

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE ECONOMIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM POLÍTICAS PÚBLICAS, ESTRATÉGIAS E
DESENVOLVIMENTO

ALICE RAYOL RAMOS SANDES

ANÁLISE DE PATENTES E DE PUBLICAÇÕES EM TUBERCULOSE: subsídios à
política nacional de ciência, tecnologia e inovação em saúde no Brasil

RIO DE JANEIRO

2021

ALICE RAYOL RAMOS SANDES

ANÁLISE DE PATENTES E DE PUBLICAÇÕES EM TUBERCULOSE: subsídios à
política nacional de ciência, tecnologia e inovação em saúde no Brasil

Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento (PPED), do Instituto de Economia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento.

Orientadora: Cláudia Inês Chamas

RIO DE JANEIRO

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

S216 Sandes, Alice Rayol Ramos.

Análises de patentes e de publicações em tuberculose: subsídios à política nacional de ciência, tecnologia e inovação em saúde no Brasil / Alice Rayol Ramos Sandes. – 2021. 230 f.; 31 cm.

Orientadora: Cláudia Inês Chamas.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Economia, Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento, 2021.

Bibliografia: f. 145 – 156.

1. Patentes. 2. Inovação. 3. Tuberculose. I. Chamas, Cláudia Inês, orient. I. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Instituto de Economia. II. Título.

CDD 346.0486

ALICE RAYOL RAMOS SANDES

ANÁLISE DE PATENTES E DE PUBLICAÇÕES EM TUBERCULOSE: subsídios à
política nacional de ciência, tecnologia e inovação em saúde no Brasil

Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento (PPED), do Instituto de Economia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento.

Aprovada em 19 de julho de 2021 por:

Prof.^a Dr.^a Cláudia Inês Chamas, CDTS/Fiocruz (Orientadora)

Prof.^a Dr.^a Daniela Uziel – CCS/UFRJ (Membro Externo Titular)

Prof. Dr. Alexandre Guimarães Vasconcellos – INPI (Membro Externo Titular)

Prof. Dr. Carlos Medicis Morel – CDTS/Fiocruz (Membro Interno Titular)

Prof.^a Dr.^a Ana Célia Castro – IE/UFRJ (Membro Interno Titular)

*Dedico este trabalho aos meus filhos Agnes,
Bernardo e Davi por fazerem tudo valer a pena.*

AGRADECIMENTOS

À Professora Claudia Inês Chamas por me guiar no caminho do saber, e por sua inestimável contribuição na elaboração do presente trabalho de pesquisa.

Aos meus filhos Agnes, Bernardo e Davi, por terem doado seu tempo comigo ao longo desses anos para que eu pudesse concluir meus créditos e elaborar a tese.

Ao meu esposo Walter pelo companheirismo, dedicação e inspiração para elaboração do trabalho, e por ter cuidado de nosso lar e de nossa família durante minha ausência.

À minha avó Alice, *in memoriam*, por ter demonstrado a importância do saber e por me ensinar que o conhecimento é a única real herança do ser humano.

À minha mãe Theodolinda, *in memoriam*, por ter me incentivado a entrar no processo de doutorado, e por ter me ajudado até o fim.

À Daniela Uziel pelas horas de discussão dos resultados, pelo companheirismo e colaboração na preparação desse estudo, e pelos acalorados debates sobre ciência.

À professora Bartira Rossi Bergmann e ao Dr. Eduardo Torres dos Santos por terem me iniciado no campo da pesquisa, na época do mestrado, e por terem me encorajado a iniciar essa jornada.

A todos os mestres do PPED, particularmente, aos professores Ana Célia Castro, José Vitor Bomtempo, Ronaldo Fiani, Carlos Medicis Morel, Julia Paranhos, Paulo Tigre e Ana Cristina Reif pela inspiração, e por terem guiado essa farmacêutica nos campos da economia e das políticas públicas.

Ao corpo da secretaria da pós-graduação do PPED, em especial, Fabio, Beth e Guilherme por todas as orientações formais ao longo desses anos para que o curso fosse finalizado com sucesso.

RESUMO

Sandes, A. R. R. **Análise de patentes e de publicações em tuberculose: subsídios à política nacional de ciência e tecnologia e inovação em saúde no Brasil**. Tese de Doutorado em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento (PPED), área de concentração: Inovação, Propriedade Intelectual e Desenvolvimento (IPID). Instituto de Economia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Rio de Janeiro, 2021

Existe uma constante necessidade por monitoramentos tecnológicos em áreas definidas como prioritárias para a saúde no país. Tais levantamentos podem identificar a presença ou ausência de esforços inovativos e de pesquisa em um determinado campo, e, em última instância subsidiar a tomada de decisão quanto à necessidade de se criar políticas específicas para fomentar e direcionar, de forma mais assertiva e orientada, a pesquisa em uma certa área prioritária.

A tuberculose (TB) é uma infecção causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ou bacilo de Koch), uma bactéria patogênica da família Mycobacteriaceae. Devido às suas características únicas de potencial desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos mais fortes, o *M. tuberculosis* representa uma grande ameaça à saúde pública mundial e impõe aos pesquisadores e cientistas desafios para o combate dessa doença letal. Estima-se que 1,7 bilhão de pessoas, 23% da população mundial, têm infecção por tuberculose latente, e, portanto, estão em risco de desenvolver a doença ativa durante suas vidas. Em 2018, foram registrados 4.490 óbitos pela doença no Brasil, o que significa que, a cada 100 mil cidadãos brasileiros, mais de dois morreram por TB. Por ser esta uma área prioritária para a saúde pública no país, ela foi escolhida como modelo do presente estudo.

O trabalho considerou duas hipóteses: (i) existe no Brasil uma estrutura de pesquisa científica bem estabelecida em tuberculose, mas que, apesar disso, o resultado da pesquisa científica não se traduz em um esforço inovativo por parte dos pesquisadores que compõem os principais grupos de pesquisa nessa área no país; (ii) não há interação bem estabelecida entre os setores público e privado nesse esforço inovativo, o que poderia impedir, em última análise, que as inovações sejam distribuídas, tornadas acessíveis e serem adotadas pelo sistema de saúde.

Para testar tais hipóteses foi realizado um levantamento de artigos científicos e pedidos de patente depositados relativos à tuberculose entre os anos de 2011 e 2018. Identificaram-se 1657 artigos, permitindo verificar a existência de um esforço de pesquisa contínuo, e, de certa forma ligeiramente crescente ao longo dos anos. A partir de uma triagem adicional, obteve-

se uma amostra de 233 artigos, dos quais 203 trabalhos eram relacionados a fármacos, 15 a vacinas e 15 a diagnóstico.

Em relação ao levantamento patentário, houve depósito de 25 pedidos de patente por requerentes brasileiros em tuberculose, uma média de 3,12 por ano. No entanto, ao contrário das publicações científicas, foi verificada uma ligeira tendência de queda no patenteamento em tuberculose no Brasil durante o período pesquisado.

O cruzamento de dados de autores de artigos da amostra triada e de inventores de pedidos de patente revelou que dos autores que publicaram artigos na área de fármacos, 3,60% depositaram pedidos de patente; na área de vacinas 8,98% depositaram pedidos de patente; e dos autores que publicaram na área de diagnóstico 13,26% depositaram pedidos de patente.

Há baixa participação de empresas privadas tanto na publicação de artigos científicos quanto em depósitos de pedidos de patente, o que parece confirmar o desinteresse desses entes em inovar na área de tuberculose no Brasil.

Desse modo, configura-se um aparente hiato entre a pesquisa científica e a inovação em tuberculose no Brasil, o que poderia significar que os produtos inovadores para a saúde, tão necessários ao tratamento, prevenção e diagnóstico da tuberculose, podem não chegar ao sistema de saúde com a urgência necessária para mitigar a doença no país.

Palavras chave: Tuberculose; Inovação; Patentes

ABSTRACT

Sandes, A. R. R. **Analysis of Patents and Publications in Tuberculosis: subsidies to the National Policy of Science, Technology and Innovation in Brazil.** Doctoral Thesis in Public Policies, Strategy and Development (PPED, acronym in Portuguese), Research Cluster: Innovation, Intellectual Property and Development. Instituto de Economia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Rio de Janeiro, 2021

There is a constant need for technological monitoring in priority areas for health in the country. Such surveys can identify the presence or absence of innovative and research efforts in a given field, and ultimately support decision-making regarding the need to create specific policies to foster and guide, in a more assertive and oriented manner, research in a certain priority area.

Tuberculosis (TB) is an infection caused by *Mycobacterium tuberculosis* (or Koch bacillus), a pathogenic bacterium belonging to the Mycobacteriaceae family. Due to its unique characteristics of potential development of resistance to the strongest antimicrobials, *M. tuberculosis* represents a major threat to global public health and poses challenges to researchers and scientists to fight against this lethal disease. It is estimated that 1.7 billion people, 23% of the world's population, have latent tuberculosis infection, and are therefore at risk of developing the active disease during their lives. In 2018, 4,490 deaths caused by the disease were recorded in Brazil, which means that, for every 100,000 Brazilian citizens, more than two died from TB. Since this is a priority area for public health in the country, it was chosen as the model of the present study.

Two hypothesis have been considered in the present work: (i) there is in Brazil a well-established scientific research structure in tuberculosis, but, in spite of this, the result of scientific research does not result in an innovative effort by the researchers who belong to the main research groups in this area in the country; (ii) there would be no well-established interaction between the public and private sectors in this innovative effort, which could ultimately prevent innovations from being delivered and made accessible and adopted by the health system, was also investigated.

To test these hypotheses, a survey of scientific papers and patent applications filed for tuberculosis between 2011 and 2018 was carried out. A sample of scientific 1,657 papers was identified, allowing to verify the existence of a continuous and slightly increasing research effort over the years. By means of an additional screening a sample of 233 papers was then obtained, of which 203 studies were related to drugs, 15 to vaccines and 15 to diagnosis.

Regarding the patent survey, there has been 25 patent applications for tuberculosis filed by Brazilian applicants, representing an average of 3.12 per year. However, unlike scientific publications, there was a slight decrease in the number of tuberculosis-related patents filed in Brazil during the surveyed period.

The crossing of data of authors of papers from the sample taken and inventors of patent applications revealed that, of the authors who published articles in the area of drugs, 3.60% filed patent applications; in the area of vaccines, 8.98% filed patent applications; and of the authors who published articles in the diagnostic area, 13.26% filed patent applications.

There is a low participation of private companies in the collaboration of publications of scientific articles and no participation in patent application filings, which seems to confirm the lack of interest of these entities in producing innovations in the area of tuberculosis in Brazil.

Thus, an apparent gap is configured between scientific research and innovation in tuberculosis in Brazil, which could mean that innovative health products, so necessary for the treatment, prevention and diagnosis of tuberculosis, may not reach the health system with the necessary urgency to mitigate the disease in the country.

Keywords: Tuberculosis; Innovation; Patents.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Número de publicações inseridas na base Web of Science por país entre os anos de 2011 e 2016. Adaptado de CROSS; THONSON; SINCLAIR, 2017.....	22
Figura 2 - Representação do Sistema Nacional de Inovação. Adaptado de MAZZUCATO e PENNA (2016)	28
Figura 3 - Esquema representativo do Sistema de Inovação em Saúde. Adaptado de MOREL, 2005a	31
Figura 4 - Dos desafios a missão e projetos. Adaptado de MAZUCATTO & WILLETS, 2019	42
Figura 5 - Níveis de maturidade tecnológica de acordo com o sistema de TLR para avaliação do risco tecnológico. Adaptado de Rauen, 2019	51
Figura 6 - Representação estilizada dos custos dispendidos com cada uma das fases do desenvolvimento de novos fármacos. Adaptado de SCHERER, 2010.	58
Figura 7 - Número de novos fármacos registrados (gráfico da esquerda) versus valor investido por empresa farmacêutica baseada nos EUA, em USD bilhões (gráfico da direita). Adaptado de Cockburn <i>et al.</i> (2006).....	59
Figura 8 - Número de novos fármacos antibacterianos e requerimentos de investigação para novos fármacos antibacterianos apresentados ao FDA no período de 1980-2019. Adaptado de DHEMAN, et al., 2020	61
Figura 9 - Número de fármacos antibacterianos em desenvolvimento nos EUA de acordo com o porte da empresa entre os anos de 1980 e 2018. Adaptado de DHEMAN, <i>et al.</i> , 2020.....	62
Figura 10 - Eixos temáticos da Agenda de Prioridades de Pesquisa do Ministério da Saúde. Adaptado de BRASIL (2018).....	71
Figura 11 - Interação entre os setores envolvidos no Complexo Industrial da Saúde. Adaptado de Gadelha, 2002.	73
Figura 12 - Evolução do Déficit da Balança Comercial da Saúde. Adaptado de Gadelha e Temporão, 2018.....	75
Figura 13 - Coeficiente de Incidência de tuberculose no Brasil entre os anos de 2010 e 2019. (Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).....	83
Figura 14 - Esquema ilustrativo da metodologia aplicada para triagem dos dados obtidos a partir da busca por artigos científicos relacionados à pesquisa com potencial inovativo para tuberculose. Produção própria da autora.	92
Figura 15 - Número de Artigos publicados em Tuberculose, por Instituições brasileiras entre os anos de 2011 e 2018.....	105
Figura 16 – Subcategorização dos artigos relacionados a fármacos	107
Figura 17 - Número de publicações por Instituição de artigos em tuberculose na área de fármacos.....	107
Figura 18 - Número de publicações por Autor de Artigos em Tuberculose: (A) Fármacos, (B) Vacinas, (C) Diagnóstico.....	110
Figura 19 Número de Publicações de Artigos por Ano em cada uma das Áreas. 4a: Fármacos. 4b: Vacinas . 4c: diagnóstico.....	111
Figura 20 - Países que cooperam com o Brasil em publicações sobre Tuberculose	112

Figura 21 – Número de Pedidos de Patente depositados por Requerentes brasileiros entre os anos de 2011 e 2018	114
Figura 22 – Classificação dos pedidos de patente depositados no Brasil entre os anos de 2011 e 2018 quanto à área de aplicação	115
Figura 23 - Requerentes de Pedidos de Patente Depositados no Brasil para tuberculose no Período de 2011-2018.....	116
Figura 24 – Cruzamento dos dados entre autores que publicaram artigos e depositaram pedidos de patente entre os anos de 2011 e 2018.	118
Figura 25 - Coeficiente de incidência de tuberculose (por 100 mil hab.) no ano de 2019 (Adaptado de Ministério da Saúde, 2020)	129

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Requerentes de patentes para os quais foram enviados formulários sobre patentes de sua titularidade.....	103
Tabela 2 - Número de publicações por Instituição de artigos em tuberculose na área de vacinas	108
Tabela 3 - Número de publicações por Instituição de artigos em tuberculose na área de diagnóstico.....	108
Tabela 4 - Empresas privadas parceiras na elaboração de Estudos em Tuberculose	113
Tabela 5 – Inventores que depositaram mais do que dois pedidos de patente brasileiros entre os anos de 2011 e 2018. Legenda área de publicação: (1) Fármacos; (2) Vacinas; (3) Diagnóstico.....	117
Tabela 6 – Lista de Estudos clínicos em tuberculose pulmonar na base de dados do <i>National Institute of Health</i> (NIH) dos Estados Unidos da América	132
Tabela 7 – Medicamentos tuberculostáticos com registro ativo na ANVISA, consulta realizada em 11/11/2020, na base de dados acessível por meio da página https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/	134

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Características dos antigos e novos projetos orientados por missão. Adaptado de MAZZUCATO, 2017	40
Quadro 2 - Passos práticos para execução dos projetos orientados por missão	44
Quadro 3 - TRLs para soluções de contramedidas médicas (fármacos e biológicos) – Segundo o Departamento de Saúde dos Estados Unidos	52
Quadro 4 - Códigos CIP relacionados à tuberculose	94
Quadro 5 - Descrição do status da patente no INPI.....	95
Quadro 6 - Preenchimento do módulo de pesquisa avançada do Orbit para busca.....	96

LISTA DE SIGLAS

ANPPS	Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde
APPMS	Agenda de Prioridades de Pesquisa em Saúde do Ministério da Saúde
BNDES	Banco Nacional de Desenvolvimento
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEIS	Complexo Econômico-Industrial da Saúde
CGEE	Centro de Gestão de Estudos Estratégicos
CNCTS	Conferência Nacional de Ciência e Tecnologia em Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
Decit	Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde
EMHO	Equipamentos e Materiais Médicos, Hospitalares e Odontológicos
ETECs	Encomendas Tecnológicas
FINEP	Financiadora de Estudos e Projetos
GATT	Acordo Geral de Tarifas e Comércio (<i>General Agreement on Tariffs and Trade</i>)
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Vírus da Imunodeficiência Humana)
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
INCT	Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia
INCT-TB	Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Tuberculose
IPEA	Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NIT	Núcleo de Inovação Tecnológica
MDR-TB	Tuberculose resistente a múltiplas drogas
OMPI	Organização Mundial da Propriedade Intelectual
OMS	Organização Mundial da Saúde

ONG	Organização Não-Governamental
PCT	<i>Patent Cooperation Treaty</i> (Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes)
PDP	Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo
P&D	Pesquisa & Desenvolvimento
PI	Propriedade Intelectual
PNCTIS	Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
Rede-TB	Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RR-TB	Tuberculose resistente à rifampicina
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SITE-TB	Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
TRL	<i>Technology Readiness Level</i> (Nível de Maturidade Tecnológica)

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO.....	17
1.1 JUSTIFICATIVA	21
1.2 OBJETIVO	24
2 – SISTEMAS DE INOVAÇÃO EM SAÚDE.....	25
2.1 OS SISTEMAS DE INOVAÇÃO – CONCEITO.....	25
2.2 SISTEMAS DE INOVAÇÃO EM SAÚDE.....	29
2.3 PROGRAMAS DE INOVAÇÃO ORIENTADOS POR MISSÃO	36
2.3.1 PROGRAMAS ORIENTADOS POR MISSÃO NA ÁREA DE SAÚDE	45
2.3.2 ENCOMENDAS TECNOLÓGICAS NO ORDENAMENTO LEGAL BRASILEIRO.....	49
3 – A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA E A INOVAÇÃO	56
3.1 A INOVAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	56
3.2 A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA BRASILEIRA.....	63
3.3 A POLÍTICA NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA E INOVAÇÃO EM SAÚDE (PNCTIS) E A AGENDA DE PRIORIDADES DE PESQUISA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE (APPMS)	68
3.4 ESTRUTURAÇÃO DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE (CEIS).....	72
3.5 AS PATENTES COMO INDICADORES DE INOVAÇÃO	76
4 – A TUBERCULOSE NO CONTEXTO DE SAÚDE MUNDIAL E BRASILEIRO.....	82
5 – HIPÓTESE E METODOLOGIA DE PESQUISA.....	87
5.1 HIPÓTESE	87
5.2 METODOLOGIA.....	87
5.2.1 TIPOLOGIA DA PESQUISA	87
5.2.2 DOS INSTRUMENTOS	88
5.2.2.1 LITERATURA NÃO PATENTÁRIA	88
5.2.2.2 LITERATURA PATENTÁRIA	92
5.2.2.3 FORMULÁRIO ESTRUTURADO SOBRE PATENTES	101
6 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	105
6.1 RESULTADOS DA PESQUISA EM LITERATURA NÃO PATENTÁRIA	105
6.2 RESULTADOS DA PESQUISA EM PATENTES	114
6.2.1 ANÁLISE DAS RESPOSTAS RECEBIDAS RELATIVAS AO FORMULÁRIO ENVIADO SOBRE PATENTES	119

6.3 ANÁLISE DAS REDES DE PESQUISA EXISTENTES NO BRASIL <i>VIS-À-VIS</i> RESULTADOS DE PUBLICAÇÕES E PATENTES EM TUBERCULOSE DE 2011 a 2018	121
6.3.1 REDE BRASILEIRA DE PESQUISAS EM TUBERCULOSE -Rede-TB.....	122
6.3.2 INSTITUTO NACIONAL DE TECNOLOGIA EM TUBERCULOSE – INCT-TB.....	125
6.4 DISCUSSÃO	128
7 – CONCLUSÕES	139
7.1 RECOMENDAÇÕES.....	143
REFERÊNCIAS	145
APÊNDICES	157

1 – INTRODUÇÃO

Existe uma constante necessidade por monitoramentos tecnológicos em áreas prioritárias no país. Tais levantamentos podem identificar a presença ou ausência de esforços inovativos e de pesquisa em um determinado campo, e, em última instância subsidiar a tomada de decisão quanto à necessidade de se criar políticas específicas para fomentar e direcionar, de modo mais assertivo e orientado, a pesquisa em uma certa área de relevância.

A indústria farmacêutica é um setor de alta intensidade tecnológica, com elevado percentual de faturamento investidos em P&D, sendo por diversos motivos, um setor estratégico para o desenvolvimento de um país pelo fato de fabricar um produto essencial para a saúde humana, conferindo-lhe um importante papel social bem como um interesse em termos de segurança nacional.

Dados recentes indicam que os custos para o desenvolvimento de novos fármacos vêm se elevando ao longo do tempo. Um estudo realizado com 106 novos fármacos selecionados randomicamente apontou que o montante desembolsado (não capitalizado) para cada medicamento aprovado é de USD 1,395 bilhão (DIMASI; GRABOWSKI; HANSEN, 2016).

Para atender às necessidades da saúde pública de suas populações e impulsionar o processo de inovação, os tomadores de decisão, tanto na esfera pública quanto na privada, devem analisar inúmeros fatores para gerenciar a redução das incertezas e a otimização de resultados. Essas atividades são de particular importância para o planejamento no combate às chamadas doenças negligenciadas, as quais são exclusivas e prevalentes em países em desenvolvimento e áreas atingidas pela pobreza. Tais enfermidades não são uma prioridade para as indústrias farmacêuticas e de biotecnologia, uma vez que não representam um fluxo relevante de receita. Neste contexto, um país como o Brasil, que possui um desenvolvimento científico significativo nesta área e indústrias e instituições capazes de conduzir pesquisa e desenvolvimento, pode desenvolver capacidades para participar diretamente na pesquisa por novas moléculas para o desenvolvimento de medicamentos contra estas moléstias (VASCONCELLOS & MOREL, 2012).

Entretanto, dada a escassez de financiamento em pesquisa e desenvolvimento (P&D) no país, deve haver uma otimização na alocação de tais recursos financeiros, e o estabelecimento de políticas públicas que articulem e coordenem os diversos atores que

participam do processo de inovação. Para tal, dados que subsidiem a tomada de decisão, tais como estudos sistemáticos que mostrem a integração entre os componentes do sistema de inovação em saúde em determinados setores estratégicos de interesse, podem servir como ferramentas para a melhor destinação de recursos e formulação de políticas específicas que privilegiem determinadas áreas. (VASCONCELLOS & MOREL, 2012)

Contudo, estes estudos devem ser dinâmicos, tal como é a inovação. A inovação evolui ao longo do tempo. E, desta forma, em determinadas áreas de interesse para o sistema de saúde, o estudo sistemático deve ser atualizado para que se possa avaliar os efeitos das medidas tomadas em determinado campo e propor orientações de futuro.

Não obstante, deve ser notado que mensurar a inovação é um desafio. Neste sentido, Archibugi & Pianta (1996) destacam que há uma dificuldade em se encontrar medidas que avaliem satisfatoriamente a dimensão, intensidade, taxa e direção da atividade inovadora.

O Manual de Oslo sobre Diretrizes para Coleta e Interpretação de Dados sobre Inovação (2005) aponta que há duas famílias básicas de indicadores para a ciência e tecnologia, as quais são diretamente relevantes para se medir a inovação: recursos devotados à P&D e estatísticas de patentes. Ademais, indicadores bibliométricos e diversos outros tipos de fatores oferecem informação complementar, e, segundo Archibugi & Pianta (1996) tais outros indicadores devem ser relacionados aos dados patentários em uma abordagem mais sistemática.

No presente estudo, escolheu-se como modelo a tuberculose, dada a sua relevância no contexto nacional e internacional nos últimos anos e a falta de inovação no setor, já que faltam novos medicamentos que possam mitigar a doença. Particularmente, os medicamentos atualmente em uso como de primeira linha para o tratamento da doença são a isoniazida, o etambutol, a pirazimida e a rifampicina, desenvolvidos em 1952, 1962, 1954 e 1963, respectivamente.

Mais recentemente, no ano de 2020, dois outros medicamentos foram incorporados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), a bedaquilina e a delamanida. Esses medicamentos podem ser utilizados em situações em que pacientes apresentam resistência aos medicamentos empregados no método tradicional. No caso da delamanida, a Organização Mundial da Saúde indica que ela seja ministrada somente quando as demais alternativas não funcionaram. Já a bedaquilina é sugerida para quem possui resistência à rifampicinas, remédio considerado mais ativo contra o *Mycobacterium tuberculosis*.

Não obstante, a longa duração, de seis a nove meses, do ciclo de tratamento com estes medicamentos e o aparecimento de efeitos adversos fazem com que muitos pacientes abandonem o tratamento. Ademais, o surgimento de resistência pela bactéria causadora da tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, ao redor do mundo, é causa de grande preocupação no contexto da saúde pública global. Segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2018) estima-se que 10 milhões de pessoas desenvolveram tuberculose em nível global em 2017, e dessas, 558.000 pessoas tiveram tuberculose resistente à rifampicina (RR-TB), das quais 82% tinham tuberculose resistente a múltiplas drogas (MDR-TB). Cerca de 1,7 bilhão de pessoas, ou 23% da população mundial, possui infecção por TB latente, estando sob risco de apresentar a doença ativa durante suas vidas.

Há, portanto, urgência no desenvolvimento de novos medicamentos que mitiguem a doença, vencendo a barreira da resistência bacteriana aos antimicrobianos existentes e apresentando menos efeitos adversos aos pacientes.

Vasconcellos & Morel (2012), em uma abordagem sistemática na qual analisaram publicações sobre tuberculose escritas por autores brasileiros em revistas internacionais e pedidos de patentes sobre o tema, concluíram que, apesar de haver base científica na área, representada pelo percentual de artigos escritos por autores brasileiros neste campo, não havia, ainda, atingido os objetivos com os esforços patentários, já que nenhuma patente havia sido concedida para requerentes brasileiros. Observou-se, ainda, que a maior parte da produção científica e dos depósitos de patente eram realizados por universidades públicas e instituições de pesquisa, mostrando uma participação bastante limitada da indústria privada nos depósitos de patente nesta área.

Com o intuito de verificar o estado atual da pesquisa no Brasil, bem como uma possível alteração no cenário da inovação no campo da tuberculose, será conduzido um estudo sistematizado sobre os atores em publicações patentárias e não-patentárias, para observação da dinâmica inovativa do setor no Brasil, desde a condução do estudo acima referenciado, o qual cobriu o período de 1995 a 2010.

O Capítulo 2 do presente trabalho discutirá os sistemas de inovação em e seu papel na promoção da inovação na área da saúde. Verificaremos os atores e componentes desse sistema, e como eles interagem entre si para movimentar o sistema. Será dado um enfoque especial à situação dos países em desenvolvimento, como o Brasil.

No Capítulo 3, discutiremos a relação entre a indústria farmacêutica e a inovação, e as principais formas de apropriação da inovação por esta indústria. Abordaremos o cenário brasileiro, passando pela estruturação do Complexo Econômico-Industrial da

Saúde (CEIS) e as políticas existentes para esta indústria no país. Veremos nesse capítulo o uso das patentes como indicadores de inovação e passaremos a relatar alguns estudos patentários progressos que utilizaram as patentes como modelo para estudar a inovação.

No Capítulo 4, abordaremos o modelo escolhido para a presente pesquisa, a tuberculose, e daremos um panorama do seu estado tanto no contexto mundial como nacional. Tal capítulo servirá como ambientação para a presente pesquisa e para enfatizar sua relevância para o sistema da saúde brasileiro.

No Capítulo 5, trataremos da hipótese de pesquisa, bem como da metodologia utilizada para obtenção e análise dos dados obtidos.

No Capítulo 6, daremos prosseguimento à apresentação e discussão dos resultados da pesquisa.

No Capítulo 7, delinearemos a conclusão do estudo, com recomendações no âmbito de políticas públicas que possam auxiliar na resolução dos problemas encontrados ao longo do estudo.

1.1 JUSTIFICATIVA

O Brasil vem apresentando, nos últimos anos, uma produção científica bastante reconhecida no cenário internacional, nas mais diversas áreas do conhecimento, tomando por base o impacto de suas publicações em eventos de grande monta e, especialmente, em revistas indexadas de grande circulação. De outra forma, o país parece não caminhar na mesma direção quando se trata da produção tecnológica e da geração de riqueza a partir do desenvolvimento científico estabelecido e, particularmente, a partir da pesquisa científica aplicada (DIAS & ALMEIDA, 2013).

Um recente relatório preparado pela Clarivate para a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), com dados relativos à inclusão de artigos científicos na base de dados *Web of Science* entre os anos de 2011 a 2016, aponta que o Brasil é o 13º maior produtor de publicações de pesquisa (*papers*) em nível mundial, e, ao longo de 20 anos tem havido um aumento anual no número de publicações de artigos brasileiros incluídos na referida base, o que seria um indicativo de uma expansão na produtividade científica do setor acadêmico brasileiro. Ainda, segundo o referido relatório, a maior parte das publicações resulta de P&D realizada em universidades públicas (CROSS; THONSON; SINCLAIR, 2017). A Figura 1, adaptada do relatório em lide, ilustra a posição do Brasil no cenário mundial de produção científica entre os anos de 2011 e 2016.

Entretanto, segundo dados recentes da Organização Mundial da Propriedade Intelectual (WIPO, 2018), o Brasil figura somente como o 24º em termos de depósitos de patente por residentes no mundo, o que poderia ser um indicativo de que há um claro descolamento entre o setor de pesquisa acadêmica no país e o setor produtivo (WIPO, 2018).

Tal hiato poderia indicar dificuldades em traduzir tais resultados da pesquisa científica brasileira em inovações para o mercado.

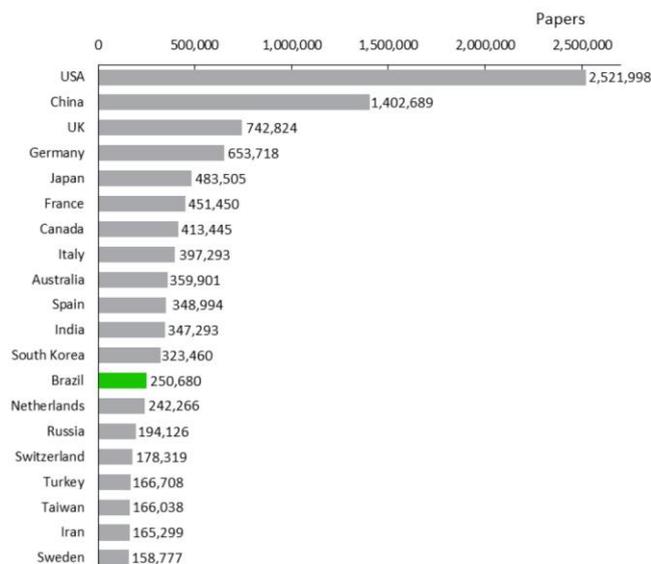


Figura 1 - Número de publicações inseridas na base Web of Science por país entre os anos de 2011 e 2016. Adaptado de CROSS; THONSON; SINCLAIR, 2017.

Em especial na área da inovação em saúde, há uma constante necessidade em se ter acesso a inovações, especialmente, em campos em que não há tratamento eficaz ou nos quais os tratamentos existentes se tornaram ineficazes ao longo do tempo. Um exemplo de tal enfermidade é a tuberculose.

O arsenal terapêutico atualmente em uso para o tratamento da tuberculose, conhecido pelos chamados medicamentos de primeira linha, consistem em quatro: isoniazida, etambutol, pirazimida e rifampicina, os quais foram desenvolvidos em 1952, 1962, 1954 e 1963, respectivamente. Um ciclo de tratamento com esses medicamentos leva de seis a nove meses, mas os pacientes que não conseguem completar o tratamento inteiro, cerca de 8% no Brasil, podem adquirir cepas resistentes, necessitando de mais dois anos de tratamento com os chamados fármacos de segunda linha baseados em fluorquinolona, os quais, normalmente, têm efeitos adversos (VASCONCELLOS, 2012; CHANG, *et al.*, 2018).

Mais recentemente, no ano de 2020, dois outros medicamentos foram incorporados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), a bedaquilina e a delamanida. Entretanto, o tratamento com esses medicamentos é demasiadamente custoso, muito possivelmente devido à proteção patentária no Brasil para esses medicamentos, conforme será comentado mais adiante.

A vacina atualmente em uso no Brasil para proteção contra a tuberculose é a vacina de Bacillus Calmette Guerin, conhecida como BCG, a qual é dada ao bebê ao nascer. A BCG tem sido usada desde 1921 e sua eficácia protetora contra a tuberculose

pulmonar tem sido questionada. Resultados inconsistentes de estudos realizados após 1930 demonstraram uma total ineficácia ou uma eficácia protetora em torno de 80% contra a tuberculose pulmonar BARRETO; PEREIRA; FERREIRA, 2006).

Segundo a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (Ministério da Saúde, 2020), com base na consolidação dos dados das bases estaduais do Sistema Nacional de Agravos e Notificação (Sinan) e da base nacional do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITE-TB), e os de mortalidade do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) foram diagnosticados em 2019 73.864 novos casos de tuberculose no Brasil, resultando em um coeficiente de incidência de 35,0 casos para cada 100 mil habitantes. Em 2018, foram registrados 4.490 óbitos pela doença no país, o que significa que a cada 100 mil cidadãos brasileiros mais de dois morreram por TB.

Portanto, essa é uma área que merece atenção em termos de pesquisa no Brasil e deve ser priorizada em termos de inovações que possam ser implementadas no sistema de saúde de modo a aprimorar a profilaxia da doença e os tratamentos atualmente existentes, aumentar a adesão ao tratamento pelos pacientes, reduzir a taxa de mortalidade pela doença e diminuir os custos totais do tratamento para o SUS.

Assim, em sendo a tuberculose um grave problema de saúde pública no Brasil, justifica-se um estudo para verificar *(i)* se existe uma estrutura consolidada de pesquisa no país para a doença e *(ii)* se a pesquisa se traduz em um esforço inovativo.

1.2 OBJETIVO

Em um contexto mais amplo, esta tese pretende verificar se existe um esforço de pesquisa no Brasil em tuberculose, e se tal esforço em pesquisa se materializa em um esforço inovativo. A pesquisa visa atualizar os dados e análises de Vasconcellos & Morel (2012), verificando se houve evolução na estrutura de pesquisa em tuberculose e progresso no patenteamento. Portanto, em um escopo mais amplo, a questão de pesquisa que o presente trabalho pretende responder é:

- Existe estrutura de pesquisa e inovação em tuberculose no Brasil?

2 – SISTEMAS DE INOVAÇÃO EM SAÚDE

2.1 OS SISTEMAS DE INOVAÇÃO – CONCEITO

A inovação é definida por West (1990) como a introdução intencional e aplicação dentro de uma função, grupo ou organização, de ideias, processos, produtos ou procedimentos, novos para unidade de adoção em questão, concebida para beneficiar significativamente o indivíduo, o grupo ou a sociedade em geral. Como apontado por Omachonu & Einspruch (2010) o processo de inovação é tanto complexo quanto multidimensional, independente da indústria na qual está sendo aplicado.

As inovações são criações de significância econômica. Elas podem ser completamente novas, mas são, frequentemente, novas combinações de elementos existentes. Os processos por meio dos quais as inovações surgem são complexos e têm a ver com o surgimento e a difusão de elementos do conhecimento (isto é, com possibilidades tecnológicas e científicas), bem como a tradução destes em novos produtos e processos de produção. Essa tradução não segue uma trajetória linear da pesquisa básica para a pesquisa aplicada e, mais adiante, para o desenvolvimento e implementação de novos processos e novos produtos. É caracterizada por mecanismos de retroalimentação (*feedback*) e relações interativas envolvendo ciência, tecnologia, aprendizado, produção, política e demanda.

O processo de inovação ocorre ao longo do tempo e é influenciado por diversos fatores. Em vista de sua complexidade, as firmas quase nunca inovam sozinhas - interagem com outras organizações para adquirir, desenvolver e trocar diversos tipos de conhecimento, informação e outros recursos. Estas organizações podem ser outras firmas (fornecedores, consumidores, concorrentes), mas também universidades, institutos de pesquisa, bancos de investimento, escolas e ministérios governamentais, entre outros. Os processos de inovação são, portanto, influenciados pela interação entre elementos organizacionais e institucionais, que juntos podem ser chamados de "sistemas de inovação" (EDQUIST, 2005).

Uma das abordagens que vem sendo aplicada pelos acadêmicos para o estudo da inovação consiste em uma análise sistemática dos fluxos de conhecimento, o qual considera o papel exercido pelas instituições e organizações que interagem sistemicamente, de modo que tais interações gerem um efeito sobre a velocidade e a direção da mudança tecnológica em um sistema econômico. O conceito de sistema de

inovação pode ser definido globalmente ou em nível nacional, por setor industrial, tecnologia ou região.

Desde a década de 1980, o conceito de sistema de inovação vem atraindo atenção e ganhando popularidade, como uma estrutura conceitual para a análise da mudança tecnológica, que é considerada uma base essencial para o desenvolvimento econômico de longo prazo de uma nação. A mudança tecnológica é um processo que resulta da interação e integração de muitos componentes. Para trazer ordem ao caos há a necessidade de uma abordagem sistemática para a compreensão das relações entre a ciência, tecnologia e inovação e desenvolvimento socioeconômico (KAYAL, 2008).

Freeman (1987) definiu os sistemas nacionais de inovação como redes de instituições nos setores público e privado, cujas atividades e interações iniciam, importam, modificam e difundem novas tecnologias. Freeman (1995) afirma que as redes de relações são essenciais para qualquer forma de inovação.

Metcalfé (1995) define os sistemas nacionais de inovação como um conjunto de instituições distintas que contribuem individualmente e em conjunto para o desenvolvimento e a difusão de novas tecnologias, e que fornecem uma estrutura dentro das quais os governos formam e implementam políticas que influenciam o processo de inovação. Como tal, é um sistema de instituições interconectadas para criar, armazenar e transferir o conhecimento, as habilidades e artefatos que definem as novas tecnologias.

Segundo Kayal (2008), o sistema nacional de inovação em um país compreende uma rede de instituições públicas e privadas que financiam e realizam Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) em inovações comerciais e realizam a difusão de novas tecnologias.

O conceito de sistemas de inovação parte da premissa de que o entendimento das conexões entre os atores envolvidos na inovação é a chave para melhorar a performance da tecnologia. A inovação e o progresso tecnológico são o resultado de um conjunto complexo de relações entre os atores, produzindo, distribuindo e aplicando vários tipos de conhecimento. A performance inovadora de um país depende, em grande parte, de como estes atores se relacionam uns com os outros como elementos de um sistema coletivo de criação e uso do conhecimento, bem como das tecnologias que eles usam. Estes atores são principalmente empresas privadas, universidades e institutos de pesquisa públicos e pessoas dentro dos mesmos. As ligações podem tomar a forma de pesquisa em parceria, intercâmbio de pessoas, patenteamento cruzado, aquisição de equipamentos e uma variedade de outros canais (OECD, 1997).

Em uma perspectiva mais ampla, Mazzucato (2016), relata que o sistema de inovação deve contemplar não somente a capacitação, treinamento, educação formal e serviços de ciências e tecnologia, mas também subsistemas relacionados à política, promoção, representação, financiamento, demanda (segmentos de mercado) e o contexto socioeconômico e político. A Figura 2 demonstra um sistema nacional de inovação genérico. Nessa figura, cada nível sustenta e influencia o outro, e, muito embora nessa ilustração haja uma aparente relação hierárquica, na realidade, há casualidades mútuas e relações hierárquicas planas. Não há causalidade unidirecional, por exemplo, das políticas ou ciência para estratégias de mercado e inovação. Nem há uma implicação de qualquer camada ou subsistema que seja mais importante do que as demais.

Como poderá ser notado, na base de um sistema de inovação encontra-se o contexto político, cultural e ambiental. Na camada logo acima está o governo e o aparato do estado, que é responsável pela elaboração e financiamento da política pública. Este é o subsistema de regulações/políticas públicas e financiamento público. Os outros dois subsistemas são o subsistema de produção e inovação, o qual é populado, principalmente por empresas e seus laboratórios de P&D, e o subsistema de pesquisa e educação, o qual inclui a pesquisa e as instituições tecnológicas (incluindo universidades e laboratórios de P&D, mas também outras organizações educacionais).

Esses dois subsistemas operam sobre uma ampla base de conhecimento e podem colaborar um com o outro. As firmas no subsistema de inovação e produção se engajam em transações de mercado vendendo/comprando produtos para e de consumidores/fornecedores. As universidades e institutos de pesquisa se engajam em transações de mercado para conhecimento e recursos humanos. Ambos os subsistemas podem também ser designados a mercados financeiros para financiamento e investimentos.



Figura 2 - Representação do Sistema Nacional de Inovação. Adaptado de MAZZUCATO e PENNA (2016)

Os sistemas de inovação têm se mostrado uma interessante ferramenta para o melhor entendimento dos processos de inovação, bem como da produção e distribuição do conhecimento na economia (EDQUIST, 2005). O estudo dos sistemas de inovação é focado nos fluxos de conhecimento, refletindo a crescente importância dada ao papel econômico do conhecimento (OECD, 1997).

Para os formuladores de políticas, compreender os sistemas de inovação pode ser de grande valia para se identificar pontos que necessitem de ajuste para melhorar a performance inovadora e a competitividade global. Isto pode ajudar a indicar incompatibilidades dentro do sistema, tanto entre as instituições quanto em relação às políticas governamentais, que podem frustrar o desenvolvimento tecnológico e a inovação. As políticas que têm por objetivo melhorar a interação entre os atores e instituições no sistema e que melhorem a capacidade inovativa das firmas, particularmente, sua capacidade de identificar e absorver tecnologia, são mais valiosas neste contexto. Deve-se enfatizar que diversos arcabouços políticos relacionados a regulações, impostos, financiamento, concorrência e propriedade intelectual podem facilitar ou bloquear vários tipos de interações e fluxos de conhecimento (OECD, 1997).

Entretanto, com a globalização, não se pode negligenciar que, embora os sistemas nacionais de inovação tenham sua relevância no processo de inovação, tem havido um

movimento de internacionalização destes sistemas, especialmente com o surgimento das organizações transnacionais.

Quando se olha para as redes ou alianças entre as firmas, verifica-se uma crescente internacionalização particularmente orientada para a P&D. Os fluxos de cooperação científica internacional tendem a ser mais intensos do que os tecnológicos, refletindo a natureza não incorporada do conhecimento puro, o suporte governamental da internacionalização e a criação científica nas instituições públicas e semipúblicas (CARLSSON, 2006).

Tal dimensão internacional dos sistemas de inovação parece ter mais relevância para os países em desenvolvimento, para os quais o intercâmbio internacional de informação e colaboração são ainda mais importantes. As influências extranacionais sobre o processo de inovação são particularmente cruciais, dado que a inovação de ponta raramente é alcançada pelos países em desenvolvimento e a maior parte do conhecimento é importado (PIETROBELLI & RABELLOTTI, 2011).

Os países em desenvolvimento são, claramente, menos desenvolvidos em termos da composição institucional, sofisticação das atividades científicas e tecnológicas e ligações entre as unidades organizacionais. Portanto, o sistema nacional de inovação deve ter um papel diferente nestes países do que em países desenvolvidos. Particularmente, nesses países, os sistemas nacionais de inovação devem servir como uma gestão estratégica com o propósito de reduzir a lacuna tecnológica (processo de *catch up*). A dimensão mais importante a ser considerada nos países menos desenvolvidos é o influxo de transferência de tecnologia e a exploração de tecnologia de fontes externas por meio da construção de capacidades absorptivas. Ainda neste contexto, uma outra importante dimensão a ser considerada refere-se ao grau de integração dos componentes do sistema (KAYAL, 2008).

2.2 SISTEMAS DE INOVAÇÃO EM SAÚDE

Os sistemas de saúde têm um papel crítico na melhoria da saúde da população. Sistemas de saúde são fundamentais para montar respostas efetivas para emergências públicas de saúde, lidar com a carga de doença e problemas que caracterizem a correlação entre saúde e pobreza.

Os sistemas de saúde podem ser definidos como sistemas abertos com componentes interligados que interagem no contexto dentro do qual o sistema de saúde

está situado, formando, assim, um todo com propriedades que vão além das partes componentes. Os elementos interagindo entre si influenciam uns aos outros de forma positiva (amplificando) ou negativa (contrabalançando), determinando coletivamente o comportamento do sistema. Muitos elementos interconectados e interdependentes dentro dos sistemas de saúde e seus contextos criam redes de *loops de feedback* com intervalos de tempo variáveis entre a causa e o efeito de uma ação e relações não lineares entre os elementos do sistema, criando coletivamente uma "complexidade dinâmica". A resposta de um sistema ocorre como resultado das interações entre os elementos do sistema ao invés do resultado de uma mudança em um único componente. Entender a interconexão e a complexidade é a chave para visualizar o sistema como um todo ao invés de suas partes componentes individuais, considerando o comportamento do sistema ao longo do tempo ao invés de uma "fotografia" estática (ATUN, 2012).

A inovação em saúde inclui não somente tecnologias, mas também melhores sistemas e políticas. É amplamente aceito que os avanços em saúde e bem-estar humanos são determinados tanto pela inovação tecnológica quanto pela forma como as instituições gerenciam novas tecnologias (MOREL & MAHONEY, 2006).

A inovação em saúde consiste em pacotes complexos de novas tecnologias e serviços clínicos que emergem de uma base de competência altamente distribuída (CONSOLI & MINA, 2009). Os sistemas de inovação em saúde têm múltiplos componentes, operando tanto no setor público quanto no privado, incluindo os seguintes: educação, pesquisa, financiamento, manufatura, práticas de gerenciamento de tecnologias, normas de propriedade intelectual, normas regulatórias e mercados doméstico e de exportação (incluindo licitação pública). O sistema refere-se não somente a estes componentes, mas também às interações técnicas, comerciais, legais, sociais e financeiras; às interligações entre os componentes; e às práticas e políticas que as guiam. A função (ou disfunção) e a dinâmica das ligações entre estes componentes contribui para a produção e distribuição de produtos e serviços de saúde para a população - ou a falta destes (MOREL, *et al.* 2005a). A Figura 3 ilustra a dinâmica dos sistemas de inovação em saúde de forma global e compreensiva.

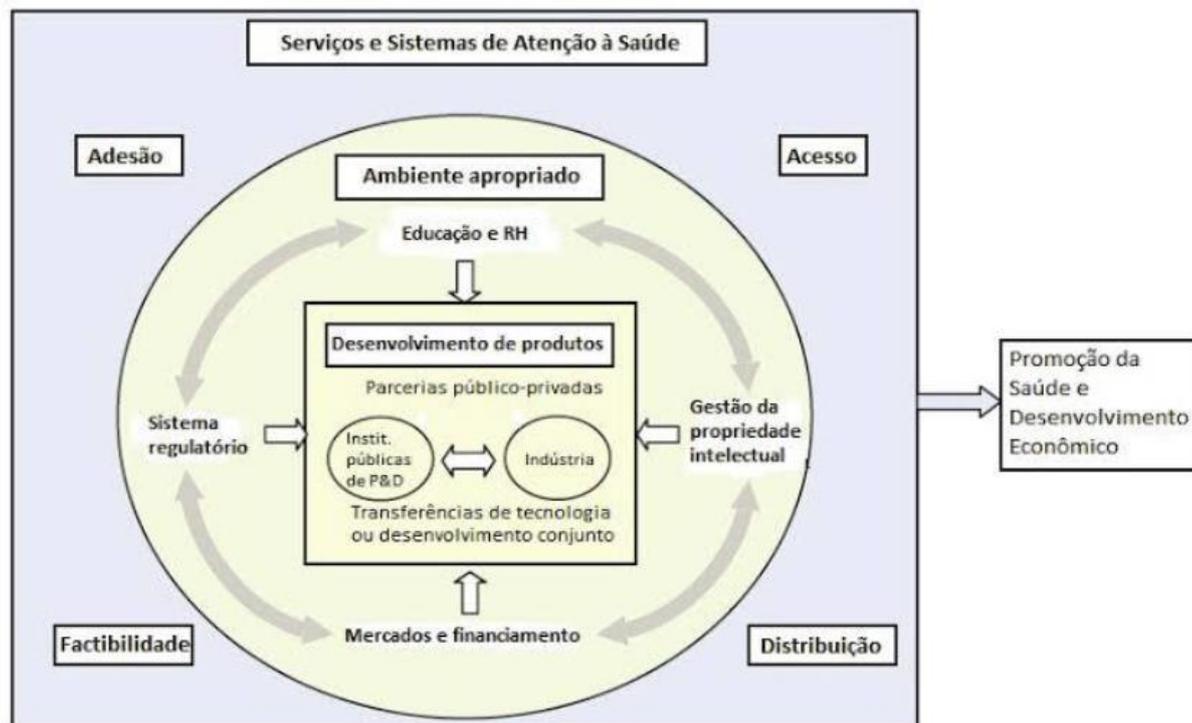


Figura 3 - Esquema representativo do Sistema de Inovação em Saúde. Adaptado de MOREL, 2005a

As inovações no sistema de saúde referem-se a novos medicamentos, diagnósticos, tecnologias em saúde, novas ideias, práticas, objetos ou arranjos institucionais percebidos como novos por um indivíduo ou unidade de adoção. A inovação é crucial para aprimorar os resultados de saúde nos países. Fatores contextuais, características dos sistemas de saúde, instituições dentro dos sistemas de saúde e entidades adotantes dentro destas instituições interagem coletivamente para influenciar a receptividade dos sistemas de saúde às inovações, bem como a velocidade e a escala na qual elas se difundem e são adotadas. (ATUN, 2012).

