2, p. 95-104, 2010.

KUNTE, R; KUNWAR, R. WHO Guidelines for the treatment of malaria. **Medical Journal Armed Forces India**, v. 67, n. 4, p. 376, 2011.

LENK, E. J. et al. Socioeconomic benefit to individuals of achieving 2020 targets for four neglected tropical diseases controlled/eliminated by innovative and intensified disease management: Human African trypanosomiasis, leprosy, visceral leishmaniasis, Chagas disease. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 3, p. e6250, 2018.

LOBATO, L. et al., Development of cognitive abilities of children infected with helminths through health education. **Revista Sociedade Brasileira Medicina Tropical**, v. 45, n. 4, p. 514-519, 2012. Disponível em: <https://is.gd/2aHeT6>. acesso em 25 de junho, 2020

LUSTIGMAN, S. et al. A research agenda for helminth diseases of humans: the problem of helminthiasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 4, p. e1582, 2012.

MANDAL, Ananya. Malaria Treatment. **News Medical Life Sciences**, 27 de fev. 2019. Disponível em: <https://is.gd/sJJUIU>. Acesso em: 20 de jun. 2020

MALVY, D; CHAPPUIS, F. Sleeping Sickness. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 17, n. 7, p. 986-995, 2011.

MATHEW, C. G. et al. The health and economic burdens of lymphatic filariasis prior to mass drug administration programs. **Clinical Infectious Diseases**, v. 70, n. 12, p. 2561-2567, 2020.

MCMANUS, D.P. et al. Schistosomiasis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 13, p. 1-19, 2018.

MÉDICOS SEM FRONTEIRAS; **Malária**. Disponível em: <https://www.msf.org.br/o-que-fazemos/atividades-medicas/malaria>. Acesso em: 9 de junho, 2020.

MISHRA, S. R. et al. Sanitation for all: the global opportunity to increase transgenerational health gains and better understand the link between NCDs and NTDs, a scoping review. **Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines**, v. 3, n. 1, p. 1-7, 2017.

MITRA, A. K.; MAWSON, A. R. Neglected tropical diseases: epidemiology and global burden. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 2, n. 3, p. 36-50, 2017.

NILSSON, Måns; GRIGGS, Dave; VISBECK, Martin. Map the interactions between Sustainable Development Goals. **Nature**, v. 534, p. 320-322, 2016.

OLIVEIRA, P. et al. Evaluation of diagnostic tests for *Wuchereria bancrofti* infection in Brazilian schoolchildren. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 47, n. 3, p. 359-366, 2014. Disponível em: <https://is.gd/umsckD>. Acesso em: 19 de junho, 2020.

ONU. **Objetivo 3. Assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todas e todos, em todas as idades**. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/pos2015/ods3/>. Acesso em: 10 jun. 2020.

ONU. **Transformando Nosso Mundo: A Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável**. Disponível em: <https://is.gd/su9ZQd>. Acesso em: 10 jun. 2020.

OPAS BRASIL. **Brasil inicia inquérito para validar eliminação do tracoma, conforme metodologia da OPAS/OMS**. Disponível em: <https://is.gd/5YK1Py>. Acesso em: 10 de junho, 2020.

OSAKUNOR, D. N. M; SENGEH, D. M.; MUTAPIM, F. Coinfections and comorbidities in African health systems. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 9, p. e6711, 2018.

OTABIL, K. B.; TENKORANG, S. B. Filarial hydrocele: a neglected condition of a neglected tropical disease. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 9, n. 5, p. 456-462, 2015.

PEDRIQUE, B. et al. The drug and vaccine landscape for neglected diseases (2000–11): a systematic assessment. **The Lancet Global Health**, v. 1, n. 6, p. 371-379, 2013.

QUANSAH, E.; SARPONG, E.; KARIKARI, T.K. Disregard of neurological impairments associated with neglected tropical diseases in Africa. **eNeurologicalSci**, v. 3, p. 11-14, 2016.

RAPPUOLI, R.; ADEREM, A. A 2020 vision for vaccines against HIV, tuberculosis and malaria. **Nature**, v. 473, n. 7348, p. 463-469, 2011.

REBOLLO, M. P.; BOCKARIE, M. J. Toward the elimination of lymphatic filariasis by 2020: treatment update and impact assessment for the endgame. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 11, n. 7, p. 723-731, 2013.

ROSENBERG, M.; UTZINGER, J.; ADDISS, D.G.; Preventive chemotherapy versus innovative and intensified disease management in neglected tropical diseases: a distinction whose shelf life has expired. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 10, p. e4521, 2016.

SAKARI, S. S. W; MBUGUA, A. K.; MKOJI, G. M. Prevalence of soil-transmitted helminthiases and schistosomiasis in preschool age children in Mwea Division, Kirinyaga South District, Kirinyaga county, and their potential effect on physical growth. **Journal of Tropical Medicine**, v. 2017, n. 1, p. 1-12, 2017.

SATPATHY, G.; BEHERA, H. S.; AHMED, N. H. Chlamydial eye infections: Current perspectives. **Indian journal of ophthalmology**, v. 65, n. 2, p. 97-102, 2017

SAVAGE, G.; VELLEMAN, Y.; WICKEN, J. WASH: The silent weapon against NTDs: Working together to achieve prevention, control and elimination. **Neglected tropical disease NGDO Network**, 2012.

SCIENCES AU SUD. **Interview de Bernard Pécoul, directeur exécutif du DNDi**. Disponível em: <https://is.gd/loiSD1>. Acesso em: 1 de junho, 2020.