Os sistemas de inovação em saúde são dirigidos pela combinação de (1) interações ligadas institucionalmente entre agentes ("portais" de inovação) e (2) mudanças de trajetórias dependentes da história ("caminhos" de inovação) cujos desenvolvimentos surgem de, e retroagem para a estrutura do sistema através de transferências organizadas de conhecimento entre a pesquisa e a clínica prática (CONSOLI & MINA, 2009).

Segundo a OECD (2001) cada país tem um Sistema Nacional de Inovação e Ciência em Saúde, ou seja, um conjunto de instituições, times e indivíduos os quais, em conjunto e individualmente, criam, estocam e transferem o conhecimento, habilidades, e artefatos que definem produtos em saúde novos e aprimorados e intervenções e formas mais eficientes de distribuí-los. Este sistema opera em dois níveis, as instituições

individuais e programas principais e, abaixo deles, uma rede complexa de tópicos, times e projetos, que são os elementos reais em um sistema coletivo de criação, transferência e uso do conhecimento em saúde correlacionado. Os mesmos tipos de instituições (conselhos de pesquisa médica, faculdades médicas, hospitais, empresas farmacêuticas, instituições beneficentes na área de saúde) existem na maioria dos países. Entretanto, a forma na qual elas se organizam e a sua importância relativa varia de país para país.

É sabido que a saúde é uma das áreas onde a taxa de progresso da ciência e da tecnologia tem sido bastante marcante ao longo do último século. Ao mesmo tempo, tal progresso tem sido notadamente desigual entre países e áreas de doença. Existem desigualdades brutais entre a carga de doença de países desenvolvidos e países em desenvolvimento, de modo que a melhoria da saúde da população nestes últimos depende do desenvolvimento e emprego de uma grande variedade de inovações em saúde, incluindo novos fármacos, vacinas, dispositivos e diagnósticos, bem como novas técnicas em processos de engenharia e manufatura, abordagens de gerenciamento, *softwares* e políticas em sistemas e serviços de saúde (MOREL, *et al.*, 2005b).

Entretanto, considerando que nestas regiões estão concentrados consumidores com renda *per capita* muito baixa, não há, do ponto de vista econômico, uma demanda que seja suficiente para justificar investimentos substanciais por parte da indústria farmacêutica em P&D para encontrar soluções de saúde para as doenças tipicamente encontradas nestas regiões, como malária, leishmaniose e doença do sono, as quais raramente são prevalentes em países desenvolvidos (SCHERER, 2010).

Um estudo revelou que dos 1393 novos fármacos comercializados entre os anos de 1975 e 1999, somente 16 eram especificamente indicados para o tratamento de doenças tropicais e tuberculose. Segundo o artigo, há uma chance 13 vezes maior de um fármaco ser trazido ao mercado para distúrbios do sistema nervoso central ou para câncer do que para uma doença negligenciada¹ (TROUILLER, *et al.*, 2002).

Uma outra pesquisa, a qual analisou os medicamentos novos registrados no Brasil entre os anos de 2003 e 2013 apontou para o fato de que há uma relação desproporcional entre a porcentagem de medicamentos novos registrados no Brasil e a carga de doenças, com uma sub-representação de medicamentos para doenças cardiovasculares, digestivas e respiratórias infecciosas. Ademais, verificou-se que não houve no período pesquisado

¹ Segundo a OMS, doença tropical negligenciada pode ser definida como um grupo diverso de doenças comunicáveis que prevalecem em condições tropicais e subtropicais em 149 países. https://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/ (consulta realizada em 21/02/2019)

nenhum registro para medicamentos novos para doenças negligenciadas no Brasil, apesar de doenças como tuberculose, malária, hanseníase, leishmaniose, esquistossomose, doença de Chagas e dengue ainda serem frequentes no país. O trabalho aponta como principais barreiras para o investimento nessas áreas o interesse limitado, o baixo valor de mercado desses produtos e falta de financiamento (BOTELHO; MARTINS; REIS, 2018).

Possíveis alternativas para solucionar a lacuna existente entre os escassos recursos para inovar dos países em desenvolvimento, em detrimento de sua alta carga de doença, seria a formação de redes de pesquisa dentro do sistema de inovação em saúde, que promovam pesquisa, inovação local, aprendizado e compartilhamento de informações. As redes podem ser focadas em doenças específicas, tecnologias ou componentes dos sistemas de inovação em saúde.

Ademais, a pesquisa financiada pelos governos também depende de parcerias público-privadas as quais, idealmente, protejam o interesse público para traduzir as descobertas científicas em produtos de alta qualidade para a saúde (MOREL, *et al*, 2005a).

Não obstante, há também a necessidade de se desenvolver sistemas de propriedade intelectual nos países que possam atrair investimento privado. Direitos de propriedade intelectual podem ser usados pelo setor público, por exemplo, para ajudar a atrair o interesse do setor privado, mobilizar os fundos necessários e assegurar a acessibilidade e o acesso a novos produtos de saúde essenciais. Há, portanto, uma necessidade de atenção especial ao desenvolvimento de sistemas de propriedade intelectual nacionais. Todavia, cabe comentar que o sistema de PI mais adequado para cada país em diferentes estágios de desenvolvimento, particularmente, do ponto de vista das doenças que afetam os mais pobres e do impacto sobre a inovação em produtos de saúde necessários a estes, ainda permanece uma questão aberta (Morel, *et al*, 2005b).

Morel & Mahoney (2006) vão além, e defendem que há uma crescente necessidade em criar um Sistema Global de Inovação em Saúde para o desenvolvimento de novas tecnologias para as doenças que afetam os mais pobres nos países em desenvolvimento. Segundo os autores, novos fundos, novas organizações e novas abordagens estão revitalizando o setor público. Estimulados por uma melhor compreensão do mercado e suas limitações quando lidam com as doenças dos mais pobres, há uma maior consciência do papel essencial do setor público na promoção do acesso a tecnologias de saúde.

O modelo do Sistema Global de Inovação em saúde delineado por Morel & Mahoney (2006) seria baseado na teoria dos sistemas de inovação e deveria ser capaz de gerenciar as “falhas em saúde”, as quais podem ser divididas em três tipos: falhas de ciência, falhas de mercado e falhas de saúde pública.

- Falhas de ciência: ocorrem quando falta o conhecimento para produzir ferramentas ou mecanismos para tratar os problemas de saúde. Por exemplo, não se sabe como preparar vacinas e fármacos eficazes e seguros contra dengue, gripe aviária, tuberculose e todas as doenças parasitárias (malária, leishmanioses, tripanossomíases, etc.). Para resolver esta falha globalmente é necessária mais pesquisa básica e aplicada, o que requer não somente um aumento de fundos, mas também estratégias melhores para desenvolver novos produtos que sejam acessíveis pelos mais pobres em países em desenvolvimento. É relatado que as estratégias mais promissoras nesse campo seriam as PDPs e agências de fomento em países industrializados para solucionar estas questões científicas de interesse dos países em desenvolvimento.
- Falhas de mercado: ocorrem quando os custos de vacinas, medicamentos ou outras intervenções em saúde impedem os mais pobres de terem acesso, quando os custos são muito altos, ou quando sua distribuição requer unidades de assistência médica terciárias sofisticadas. Exemplos destes tipos de produtos são antirretrovirais, terapias combinadas contra malária e regimes para lutar contra tuberculose resistentes a múltiplas drogas. Para tratar essas falhas, seria necessário encontrar formas mais eficientes para produzir estes produtos e reduzir seus custos para os consumidores, além de fornecer mais fundos para mecanismos como o *Global Fund to Fight AIDS, tuberculosis and Malaria*. Pode-se ainda incluir fundos para licitações e PDPs. Outras opções incluem o aumento do orçamento para saúde pelos governos dos países, ou aumento das negociações entre os governos e os fabricantes de medicamentos para reduzir os custos dos fármacos.
- Falhas em saúde pública: ocorrem quando não há boa governança ou prioridade. Corrupção, crises, guerra ou fatores religiosos e culturais

podem bloquear o acesso a intervenções baratas e prontamente disponíveis. Resistência a imunização por questões religiosas, por exemplo, tornaram a erradicação da pólio difícil. O consumo de tabaco e a obesidade são outros exemplos. Para solucionar estas falhas em saúde pública, há necessidade de mais educação, melhor liderança dentro da sociedade civil e maior abrangência dos direitos humanos. Exemplos de inovações recentes que vêm ajudando a tratar estas falhas são campanhas televisivas, Dias Nacionais de Imunização e a Convenção do Tabaco realizada pela Organização Mundial de Saúde.

Estas falhas apontam para uma ampla “falha em política”: faltam políticas institucionais, nacionais e globais para solucionar efetivamente estas falhas. Segundo Morel & Mahoney (2006) um bom sistema global de inovação em saúde preencheria esta necessidade. Para tal delineou-se, dentro desse contexto, o papel da firma, dos governos e do setor público, das redes e do financiamento.

- *O papel da firma*: Empresas privadas são atores-chave na inovação. Embora historicamente algumas inovações, tais como o desenvolvimento e produção de vacinas, tenham ocorrido em organizações paraestatais ou pertencentes ao Estado, elas têm menos importância hoje. Há pouca chance de novas tecnologias chegarem ao mercado sem o patrocínio ou parceria com uma empresa privada. Essa compreensão ajuda a entender porque as parcerias público-privadas são necessárias.
- *O papel do governo e do setor público*: o Estado é parte essencial para o processo de inovação. Embora o Estado não possa determinar a direção da inovação, ele tem um papel essencial na determinação de políticas de base para inovação e no fornecimento de fomento e outros incentivos para tal.
- *O valor das redes*: Estudos de inovação mostram que as firmas e organizações mais eficazes são aquelas com as redes mais dinâmicas. Tanto no setor público quanto no privado, estas organizações alcançam atores em áreas-chave nas quais elas atuam. Elas constroem parcerias colaborativas ou trocam informações. Por outro lado, organizações que operam dentro de redes limitadas são menos inovadoras.
- *Financiamento permanente e adequado*: Adquirir capacidade de inovação é um processo de longo prazo que requer financiamento de longo prazo em

níveis elevados. Por outro lado, o ritmo da inovação tecnológica é muito rápido, o que impõe desafios extras para os países em desenvolvimento.

Com base no acima discutido, um sistema global de inovação em saúde deve auxiliar no envolvimento entre as firmas e os governos, criar e manter redes e mobilizar e manter um financiamento adequado, facilitando a parceria entre atores de países desenvolvidos e de países em desenvolvimento. Tal parceria poderia permitir que os países em desenvolvimento reduzam suas lacunas tecnológicas nessa área, e possam solucionar, em última instância, seus problemas de saúde locais, por meio da introdução de inovações em seus sistemas de saúde.

2.3 PROGRAMAS DE INOVAÇÃO ORIENTADOS POR MISSÃO

As sociedades atuais enfrentam grandes desafios, muitos dos quais têm abrangência global. Tais desafios incluem mudanças climáticas adversas, doenças devastadoras que não estão ainda sob controle e pandemias, crescimento descontrolado de populações em países de baixa renda combinado ao crescimento estagnado ou ao declínio de populações em países de alta renda, rápida urbanização em economias de baixa renda que causa tensão sobre o fornecimento de serviços públicos, suprimento de energia, água e alimentos, envelhecimento da população ou segurança, dentre muitos outros. Embora o desenvolvimento de novas tecnologias por si não solucione todos esses problemas, resta claro que, para alguns desses desafios, a criação e a adoção de tecnologias mais eficazes e adequadas são partes necessárias de qualquer solução. Não obstante, é evidente que as forças do mercado sozinhas não podem induzir todo o investimento necessário para essas soluções, e que esforços estatais para auxiliar no desenvolvimento e na implementação das tecnologias consideradas relevantes são necessários. Cientistas políticos e formuladores de políticas argumentam que instrumentos de políticas de inovação baseados em programas “orientados por missão” (*mission-oriented*) podem ser a resposta para se alcançar a solução para muitos dos desafios acima comentados (FORAY; MOWERY; NELSON, 2012, EDQUIST & ZABALA-ITURRIAGAGOITIA, 2012, MAZZUCATO & WILLETS, 2019).

Ao fazer uma taxonomia dos sistemas nacionais de inovação dos países, Ergas (1987) definiu a pesquisa orientada por missão como uma “grande” ciência implantada para solucionar grandes problemas.

Exemplos clássicos de programas orientados por missão são a missão da NASA de levar o homem à Lua (Projeto Apollo) e a construção da bomba atômica (Projeto Manhattan), ambos tendo sido de financiamento governamental. Um outro exemplo bem-sucedido de um programa orientado por missão foi o criado em resposta ao surto de ebola no oeste da África em 2014.

Historicamente, os governos a partir do século XIII em diante têm patrocinado diversas iniciativas para encorajar as inovações para atender suas necessidades mais prementes, tal como, no século XVIII, o “Longitude Act” britânico, o qual consistiu na indução do desenvolvimento de um método prático para determinar a longitude de um navio no mar. Desse modo, os programas de pesquisa orientados por missão não são algo novo, mas são apontados como soluções para resolver diversas questões atuais da população mundial.

As missões contemporâneas têm, contudo, por objetivo solucionar desafios mais amplos que requerem comprometimento de longo prazo para o desenvolvimento de muitas soluções tecnológicas. Deve-se destacar que muitos dos programas orientados por missão para solucionar os desafios sociais atuais são focados na solução de problemas práticos para os quais os retornos sociais para as soluções são altos, mas os retornos privados são baixos (FORAY; MOWERY; NELSON, 2012).

Nessa esteira, a Organização das Nações Unidas (ONU) em um relatório da Comissão das Nações Unidas de Ciência e tecnologia para o Desenvolvimento (UNCTAD, 2017) sobre “Novas Abordagens para Apoiar a Implementação das Metas de Desenvolvimento Sustentável” (*New innovation approaches to support the implementation of the Sustainable Development Goals*) descreve um panorama sobre novas abordagens de inovação, para que as metas de desenvolvimento sustentável da Agenda 2030 sejam atingidas.

Segundo o relatório em lide, a agenda para o desenvolvimento sustentável (UNITED NATIONS ORGANIZATION, 2015) estabelece uma ampla e ambiciosa agenda de ação Global sobre o Desenvolvimento Sustentável, sendo a inovação entendida como novas formas de prática social e organização, bem como produtos e processos tecnológicos novos ou aprimorados, a qual além de ser um foco explícito do Objetivo 9 (construir infraestrutura resiliente, promover industrialização sustentável e fomentar a inovação), é também uma facilitadora-chave de quase todos (se não todos) os objetivos da Agenda. De fato, a natureza ambiciosa da Agenda 2030 - entre outras coisas, acabar com a pobreza, reduzir a desigualdade de todas as formas e em todos os lugares, promover

consumo inclusivo e sustentável e sistemas de produção, fornecer emprego produtivo, pleno e digno para todos - exigirá mudanças fundamentais nas formas nas quais a energia, alimentação, água, habitação, bem-estar, mobilidade e outros produtos e serviços serão entregues, distribuídos e consumidos, o que requererá, em última instância, inovações.

Segundo o relatório, a inovação orientada por missão seria uma das formas de inovação para atingir as metas de desenvolvimento sustentável. O relatório da ONU em questão define a inovação orientada por missão como uma organização de programas de pesquisa em rede em nível nacional e internacional, bem como estruturas de incentivo que podem direcionar a inovação na direção da realização de objetivos tecnológicos, ambientais e sociais específicos. A inovação orientada por missão preocupa-se com o direcionamento da inovação para que se atinja, de forma direcionada, metas sociais ou tecnológicas, ou para resolver problemas sociais. Ela busca tipicamente soluções que são consideradas subfornecidas (ou subatendidas) pelos mercados. A abordagem da inovação orientada por missão caiu nas décadas de 1980 e 1990 (embora tenha se mantido consistentemente na P&D militar), refletindo a incapacidade de selecionar “ganhadores” e um pensamento ortodoxo de que o governo deveria somente responder às falhas de mercado (MAZZUCATO, 2013). Entretanto, mais recentemente, essa abordagem tem ganhado atenção e investimentos em vista do enfraquecimento das ortodoxias orientadas pelo mercado, e um foco no que se tornaram conhecidos como os “grandes desafios sociais” comentados anteriormente, e no reconhecimento de que alguns desses desafios requerem a transformação de sistemas tecnológicos inteiros.

Os programas orientados por missões variam de iniciativas nacionais ou internacionais patrocinadas por fundações privadas e públicas/privadas, as quais variam em termos de escala. Exemplos contemporâneos relevantes de iniciativas nesse contexto variam de iniciativas que são direcionadas ao fornecimento de soluções médicas específicas (por exemplo, técnicas para erradicação da malária, sistemas de administração de vacinas que não requerem refrigeração, e tecnologias verdes de energia), a programas mais gerais (por exemplo, iniciativas inovadoras em resposta à problemas de acesso seguro à água, à segurança alimentar ou às mudanças climáticas).

As iniciativas orientadas por missão atuais buscam, tipicamente envolver - e prover incentivos - para uma gama mais diversa de inovadores em vez de pesquisadores individuais, nos setores público, privado e da sociedade civil, e fora das fronteiras nacionais nas quais os programas de financiamento residem (por exemplo, incluindo pesquisadores e inovadores baseados em países em desenvolvimento). A preocupação em

atrair uma variedade maior de inovadores do que as abordagens baseadas em licitações (*procurement*), (e, portanto, em princípio, a identificação de soluções tecnológicas mais novas), e a preocupação com problemas que não prometem, necessariamente, recompensas de mercado (e para os quais a disponibilidade de patenteamento é, portanto, menos atraente) levou a experimentação de prêmios de inovação e garantias de mercado (*Advanced Market Commitment - AMC*).

Os prêmios em inovação consistem em prêmios monetários de alto valor pagos à primeira e melhor solução a um desafio tecnológico predefinido, o qual consiste em um indutor para o investimento privado em áreas onde as oportunidades de mercado não são visíveis. Eles têm as vantagens de não necessitarem de monitoramento (tal como os AMC) e de atrair um grupo maior de participantes.

Segundo Love & Hubbard (2009) essa abordagem é interessante alternativa na área de saúde, considerando que os altos custos dos medicamentos consistem em uma falha do sistema. O investimento em pesquisa e desenvolvimento para novos medicamentos é guiado pelos mercados, e por exemplo, a busca por medicamentos que afligem as populações de baixa renda não merecem a atenção do setor privado. Nesse contexto, Mazzucatto & Roy (2018) comentam que os prêmios poderiam permitir uma troca de prêmios de financiamento por licenciamento de uma nova tecnologia para um produtor de genéricos, trazendo, assim, o preço de novas tecnologias para próximo dos custos de produção ao invés daqueles esperados pelos acionistas dos mercados financeiros.

Já as AMC são um mecanismo orientado pelo mercado para prover incentivos ao setor privado investir ou acelerar o investimento em áreas que normalmente seriam consideradas excessivamente arriscadas como o desenvolvimento e a introdução de tecnologias em saúde para os países em desenvolvimento. Diferentemente dos prêmios, que recompensam o primeiro fornecedor, os compromissos avançados do mercado podem criar um mercado de vários fabricantes, com a vantagem de garantir uma concorrência e uma produção sustentável a longo prazo.

A AMC foi, por exemplo, empregada para acelerar a introdução de uma vacina pneumocócica conjugada sobretudo para crianças menores de 2 anos de idade. Essa iniciativa foi liderada pelos governos de Inglaterra, Itália, França, Canadá, Noruega e pela BMGF (*Bill & Melinda Gates Foundation*), que garantiram recursos de US\$ 1,5 bilhão. Os dois laboratórios fornecedores dessa vacina, Pfizer, Inc e GSK, negociaram acordo de suprimento de 600 milhões de doses por um período de dez anos, possibilitando a

introdução da vacina pneumocócica conjugada ainda em 2010 a um baixo preço (US\$ 7,00/dose) sendo que o preço no mercado internacional, a época era de US\$ 32,00/dose (Homma, 2011). Segundo o mais recente relatório da Gavi (*Global Vaccine Alliance*) da AMC, em 2018 a Pfizer reduziu o valor da dose da vacina para US\$ 2,90/dose ao longo dos contratos de fornecimento assinados pela empresa.

Segundo Mazzucato, 2017, as missões modernas são mais complexas, pois os desafios tecnológicos são menos claros e os resultados são menos definidos. Esses desafios podem, inclusive, requerer mudanças nos sistemas nacionais/sociais. O Quadro 1 é uma versão adaptada por Mazzucato, 2017, contida no chamado *Memorandum de Maastricht*, fornece uma análise das diferenças entre os projetos orientados por missão antigos e atuais.

**Quadro 1 - Características dos antigos e novos projetos orientados por missão.
Adaptado de MAZZUCATO, 2017**

Antiga: Defesa, nuclear e aeroespacial	Nova: Tecnologias ambientais e Desafios Sociais
Difusão dos resultados fora do núcleo de participantes é de menor importância ou ativamente desencorajado	Difusão dos resultados é um objetivo central e é ativamente encorajada
A missão é definida em termos do número de conquistas, com pouca preocupação quanto à sua viabilidade econômica	A missão é definida em termos de soluções técnicas economicamente viáveis para problemas sociais particulares
Os objetivos e a direção do desenvolvimento tecnológico são definidos antecipadamente por um pequeno grupo de <i>experts</i>	A direção da mudança tecnológica é influenciada por uma ampla gama de atores incluindo governo, empresas privadas e grupos de consumidores
Controle centralizado dentro de uma administração governamental	Controle descentralizado com um grande número de agentes envolvidos
A participação é limitada a um pequeno grupo de firmas devido à ênfase em um pequeno número de tecnologias radicais	Ênfase no desenvolvimento tanto de inovações radicais como incrementais de modo a permitir a participação de um grande número de firmas
Projetos independentes com pouca necessidade de políticas complementares e pouca atenção sendo dada à coerência	Políticas complementares são vitais para o sucesso e muita atenção é dada a coerência com outras metas

Apesar do potencial promissor em sustentar capacidades inovadoras, os programas de inovação orientados por missão apresentam diversos desafios, sobretudo relacionados com a identificação e a definição das missões apropriadas, a criação de estruturas de incentivo; assegurar a colaboração no longo prazo de vários atores diferentes e usuários (tanto no lado do desenvolvimento quanto da implementação de uma gama de

tecnologias); extensão além das fronteiras nacionais; e a necessidade de substituir práticas tecnológicas incumbentes por novas (FORAY; MOWERY; NELSON, 2012).

Não obstante, os mecanismos de governança das estruturas de incentivo associadas à inovação orientada por missão também são distintos, frequentemente envolvendo a junção de recursos de organizações filantrópicas, nacionais e multilaterais, e a criação de novas instituições público/privadas (tais como a iniciativa Gavi para o desenvolvimento e distribuição da vacina pneumocócica, comentada acima).

Há importantes questões acerca de como os novos arranjos de governança definem suas missões, como os benefícios oriundos da inovação serão apropriados e distribuídos e como os processos de governança lidarão com as perspectivas competindo sobre qual é o problema e qual seria a solução. Nesse contexto, os legisladores podem considerar vantajoso envolver várias partes interessadas de modo que os programas de inovação orientados por missão sejam mais participativos.

Nesse contexto, no desenho do programa, entende-se que deve haver equilíbrio entre a centralização e a descentralização na estrutura e na governança do programa. Por um lado, uma considerável descentralização é desejável ou mesmo essencial, já que muitos dos programas abrangem uma ampla gama de tecnologias, indústrias, países, usuários e aplicações, os quais envolvem uma ampla gama de atividades. Por outro lado, uma estrutura administrativa centralizada para o estabelecimento de prioridades amplas, monitoramento do progresso geral e avaliação de desempenho é um complemento necessário a uma estrutura de programa descentralizada. Os mecanismos de coordenação necessários terão, portanto, que operar efetivamente dentre as agências bem como dentro delas (FORAY; MOWERY; NELSON, 2012).

Um outro desafio dos programas de inovação orientados por missão refere-se ao fato de que estes devem sustentar o desenvolvimento e a implantação de tecnologias muito diferentes que serão empregadas em uma gama muito diversa de setores em nível global. A inovação orientada por missão precisa ser um processo compartilhado que envolva o setor privado, consumidores, cidadãos, universidades, empreendedores sociais e instituições públicas, sendo tal articulação complexa. Uma missão relacionada ao câncer, por exemplo, que envolva somente o setor de saúde, não é uma missão no sentido de que as áreas preventivas, tais como os setores de nutrição e áreas de estilo de vida, devam ser também envolvidas (FORAY; MOWERY; NELSON, 2012; MAZUCATTO & WILLETS, 2019).

A Figura 4 a seguir adaptada de MAZUCATTO & WILLETS, 2019 mostra como uma abordagem orientada por missão funciona: um grande desafio (tal como o combate da mudança climática) é desmembrado em uma missão concreta (por exemplo, uma cidade neutra em carbono). Ela deve ser mensurável: deve ser possível responder se a missão foi atingida ou não. Ela deve ser estruturada de forma multissetorial, trazendo diversos atores e ajudando a economia a se tornar diferenciada. Esses atores interagem em diferentes tipos de projetos que também são financiados por instrumentos, tais como licitações e prêmios. Os processos de experimentação e "descoberta" que a formação do projeto implica são essenciais para garantir que as missões promovam a experimentação e não os processos *top-down* que sufocam a inovação.

Os setores definem as fronteiras dentro das quais as firmas operam, como transporte, saúde e energia. As missões requerem que diferentes setores se juntem de novas formas; por exemplo, o futuro da mobilidade não será respondido somente pelo setor de fabricação de carros.

Finalmente, as soluções são projetos específicos tomados por empresas, governos, universidades ou terceiro setor, que ajudam a sustentar a missão. As soluções têm objetivos claros e devem envolver setores muito diferentes, e podem ser sustentados através do uso de intervenções políticas e instrumentos financeiros.



Figura 4 - Dos desafios a missão e projetos. Adaptado de MAZUCATTO & WILLETS, 2019

Edquist & Zabala-Iturriagagoitia (2012) comentam que a política de inovação pode ser entendida como ações de organizações públicas que influenciam os processos de inovação, ou seja, o desenvolvimento e a difusão das inovações. As políticas orientadas por missão, por sua vez, foram definidas por Mazucatto & Willets (2019) como políticas públicas que recorrem à fronteira do conhecimento para atingir objetivos específicos.

Mazucatto (2017) assevera que políticas orientadas por missão devem ser baseadas em diagnóstico e prognóstico claros, o que requer não somente a identificação de elos faltantes, falhas e gargalos – as fragilidades ou desafios de um sistema nacional de inovação – mas também o reconhecimento de seus pontos fortes. As políticas baseadas em uma perspectiva orientada por missão são sistêmicas, indo além do instrumento de *Science-push* e instrumentos horizontais.

As políticas orientadas por missão empregam um arranjo de instrumentos financeiros e não financeiros para promover a realização de uma missão através de diversos setores diferentes, estabelecendo direções concretas para a economia e implementando a rede necessária de agentes públicos e privados relevantes. Vale destacar que a política de inovação não se limita ao financiamento da P&D, mas também à criação de sistemas que permitam que o novo conhecimento se difunda por toda uma economia e crie uma mudança transformadora.

Em uma perspectiva ampla, no sistema nacional de inovação são identificados quatro subsistemas: (i) política pública e financiamento público; (ii) pesquisa e educação; (iii) produção e inovação; e (iv) finanças privadas e financiamento público. Embora todos os subsistemas, teoricamente, tenham importância estratégica, os subsistemas de política pública e financiamento público têm, tradicionalmente, levado ao processo de desenvolvimento socioeconômico e mudança tecnológica.

Segundo Mazzucato (2017) diferentes tipos de construção de capacidades são centrais em políticas orientadas por missão:

- Capacidade científico-tecnológica: uma base de conhecimento científico-tecnológico adequada no subsistema de educação e pesquisa;
- Capacidade de demanda: demanda de mercado latente ou efetiva (pública ou privada), tanto em termos de poder de consumo quanto de necessidade de aquisição;
- Capacidade produtiva: uma base produtiva adequada (por exemplo, firmas e empreendedores existentes desejando correr o risco de estabelecer uma firma inovadora) no subsistema de produção e inovação;

- Capacidade estatal: conhecimento adequado dentro das organizações públicas que formulam e executam as políticas sobre o problema e a solução objetivos e/ou conhecimento acerca de quem-sabe-o-que-e-como;
- Capacidade política: instrumentos políticos do lado da demanda e do lado da oferta (implementados de forma estratégica), sustentados por políticas complementares;
- Capacidade de previsão: um diagnóstico bem afinado do problema e solução, incluindo uma análise da situação atual e prospectos futuros para tecnologias e setores alvos, formulado em termos de uma missão e visão bem definidos.

Uma política orientada por missão bem-sucedida requer a presença dos seis fatores.

Não obstante, considerando que as políticas de inovação orientadas por missão podem ter um papel principal na solução dos grandes desafios sociais atuais, algumas diretrizes podem guiar o processo de desenvolvimento sob uma nova estrutura para justificar, guiar e avaliar as políticas de inovação orientadas por missão. No Quadro 2, adaptado de MAZUCATTO (2017), são sugeridos os passos práticos que podem ser úteis para os projetos orientados por missão:

Quadro 2 - Passos práticos para execução dos projetos orientados por missão

Seleção da missão	Como selecionar missões que tenham legitimidade democrática e duradoura
Coprodução	Como envolver atores dos setores público, privado e terceiro setor na seleção, implementação e processos de aprendizado e avaliação
Definição da Missão	Como definir missões concretamente, mas com amplitude suficiente para motivar ações por múltiplos setores da economia, permitindo novos tipos de interação entre os setores público, privado e terceiro setor, ao longo de horizontes de tempo diferentes
Capacidades Dinâmicas	Como desenvolver novas competências e capacidades para mudança dinâmica: capacidade para vislumbrar novos futuros e acomodar assunção de riscos, experimentação e a incerteza subjacente do processo de descoberta
Ferramentas de Decisão	Como desenvolver novos indicadores e ferramentas de avaliação para auxiliar na tomada

Gerenciamento das falhas	de decisão e avaliar o impacto, que vá além da análise de risco/benefício
Compartilhando Recompensas	Como gerenciar as falhas inevitáveis bem como o sucesso, tomando uma abordagem de <i>portfolio</i> Como assegurar que as recompensas, bem como os riscos sejam compartilhados de modo que o crescimento gerado seja inclusivo, tanto quanto inteligente

Em suma, para colher os benefícios substanciais da abordagem de inovação orientada por missão, o que é necessário é abandonar a ideologia que frequentemente informa e desinforma o papel que o estado pode ter na economia. Atores dos setores público, privado e terceiro setor podem trabalhar juntos de novas formas para cocriar e modelar os mercados do futuro.

É possível aprender com experiências de políticas práticas pregressas para promover uma estrutura mais coerente e coesa entre os setores, instituições e nações. Todavia, as formas nas quais os programas de inovação orientados por missão serão concebidos, organizados, governados, estruturados e implementados, e como os atores interagirão entre si dentro do sistema, poderiam constituir por si só uma inovação em sua definição mais ampla.

2.3.1 PROGRAMAS ORIENTADOS POR MISSÃO NA ÁREA DE SAÚDE

Ao fazer uma revisão sobre saúde pública, Frenk (1993) comenta que uma forma de contrapor a tendência de fragmentação do conhecimento na área da saúde é através da “pesquisa orientada por missão”. Esse conceito, segundo o autor, refere-se a um esforço de pesquisa que tenta modificar algum aspecto da realidade através da produção de conhecimento e tecnologia. Esta modificação de realidade é precisamente o que define a missão de pesquisa.

A pesquisa orientada por missão tem muitas vantagens em relação ao modelo fragmentado, já que a informação completa sobre o problema é gerada mais rapidamente e eficientemente, uma vez que o conhecimento é integrado a partir do momento em que a pesquisa é planejada. Portanto, a decisão entre tomadores de decisão e pesquisadores é mais uma questão de acordo sobre a missão compartilhada do que a confrontação baseada em diferenças no treinamento e expectativas. Estabelecer prioridades e formar grupos é mais fácil quando há um foco de atenção bem definido. O financiamento da pesquisa seria também facilitado quando está associado com uma missão clara. A colaboração

interinstitucional e multicêntrica se torna essencial, e o conhecimento avança mais rapidamente quando abordagens e disciplinas são integradas em torno de problemas compreensíveis.

Essa abordagem é, em si, desafiadora, já que requer a abertura de formas criativas de interação com a pesquisa biomédica, medicina clínica e ciências sociais. Além disso, o desenvolvimento de uma base sólida para a produção de conhecimento requer um esforço para criar e consolidar instituições que incluem pesquisa dentre suas missões essenciais.

Segundo Mazzucato & Roy (2018) o estabelecimento de direções através de missões poderia ser a resposta para atender a demandas não atendidas de pacientes e de saúde pública que necessitam de inovações radicais, tais como doenças cognitivas relacionadas ao envelhecimento, terapias para o câncer e doenças infecciosas (tais como antibióticos e vacinas para viroses epidêmicas).

Como mencionado previamente, abordagens orientadas por missão já foram utilizadas anteriormente, como a iniciativa Gavi para o fornecimento de vacinas contra a meningite, comentado na seção anterior.

Uma outra iniciativa orientada por missão na área de saúde referiu-se ao combate ao surto de ebola em 2014 no oeste da África em 2014, quando a Agência Norte-Americana para o Desenvolvimento Internacional lançou o programa *“Fighting Ebola: a Grand Challenge for Development”* para conectar parceiros tradicionais e não-tradicionais ao redor do mundo para identificar ideias que pudessem melhorar o tratamento e o controle da infecção. Na linha de frente da epidemia, os profissionais de saúde enfrentaram muitos obstáculos no provimento de cuidados tempestivos aos pacientes, os quais eram necessários para evitar que o vírus se espalhasse. Em dois meses, inovadores ao redor do globo apresentaram 1500 ideias focadas em ajudar os profissionais de saúde na linha de frente a fornecer atendimento melhor e oportuno aos doentes e a conter o espalhamento do vírus. 14 das inovações apresentadas foram identificadas quanto ao seu potencial de reforçar a resposta ao surto em curso, bem como a futuros surtos. Embora colocar inovações em prática seja um processo demorado e difícil com muitas incertezas, essas 14 iniciativas vencedoras foram premiadas e chegaram aos usuários em campo, demonstrando o quanto abordagens orientadas por missão podem servir ao propósito de mitigar os grandes desafios em saúde da sociedade atual (UNCTAD, 2017).

Abordagens desse tipo são bastante oportunas para a solução de problemas relacionados a doenças negligenciadas dado que, por definição, são aquelas com

mercados insuficientes para atrair investimentos da indústria farmacêutica, por afetar primariamente países de baixa renda, tal como malária, tuberculose e doenças diarreicas (YAMEY, 2018). Essas doenças se encaixam dentro do contexto dos “desafios sociais” para os quais os programas orientados por missão podem ser uma abordagem útil. Como mencionado anteriormente, os programas orientados por missão são aplicáveis aos desafios para os quais as forças do mercado sozinhas não podem induzir todo o investimento necessário para essas soluções, e para os quais programas governamentais, para auxiliar no desenvolvimento e implementação das tecnologias consideradas relevantes socialmente, são necessários.

Embora investimentos de parcerias público-privadas tenham trazido ao mercado, entre os anos 2000 e 2011, 37 novos tratamentos para doenças negligenciadas, isto representa apenas 4% de todos os produtos terapêuticos registrados nesse período. Uma vez que as doenças negligenciadas respondem por 11% da carga total de doença global, há uma clara e persistente insuficiência na pesquisa e no desenvolvimento nessa área (YAMEY, 2018).

Segundo Mazzucatto (2018), para atender às necessidades na área de saúde, alguns setores merecem atenção para que sejam formuladas políticas e estruturados modelos de inovação que foquem menos no valor em termos de uma análise de custo-benefício isoladamente.

Primeiramente, os governos devem tomar medidas importantes no sentido de modelar as direções orientadas por missão para a inovação em saúde, ao invés de deixar que tais direções sejam definidas por interesses comerciais isoladamente. As organizações públicas devem ter um papel ativo na deliberação das direções potenciais. Por exemplo, em muitos países industrializados, o envelhecimento, doenças relacionadas à demência e cânceres representam as principais ameaças à saúde. Por outro lado, globalmente, doenças epidêmicas e a crescente resistência a antibióticos aparecem como os desafios que requerem investimentos públicos proativos. Modelando-se essas direções como missões orientadas com propósito de solucionar os principais desafios na área da saúde, é possível criar horizontes tecnológicos totalmente novos e atrair uma gama de investimentos tanto de atores públicos como privados, enquanto trata-se também das necessidades críticas dos pacientes.

Em segundo lugar, formas alternativas de organizar e incentivar o trabalho inovativo podem estimular esse tipo de criação de valor orientado por missão. Em vez de permitir que os mercados financeiros incentivem a produção de mais medicamentos de

alto valor ou *mee toos*², os governos podem coordenar ativamente projetos e portfólios de pesquisa e desenvolvimento orientados por missão por meio de redes descentralizadas de parceiros públicos e privados. O financiamento para essa abordagem combinaria subvenções, prêmios e contratos, com recompensas focadas nos benefícios à saúde, e não na patenteabilidade. Por exemplo, os prêmios podem permitir a troca de recompensas financeiras pelo licenciamento de uma nova tecnologia a um produtor de genéricos, trazendo, assim, o preço das novas tecnologias para mais próximo dos custos de produção, em vez do esperado pelos acionistas nos mercados financeiros. O exemplo de parcerias de desenvolvimento de produtos, como o Drugs for Neglected Diseases Initiative (DnDi), são exemplos de modelos que podem ser testados para áreas mais amplas de necessidades críticas de saúde não atendidas. Nesses casos, o acesso final às inovações - e o preço dessas inovações - estariam alinhados de maneira a refletir os investimentos proporcionais do Estado. Essa divisão do trabalho refletiria uma visão orientada para a missão da inovação, na qual a cadeia de valor de desenvolvimento de fármacos estaria ligada à realização de missões definidas por deliberação pública. Embora as missões possam ser definidas de maneira relativamente *top-down*, os instrumentos políticos devem ser escolhidos para promover a exploração *bottom-up* para experimentação criativa no processo inovador.

Terceiro, novas estratégias para governar a distribuição de riscos e recompensas podem incentivar a criação de valor, o longoprazismo e a difusão e implantação de novas tecnologias, enquanto impede o tipo de busca por aluguel e extração que ameaça tanto a inovação em saúde quanto a saúde pública. Por exemplo, métodos para o público obter um retorno maior sobre seu investimento podem incluir a obtenção de royalties de empresas nas quais o financiamento público teve um papel principal, com esses fundos sendo usados para financiar a inovação futura (fundos de inovação, por exemplo). Uma outra estratégia seria o público reter uma “parcela de ouro” de patentes desenvolvidas com financiamento público, com as patentes governadas sendo fracas e limitadas em termos de escopo (ao invés de um escopo de forte e amplo) para estimular maior uso e inovação. Em vez de pagar por preços galopantes de medicamentos, os sistemas públicos de saúde devem pagar preços que reflitam as contribuições públicas bem como os impactos de novas terapias nos orçamentos públicos, com o preço de novos

² É um fármaco que é quimicamente relacionado, e normalmente, muito semelhante estruturalmente a um fármaco já conhecido, somente com mínimas diferenças, e que tem o mesmo mecanismo de ação e é usado para a mesma finalidade do fármaco original.

medicamentos vinculado à possibilidade de acesso universal para os sistemas de saúde e pacientes. Outra mudança importante seria a modificação das regras do jogo nas economias baseadas no mercado financeiro, direcionadas por acionistas, para que as empresas prestem contas a várias partes interessadas, incluindo pacientes e sistemas de saúde, e não apenas aos acionistas.

Mazzucato & Roy (2018) relatam que cada uma dessas três áreas fornece horizontes para buscar opções de políticas e modelos de inovação que se concentrem menos em valor em termos de uma análise de custo-benefício isoladamente, e mais em termos de direções, divisões dinâmicas do trabalho e distribuição de riscos e recompensas para inovação.

2.3.2 ENCOMENDAS TECNOLÓGICAS NO ORDENAMENTO LEGAL BRASILEIRO

No bojo da discussão sobre os programas de inovação orientados por missão, uma possível solução disponível dentro do ordenamento jurídico pátrio seria o emprego da Encomenda Tecnológica. A Encomenda Tecnológica (Etec) é um dos instrumentos de estímulo à inovação instituídos pela Lei 10.973/2004 (Lei de Inovação), alterada pela Lei 13.243/2016 e regulamentada pelo Decreto 9.283/2018. A Etec também é prevista como um dos casos de dispensa de licitação, conforme art. 24, inciso XXXI, da Lei 8.666/1993, que se aplica ao presente instrumento subsidiariamente, visto que a Lei de Inovação prevê regras específicas para esse tipo de contratação.

As encomendas tecnológicas são tipos especiais de compras públicas destinadas a solucionar desafios específicos por meio do desenvolvimento de produtos, serviços ou sistemas que ainda não estão disponíveis no mercado ou que ainda não existem, tal como, por exemplo, um novo fármaco ou vacina. A Etec pode ser adotada quando o Estado se depara com um problema ou uma necessidade cuja solução não é conhecida ou não está disponível e envolve risco tecnológico, ou na qual já haja soluções para o problema, mas são ainda demandadas novas abordagens tecnológicas. Nesse tipo de situação, a Administração Pública pode apresentar o problema para o mercado e identificar potenciais interessados em investir no desenvolvimento da solução.

É justamente em razão da presença do risco tecnológico, que é diferente do risco comum de aquisição, que a Etec confere ao gestor público uma ampla possibilidade de atuação, por exemplo: i) pode-se contratar mais de uma empresa para realizar o mesmo

objeto; ii) a seleção é feita em função da maior chance de sucesso e não do menor preço; iii) a propriedade intelectual é negociada; iv) pode-se remunerar por meio de reembolso de custos; v) pode-se inserir a opção de compra dos resultados em grande quantidade; e vi) pode-se fracassar, ou seja, não conseguir desenvolver a solução segundo os critérios inicialmente planejados. Essa ampla gama de possibilidades foi criada pelo legislador e regulamentada pelo governo federal no sentido de dar tratamento eficiente, do ponto de vista econômico, ao risco tecnológico. Ou seja, aplicar outras formas de aquisição, como processo licitatório por meio de pregão, levaria ou a uma aquisição mais custosa (situação na qual os fornecedores embutiriam todo o risco tecnológico no preço), ou a uma licitação vazia, situação na qual os fornecedores não aceitariam assumir, sozinhos, os riscos.

Evidentemente, a ETEC surge para resolver uma falha de mercado. Tal falha deriva da própria presença de risco tecnológico, que faz com que potenciais fornecedores evitem a participação. Essa aversão privada ao risco cria uma situação na qual a ausência de intervenção do Estado, invariavelmente, levará a uma ausência de solução. Em outras palavras, se não houver intervenção pública no sentido de assumir parte do risco privado, não haverá desenvolvimento e introdução de solução. Essa lógica é observada no Brasil e em todos os países líderes tecnológicos (RAUEN, 2020).

Com relação à medição da existência do risco tecnológico, para diminuir a subjetividade da questão o Guia Geral de Boas Práticas em ETECs (RAUEN, 2019), elaborado pelo IPEA, propõe que se aplique a metodologia de nível de maturidade tecnológica (Technology Readiness Level – TRL), desenvolvida pela Agência Espacial Americana (Nasa). O TRL é uma ferramenta de gestão tecnológica criada ainda nos anos 1970, cuja versão mais recente é empregada, no Brasil, pelo Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (Inpe), além de órgãos de controle do próprio governo norte-americano. De fato, no mundo da gestão tecnológica o uso do TRL já é padrão, muito embora ele tenha nascido para tratar de soluções do setor aeroespacial e de seus sistemas complexos.

Essa ferramenta classifica a tecnologia ou as tecnologias necessárias ao desenvolvimento de determinada solução em função de seu nível de maturidade, o qual guarda relação direta com seu nível de risco tecnológico. Isto é, quanto mais madura é uma dada tecnologia, menor é o risco (tecnológico) nela contido.

Segundo o TRL, no desenvolvimento de uma dada solução, nove são os níveis de maturidade da tecnologia. O primeiro nível é aquele no qual são respondidos os princípios básicos da ciência que fundamenta a tecnologia. Isto é, trata-se de uma pesquisa ainda

sem aplicação, mesmo que especulativa. O último nível, por sua vez, diz respeito às primeiras aplicações da solução em ambiente real. Entre estes extremos estão fases que dizem respeito à identificação especulativa de aplicação (TRL 2), às provas de conceitos em ambiente controlado (TRL 3), ao teste em ambiente controlado dos subsistemas que compõem a solução (TRL 4), à validação de partes da solução em ambiente simulado (TRL 5), à demonstração da solução ou de parte dela em ambiente simulado (TRL 6), ao teste de protótipo ou modelo em ambiente relevante (TRL 7) e à solução pronta e com atuação comprovada em ambiente real ou relevante (TRL 8). Mankins (2009) faz uma extensa revisão acerca dos critérios adotados para cada um dos níveis de TRL, e assevera ser essa metodologia comprovadamente eficaz na comunicação do status de novas tecnologias dentre diversas organizações. A Figura 5 a seguir ilustra de forma simplificada os diferentes níveis de maturidade tecnológica de acordo com sistema de TLR para avaliação do risco tecnológico.

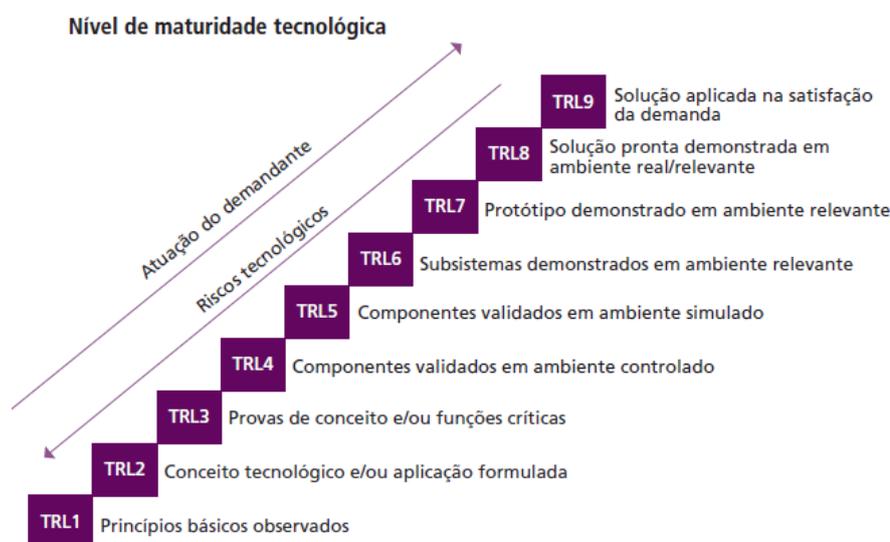


Figura 5 - Níveis de maturidade tecnológica de acordo com o sistema de TLR para avaliação do risco tecnológico. Adaptado de Rauhen, 2019

Segundo a metodologia, uma solução só pode ser identificada dentro de um determinado TRL se cumprir todos os requisitos; do contrário, ela ainda pertence ao TRL anterior. Adicionalmente, quanto maior o TRL menor o risco tecnológico. Assim, soluções que ainda não atingiram completamente o TRL 8, apresentariam risco tecnológico e, por isso, justificariam a realização de uma ETEC, pois esse nível é o limite entre o desenvolvimento final, com risco tecnológico, e a introdução no mercado. Soluções já classificadas em TRL 8 com vistas a avançar para o TRL 9 não justificariam, então, a realização de uma ETEC e deveriam ser adquiridas por meios tradicionais de aquisição.

Ainda há que se destacar que os níveis de maturidade variam conforme as diferentes trajetórias tecnológicas, por exemplo, entre os setores aeroespacial e farmacêutico. Por isso, é importante adaptar a lógica original da metodologia especificamente para o desenvolvimento de produtos para a saúde, tais como fármacos, vacinas e semelhantes.

Com relação ao setor farmacêutico tal adaptação já foi feita pelo e Serviços Humanos dos Estados Unidos (*U.S. Department of Health & Human Services*) e é apresentado no quadro a seguir:

Quadro 3 - TRLs para soluções de contramedidas médicas (fármacos e biológicos) – Segundo o Departamento de Saúde dos Estados Unidos

TRL 1	<p>Revisão da Base Científica de Conhecimento</p> <p>Monitoramento ativo da base de conhecimento científico. As descobertas científicas são revisadas e avaliadas como base para a caracterização de novas tecnologias.</p>
TRL 2	<p>Desenvolvimento de hipóteses e designs experimentais</p> <p>Artigos científicos para gerar ideias de pesquisa, hipóteses e projetos experimentais para solucionar as questões científicas relacionadas. Foco em aplicações práticas baseadas em princípios básicos observados. Uso de simulação computacional ou outras plataformas virtuais para testar hipóteses.</p>
TRL 3	<p>Identificação do Alvo/Candidato e Caracterização de Candidato(s) Preliminares</p> <p>Início da pesquisa, coleta de dados e a análise para testar as hipóteses. Exploração de conceitos alternativos, identificação e avaliação de tecnologias e componentes críticos e início da caracterização do(s) candidato(s). Eficácia preliminar demonstrada <i>in vivo</i>.</p> <p>3A Identificação do alvo e/ou candidato.</p> <p>3B Demonstração da atividade <i>in vitro</i> do(s) candidato(s) para contrapor os efeitos do agente a ser combatido.</p> <p>3C Geração dados preliminares de eficácia de prova de conceito <i>in vivo</i> (não- BPL (Boas Práticas de Laboratório)).</p>
TRL 4	<p>Otimização do Candidato e Demonstração <i>In vivo</i> não-BPL da Atividade e Eficácia</p> <p>Integração de tecnologias críticas para o desenvolvimento de candidatos. Início do desenvolvimento de modelos animais. Demonstração da toxicidade e eficácia não BPL <i>in vivo</i> de acordo com o uso pretendido do produto. Início de experimentos para identificar marcadores, correlatos de proteção, ensaios e <i>endpoints</i> para estudos clínicos e não clínicos adicionais.</p> <p>Modelos Animais: Início do desenvolvimento de modelos animais relevantes e adequados para as indicações desejadas.</p> <p>Ensaios: Início do desenvolvimento de ensaios relevantes e adequado e reagentes associados para as indicações desejadas.</p>

	<p>Fabricação: Produção em escala laboratorial (ou seja, não-Boas Práticas de Fabricação (BPF) de quantidades do produto a granel e produto formulado proposto.</p> <p>4A Demonstração da atividade <i>in vivo</i> não-BPL e potencial para eficácia consistente com o uso pretendido do produto (ou seja, dose, cronograma, duração, via de administração, e via do desafio do agente a ser combatido).</p> <p>4B Condução de estudos de toxicidade iniciais não-BPL e determinação da farmacodinâmica e da farmacocinética e/ou resposta imune em modelos animais adequados (conforme aplicável).</p> <p>4C Início dos experimentos para determinar ensaios, parâmetros, marcadores substitutos, correlatos de proteção, e <i>endpoints</i> para serem utilizados durante os estudos clínicos e não-clínicos, para avaliações adicionais e caracterização dos candidatos.</p>
<p>TRL 5</p>	<p>Caracterização Avançada do Candidato e Início do Desenvolvimento do Processo de BPF</p> <p>Continuação dos estudos <i>in vivo</i> não-BPL, e desenvolvimento do modelo animal e experimental. Estabelecimento das minutas de Perfis de Produto Alvo. Desenvolvimento de um processo de fabricação escalonável e reproduzível compatível com BPF.</p> <p>Modelos Animais: Continuação do desenvolvimento de modelos animais para estudos de eficácia e dosagem.</p> <p>Ensaio: Início do desenvolvimento de ensaios em processo e métodos analíticos para caracterização e liberação do produto, incluindo avaliações de potência, pureza, identidade, potência, esterilidade e qualidade conforme apropriado.</p> <p>Fabricação: Início do desenvolvimento do processo para fabricação em pequena escala compatível com BPF.</p> <p>Perfil do produto alvo: Delineamento preliminar do Perfil do Produto Alvo Questões de prazo de validade, condições de armazenamento e embalagem devem ser consideradas para garantir que o uso previsto do produto seja consistente com o uso pretendido para o qual será solicitada a aprovação da Agência Regulatória (no caso do EUA, seria o FDA – <i>Food and Drug Administration</i>).</p> <p>5A Demonstração de características aceitáveis de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação e/ou respostas imunes em estudos em animais não-BPL, conforme necessário para o preenchimento da validação e aprovação de solicitações para a realização de pesquisas clínicas (no caso dos EUA, seria o IND, solicitação de <i>New Drug Investigation</i>).</p> <p>5B Continuação do estabelecimento de correlatos de proteção, <i>endpoints</i> e/ou marcadores substitutos para eficácia para uso em estudos futuros de BPL em modelos animais. Identificação da dose minimamente eficaz para facilitar a determinação da dose "humanizada" uma vez que os dados clínicos sejam obtidos.</p>
<p>TRL 6</p>	<p>Produção do Lote-Piloto em BPF, Envio do IND e Ensaio(s) Clínico (s) de Fase 1</p> <p>Fabricação de lotes-piloto em conformidade com as BPF. Preparação e envio da IND) para a Agência Regulatória e condução do(s) ensaio(s) clínico(s) de Fase 1 para determinar a segurança e farmacocinética do artigo de teste clínico.</p> <p>Modelos Animais: Continuação do desenvolvimento de modelos animais por meio de estudos de toxicologia, farmacologia e imunogenicidade.</p> <p>Ensaio: Qualificação dos ensaios para controle de qualidade de fabricação e imunogenicidade, se aplicável.</p>

	<p>Fabricação: fabricação, liberação e condução de testes de estabilidade de produtos a granel e formulados em conformidade com BPF em suporte ao IND e ensaios clínicos.</p> <p>Perfil do Produto Alvo: Atualização do Perfil do Produto Alvo conforme apropriado.</p> <p>6A Condução de estudos não-clínicos de BPL para toxicologia, farmacologia e imunogenicidade, conforme apropriado.</p> <p>6B Preparação e envio do pacote IND completo à Agência Regulatória em suporte ao(s) ensaio(s) clínico(s) inicial(is).</p> <p>6C Conclusão dos ensaios clínicos de Fase 1 que estabelecem uma avaliação inicial de segurança, farmacocinética e imunogenicidade, conforme apropriado.</p>
<p>TRL 7</p>	<p>Escalonamento, Início da Validação do Processo de BPF e ensaio(s) clínico(s) de Fase 2</p> <p>Aumento da escala e início da validação do processo de fabricação de BPF. Condução de estudos de eficácia em animais conforme apropriado. Condução de ensaio(s) clínico(s) de Fase 2.</p> <p>Modelos Animais: Refinamento do desenvolvimento de modelos animais em preparação para estudos essenciais de eficácia animal de BPL.</p> <p>Ensaio(s): Validação dos ensaios para controle de qualidade de fabricação e imunogenicidade, se aplicável.</p> <p>Fabricação: Aumento da escala e validação do processo de fabricação em BPF. Início dos estudos de estabilidade do produto em BPF em uma formulação, forma de dosagem e recipiente consistente com o Perfil do Produto Alvo. Início da validação do processo de fabricação e a produção de lote de consistência.</p> <p>Perfil do Produto Alvo: Atualização do Perfil do Produto Alvo, conforme apropriado.</p> <p>7A Realização de estudos de eficácia animal em BPL, conforme apropriado para o produto neste estágio.</p> <p>7B Conclusão dos estudos de segurança clínica expandidos conforme apropriado para o produto (por exemplo, Fase 2).</p>
<p>TRL 8</p>	<p>Conclusão da Validação das BPF e Fabricação do Lote de Consistência, Estudos de Eficácia Essenciais em Animais ou Ensaio(s) Clínicos, e Aprovação ou Licenciamento pela Agência Regulatória</p> <p>Finalização do processo de fabricação em BPF. Conclusão dos estudos essenciais de eficácia em animais ou ensaios clínicos (por exemplo, Fase 3) e/ou estudos de segurança clínica expandidos, conforme apropriado. Preparação para submissão do Pedido de Registro de Novo Medicamento ou de Produtos Biológico.</p> <p>Fabricação: Validação e fabricação completas de lotes de consistência. Estudos de estabilidade completos para dar suporte à data de validade dos rótulos.</p> <p>Perfil do Produto Alvo: Finalização do Perfil do Produto Alvo em preparação para a aprovação da Agência Regulatória.</p> <p>8A Conclusão dos estudos essenciais de eficácia em animais em BPL ou testes clínicos essenciais (por exemplo, Fase 3), e quaisquer testes de segurança clínica expandidos adicionais, conforme apropriado para o produto.</p> <p>8B Preparação e envio do Pedido de Registro de Novo Medicamento ou de Produtos Biológico à Agência Regulatória.</p>

	8C Obtenção da aprovação do registro pela Agência Regulatória.
TRL 9	<p>Atividades Pós-Registro</p> <p>9A Início dos estudos pós-registro e estudos de Fase 4 (obrigações pós-comercialização), tais como monitoramentos de segurança, estudos que embasem o uso em populações especiais, e ensaios clínicos para confirmar a segurança e eficácia conforme viável e apropriado.</p> <p>9B Manutenção das capacidades produtivas, conforme apropriado.</p>

Fonte: Adaptação do documento disponibilizado pelo Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (*U.S. Department of Health & Human Services*). Disponível em: <https://www.medicalcountermeasures.gov/trl/integrated-trls/>.

Segundo Rauen, 2020 uma ETEC destinada à produção de uma vacina ou um fármaco seria justificada até o ponto em que as condições do TRL 8 não estivessem satisfeitas. Caso a vacina ou fármaco em questão já tenham completado todos os requisitos de classificação em TRL 8, já não mais existiria risco tecnológico e a aquisição poderia empregar, por exemplo, uma licitação comum (a solução permanece no TRL anterior até que atenda a todos os requisitos do TRL superior). Por outro lado, não tendo sido preenchidos os requisitos para se atingir a classificação de TRL 8, a utilização das ETECs seriam uma alternativa viável e plausível para solução de problemas em áreas estratégicas para o país que necessitem de inovações.

O Quadro 3 deixa evidente que mesmo vacinas e fármacos em fases finais de teste (fase 3) ainda não teriam completado o TRL 8 e, segundo a lógica da própria metodologia, ainda carregariam considerável volume de risco tecnológico. É justamente ao final do TRL 8 que se encerra a P&D propriamente dita e se inicia o acompanhamento de mercado. Essa é a linha limite de execução de uma ETEC na área farmacêutica, por exemplo.

Portanto, a ETEC parece constituir uma interessante ferramenta que poderia ser empregada pelo Estado ao se deparar com um problema de saúde estratégico existente no país, cuja solução (que poderia consistir no desenvolvimento de um novo fármaco ou uma nova vacina) ainda não esteja disponível, ou cujas soluções disponíveis não sejam plenamente eficazes em permitir a mitigação da doença no país. Em uma perspectiva mais ampla, a ETEC poderia também consistir em um instrumento de fomento à P&D nacional e poderia pavimentar o caminho para a aquisição de independência tecnológica e produtiva em um campo tão relevante para a soberania nacional como a saúde.

3 – A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA E A INOVAÇÃO

3.1 A INOVAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A indústria farmacêutica, é uma indústria baseada em ciência, sendo as atividades de P&D as principais fontes de tecnologia (PAVITT, 1984). É uma indústria de alta intensidade tecnológica, com alto percentual do faturamento investido em pesquisa e desenvolvimento, sendo por diversos motivos um setor estratégico para o desenvolvimento de um país, em especial, pelo fato de fabricar um produto essencial para a saúde humana, conferindo-lhe um importante papel social, bem como um interesse em termos de segurança nacional.

Nesse setor intensivo em tecnologia, há grandes ganhos advindos da inovação e grandes perdas da obsolescência, sendo a competição considerada uma corrida pelo conhecimento (POWELL, 1998).

Nesse campo, as relações entre ciência acadêmica e pesquisa básica realizada em laboratórios públicos são extraordinariamente íntimas, e a expectativa de proteção patentária tem um papel decisivo e mais importante do que nas outras indústrias de alta tecnologia. Os novos produtos devem não somente sobreviver ao rigoroso escrutínio das agências regulatórias governamentais, mas também atender o teste de aceitação de mercado. Não obstante, o mercado de serviços médicos, dentro do qual são comercializados os produtos farmacêuticos, é, em si, incomumente complexo, com uma significativa fração da aquisição por parte dos consumidores sendo coberta por seguros de saúde, e, por isso, sujeitos a questões morais e imperfeições de seleção adversas (SCHERER, 2010).

Apesar desses problemas, há evidência de que, no cômputo geral, a quantidade de novos produtos farmacêuticos gerou benefícios substanciais para extensão de vidas humanas e a redução da carga de doença (LICHTENBERG, 1998; LICHTENBERG, 2005).

Para a descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos são necessários grandes investimentos em pesquisa e desenvolvimento. Dados recentes indicam que os custos para o desenvolvimento de novos fármacos vêm se elevando ao longo do tempo. Embora existam controvérsias quanto ao valor despendido para o desenvolvimento de um novo fármaco, um estudo, realizado com 106 novos fármacos selecionados randomicamente, apontou que os custos desembolsados (não capitalizados) para cada fármaco aprovado são de USD 1,395 bilhão, e, considerando uma estimativa dos custos de P&D pós-

registro, os custos aumentam para USD 2,870 bilhões (DIMASI; GRABOWSKI; HANSEN, 2016).

O desenvolvimento de novos fármacos pode ser dividido em 4 fases:

1. *Fase Pré-clínica*: nessa fase os esforços são orientados ao isolamento das moléculas químicas ou biológicas que podem ter ações terapêuticas *in vitro* interessantes, e, então, parte-se para testes *in vivo* para tal ação em modelos animais, que podem ser de diferentes espécies e progridem de pequenos animais como camundongos e porquinhos da índia, e podem evoluir, posteriormente, em termos de escala evolucionária, para cães e macacos.
2. *Fase Clínica* – Se os resultados pré-clínicos sugerirem que a molécula pode ser eficaz para o alvo terapêutico, e não causa efeitos tóxicos, pode-se desenvolver uma forma adequada ao uso médico do candidato a fármaco (por exemplo, um comprimido) e solicita-se a permissão à agência reguladora para a condução dos testes clínicos. Os testes clínicos, por sua vez, são convencionalmente divididos em 3 fases:

2.1. *Fase I*: o fármaco é administrado a um pequeno número de indivíduos, algumas vezes, portadores da doença-alvo, para testá-lo quanto à segurança em várias doses e, quando conduzidos em indivíduos portadores da doença, pode-se verificar indicações preliminares da eficácia terapêutica.

2.2. *Fase II*: nesta fase, testes mais abrangentes em humanos são realizados para verificação da eficácia terapêutica e efeitos adversos.

2.3. *Fase III*: Caso os resultados obtidos com os estudos de Fase II sejam promissores, prossegue-se para esta fase, na qual o fármaco é administrado para ao menos dois grupos de pacientes que podem se beneficiar da terapia. O número de pacientes nesta fase, que tem por objetivo verificar a eficácia do fármaco e monitorar reações adversas, é compreendido entre 300 e 3000 voluntários. Se os

resultados nessa fase forem favoráveis, solicita-se o registro sanitário para comercialização à Agência reguladora.

3. *Fase IV*: Após a concessão do registro de comercialização pela Agência reguladora, os testes frequentemente continuam na fase denominada farmacovigilância, na qual são identificados efeitos adversos advindos do uso de medicamentos não detectados nas fases clínicas precedentes.

Em termos de custos dispendidos em cada uma das fases do desenvolvimento, pode-se assumir que os gastos nas fases pré-clínicas são modestos, mas aumentam acentuadamente uma vez que os testes clínicos começam, e alcançam um pico durante os testes de fase III em humanos e, em seguida, declinam abruptamente com a solicitação de registro sanitário para comercialização do produto e o movimento para a fase IV de testes, se houver. A Figura 6 representa uma caracterização estilizada da taxa anual de fundos dispendidos para a descoberta e desenvolvimento farmacêuticos, que levam a uma molécula específica útil.

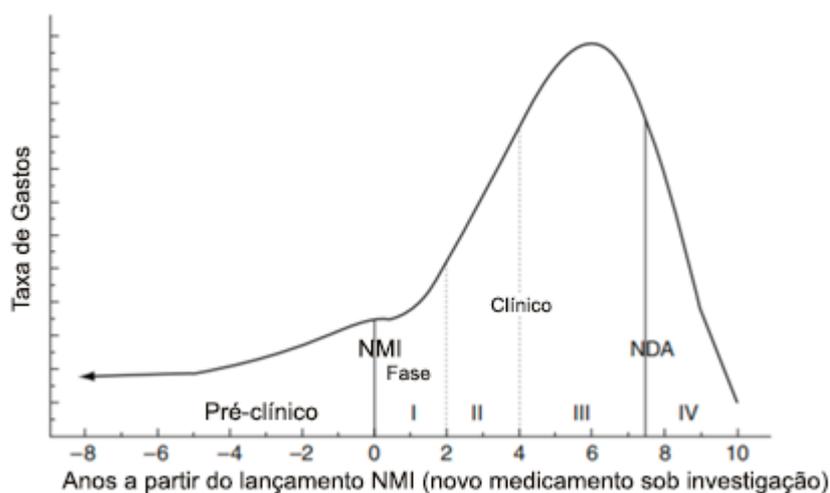


Figura 6 - Representação estilizada dos custos dispendidos com cada uma das fases do desenvolvimento de novos fármacos. Adaptado de SCHERER, 2010.

Não obstante, ao longo do tempo houve uma mudança na metodologia empregada para o desenvolvimento de novos fármacos. A evolução de uma forma de descoberta não guiada, ou na melhor das hipóteses, de triagem intuitiva aleatória, empregada até as décadas de 50 e 60 do século passado, progrediu para uma abordagem a qual emprega um *design* racional de fármacos nas décadas de 70, 80 e 90, que foi possível graças ao conhecimento médico acumulado; ao aperfeiçoamento de métodos como cristalografia de

raio-X e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) que permitiram a verificação da estrutura exata das proteínas presentes no corpo humano e em patógenos que podem servir como alvos para novos fármacos; ao desenvolvimento de técnicas de modelagem molecular que foram possíveis graças à evolução da tecnologia da informação; e a métodos genéticos modernos e sequenciamento de genes e proteômica (SCHERER, 2010).

Entretanto, apesar do desenvolvimento científico das últimas décadas, especialmente em pesquisa básica em diversos campos que podem contribuir com a obtenção de novos fármacos, a indústria farmacêutica essencialmente inovadora tem sofrido uma crise de inovação desde a metade dos anos 90 (COCKBURN, 2006; PAMMOLLI, MAGAZZINI & RICCABONI 2011; SAMS-DODD, 2013).

Cockburn (2006) relata que desde 1996 houve um acentuado declínio na produtividade da pesquisa da indústria farmacêutica, o que coincidiu com o aumento dos custos com P&D e teve como consequência a redução do número de novos fármacos aprovados ao longo das últimas décadas. A Figura 77 ilustra a redução no número de registro de novas entidades química e o concomitante aumento dos custos com o desenvolvimento de novos fármacos durante o período de 1996 a 2005.

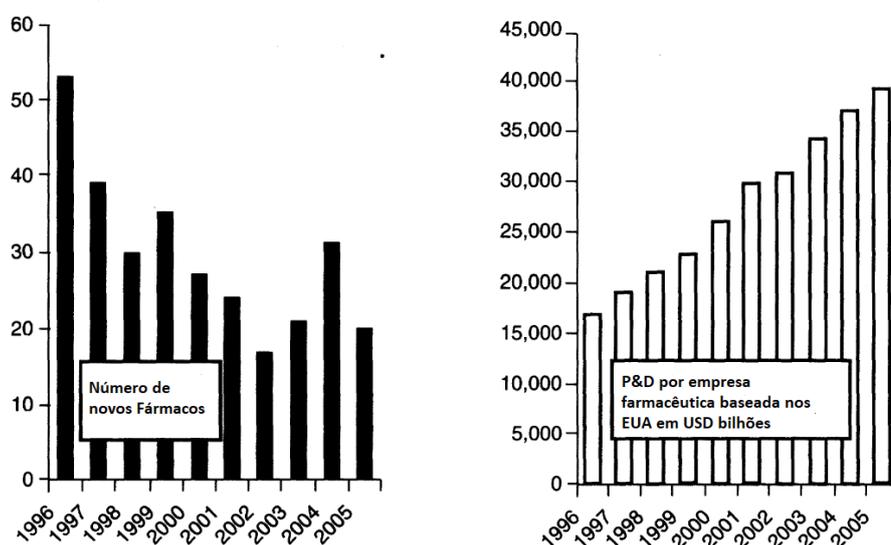


Figura 7 - Número de novos fármacos registrados (gráfico da esquerda) versus valor investido por empresa farmacêutica baseada nos EUA, em USD bilhões (gráfico da direita). Adaptado de Cockburn *et al.* (2006)

Tal redução na produtividade pode ser devida ao foco das empresas farmacêuticas em doenças de tratamento mais desafiador, falta de investimento em capacitação humana e institucional em “medicina traducional”, problemas com processos de adaptação e

padrões de revisão regulatória para novas tecnologias de pesquisa, e relutância das companhias farmacêuticas de apresentar produtos com menor potencial de vendas. Ainda, a desintegração e a reestruturação da indústria ao longo das últimas décadas, bem como os baixos níveis de colaboração, podem ser causas adicionais do declínio de produtividade.

Pammolli, Magazzini & Riccaboni (2011), em um estudo que partiu de uma base de dados de mais de 28.000 compostos investigados desde 1990, atribuem a redução de produtividade na área de fármacos nas décadas passadas a uma crescente concentração de investimento de P&D em áreas nas quais há alto risco de fracasso, as quais correspondem a necessidades terapêuticas não atendidas e mecanismos biológicos ainda não explorados. Sobre esse tema, Dimasi, Grabowski; Hansen (2016), consideram que o aumento dos custos para o desenvolvimento de novos fármacos e aumento das taxas de insucesso podem ser causas da crise inovativa recentemente observada na indústria farmacêutica.

Embora não seja trivial determinar a causa do aumento das taxas de insucesso, o autor levanta a hipótese de que as agências regulatórias têm sido mais avessas ao risco ao longo do tempo em vista de falhas de segurança de fármacos que chegaram ao mercado após terem sido aprovados e mostraram-se não seguros, aumentando assim seus níveis de exigência para aprovação do registro de um novo fármaco. Outra hipótese sugerida por Dimasi, Grabowski; Hansen (2016) refere-se ao fato de que o aumento na identificação de novos alvos potenciais para fármacos, ainda pouco validados, possa ter encorajado as empresas farmacêuticas a enveredar no desenvolvimento clínico de mais compostos com chance de sucesso menor.

No campo específico dos antibacterianos, área de interesse do presente trabalho, um estudo recente de Dheman, *et al.*, 2020 aponta ter havido um declínio na pesquisa e desenvolvimento desses fármacos, com diversas empresas farmacêuticas de grande porte descontinuando seus programas de desenvolvimento de fármacos. O artigo aponta que o número de fármacos antibacterianos aprovados nas últimas três décadas tem decaído de forma sustentada, conforme pode ser verificado na figura a seguir.

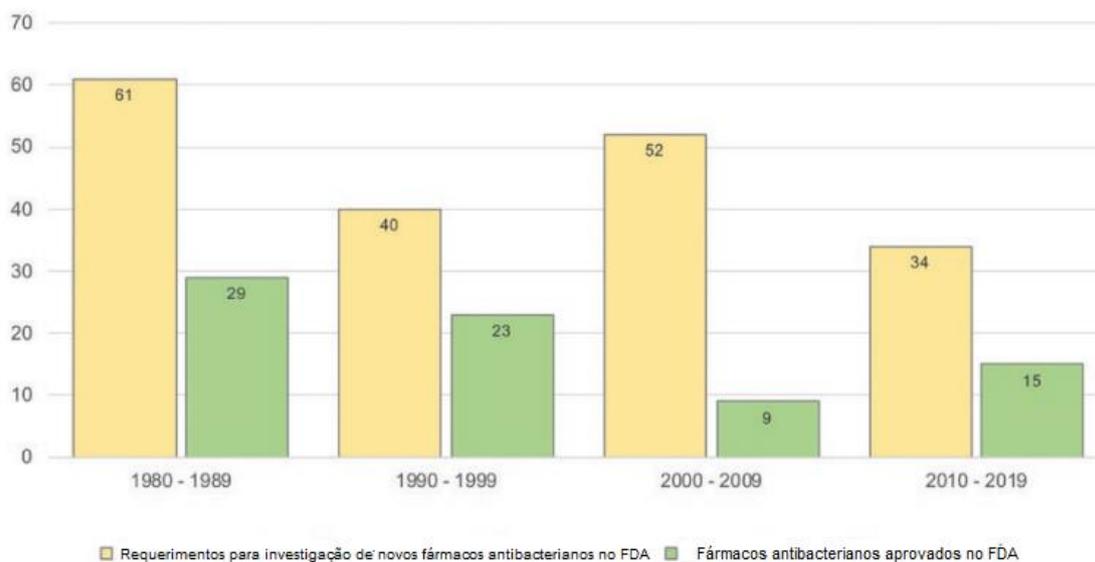


Figura 8 - Número de novos fármacos antibacterianos e requerimentos de investigação para novos fármacos antibacterianos apresentados ao FDA no período de 1980-2019. Adaptado de DHEMAN, et al., 2020

Dheman *et al*, 2020 apontam ainda que o envolvimento de grandes empresas farmacêuticas no desenvolvimento de medicamentos antibacterianos mudou drasticamente ao longo do tempo. Durante as décadas de 1980 e 1990, a maioria dos programas de desenvolvimento de agentes antibacterianos nos EUA foram patrocinados por grandes empresas farmacêuticas. O declínio substancial no desenvolvimento de fármacos antibacterianos de 1987 a 2001 coincide com um menor número de grandes empresas farmacêuticas buscando o desenvolvimento de novos agentes antibacterianos. Além disso, a partir de 1993, o desenvolvimento de medicamentos antibacterianos por pequenas empresas farmacêuticas também começou a declinar à medida que o desenvolvimento de medicamentos antibacterianos se aproximava de seu ponto mais baixo em 2001. De 2002 a 2009 foi observado um número cada vez maior de empresas farmacêuticas menores patrocinando medicamentos candidatos a antibacterianos, mesmo com a continuidade da redução do patrocínio de grandes empresas de medicamentos para essa classe de medicamentos. Após um aumento breve, mas pequeno, na atividade de desenvolvimento por grandes empresas de 2005 a 2009, as grandes empresas farmacêuticas norte-americanas saíram em grande parte do espaço de desenvolvimento de antibacterianos. Desde 31 de dezembro de 2019, apenas 3 solicitações de investigação para novos fármacos antibacterianos patrocinados por grandes empresas estavam em desenvolvimento ativo no EUA, correspondendo ao nível mais baixo observado ao longo de todo o período de 40 anos. A Figura a seguir ilustra a dinâmica de desenvolvimento

de novos fármacos antibacterianos por empresas de grande porte e de pequeno e médio porte nos EUA ao longo do período de 1980 a 2018.

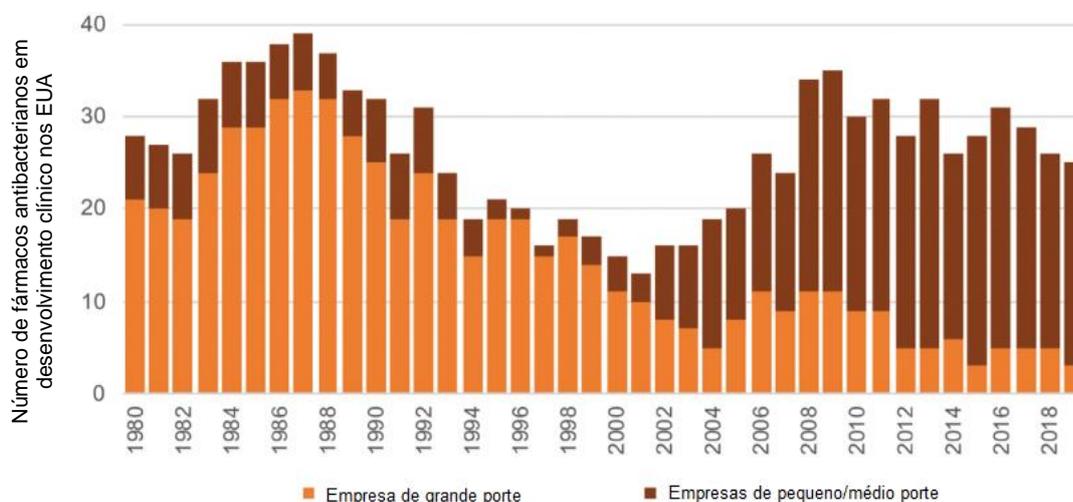


Figura 9 - Número de fármacos antibacterianos em desenvolvimento nos EUA de acordo com o porte da empresa entre os anos de 1980 e 2018. Adaptado de DHEMAN, *et al.*, 2020.

Os autores sugerem alguns desincentivos que são particulares no campo de desenvolvimento e comercialização de antibacterianos, os quais limitam sua atratividade para um potencial desenvolvedor de fármacos. Esses incluem baixas margens de lucro para o tratamento de antibacterianos de curto prazo em comparação com fármacos para doenças crônicas, vida útil curta devido ao surgimento de resistência, disponibilidade de fármacos genéricos eficazes e baratos para o tratamento da maior parte das infecções bacterianas, necessidade de supervisão por profissionais de saúde para limitar o uso indiscriminado dos antibacterianos, e desafios científicos associados ao desenvolvimento e descoberta de novos fármacos antibacterianos. Não obstante, com o aumento dos custos para o desenvolvimento de um novo fármaco e a concentração de pesquisas no campo dos antibacterianos em empresas farmacêuticas menores, pode-se tentar explicar o modesto número de fármacos antibacterianos em desenvolvimento. Entretanto, tal redução vai na contramão da necessidade por novos fármacos dada a emergência alarmante de bactérias resistentes aos fármacos existentes. Aspectos específicos relacionados à resistência à fármacos na tuberculose, serão discutidos mais adiante no Capítulo 4.

Em vista do presente cenário de baixa produtividade da indústria farmacêutica, pode haver oportunidades para intervenções políticas que fomentem a inovação

farmacêutica, estimulando o desenvolvimento futuro de fármacos que possam atender às necessidades da população (COCKBURN, 2006; DHEMAN, 2020). Tal intervenção poderia ser claramente benéfica dado o relatado papel estratégico da inovação farmacêutica na redução da carga de doença, melhoria da saúde e consequente desenvolvimento econômico do país (MOREL, 2005b).

3.2 A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA BRASILEIRA

No Brasil, o setor farmacêutico foi criado a partir da dependência externa com baixa ênfase no desenvolvimento tecnológico nacional. Desde as primeiras empresas com produção no país, os insumos utilizados eram importados. Durante a década de 1950, as empresas farmacêuticas passaram a atuar globalmente, e muitas começam a buscar o mercado brasileiro. Devido à política de substituição de importações adotada pelo governo brasileiro, algumas dessas empresas instalaram então filiais no país para ampliar sua inserção no mercado. No entanto, tal processo não levou à verticalização das atividades dessas empresas no país, nem à integração com as empresas nacionais, já que as filiais instaladas no Brasil desde o início focaram suas atividades somente na produção e comercialização (CGEE, 2017).

Na década de 1970, as empresas farmacêuticas nacionais atuavam principalmente por meio de representações de marcas estrangeiras, o que permitiu o desenvolvimento de capacitações comerciais das empresas locais. Além disso, a ausência de direitos de propriedade intelectual para produtos e processos farmacêuticos, conforme será discutido a seguir, permitiu o desenvolvimento de capacitações de engenharia reversa para produção de cópias de medicamentos. O mercado brasileiro tornou-se o mais importante em termos de vendas da América Latina e o sétimo no mundo, sendo, porém, 75% dele atendido por empresas farmacêuticas multinacionais.

O setor farmacêutico brasileiro possui um parque industrial bastante desenvolvido no que tange à produção de vacinas e medicamentos (bens finais) e alguns insumos de química fina. O setor é constituído por empresas públicas e privadas, nacionais e estrangeiras. Em termos de estrutura de oferta, o mercado farmacêutico brasileiro é definido como um oligopólio diferenciado, em que a competição não ocorre predominantemente via preços, mas por diferenciação de produtos e, principalmente, por classe terapêutica, onde a concentração do mercado é maior. Na atual configuração do mercado farmacêutico brasileiro, percebe-se a crescente e importante participação das

empresas nacionais. Em 2014, 47,7% do mercado das vinte maiores empresas que atuam no mercado brasileiro foi alcançado por oito empresas nacionais (CGEE, 2017).

Historicamente, o setor farmacêutico brasileiro é caracterizado por grande dependência tecnológica externa, baixos esforços inovativos e fraca interação entre o setor empresarial e o setor científico. As empresas estrangeiras que têm mantido grande participação no mercado brasileiro concentram suas atividades de desenvolvimento de novos produtos nas suas sedes ou em centros de pesquisa internos em outros países. A especialização dessas empresas no Brasil em relação à pesquisa se restringe à coordenação de estudos clínicos de fase III. Por outro lado, a especialização das empresas nacionais na produção de medicamentos genéricos, ainda que tenha requisitado esforços diferenciados para essas empresas, não chega a ser tão elevada e complexa quanto o necessário para promover o desenvolvimento de novos produtos.

Tem-se verificado, por outro lado, uma possível mudança de trajetória inovativa nos últimos anos, em especial entre as grandes empresas do setor farmacêutico nacional, com alguma elevação dos esforços inovativos principalmente em atividades internas de P&D e treinamento. Segundo Paranhos, Mercadante e Hasenclever (2016) houve crescimento dos esforços em P&D interna realizados pelas empresas farmacêuticas brasileiras. Os autores ressaltam que houve um aumento de 82,3% em valor corrente nos gastos com P&D interna entre os anos de 2008 e 2011, passando de 376 milhões para R\$ 686 milhões. Foi também observado que o aumento dos esforços em P&D interna e externa foi acompanhado pela redução do dispêndio em conhecimento incorporado em máquinas e equipamentos, uma despesa típica de empresas que apenas transferem tecnologia já difundida. Observaram uma redução de 43,1% em dispêndios com máquinas e equipamentos, demonstrando uma significativa mudança de comportamento das empresas do setor nos esforços inovativos: de transferidoras de tecnologia através da simples adaptação para uma maior capacitação interna em P&D. Reforçando essa tendência, foi também verificado um incremento substancial de 316,1% (de R\$ 8,7 milhões para R\$ 36 milhões) no dispêndio com treinamento de pessoal com crescimento de 20% no número de empresas realizando esta atividade no período pesquisado, enquanto a aquisição de conhecimentos externo sofreu a maior redução de gastos de 56,2% (de R\$ 26 milhões para 15,9 milhões).

Quanto aos resultados dos esforços inovativos realizados no período analisado, verificou-se que as empresas inovadoras brasileiras realizaram 37 inovações de produto e 35 inovações de processo entre 2006 e 2008 e 37 inovações de produto e 31 inovações

de processo entre 2009 e 2011. Ressalta-se, porém, entre as inovações de produto e processo, um crescimento das inovações para o mercado nacional em detrimento de apenas inovações para a empresa.

Ainda mais relevante foi a evolução da introdução de produtos e processos novos para o mercado mundial. Em 2008, foram indicadas duas inovações de produto, compreendendo o aprimoramento de um produto já existente, e quatro inovações de produto completamente novo para a empresa. Em 2011, foram seis produtos completamente novos para a empresa e novos para o mercado mundial, o que foi considerado por Paranhos, Mercadante e Hasenclever (2016) um dado bastante positivo para o setor. Em termos de inovação de processo, em cada um dos períodos foi introduzido um processo completamente novo para a empresa e novo para o mercado mundial.

Outro aspecto interessante e que reflete as mudanças do marco regulatório do sistema nacional de inovação são os projetos de P&D e inovação tecnológica, financiados pelo governo em parceria com universidades, que cresceram 60%. Com isso, aparentemente, a indústria farmacêutica nacional parece estar se aproximando das características do padrão identificado na literatura por Pavitt (1984), no qual as instituições de pesquisa seriam os principais parceiros e as mais importantes fontes de inovação do setor.

O aparato institucional para avançar na maior capacitação desta indústria no Brasil foi ampliado da década de 1980 com programas que estimulavam as iniciativas de empresas locais, tais como o uso do poder de compra do Estado, estímulo ao desenvolvimento tecnológico de síntese química de fármacos e financiamento para P&D e projetos industriais. Entretanto, as estratégias adotadas para tentar desenvolver capacitação em P&D pela indústria doméstica não foram suficientes para o fortalecimento das empresas nacionais face às multinacionais, as quais continuavam ampliando sua participação no mercado, a qual chegou a 85% do mercado brasileiro naquela época.

Na década que se seguiu, o advento da abertura comercial e a estabilização macroeconômica resultante do plano Real culminaram com a expansão da importação de produtos farmacêuticos importados. A diminuição das barreiras tarifárias levou a um forte aumento da concorrência, principalmente, no segmento de farmoquímicos devido à grande entrada de produtos chineses e indianos. Ademais, com a desestabilização e desinvestimentos, em especial, no setor farmoquímico, houve forte perda de capacitações produtivas nas empresas nacionais. As multinacionais reduziram suas instalações

produtivas no país, iniciando a ampliação ainda maior das importações de produtos farmacêuticos acabados (medicamentos), e não somente dos insumos. A preocupação da política pública com o apoio à criação de competências tecnológicas nas empresas perdeu espaço para a lei do livre mercado, em que a competição levou à seleção das empresas mais competentes.

Como relatado por Hasenclever & Paranhos (2009), no início dos anos 2000, a política industrial voltou a ser uma questão relevante para o governo brasileiro. A Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE), de 2003, estabeleceu como setores prioritários os de semicondutores, software, produtos farmacêuticos e bens de capital, e levantou uma visão mais sistemática de inovação, estimulando a interação entre o setor produtivo e o setor acadêmico. O aparato legal e político para melhorar o desenvolvimento industrial continuaram a crescer nos anos seguintes com a promulgação da Lei da Inovação (10.793/2004), a qual reforça a pesquisa tecnológica e a geração de inovação no setor industrial através da transferência de conhecimento de universidades para empresas, e a Lei do Bem (11.077/2004) a qual estabelece incentivos fiscais e autoriza benefícios fiscais automáticos para empresas que atendam aos requisitos, sem necessidade de um requerimento formal.

Em 2007, o Ministério da Ciência e Tecnologia lançou o Plano de Ciência, Tecnologia e Inovação para o desenvolvimento nacional entre 2007 e 2010, com prioridades estratégicas abrangentes que recaem em 21 linhas específicas de ação.

Seguiram-se a "Política de Desenvolvimento Produtivo" (PDP), de maio de 2008, a qual tinha por objetivo dar sustentabilidade para o crescimento econômico, aumentar os investimentos produtivos e elevar a taxas de crescimento econômico. Essa política foi implementada como estratégia de enfrentamento da competição e ampliação da inserção externa.

Em 2011, foi lançado o atual "Plano Brasil Maior" (PBM), cujo foco era alavancar o crescimento em meio às incertezas do cenário internacional. Impende ressaltar que, em ambas as políticas, o Complexo Industrial da Saúde (CEIS), o qual será descrito em maiores detalhes a seguir, é considerado estratégico ao desenvolvimento do país.

As medidas relacionadas ao CEIS oriundas das três políticas industriais da década dos anos 2000 PITCE, PDP e PBM foram geridas pelo Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (MDIC) e pelo Ministério da Saúde (MS) e articuladas pelo Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde (Gecis) para melhor integração entre a política industrial e a política de saúde.

No período, houve crescimento do mercado farmacêutico brasileiro com importante ampliação na participação das empresas nacionais que ganharam relevância frente às multinacionais.

Além disso, há que se destacar que uma das vertentes da política brasileira que foi a busca pela internalização da produção de produtos de saúde no país (medicamentos e fármacos, equipamentos e materiais, vacinas e produtos da área diagnóstica), mediante o estabelecimento de parcerias para o desenvolvimento produtivo (PDPs) entre os produtores públicos e empresas privadas de capital nacional e estrangeiro (GADELHA & BRAGA, 2016).

O modelo básico das PDP envolve a utilização das compras, realizadas centralizadamente pelo MS, de produtos (normalmente de alto custo e maior complexidade tecnológica), que eram adquiridos no mercado (com grande participação de importações), para estimular a produção local, envolvendo a transferência de tecnologia. A produção local ocorre pelo estabelecimento de uma parceria entre a empresa detentora da tecnologia e uma instituição pública qualificada para atender ao SUS durante o período de absorção tecnológica. Esse processo assume a forma de encomenda tecnológica, considerando que os produtores públicos podem ofertar diretamente ao SUS sem processos rotineiros de licitação, mas tendo que obedecer aos princípios de economicidade e vantajosidade. O processo de implementação das PDP iniciou-se em 2009/2010 e ganhou escala e se institucionalizou com os marcos regulatórios formalizados no período 2011/2014 (GADELHA & TEMPORÃO, 2018).

Segundo Mazzucatto & Penna (2016), a estratégia de política de saúde do Brasil é uma política bem conduzida pelo Estado, mobilizando uma variedade de atores públicos e privados para o desenvolvimento de inovações em ciência e tecnologia. Diferentemente de outros setores, a saúde tem conseguido fomentar parcerias entre o governo, o setor privado e a academia. Isso pode ser visto como uma estratégia sistêmica orientada por missão, fazendo uso de regulação e compras públicas em complementação aos investimentos públicos e parcerias público-privada para a inovação em saúde.

Essa estratégia coaduna com o modelo de inovação em saúde preconizado atualmente por muitos autores, conforme discutido na seção 2.3 deste trabalho (FRENK, 1993; UNITED NATIONS ORGANIZATION, 2015; MAZZUCATTO, 2018).

3.3 A POLÍTICA NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA E INOVAÇÃO EM SAÚDE (PNCTIS) E A AGENDA DE PRIORIDADES DE PESQUISA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE (APPMS)

A necessidade de políticas e prioridades de pesquisa em saúde claramente definidas foi ressaltada no cenário internacional. Segundo Guimarães *et al* (2006), a necessidade de estabelecer políticas e prioridades de pesquisa em saúde em nível global foi enfatizada, levando em consideração os contextos social e ambiental que determinam que a doença não mais teria um âmbito nacional, transcendendo as fronteiras nacionais e jurisdições políticas. Particularmente, a necessidade de focar a pesquisa em problemas de alta prioridade em nível nacional foi mais enfaticamente apontada no cenário internacional ao longo da década de 90.

Em um contexto histórico, o complexo processo de construção social que resultou na formulação da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS) somente foi iniciado em 1994, com a realização da 1ª Conferência Nacional de Ciência e Tecnologia em Saúde (CNCTS), cujas resoluções, contudo, não foram implementadas. Com a criação do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit), em 2000, e da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação (SCTI), em 2003, foi possível realizar uma II CNCTS, na qual ocorreu a aprovação das diretrizes da PNCTIS.

A Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS) era parte integrante da Política Nacional de Saúde, formulada no âmbito do SUS. O artigo 200, inciso V, da Constituição Federal estabelece as competências do SUS e, dentre elas, inclui o incremento do desenvolvimento científico e tecnológico em sua área de atuação.

Todos os princípios constitucionais do SUS, quais sejam, a universalidade, integralidade e equidade, aplicam-se também à PNCTIS. Do ponto de vista da ciência e da tecnologia, a aplicação desses princípios deve corresponder ao compromisso político e ético com a produção e com a apropriação de conhecimentos e tecnologias que contribuam para a redução das desigualdades sociais em saúde, em consonância com o controle social.

A PNCTIS era também um componente da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação (PNCTI) e, como tal, subordina-se aos mesmos princípios que a regem, a saber, o mérito técnico-científico e a relevância social.

Portanto, o principal objetivo da PNCTIS, é o de contribuir para que o desenvolvimento nacional se faça de modo sustentável, e com apoio na produção de

conhecimentos técnicos e científicos ajustados às necessidades econômicas, sociais, culturais e políticas do país. Tal objetivo coaduna com os princípios acima destacados de priorização das necessidades de saúde nacionais para o direcionamento da pesquisa, desenvolvimento e inovação na área da saúde no país.

A política, assim formulada, tinha como objetivo geral induzir e financiar uma pesquisa relevante em saúde, não somente para o atendimento às "necessidades de saúde da população", mas também para a produção de conhecimento novo. Para atingir esses objetivos, a política continha princípios, eixos condutores, estratégias e ações (VIEIRA-DA-SILVA, *et al*, 2017).

A PNCTIS define a Pesquisa em Saúde como o conjunto de conhecimentos, tecnologias e inovações produzidos que resultam em melhoria da saúde da população. Segundo o Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde (Decit), a pesquisa em saúde deve superar a perspectiva disciplinar e caminhar para uma perspectiva setorial, a qual incluirá a totalidade das atividades de pesquisa clínica, biomédica e saúde pública vinculadas às áreas de ciências humanas, sociais aplicadas, exatas e da terra, agrárias e engenharias e das ciências biológicas que mantenham tal vinculação (Decit, 2008). Tal definição enfatiza que há necessidade de integração entre os atores no processo da inovação em saúde.

As principais estratégias da PNCTIS são:

- a) sustentação e fortalecimento do esforço nacional em ciência, tecnologia e inovação em saúde;
- b) criação do sistema nacional de inovação em saúde;
- c) construção da agenda nacional de prioridades de pesquisa em saúde;
- d) criação de mecanismos para superação das desigualdades regionais;
- e) aprimoramento da capacidade regulatória do Estado e criação de rede nacional de avaliação tecnológica;
- f) difusão dos avanços científicos e tecnológicos;
- g) formação, capacitação e absorção de recursos humanos no sistema nacional de ciência, tecnologia e inovação em saúde, incentivando a produção científica e tecnológica em todas as regiões do país, considerando as características e as questões culturais regionais;
- h) participação e fortalecimento do controle social.

Entre as estratégias acima, há que destacar a previsão da criação de um sistema de inovação em saúde. Segundo a política, a criação desse sistema é importante para

fortalecer a autonomia nacional e a superação do atraso tecnológico, requerendo a mobilização da totalidade da capacidade instalada de pesquisa, ensino, iniciativas de desenvolvimento tecnológico e inovação em saúde, numa perspectiva metodológica específica e intersetorial, incluindo redes de cooperação interinstitucional. De acordo com a PNCTIS, a articulação intersetorial é necessária para a integração da produção científica e tecnológica com o setor produtivo, público e privado, garantindo a prioridade e a preservação do interesse público.

Ainda, coadunando com a estratégia c) da PNCTIS, foi elaborada na 2ª Conferência de Ciência e Tecnologia em Saúde uma Agenda para Prioridades de Pesquisa em Saúde (ANPPS).

A PNCTIS estabelece que a Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde, além de orientar o fomento no âmbito do SUS, deve servir como diretriz para outras agências de fomento científico e tecnológico que atuem no setor Saúde, constituindo-se um dos critérios para aprovação de projetos, tendo em vista a relevância dessas agências para o atendimento às necessidades de saúde da população e para a solução dos problemas do sistema de saúde.

Portanto, a partir da elaboração da ANPPS, em 2004, o investimento para a área da saúde mudou de maneira expressiva, com ênfase na gestão da Agenda.