SHAW, A. et al. The burden of human african trypanosomiasis. *In*: PREDDY, V.R.; WATSON, R. (Eds.) **Handbook of disease burdens and quality of life measures**. 1. ed. New York: Springer, 2010. p. 1433-1442.

SHENOY, R. K; BOCKARIE, M. J. Lymphatic filariasis in children: Clinical features, infection burdens and future prospects for elimination. **Parasitology**, v. 138, n. 12, p. 1559-1568, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDECINA TROPICAL. DNDi se dedica à pesquisa e desenvolvimento para doenças negligenciadas. Disponível em: <https://is.gd/QXfdmP>. Acesso em: 16 de junho, 2020.

SPEAK UP AFRICA. **Accelerating the control and elimination of neglected tropical diseases In Africa**. Disponível em: <https://is.gd/JvxHm5>. Acesso em: 22 de junho, 2020.

SPEICH, B. et al. Oxantel pamoate–albendazole for *Trichuris trichiura* Infection. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 7, p. 610-620, 2014.

STANDLEY, C. et al. Organization of oversight for integrated control of neglected tropical diseases within Ministries of Health. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 11, p. 1-14, 2018.

STRUNZ, E. C. et al. Water, sanitation, hygiene, and soil-transmitted helminth infection: a systematic review and meta-analysis. **PLoS Medicine**, v. 11, n. 3, p. e1001620, 2014.

TAYLOR, R. H. et al. Trachoma. **The Lancet**, v. 384, n. 9960, p. 2142-2152, 2014.

TCHOUNKEU, Y. F. L. et al. Changes in stigma and discrimination of onchocerciasis in Africa. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 106, n. 6, p. 340-347, 2012.

THE LANCET GLOBAL HEALTH. Taking the neglected out of neglected tropical diseases. **The Lancet Global Health**, v. 8, n. 2, p. e152, 2020.

UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND (UNICEF); WORLD HEALTH ORGANIZATION; **Progress on household drinking water, sanitation and hygiene 2000-2017: Special focus on inequalities**. 1. ed. New York: World Health Organization, 2019. p. 1-138.

UTZINGER, J. et al. Neglected tropical diseases: diagnosis, clinical management, treatment and control. **Swiss Medical Weekly**, v. 142, n. 1, p. 13727, 2012.

WENDT, G. R; COLLINS, J. J. Schistosomiasis as a disease of stem cells. **Current Opinion in Genetics & Development**, v. 40, n. 1, p. 95-102, 2016.

WENG, H-bo; CHEN, H-xia; WANG, M-wei. Innovation in neglected tropical disease drug discovery and development. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 7, n. 1, p. 67-76, 2018.

WINKLER, A. S. Neurocysticercosis in sub-Saharan Africa: a review of prevalence, clinical characteristics, diagnosis, and management. **Pathogens and Global Health**, v. 106, n. 5, p. 261-274, 2012.

WIRSIY, F. S.; AKO-ARREY, D. E.; NJUKENG, P.A. Neglected tropical diseases in the central african region: a review of their mass treatment coverage. **Journal of Environmental Science and Public Health**, v. 3, n. 3, p. 275-288, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION AFRICA. **A child dies every minute from malaria in Africa**. Disponível em: <https://is.gd/rLoKRH>. Acesso em: 2 de junho, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; **Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: A road map for neglected tropical diseases 2021–2030**. Geneva, World Health Organization, 2015. p. 1-6

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Fact Sheet Soil-transmitted helminth infections**. Disponível em: <https://is.gd/F9XPeF>. Acesso em: 4 de maio, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global programme to eliminate lymphatic filariasis: progress report for 2012**: Weekly epidemiological record. 88. ed. Geneva: Dr F. Rio/Lymphatic filariasis, 2013. p. 389-400.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the treatment of malaria**. 3. ed. Geneva: World Health Organization, 2015. p. 1-376.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; **Integrating neglected tropical diseases in global health and development**: Fourth WHO report on neglected tropical diseases. Geneva, World Health Organization, 2017. p. vi-267

WORLD HEALTH ORGANIZATION; **Investing to overcome the global impact of neglected tropical diseases: third WHO report on neglected diseases**.

2015. World Health Organization. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/152781>. Acesso em: 5 de maio, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; **NTD and SDG.** Disponível em: https://www.who.int/neglected_diseases/global-partners-meeting/NTD-and-SDG/en/. Acesso em: 14 jun. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; **Schistosomiasis.** Disponível em: <https://is.gd/t5m8c3>. Acesso em: 14 de junho, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases:** Second WHO report on neglected tropical diseases. 2. ed. Geneva: World Health Organization, 2013. p. 1-140

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Trachoma.** Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/trachoma>. Acesso em: 14 jun. 2020.

YAJIMA, A. et al. Preventive chemotherapy and Transmission control (PCT) databank: a tool for planning, implementation and monitoring of integrated preventive chemotherapy for control of neglected tropical diseases. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 106, n. 4, p. 215-222, 2012.

YAYA, S. *et al.* Knowledge of prevention, cause, symptom and practices of malaria among women in Burkina Faso. **PLOS ONE**, v. 12, n. 7, p. e180508, 2017.

ZELLER, H.; BORTEL, WIM, V.; SUDRE, B.; Chikungunya: its history in Africa and Asia and its spread to New Regions in 2013–2014. **Journal of Infectious Diseases**, v. 214, n. 5, p. 436-440, 2016.

8 ANEXOS



26/06/2020

Data e assinatura do aluno(a)

Data e assinatura do orientador(a)