Mais recentemente, com o objetivo de alinhar as prioridades atuais de saúde com as atividades de pesquisa científica, tecnológica e inovação e direcionar os recursos disponíveis para investimento em temas de pesquisas estratégicos para o SUS, o Decit/SCTIE/MS conduziu, em conjunto com as demais áreas técnicas do MS, a elaboração de uma nova agenda, a Agenda de Prioridades de Pesquisa do Ministério da Saúde (APPMS) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a).

Para a construção da APPMS, foi utilizada a metodologia 3D-CAM, traduzida e adaptada do documento original Ghaffar *et al.*, 2009, refletindo a necessidade de priorização de temas de pesquisa em saúde, que tradicionalmente eram definidos com base nas doenças e agravos à saúde, considerando também questões transversais como políticas públicas, sistemas e determinantes em saúde. Além disso, por se tratar de um instrumento institucional, a APPMS considerou linhas de pesquisas cujos objetivos estejam voltados para melhorar os serviços do SUS, bem como avaliar a eficácia e os resultados que determinados serviços e programas exercem sobre a saúde da população.

Segundo a abordagem adotada, foram definidos catorze eixos temáticos, conforme ilustrado na Figura 10 a seguir.

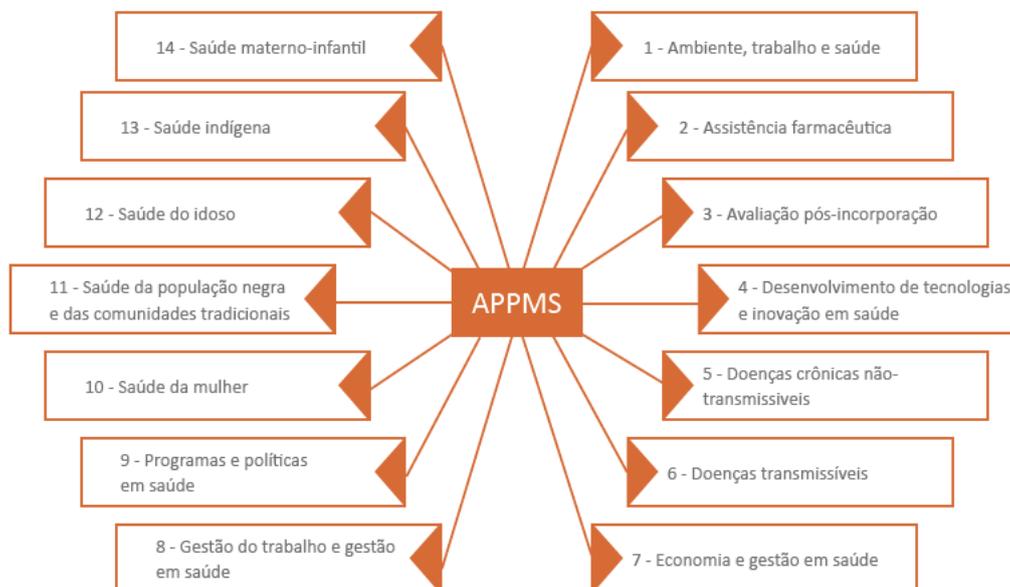


Figura 10 - Eixos temáticos da Agenda de Prioridades de Pesquisa do Ministério da Saúde. Adaptado de BRASIL (2018)

Das 172 linhas de pesquisa, dentro do eixo temático das doenças transmissíveis (eixo 6), são previstas as seguintes linhas relacionadas à tuberculose:

- Avaliação de estratégias de acesso/adesão ao diagnóstico e tratamento da pessoa com tuberculose (linha 6.8);
- Avaliação de estratégias de proteção social no acesso, diagnóstico, tratamento da pessoa com tuberculose e seus desfechos (linha 6.9);
- Identificação e avaliação de novos alvos moleculares (hospedeiro/agente) para o tratamento da pessoa com tuberculose (linha 6.10);
- Desenvolvimento, avaliação e validação de novos medicamentos para o tratamento da tuberculose sensível e resistente (linha 6.11); e
- Desenvolvimento e/ou avaliação de estratégias de prevenção, tratamento e diagnóstico da coinfeção de pessoas vivendo com HIV, tuberculose, histoplasmose, criptococose, leishmaniose e outras doenças tropicais (linha 6.19).

Nesse contexto, a APPMS constitui um esforço governamental em definir as áreas prioritárias para a pesquisa em saúde para atender às necessidades nacionais, sendo que esta deve servir como base para direcionar esforços de pesquisa, podendo-se pensar em uma abordagem orientada por missão baseada nas prioridades identificadas na Agenda.

3.4 ESTRUTURAÇÃO DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE (CEIS)

O conceito do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS) foi desenvolvido em trabalhos de pesquisa realizados no início dos anos 2000. Inicialmente designado como “Complexo da Saúde”, adquiriu diferentes denominações em função das ênfases buscadas em sua aplicação teórica e política: Complexo Industrial da Saúde, Complexo Produtivo da Saúde e Complexo Industrial e de Serviços em Saúde (GADELHA & TEMPORÃO, 2018).

No contexto da inovação na área de saúde, a estruturação do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS) deve ser considerada. Segundo Pimentel, *et al.* (2012) CEIS é composto pelas cadeias de P&D e de produção das indústrias farmacêutica, de vacinas e de hemoderivados, e das indústrias de Equipamentos e Materiais Médicos, Hospitalares e Odontológicos (EMHO). Embora de diferentes bases tecnológicas, como a metal-mecânica, eletrônica, química e biotecnológica, esses segmentos interagem entre si e com os serviços de saúde, formando o Complexo da Saúde.

O esquema abaixo (Figura 11), extraído de Gadelha (2003) demonstra a interação entre os setores envolvidos no Complexo Industrial da Saúde (ou Complexo Econômico-Industrial da Saúde), incluindo os setores industriais e o de prestação de serviços.

A noção de Complexo Industrial da Saúde, segundo Gadelha (2006), constitui uma tentativa de fornecer um referencial teórico que permita articular duas lógicas distintas, a sanitária e a do desenvolvimento econômico. De fato, a área de saúde constitui uma frente importante para as atividades de ciência e tecnologia, de inovação (CT&I), de geração de emprego e renda, e, portanto, de desenvolvimento econômico.

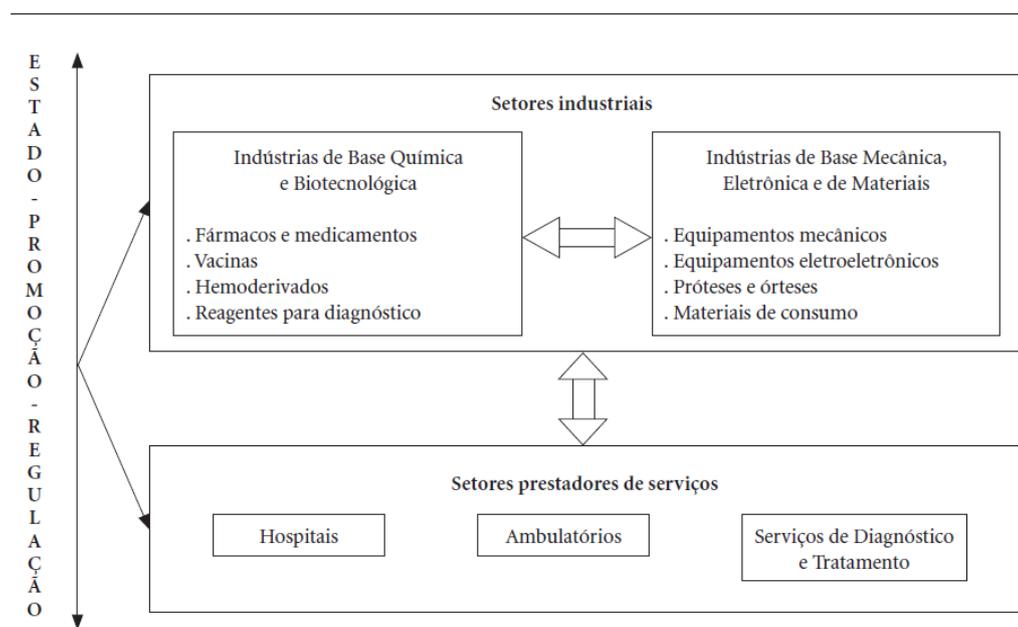


Figura 11 - Interação entre os setores envolvidos no Complexo Industrial da Saúde. Adaptado de Gadelha, 2002.

Gadelha (2003) comenta, ainda, que houve nas últimas três décadas um processo de penetração do capital e empresariamento da área de saúde e de constituição de um complexo econômico movido pela lógica do mercado.

Costa, *et al.* (2012) destacam a importância do Complexo Industrial da Saúde no Sistema Nacional de Inovação em Saúde, uma vez que influencia e é influenciado pelas inovações dos equipamentos médicos, produtos farmacêuticos e demais insumos para atenção à saúde. Cabe notar que o mercado farmacêutico mundial é tradicionalmente inovador, e investe em média de 10 a 20% de sua receita em pesquisa e desenvolvimento.

Neste contexto, o CEIS, analiticamente, constitui um espaço institucional delimitado, político, econômico e social, no qual se realiza a produção e a inovação em saúde, captando sua dinâmica interdependente. Além da interação econômica e tecnológica há também uma institucionalidade comum (órgãos de regulação sanitária, de incorporação tecnológica, de ética em pesquisa, entre outros), envolvendo diversas políticas, programas e ações cujas decisões, implícita ou explicitamente, arbitram práticas, serviços e produtos que se tornam dominantes e outros que reduzem sua importância relativa ou mesmo são eliminados.

Por um lado, a perspectiva sistêmica deveria ser uma decorrência natural da visão de saúde coletiva. Se o Sistema Único de Saúde (SUS) é pensado como sistema, sua base produtiva, material e de conhecimento também teria que ser analisada de modo sistêmico para captar as interdependências e interação com o sistema de saúde. Restringir o tema

da base produtiva aos “insumos em saúde” significa, inadvertidamente, assumir uma inaceitável relação de que o “bem” industrial é o “insumo” e a saúde – ou mesmo os serviços – o seu resultado natural (o produto final). Por outro lado, o tratamento da inovação também requer um enfoque sistêmico, conforme a escola neoschumpeteriana passou a enfatizar no conceito dos “Sistemas Nacionais de Inovação”, incorporando a política, a sociedade, as instituições, o papel dos Estados Nacionais e suas formas de organização, envolvendo uma práxis entre o pensar, o saber e o fazer. A lógica do CEIS se insere nessas tradições, captando a interface entre os sistemas nacionais de saúde e os sistemas nacionais de inovação. (GADELHA & TEMPORÃO, 2018).

Entretanto, Gadelha & Azevedo (2003) já reportaram que havia no Brasil um distanciamento entre os laboratórios de pesquisa biomédica *stricto sensu* e de pesquisa tecnológica e a produção industrial. Sobre este tema, Homma *et al.* (2003), comentam que, embora exista um arcabouço científico muito importante para que a inovação tecnológica, de fato, aconteça em nosso país, é necessário existir uma política específica que contemple a atividade, pois se trata de procedimentos, processos, parâmetros específicos, diferentes daqueles envolvidos propriamente na pesquisa científica. Esses aspectos inerentes à inovação tecnológica não estão, ainda, disseminados de modo adequado no meio acadêmico, nas instituições de pesquisa, nem nas indústrias brasileiras, mais acostumadas a receber tecnologias prontas.

Tal descolamento entre a base de pesquisa e a base produtiva na área de saúde foi inclusive ressaltado na própria Política Nacional de Ciência de Tecnologia em Saúde (PNCTIS), a qual relata em seu item 29 que:

“As limitações nacionais no âmbito da indústria farmacêutica decorrem de uma série de aspectos. Primeiro, do desequilíbrio entre as competências para atividades de P&D na cadeia produtiva farmacêutica, na medida em que há competência nacional equivalente àquela dos países desenvolvidos, nas áreas de Farmacologia, Farmacodinâmica e Pesquisa Básica, e competências pouco expressivas nas áreas de Farmacologia Clínica, Farmacocinética, Química e Tecnologia Farmacêuticas. Segundo, da orientação difusa dos investimentos com pouca ou nenhuma seletividade. Terceiro, da incipiente gestão da propriedade intelectual e desarticulação entre o SUS e o sistema de inovações além da falta de uma política clara e de mecanismos adequados de indução na transferência do conhecimento científico para o setor produtivo.” (Ministério da Saúde, 2008)

Ainda sobre a capacidade brasileira de inovação em saúde, Gadelha (2006) já enfatizava que o descolamento entre a base científica e tecnológica nacional e as necessidades do sistema de saúde, são devidas, principalmente a baixa capacitação empresarial em realizar atividades de pesquisa e desenvolvimento, gerando uma baixa intensidade de inovação das indústrias da saúde em nosso país. Gadelha considera que as possíveis causas para os baixos níveis de inovação em saúde no Brasil devam-se a pouca importância na relação com instituições de C&T para a realização de atividades de P&D, o reduzido nível de cooperação e alianças para o desenvolvimento de inovações e o impacto reduzido dos programas governamentais.

Não obstante, é notória a dependência no âmbito do CEIS de tecnologia estrangeira, haja visto o aumento exponencial do déficit da balança comercial do Complexo em um período de 20 anos, em plena construção do SUS, o que representa uma fragilidade tecnológica global do país na área de saúde. A Figura 122 demonstra um gráfico que representa a sistematização da balança comercial do CEIS em um período de duas décadas, demonstrando que o déficit saiu de um patamar de USD 3,0 bilhões em 1996, chegando a USD 12 bilhões no ano de 2013 (GADELHA & TEMPORÃO, 2018).

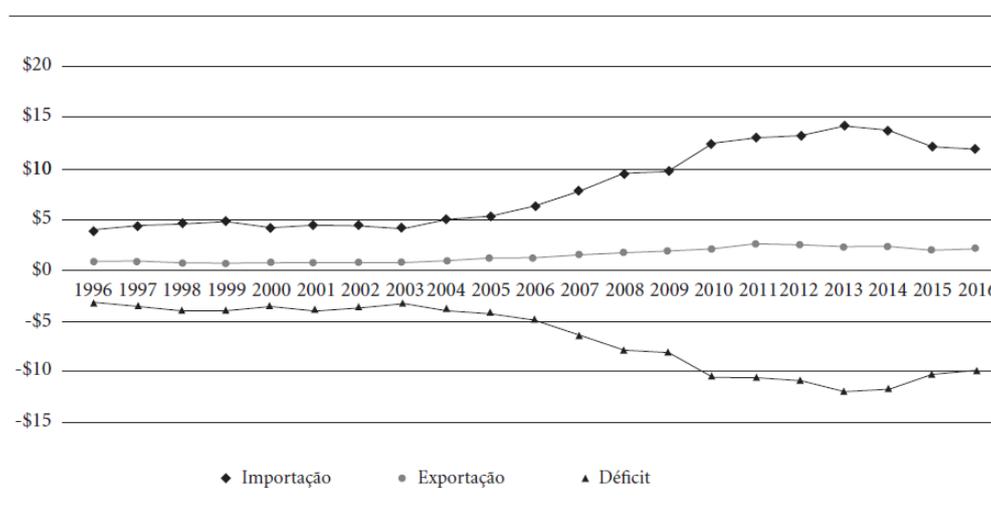


Figura 12 - Evolução do Déficit da Balança Comercial da Saúde. Adaptado de Gadelha e Temporão, 2018.

A vulnerabilidade e a dependência estrutural brasileira na área de saúde podem ser explicadas pelo hiato entre o potencial de pesquisa e geração de inovação brasileiro em relação aos dos países desenvolvidos. Os dados para a indústria farmacêutica brasileira no campo da inovação são reveladores da lacuna entre o padrão de investimento em pesquisa e desenvolvimento (P&D) das grandes empresas mundiais e da indústria nacional que, a despeito do aumento significativo de investimento interno em P&D,

passando de 0,83% do total de receitas líquidas de vendas em 2000 para 2,93% em 2011, ainda está muito aquém do padrão das grandes empresas farmacêuticas globais que investem até 20% de suas receitas em pesquisa (CGEE, 2017).

A realidade da inovação em saúde no país deve ser repensada, para que se crie em nosso país um círculo virtuoso de financiamento em P&D - inovação – produção industrial em saúde – promoção da saúde da população. Para tal, devem ser identificadas, de maneira objetiva, as possíveis fragilidades existentes no sistema para que a distância entre a P&D e a produção industrial em saúde seja, de fato, dirimida, e a inovação em saúde chegue, em última instância, até a população.

Neste contexto, cabe destacar a importância da realização de estudos sistemáticos em determinadas áreas tecnológicas estratégicas de interesse para o sistema de saúde nacional, os quais poderão direcionar as políticas públicas de inovação e fomento dentro do contexto do CEIS no país.

3.5 AS PATENTES COMO INDICADORES DE INOVAÇÃO

As patentes são títulos concedidos pelo Estado aos inventores que lhes dão o direito de excluir qualquer terceiro não autorizado de produzir ou utilizar sua invenção, seja ela um produto ou processo, durante um período de tempo predeterminado, após o qual a invenção patenteada cairá em domínio público. Para que seja patenteável, uma invenção descrita em um pedido de patente precisa atender a certos requisitos formais e/ou técnicos, os quais são estabelecidos pelas legislações locais. Tais requisitos são avaliados por agências governamentais autorizadas a conceder as patentes a seus requerentes, caso os mesmos sejam preenchidos. Entretanto, nem sempre se verifica que uma invenção se traduz em uma inovação, e para tal há a necessidade de se distinguir uma “invenção” de uma “inovação”.

Segundo a publicação intitulada “*The Changing Face of Innovation*” da Organização Mundial da Propriedade Intelectual (WIPO, 2011), para os formuladores de políticas (*policymakers*) é importante monitorar e avaliar a forma como a inovação muda. Os governos são importantes atores nos sistemas nacionais de inovação. Eles financiam pesquisa diretamente e fornecem incentivos para empresas investirem em inovação. Na medida em que a inovação muda, os governos precisam avaliar a eficácia das políticas existentes, e, quando necessário adaptá-las.

Kleinknecht, *et al.* (2002) relatam que a política pública cada vez mais se preocupa com a promoção da inovação, a fim de estimular o crescimento econômico, o emprego e a sustentabilidade ecológica. Claramente, há uma crescente necessidade de medir e avaliar a inovação e mudança tecnológica e aumentar o nosso conhecimento acerca das forças motrizes por trás da inovação e das consequências socioeconômicas da inovação.

Archibugi & Pianta (1996) destacam a dificuldade em se encontrar medidas que avaliem satisfatoriamente a dimensão, intensidade, taxa e direção da atividade inovadora. Os autores apontam, no entanto, que o uso de patentes como um indicador de inovação tecnológica vem crescendo ao longo do tempo.

De acordo com o Manual de Oslo sobre Diretrizes para Coleta e Interpretação de Dados sobre Inovação (2005) há duas famílias básicas de indicadores para a ciência e tecnologia, os quais são diretamente relevantes para se medir a inovação: recursos devotados à P&D e estatísticas de patentes. Ademais, indicadores bibliométricos e diversos outros tipos de fatores oferecem informação complementar, e, segundo Archibugi & Pianta (1996) tais outros indicadores devem ser relacionados aos dados patentários em uma abordagem mais sistemática.

Ainda, segundo o Manual de Oslo, as estatísticas de patentes têm sido cada vez mais utilizadas como indicadores do resultado das atividades de pesquisa. O número de patentes concedidas a uma dada empresa ou país pode refletir seu dinamismo tecnológico. Ademais, exames sobre o crescimento das classes de patentes podem fornecer alguma indicação acerca da direção da mudança tecnológica.

Pavitt (1985) indica que os avanços na tecnologia da informação aumentaram os usos reais e potenciais das patentes como medidas de *proxy* das atividades inovadoras. Contribuições analíticas vieram da economia, bibliometria, e comparações descritivas para fins de políticas.

Kleinknecht, *et al.* (2002) destacam como vantagens do uso de dados patentários como indicadores de inovação o fato de que séries históricas muito longas estão disponíveis, e estas séries mostram apenas distúrbios menores devido a eventuais mudanças de leis de patentes ou a decisões judiciais importantes. Ademais, bases de dados de patentes estão disponíveis ao público e tornam-se cada vez mais acessíveis por computador. Além disso, as patentes são classificadas de forma detalhada pelo campo técnico. Registros de patentes oferecem uma visão mais abrangente e detalhada do conhecimento técnico por longos períodos de tempo, e, é ainda possível avaliar a importância relativa de patentes por meio de análise de citações.

Uma das desvantagens do uso de patentes como indicadores de inovação comentadas pelo estudo de Kleinknecht, *et al.* (2002) refere-se ao fato de que a propensão em patentear pode variar de indústria para indústria. Algumas indústrias, tradicionalmente, não utilizam o sistema patentário como forma de apropriação de suas inovações. Todavia, particularmente, em relação ao setor farmacêutico e químico, Mansfield (1986) relata que, diferente de alguns outros setores da economia, tais como o de borracha e o de têxteis, as patentes produzem um forte efeito positivo na introdução de inovações. Corroborando o observado por Mansfield (1986), Levin, *et al.* (1987) verificaram em seu estudo empírico que, na indústria farmacêutica, as patentes são consideradas mais efetivas do que qualquer outro meio de apropriação para suas invenções.

Paranhos & Hasenclever (2013) apontam o setor farmacêutico como altamente competitivo a partir de fortes investimentos em atividades de P&D e dependência dos direitos de propriedade intelectual como mecanismo de apropriação e competição internacional de suas empresas. As autoras asseveram ainda, que, no setor farmacêutico, o principal instrumento de apropriação utilizado é a patente.

Levin, *et al.* (1987) indicam como a explicação mais provável para as patentes serem particularmente efetivas na indústrias químico-farmacêuticas o fato de que padrões comparativamente claros podem ser aplicados para avaliar a validade de uma patente na área química e para defesa contra infração. A singularidade de uma molécula específica é mais facilmente demonstrada do que a novidade, por exemplo, de um novo componente de um sistema mecânico ou elétrico complexo. Similarmente, é fácil determinar se uma molécula alegadamente infratora é fisicamente idêntica a uma molécula patenteada.

Sendo assim, nesta área específica da economia - a da indústria químico-farmacêutica - as patentes constituem um bom indicador de inovação, e um levantamento sistemático em bases patentárias de pedidos de patente depositados por requerentes brasileiros permitirá o rastreamento do estado da pesquisa e do desenvolvimento deste campo da tecnologia no Brasil, bem como os atores envolvidos na pesquisa e inovação neste setor.

Ao longo das décadas, diversos estudos utilizando estatísticas e dados patentários vêm sendo desenvolvidos por diversos autores. Esses dados podem ter muitas aplicações, tais como servirem como proxy da inovação, realização de prospecção tecnológica, observação de tendências tecnológicas, construção de redes de autores e titulares atuando em determinados setores tecnológicos, dentre outros.

O uso de estatísticas patentárias como indicadores de atividade tecnológica não tem origem recente. Pavitt (1985) comenta que economistas como Schmoockler e Scherer nos anos 1960 usaram tais dados para explorar a relação entre o tamanho da firma, e o volume de atividade de investimento por um lado, e a taxa e a direção das atividades inventivas por outro lado. Na época, algumas firmas industriais já monitoravam os números e o teor de suas próprias patentes e as de outras firmas como um input para suas atividades, de compilação de informação, de avaliação e estratégicas.

Segundo Pavitt (1985), haveria, de modo geral, três estratégias (não mutuamente exclusivas) para analisar e utilizar estatísticas patentárias: (a) análise de estatísticas patentárias empregando análise de citação e cocitação para mapear o desenvolvimento inter-relacionado de campos técnicos; (b) exploração de relações causais entre a atividade patentária e variáveis econômicas medidas; e (c) análise de política, quando a estatística de patentes é utilizada juntamente com outros indicadores de atividades científica e tecnológica, normalmente, na forma de comparações entre países e entre os campos e setores.

A maior parte das análises bibliométricas, assim como aquelas de formuladores de políticas, são puramente descritivas, e, algumas vezes, utilizam as estatísticas de patentes juntamente com uma variedade de informações qualitativas e quantitativas de outras fontes.

Ainda, em outros casos, a atividade patentária também pode servir como uma medida de eficiência e produtividade de P&D, quando se considera que a atividade patentária poderia constituir um produto intermediário resultante das entradas de recursos em P&D.

Pavitt (1985) comenta que os estudos patentários poderiam ser úteis na análise de (1) padrões internacionais de atividades inovativas e seus efeitos sobre o comércio e a produção; (2) padrões de atividades inovativas entre as firmas e seus efeitos sobre o desempenho das firmas e estrutura industrial; (3) taxas e direções das atividades inovativas em diferentes campos tecnológicos e setores industriais; e (4) correlação entre ciência e tecnologia.

Segundo Griliches (1998) as patentes podem trazer muita informação, de modo que, por meio de sua análise, é possível, por exemplo, estudar a distribuição geográfica de determinadas invenções, investigar redes e padrões de citação, estudar a história econômica-tecnológica de um certo campo tecnológico por meio da leitura detalhada do documento e levantar estatísticas sobre a “mortalidade” das patentes (abandono).

McAleer & Slottje (2004) criaram uma medida de inovação por meio da medição da razão de sucesso patentário, que consistia na razão de pedidos de patente bem-sucedidos em relação ao número total de patentes depositadas. Os autores advogam que a taxa de sucesso patentário seria uma medida ainda mais precisa da inovação ao longo do tempo do que a determinação do número total de patentes depositadas. O estudo foi realizado por intermédio da avaliação de dados patentários anuais obtidos do Escritório Norte-Americano de Patentes (USPTO) para o período de 1915-2001.

Estudos baseados em literatura patentária no Brasil têm servido como base para a sistematização de dados relativos a tecnologias de interesse para o país e identificação de atores que estejam atuando em determinados nichos tecnológicos. Particularmente, no que tange a tecnologia na área de inovação em saúde, diversos estudos têm apontado para a necessidade de identificar abordagens que facilitem o planejamento de políticas públicas e fomentem o gerenciamento da inovação nos sistemas de saúde pública dos países (VASCONCELLOS & MOREL, 2012).

Exemplo disso seria o trabalho de Vasconcellos & Morel (2012) no qual estudaram a produção científica sobre tuberculose por autores brasileiros e sua correlação com pedidos de patente depositados no Brasil sobre o tema. Outro estudo de relevância sobre o panorama patentário dos medicamentos antirretrovirais no Brasil entre os anos de 1995 até 2008 foi conduzido por Reis (2012). Rohem-Santos (2012) estudou as redes de patentes e publicações em vacinas para dengue e papilomavírus humano e suas implicações para as políticas públicas de inovação em saúde. Oliveira (2015) estudou a inovação em medicamentos para doenças negligenciadas no Brasil por meio de um estudo patentário.

Ainda neste contexto, Vasconcellos & Morel (2012) indicam que para se influenciar projetos que articulem competências em P&D já instaladas no Brasil e identificar possíveis gargalos no percurso que leva da bancada de laboratório para o mercado, é fundamental identificar os seguintes aspectos: (1) quem são os autores publicando na área?; (2) em que instituições eles estão alocados?; (3) que instituições solicitam proteção patentária?; (4) há uma correlação entre instituições brasileiras que publicam e as que requerem patentes?; (5) quais são os resultados destes pedidos de patente?.

Portanto, são parâmetros acima que o presente trabalho se propõe a identificar e avaliar, com foco nas tecnologias para a tuberculose, doença a qual tem se mostrado de

grande relevância epidemiológica para o país, tendo sido, por esta razão, identificada como prioridade na Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa do Ministério da Saúde.

4 – A TUBERCULOSE NO CONTEXTO DE SAÚDE MUNDIAL E BRASILEIRO

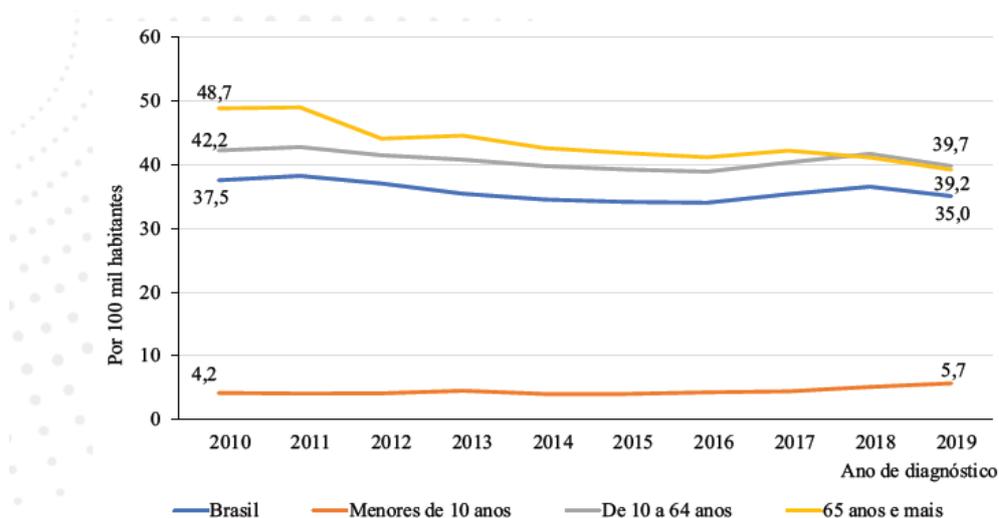
A tuberculose (TB) é uma infecção causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ou bacilo de Koch), uma bactéria patogênica da família Mycobacteriaceae. Devido às suas características únicas de potencial desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos mais fortes, o *M. tuberculosis* representa uma grande ameaça à saúde pública mundial e impõe aos pesquisadores e cientistas desafios para o combate dessa doença letal. Nas últimas décadas, observou-se a emergência de cepas de *M. tuberculosis* resistentes tanto em países em desenvolvimento quanto industrializados, bem como o espalhamento da sinergia do *M. tuberculosis* com o vírus da imunodeficiência humana, causador da Síndrome da Imunodeficiência Humana, AIDS. (SINGH, *et al.*, 2014).

Segundo relatório recente da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2018), estima-se que, globalmente, 10 milhões de pessoas desenvolveram tuberculose no ano de 2017: 5,8 milhões de homens, 3,2 milhões de mulheres e 1,0 milhão de crianças. Foram relatados casos em todos os países e faixas etárias, mas no geral, 90% eram adultos (com mais de 15 anos). A melhor estimativa é que, no mundo, 558.000 pessoas desenvolveram tuberculose resistente à rifampicina (RR-TB), o medicamento mais eficaz de primeira linha, e destas, 82% tinham tuberculose resistente à múltiplas drogas (MDR-TB). Globalmente, 3,6% dos novos casos de tuberculose e 17% dos casos previamente tratados consistiam em MDR/RR-TB. Em 2017, 1,6 milhão de pessoas morreram por tuberculose, incluindo 0,3 milhão de mortes entre pessoas com HIV, sendo a maior causa de morte devido à resistência a antimicrobianos.

Estima-se que 1,7 bilhão de pessoas, 23% da população mundial, têm infecção por tuberculose latente, e, portanto, estão em risco de desenvolver a doença ativa durante suas vidas. Em 2017, 6,4 milhões de novos casos de tuberculose foram oficialmente notificados globalmente a autoridades nacionais e relatados a OMS. No entanto, estima-se que houve na realidade 10 milhões de novos casos de tuberculose naquele ano, sendo que as lacunas entre o número estimado de novos casos e o número realmente relatado se deve a uma mistura de sub-relato de casos detectados e subdiagnóstico.

A tuberculose foi a doença infecciosa com maior taxa de mortalidade no mundo, e, portanto, existe uma urgência para melhorar a cobertura e a qualidade do diagnóstico, tratamento e cuidados para as pessoas com tuberculose, especialmente aquelas com tuberculose resistente a medicamentos.

Segundo a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020), com base na consolidação dos dados das bases estaduais do Sistema Nacional de Agravos e Notificação (Sinan) e da base nacional do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITE-TB), e os de mortalidade do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), foram notificados em 2019, 73.864 novos casos de tuberculose no Brasil, resultando em um coeficiente de incidência de 35,0 casos para cada 100 mil habitantes. Em 2018, foram registrados 4.490 óbitos pela doença no país, o que significa que, a cada 100 mil cidadãos brasileiros, mais de dois morreram por TB. Conforme poderá ser observado a partir da Figura 13 a seguir, embora tenha sido observada uma constante tendência de queda entre os anos de 2010 e 2016, o coeficiente de incidência da TB no país aumentou nos anos de 2017 e 2018 em relação ao período anterior. Nesses dois anos, houve uma tendência de queda na incidência entre os maiores de 65 anos, e de aumento na incidência nos menores de 10 anos e nos de 10 a 64 anos.



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/Secretarias Estaduais de Saúde/Ministério da Saúde; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

Figura 13 - Coeficiente de Incidência de tuberculose no Brasil entre os anos de 2010 e 2019. (Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020)

A tuberculose continua sendo, portanto, uma crise de saúde pública no Brasil e no mundo.

Segundo a publicação da OMS *“The end of TB Strategy”* (WHO, 2014), a meta é reduzir a incidência de tuberculose em 17% ao ano até o ano de 2035 (enquanto a tendência global atual é de 1,5% ao ano) para debelar a atual epidemia mundial da doença. Dentre os principais desafios para atingir esta meta identificados neste documento

encontra-se uma lacuna em termos de financiamento de USD 1,3 bilhão anuais para a pesquisa neste campo.

Nesse ínterim, sobre a estratégia *End TB*, Kritski, *et al.* (2016), relatam que a meta da OMS seria acabar com a epidemia global de tuberculose por meio da redução da incidência da doença para menos de 10 novos pacientes por 100.000 habitantes por ano. Alinhada às Metas de Desenvolvimento Sustentável (MDS), a estratégia *End TB* centra-se em reduzir o número de mortes por tuberculose em 90% e em diminuir a incidência da doença em 80%, bem como em garantir que as famílias de pacientes com tuberculose não sejam afetadas por custos catastróficos decorrentes do diagnóstico e tratamento; o objetivo é alcançar todas essas metas até 2030. Para isso, a estratégia *End TB* possui três pilares que a alavancam e são fundamentais para acabar com a epidemia global de tuberculose:

- Pilar 1: Prevenção e cuidado integrado e centrado no paciente
- Pilar 2: Políticas arrojadas e sistema de apoio
- Pilar 3: Intensificação da pesquisa e inovação

O terceiro pilar - intensificação da pesquisa e inovação - promove a necessidade de pesquisa em um *continuum* ligando a pesquisa fundamental exploratória a descobertas, ao desenvolvimento de novas ferramentas e, por fim, à pesquisa operacional/de implementação de sistemas de saúde, permitindo que abordagens estratégicas inovadoras sejam adaptadas às necessidades específicas de cada país.

No contexto da inovação, a meta segundo a estratégia da OMS *End TB* é que, até o ano de 2025, sejam introduzidas novas ferramentas para o combate à doença: uma vacina, novos fármacos e regimes terapêuticos para o tratamento de tuberculose ativa e infecção latente de tuberculose, e um teste de diagnóstico que possa ser realizado nos postos de atendimento de saúde.

Já no contexto nacional, cabe mencionar que o Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017), documento elaborado pelo Ministério da Saúde com o intuito de subsidiar o planejamento das ações que permitam a melhoria dos indicadores de tuberculose nos municípios brasileiros, de fato, incorpora as premissas preconizadas pela OMS em seu escopo, inclusive com menção aos pilares estabelecidos por esta organização para atingimento das metas globais de combate à tuberculose, dentre eles o pilar da “Intensificação da pesquisa e inovação”, acima comentado. O documento traça as estratégias para acabar

com a doença como problema de saúde pública no país e define os indicadores prioritários que devem ser utilizados para o monitoramento das ações empregadas por estados e municípios, particularmente, de acordo com o documento a meta é chegar a menos de 10 casos por 100 mil habitantes e reduzir o coeficiente de mortalidade para menos de 1 óbito por 100 mil habitantes até o ano de 2035.

Nesse ínterim, Kritski, *et al.* (2016) reafirmam que a agenda de prioridades de pesquisa em tuberculose brasileira deve abranger, entre outras questões, estratégias relacionadas ao desenvolvimento de novos fármacos, vacinas e diagnósticos que ajudarão a combater a tuberculose. Tal estratégia identificada vai ao encontro do terceiro pilar da estratégia *End TB* da OMS e do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose. Para preencher as lacunas atualmente existentes nessas áreas há necessidade de incentivar uma interação efetiva entre a academia e a indústria.

Deve-se considerar, no entanto, que o arsenal terapêutico atualmente disponível para a maior parte da população para o tratamento da tuberculose, os denominados medicamentos de primeira linha, que consistem em quatro: isoniazida, etambutol, pirazimida e rifampicina, os quais foram desenvolvidos em 1952, 1962, 1954 e 1963, respectivamente. Um ciclo de tratamento com esses medicamentos leva de seis a nove meses, mas aqueles pacientes que não conseguem completar o tratamento inteiro, cerca de 8% no Brasil, podem adquirir cepas resistentes, necessitando de mais dois anos de tratamento com os chamados fármacos de segunda linha, baseados em fluorquinolona, os quais, normalmente, têm severos efeitos adversos (VASCONCELLOS & MOREL, 2012; CHANG, *et al.*, 2018).

Mais recentemente, no ano de 2020, dois outros medicamentos foram incorporados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), a bedaquilina e a delamanida. Esses medicamentos podem ser utilizados em situações em que pacientes apresentam resistência aos medicamentos empregados no método tradicional. No caso da delamanida, a Organização Mundial da Saúde indica que ela seja ministrada somente quando as demais alternativas não funcionaram. Já a bedaquilina é sugerida para os pacientes que apresentam resistência à rifampicinas, remédio considerado mais ativo contra o *Mycobacterium tuberculosis*. Entretanto, o tratamento com esses medicamentos é custoso. Segundo o relatório do CONITEC (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020a), o regime de base otimizado com delamanida foi mais custoso do que o regime sem delamanida, com eficácia e segurança consideradas semelhantes. Comparado com o regime de base otimizado sem delamanida, o regime com delamanida apresentou um

custo incremental de R\$ 7.151,63, para o tratamento completo (18 meses) de pacientes com TB-MDR, após falha prévia, ou TB-XDR, no SUS. Com relação ao tratamento com bedaquilina, o relatório do CONITEC (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020b), que avaliou a incorporação desse fármaco no SUS, apontou que todos os tratamentos com bedaquilina foram menos efetivos e mais caros que os tratamentos do SUS para obter a cura dos indivíduos com RR-TB, MDR-TB e XDR-TB.

Deve-se ainda notar que a bedaquilina é um medicamento patenteado pela farmacêutica belga JANSSEN PHARMACEUTICA N.V, e segundo consulta à base de dados do INPI (consulta realizada na base de dados do INPI em 11/11/2020), a patente PI 0312927-6, que cobre esse medicamento, é válida e expirará somente em 10/07/2028.

Já a delamanida, está protegida por patente no Brasil, sob o número PI 0314344-9, tendo sido depositada em 10/10/2003 pela empresa japonesa Otsuka Pharmaceutical CO., LTD e concedida em 26/11/2019, com vigência até 26/11/2029 (consulta realizada na base de dados do INPI em 01/12/2020). Salienta-se também que a delamanida não possui fabricação nacional e não tem registro sanitário no Brasil. Assim, segundo o relatório da CONITEC, a aquisição deste medicamento poderá ser realizada por intermédio da Organização Panamericana de Saúde (OPAS), em conformidade com o § 5º, do art. 8º da Lei 9.782/1999 e no §4º do Art. 7º do Decreto Nº 8.077, de 14 de agosto de 2013 (aquisição de medicamentos via organismos internacionais), que possibilita a compra de medicamentos para programas em saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020b).

A vacina atualmente em uso no Brasil para proteção contra a tuberculose é a BCG (Bacillus Calmette Guerin), a qual é administrada ao bebê ao nascer. A BCG tem sido usada desde 1921, e sua eficácia protetora contra a tuberculose pulmonar tem sido questionada. Resultados inconsistentes de estudos realizados após 1930 demonstraram uma total ineficácia ou uma eficácia protetora em torno de 80% contra a tuberculose pulmonar (BARRETO; PEREIRA; FERREIRA, 2006).

Segundo a OMS (WHO, 2018) a meta estabelecida de erradicar a tuberculose não poderá ser alcançada sem pesquisa e desenvolvimento intensificados. Seriam necessários avanços disruptivos nessa área para que o declínio anual na taxa de incidência de tuberculose possa ser acelerado a uma taxa de 17% ao ano. A OMS afirma que as prioridades incluem uma vacina para reduzir o risco de infecção, uma vacina ou novo fármaco para reduzir o risco de desenvolvimento da doença nas 1,7 bilhão de pessoas com infecção latente, rápido diagnóstico para uso em postos de atendimento de saúde e regimes de tratamento mais curtos e simples para o tratamento da doença.

5 – HIPÓTESE E METODOLOGIA DE PESQUISA

5.1 HIPÓTESE

O presente estudo investiga a hipótese de que existe uma estrutura de pesquisa científica bem estabelecida de tuberculose no Brasil, e, apesar disso, o resultado da pesquisa científica não se traduz em um esforço de patenteamento por parte dos pesquisadores que compõem os principais grupos de pesquisa nessa área no país. Investiga-se se não haveria falhas na interação entre os setores público e privado nesse esforço inovativo, o que poderia dificultar, em última instância, que as inovações sejam distribuídas, tornadas acessíveis e adotadas pelo sistema de saúde.

5.2 METODOLOGIA

5.2.1 TIPOLOGIA DA PESQUISA

O presente estudo pode ser classificado como um estudo quantitativo.

Segundo Cresswell (2010), os métodos quantitativos envolvem o processo de coleta, análise, interpretação e redação dos resultados em um estudo. Esses métodos específicos, tanto no levantamento quanto na pesquisa experimental, se relacionam à identificação de uma amostra e de uma população, especificação da estratégia da investigação, coleta e análise de dados, apresentação de resultados, realização de uma interpretação e redação da pesquisa de maneira consistente com um levantamento ou estudo experimental.

Ainda segundo Cresswell (2010), as questões da pesquisa quantitativa investigam as relações entre as variáveis que o investigador procura conhecer, sendo usadas em estudos de levantamento. As hipóteses quantitativas, por outro lado, são previsões que o pesquisador faz sobre as relações esperadas entre as variáveis. São estimativas numéricas dos valores da população baseados em dados coletados de amostras.

Castro (2006) sugere que a linha de raciocínio da pesquisa quantitativa tende a ser predominantemente dedutiva, haja vista que o pesquisador já possui suas hipóteses e deseja testá-las em campo, tecendo suas próprias suposições acerca da temática em análise e testando sua correção.

Portanto, a presente pesquisa é de cunho quantitativo.

5.2.2 DOS INSTRUMENTOS

5.2.2.1 LITERATURA NÃO PATENTÁRIA

Para a busca de literatura não patentária, foi utilizada a metodologia adaptada empregada por Vasconcellos & Morel (2012).

Os dados sobre publicações de artigos científicos feitas por autores brasileiros sobre tuberculose foram recuperados a partir de duas bases de dados: (a) coleção principal da base “*Web of Science*”; e (b) a base de dados Scopus.

A coleção da “*Web of Science*” é provida pela Clarivate Analytics e consiste em uma base de dados multidisciplinar que indexa periódicos, e possui hoje mais de 21.000 periódicos indexados, permitindo que sejam explorados mais de 1,7 bilhão de referências. A base será acessada a partir do Portal da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), com uso de senha pessoal estudantil da autora.

Nesta base de dados a pesquisa foi realizada no modo “Pesquisa Avançada” direcionada simultaneamente ao nome do país/região e em palavras nos títulos, resumos e palavras-chave (*keywords*) dos artigos (utilização do booleano “TS”, que se refere a “tópico”), com a linha pesquisa como se segue:

TS=(tuberculosis) AND CU=(Brasil OR Brazil)

Onde: TS é Tópico: Palavra encontrada no título, resumo ou palavra-chave.

CU é país/região

Na parte estruturada do formulário de pesquisa provido pela base, foi estabelecido o período de publicação “2011-2018”, para recuperar artigos com pelo menos um pesquisador brasileiro cujo assunto seja tuberculose, com data de publicação posterior ao período pesquisado por Vasconcellos & Morel em seu estudo publicado em 2012, o qual abrangeu o período de 1995 a 2010, e o tipo de documento foi indicado como “artigo” (*Article*).

The screenshot shows the Scopus search interface. At the top, there are browser tabs and a search bar. Below the search bar, there are navigation tabs for 'Pesquisa Básica', 'Pesquisa de referência citada', 'Pesquisa avançada', and 'Busca por autor'. The 'Pesquisa avançada' tab is selected. The search query entered is 'TS=(tuberculosis) AND CU=(Brasil OR Brazil)'. Below the query, there are filters for 'Restringir os resultados por idiomas e tipos de documentos:' with dropdown menus for 'All languages' and 'All document types'. The 'Tempo estipulado' section shows 'Intervalo de anos personalizado' with '2011' and '2018' selected. On the right side, there is a legend for 'Booleanos: AND, OR, NOT, SAME, NEAR' and 'Rótulos do campo:' with a list of field codes and their descriptions.

A base de dados “*Scopus*”, por sua vez, consiste em uma base de dados provida pela Elsevier, que contém citações e resumos de literatura com mais de 22.000 títulos e mais de 11.000 editores internacionais, nas áreas de ciências da vida, ciências sociais, ciências físicas e ciências da saúde.

Nessa base serão utilizados parâmetros de busca compatíveis com os utilizados para a base de dados *Web of Science*. Do mesmo modo, a base foi acessada utilizando a senha estudantil da autora através do Portal da CAPES. A linha de pesquisa no modo “Pesquisa Avançada” utilizada foi a seguinte, conforme códigos estabelecidos pela base de dados empregada:

*TITLE-ABS-KEY(tuberculosis) AND AFFILCOUNTRY (Brazil) AND DOCTYP(ar)
AND PUBYEAR AFT 2010 AND PUBYEAR BEF 2019*

Onde:

<i>TITLE-ABS-KEY</i>	Palavra encontrada no título, resumo ou palavra-chave
<i>AFFILCOUNTRY</i>	Porção do endereço do autor
<i>DOCTYP(ar)</i>	Tipo de documento: Artigo
<i>PUBYEAR AFT 2010</i>	Ano de publicação após 2010
<i>PUBYEAR BEF 2019</i>	Ano de publicação antes de 2019

The screenshot shows the Scopus Advanced Search page. At the top, there are navigation links: Search, Sources, Alerts, Lists, Help, SciVal, and Alice Sandes. The main heading is 'Advanced search' with a 'Compare sources' link. Below this, there are radio buttons for 'Documents', 'Authors', 'Affiliations', and 'Advanced'. A 'Search tips' link is also present. The search query is entered in a text box: 'TITLE-ABS-KEY(tuberculosis) AND AFFILCOUNTRY (Brazil) AND DOCTYP(ar) AND PUBYEAR AFT 2010 AND PUBYEAR BEF 2019'. Below the query box are links for 'Outline query', 'Add Author name / Affiliation', 'Clear form', and a 'Search' button. On the right side, there is a sidebar with 'Operators' (AND, OR, AND NOT, PRE/, W/) and 'Field codes' (Textual Content, Abstract (ABS), All Fields (ALL)).

Os dados brutos obtidos a partir das duas bases de dados de literatura, conforme os parâmetros acima, foram importados na forma planilhas do software MS Excel.

Nessa planilha gerada foi feita uma seleção e filtragem iniciais dos dados, particularmente, as duplicatas entre as duas bases foram eliminadas, e os artigos que não tratam de tuberculose humana descartados. Os dados finais dessa triagem foram inseridos em uma planilha final de dados consolidada.

A partir dessa planilha, os artigos triados foram analisados individualmente e classificados quanto a seu objeto de pesquisa, conforme a seguinte legenda: (1) fármacos; (2) vacina; e (3) diagnóstico; (4) outros artigos relacionados à tuberculose, sem potencial de tradução em produtos inovadores para saúde. Tal classificação teve como objetivo identificar estudos que tratem de inovações potencialmente traduzíveis em produtos para a saúde, que poderiam constituir, eventualmente, um objeto passível de patenteamento. Nesse estudo, foram selecionados artigos relacionados a novas moléculas sintetizadas ou extratos de produtos naturais sendo testados para a doença, melhorias em formulações de fármacos existentes para aprimorar sua absorção e estabilidade ou reduzir sua toxicidade, novas formulações de vacinas e novos diagnósticos.

Os nomes dos autores e instituições de pesquisa dos artigos classificados como (1) fármacos; (2) vacina; (3) diagnóstico foram em seguida padronizados para análise posterior.

Os trabalhos relacionados a fármacos foram ainda subcategorizados quanto à área de estudo mais específica. Particularmente, os artigos em fármacos foram

subcategorizados em trabalhos relacionados a produtos naturais (PN); novos compostos para tuberculose obtidos por síntese química (S); melhoramentos de fármacos existentes (M); novos processos de síntese para obtenção de fármacos existentes (P); novas combinações de fármacos existentes (C). Tal subcategorização foi feita pela análise do teor dos artigos e teve como base os conhecimentos técnicos-acadêmicos da autora na área farmacêutica.

Particularmente, os artigos classificados como sendo direcionados a produtos naturais (PN) referem-se aos trabalhos nos quais plantas e micro-organismos foram as fontes dos extratos ou compostos isolados testados para tuberculose. Os artigos de novos compostos obtidos por síntese química (S) são aqueles trabalhos que envolvem a obtenção de novos compostos por síntese química, tendo sido os mesmos testados contra tuberculose. Os artigos classificados como sendo relacionados a melhoramentos de fármacos existentes (M) são aqueles que propõem novas formas ou formulações farmacêuticas para fármacos tuberculostáticos já existentes e objetivavam a obtenção de novas formas farmacêuticas dos compostos ativos já existentes como novas formulações, formas cristalinas, sais e complexos. Os trabalhos classificados como sendo relacionados a novos processos de síntese (P) são aqueles que propõem uma nova rota sintética para obtenção de fármacos já existentes. Os artigos classificados como referindo-se a novas combinações (C) são aqueles nos quais fármacos já conhecidos são combinados na tentativa de se obter um efeito melhorado no tratamento da tuberculose.

De forma a melhor ilustrar a metodologia utilizada na presente pesquisa, a figura a seguir pretende demonstrar de forma esquemática as etapas da obtenção dos dados depurados que serão doravante discutidos em mais detalhes.

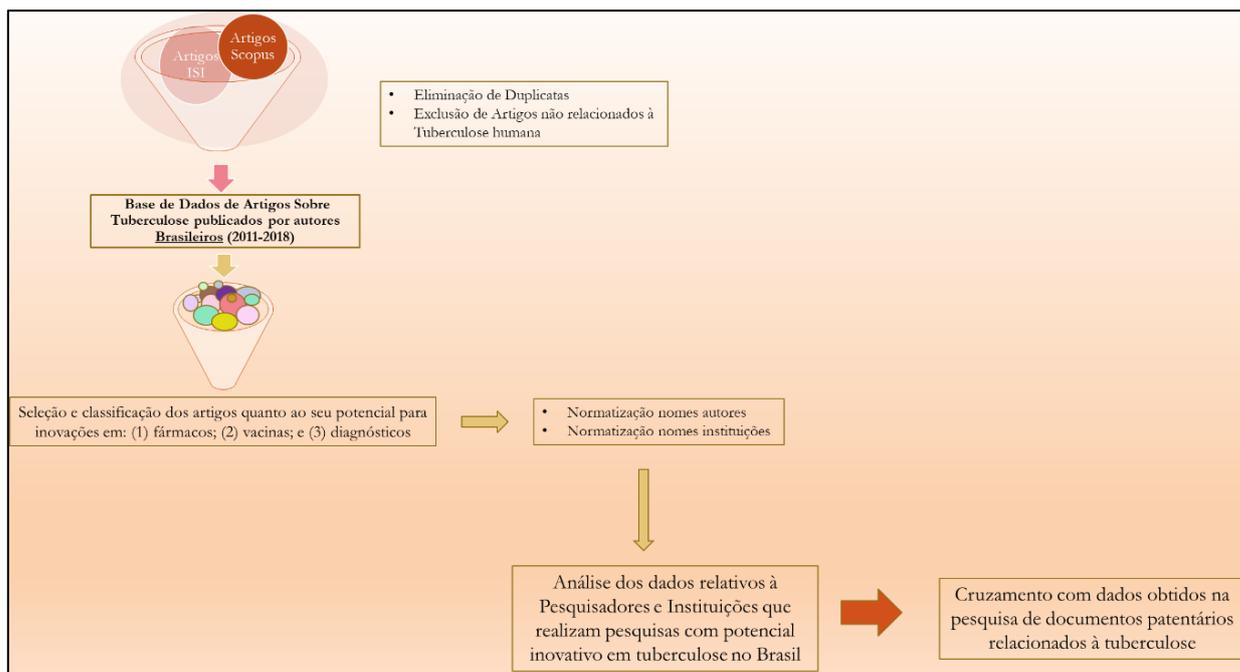


Figura 14 - Esquema ilustrativo da metodologia aplicada para triagem dos dados obtidos a partir da busca por artigos científicos relacionados à pesquisa com potencial inovativo para tuberculose. Produção própria da autora.

5.2.2.2 LITERATURA PATENTÁRIA

Conforme argumentado no Capítulo 3, as patentes são uma importante ferramenta para análise da inovação, especialmente no que tange ao campo farmacêutico. As patentes são documentos indexados, sendo possível obter longas séries históricas desses documentos. Há diversas bases de dados de patentes tanto públicas quanto privadas acessíveis por computador que permitem a recuperação de documentos patentários utilizando diversos parâmetros de busca e pesquisa.

Para cumprir um dos objetivos do presente trabalho, foi realizada busca em bancos patentários tanto públicos como privados, acessíveis por computador.

Para a busca de patentes depositadas no Brasil relacionadas à tuberculose, será utilizada a base de dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), acessível por meio do endereço eletrônico <http://www.inpi.gov.br>. Nessa base, no módulo de pesquisa avançada será inserido como parâmetro os termos “tuberculo*” no título ou no resumo; e data de depósito entre 01/01/2011 e 31/12/2018, para atualizar o levantamento realizado por Vasconcellos & Morel (2012).

BRASIL Acesso à informação Participe Serviços Legislação Canais

Instituto Nacional da Propriedade Industrial Ministério da Economia

Consulta à Base de Dados do INPI [Início | Ajuda? | Login: api2113]

» Consultar por: **Base Patentes** | Pesquisa Básica | Calendário | Meus Pedidos | Meus Pedidos da Semana | Finalizar Sessão

PESQUISA AVANÇADA
Forneça abaixo as chaves de pesquisa desejadas. Evite o uso de frases ou palavras genéricas.

Números

(21) Nº do Pedido: Calendário de Patentes expiradas/a expirar Patente Concedida

(33)(31) País/Nº da Prioridade:

(86) Nº do Depósito (PCT):

Datas

(22) Data Depósito: 01/01/2011 a 31/12/2018

(32) Data de Prioridade: a

(86) Data do Depósito (PCT): a

(87) Data de Publicação (PCT): a

Classificação

Palavra Chave

(54) Título: Tuberculo*

(57) Resumo:

Depositante/Titular/Inventor

Formato de saída

BRASIL Acesso à informação Participe Serviços Legislação Canais

Instituto Nacional da Propriedade Industrial Ministério da Economia

Consulta à Base de Dados do INPI [Início | Ajuda? | Login: api2113]

» Consultar por: **Base Patentes** | Pesquisa Básica | Calendário | Meus Pedidos | Meus Pedidos da Semana | Finalizar Sessão

PESQUISA AVANÇADA
Forneça abaixo as chaves de pesquisa desejadas. Evite o uso de frases ou palavras genéricas.

Números

(21) Nº do Pedido: Calendário de Patentes expiradas/a expirar Patente Concedida

(33)(31) País/Nº da Prioridade:

(86) Nº do Depósito (PCT):

Datas

(22) Data Depósito: 01/01/2011 a 31/12/2018

(32) Data de Prioridade: a

(86) Data do Depósito (PCT): a

(87) Data de Publicação (PCT): a

Classificação

Palavra Chave

(54) Título:

(57) Resumo: Tuberculo*

Depositante/Titular/Inventor

Formato de saída

Nessa mesma base foi realizada uma segunda busca por classificação internacional (*International Patent Classification – IPC*). A Classificação Internacional de Patentes (CIP) tem como principal objetivo o estabelecimento de uma ferramenta de busca eficaz para a recuperação de documentos de patentes pelos usuários. Todos os pedidos de patente publicados são classificados na área tecnológica a que pertencem por uma sigla. A CIP foi criada a partir do Acordo de Estrasburgo de 1971, com o propósito de organizar sistematicamente e uniformemente documentos de patente pelo setor tecnológico, de maneira a facilitar a busca e recuperação desses dados. Sua estrutura abrange 8 seções que são divididas nas classes A a H, e dentro

dessas classes, há subclasses, grupos principais e grupos, através de um sistema hierárquico de classificação. A versão atualmente vigente da CIP é a versão 2019.01, a qual entrou em vigor em 1º de janeiro de 2019. A CIP pode ser consultada no site da OMPI, no endereço eletrônico: https://www.wipo.int/classifications/en/news/ipc/2018/news_0009.html.³

Para o presente trabalho serão aplicados dois códigos da CIP que se referem especificamente à tuberculose, conforme o **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

Quadro 4 - Códigos CIP relacionados à tuberculose

A61P 31/06 (2006.1)	Anti-infectivos, isto é, antibióticos, antissépticos, quimioterápicos para tuberculose.
A61K 39/04 (2006.1)	Preparações medicinais contendo antígenos ou anticorpos de <i>Mycobacterium</i> , por exemplo, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

The screenshot displays the 'Pesquisa Avançada' (Advanced Search) page on the INPI website. The search criteria are as follows:

- Números:** (21) Nº do Pedido: [empty]; (33)/(31) País/Nº da Prioridade: [empty]; (86) Nº do Depósito (PCT): [empty].
- Datas:** (22) Data Depósito: 01/01/2011 a 31/12/2018; (32) Data da Prioridade: [empty] a [empty]; (86) Data do Depósito (PCT): [empty] a [empty]; (87) Data da Publicação (PCT): [empty] a [empty].
- Classificação:** (51) Classificação IPC: A61P 31/06.
- Palavra Chave:** [empty]
- Depositante/Titular/Inventor:** [empty]

The interface also includes a 'Formato de saída' (Output Format) option and a 'Palavra Chave' (Keyword) field.

³ Consulta realizada em 30/09/2019.

Os documentos de patente recuperados nessas buscas foram exportados para uma planilha no software MS Excel, as duplicatas foram eliminadas e os títulos, autores e requerentes dos referidos pedidos foram anotados. Os status dos pedidos de patentes selecionados também foram verificados na referida base de dados do INPI, por acesso utilizando senha pessoal da autora, e classificados como (C) Patente Concedida; (I) Pedido Indeferido; (P) Pedido de Patente Pendente; e (A) Pedido de Patente Arquivado, conforme o **Erro! Fonte de referência não encontrada.** (a última atualização foi verificada em 07/11/2020 na base de dados do INPI).

Quadro 5 - Descrição do status da patente no INPI

C – Patente Concedida	Patente concedida pelo INPI após exame técnico quanto aos requisitos de patenteabilidade estabelecidos pela Lei 9279/96.
I – Pedido de Patente Indeferido	Pedido de patente que recebeu decisão de indeferimento final por parte do INPI após exame técnico, por não atender aos requisitos de patenteabilidade estabelecidos pela Lei 9279/96.
P – Pedido de Patente Pendente	Pedido de patente cujo exame de mérito quanto aos requisitos de patenteabilidade encontra-se ainda pendente no INPI.
A – Pedido de Patente Arquivado	Pedido de patente arquivado por falha em cumprir com algum dos requisitos formais estabelecidos pela Lei 9279/96, particularmente, falta de apresentação de algum dos documentos que devem instruir o depósito de um pedido de patente; falta de requerimento tempestivo do exame técnico; não pagamento das retribuições anuais devidas; falha em apresentação tempestiva de resposta à exigência técnica; não pagamento da retribuição relativa à taxa final para expedição de carta-patente.

O intuito dessa análise de status será a verificação de direitos patentários efetivamente vigentes (patentes concedidas) ou que sejam expectativas de direitos patentários (pedidos de patente pendentes), já que pedidos de patente indeferidos e arquivados não podem, como regra geral, constituir mais direito patentário.

Uma segunda busca por documentos patentários brasileiros relacionados à tuberculose foi realizada na base de dados privada *Questel Orbit*, com acesso por meio de uso da senha pessoal da autora.

A base *Orbit* provida pela Questel consiste em uma ferramenta de busca de documentos patentários que fornece dados bibliográficos de patentes de 100 escritórios de patente ao redor do mundo, além de coleções de patentes contendo texto completo de mais de 22 autoridades patentárias. Ela cobre 100% dos documentos patentários que contêm resumo em inglês, e, para aqueles em língua estrangeira, há tradução editada por pessoas. Os documentos nessa base também estão indexados pelas principais classificações de patentes existentes no mundo, incluindo a CIP. A base também permite buscar pela nacionalidade do requerente e do inventor, o que será de grande auxílio no presente trabalho que pretende identificar pedidos de patente depositados por requerentes brasileiros no Brasil e no exterior.

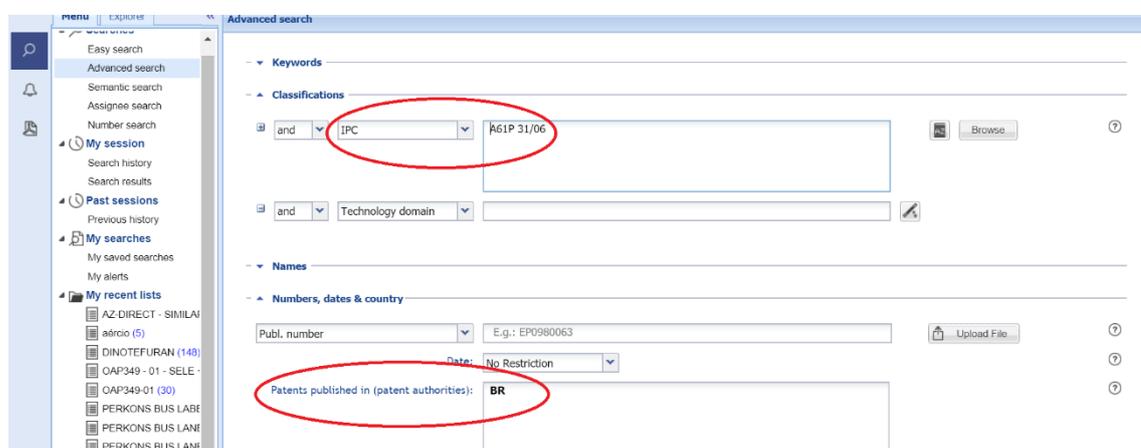
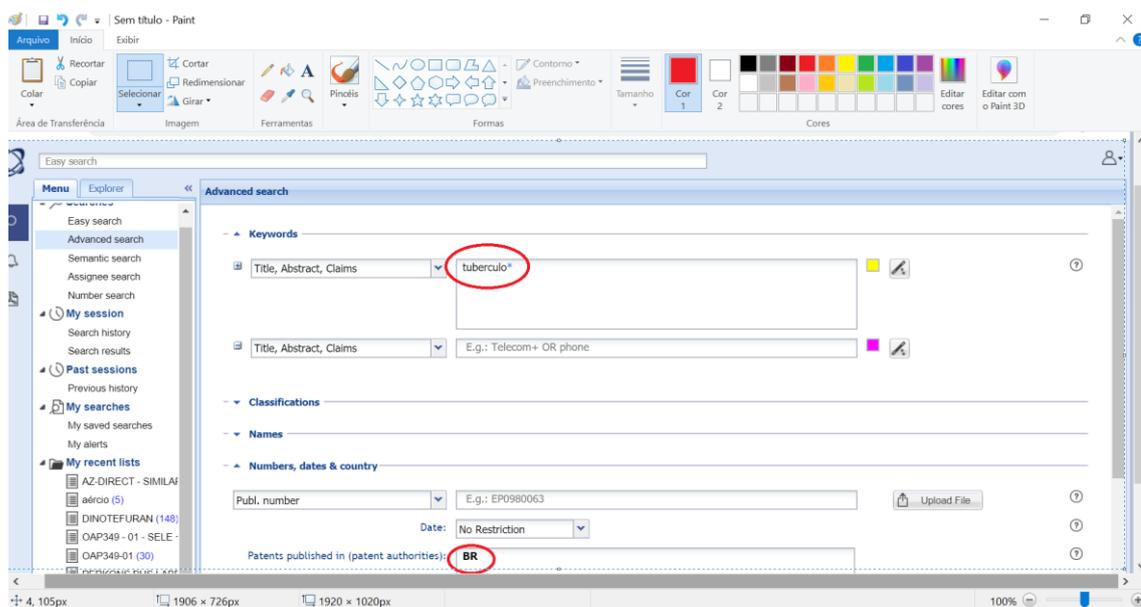
No módulo de pesquisa avançada (“*Advanced Search*”), foram realizadas três buscas estruturadas, conforme o **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

Quadro 6 - Preenchimento do módulo de pesquisa avançada do Orbit para busca

Busca 1.	
Title, Abstract, Claims	Tuberculosis
Assignee Country	BR
Patents Published in	BR
Earliest Application Date from	01/01/2011
Earliest Application Date up to	31/12/2018
Busca 2.	
CIP	A61P 31/06
Assignee Country	BR
Patents Published in	BR
Earliest Application Date from	01/01/2011
Earliest Application Date up to	31/12/2018

Busca 3.

CIP	A61K 39/04
Assignee Country	BR
Patents Published in	BR
Earliest Application Date from	01/01/2011
Earliest Application Date up to	31/12/2018



The screenshot shows an 'Advanced search' interface. The search criteria are as follows:

- Numbers, dates & country:**
 - Publ. number: E.g.: EP0980063
 - Date: No Restriction
 - Patents published in (patent authorities): BR
- Legal status:** (Collapsed)
- More fields:**
 - Assignee country: BR
 - Earliest application date: From 2011-01-01 to Up to 2018-12-31

Red circles highlight the 'BR' in the 'Patents published in' field, the 'Assignee country' field, and the 'Earliest application date' range.

Os dados dessa pesquisa foram exportados para uma planilha no software MS Excel e cruzados com os dados obtidos na busca realizada no portal do INPI.

Ainda, os documentos contidos nas duas bases (documentos de patente brasileiros, depositados por requerentes brasileiros) serão analisados quanto ao objeto da invenção sendo descrita de modo a se verificar em qual das áreas o pedido de patente se encaixaria, seja ela a área de fármacos (1), vacinas (2) ou diagnóstico (3), tal como foi feito para os documentos de literatura não patentária.

Essa análise terá como objetivo verificar em quais desses campos os requerentes e inventores brasileiros têm investido esforço inovativo traduzido em depósitos de patente.

Uma terceira busca foi realizada na base de dados internacional da WIPO denominada *PATENSCOPE*. A base *PATENSCOPE* permite busca por nacionalidade dos requerentes e inventores. Esta base de dados pública pode ser acessada a partir do endereço eletrônico: <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. O objetivo dessa busca foi verificar se há um esforço de patenteamento por parte de requerentes e inventores brasileiros no exterior.

Na busca estruturada do *PATENSCOPE* (acessível por meio do seguinte endereço: <https://patentscope.wipo.int/search/en/structuredSearch.jsf>, no modo “*Field Combination*” foram feitas duas buscas, tal como foi feito para a base de dados do INPI, uma delas utilizando palavras-chave no título ou resumo. Para tal, a palavra-chave “tuberculosis” foi inserida no campo da “Folha de Rosto” (*Front Page*) que abrange o título e o resumo do pedido de patente, e a outra utilizando a Classificação Internacional de Patentes. Nessas buscas, foram estabelecidos os parâmetros de nacionalidade (i) do Requerente (*Applicant Address Country*) e (ii) do inventor

(*Inventor Nationality*) como sendo BR (Brasil). Nesse caso, foram também selecionados os pedidos de patente internacionais depositados com base no *Patent Cooperation Treaty* (PCT) entre os anos de 2011 e 2018, para cobrir o mesmo período das buscas anteriores.

The screenshot shows the WIPO Patentscope search interface. The search criteria are defined as follows:

- AND Title =
- AND Abstract =
- AND Applicant Name =
- AND International Class =
- AND Inventor Name =
- AND Office Code =
- AND Description =
- AND Claims =
- AND Abstract Is Empty: N/A Yes No
- AND Licensing availability =

Language: English Stem: Office: + All

(+) Add another search field | (-) Reset search fields [Tooltip Help](#)

[Q Search](#) [Reset](#)

https://patentscope.wipo.int/search/en/structuredSearch.jsf#

The screenshot shows the WIPO Patentscope search interface with the search criteria defined as follows:

- Front Page = tuberculosis
- AND Applicant Address Country = BR
- AND Application Date =
- AND Publication Date =
- AND Title =
- AND Abstract =
- AND Applicant Name =
- AND International Class =
- AND Inventor Name =
- AND Office Code =
- AND Description =
- AND Claims =
- AND Abstract Is Empty: N/A Yes No
- AND Licensing availability =

Language: English Stem: Office: + All

(+) Add another search field | (-) Reset search fields [Tooltip Help](#)

12 results [Q Search](#) [Reset](#)

The screenshot shows the WIPO PATENTSCOPE search interface. The search query is 'tuberculosis' and the results are filtered by 'Front Page'. The search criteria are as follows:

Operator	Field	Value
	Front Page	tuberculosis
AND	Inventor Nationality	BR
AND	Application Date	
AND	Publication Date	
AND	Title	
AND	Abstract	
AND	Applicant Name	
AND	International Class	
AND	Inventor Name	
AND	Office Code	
AND	Description	
AND	Claims	
AND	Abstract	Is Empty: <input checked="" type="radio"/> N/A <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
AND	Licensing availability	<input type="checkbox"/>

Additional search parameters shown at the bottom of the interface:

- Language: English
- Stem:
- Office: All

The interface indicates that there are 13 results for this search.

A outra busca, utilizou como parâmetro as Classificações Internacionais de Patentes (*International Class*) A61P 31/06 e A61K 39/04. Nesse caso, foram também estabelecidos os parâmetros de nacionalidade (i) do Requerente (*Applicant Address Country*) e (ii) do inventor (*Inventor Nationality*) como sendo BR (Brasil).

Os dados recuperados foram exportados para uma planilha no software MS Excel para análise.

Os dados bibliográficos dos documentos patentários nacionais (bases INPI e Orbit) e estrangeiros (base *PATENTSCOPE*) recuperados foram padronizados e as duplicatas eliminadas nas duas planilhas. Particularmente, foram padronizados os dados sobre os nomes dos requerentes e suas nacionalidades, bem como dos inventores nomeados para cada um dos documentos, os quais serão, posteriormente, utilizados para geração de gráficos analíticos.

Os dados patentários serão analisados vis-à-vis os dados obtidos na seção anterior (vide seção 5.2.2.1), com intuito de se verificar a relação entre as instituições e autores que publicam artigos relacionados a pesquisas potencialmente inovativas e os inventores e instituições que depositam pedidos de patentes relacionados à tuberculose.

5.2.2.3 FORMULÁRIO ESTRUTURADO SOBRE PATENTES

Com o propósito de melhor compreender o destino das potenciais inovações descritas nos pedidos de patente depositados por instituições brasileiras em tuberculose, foram enviados formulários, por correio eletrônico, aos Núcleos de Inovação Tecnológica (NITs) dos depositantes que tinham dois ou mais pedidos de patente depositados no Brasil durante o período analisado.

Os formulários foram enviados como a seguir:

1. Sobre os pedidos de patente na área de tuberculose depositados no Brasil por sua instituição, esses foram oferecidos para licenciamento a empresas privadas para desenvolvimento com intuito de chegar ao mercado?
2. Houve algum interesse por parte de alguma empresa em licenciar os pedidos de patente?
3. Se houve, estão ocorrendo preparativos, como testes clínicos, para que as invenções sigam para o mercado?
4. Se não houve, qual foi o principal entrave encontrado?

A Tabela abaixo sumariza os depositantes selecionados para envio dos formulários, na qual, para facilitar a visualização, cada cor representa as patentes/pedidos de patente de cada um deles:

Patente/Pedido de Patente	Título	Requerente(s)	Inventore(s)	Data do Depósito	Status*	Classificação
PI 1104624-4	MÉTODO DE COLORAÇÃO CELULAR E MÉTODO DE DIAGNÓSTICO UTILIZANDO ALCALÓIDE VEGETAL	INSTITUTO NACIONAL DE PESQUISAS DA AMAZÔNIA - INPA (BR/AM)	JÚLIA IGNEZ DO NASCIMENTO SALEM / LUCIANA BOTINELLY MENDONÇA FUJIMOTO	09/09/2011	Patente Concedida (C)	Diagnóstico (3)
BR 10 2013 033793 5	PROCESSO DE PRODUÇÃO DE ALCALÓIDE VEGETAL E USO DE ALCALÓIDE VEGETAL COMO CORANTE CELULAR	INSTITUTO NACIONAL DE PESQUISAS DA AMAZÔNIA - INPA (BR/AM)	LUCIANA BOTINELLY MENDONÇA FUJIMOTO / JÚLIA IGNEZ DO NASCIMENTO SALEM / VALDIR FLORÊNCIO DA VEIGA JUNIOR	27/12/2013	Indeferido (I)	Diagnóstico (3)
BR 10 2014 030863 6	USO DE COMPOSTO, MÉTODO EX-VIVO, PROCESSO E EXTRATO PURIFICADO	INSTITUTO NACIONAL DE PESQUISAS DA AMAZÔNIA - INPA (BR/AM) / UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE - FURG (BR/RS)	CECILIA VERONICA NUNEZ / DAIANE MARTINS / DANIELA FERNANDES RAMOS / PEDRO EDUARDO ALMEIDA DA SILVA	09/12/2014	Pendente (P)	Fármaco (1)
BR 10 2012 003790 4	CEPA DE MYCOBACTERIUM RECOMBINANTE, COMPOSIÇÃO IMUNOGÊNICA E USO	FUNDAÇÃO BUTANTAN (BR/SP)	LUCIANA CEZAR DE CERQUEIRA LEITE / IVAN PEREIRA NASCIMENTO	17/02/2012	Arquivado Definitivamente (A)	Vacina (2)
BR 10 2012 024276 1	MÉTODO E ENSAIO PRÉ-CLÍNICO PARA OBTENÇÃO DE VACINA USANDO BACILO CALMETTE-GUÉRIN	INSTITUTO BUTANTAN (BR/SP)	WILMAR DIAS DA SILVA / HALYKA LUZÓRIO FRANZOTTI VASCONCELLOS / IVAN PEREIRA	25/09/2012	Pendente (P)	Vacina (2)

	(BCG) E MYCOBACTERIUM SMEGMATIS QUE EXPRESSAM OS FATORES DE VIRULÊNCIA BFPA E INTIMINA DE ESCHERICHIA COLI ENTEROPATOGÊNICA (EPEC)		NASCIMENTO / KARINA SCARAMUZZI / ANDRÉ KIPNIS / JORGE M. DA COSTA FERREIRA JR./ CECÍLIA M. ABE/ ROXANE M. F. PIAZZA			
BR 11 2014 020297 4	CEPA DE MYCOBACTERIUM RECOMBINANTE, COMPOSIÇÃO IMUNOGÊNICA E USO	FUNDAÇÃO BUTANTAN (BR/SP)	LUCIANA CEZAR DE CERQUEIRA LEITE / IVAN PEREIRA NASCIMENTO	18/02/2013	Pendente (P)	Vacina (2)
BR 10 2012 030897 5	XAROPE CONTENDO ÓLEO ESSENCIAL DE SACATINGA PARA TRATAMENTO DE TUBERCULOSE	UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE (BR/SE)	MÔNICA SILVEIRA PAIXÃO / MAIRIM RUSSO SERAFINI / RITA DE CÁSSIA TRINDADE / FABRÍCIO TAVARES CUNHA DE ALMEIDA / JOSÉ ANTÔNIO BARRETO ALVES / ANTÔNIO MARCIO BARBOSA JUNIOR / MELINA VIEIRA ALVES / DIEGO RANGEO DA COSTA PAIXÃO / AMANDA CONCEIÇÃO DOS ANJOS / NICOLE PRATA DAMASCENA / AMANDA DO CARMO BION DE LIMA	04/12/2012	Pendente (P)	Fármaco (1)
BR 10 2018 008968 4	CRISTAL LÍQUIDO PARA APLICAÇÃO NASAL DA ISONIAZIDA	UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE (BR/SE)	ROGÉRIA DE SOUZA NUNES / ALYNE DANTAS LIMA / VICTOR HUGO VITORINO SARMENTO / MÁRCIO ROBERTO VIANA DOS SANTOS / KELVIN RICARDO BISPO NASCIMENTO / RENATA CRISTINA KIATKOSKI KAMINSKI / ANA AMÉLIA MOREIRA LIMA	03/05/2018	Pendente (P)	Fármaco (1)
BR 10 2013 006007 0	COMPOSTOS, USO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA INIBIDORA DE REDUTASE EM MICROORGANISMOS, LIGANTE DE INHA, E, MÉTODO PARA OBTENÇÃO DE LIGANTES DE INHA A PARTIR DE DERIVADOS DE ACETAMIDA, UREIA, FENOL E CARBOXAMIDA	UNIÃO BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO E ASSISTÊNCIA – MANTENEDORA DA PUCRS (BR/RS) / UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – USP (BR/SP)	CRISTINA BONORINO / THIAGO DE JESUS BORGES	13/03/2013	Pendente (P)	Fármaco (1)
BR 10 2015 014680 9	COMPOSTO, PROCESSO DE OBTENÇÃO DO COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DO COMPOSTO NA PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA TRATAR DISTÚRBO CAUSADO POR BACTÉRIA DO GÊNERO MYCOBACTERIUM	UNIÃO BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO E ASSISTÊNCIA – MANTENEDORA DA PUCRS (BR/RS)	LUIZ AUGUSTO BASSO / DIÓGENES SANTIAGO SANTOS / PABLO MACHADO / KENIA PISSINATE	18/06/2015	Pendente (P)	Fármaco (1)

BR 10 2014 031562 4	COMPOSTOS DERIVADOS FUOXÂNICOS, COMPOSTOS DERIVADOS FUOXÂNICOS INTERMEDIÁRIOS, PROCESSOS DE OBTENÇÃO DOS MESMOS E SEUS USOS	UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO (BR/SP)	JEAN LEANDRO DOS SANTOS / CHUNG MAN CHING / FERNANDO ROGÉRIO PAVAN	17/12/2014	Patente Concedida (C)	Fármaco (1)
BR 10 2015 018285 6	PROCESSO DE OBTENÇÃO DE NANOESTRUTURAS LIPÍDICAS, NANOESTRUTURAS LIPÍDICAS OBTIDAS E USO DAS MESMAS	UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO (BR/SP)	PATRICIA BENTO DA SILVA / REGINA CÉLIA GALVÃO FREM / ADELINO VIEIRA DE GODOY NETTO / ANTONIO EDUARDO MAURO / ANA MARIA DA COSTA FERREIRA / FERNANDO ROGÉRIO PAVAN / CLARICE QUEICO FUJIMURA LEITE / MARLUS CHORILLI	30/07/2015	Pendente (P)	Fármaco (1)
BR 10 2015 000922 4	COMPOSTOS α -CETOACÍLICOS DE ISONIAZIDA, PROCESSO DE OBTENÇÃO DOS DITOS COMPOSTOS E USO DOS COMPOSTOS NO TRATAMENTO DE TUBERCULOSE	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (BR/RJ)	NÚBIA BOECHAT / EVANOEL CRIZANTO DE LIMA / FREDERICO SILVA CASTELO BRANCO	15/01/2015	Pendente (P)	Fármaco (1)
BR 10 2015 027449 1	COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DA MEFLOQUINA EM DOSE FIXA, E, MÉTODO PARA TRATAR A TUBERCULOSE	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (BR/RJ)	MARCUS VINICIUS NORA DE SOUZA / RAONI SCHROEDER BORGES GONÇALVES / MARIA CRISTINA DA SILVA LOURENÇO	29/10/2015	Pendente (P)	Fármaco (1)
BR 10 2017 015247 2	PROCESSO DE OBTENÇÃO DE NANOCRISTAIS DE RIFAMPICINA, NANOCRISTAIS DE RIFAMPICINA OBTIDOS E SEU USO	UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (BR/SP)	NADIA ARACI BOU CHACRA / NIKOLETTA FOTAKI / RAIMAR LÖBENBERG / KATHERINE JASMINE CURO MELO	14/07/2017	Pendente (P)	Fármaco (1)
BR 10 2017 024564 0	COCRISTAL FARMACÊUTICO E SEU USO	UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (BR/SP)	JAVIER ALCIDES ELLENA / LUAN FARINELLI DINIZ / MATHEUS DA SILVA SOUZA	16/11/2017	Pendente (P)	Fármaco (1)
BR 13 2012 007713 1	MÉTODO DE OBTENÇÃO E NANOPARTÍCULAS CONTENDO COMBINAÇÕES FIXAS DE QUATRO OU MAIS MOLÉCULAS BIOLÓGICAMENTE ATIVAS E SUAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS	INSTITUTO NACIONAL DE TECNOLOGIA – INT (BR/RJ) / UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE – UFF (BR/RJ) / UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – USP (BR/SP)	FABIO MOYSES LINS DANTAS / JOSÉ MAURO GRANJEIRO / ALESSANDRA MICHERLA RODRIGUES DO NASCIMENTO / ANA PAULA CAMPANELLI / THAÍS HELENA GASPAROTO	04/04/2012	Pendente (P)	Fármaco (1)
BR 10 2013 006007 0	COMPOSTOS, USO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA INIBIDORA DE REDUTASE EM MICROORGANISMOS, LIGANTE DE INHA, E, MÉTODO PARA OBTENÇÃO DE LIGANTES DE INHA A PARTIR DE DERIVADOS DE ACETAMIDA, UREIA, FENOL E CARBOXAMIDA	UNIÃO BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO E ASSISTÊNCIA – MANTENEDORA DA PUCRS (BR/RS) / UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – USP (BR/SP)	CRISTINA BONORINO / THIAGO DE JESUS BORGES	13/03/2013	Pendente (P)	Fármaco (1)

Tabela 1 - Requerentes de patentes para os quais foram enviados formulários sobre patentes de sua titularidade

As respostas que recebidas dos depositantes foram compiladas e comentadas na seção de resultados a seguir.

6 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 RESULTADOS DA PESQUISA EM LITERATURA NÃO PATENTÁRIA

A análise dos dados obtidos a partir da busca por artigos científicos relacionados à tuberculose gerou, após eliminação das duplicatas de artigos encontrados em ambas as bases pesquisadas, 2.557 artigos publicados por autores afiliados a instituições brasileiras relacionados ao tema e publicados entre 2011 e 2018.

Após a análise dos resumos destes artigos, foram eliminados 900 artigos, os quais, apesar de incluírem em seus títulos ou resumos a palavra tuberculose, não estavam diretamente relacionados ao tema. Esses artigos, em geral, citavam a tuberculose em seu resumo ou título, mas não tinham a tuberculose como objeto central de estudo, ou seja, a tuberculose não era seu tema principal. À guisa de exemplificação, alguns desses artigos versavam sobre enfermidades causadas por outras espécies do gênero *Mycobacterium*, mas seu cerne não era, de fato, a tuberculose, outros artigos tratavam da tuberculose veterinária, o que não seria o objeto do presente estudo, que está focado na tuberculose humana.

Na Figura a seguir poderemos observar a evolução das publicações relacionadas à tuberculose humana ao longo dos anos 2011 e 2018. Nesse gráfico é possível verificar uma leve tendência de alta em publicações ao longo dos anos, tendo sido o ano de 2018 (o último ano da série) o mais produtivo na área.

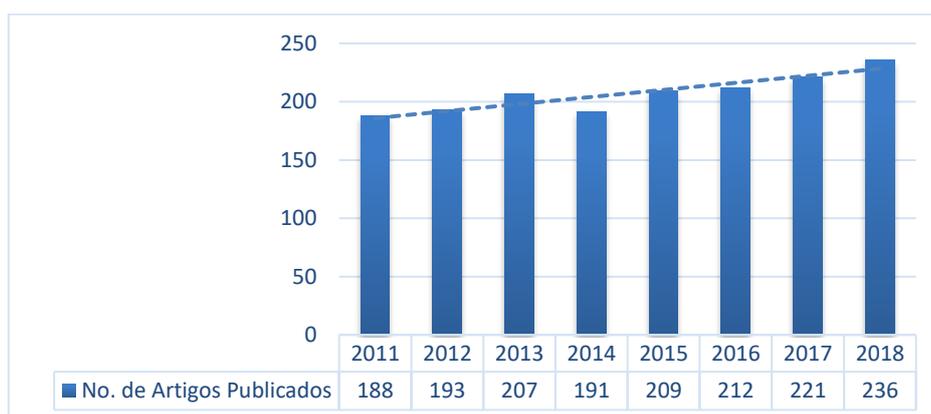


Figura 15 - Número de Artigos publicados em Tuberculose, por Instituições brasileiras entre os anos de 2011 e 2018

Nos 1.657 artigos restantes, foi feita uma triagem adicional na busca por trabalhos que abordavam matérias que pudessem levar potencialmente ao desenvolvimento de produtos inovadores para o tratamento, prevenção (vacinas) ou diagnóstico da tuberculose humana.

A partir dessa triagem adicional, foram selecionados 233 artigos potencialmente relacionados à inovação envolvendo o desenvolvimento ou aprimoramento de (1) fármacos, (2) vacinas e (3) diagnóstico para a tuberculose humana. Os trabalhos selecionados encontram-se na tabela mostrada no Apêndice A, e estão classificados conforme a legenda *supra*.

Cabe comentar que os 1424 trabalhos não selecionados nessa etapa abordavam, por exemplo, questões epidemiológicas e sociais relacionadas à tuberculose, aspectos psicológicos e psiquiátricos dos pacientes com tuberculose, referiam-se a adesão ao tratamento pelo paciente como tuberculose, ou trabalhavam com doenças pulmonares semelhantes à tuberculose, estudos de caso, ou tratava-se de artigos de revisão da literatura geral sobre diversos aspectos da tuberculose.

Cabe comentar nesse ponto, que para esse tipo de estudo é interessante realizar a triagem proposta na presente metodologia com o intuito de se levantar trabalhos científicos com potencial inovativo, pois como pôde-se verificar, há uma grande quantidade de artigos que, embora deem sua contribuição científica para o campo da tuberculose, não resultam em produtos potencialmente inovadores, tais como um novo fármaco, vacina ou diagnóstico. Um estudo incluindo tais artigos poderia resultar em um ruído na identificação mais precisa dos recursos humanos que geram a base de conhecimento com potencial inovador sobre um determinado tema no país. A proposta aqui seria adicionar mais inteligência aos monitoramentos de tecnologia.

Nesse sentido, com base na análise e triagem assim realizadas, obtiveram-se **203** trabalhos relacionados a fármacos, **15** trabalhos relacionados a vacinas e **15** trabalhos relacionados a diagnóstico, com potencial inovador, ou seja, que poderiam, eventualmente, resultar no desenvolvimento de um novo produto para a saúde para tuberculose.

Esses dados parecem apontar para um interesse preponderante dos pesquisadores brasileiros pelo estudo dos fármacos para o tratamento de tuberculose, sejam eles novos fármacos ou aperfeiçoamentos para fármacos existentes (como redução da toxicidade ou melhorias dos fármacos já existentes).

Com relação à subcategorização dos artigos publicados na área de fármacos, nas categorias de produtos naturais (PN); novos compostos obtidos por síntese química (S); melhoramentos de fármacos existentes, tais como obtenção de novos cristais ou de novas formas farmacêuticas para a administração mais eficiente dos fármacos (P); novos processos de síntese para obtenção de fármacos existentes (M); novas

combinações de fármacos existentes (C), obtivemos os seguintes dados mostrados na figura abaixo.

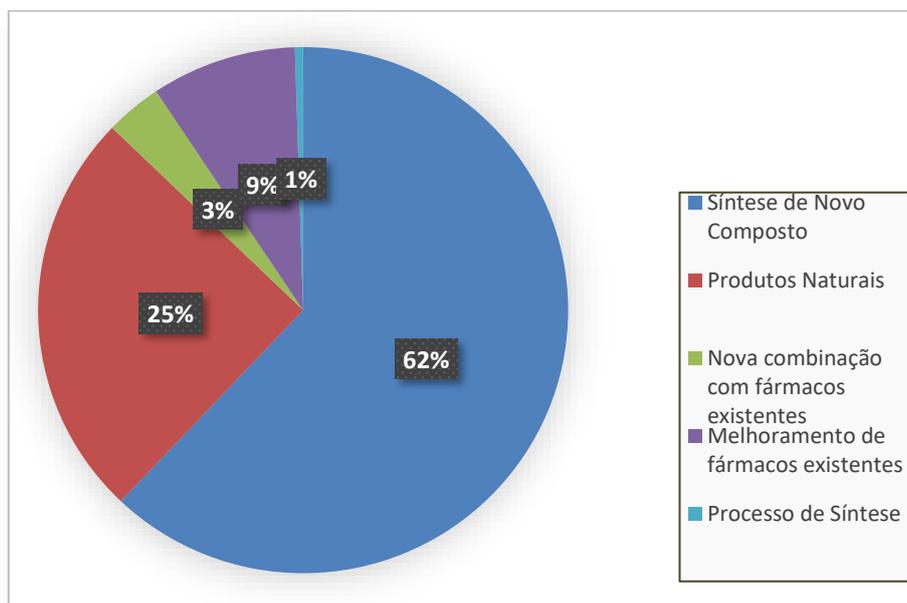


Figura 16 – Subcategorização dos artigos relacionados a fármacos

Ainda, no âmbito da amostra selecionada, foi feita a identificação das instituições e dos autores que mais publicam em cada uma das áreas.

Os resultados demonstrados na Figura 17 - Número de publicações por Instituição de artigos em tuberculose na área de fármacos, referem-se às dez instituições que mais publicaram artigos na área de fármacos. Deve-se observar que, dada a grande quantidade de artigos na área de fármacos, o gráfico abaixo contém somente as Instituições que mais publicaram. As tabelas completas com os dados numéricos absolutos compilados encontram-se no Apêndice B para consulta e referência.

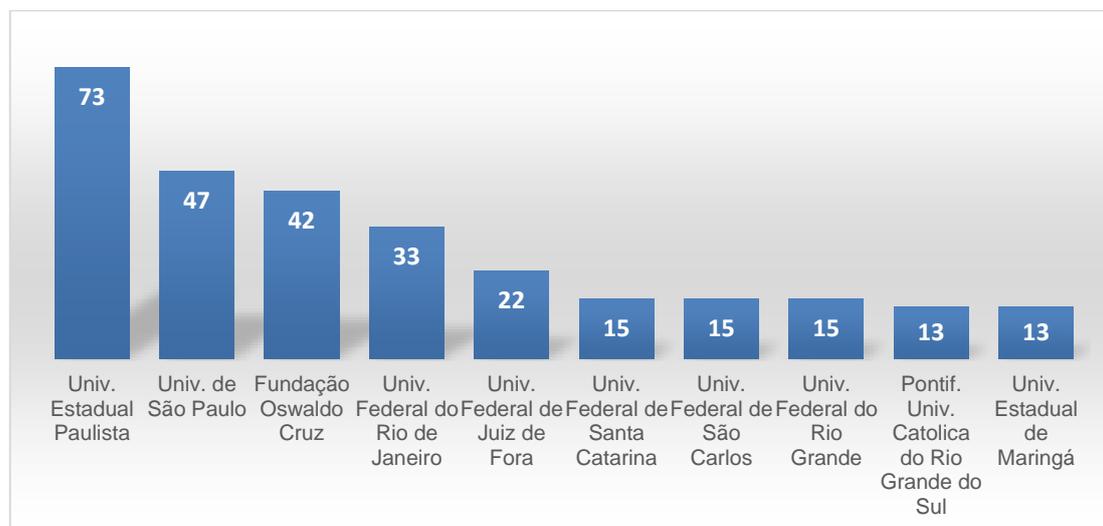


Figura 17 - Número de publicações por Instituição de artigos em tuberculose na área de fármacos.

Com relação aos dados das instituições que mais publicam em tuberculose, nas áreas de vacinas e diagnóstico, os dados são mostrados nas Tabelas a seguir. Os dados demonstrados são completos em vista do menor número de publicações nesses campos.

Instituição	No. de Artigos
Universidade Federal de Goiás	7
Instituto Butantan	3
Universidade de São Paulo	3
Universidade Federal de Minas Gerais	3
Fundação Ezequiel Dias	2
Fundação Oswaldo Cruz	2
Universidade Estadual de Campinas	2
Centro Infantil Dr. Domingos Ademar Boldrini	1
Easytech Soluções em Biotecnologia Ltda	1
Emp. Bras. de Pesquisa Agropecuária	1
Farmacore Biotecnologia Ltda	1
Fonte Medicina Diagnóstica	1
Instituto Adolpho Lutz	1
Universidade Federal de Pelotas	1

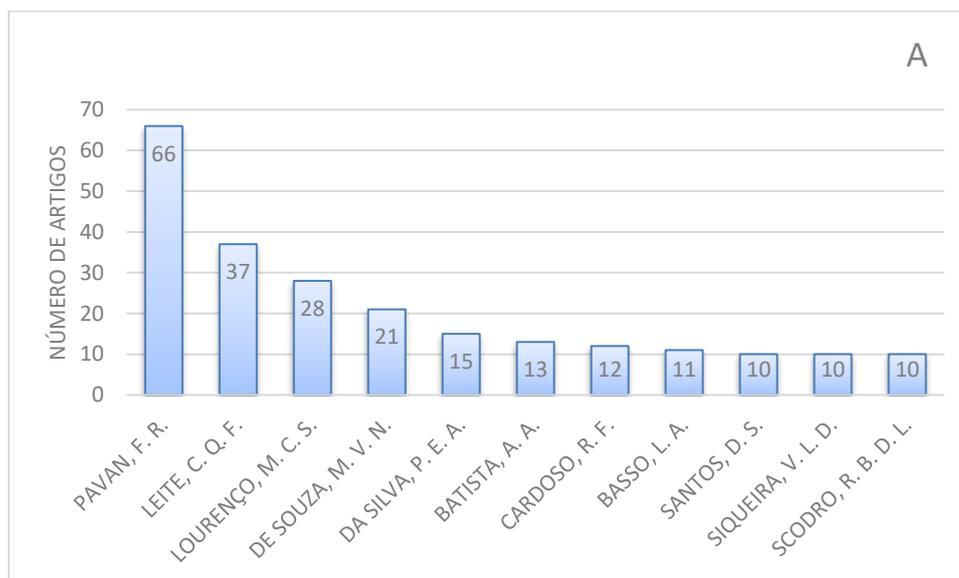
Tabela 2 - Número de publicações por Instituição de artigos em tuberculose na área de vacinas

Instituição	No. de Artigos
Fund. Est. de Prod. Pesq. em Saúde	3
Universidade Federal do Rio Grande do Sul	3
Fundação Oswaldo Cruz	2
Universidade Federal de Goiás	2
Centro Universitário do Maranhão	1
Instituto Adolfo Lutz	1
Inst. Criminologia e Política Criminal	1
Laboratório Central de Saúde Pública	1
Universidade Estadual Paulista	1
Universidade Federal de Minas Gerais	1
Universidade Federal de Pernambuco	1
Universidade Federal do Amazonas	1
Universidade Federal do Espírito Santo	1
Universidade Federal do Paraná	1
Universidade Federal do Rio de Janeiro	1
Universidade Federal do Rio Grande	1

Tabela 3 - Número de publicações por Instituição de artigos em tuberculose na área de diagnóstico

Com relação aos autores que mais publicaram na área, fez-se uma seleção dos 10 autores com maior número de publicações em cada uma das áreas sob análise. As

Figuras 17 (A), (B) e (C), a seguir, ilustram os dados obtidos, sendo que (A) seriam os dados relativo aos autores que publicam na área de fármacos, (B) os que publicam em vacinas e (C) aqueles que publicam em diagnósticos. Os dados numéricos absolutos e completos encontram-se nos Apêndices E, F e G para consulta e referência. Deve-se comentar que nos gráficos A e B foram incluídos mais de 10 autores, pois houve coincidência no número de artigos publicados na décima posição.



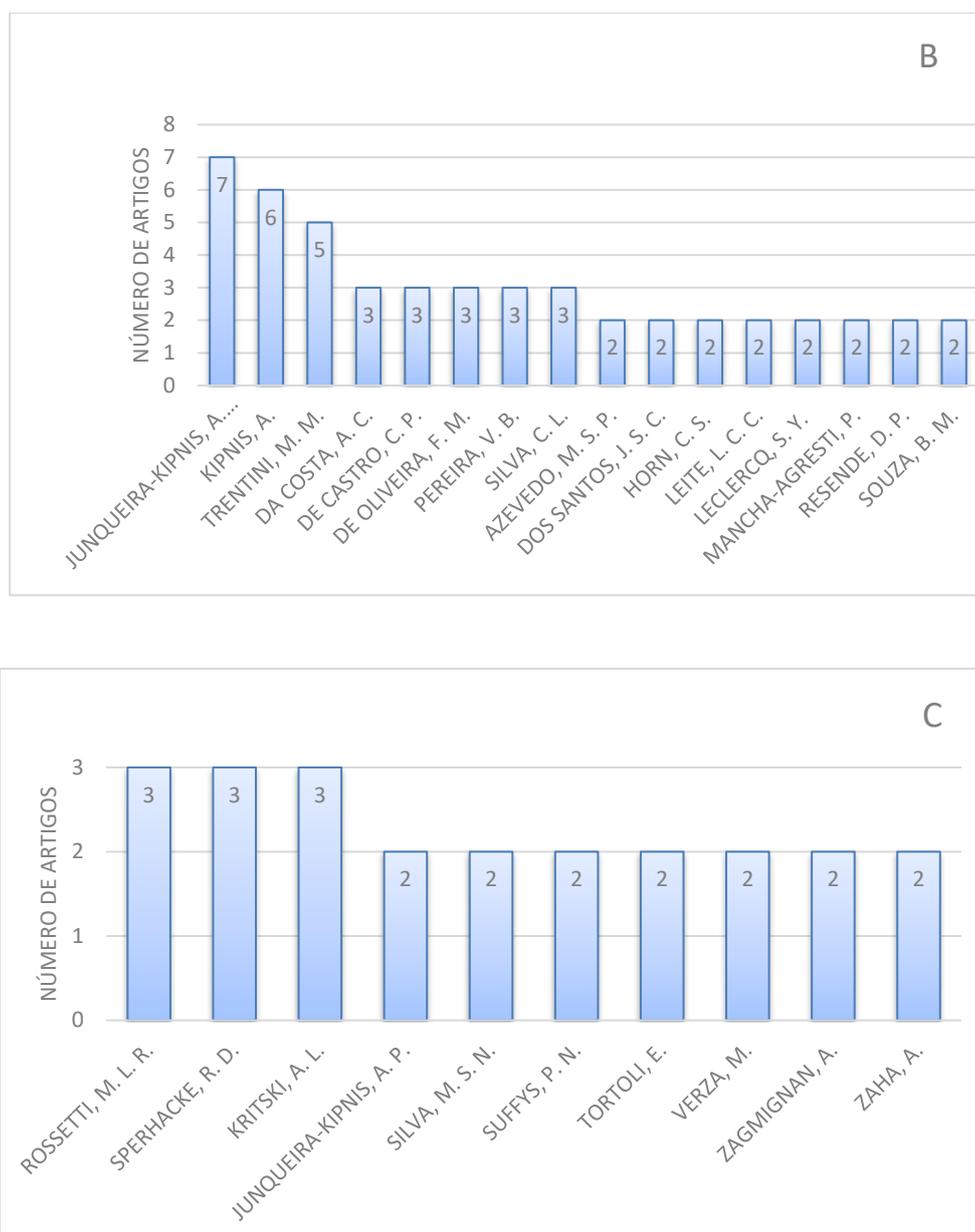


Figura 18 - Número de publicações por Autor de Artigos em Tuberculose: (A) Fármacos, (B) Vacinas, (C) Diagnóstico

Com relação aos anos de publicações, nota-se que, ao longo dos anos, foi se mantendo um número consistente de publicações de artigos para tuberculose no que toca cada uma das áreas sobre análise, como ilustrado no gráfico a seguir, com exceção dos artigos publicados na área de diagnóstico, que parecem ter tido seu número de publicações reduzido ao longo do tempo (Figura 18).

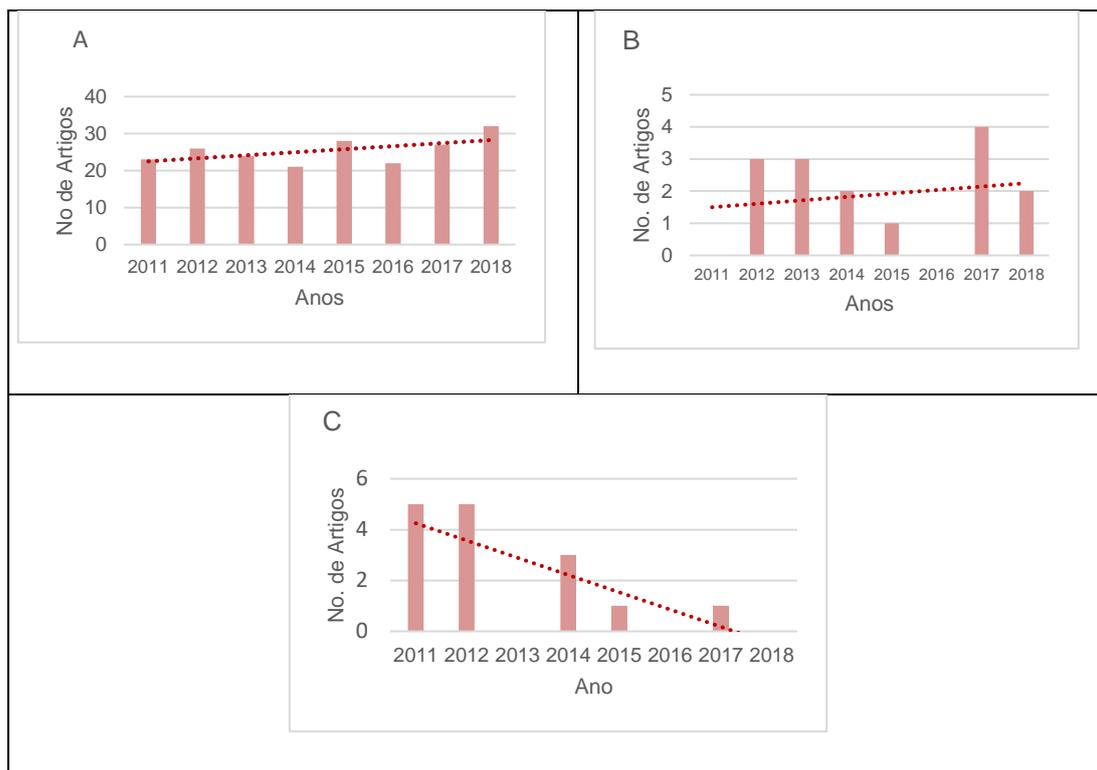


Figura 19 Número de Publicações de Artigos por Ano em cada uma das Áreas. 4a: Fármacos. 4b: Vacinas . 4c: diagnóstico

Quanto a cooperações internacionais, verificou-se que na amostra analisada de 233 artigos, 69 (29%) foram feitos em cooperação com Instituições de outros países.

Quanto aos países aos quais pertencem as instituições com as quais as instituições brasileiras cooperam, pode-se verificar uma preponderância de cooperação com os Estados Unidos e países europeus. Houve também notável colaboração com alguns países da América do Sul, destacando-se a Argentina e o Uruguai (Figura 19).

Como comentado no Capítulo 2, Pietrobelli & Rabellotti, 2011, por exemplo, consideram que a dimensão internacional dos sistemas de inovação é relevante para os países em desenvolvimento, para os quais o intercâmbio internacional de informação e colaboração tem bastante relevância. As influências extranacionais sobre o processo de inovação são particularmente cruciais, dado que a inovação de ponta raramente é alcançada pelos países em desenvolvimento e a maior parte do conhecimento é importado. Nesse sentido, a presença de colaboração entre Instituições brasileiras e instituições internacionais observada em 29% das publicações (quase 1/3 do total amostrado) pode significar que há também uma rede internacional de cooperação

internacional bem estabelecida em tuberculose, e, esse intercâmbio internacional de conhecimento pode ser benéfico para a pesquisa nacional nesse campo.

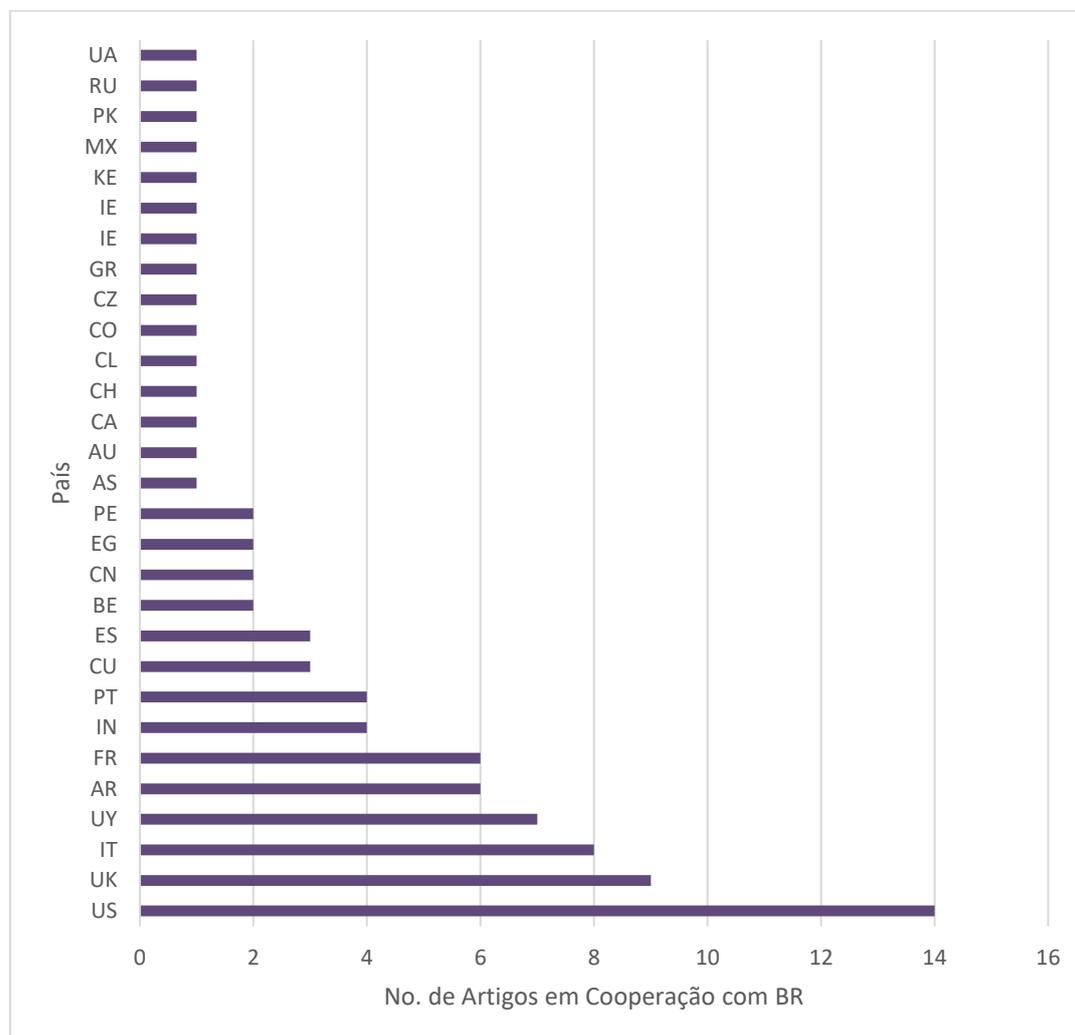


Figura 20 - Países que cooperam com o Brasil em publicações sobre Tuberculose

Ainda sobre esse dado, é notável que apesar de haver um Rede de Pesquisa em Tuberculose entre os países do BRICS -Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul (Kritski, 2018, WHO 2020), os quais coletivamente carregam 47% da carga mundial de tuberculose (WHO, 2020), ainda parece haver uma tímida colaboração registrada entre esses países em comparação com a colaboração observada com Estados Unidos e países europeus, por exemplo. Nenhum artigo, dentro da amostra, foi publicado em colaboração com a África do Sul, somente 1 foi publicado em colaboração com a Rússia, 2 com a China e 4 com a Índia.

Observou-se ainda, que em alguns casos, nos estudos publicados, havia a cooperação entre empresas privadas e as Universidades e os Institutos de Ciência e

Tecnologia. Dos 233 artigos que compuseram a amostra, 10 (4,2%) foram produzidos com cooperação com empresas privadas, sendo elas listadas na Tabela 4 a seguir.

Empresa Privada	Parceiro(s) Brasileiros	Nº de Artigos	Área
Novartis Corporation (US)	Instituto Adolpho Lutz	1	Vacinas
Fonte Medicina Diagnóstica (BR)	Fundação Oswaldo Cruz; Universidade de São Paulo; Instituto Butantan	1	Vacinas
Microcare Laboratory (IN)	Universidade Federal de Santa Catarina	1	Fármacos
CHEMSOL (UK)	Fundação Oswaldo Cruz; Universidade Federal do Rio de Janeiro	2	Fármacos
PharmaSolv Consulting (CA)	Universidade de São Paulo	1	Fármacos
Merck Research Laboratories (US)	Universidade Federal do Rio de Janeiro; Universidade Estadual do Norte Fluminense; Universidade de São Paulo	1	Fármacos
Easytech Soluções em Biotecnologia Ltda (BR)	Instituto Butantan; Universidade de São Paulo; Universidade Federal de Goiás	1	Vacinas
Farmacore Biotecnologia Ltda (BR)	Instituto Butantan; Universidade de São Paulo; Universidade Federal de Goiás	1	Vacinas
Vaxine Pty Ltd (AU)	Universidade Federal de Goiás	1	Vacinas

Tabela 4 - Empresas privadas parceiras na elaboração de Estudos em Tuberculose

Cabe notar ainda que ao se consultar a base de dados de medicamentos e vacinas registrados para tuberculose na ANVISA acessível por meio da página <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/> (consulta realizada em 11/11/2020) não havia nenhuma ocorrência de medicamento ou vacina contra a tuberculose registrado em nome das empresas supracitadas. Mais comentários sobre os registros encontrados serão feitos na Seção 6.4.

Nesse ponto, destaca-se o fato de que apesar de haver um menor número de artigos na amostra, houve uma cooperação relativamente significativa de empresas privadas na área de vacinas para tuberculose em comparação à área de fármacos.

6.2 RESULTADOS DA PESQUISA EM PATENTES

Nas buscas por pedidos de patentes depositados por Instituições brasileiras perante o Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), com base na metodologia proposta, foram recuperados 25 pedidos depositados entre os anos de 2011 e 2018. A lista completa dos pedidos de patente pode ser encontrada no Apêndice H.

A Figura abaixo mostra a evolução dos depósitos dos pedidos de patente no Brasil entre os anos de 2011 e 2018.

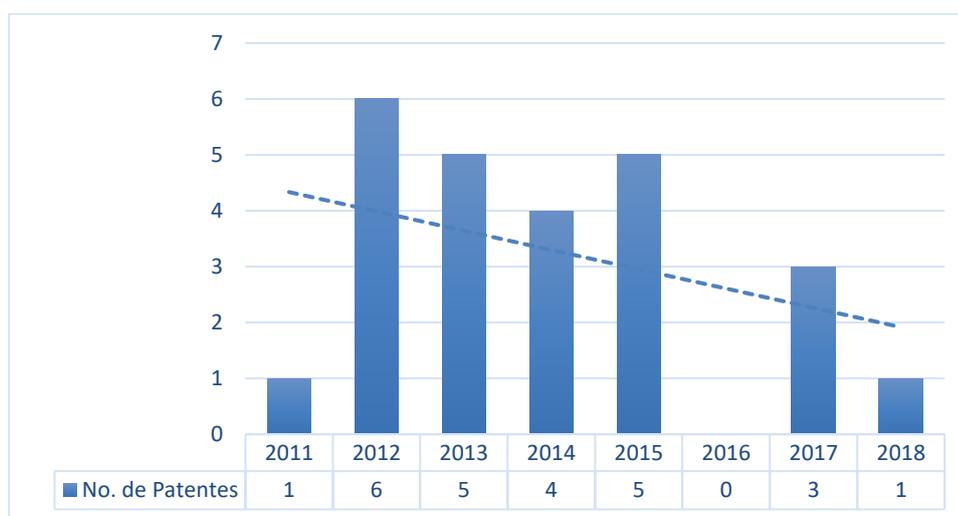


Figura 21 – Número de Pedidos de Patente depositados por Requerentes brasileiros entre os anos de 2011 e 2018

Nesse gráfico, pode-se observar uma tendência de alta de depósitos entre os pedidos do ano de 2012 até o ano de 2015. Notável é o fato de que no ano de 2016 não foram encontrados depósitos de pedidos de patente em tuberculose por requerentes brasileiros, enquanto nos anos de 2017 e 2018 parece ter havido uma retomada dos depósitos no campo. Nesse momento, cabe enfatizar que os dados do ano de 2018 podem ter sido prejudicados devido ao sigilo legal de 18 meses no qual os pedidos de patente permanecem. Em assim sendo, considerando que as buscas foram realizadas em 09 de março de 2020, alguns pedidos poderiam estar ainda em sigilo, e por isso não apareceram na busca. De qualquer forma, com base nos dados obtidos, é possível ter-se um panorama geral dos depósitos por requerentes brasileiros em tuberculose, inclusive, como mencionado anteriormente, parece inclusive haver uma tendência de redução de depósitos, o que se contrapõe a leve tendência de alta observada em termos de publicações, verificada na Figura 15 acima.

Quanto à área de aplicação dos pedidos de patente depositados, observou-se também uma preponderância de documentos direcionados à fármacos, com um total de **14** pedidos depositados no período, seguido dos pedidos na área de diagnóstico, com **7** pedidos e, com menos incidência os pedidos na área de vacinas, sobre as quais foram encontrados **4** pedidos. O resultado pode ser visualizado na Figura 22 a seguir.

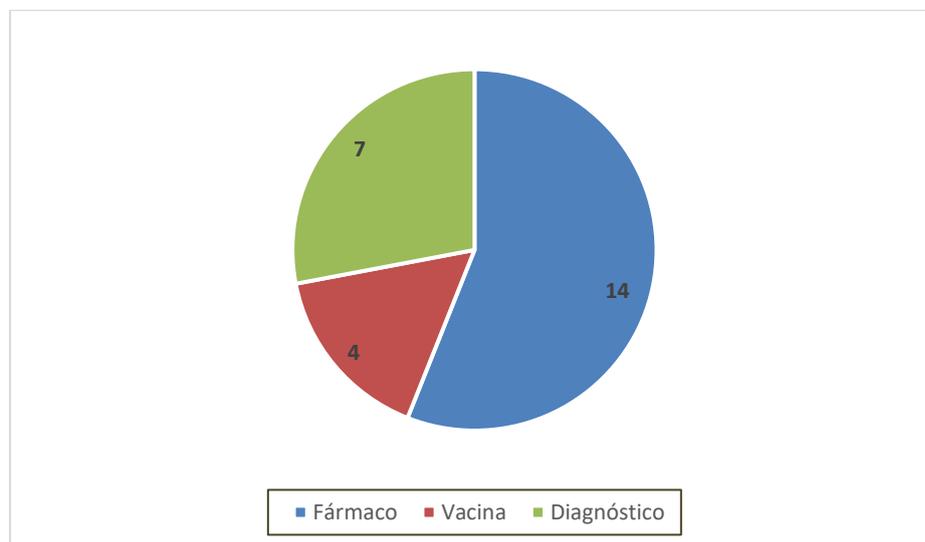


Figura 22 – Classificação dos pedidos de patente depositados no Brasil entre os anos de 2011 e 2018 quanto à área de aplicação

A Figura 23 a seguir ilustra os Requerentes brasileiros que depositaram pedidos de patente no Brasil no período pesquisado.

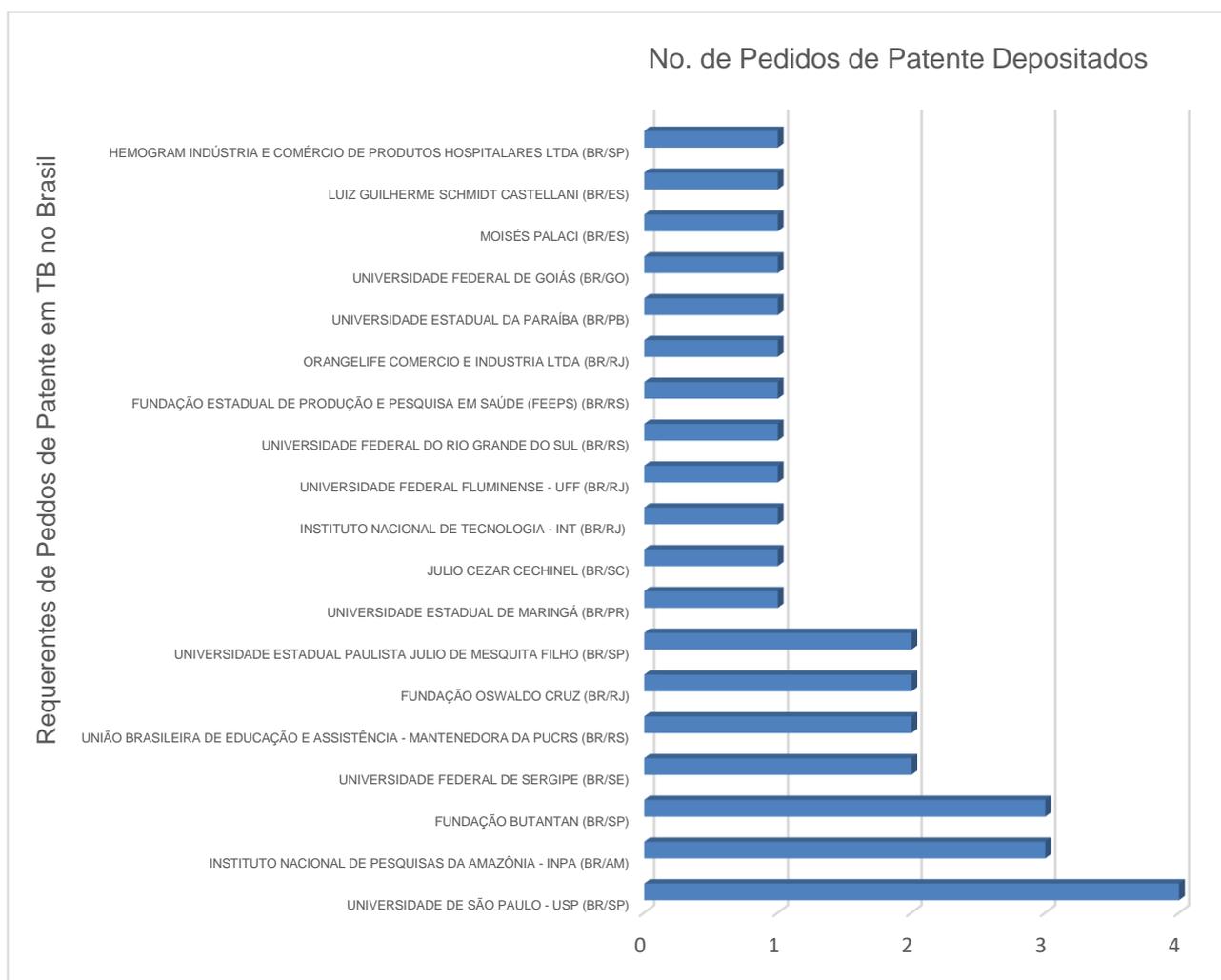


Figura 23 - Requerentes de Pedidos de Patente Depositados no Brasil para tuberculose no Período de 2011-2018

Na Tabela 5 a seguir pode-se verificar o nome dos inventores que depositaram mais do que dois pedidos de patente na área de Tuberculose no Brasil e suas respectivas Instituições. Os dados completos de inventores, por serem muito extensos, encontram-se no Apêndice I.

Inventor	No de pedidos de Patente Depositados (BR)	Instituição	Área de publicação
IVAN PEREIRA NASCIMENTO (NASCIMENTO, I. P.)	3	Instituto Butantan	2
FERNANDO ROGÉRIO PAVAN (PAVAN, F. R.)	2	Universidade Estadual Paulista	1
ANDRÉ KIPNIS (KIPNIS, A.)	2	Universidade Federal de Goiás	2, 3

LUCIANA BOTINELLY MENDONÇA FUJIMOTO (MENDONÇA FUJIMOTO, L. B.)	2	Universidade Federal do Amazonas	3
LUCIANA CEZAR DE CERQUEIRA LEITE (LEITE, L. C. C.)	2	Instituto Butantan	2
JÚLIA IGNEZ DO NASCIMENTO SALEM (SALEM, J. I.)	2	Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia	1

Tabela 5 – Inventores que depositaram mais do que dois pedidos de patente brasileiros entre os anos de 2011 e 2018. Legenda área de publicação: (1) Fármacos; (2) Vacinas; (3) Diagnóstico

Cabe comentar que no caso dos pedidos de patente, não foi verificada cooperação de requerentes brasileiras com requerentes do exterior, tendo sido os pedidos de patente recuperados na busca depositados exclusivamente por instituições brasileiras.

Quanto à situação dos pedidos de patente, pode ser verificado no Apêndice H que **18** pedidos de patente estão ainda pendentes de exame técnico no INPI (Pendente); apenas **2** são patentes concedidas (Patente Concedida); **4** foram arquivados definitivamente (Arquivado Definitivamente), ou seja, tiveram sua tramitação interrompida no INPI por falta de atendimento de alguma das formalidades legais, seja ela falta de pagamento da taxa de anuidade necessária à manutenção do pedido de patente em tramitação ou pela falta de requerimento de exame, a qual consiste em uma taxa necessária para entrada do pedido em fase de exame; e **1** dos pedidos recebeu indeferimento final (Indeferido), isto é, os examinadores do INPI, ao examinarem o pedido, entenderam que o pedido não atendia a um dos requisitos de patenteabilidade, e, portanto, não seria merecedor do privilégio de patente requerido.

Ao se fazer o cruzamento dos dados de inventores de pedidos de patente relacionadas à tuberculose e autores que publicaram artigos na área entre os anos de 2011 e 2018, verificamos que dos **1053** autores que publicaram artigos na área de fármacos (1), **38** (3,60%) depositaram pedidos de patente; dos **89** autores que publicaram na área de vacinas (2), **8** (8,98%) depositaram pedidos de patente; e dos **98** autores que publicaram na área de diagnóstico (3), **13** (13,26%) depositaram pedidos de patente no período pesquisado. A figura a seguir ilustra em termos percentuais os autores que publicaram artigos e também depositaram pedidos de patentes brasileiros entre os anos de 2011 e 2018.

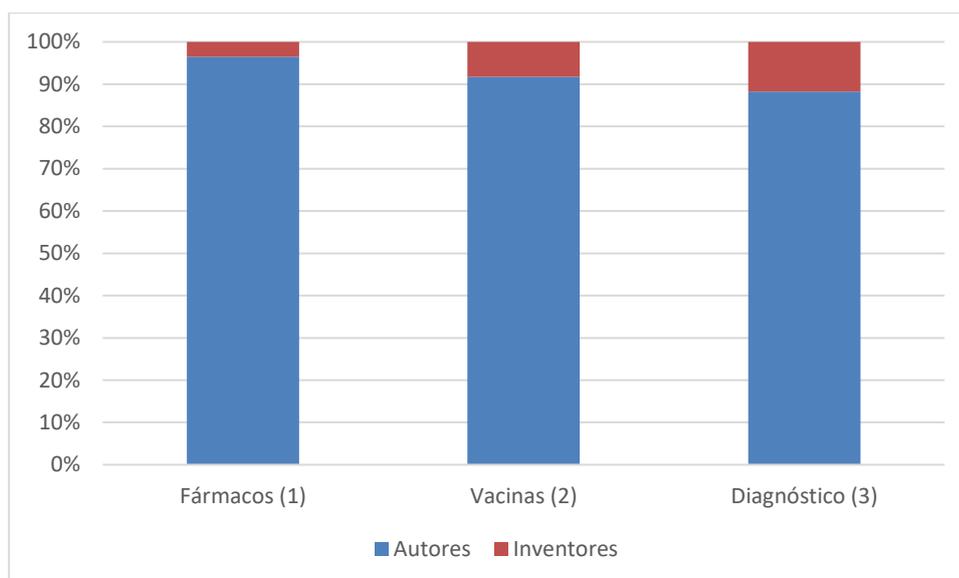


Figura 24 – Cruzamento dos dados entre autores que publicaram artigos e depositaram pedidos de patente entre os anos de 2011 e 2018.

O gráfico acima parece demonstrar que os autores nas áreas de vacina e diagnóstico tem uma propensão um pouco maior a depositar pedidos de patente, embora a quantidade de publicações de artigos nessas áreas seja numericamente, substancialmente menor do que os artigos nas áreas de fármaco. Esta observação pode ser devida a uma estrutura de patenteamento melhor difundida nesses grupos ou a presença de agentes de inovação mais atuantes junto a esses grupos. Todavia, uma conclusão mais apurada para essa observação necessitaria de estudos futuros.

Com relação aos pedidos de patente de requerentes brasileiros depositados no exterior no período considerado, foram obtidos **9** documentos, os quais podem ser vistos na tabela encontrada no Apêndice J. Os documentos encontrados são aqueles pedidos de patente internacionais depositados por meio do PCT (*Patent Cooperation Treaty*). Quanto à internacionalização dos pedidos de patente brasileiros identificados no Apêndice H, verificou-se que dos 25 documentos encontrados, somente **4** têm família no exterior, ou seja, somente 16% dos pedidos nacionais depositados por instituições brasileiras prosseguiram para fases internacionais. Dessas famílias, 2 têm como depositante a Fundação Butantan e 2 a Fundação Oswaldo Cruz. A internacionalização de pedidos de patente em geral significa uma intenção do Requerente em proteger sua invenção fora do país, já que as patentes são territoriais. Em outras palavras, uma patente depositada em um país não tem validade em outro país. Em geral, em vista do grande investimento financeiro necessário para depositar e manter pedidos de patente fora do país, os Requerentes somente depositam pedidos

no exterior para as invenções mais relevantes e promissoras. O fato de requerentes brasileiros estarem internacionalizando seus pedidos de patente em tuberculose pode ser uma sinalização de que o Brasil teria potencial para se tornar um exportador de tecnologia em tuberculose caso algum dos produtos contidos nos pedidos de patente venha a se tornar um produto inovador.

Cabe ainda notar que no caso dos pedidos internacionais também não foram encontradas cooperações entre Instituições brasileiras e Instituições no exterior.

6.2.1 ANÁLISE DAS RESPOSTAS RECEBIDAS RELATIVAS AO FORMULÁRIO ENVIADO SOBRE PATENTES

As respostas completas dos formulários estruturados enviados para os depositantes de mais de dois pedidos de patente em tuberculose no período pesquisado encontram-se no Apêndice K do presente trabalho.

A partir das respostas recebidas de 5 depositantes, pudemos verificar que 3 deles (INPA, UNESP e USP) ofereceram as tecnologias contidas nos pedidos de patente em suas vitrines tecnológicas e 1 deles (UNESP) também expõe as tecnologias em encontros especializados da indústria farmacêutica, tal como o Pharma Meeting. A UFS ainda não tomou essa ação, mas pretende fazê-lo em breve.

Em nenhum dos casos, houve interesse de empresas farmacêuticas em licenciar as tecnologias contidas nos pedidos de patente desses depositantes, o que reforça o desinteresse da iniciativa privada no tema da tuberculose.

Com relação aos entraves apontados pelos depositantes para o licenciamento da tecnologia, podemos elencar os seguintes:

- O grau de maturidade da tecnologia gerada na universidade (TLR) não seria suficiente para se inserir dentro do meio industrial, para que a iniciativa privada possa assumir o risco do desenvolvimento;
- Falta de investimento para acelerar a tecnologia, e deixá-la no grau de maturidade tecnológico mais aceitável para que a iniciativa privada aceite o risco do desenvolvimento;
- Ausência de mecanismos que estimulem a interação Universidade – Empresa;
- Dificuldade de realização de testes clínicos;

- Legislação ainda turva em relação a termos e convênios, tais como os que foram disponibilizados pela AGU-TCU-CGU;
- Plano estratégico institucional que coloque a inovação como pilar de uma universidade empreendedora e social;
- Escassez de recursos humanos para prospectar empresas que tenham potencial de interesse para o licenciamento das patentes;
- Burocracia no processo de licenciamento da tecnologia;
- Desconhecimento da Lei de Inovação e do Marco Legal de C,T&I pelos setores internos da ICT que são envolvidos no processo de licenciamento;
- As tecnologias disponíveis nos portfólios das ICTs nem sempre são as tecnologias que o mercado está demandando;
- Extensão internacional da Patente, o que é caro e difícil uma ICT ter recursos no Brasil para fazer de forma mais generalizada;
- As empresas nacionais atuam bem limitadamente com novas moléculas o que torna o mercado para estas tecnologias restrito somente às multinacionais, em especial os grandes players;
- As multinacionais da área farmacêutica, de forma geral, começam a se interessar por novas moléculas quando as mesmas já apresentam resultados preliminares promissores em testes clínicos fase II; e
- Não existe recurso disponível no Brasil para realização dos testes clínicos.

Uma questão levantada por dois dos entrevistados, que chama a atenção, refere-se ao fato de que tem se observado que parcerias com empresas privadas têm se dado, atualmente, para o desenvolvimento da tecnologia de forma conjunta. As empresas estariam buscando nas universidades/ICTs competências para desenvolver produtos de seu interesse, e não tecnologias já prontas para serem licenciadas.

Possíveis causas para essa tendência pode ser a apontada burocracia no processo de licenciamento de tecnologias entre universidades/ ICTS e empresas privadas, além de questões de Propriedade Intelectual, a qual em desenvolvimentos em parceria, é compartilhada, ou seja, existe a possibilidade de cotitularidade das patentes advindas desse desenvolvimento entre as universidades/ ICTS e a empresa privada. Este tipo de parceria é previsto na Lei da Inovação No. 13.243 de 11 de janeiro de 2013, em seu Artigo 9º, especialmente em seus § 2º e 3º, que lê como se segue:

“Art. 9º É facultado à ICT celebrar acordos de parceria com instituições públicas e privadas para realização de atividades conjuntas de pesquisa científica e tecnológica e de desenvolvimento de tecnologia, produto, serviço ou processo. (...)”

§ 2º As partes deverão prever, em instrumento jurídico específico, a titularidade da propriedade intelectual e a participação nos resultados da exploração das criações resultantes da parceria, assegurando aos signatários o direito à exploração, ao licenciamento e à transferência de tecnologia (...).

§ 3º A propriedade intelectual e a participação nos resultados referidas no § 2º serão asseguradas às partes contratantes, nos termos do contrato, podendo a ICT ceder ao parceiro privado a totalidade dos direitos de propriedade intelectual mediante compensação financeira ou não financeira, desde que economicamente mensurável.”

Entretanto, os trâmites burocráticos dentro da própria ICT podem criar dificuldades ao licenciamento, o que pode fazer com que haja um desinteresse por parte das empresas privadas em licenciar as tecnologias desenvolvidas e patenteadas por estas instituições.

Em assim sendo, em adição aos entraves de financiamento e burocráticos encontrados para o licenciamento das tecnologias patenteadas pelas Universidades/ICTs acima comentados, existe ainda um outro viés que aponta para uma tendência aos desenvolvimentos conjuntos de tecnologias “encomendadas” pelas empresas privadas, o que aumentaria sua determinação em assumir o risco do desenvolvimento tecnológico, em detrimento ao risco de assumir os riscos do desenvolvimento de uma tecnologia mais imatura (como indicado por três dos entrevistados), tal como a desenvolvida exclusivamente pela Universidade, a qual nem sempre coaduna com seus interesses econômicos e mercadológicos.

6.3 ANÁLISE DAS REDES DE PESQUISA EXISTENTES NO BRASIL VIS-À-VIS RESULTADOS DE PUBLICAÇÕES E PATENTES EM TUBERCULOSE DE 2011 A 2018

Conforme discutido no Capítulo 2, a formação de redes de pesquisa no sistema de inovação em saúde, a qual promova uma política de pesquisa, inovação local, aprendizado e compartilhamento de informações seria uma possível alternativa para amenizar a lacuna existente entre os escassos recursos para inovar dos países em desenvolvimento em detrimento de sua alta carga de doença. As redes podem ser

focadas em doenças específicas, tecnologias ou componentes dos sistemas de inovação em saúde.

É reconhecido que as firmas e organizações mais eficazes são aquelas com as redes mais dinâmicas. Tanto no setor público quanto no privado, estas organizações alcançam atores em áreas-chave nas quais elas atuam. Elas constroem parcerias colaborativas ou trocam informações.

Ao se buscar redes de pesquisa brasileiras cujo objeto específico é a pesquisa em tuberculose, com intuito de se verificar sua correlação com os dados de literatura e patentes obtidos na presente pesquisa, encontramos duas redes relevantes, as quais entende-se merecem ser mencionadas, quais sejam, a Rede-TB e a INCT-TB (Instituto Nacional de Tecnologia em Tuberculose). Ambas comentadas a seguir, bem como os achados da presente pesquisa.

6.3.1 REDE BRASILEIRA DE PESQUISAS EM TUBERCULOSE -REDE-TB

A Rede Brasileira de Pesquisas em Tuberculose, conhecida como Rede-TB é uma Organização Não Governamental (ONG) de direito privado sem fins lucrativos, preocupada em auxiliar no desenvolvimento não só de novos medicamentos, novas vacinas, novos testes diagnósticos e novas estratégias de controle de tuberculose, mas também na validação dessas inovações tecnológicas, antes de sua comercialização no país e/ou de sua implementação nos Programas de Controle de Tuberculose no País. A Rede-TB foi criada por um grupo interdisciplinar de pesquisadores brasileiros com o objetivo comum de promover a interação entre governo, academia, provedores de serviços de saúde, sociedade civil e indústria no desenvolvimento e implementação de novas tecnologias e estratégias para melhorar o controle da tuberculose em todo o país (KRITSKI, *et al.*, 2018).

A Rede-TB teve menção no documento elaborado pelo Ministério da Saúde, o qual traça o Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). O referido plano, enfatiza os três pilares para alcance das metas globais estabelecidas pela estratégia da OMS, a *End TB* (comentada no Capítulo 4 do presente trabalho), os quais seriam:

- Pilar 1: Prevenção e cuidado integrado e centrado no paciente
- Pilar 2: Políticas arrojadas e sistema de apoio
- Pilar 3: Intensificação da pesquisa e inovação

A existência da Rede-TB foi destacada no documento em comento como uma das fortalezas do Programa Nacional de Controle da Tuberculose e enfrentamento da doença, e sua existência coaduna com o terceiro pilar da estratégia pelo fim da tuberculose. Segundo Kipins (2018), a Rede trabalha em estreita colaboração com o Programa Nacional de Tuberculose do Ministério da Saúde, sendo seus principais objetivos os seguintes:

- a) identificar líderes em diferentes áreas/disciplinas que estivessem dispostos a coordenar pontos de conexão (áreas de coordenação), com vistas a atuar em diferentes plataformas de pesquisa, sobre as quais cada sujeito pode atuar e defender processos cuja missão principal é controlar a tuberculose;
- b) identificar lacunas e parcerias, bem como facilitar ações em nível nacional, estadual e municipal;
- c) concentrar-se na capacidade de pesquisadores e organizações em promover inovações internas paralelamente à incorporação de conhecimento científico e tecnológico produzido externamente;
- d) promover desenvolvimento e inovação em saúde, que devem resultar não apenas de insumos importantes para o sistema de saúde, tais como fármacos/medicamentos, vacinas, reagentes para diagnóstico e equipamentos, mas também de conceitos e práticas inovadoras para a melhoria da saúde, da equidade e dos sistemas públicos de saúde.

Em assim sendo, a inovação parece estar no cerne dos objetivos da Rede, o que justificaria seu papel de destaque no Plano Nacional de Combate à tuberculose, especialmente no que tange o pilar 3 de intensificação de pesquisa e inovação no campo.

Nesse ínterim, ao se cruzar os dados de autores e inventores dos documentos literatura patentária e não patentária obtidos no presente levantamento, com os nomes dos membros listados no site da referida rede (<https://redetb.org.br/composicao-da-rede/> consulta realizada em 21/02/2021) foi possível verificar que um percentual de **48,06%** (112) de artigos publicados no período levantado, dentro da amostra, foram publicados por membros da rede, e que **20%** (5) dos pedidos de patente brasileiros tinham pelo menos 1 inventor pertencente à Rede-TB.

Ainda, com base nos dados obtidos na análise de literatura patentária e não-patentária aqui percorrida, destaca-se a contribuição científica e o esforço inovativo empreendido pelo pesquisador Fernando Rogério Pavan no campo da tuberculose.

Segundo informações obtidas de seu currículo Lattes (<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K4265004Y2>, acessado em 16/02/2021), ele é Professor Associado e Livre-Docente em Microbiologia pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista (UNESP).

É notável, por exemplo, que Professor Fernando Rogério Pavan publicou, no escopo da amostra analisada, 66 artigos científicos com potencial inovativo, todos na área de fármacos para tuberculose, depositou 2 pedidos de patente junto ao INPI e 2 pedidos de patente internacionais (PCT). Cabe mencionar sobre os pedidos de patente internacionais, que conforme consulta realizada na base de dados do Espacenet, mantida pelo Escritório Europeu de Patentes (https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP, consulta realizada em 16/02/2021), não foram detectadas famílias de patentes no exterior derivadas desses dois pedidos, o que significa que, aparentemente, não foi dado andamento à internacionalização dos destes em outros países.

Cabe ainda comentar aqui, que em resposta ao formulário enviado para o Núcleo de Inovação tecnológica da UNESP (Instituição titular das patentes de autoria do Professor Rogério Pavan), em conformidade com a metodologia descrita na seção 5.2.2.3, fomos informados de que apesar desses pedidos de patente constarem do portfólio de tecnologias disponíveis para licenciamento da Universidade, lamentavelmente, até o momento nenhuma empresa farmacêutica se interessou pelo desenvolvimento dessas tecnologias.

Em termos de rede de colaboração, o Professor Pavan colaborou tanto com instituições brasileiras de pesquisa quanto com instituições internacionais na publicação de Artigos, embora seus pedidos de patente tenham sido depositados somente em nome da Universidade Estadual Paulista.

O Professor Pavan é membro da Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose, conhecida como Rede-TB. Segundo informações obtidas do sítio da Rede na Internet (<https://redetb.org.br/>), o Professor Fernando Rogério Pavan é um dos membros responsáveis pela área de pesquisa e desenvolvimento de fármacos.

Não obstante, ao se consultar o quadro de composição da Rede-TB (<https://redetb.org.br/composicao-da-rede/>, consulta realizada em 21/02/2021), pode-se também verificar outras duas pesquisadoras com contribuição relevante nas áreas de vacinas e diagnóstico: a Professora Ana Paula Junqueira Kipnis, da Universidade Federal de Goiás (UFGO), e a Professora Maria Lucia Rosa Rossetti, da Universidade

Luterana do Brasil (ULBRA). A Professora Ana Paula Junqueira Kipnis publicou no período pesquisado 7 artigos na área de vacinas e 2 artigos na área de diagnóstico, e é inventora de 1 pedido de patente depositado no Brasil. A Professora Maria Lucia Rosa Rossetti publicou 3 artigos na área de diagnóstico e é inventora de 1 pedido de patente brasileiro depositado no período. Ambas também fazem parte da Rede-TB, sendo elas responsáveis, pelas coordenações nas áreas de vacinas e diagnóstica, respectivamente, da Rede.

6.3.2 INSTITUTO NACIONAL DE TECNOLOGIA EM TUBERCULOSE – INCT-TB

O Programa dos Institutos Nacionais de Tecnologia (INCTs) foi criado pela Portaria MCT Nº 429, de 17 de julho de 2008 do Ministério da Ciência e Tecnologia, por intermédio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq, em parceria com a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, com a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais - FAPEMIG, com a Fundação Carlos Chagas de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro - FAPERJ, e com a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP.

O INCT é um dos maiores programas de Ciência e Tecnologia no país e tem como objetivo agregar, de forma articulada, os melhores grupos de pesquisa na fronteira da ciência e em áreas estratégicas para o desenvolvimento sustentável do país; impulsionar a pesquisa científica básica e fundamental competitiva internacionalmente; e, ainda, estimular o desenvolvimento de pesquisa científica e tecnológica de ponta, associada a aplicações para promover a inovação e o espírito empreendedor.

O Programa também visava atender a políticas públicas do Governo Federal, não só pela Estratégia Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação, mas, da mesma forma, outras políticas públicas, como: o Plano Brasil Maior, o Plano Nacional de Educação, o Plano Nacional da Saúde, a Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde e a Política Nacional para o Agronegócio para o desenvolvimento de pesquisas em temas de saúde, ecologia e meio ambiente, engenharia, tecnologia da informação, energia, nanotecnologia, políticas públicas, entre outros.

A concepção do Programa Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia, levou em consideração os seguintes pilares (<http://inct.cnpq.br/sobre/>, consulta realizada em 21/02/2021):

- Formação de redes de pesquisa;
- Consolidação de parcerias institucionais;
- Abordagem multidisciplinar em temas estratégicos para o país;
- Formação e capacitação de recursos humanos altamente qualificados; e
- Investimento a longo prazo.

Inicialmente, em 2009, com base na chamada pelo Edital MCT/CNPq/FNDCT/CAPES/FAPEMIG/FAPERJ/FAPESP No. 015/2008, 120 institutos foram criados. Em novembro de 2016, o Comitê de Coordenação dos INCTs, criado pela Portaria MCT N° 429, de 17 de julho de 2008, anunciou a definição de 101 projetos (novos ou continuções dos anteriores) para receber os recursos da CHAMADA INCT - MCTI/CNPq/CAPES/FAPs n° 16/2014.

Nessa esteira, foi criado no final de 2008 o Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Tuberculose (INCT-TB) pelo programa INCT do CNPq, o qual é formado, atualmente, segundo dos no portal do INCT-TB (<https://www.inct-tb.com.br/pesquisadores.php>, consulta realizada em 21/02/2021), por 37 pesquisadores de 16 centros de pesquisa distribuídos em 11 estados brasileiros, quais sejam, Rio Grande do Sul, Bahia, Rio de Janeiro, São Paulo, Amazonas, Ceará, Espírito Santo, Mato Grosso, Goiás, Minas Gerais e Paraná. Ainda, segundo dados constantes na página da internet do INCT-TB (<https://www.inct-tb.com.br/associadas.php>, consulta realizada em 21/02/2021), estão associadas ao INCT 23 instituições públicas e privadas do Brasil e do exterior.

A criação do INCT-TB foi justificada pela necessidade de promover a integração entre diferentes grupos de pesquisa, com o objetivo de consolidar o desenvolvimento de fármacos e vacinas para tuberculose (TB) no Brasil, bem como desenvolver e validar um diagnóstico rápido e confiável para a detecção de *Mycobacterium tuberculosis* sensível e resistente a fármacos.

O INCT-TB foi criado a partir da aprovação do projeto submetido pelos coordenadores da supramencionada Rede-TB, os professores Diógenes Santos da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS) e Afrânio Kritski da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), ao CNPq-MCTI, em resposta ao

edital de 2008, o que mostra relação entre as duas redes de pesquisa em sua origem (Kritski, *et al.*, 2016a).

Com o intuito de correlacionar os dados obtidos no presente trabalho com a participação da INCT-TB nas publicações e pedidos de patente da amostra analisada, foi realizado um cruzamento entre os dados de autores e inventores obtidos nesta pesquisa com os dados de pesquisadores associados ao INCT-TB.

Nessa análise, verificou-se que **21,03%** (49) dos artigos na amostra selecionada foram publicados por pesquisadores que fazem parte da INCT-TB, enquanto **20%** (5) das patentes brasileiras tinham pelo menos um inventor que é membro da INCT-TB.

Deve-se, entretanto, notar que há uma grande sobreposição entre os pesquisadores membros da INCT-TB e os da Rede-TB comentada na seção anterior. Esse fato tem muito provavelmente a ver com a estreita relação nas origens da INCT-TB, a qual surgiu a partir do projeto submetido ao CNPQ-MCTI pelos coordenadores da referida Rede-TB a época, como comentado acima.

6.4 DISCUSSÃO

Com o propósito de auxiliar os gestores públicos na definição de políticas de inovação em saúde e direcionamento de recursos, faz-se necessário constantes levantamentos acerca dos recursos de pesquisa e da estrutura disponíveis em determinada área prioritária para a saúde pública no país. Para esse fim, a realização de análises de publicações científicas com intuito de se identificar a base tecnológica e grupos de pesquisa com *expertise* na área pode mostrar-se útil (VASCONCELLOS & MOREL, 2012). Ainda, com o intuito de auxiliar na busca por um esforço inovativo, uma prospecção patentária pode trazer dados interessantes, especialmente quando se trata da área de fármacos e vacinas, para as quais a principal forma de proteção se dá por meio do sistema de patentes (MANSFIELD, 1986; LEVIN, *et al.*, 1987).

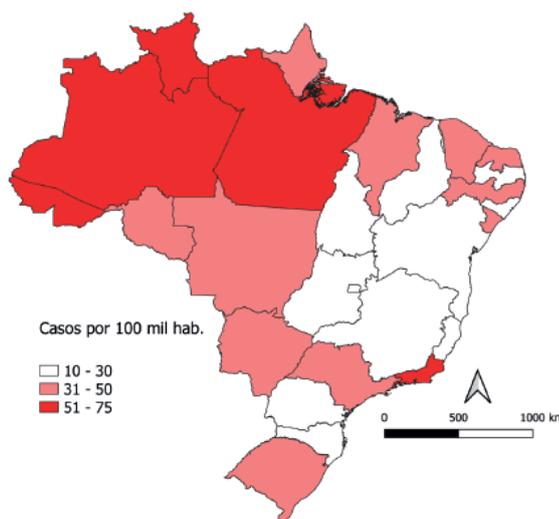
A tuberculose foi o modelo escolhido para o presente estudo dada sua relevância epidemiológica para o Brasil, e por ser, ao mesmo tempo, uma área que carece de inovações tecnológicas. Para se ter ideia, o arsenal terapêutico utilizado para seu tratamento foi desenvolvido na metade do século XX, enquanto a vacina atualmente em uso, a BCG, tem sido utilizada desde 1921. Em assim sendo, com disseminação da doença, especialmente em populações mais negligenciadas e a emergência de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (o agente causador da tuberculose humana) resistentes aos fármacos atualmente disponíveis, é urgente o desenvolvimento de inovações nesse campo.

Com base nos dados coletados, pudemos verificar que há um esforço inovativo contínuo em tuberculose no Brasil. Tal fato pôde ser verificado pela observação de que há publicação científica consistente ao longo dos anos cobertos pela pesquisa de artigos científicos sobre o tema, o que poderia-se dizer que formaria a base de conhecimento e recursos humanos, peças essenciais para a inovação, tal como preconizado por Mazzucato & Penna (2016).

Não obstante, uma pesquisa qualitativa sobre os esforços de pesquisa no campo revelou a existência no país de redes organizadas de pesquisa em tuberculose, tal como a Rede de Pesquisa em Tuberculose, a Rede-TB, uma Organização Não Governamental (ONG) de direito privado sem fins lucrativos, composta por pesquisadores de todo o país interessados no tema, e o Instituto Nacional de Tecnologia em Tuberculose, o INCT-TB, uma rede de pesquisa criada por meio de verba disponibilizada pelo governo federal, com base em edital do Ministério da

Ciência e Tecnologia (MCT), por intermédio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Há que se notar, por outro lado, que parece ocorrer uma concentração de artigos publicados sobre o tema em um pequeno grupo de pesquisadores e Instituições. É notável que dentro da amostra analisada, somente um pequeno grupo de 12 Instituições de pesquisa publicou mais de 10 artigos, e que somente 11 autores publicaram 10 ou mais artigos sobre o tema no período pesquisado. Notável também é o fato de que 8 dessas Instituições estão localizadas no Sudeste e 4 no Sul do país, o que pode apontar uma assimetria em termos de concentração regional de conhecimento sobre a tuberculose dentro do próprio país, apesar da incidência da doença ser bastante relevante nos estados do Norte, Nordeste e Centro-Oeste, conforme pode ser verificado no mapa a seguir, obtido do Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) para o ano de 2019 (Ministério da Saúde, 2020), o qual demonstra a incidência de casos de tuberculose por unidade federativa (estados com 51-75 casos por 10 mil habitantes).



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/Secretarias Estaduais de Saúde/Ministério da Saúde; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

Figura 25 - Coeficiente de incidência de tuberculose (por 100 mil hab.) no ano de 2019 (Adaptado de Ministério da Saúde, 2020)

Tal observação poderia estar apontando para o fato de que poderia não haver uma rede abrangente e consistente estabelecida no país de pesquisadores interessados em realizar pesquisa aplicada sobre a tuberculose, o que poderia comprometer a continuidade da pesquisa no campo e demonstrar uma certa fragilidade do sistema.

Ademais, a despeito do depósito de pedidos de patente em tuberculose ainda ser baixo (25 entre os anos de 2011 e 2018), a média de depósitos por ano aumentou

em relação ao que foi observado por Vasconcellos & Morel (2012), que, no período de 1995 a 2010. No artigo em questão foi levantado um total de 18 pedidos de patente depositados por requerentes de nacionalidade brasileira, o que daria uma média 0,86 depósitos de pedidos de patente por ano, enquanto na presente pesquisa, foram verificados 25 depósitos de pedidos de patente relacionados à tuberculose, o que daria uma média de 3,12 depósitos de pedidos de patente por ano. Isso demonstra quase uma quadruplicação do interesse em patentear nessa área nos anos analisados. Tal fato pode estar relacionado a uma mudança de hábito entre os pesquisadores, que muitas vezes publicavam suas pesquisas, mas não buscavam o sistema patentário como uma forma de proteger suas potenciais inovações. Além disso, nota-se recentemente uma maior difusão da cultura de patentes no país, que pode estar correlacionada ao fortalecimento dos Núcleos de Inovação Tecnológica (NITs) dentro das instituições de pesquisa, cuja regulamentação vem da Lei de Inovação (Lei No.13.243/2016).

Por outro lado, é notável que a maior parte do conhecimento é gerado na academia, pois 21 dos 25 pedidos de patente brasileiros (que em última instância, representam um intermediário no processo de inovação em produtos) foram depositados por Universidades e Institutos de Ciência e Tecnologia (ICTs), demonstrando um claro descolamento entre a academia e a iniciativa privada, tal como já observado por Gadelha (2006) e enfatizado pela própria PNCTIS.

Não obstante, apesar da emergente necessidade por inovações para área tal como discutido no Capítulo 4 do presente trabalho e do aumento da média de depósitos por ano sobre o tema, tem havido uma tendência de redução do número de depósitos de pedidos de patente em tuberculose ao longo do período pesquisado, o que poderia ser um indício de que poderia não estar havendo recentemente incentivos específicos à pesquisa aplicada no campo. Pode também não estar havendo uma orientação mais específica e contundente por parte do Estado e órgão financiadores para direcionar os pesquisadores a realizar pesquisas que pudessem levar potencialmente a produtos que poderiam ser traduzidos em inovações para a tuberculose.

Além disso, o elo de colaboração entre as Universidades e Institutos de P&D e as Firmas parece não ser bem estabelecido nessa área. Tal fato se reflete pela baixa colaboração entre as instituições de pesquisa públicas e privadas, tanto no que se refere à publicação de artigos, quanto no que tange o requerimento de pedidos de patentes. Isso poderia estar dificultando, em última instância, a chegada das inovações ao sistema de saúde, já que as universidades e institutos de pesquisa não possuem, de

modo geral, capacidade produtiva, a qual seria mais consistente com a iniciativa privada. Além disso, como apresentado na seção de resultados relativos às respostas recebidas aos formulários estruturados (Seção 6.2.1) sobre as patentes em tuberculose, as empresas privadas são aversas a assumir o risco do desenvolvimento tecnológico das inovações produzidas exclusivamente nas universidades, as quais são em geral mais imaturas (baixo TLR). Isto, aliado ao desinteresse das empresas privadas no tema da tuberculose pode também estar contribuindo para um menor estabelecimento de parcerias entre a Universidades e INCTs e as Firmas sobre o tema da tuberculose.

Em uma tentativa de corroborar a observação acima, de que pode não haver interesse em se pesquisar e inovar em tuberculose no Brasil, realizou-se uma busca na base de dados de testes clínicos do *National Institute of Health* (NIH) dos Estados Unidos da América (www.clinicaltrials.gov, acesso realizado em 05/11/2020), onde verificamos que havia registro somente de 15 estudos clínicos no país para tuberculose pulmonar, conforme pode ser verificado na Tabela 6 a seguir:

Título do Ensaio	Status	Condições	Patrocinador/Colaborador	Data do Início
Ensaio de encurtamento do tratamento da tuberculose	Completado	Tuberculose	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	8 de abril de 2002
Atividade bactericida precoce de linezolida, gatifloxacina, levofloxacina, isoniazida (INH) e moxifloxacino em adultos HIV negativos com episódios iniciais de tuberculose pulmonar positiva para esfregaço de expectoração	Completado	Tuberculose	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	10 de fevereiro de 2004
<i>Moxifloxacino</i> como parte de um regime de multi-fármacos para tuberculose	Completado	Tuberculose	Johns Hopkins University	Outubro, 2004
<i>TMC207-TiDP13-C208</i> : Atividade antibacteriana, segurança e tolerabilidade de TMC207 em participantes com <i>Mycobacterium tuberculosis</i> resistente a múltiplas drogas (MDR-TB)	Completado	Tuberculose	Janssen Infectious Diseases BVBA	Junho, 2007
<i>Rifapentina</i> durante a fase intensiva do tratamento da tuberculose pulmonar	Completado	Tuberculose Pulmonar	Centers for Disease Control and Prevention / Sanofi	Dezembro, 2008

<i>Rifapentina</i> mais <i>Moxifloxacino</i> para o tratamento tuberculose pulmonar	Terminado	Tuberculose	Johns Hopkins University / Universidade Federal do Rio de Janeiro	Novembro, 2009
Estudo observacional de especificidade de triagem e diagnóstico de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> em indivíduos infectados por HIV	Completado	HIV /Tuberculose	Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado	Dezembro, 2009
<i>Xpert MTB/Rif</i> , uma nova ferramenta para diagnóstico da Tuberculose Pulmonar em dois municípios no Brasil	Completado	Tuberculose	Ataulpho de Paiva Foundation / Bill and Melinda Gates Foundation	Fevereiro, 2012
Intervenção na gestão do hospital pós-tuberculose alta através da estratégia educacional e supervisão a distância	Completado	Tuberculose Pulmonar/ Tuberculose Extra-Pulmonar	Hospital de Clinicas de Porto Alegre / Universidade Federal do Rio Grande do Sul	Março, 2013
Estudo para avaliar a eficácia e segurança de TMC207 em pacientes com infecção pulmonar por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> resistente a múltiplas drogas	Retirado	Tuberculose resistente à múltiplas drogas	Janssen Infectious Diseases BVBA	Março, 2014
Regimes encurtados de tratamento de tuberculose com <i>Rifapentina</i>	Ativo, não Recrutando	Tuberculose	Centers for Disease Control and Prevention / AIDS Clinical Trials Group	25 de janeiro de 2016
Repercussões estruturais e funcionais das sequelas da tuberculose pulmonar	Completado	Tuberculose Pulmonar	Universidade Federal de Uberlandia	28 de setembro de 2016
<i>RIPE vs RIPE</i> mais <i>N-acetilcisteína</i> em pacientes com coinfeção de <i>HIV/TB</i>	Recrutando	Tuberculose pulmonar, HIV/AIDS	Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado	7 dezembro de 2016
Prevenção de tuberculose em prisões	Terminado	Tuberculose Pulmonar/ Profilaxia por antibiótico	Universidade Federal do Mato Grosso / Fundação Oswaldo Cruz	4 de Setembro de 2017
Ensaio para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de BPamZ em pacientes adultos sensíveis aos medicamentos (DS-TB) e pacientes adultos resistentes aos medicamentos (TB-DR)	Ativo, não Recrutando	Tuberculose, Pulmonar/Tuberculose resistente à múltiplas drogas	Global Alliance for TB Drug Development	30 de julho de 2018

Tabela 6 – Lista de Estudos clínicos em tuberculose pulmonar na base de dados do *National Institute of Health* (NIH) dos Estados Unidos da América

Somente à guisa de comparação, foram encontrados registrados na mesma base de dados 1277 estudos clínicos para câncer, 433 para diabetes, 267 para hipertensão,

213 para obesidade e 103 para artrite reumatoide no Brasil. Parece visível que há relativamente poucos estudos clínicos em tuberculose no Brasil, embora este seja um claro problema de saúde pública em nosso país.

Com relação ao registro de fármacos para tuberculostáticos na base de dados da ANVISA (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>, consulta realizada em 11/11/2020), verificamos que há somente 15 fármacos com registro ativo, conforme mostrado na Tabela 6 a seguir.

Nome do Produto	Princípio Ativo	Nome da Empresa Detentora do Registro
FARMANGUINHOS - ETIONAMIDA	Etionamida	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
FARMANGUINHOS - ISONIAZIDA	Isoniazida	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
FURP – ETAMBUTOL	Dicloridrato de etambutol	FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP
FURP- PIRAZINAMIDA	Pirazinamida	FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP
FURP-ISONIAZIDA	Isoniazida	FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP
FARMANGUINHOS ISONIAZIDA+RIFAMPICINA	Isoniazida, Rifampicina	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
FARMANGUINHOS RIFAMPICINA+ISONIAZIDA+PIRAZINAMIDA+ETAMBUTOL	Cloridrato de Etambutol, Isoniazida, Pirazinamida, Rifampicina	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ISONIAZIDA + RIFAMPICINA	Isoniazida, Rifampicina	LABORATÓRIO QUÍMICO FARMACÊUTICO DO EXÉRCITO
LAQFA PIRAZINAMIDA	Pirazinamida	LABORATORIO QUIMICO FARMACEUTICO DA AERONAUTICA
LAQFA-ISONIAZIDA	Isoniazida	LABORATORIO QUIMICO FARMACEUTICO DA AERONAUTICA
LFM – ISONIAZIDA	Isoniazida	LABORATÓRIO FARMACÊUTICO DA MARINHA
LFM – PIRAZINAMIDA	Pirazinamida	LABORATÓRIO FARMACÊUTICO DA MARINHA
RIFAMPICINA	Rifampicina	LABORATÓRIO INDUSTRIAL

		FARMACÊUTICO DE ALAGOAS S.A. - LIFAL
SIRTURO	Fumarato de bedaquilina	JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA
TERIZIDEX	Terizidona	COLLECT IMPORTAÇÃO E COMÉRCIO LTDA

Tabela 7 – Medicamentos tuberculostáticos com registro ativo na ANVISA, consulta realizada em 11/11/2020, na base de dados acessível por meio da página <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>

Dos medicamentos com registro ativo na ANVISA, somente dois deles o Sirturo da Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA e o Terizidex da Collect Importação e Comércio LTDA são produzidos por empresas privadas, enquanto os demais são produzidos em laboratórios públicos.

Com relação a vacinas, foi somente encontrado 1 (um) registro ativo na ANVISA para vacina BCG, para a Fundação Ataulpho de Paiva.

Com base nessas observações, pudemos verificar que a despeito de termos uma produção científica consistente e depósitos de pedidos de patente por instituições brasileiras no campo de tuberculose, lamentavelmente, nenhuma das pesquisas brasileiras em andamento pareceu se traduzir em representatividade nos testes clínicos em tuberculose no Brasil, nem e em registros de novos medicamentos tuberculostáticos na ANVISA.

Ademais, os dados obtidos no presente estudo, apontam para um desinteresse por parte dos entes nacionais em inovar no campo da tuberculose. Os dados também corroboram com o fato de haver uma baixa quantidade de estudos clínicos sobre tuberculose conduzidos no Brasil, bem como com o pequeno número de registros válidos na ANVISA para tuberculostáticos e vacinas contra a tuberculose.

Isso tudo vem em contraste com o a alta incidência da doença na população brasileira que tem se observado nos últimos anos, o que vai na contramão da estratégia da OMS de acabar com a epidemia global de tuberculose por meio da redução da incidência da doença para menos de 10 novos pacientes por 100.000 habitantes por ano. O Brasil ainda está longe dessa meta com dados de 2018 mostrando haver uma incidência de 35,0 casos de tuberculose para cada 100.000 habitantes.

As observações acima podem estar em consonância com algumas das fragilidades do sistema de inovação brasileiro identificados por Mazzucato & Penna (2016), elencados a seguir:

- Falta de uma agenda estratégica consistente de longo prazo (uma “visão”) que dê coerência às políticas públicas executadas pelas diferentes instituições e que oriente a pesquisa científica e os agentes privados em seus esforços para a inovação;
- Fragmentação (ou mesmo antagonismo) entre o subsistema de educação e pesquisa e o subsistema de produção e inovação, devido à ‘auto-orientação’ da pesquisa científica e à falta de demanda por conhecimento produzido pela academia, por parte das empresas;
- Baixa propensão para inovar no subsistema de produção e inovação – o gasto das indústrias em P&D (BERD) é muito baixo, atingindo apenas 0,52% do PIB em 2013, que é aproximadamente o mesmo da década anterior;

Todo esse contexto poderia levar a crer que haveria, de fato, necessidade de se implementar políticas que estimulassem programas de inovação orientados por missão, com a determinação clara dos objetivos da missão, e a geração de políticas sistêmicas que dessem cabo dos incentivos e que orientassem a missão do combate à tuberculose no país, a qual deveria servir para otimizar e direcionar os esforços.

Não obstante, o mapeamento da estrutura de pesquisa potencialmente inovativa na área, assim como os atores que fazem parte dela, poderia dar suporte inicial e fundamental a políticas de inovação orientadas por missão, já que para se dar início a um processo de inovação orientado por missão devem-se estimular os interesses dos atores relevantes sendo crucial a coordenação dos esforços desta rede de interessados. Nesse ponto, o Estado, segundo Mazzucato & Penna (2016) teria papel essencial criando consensos, intermediando relações de confiança e fazendo uso de instrumentos políticos direcionados a objetivos específicos.

Ademais, uma vez estabelecida a missão, seus atores e suas relações, deve haver um monitoramento continuado de suas atividades e dos resultados dos esforços inovativos para que progresso geral e o desempenho sejam avaliados.

Nessa esteira, há que se pensar também nas políticas e no arcabouço legal que possam permitir a concreta implementação de programas de inovação orientados por missão em nosso país.

Segundo Rauen & Barbosa (2019), o poder público dispõe de diversos instrumentos de estímulo à inovação, como os incentivos fiscais, a participação no capital social de empresas, os empréstimos e os financiamentos com condições favorecidas, a concessão de subvenções econômicas (natureza não reembolsável) e a transferência voluntária de verbas estatais por meio de instrumentos de parceria – convênios para pesquisa, desenvolvimento e inovação (PD&I) com instituições científicas, tecnológicas e de inovação (ICTs), contratos de gestão com organizações sociais, termos de parceria com organizações da sociedade civil de interesse público, termos de colaboração ou de fomento com organizações da sociedade civil, etc.

Outro relevante instrumento de estímulo à inovação consiste no uso do poder de compra do Estado. Trata-se de incentivar a inovação por meio de contratos públicos capazes de gerar o desenvolvimento de soluções inovadoras. As chamadas Encomendas Tecnológicas (ETECs) enquadram-se nessa categoria.

O emprego de todos esses instrumentos de estímulo à inovação deve ser norteado pelas normas constitucionais relativas à ciência, tecnologia e inovação (CT&I), especialmente pelo fato de que a pesquisa tecnológica voltar-se-á preponderantemente à solução dos problemas brasileiros e para o desenvolvimento do sistema produtivo nacional e regional.

A moderna discussão sobre as ETECs surge no bojo de uma abordagem mais orientada à missão dos investimentos em pesquisa e desenvolvimento (P&D). De fato, as ETECs estão presentes no mundo desenvolvido desde épocas passadas, mas apenas mais recentemente o Brasil as tem colocado em debate. Exemplo disso é o trabalho de MAZZUCATO & PENNA (2016) que foi amplamente comentado na seção 2.3 do presente trabalho, que traz uma proposta ao governo brasileiro para a implementação de um sistema de inovação orientado por missão.

De fato, a discussão sobre ETEC se origina de um esforço de repensar o sistema de inovação brasileiro, que se encontra excessivamente concentrado em instrumentos que atuam pelo lado da oferta. Isto é, instrumentos que apenas conferem recursos a universidades, centros de pesquisa e empresas para que estes decidam sua destinação em termos de resultados concretos.

A ETEC é justamente o oposto disso. É o instrumento no qual o Estado, que é o demandante, define exatamente qual resultado deve ser buscado, se uma vacina, um fármaco, se um sistema de irrigação, se uma solução de mobilidade urbana ou se um

determinado desenvolvimento tecnológico, por exemplo. Trata-se de um instrumento no qual a tecnologia é o meio, e não fim.

Como comentado no Capítulo 2 do presente trabalho, a ETEC pode ser adotada em situações de falha de mercado e alto nível de incerteza, ou seja, quando o Estado se depara com um problema ou uma necessidade cuja solução não é conhecida ou não está disponível e envolve risco tecnológico, ou na qual já haja soluções para o problema, mas são ainda demandadas novas abordagens tecnológicas. Nesse tipo de situação, a Administração Pública pode apresentar o problema para o mercado e identificar potenciais interessados em investir no desenvolvimento da solução.

Nas pesquisas que embasaram o presente estudo, não foram identificados fármacos ou vacinas nacionais que estivessem em fase 3 de desenvolvimento clínico, o que seria um indicativo quanto à aplicabilidade do instrumento no modelo em estudo.

Desse modo, a perspectiva da ETEC parece se encaixar no caso em estudo dada a urgente necessidade de se desenvolver inovações para mitigação da tuberculose em nosso país, os altos custos e os riscos inerentes à pesquisa e desenvolvimento na área de fármacos (conforme discutido na seção 3.1 do presente trabalho), e o fato de não haver tecnologias nacionais relacionadas a fármacos e vacinas em fase de desenvolvimento clínico.

Não obstante, o aparente desinteresse da iniciativa privada em pesquisar nessa área no Brasil, evidenciado pela baixa participação de entes privados em publicações e depósitos de pedidos de patente na área parecem apontar para a necessidade de se lançar mão de um instrumento mais efetivo e direcionado, o qual alie certa assunção de risco no desenvolvimento do produto por parte do Estado, e uma garantia de compra da solução eventualmente advinda desse desenvolvimento.

Nesse sentido, há que se comentar que, verificou-se, com base nos dados de literatura científica e patentária do presente trabalho, que já existe um esforço inovativo e de pesquisa contínuos em tuberculose no país, especialmente concentrado nas instituições públicas de pesquisa. Ademais, conforme comentado nas sessões 6.3.1 e 6.3.2, o Brasil já possui redes de pesquisa consolidadas, tais como a Rede-TB e o INCT-TB, as quais agregariam a base científica de vanguarda na área.

Entretanto, apesar disso, as inovações tão necessárias ao aprimoramento do tratamento e da prevenção da doença ainda não foram, de fato, disponibilizados à população, e, isso poderia indicar que poderia haver a necessidade da implementação de políticas que melhor direcionem e orientem a base de pesquisa em tuberculose no

Brasil, bem como formem um elo entre a iniciativa pública - onde é concentrado o saber na área de tuberculose- e a iniciativa privada - que formaria, em última instância - a base produtiva para os produtos advindos da pesquisa realizada, como demonstrado, majoritariamente em instituições públicas. Tal conexão já tem base legal, conforme discutido anteriormente, e poderia estar fundada nas normas que regem os sistemas de Encomendas Tecnológicas.

7 – CONCLUSÕES

A indústria farmacêutica é um setor estratégico para o desenvolvimento de um país pelo fato de fabricar produtos essenciais para a saúde humana, conferindo-lhe um importante papel social bem como um interesse em termos de segurança nacional. O estabelecimento de bases tecnológicas e produtivas sólidas são de suma relevância para a soberania de um país.

O que verificamos hoje em no Brasil, no entanto, é uma extrema dependência externa no campo, tanto no que diz respeito à produção de insumos para a saúde quanto na área da pesquisa e do desenvolvimento. Tal fato fica muito claro quando analisamos o aumento exponencial do déficit da balança comercial do Complexo Econômico-Industrial (CEIS) da Saúde, representando uma clara fragilidade tecnológica do Brasil na área da saúde, provocando dependência de entes estrangeiros e colocando em risco a soberania nacional. Esse déficit é alarmante. Como discutido no Capítulo 3 do presente trabalho o déficit da balança do CEIS atingiu em 2013 um patamar de 12 bilhões de dólares americanos (GADELHA & TEMPORÃO, 2018).

Existem, no Brasil, políticas voltadas à inovação que poderiam ter influenciado potencialmente a estrutura da indústria farmacêutica nacional, tais como o Plano de Ciência, Tecnologia e Inovação para o desenvolvimento nacional entre 2007 e 2010, Política de Desenvolvimento Produtivo (PDP) de 2008, Plano Brasil Maior em 2011, as Parecerias de Desenvolvimento Produtivo, regulamentadas no período de 2011/2014; além de instrumentos legais voltados especificamente à inovação como a Lei da Inovação (10.793/2004, alterada pela Lei 13.243/2016 e regulamentada pelo Decreto 9.283/2018), e a Lei do Bem (11.077/2004). No campo específico da inovação em saúde, podemos mencionar a existência da Política Nacional de Ciência e Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS) e de uma agenda que estabelece as prioridades em pesquisa no país com foco em problemas de alta prioridade em nível nacional, que seria a Agenda de Prioridades de Pesquisa do Ministério da Saúde (APPMS). Em termos de investimento, poderemos citar a existência de um sistema de órgãos de fomento como o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), em nível federal; e as Fundações de Amparo à Pesquisa estaduais com a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), com a Fundação Carlos Chagas de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), e com a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

(FAPESP), além da existência de linhas de financiamento específicas para a indústria farmacêutica, tais como aquelas oriundas do Banco Nacional de Desenvolvimento (BNDES) e da Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP).

O Brasil tem desenvolvido uma produção científica bastante reconhecida no cenário internacional, nas mais diversas áreas do conhecimento, tomando por base o impacto de suas publicações em eventos de grande monta e, especialmente, em revistas indexadas de grande circulação e prestígio. Entretanto, o país parece não caminhar na mesma direção quando se trata da produção tecnológica e da geração de riqueza a partir do desenvolvimento científico estabelecido, e isso pode ser visto de maneira muito clara em relação ao setor farmacêutico, o qual apresenta ainda hoje extrema dependência externa, como comentado acima, e baixa ênfase no desenvolvimento tecnológico.

Como discutido no Capítulo 3, a vulnerabilidade e a dependência estrutural brasileira na área de saúde podem ser explicadas pelo hiato entre o potencial de pesquisa e geração de inovação. Para lançar luz sobre essa problemática, este trabalho se prestou a contribuir com essa questão, testando a hipótese de que, apesar de haver uma estrutura de pesquisa científica bem estabelecida no Brasil, o resultado dessa pesquisa não se traduz em inovações.

Para testar essa hipótese, utilizou-se como modelo a tuberculose - uma grande ameaça à saúde pública mundial - constituindo a doença infecciosa com maior taxa de mortalidade no mundo nas últimas décadas, e, por essa razão foi considerada prioritária pela OMS, que lançou uma estratégia global para o seu combate (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015). No contexto brasileiro, a tuberculose tem grande relevância, dada a sua alta incidência. Foi identificada como prioridade de pesquisa pela ANPPMS. Em 2017, o Ministério da Saúde lançou um plano nacional para seu combate (Ministério da Saúde, 2017).

Não obstante, o arsenal terapêutico empregado como primeira linha no tratamento e prevenção da doença carece de inovações que possam endereçar questões como o surgimento de resistência do *Mycobacterium tuberculosis* aos fármacos existentes, a necessidade de aprimoramento da prevenção da infecção e de seu diagnóstico, a redução do tempo de tratamento, a melhoria da adesão ao tratamento, a redução de efeitos adversos e acessibilidade em termos de custos.

Nesse contexto, afirmamos que existe esforço de pesquisa contínuo em tuberculose no Brasil. No entanto, não houve translação para inovações nacionais em tuberculose visando alimentar o Sistema de Saúde e a população.

Particularmente, verificamos que houve publicação científica contínua e sustentada em potenciais inovações em tuberculose por instituições de pesquisa brasileiras ao longo do período analisado. Observou-se colaborações com instituições internacionais; e nesse mesmo período houve atividade de patenteamento no campo por depositantes nacionais tanto de pedidos de patente brasileiros quanto, em escala bem menor, no exterior. Ademais, há no país redes de colaboração de pesquisa em tuberculose, como a Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose (a Rede TB) e o Instituto Nacional de Tecnologia em Tuberculose (o INCT-TB), demonstrando conexões de pesquisadores bem estabelecidas no país.

Por outro lado, apesar desse esforço de pesquisa e de patenteamento, não foi possível identificar, no escopo da amostra analisada, produtos nacionais que tenham seguido para estudos clínicos ou que tenham sido registrados como tuberculostáticos ou vacinas contra tuberculose na ANVISA. Observou-se baixa participação de entes privados tanto no que tange a produção de artigos científicos como o depósito de pedidos de patente.

Os resultados da pesquisa realizada por meio de formulário estruturado com os depositantes de pedidos de patente na área de tuberculose, demonstra o desinteresse das empresas privadas em investir em desenvolvimentos nesse campo, dada a ausência de licenciamento das tecnologias patenteadas, mesmo nos casos em que estas são oferecidas nas vitrines tecnológicas ou em congressos especializados.

Para superar essas fragilidades, é imperativo lançar mão de políticas para orientar, de modo mais efetivo, a obtenção de soluções aos desafios em saúde existentes no país, tal como o controle e mitigação da tuberculose, fortalecendo toda a cadeia produtiva de medicamentos no Brasil, com um sólido e consistente preenchimento das lacunas existentes entre a academia e o setor privado.

Nessa esteira, há uma perspectiva que surgiu mais recentemente nos debates de inovação no Brasil - os programas de inovação orientados por missão. Como discutido no Capítulo 2, a pesquisa orientada por missão tem muitas vantagens em relação ao modelo fragmentado, já que a informação completa sobre o problema é gerada mais rápida e eficientemente. O conhecimento é integrado a partir do momento em que a pesquisa é planejada. Estabelecer prioridades e formar grupos é mais fácil quando há um foco de atenção e ação bem definidos. O financiamento da pesquisa é facilitado quando está associado com uma missão clara. Ademais, como a colaboração interinstitucional e

multicêntrica se torna essencial nesse tipo de abordagem, o conhecimento avança mais rapidamente em torno de problemas compreensíveis.

Em termos do arcabouço legal existente que poderia servir de base para tais programas de inovação orientados por missão, já existe no ordenamento jurídico pátrio um relevante instrumento, que pode ser utilizado para estímulo à inovação, consistindo no uso do poder de compra do Estado. Trata-se de incentivar a inovação por meio de contratos públicos capazes de gerar o desenvolvimento de soluções inovadoras. As chamadas Encomendas Tecnológicas (ETECs) enquadram-se nessa categoria.

A Encomenda Tecnológica é um dos instrumentos de estímulo à inovação instituídos pela Lei 10.973/2004 (Lei de Inovação), alterada pela Lei 13.243/2016 e regulamentada pelo Decreto 9.283/2018. A ETEC também é prevista como um dos casos de dispensa de licitação, conforme art. 24, inciso XXXI, da Lei 8.666/1993, que se aplica ao presente instrumento subsidiariamente, visto que a Lei de Inovação prevê regras específicas para esse tipo de contratação.

A ETEC pode ser adotada em situações de falha de mercado e alto nível de incerteza, ou seja, quando o Estado se depara com um problema ou uma necessidade cuja solução não é conhecida ou não está disponível e envolve risco tecnológico, ou na qual já haja soluções para o problema, mas são ainda demandadas novas abordagens tecnológicas. Nesse tipo de situação, a Administração Pública pode apresentar o problema ao mercado e identificar potenciais interessados em investir no desenvolvimento da solução

Todavia, apesar de seu potencial em constituir uma ponta de lança para uma política de desenvolvimento tecnológico, no qual os grandes desafios nacionais seriam os *drivers* da ação pública, as encomendas tecnológicas têm sido ainda muito pouco exploradas no Brasil. Um recente mapeamento das encomendas tecnológicas realizado por Rauen (2019) deixou evidente o fato de que elas são subutilizadas no conjunto das estratégias de desenvolvimento tecnológico nacional.

Nas pesquisas que embasaram o presente estudo, não foram identificados fármacos ou vacinas nacionais que estivessem em fase 3 de desenvolvimento clínico, o que seria um indicativo quanto à aplicabilidade do instrumento ao modelo em estudo.

Desse modo, a perspectiva da ETEC parece se encaixar no caso em estudo dada a urgente necessidade de se desenvolver inovações para mitigação da tuberculose em nosso país, os altos custos e os riscos inerentes à pesquisa e desenvolvimento na área de

fármacos, e o fato de não haver tecnologias nacionais relacionadas a fármacos e vacinas em fase de desenvolvimento clínico.

Não obstante, o aparente desinteresse da iniciativa privada em pesquisar nessa área no Brasil, evidenciado pela baixa participação de entes privados em publicações e depósitos de pedidos de patente na área parecem apontar para a necessidade de se utilizar uma ferramenta mais efetiva e direcionada, a qual alie certa assunção de risco no desenvolvimento do produto por parte do Estado, e uma garantia de compra da solução eventualmente advinda desse desenvolvimento.

Entende-se ainda, que obtenção de tal inovação em nível nacional poderia colocar o país em uma posição de vanguarda no mundo como fornecedor de tecnologia, tirando-o do atual status de receptor de tecnologia farmacêutica.

7.1 RECOMENDAÇÕES

Em vista das conclusões do presente trabalho, as seguintes recomendações parecem ser pertinentes ao campo da tuberculose, ora analisado, sendo que tais recomendações poderiam também ser aplicáveis a outras áreas da saúde:

- Realizar, de maneira contínua e sistemática, monitoramentos sobre pesquisa, desenvolvimento, inovação e produção em tuberculose, para que se tenha uma noção constante do estado acerca da evolução de área estratégica para o país;
- Fortalecer e ampliar as redes de pesquisa em tuberculose já existentes no Brasil, como a INCT-TB e a Rede-TB;
- Estimular a participação dos pesquisadores brasileiros em redes internacionais;
- Proporcionar, de maneira consistente e contínua, financiamento para pesquisa em tuberculose no Brasil;
- Utilizar as ferramentas legais já existentes, tal como a possibilidade de lançar editais de encomendas tecnológicas (ETCS) para o desenvolvimento de um novo fármaco e uma nova vacina para a tuberculose; e

- Estimular a interação entre a comunidade científica e a indústria farmacêutica nacionais, inclusive estatais, para que sejam estabelecidas parcerias para que sejam fortalecidas parcerias de P&D produtivas no combate à tuberculose no Brasil.

REFERÊNCIAS

ARCHIBUGI, D.; PIANTA, M. Measuring technological change through patents and innovation surveys. **Technovation**, Reino Unido, v. 16, n. 9, p. 451-468, Sep. 1996. DOI: [https://doi.org/10.1016/0166-4972\(96\)00031-4](https://doi.org/10.1016/0166-4972(96)00031-4). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0166497296000314>. Acesso em: 20 abr. 2019.

ATUN, R. Health systems, systems thinking and innovation. **Health Policy and Planning**, Londres, v. 27, suppl. 4, p. iv4-iv8, Oct. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1093/heapol/czs088>. Disponível em: https://academic.oup.com/heapol/article/27/suppl_4/iv4/620794?login=true. Acesso em: 31 mar. 2018.

BARRETO, M. L.; PEREIRA, S. M.; FERREIRA, A. A. Vacina BCG: eficácia e indicações para vacinação e revacinação. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro; Porto Alegre, v. 82, n. 3, p. s45-s54, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572006000400006>. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572006000400006&script=sci_arttext&tlng=en. Acesso em: 24 abr. 2020.

BOTELHO, S. F. MARTINS, M. A. P.; REIS, A. M. M. Análise de medicamentos novos registrados no Brasil na perspectiva do Sistema Único de Saúde e da carga de doença. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 23, p. 215-228, jan. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232018231.21672015>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-81232018000100215&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 13 abr. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde; Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; Departamento de Ciência e Tecnologia. **Política Nacional de Ciência e Tecnologia e Inovação em Saúde**. 2 ed. Brasília, DF: Editora do Ministério da Saúde. 2008. 44 p. (Série B. Textos Básicos em Saúde). Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Politica_Portugues.pdf. Acesso em: 20 out. 2020.

_____.; Secretaria de Vigilância em Saúde; Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo fim da Tuberculose como problema de saúde pública**, 2017. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/brasil_livre_tuberculose_plano_nacional.pdf. Acesso em: 16 fev. 2021.

_____.; Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; Departamento de Ciência e Tecnologia. **Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde**. 2. ed. Brasília, DF: Editora do Ministério da Saúde. 2018a. 26 p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/agenda_prioridades_pesquisa_ms.pdf. Acesso em: 20 out. 2020.

_____. Implantação do Plano Nacional pelo fim da Tuberculose como problema de saúde pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, DF, v. 49, n. 11, 2018b. Disponível em:

<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/26/2018-009.pdf>. Acesso em: 20 out. 2020.

_____. **APPMS - Agenda de Prioridades de Pesquisa do Ministério da Saúde.**

Disponível em:

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/agenda_prioridades_pesquisa_ms.pdf.

Acesso em: 20 out. 2019.

_____.^a. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde; Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde; Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. **Relatório de recomendação – medicamento:** Delamanida para o tratamento de tuberculose multirresistente e tuberculose com resistência extensiva. Brasília, DF: Ministério da Saúde; CONITEC, jun. 2020. Disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_Delamanida_TB_MD_R_XDR_CP_20_2020.pdf. Acesso em 20 out. 2020

_____.^b. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde; Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde; Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. **Relatório de recomendação – medicamento:** Bedaquilina para pacientes com tuberculose resistentes à rifampicina, multirresistentes e extensivamente resistentes. Brasília, DF: Ministério da Saúde; CONITEC, jun. 2020. Disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_CP_Bedaquilina_24_2020_final.pdf. Acesso em: 20 out. 2020.

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde; Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente - DCCI. **Boletim Epidemiológico Tuberculose**, Brasília, DF: Editora MS/CGDI, 2020. 40 p. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-2020>. Acesso em: 20 out. 2020.

CASTRO, C. M. **A prática da pesquisa**. 2. ed. Campinas, São Paulo: Pearson Education, 2006. 208 p.

CARLSSON, B. Internationalization of innovation systems: A survey of the literature.

Research Policy, Amsterdam, v. 35 , n. 1, p. 56-67. Feb. 2006. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.respol.2005.08.003>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048733305001757>. Acesso em: 05 maio 2019.

CENTRO DE Gestão de Estudos Estratégicos - CGEE. **Competências para inovar na indústria farmacêutica brasileira**. Brasília: CGEE; MCTIC. 2017. Disponível em:

https://www.cgee.org.br/documents/10182/734063/Ind_farmacutica.pdf. Acesso em: 21 set. 2019.

CHANG, K-C. *et al.* New drugs and regimens for tuberculosis. **Official Journal of the Asian Pacific Society Respiratory**, Australia, v. 23, n. 11, p. 978-990. Nov. 2018.

DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.13345>. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/resp.13345>. Acesso em: 23 abr. 2019.

COCKBURN, I. M.. Is the pharmaceutical industry in a productivity crisis?. **Innovation Policy and the Economy**, United States, n. 7, p. 1-32. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1086/ipe.7.25056188>. Disponível em: <https://www.nber.org/books-and-chapters/innovation-policy-and-economy-volume-7/pharmaceutical-industry-productivity-crisis>. Acesso em: 22 maio 2018.

CONSOLI, D.; MINA, A.. An Evolutionary Perspective on Health Innovation Systems, **Journal of Evolutionary Economics**, Germany, v. 19, n. 2, p. 297-319. Apr. 2008. DOI: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00191-008-0127-3>. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/225822378_An_Evolutionary_Perspective_On_Health_Innovation_Systems. Acesso em: 12 abr. 2019.

COSTA, L. S. *et al.* A dinâmica inovativa para a reestruturação dos serviços de saúde. *Revista Saúde Pública*, São Paulo, v. 46, Supl. p. 76-82. dez. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102012000700011>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102012000700011. Acesso em: 31 mar. 2018.

CRESWELL, J. W. **Projeto de pesquisa: métodos qualitativo, quantitativo e misto**. 2. ed. Porto Alegre: Bookman, 2010.

CROSS, D.; THONSON, S.; SINCLAIR, A.. A report for CAPES by Clarivate Analytics. *Research in Brazil*, São Paulo, 2017. Disponível em: <http://www.sibi.usp.br/wp-content/uploads/2018/01/Relat%C3%B3rio-Clarivate-Capes-InCites-Brasil-2018.pdf>. Acesso em: 01 ago. 2019.

DIAS, G. G.; ALMEIDA, R. B. Produção científica e produção tecnológica: transformando um trabalho científico em pedidos de patente. **Revista Einstein**, São Paulo, v. 11, n. 1, p. 1-10. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082013000100003>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1679-45082013000100003&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 21 set. 2019.

DHEMAN, N. *et al.* An Analysis of Antibacterial Drug Development Trends in the US, 1980 – 2019. *Clinical Infectious Diseases*, United States, 25 Jun. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa859> Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa859/5862690>. Acesso em: 20 set. 2020.

DIMASI, J. A.; GRABOWSKI, H. G.; HANSEN, R. W.. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. **Journal of Health Economics**, United States, v. 47, p. 20-33, May 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26928437/>. Acesso em: 20 set. 2020.

EDQUIST, C. **Systems of innovation: technologies, institutions and organizations**. Londres: Routledge, 2005. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=CvVASmavaDUC&oi=fnd&pg=PP2&dq=EDQUIST,+C.+Systems+of+in>

novation:+technologies,+institutions+and+organizations.+Routledge,+2005.&ots=Mr4iP-4pkD&sig=chNBTgjANGq48PzYp8A22KnMb8U#v=onepage&q&f=false. Acesso em: 23 de mar. 2019.

_____. ZABALA-ITURRIAGAGOITIA, J. M. Public Procurement for Innovation as mission-oriented innovation policy. **Research Policy**, v. 41, n. 10, p. 1757-1769, Dec. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.respol.2012.04.022>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004873331200220X?via%3DiHub>. Acesso em: 23 jun. 2020.

ERGAS, H. Does technology policy matter? *In*: National Research Council. **Technology and Global Industry: Companies and Nations in the World Economy**. Washington, DC: The National Academies Press. Cap. 9, p. 191-245, 1987. 280 p. DOI: <https://doi.org/10.17226/1671>. Disponível em: <https://www.nap.edu/read/1671/chapter/9>. Acesso em: 14 abr. 2020.

FORAY, D. MOWERY, D. C.; NELSON, R.R.. Public R&D and social challenges: What lessons from mission R&D programs?. **Research Policy**, v. 41, n. 10, p. 1697-1702, Dec. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.respol.2012.07.011>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048733312002193?via%3DiHub>. Acesso em: 22 de jul. 2020.

FREEMAN, C. **Technology policy and economic policy: lessons from Japan**. London: Pinter Pub, 1987. 155 p.

_____. The National System of Innovation in historical perspective. **Cambridge Journal of Economics**, v. 19, n. 1, p. 5-24. 01 Feb. 1995. DOI: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.cje.a035309>. Disponível em: <https://academic.oup.com/cje/article-abstract/19/1/5/1708372>. Acesso em: 20 jun. 2020.

FRENK, J. The new public health. **Annual review of public health**, United States, v. 14, n. 1, p. 469-490. 1993. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.pu.14.050193.002345>. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.pu.14.050193.002345>. Acesso em: 23 mar. 2019.

GADELHA, C. A. G. O complexo industrial da saúde e a necessidade de enfoque dinâmico na economia da saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 2, p. 521-535. 2003. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232003000200015>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-81232003000200015&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 22 fev. 2021.

_____. Desenvolvimento, complexo industrial da saúde e política industrial. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 40, n. Esp., p. 11-23, ago. 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102006000400003>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102006000400003. Acesso em: 21 jul. 2019.

_____. Inovação em vacinas no Brasil: experiência recente e constrangimentos estruturais. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, Rio de Janeiro, v 10, Supl. 2, p. 697-

724. 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-59702003000500012>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702003000500012. Acesso em: 20 fev. 2019.

_____. BRAGA, P. S. D. C.. Saúde e inovação: dinâmica econômica e estado de bem-estar social no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 32, supl. 2, 03 nov. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00150115>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016001402002&lng=en&tlng=en. Acesso em: 30 maio 2020.

_____. TEMPORÃO, J. G.. Desenvolvimento, inovação e saúde: a perspectiva teórica e política do complexo econômico-industrial da saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 23, n. 6, p.1891-1902, jun. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232018236.06482018>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232018000601891&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 25 de ago. 2020.

GHAFFAR, A. *et al.* **The 3D combined approach Matrix**: an improved tool for setting priorities in research for health. *Global Forum for Health Research: Switzerland*, Aug. 2009. Disponível em: https://www.files.ethz.ch/isn/111447/2009_The-3D-Combined-Approach-Matrix.pdf. Acesso em: 27 ago. 2020. 49 p.

GAVI – The Vaccine Alliance. *Advanced Market Commitment For Pneumococcal Vaccines - Annual Report 1 January-31 December 2018*. Disponível em: <https://www.gavi.org/sites/default/files/document/2018-pneumococcal-amc-annual-reportpdf.pdf>. Acesso em: 06 out. 2019. 57 p.

GRILICHES, Z.. Patent statistics as economic indicators: a survey. *In* _____. **R&D and productivity**: the econometric evidence, Cap. 13, p. 287-343. United States: University of Chicago Press, 1998. Disponível em: <https://www.nber.org/system/files/chapters/c8351/c8351.pdf>. Acesso em: 24 maio 2020.

GUIMARÃES, R. *et al.* Defining and implementing a national police for science, technology, and innovation in health: lessons from the Brazilian experience. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 22, n. 9, p. 1775-1785. Sep. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2006000900002>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2006000900002. Acesso em: 05 set. 2019.

HASENCLEVER, L. PARANHOS, J. The development of the pharmaceutical industry in Brazil and India: technological capability and industrial development. **Researchgate**, p. 1-21, Mar. 2021. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/228859162_The_development_of_the_pharmaceutical_industry_in_Brazil_and_India_technological_capability_and_industrial_development. Acesso em: 01 mar 2021.

HOMMA, A. *et al.* Desenvolvimento tecnológico: elo deficiente na inovação tecnológica de vacinas no Brasil. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, Rio de Janeiro, v. 10. Supl. 2, p. 671-696. 2003. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-59702003000500011>. Disponível em:

https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702003000500011&lng=pt&tlng=pt. Acesso em 03 out. 2020.

_____. *et al.*. Vaccines, immunization and technological innovation: an update. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 16, n. 2, p. 445-458. Feb. 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232011000200008>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011000200008&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 14 abr. 2020.

KAYAL, A. A.. National innovation systems a proposed framework for developing countries. *International Journal of Entrepreneurship and Innovation Management*, [s.l.], v. 8, n. 1, p. 74-86. 2008. Disponível em: <https://faculty.kfupm.edu.sa/mgm/akayal/National%20Innovation%20Systems%20for%20Developing%20Countries.pdf>. Acesso em: 20 maio 2019.

KLEINKNECHT, A.; MONTFORT, K. V.; BROUWER, E.. The non-trivial choice between innovation indicators. *Economics of Innovation and New Technology*, v. 11, n. 2, p. 109-121. 2002. DOI: <https://doi.org/10.1080/10438590210899>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10438590210899>. Acesso em 20 maio 2019.

KRITSKI, A.a *et al.* Brazilian Response to Global End TB Strategy: The National Tuberculosis Research Agenda. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, MG, v. 49, n. 1, p. 135-145, jan./fev. 2016a. DOI: <https://doi.org/10.25761/anaisihmt.103>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822016000100135&lng=en&tlng=en. Acesso em: 23 set. 2018

_____.; *et al.* Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose-REDE TB. Anais do Instituto de Higiene e Medicina Tropical. Plano Estratégico de Cooperação em Saúde, Lisboa, v. 15, supl. 1, p. 35-44, 2016b. DOI: <https://doi.org/10.25761/anaisihmt.103>. Disponível em: <https://anaisihmt.com/index.php/ihmt/article/view/103>. Acesso em: 04 abr. 2019.

_____.; *et al.* O papel da Rede Brasileira de Pesquisas em Tuberculose nos esforços nacionais e internacionais para a eliminação da tuberculose. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, São Paulo, v. 44, n. 2, p. 77-81, mar./abr. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000435>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132018000200077&lng=en&tlng=en. Acesso em: 23 abr. 2020.

LEVIN, R.C. *et al.* Appropriating returns from industrial research and development. *Brookings Papers on Economic Activity*, United States, v. 3, p. 783-831, 1987. Disponível em: <https://www.brookings.edu/bpea-articles/appropriating-the-returns-from-industrial-research-and-development/>. Acesso em: 22 fev. 2019.

LICHTENBERG, F. R.. Pharmaceutical innovation, mortality reduction, and economic growth. *National Bureau of Economic Research*, United States, n.working paper, 6569, May 1998. DOI: <https://doi.org/10.3386/w6569>. Disponível em: <https://www.nber.org/papers/w6569>. Acesso em: 20 out. 2020.

_____. Pharmaceutical innovation and the burden of disease in developing and developed countries. **Journal of Medicine and Philosophy**, United States, v. 30, n. 6, p. 663-690, 2005. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03605310500421421>. Acesso em: 23 ago. 2020.

LOVE, J.; HUBBARD, T.. Prizes for innovation of new medicines and vaccines. **Annals of Health Law**, United States, v. 18, n. 2, p. 155-186, Summer 2009. Disponível em: <https://lawcommons.luc.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1111&context=annals>. Acesso em: 23 maio 2018.

MANKINS, J. C.. Technology readiness assessments: A retrospective. **Acta Astronautica**, v. 65, n. 9-10, p. 1216-1223, Apr. 2009. DOI: [doi:10.1016/j.actaastro.2009.03.058](https://doi.org/10.1016/j.actaastro.2009.03.058). Disponível em: <http://www.onethesis.com/wp-content/uploads/2016/11/1-s2.0-S0094576509002008-main.pdf>. Acesso em: 23 set. 2019.

MANSFIELD, E.. Patents and innovation: an empirical study. **Management Science**, United States, v. 32, n. 2, p. 173-181. Feb. 1986. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/2631551>. Acesso em: 22 maio 2019.

MAZZUCATO, M.. Financing innovation: creative destruction vs. destructive creation. **Industrial and Corporate Change**, London, v. 22, n. 4, p. 851-867. Aug. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1093/icc/dtt025>. Disponível em: <https://academic.oup.com/icc/article-abstract/22/4/851/761041?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em 06 out. 2020.

_____. **Mission-oriented innovation policy**. London, UK: UCL - Institute for Innovation and Public Purpose Working Paper; RCA - Royal Society for the encouragement of Arts, Manufactures and Commerce, Sep. 2017. 41 p. Disponível em: <https://www.thersa.org/globalassets/pdfs/reports/mission-oriented-policy-innovation-report.pdf>. Acesso em: 06 out. 2020.

_____. Mission-oriented innovation policies: challenges and opportunities. **Industrial and Corporate Change**, London, UK, v. 27, n. 5, p. 803-815. Oct. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1093/icc/dty034>. Disponível em: <https://academic.oup.com/icc/article/27/5/803/5127692>. Acesso em 06 out. 2020.

_____. PENNA, C.. **The Brazilian innovation system: a mission-oriented policy proposal** = O Sistema Brasileiro de Inovação: uma proposta de políticas “Orientadas por Missões”. Brasília, DF: Centro de Gestão e Estudos Estratégicos, 2016. 14 p. Disponível em: https://www.cgee.org.br/documents/10195/1774546/Sistema_Brasileiro_de_Inovacao-Mazzucato_Penna-Sumario_Executivo.pdf. Acesso em: 06 out. 2020.

_____. ROY, V.. Rethinking value in health innovation: from mystifications towards prescriptions. **Journal of Economic Policy Reform**, v. 22, n. 2, p. 101-119. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1080/17487870.2018.1509712>. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17487870.2018.1509712>. Acesso em: 06 out. 2020.

_____. WILLETS, D.. **A Mission-Oriented UK Industrial Strategy**. London: UCL Commission for Mission-Oriented Innovation and Industrial Strategy (MOIIS), May 2019. Disponível em: https://www.ucl.ac.uk/bartlett/public-purpose/sites/public-purpose/files/190515_iipp_report_moiis_final_artwork_digital_export.pdf. Acesso em: 06 out. 2019.

MCALEER, M.; SLOTTJE, D.. A new measure of innovation: the patent success ratio. **Scientometrics**, n. 63, p. 421-429. Jun. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11192-005-0222-2>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11192-005-0222-2>. Acesso em: 13 jan. 2020.

METCALFE, J. S.. **The economic foundations of technology policy**: equilibrium and evolutionary perspectives. Cap. 11, p. 409-512, 1995. *In*: Stoneman, P. (Ed.), *Handbook of Economics of Innovation and Technological Change*. Blackwell, Oxford [u.a.], 1995.

MOREL, C. M. *et al.* Health innovation networks to help developing countries address neglected diseases. **Science**, v.309, n. 5733, p. 401-404. 15 Jul. 2005a. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1115538>. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/309/5733/401>. Acesso em: 20 maio 2019.

MOREL, C.; *et al.* Health innovation in developing countries to address diseases of the poor. *Innovation Strategy Today*; n. 1, p. 1-15. 2005b. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1115538>. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/14/14121>. Acesso em: 20 maio 2019.

OECD - Organisation for Economic Co-operation and Development. **National Innovation Systems**. Paris: OECD Publications, 1997. 49 p. Disponível em: <https://www.oecd.org/science/inno/2101733.pdf>. Acesso em: 06 out. 2020.

_____. **Measuring Expenditure on Health-related R&D**. Paris: OECD Publishing, 2001. 212 p. Disponível em: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264192928-en.pdf?expires=1617030125&id=id&accname=guest&checksum=519AFF924B683DDA5F732C947A4D2056>. Acesso em: 06 out. 2020.

_____. Statistical Office of the European Communities. **The Measurement of Scientific and Technological Activities**: Oslo Manual - Guidelines for collecting and interpreting innovation data. 3. ed. Paris: A joint publication of OECD and Eurostat, 2005. Disponível em: <https://www.oecd.org/science/inno/2367614.pdf>. Acesso em: 06 out. 2020.

OLIVEIRA, S. S.. **Inovação em medicamentos para doenças negligenciadas**: uma análise patentária. Tese (Doutorado em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento) – Faculdade de Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <https://www.ie.ufrj.br/images/IE/PPED/Teses/2015/Silvia%20Souza%20de%20Oliveira.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2021.

OMACHONU, V. K.; EINSBRUCH, N.G.. Innovation in healthcare delivery systems: a conceptual framework. **The Innovation Journal: The Public Sector Innovation Journal**, Canada, v. 15, n. 1, p. 1-20, Oct. 2010. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/228632603_Innovation_in_Healthcare_Delivery_Systems_A_Conceptual_Framework. Acesso em: 16 dez. 2020.

PAMMOLLI, F.; MAGAZZINI, L.; RICCABONI, M.. The productivity crisis in pharmaceutical R&D. **Nature Reviews Drug Discovery**, United States, v. 10, n. 6, p. 428-438, Jun. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd3405>. Disponível em: <http://hdl.handle.net/20.500.11771/2439>. Acesso em: 12 dez. 2020.

PARANHOS, J.; HASENCLEVER, L.. A proteção patentária e a interação empresa-ICT no sistema farmacêutico de inovação brasileiro. **Radar Tecnologia, Produção e Comércio Exterior**, Brasília, DF, n. 29, p. 39-48, out. 2013. Disponível em: https://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/radar/131009_radar29_cap4.pdf. Acesso em: 21 jan. 2021.

_____. MERCADANTE, E.; HASENCLEVER, L.. **Alteração do padrão de esforços de inovação das grandes empresas farmacêuticas no Brasil**. 2016. p. 247-277. In: HASENCLEVER, L. (Orgs.) *et al.* Desafios de operação e desenvolvimento do complexo industrial da saúde. Rio de Janeiro: Editora e-Papers, 2016. 368 p. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/322626685_Alteracao_do_padrao_de_esforco_s_de_inovacao_das_grandes_empresas_farmacenticas_no_Brasil. Acesso em: 20 jan. 2021.

PAVITT, K.. Sectoral patterns of technical change: towards a taxonomy and a theory. **Research Policy**, v. 13, n. 6, p. 343-373. Dec. 1984. DOI: [https://doi.org/10.1016/0048-7333\(84\)90018-0](https://doi.org/10.1016/0048-7333(84)90018-0). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0048733384900180>. Acesso em: 15 jan. 2021.

_____. Patent statistics as indicators of innovative activities: possibilities and problems. **Scientometrics**, v 7, p. 77-99, Jan. 1985. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02020142>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02020142#article-info>. Acesso em: 15 jan. 2021.

PIETROBELLI, C., RABELLOTTI, R.. Global value chains meet innovation systems: are there learning opportunities for developing countries? **World Development**, Elsevier, United States, v. 39, n. 7, p. 1261-1269, Jul. 2011. Disponível em: <https://ideas.repec.org/a/eee/wdevel/v39y2011i7p1261-1269.html>. Acesso em: 30 jan. 2021.

PIMENTEL, V. P. *et al.* **Saúde como desenvolvimento**: perspectivas para atuação do BNDES no complexo industrial da saúde. In: DE SOUZA, F. L. (Organizador). BNDES 60 anos: perspectivas setoriais. Rio de Janeiro: BNDES - Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social, 2012.. p. [300]-332. Disponível em: https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/5461/1/Sa%20como%20desenvolvimento_%20perspectivas%20para%20a%20atua%20a7%20a3o%20do%20BNDES_P_BD.pdf. Acesso em: 30 mar. 2020.

POWELL, W. W.. Learning from collaboration: Knowledge and networks in the biotechnology and pharmaceutical industries. **California Management Review**, United States, v. 40, n. 3, p. 228-240. Apr. 1998. DOI: <https://doi.org/10.2307%2F41165952>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.2307/41165952>. Acesso em: 20 maio 2019.

RAUEN, A. T.; Diset Diretoria de Estudos e Políticas Setoriais de Inovação e Infraestrutura. Atualização do mapeamento das encomendas tecnológicas no Brasil. **Nota Técnica**, Brasília, DF: Ministério da Economia; IPEA – Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, n. 53, nov. 2019. Disponível em: https://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/nota_tecnica/191105_nt_53_diset.pdf. Acesso em: 12 dez. 2019.

_____. Diset - Diretoria de Estudos e Políticas Setoriais de Inovação e Infraestrutura. Vacina para o novo coronavírus: um caso clássico de encomenda tecnológica. **Nota Técnica**, Brasília, DF: Ministério da Economia; IPEA – Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, n. 71, jul. 2020. Disponível em: https://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/nota_tecnica/200708_nt_n_71_diset.pdf. Acesso em: 12 dez. 2019.

_____. BARBOSA, C. M. M.. Encomendas tecnológicas no Brasil: guia geral de boas práticas. Brasília, DF: IPEA – Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, 2019. 106 p. Disponível em: https://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/livros/livros/190116_encomendas_tecnologicas.pdf. Acesso em: 12 dez. 2019.

REIS, R.. **Panorama Patentário dos Medicamentos Antirretrovirais no Brasil**. Tese (Doutorado em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento) – Faculdade de Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: <https://www.ie.ufrj.br/images/IE/PPED/Teses/2012/Roberto%20Silveira%20Reis.pdf>. Acesso em: 20/10/2019.

ROHEM-SANTOS. P. **Redes de Patentes e Publicações em Vacinas para dengue e pailoma vírus humano**: implicações para políticas públicas de inovação em saúde. Tese (Doutorado em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento) – Faculdade de Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 2012. Disponível em: <https://www.ie.ufrj.br/images/IE/PPED/Teses/2012/Priscila%20Rohem%20dos%20Santos.pdf>. Acesso em: 26 jul. 2020.

SAMS-DODD, F.. Is poor research the cause of the declining productivity of the pharmaceutical industry? An industry in need of a paradigm shift. **Drug Discovery Today**, United States, v. 18, n. 5-6, p. 211-217. Mar. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.10.010>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359644612003674?via%3Dihub>. Acesso em: 25 jun. 2020.

SCHERER, F. M.. **Pharmaceutical innovation**. In: HALL, B. H.; ROSENBERG, N. (ed.), *Handbook of the Economics of Innovation*. North-Holland: Elsevier, 2010. v. 1., Cap. 12, p. 539-574. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0169-7218\(10\)01012-9](https://doi.org/10.1016/S0169-7218(10)01012-9). Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169721810010129?via%3Dihub>. Acesso em: 13 maio 2020.

SINGH, A. *et al.* Current status of anti-tuberculosis therapy: a patent analysis. **Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery**, v. 9, n. 1, p. 25-40. 2014. DOI: 10.2174/1574891X09666140711111800. Disponível em:

<https://www.eurekaselect.com/123315/article>. Acesso em: 23 abr. 2020.

TROUILLER, P. *et al.* Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. **The Lancet**, v. 359, n. 9324, p. 2188-2194, 22 Jun. 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09096-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09096-7). Disponível em:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(02\)09096-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(02)09096-7/fulltext). Acesso em: 23 nov. 2020.

UNITED NATIONS CONFERENCE ON TRADE AND DEVELOPMENT – UNCTAD. *New Innovation Approaches to Support the Implementation of Sustainable Development Goals*. 2017, New York and Geneva. 51 p. **United Nation Organization**. Disponível em: https://unctad.org/en/PublicationsLibrary/dtlstict2017d4_en.pdf. Acesso em: 06 out. 2019.

UNITED NATIONS ORGANIZATION. *Transforming our world (70/1): the 2030 Agenda for Sustainable Development*. In: *General Assembly (20th Session)*. Resolution adopted by the General Assembly on 25 September 2015. 21 Oct. 2015. Disponível em: https://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=E. Acesso em: 06 out. 2019.

VASCONCELLOS, A. G.; MOREL, C. M.. Enabling Policy Planning and Innovation Management through Patent Information and Co-Authorship Network Analyses: a Study of Tuberculosis in Brazil. **Plos One**, California, EUA, v. 7, n. 10. Oct. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045569>. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/14095/2/2012.%20Enabling%20policy%20planning%20and%20innovation%20management%20through%20patent%20information%20and%20co-authorship%20network%20analyses%20-%20a%20study%20of%20tuberculosis%20in%20Brazil.pdf>. Acesso em: 24 maio 2020.

VIEIRA-DA-SILVA, L. M.; SILVA, G. A. P. D.; ESPERIDIÃO, M. A.. Avaliação da implantação da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde no Brasil. *Saúde em Debate*, Rio de Janeiro, v. 41, n. spe. 3, p. 87-98, set. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/0103-11042017s307>. Disponível em:

https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-11042017000700087&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 12 jan. 2021.

WEST, M.A.. **The Social Psychology of Innovation in Groups**. In: M.A. West e J.L. Farr (Eds.). *Innovation and Creativity at Work: Psychological and Organizational Strategies*. Chichester, UK: Wiley & Sons, p. 309-334. 1990. Disponível em: <https://psycnet.apa.org/record/1991-97989-015>. Acesso em: 20 jan. 2021.

WIPO - WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION. **World Intellectual Property Report 2011: The Changing Face of Innovation**. Geneva: WIPO, 2011. Disponível em:
https://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/intproperty/944/wipo_pub_944_2011.pdf.
Acesso em: 20 mar. 2020.

_____. **World Intellectual Property Indicators 2018**. Geneva: WIPO, 2018. Disponível em: <https://www.wipo.int/publications/en/details.jsp?id=4369>. Acesso em: 29 jul. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Report 2018: Warning**
This report is out-of-date. In particular, entire time-series of TB disease burden estimates are updated every year. For the latest data and analysis, please see the most recent edition of the global TB report. Geneva: World Health Organization, 2018. 277 p. Disponível em:
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 25 jan. 2019.

_____. **Global Tuberculosis Report 2020**. Geneva: World Health Organization, 2020. 232 p. Disponível em:
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>.
Acesso em: 17 fev. 2021.

_____. **The End TB Strategy**: Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. 2014. 30 p. Disponível em:
https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1. Acesso em: 20 mar. 2020.

YAMEY, G. *et al.* Funding innovation in neglected diseases. **TheBMJ**, n. 360, k1182, p. 1-2. Mar. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k1182>. Disponível em:
<https://www.bmj.com/content/bmj/360/bmj.k1182.full.pdf>. Acesso em: 12 dez. 2020.

APÊNDICES

APÊNDICE A - DADOS DE LITERATURA NÃO PATENTÁRIA

Ano	Título	Classificação*	Sub-categoria**	Periódico	Autores	Instituições	Países
2011	Biological activity of <i>Plumbago scandens</i> L. against multidrug-resistance strains of <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	PN	Boletín Latinoamericano Y Del Caribe De Plantas Medicinales Y Aromaticas	ASCENCIO, N. M.; VILLARREAL, M. F.; IDROGO, C. R.; FERREIRA, D. T.; DAVILA, O. H.; PEREIRA, J.; PAREDES, G. E. D.	Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; Universidade Estadual de Londrina; Laboratorio de Referencia Regional en Salud Pública	BR; PE
2011	Supramolecular assemblies of rifampicin and cationic bilayers: Preparation, characterization and micobactericidal activity	1	M	BMC Biotechnology	BARBASSA, L.; MAMIZUKA, E. M.; CARMONA-RIBEIRO, A. M.	Universidade de São Paulo	BR
2011	Novel 1,2,3-triazole derivatives for use against mycobacterium tuberculosis H37Rv (ATCC 27294) strain	1	S	Journal of Medicinal Chemistry	BOECHAT, N.; FERREIRA, V. F.; FERREIRA, S. B.; FERREIRA, M. L. G.; DA SILVA, F. D. C.; BASTOS, M. M.; COSTA, M. D. S.; LOURENÇO, M. C. S.; PINTO, A. C.; KRETTLI, A. U.; AGUIAR, A. C.; TEIXEIRA, B. M.; DA SILVA, N. V.; MARTINS, P. R. C.; BEZERRA, F. A. F. M.; CAMILO, A. L. S.; DA SILVA, G. P.; COSTA, C. C. P.	Fundação Oswaldo Cruz; Universidade Federal do Rio Janeiro	BR
2011	Antitubercular Activity of New Coumarins	1	S	Chemical Biology & Drug Design	CARDOSO, S. H.; BARRETO, M. B.; LOURENÇO, M. C. S.; HENRIQUES, M. G. M. O.; CANDEA, A. L. P.; KAISER, C. R.; DE SOUZA, M. V. N.	Universidade Federal de Alagoas; Universidade Federal do Rio de Janeiro; Fundação Oswaldo Cruz	BR
2011	Synthesis of 4-aminoquinoline analogues and their platinum(II) complexes as new antileishmanial and antitubercular agents	1	S	Biomedicine and Pharmacotherapy	CARMO, A. M. L.; SILVA, F. M. C.; MACHADO, P. A.; FONTES, A. P. S.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; LEITE, S. R. A.; COIMBRA, E. S.; DA SILVA, A. D.	Universidade Federal de Juiz de Fora; Universidade Estadual Paulista	BR
2011	Quinonoid and phenazine compounds: Synthesis and evaluation against H 37Rv, rifampicin and isoniazid-resistance strains of <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	S	European Journal of Medicinal Chemistry	CARNEIRO, P. F.; PINTO, M. C. F. R.; COELHO, T. S.; CAVALCANTI, B. C.; PESSOA, C.; DE SIMONE, C. A.; NUNES, I. K. C.; DE OLIVEIRA, N. M.; DE ALMEIDA, R. G.; PINTO, A. V.; DE MOURA, K. C. G.; DA SILVA, P. E. A.; DA SILVA JÚNIOR, E. N.	Universidade Federal do Rio de Janeiro; Universidade Federal do Rio Grande; Universidade Federal do Ceará; Universidade Federal de Alagoas; Universidade Federal de Minas Gerais	BR

2011	The activity of flavones and oleanolic acid from <i>Lippia lacunosa</i> against susceptible and resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> strains	1	PN	Brazilian Journal of Pharmacognosy	CASTELLAR, A.; COELHO, T. S.; DA SILVA, P. E. A.; RAMOS, D. F.; LOURENÇO, M. C. S.; LAGE, C. L. S.; JULIÃO, L. S.; BARBOSA, Y. G.; LEITÃO, S. G.	Universidade Federal do Rio de Janeiro; Universidade Federal do Rio Grande; Fundação Oswaldo Cruz	BR
2011	6-Mercaptopurine complexes with silver and gold ions: Anti-tuberculosis and anti-cancer activities	1	S	Biomedicine and Pharmacotherapy	CUIN, A.; MASSABNI, A. C.; PEREIRA, G. A.; LEITE, C. Q. F.; PAVAN, F. R.; SESTI-COSTA, R.; HEINRICH, T. A.; COSTA-NETO, C. M.	Universidade Federal de Juiz de Fora; Universidade Estadual Paulista; Universidade de São Paulo;	BR
2011	Synthesis and anti-mycobacterial activity of novel amino alcohol derivatives	1	S	European Journal of Medicinal Chemistry	CUNICO, W.; GOMES, C. R. B.; FERREIRA, M. L. G.; FERREIRA, T. G.; CARDINOT, D.; DE SOUZA, M. V. N.; LOURENO, M. C. S.	Fundação Oswaldo Cruz; Universidade Federal de Pelotas;	BR
2011	Effects of culture filtrates of endophytic fungi obtained from <i>Piper aduncum</i> L. on the growth of <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	PN	Electronic Journal of Biotechnology	DE LIMA, A. M.; SALEM, J. I.; DE SOUZA, J. V. B.; CORTEZ, A. C. A.; CARVALHO, C. M.; CHAVES, F. C. M.; DA VEIGA, V. F.	Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia; Centro de Biotecnologia da Amazônia; Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária; Universidade Federal do Amazonas	BR
2011	Structure activity relationship, acute toxicity and cytotoxicity of antimycobacterial neolignan analogues	1	S	Journal of Pharmacy and Pharmacology	DE SOUZA, A. O.; ALDERETE, J. B.; MINARINI, P. R. R.; MELO, P. D.; FERREIRA, I.; BARATA, L. E. S.; SILVA, C. L.	Instituto Butantan; Universidad de Concepción; Universidade de São Paulo; Universidade Estadual de Campinas	BR; CL
2011	Searching for gallium bioactive compounds: Gallium(III) complexes of tridentate salicylaldehyde semicarbazone derivatives	1	S	Polyhedron	GAMBINO, D.; FERNÁNDEZ, M.; SANTOS, D.; ETCHEVERRÍA, G. A.; PIRO, O. E.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; TOMAZ, I.; MARQUES, F.	Universidad de La República; Universidad Nacional de La Plata; Universidade Estadual Paulista; Instituto Tecnológico e Nuclear; Universidade Lisboa	BR; UY; AR; PT
2011	Synthesis and antimycobacterial activity of novel amino alcohols containing central core of the anti-HIV drugs lopinavir and ritonavir	1	S	Chemical Biology and Drug Design	GOMES, C. R. B.; MORETH, M.; CARDINOT, D.; KOPKE, V.; CUNICO, W.; LOURENÇO, M. C. S.; DE SOUZA, M. V. N.	Fundação Oswaldo Cruz; Universidade Federal de Pelotas	BR
2011	<i>Byrsonima fagifolia</i> Niedenzu Apolar Compounds with Antitubercular Activity	1	PN	Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine	HIGUCHI, C. T.; SANNOMIYA, M.; PAVAN, F. R.; LEITE, S. R. A.; SATO, D. N.; FRANZBLAU, S. G.; SACRAMENTO, L. V. S.; VILEGAS, W.; LEITE, C. Q. F.	Universidade Estadual Paulista; Instituto Adolfo Lutz; University of Illinois	BR; US

2011	Synthesis, antitubercular activity, and SAR study of N-substituted-phenylamino-5-methyl-1H-1,2,3-triazole-4-carbohydrazides	1	S	Bioorganic & Medicinal Chemistry	JORDAO, A. K.; SATHLER, P. C.; FERREIRA, V. F.; CAMPOS, V. R.; DE SOUZA, M. C. B. V.; CASTRO, H. C.; LANNES, A.; LOURENCO, A.; RODRIGUES, C. R.; BELLO, M. L.; LOURENÇO, M. C. S.; CARVALHO, G. S. L.; ALMEIDA, M. C. B.; CUNHA, A. C.	Universidade Federal Fluminense; Fundação Oswaldo Cruz	BR
2011	Synthesis and antimycobacterial evaluation of N ¹ -(E)- heteroaromaticpyrazine-2-carbohydrazide derivatives	1	S	Medicinal Chemistry	LIMA, C. H. S.; HENRIQUES, M. G. M. O.; CANDEA, A. L. P.; LOURENÇO, M. C. S.; BEZERRA, F. A. F. M.; FERREIRA, M. L. G.; KAISER, C. R.; DE SOUZA, M. V. N.	Fundação Oswaldo Cruz; Universidade Federal do Rio de Janeiro;	BR
2011	Recombinant antigen production for assays of intradermoreaction for diagnosis and surveillance of tuberculosis	3		Journal of Biotechnology	MALAGHINI, M.; THOMAZ-SOCCOL, V.; PROBST, C. M.; KRIEGER, M. A.; PRETI, H.; KRITSKI, A. L.; SOCCOL, C. R.	Instituto de Criminologia e Política Criminal; Universidade Federal do Paraná; Universidade Federal do Rio de Janeiro; Instituto de Biologia Molecular do Paraná	BR
2011	Detection of rifampin-resistant genotypes in Mycobacterium tuberculosis by reverse hybridization assay	3		Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz	MASCHMANN, R. A.; VERZA, M.; SILVA, M. S. N.; SPERHACKE, R. D.; RIBEIRO, M. O.; SUFFYS, P. N.; GOMES, H. M.; TORTOLI, E.; MARCELLI, F.; ZAHA, A.; ROSSETTI, M. L. R.	Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde; Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Universidade Luterana do Brasil; Universidade de Caxias do Sul; Fundação Oswaldo Cruz; Centro Regionale di Riferimento per i Micobatteri	BR; IT
2011	Colorimetric microwell plate reverse-hybridization assay for Mycobacterium tuberculosis detection	3		Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz	MICHELON, C. T.; ROSSO, F.; SCHMID, K. B.; SPERHACKE, R. D.; OLIVEIRA, M. M.; KRITSKI, A. L.; REZENDE, L.; DALLA COSTA, E. R.; RIBEIRO, A. W.; VERZA, M.; CAFRUNE, P. I.; SILVA, M. S. N.; KUHLEIS, D.; ZAHA, A.; ROSSETTI, M. L. R.	Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde; Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Universidade de Caxias do Sul; Universidade Federal do Rio de Janeiro; Universidade Luterana do Brasil	BR
2011	Assessment of the quality of dna extracted by two techniques from mycobacterium	3		Brazilian Journal of Microbiology	MIYATA, M.; SANTOS, A. C. B.; MENDES, N. H.; CUNHA, E. A.; AUGUSTO, F. A. F.; LEITE, C. Q. F.	Universidade Estadual Paulista; Laboratório Central de Saúde	BR

	tuberculosis for fast molecular identification and genotyping					Pública; Instituto Clemente Ferreira	
2011	Antimycobacterial activity and alkaloid prospection of Psychotria species (Rubiaceae) from the Brazilian Atlantic Rainforest	1	PN	Planta Medica	MORAES, T. M. D. S.; DE ARAÚJO, M. H.; BERNARDES, N. R.; DE OLIVEIRA, D. B.; LASUNSKAIA, E. B.; MUZITANO, M. F.; DA CUNHA, M.	Universidade Estadual do Norte Fluminense; Universidade Federal do Rio de Janeiro	BR
2011	Sulfonyl-hydrazones of cyclic imides derivatives as potent inhibitors of the Mycobacterium tuberculosis protein tyrosine phosphatase B (PtpB)	1	S	Medicinal Chemistry Communication	NAVAKOSKI DE OLIVEIRA, K.; CHIARADIA, L. D.; ALVES MARTINS, P. G.; MASCARELLO, A.; SECHINI CORDEIRO, M. N.; CARVALHO GUIDO, R. V.; ANDRICOPULO, A. D.; YUNES, R. A.; NUNES, R. J.; VERNAL, J.; TEREZI, H.	Universidade Federal de Santa Catarina; Universidade de São Paulo	BR
2011	Synthesis and Anti-Mycobacterium tuberculosis Evaluation of Aza-Stilbene Derivatives	1	S	The Scientific World Journal	PAVAN, F. R.; DE CARVALHO, G. S. G.; DA SILVA, A. D.; LEITE, C. Q. F.	Universidade Estadual Paulista; Universidade Federal de Juiz de Fora	BR
2011	Ruthenium(II) phosphine/diimine/picolinate complexes: Inorganic compounds as agents against tuberculosis	1	S	European Journal of Medicinal Chemistry	PAVAN, F. R.; POELHSITZ, G. V.; BARBOSA, M. I. F.; LEITE, S. R. A.; BATISTA, A. A.; ELLENA, J.; SATO, L. S.; FRANZBLAU, S. G.; MORENO, V.; GAMBINO, D.; LEITE, C. Q. F.	Universidade Estadual Paulista; Universidade Federal de Uberlândia; Universidade Federal de São Carlos; Universidade de São Paulo; University of Illinois; Universitat de Barcelona; Universidad de La República	BR; US; ES; UY
2011	Synthesis and antitubercular activity of new L-serinyl hydrazone derivatives	1	S	Medicinal Chemistry	PINHEIRO, A. C.; KAISER, C. R.; NOGUEIRA, T. C. M.; CARVALHO, S. A.; DA SILVA, E. F.; DE OLIVEIRA FEITOSAA, L.; DE OLIVEIRA HENRIQUES, M. D. G. M.; CANDEA, A. L. P.; LOURENÇO, M. C. S.; DE SOUZA, M. V. N.	Fundação Oswaldo Cruz; Universidade Federal do Rio de Janeiro	BR
2011	Molecular modeling of mycobacterium tuberculosis dutpase: Docking and catalytic mechanism studies	1	S	Journal of Biomolecular Structure and Dynamics	RAMALHO, T. C.; CAETANO, M. S.; JOSA, D.; LUZ, G. P.; FREITAS, E. A.; DA CUNHA, E. F. F.	Universidade Federal de Lavras	BR
2011	Usefulness of the polymerase chain reaction dot-blot assay, used with Ziehl-Neelsen staining, for the rapid and convenient diagnosis of Tuberculose Pulmonar in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative individuals	3		Infectious Disease Reports	SCHERER, L. C.; SPERHACKE, R. D.; ROSSETTI, M. L. R.; RUFFINONETTO, A.; KRITSKI, A. L.	Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde; Universidade Luterana do Brasil; Universidade de São Paulo; Universidade Federal do Rio de Janeiro	BR

2011	Mefloquine derivatives: Crystal structures and anti-tubercular activities of diphenyl[$((R^*, S^*)$ -2,8-bis(trifluoromethyl) quinolin-4-yl)-piperidin-2-yl-methanolato-O,N]boron and (\pm) -erythro-mefloquinium tetraphenylborate solvates	1	S	Journal of Molecular Structure	WARDELL, J. L.; DE SOUZA, M. V. N.; WARDELL, S. M. S. V.; LOURENO, M. C. S.	Fundação Oswaldo Cruz	BR
2012	Phytochemical analysis and antimycobacterial activity of methanol extracts from jacaranda cuspidifolia Mart. (Bignoniaceae)	1	PN	Revista Brasileira de Plantas Mediciniais	ARRUDA, A. L. A.; SOUZA, D. G.; VIEIRA, C. J. B.; OLIVEIRA, R. F.; PAVAN, F. R.; FUJIMURA, C. Q. L.; RESENDE, U. M.; CASTILHO, R. O.	Universidade Católica Dom Bosco; Universidade Estadual Paulista; Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; Universidade Federal de Minas Gerais	BR
2012	Synthesis and antitubercular evaluation of N-Arylpyrazine and N,N'-Alkyl-diyipyrazine-2-carboxamide derivatives	1	S	Journal of Heterocyclic Chemistry	BISPO, M. L. F.; GONÇALVES, R. S. B.; LIMA, C. H. S.; CARDOSO, L. N. F.; LOURENÇO, M. C. S.; DE SOUZA, M. V. N.	Fundação Oswaldo Cruz	BR
2012	Antimycobacterial activity of the fractions and compounds from <i>Scutia buxifolia</i>	1	PN	Revista Brasileira De Farmacognosia-Brazilian Journal of Pharmacognosy	BOLIGON, A. A.; AGERTT, V.; JANOVÍK, V.; CRUZ, R. C.; CAMPOS, M. M. A.; GUILLAUME, D.; ATHAYDE, M. L.; DOS SANTOS, A. R. S.	Universidade Federal de Santa Maria; Université Reims-Champagne Ardenne; Universidade Federal de Santa Catarina	BR; FR
2012	Rational design of diagnostic and vaccination strategies for tuberculosis	2		Brazilian Journal of Infectious Diseases	BORSUK, S.; SEIXAS, F. K.; RAMOS, D. F.; MENDUM, T.; MCFADDEN, J.; DELLAGOSTIN, O.	Universidade Federal de Pelotas; University of Surrey	BR; UK
2012	Pyrimidin-2(1H)-ones based inhibitors of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> orotate phosphoribosyltransferase	1	S	European Journal of Medicinal Chemistry	BREDA, A.; MACHADO, P.; ROSADO, L. A.; SOUTO, A. A.; SANTOS, D. S.; BASSO, L. A.	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul	BR
2012	Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of chalcone derivatives as potent inhibitors of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> protein tyrosine phosphatases (PtpA and PtpB)	1	S	Journal of Medicinal Chemistry	CHIARADIA, L. D.; MARTINS, P. G. A.; CORDEIRO, M. N. S.; GUIDO, R. V. C.; ECCO, G.; ANDRICOPULO, A. D.; YUNES, R. A.; VERNAL, J.; NUNES, R. J.; TERENCEI, H.	Universidade Federal de Santa Catarina; Universidade de São Paulo	BR
2012	In vitro anti-mycobacterial activity of (E)-N'-(monosubstituted-benzylidene) isonicotinohydrazide derivatives against isoniazid resistant strains	1	S	Infectious Disease Reports	COELHO, T. S.; CANTOS, J. B.; BISPO, M. L. F.; GONÇALVES, R. S. B.; LIMA, C. H. S.; DA SILVA, P. E. A.; DE SOUZA, M. V. N.	Universidade Federal do Rio Grande; Fundação Oswaldo Cruz; Universidade Federal do Rio de Janeiro	BR
2012	Conformational changes in 2-trans-enoyl-ACP (CoA) reductase (InhA) from <i>M. tuberculosis</i> induced by an inorganic complex: A molecular dynamics simulation study	1	S	Journal of Molecular Modeling	DA COSTA, A. L. P.; PAULI, I.; DORN, M.; SCHROEDER, E. K.; ZHAN, C. G.; DE SOUZA, O. N.	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; University of Kentucky; Universidade Federal do Rio Grande do Sul	BR; US

2012	Synthesis and Antitubercular Activity of Novel Amino Acid Derivatives	1	S	Chemical Biology and Drug Design	DA COSTA, C. F.; PINHEIRO, A. C.; DE ALMEIDA, M. V.; LOURENÇO, M. C. S.; DE SOUZA, M. V. N.	Fundação Oswaldo Cruz; Universidade Federal de Juiz de Fora;	BR
2012	Experimental and theoretical NMR determination of isoniazid and sodium p-sulfonatocalix[n]arenes inclusion complexes	1	M	European Journal of Pharmaceutical Sciences	DE ASSIS, J. V.; TEIXEIRA, M. G.; SOARES, C. G. P.; LOPES, J. F.; CARVALHO, G. S. L.; LOURENÇO, M. C. S.; DE ALMEIDA, M. V.; DE ALMEIDA, W. B.; FERNANDES, S. A.	Universidade Federal de Juiz de Fora; Universidade Federal de Viçosa; Universidade Federal de Itajubá; Universidade Federal de Minas Gerais; Fundação Oswaldo Cruz	BR
2012	An Isoniazid Analogue Promotes Mycobacterium tuberculosis-Nanoparticle Interactions and Enhances Bacterial Killing by Macrophages	1	S	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	DE FARIA, T. J.; ROMAN, M.; DE SOUZA, N. M.; DE VECCHI, R.; DE ASSIS, J. V.; DOS SANTOS, A. L. G.; BECHTOLD, I. H.; WINTER, N.; SOARES, M. J.; SILVA, L. P.; DE ALMEIDA, M. V.; BAFICA, A.	Universidade Federal de Santa Catarina; INRA UR1282 Infectiologie Animale et Santé Publique; Fundação Oswaldo Cruz; Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária	BR; FR
2012	Anti-mycobacterium tuberculosis activity of fungus Phomopsis stipata	1	PN	Brazilian Journal of Microbiology	DE PRINCE, K. A.; SORDI, R.; PAVAN, F. R.; SANTOS, A. C. B.; ARAUJO, A. R.; LEITE, S. R. A.; LEITE, C. Q. F.	Universidade Estadual Paulista; Faculdades Integradas Pitágoras	BR
2012	Immunogenicity of a Fusion Protein Containing Immunodominant Epitopes of Ag85C, MPT51, and HspX from Mycobacterium tuberculosis in Mice and Active TB Infection	2		Plos One	DE SOUSA, E. M.; DA COSTA, A. C.; TRENTINI, M. M.; DE ARAUJO, J. A.; KIPNIS, A.; JUNQUEIRA-KIPNIS, A. P.	Universidade Federal de Goiás	BR
2012	Formulation and in vitro characterization of inhalable polyvinyl alcohol-free rifampicin-loaded PLGA microspheres prepared with sucrose palmitate as stabilizer: Efficiency for ex vivo alveolar macrophage targeting	1	S	International Journal of Pharmaceutics	DIAB, R.; BRILLAULT, J.; BARDY, A.; GONTIJO, A. V. L.; OLIVIER, J. C.	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale; Université de Poitiers; Université de Lorraine; Fundação CAPES	FR; BR
2012	Perspectives on the development of novel potentially active quinolones against tuberculosis and cancer	1	S	Mini-Reviews in Medicinal Chemistry	FACCHINETTI, V.; GOMES, C. R. B.; DE SOUZA, M. V. N.; VASCONCELOS, T. R. A.	Universidade Federal Fluminense; Fundação Oswaldo Cruz	BR
2012	Effects of P-MAPA immunomodulator on toll-like receptors and p53: Potential therapeutic strategies for infectious diseases and cancer	1	C	Infectious Agents and Cancer	FÁVARO, W. J.; NUNES, O. S.; SEIVA, F. R. F.; NUNES, I. S.; WOOLHISER, L. K.; DURÁN, N.; LENAERTS, A. J.	Universidade Estadual de Campinas; Farmabrilis	BR
2012	The small membrane filter method of microscopy to diagnose Tuberculose Pulmonar	3		Journal of Clinical Microbiology	FENNELLY, K. P.; MORAIS, C. G.; HADAD, D. J.; VINHAS, S.; DIETZE, R.; PALACI, M.	Universidade Federal do Espírito Santo; New Jersey Medical School	BR; US
2012	Structure and antimycobacterial activity of the novel organometallic Pd(C-bzan)(SCN)(dppp) compound	1	S	Inorganic Chemistry Communications	FERREIRA, J. G.; STEVANATO, A.; SANTANA, A. M.; MAURO, A. E.; NETTO, A. V. G.; FREM, R. C. G.	Universidade Estadual Paulista; Universidade de São Paulo; Universidade Federal de Mato Grosso	BR

					PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; SANTOS, R. H. A.		
2012	Fast test for assessing the susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to isoniazid and rifampin by real-time PCR	3		Memorias do Instituto Oswaldo Cruz	GONÇALVES, M. G.; FUKASAWA, L. O.; OLIVEIRA, R. S.; SALGADO, M. M.; HARRISON, L. H.; SHUTT, K. A.; SACCHI, C. T.	Instituto Adolfo Lutz; University of Pittsburgh	BR; US
2012	Mefloquine-oxazolidine derivatives, derived from mefloquine and arenecarbaldehydes: In vitro activity including against the multidrug-resistant tuberculosis strain T113	1	S	Bioorganic & Medicinal Chemistry	GONÇALVES, R. S. B.; KAISER, C. R.; LOURENÇO, M. C. S.; BEZERRA, F. A. F. M.; DE SOUZA, M. V. N.; WARDELL, J. L.; WARDELL, S. M. S. V.; HENRIQUES, M. G. M. O.; COSTA, T. E. M.	Fundação Oswaldo Cruz; Universidade Federal do Rio de Janeiro; CHEMSOL	BR; UK
2012	Spectroscopic and theoretical study of the o-vanillin hydrazone of the mycobactericidal drug isoniazid	1	S	Journal of Molecular Structure	GONZÁLEZ-BARÓ, A. C.; PIS-DIEZ, R.; PARAJÓN-COSTA, B. S.; REY, N. A.	Universidad Nacional de La Plata; Pontificia Universidade Católica do Rio de Janeiro	BR; AR
2012	Nitrate reductase assay using sodium nitrate for rapid detection of multidrug resistant tuberculosis	3		Brazilian Journal of Microbiology	MACEDO, M. B.; VON GROLL, A.; FISSETTE, K.; PALOMINO, J. C.; DA SILVA, P. E. A.; MARTIN, A.	Universidade Federal do Rio Grande; University of Antwerp	BR; BE
2012	Evaluation of the nitrate reductase assay for the rapid detection of resistance to first-line medications in Mycobacterium tuberculosis strains isolated from patients in a general hospital	3		Jornal Brasileiro de Pneumologia	MANSUR, M. F. F. O.; CARVALHO, W. S.; DA SILVA, R. B.; PRETA, R. G. C.; FERNANDES JUNIOR, L. A.; DE MIRANDA, S. S.	Universidade Federal de Minas Gerais	BR
2012	Antimycobacterial activity of 2-phenoxy-1-phenylethanone, a synthetic analogue of neolignan, entrapped in polymeric microparticles	1	S	Drug Development and Industrial Pharmacy	MINARINI, P. R. R.; DE SOUZA, A. O.; SOARES, E. G.; BARATA, L. E. S.; SILVA, C. L.; BENTLEY, M. V. L. B.	Universidade de São Paulo; Universidade Federal de São Paulo; Instituto Butantan; Universidade Estadual de Campinas	BR
2012	Russian "Successful" Clone B0/W148 of Mycobacterium tuberculosis Beijing Genotype: a Multiplex PCR Assay for Rapid Detection and Global Screening	3		Journal of Clinical Microbiology	MOKROUSOV, I.; NARVSKAYA, O.; VYAZOVAYA, A.; OTTEN, T.; JIAO, W. W.; GOMES, L. L.; SUFFYS, P. N.; SHEN, A. D.; VISHNEVSKY, B.	St. Petersburg Pasteur Institute; The Research Institute of Phthisiopulmonology; Capital Medical University; Fundação Oswaldo Cruz	BR; RU; CN
2012	Binuclear cyclopalladated compounds with antitubercular activity: Synthesis and characterization of [Pd(C ₂ N-dmba)(X)] ₂ (μ-bpp) (X=Cl, Br, NCO, N ₃ ; Bpp=1,3-bis(4-pyridyl)propane)	1	S	Journal of Coordination Chemistry	MORO, A. C.; URBACZEK, A. C.; DE ALMEIDA, E. T.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; NETTO, A. V. G.; MAURO, A. E.	Universidade Estadual Paulista; Universidade Federal de Alfenas;	BR
2012	1,3-Azoles from ortho-naphthoquinones: Synthesis of aryl substituted imidazoles and	1	S	Bioorganic and Medicinal Chemistry	MOURA, K. C. G.; CARNEIRO, P. F.; PINTO, M. C. F. R.; DA SILVA, J. A.; MALTA, V. R. S.; DE SIMONE, C. A.;	Universidade Federal do Rio de Janeiro; Universidade Federal de	BR

	oxazoles and their potent activity against Mycobacterium tuberculosis				DIAS, G. G.; JARDIM, G. A. M.; CANTOS, J. B.; COELHO, T. S.; DA SILVA, P. E. A.; DA SILVA JÚNIOR, E. N.	Alagoas; Universidade de São Paulo; Universidade Federal de Minas Gerais; Universidade Federal do Rio Grande	
2012	A broad study of two new promising antimycobacterial drugs: Ag(I) and Au(I) complexes with 2-(2-thienyl)benzothiazole	1	S	Polyhedron	PEREIRA, G. A.; MASSABNI, A. C.; CASTELLANO, E. E.; COSTA, L. A. S.; LEITE, C. Q. F.; PAVAN, F. R.; CUIIN, A.	Universidade Federal de Juiz de Fora; Universidade Estadual Paulista; Universidade de São Paulo	BR
2012	Effects of extrusion, lipid concentration and purity on physico-chemical and biological properties of cationic liposomes for gene vaccine applications	2		Journal of Microencapsulation	RIGOLETTO, T. D.; SILVA, C. L.; SANTANA, M. H. A.; ROSADA, R. S.; DE LA TORRE, L. G.	Universidade Estadual de Campinas; Universidade de São Paulo	BR
2012	Antigen-presenting cells transfected with Hsp65 messenger RNA fail to treat experimental tuberculosis	1	S	Brazilian Journal of Medical and Biological Research	ROCHA, C. D.; TROMBONE, A. P. F.; LORENZI, J. C. C.; ALMEIDA, L. P.; GEMBRE, A. F.; PADILHA, E.; RAMOS, S. G.; SILVA, C. L.; COELHO-CASTELO, A. A. M.	Universidade de São Paulo	BR
2012	Activity of IQG-607, a new orally active compound, in a murine model of Mycobacterium tuberculosis infection	1	S	International Journal of Antimicrobial Agents	RODRIGUES-JUNIOR, V. S.; DOS SANTOS JUNIOR, A.; DOS SANTOS, A. J.; SCHNEIDER, C. Z.; CALIXTO, J. B.; SOUSA, E. H. S.; DE FRANÇA LOPES, L. G.; SOUTO, A. A.; BASSO, L. A.; SANTOS, D. S.; CAMPOS, M. M.	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; Universidade Federal de Santa Catarina; Universidade Federal do Ceará	BR
2012	Effectiveness, against tuberculosis, of pseudo-ternary complexes: Peptide-DNA-cationic liposome	1	S	Journal of Colloid and Interface Science	ROSADA, R. S.; SILVA, C. L.; SANTANA, M. H. A.; NAKAIE, C. R.; DE LA TORRE, L. G.	Universidade de São Paulo; Universidade Estadual de Campinas; Universidade Federal de São Paulo	BR
2012	Tuberculosis: Finding a New Potential Antimycobacterium Derivative in a Aldehyde-Arylhydrazone-Oxoquinoline Series	1	S	Current Microbiology	SANTOS, F. D.; CASTRO, H. C.; LOURENÇO, M. C. S.; ABREU, P. A.; BATALHA, P. N.; CUNHA, A. C.; CARVALHO, G. S. L.; RODRIGUES, C. R.; MEDEIROS, C. A.; SOUZA, S. D.; FERREIRA, V. F.; DE SOUZA, M. C. B. V.	Universidade Federal Fluminense; Fundação Oswaldo Cruz; Universidade Federal do Rio de Janeiro	BR
2012	Allylic thiocyanates as a new class of antitubercular agents	1	S	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	SILVEIRA, G. P.; FERREIRA, M.; FERNANDES, L.; MORASKI, G. C.; CHO, S. H.; HWANG, C.; FRANZBLAU, S. G.; SA, M. M.	Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Universidade Federal de Santa Catarina; University of Notre Dame; University of Illinois	BR; US
2013	Evaluation of antimycobacterial activity of a sulphonamide derivative	1	S	Tuberculosis	AGERTT, V. A.; MARQUES, L. L.; BONEZ, P. C.; DALMOLIN, T. V.; DE	Universidade Federal de Santa Maria	BR

					OLIVEIRA, G. N. M.; DE CAMPOS, M. M. A.		
2013	Synthesis, crystal structures, antimicrobial, antifungal and antituberculosis activities of mixed ligand silver(I) complexes	1	S	Polyhedron	ALTAF, M.; STOECKLI-EVANS, H.; CUIN, A.; SATO, D. N.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; AHMAD, S.; BOUAKKA, M.; MIMOUNI, M.; KHARDLI, F. Z.; HADDA, T. B.	King Fahd University of Petroleum & Minerals; University of Neuchâtel; Universidade Federal de Juiz de Fora; Instituto Adolfo Lutz; Universidade Estadual Paulista; University of Engineering and Technology; Faculté des Sciences;	AS; CH; BR; PK; MA;
2013	Sesquiterpene lactones from the leaves of <i>Hedyosmum brasiliense</i> (Chloranthaceae)	1	PN	Phytochemistry	AMOAH, S. K. S.; DE OLIVEIRA, F. L.; DA CRUZ, A. C. H.; DE SOUZA, N. M.; CAMPOS, F. R.; BARISON, A.; BIAVATTI, M. W.	Universidade Federal de Santa Catarina; Universidade Estadual de Campinas; Universidade Federal do Paraná;	BR
2013	Antioxidant and antimicrobial activities of 7-hydroxycalamenene-rich essential oils from <i>Croton cajucara</i> benth	1	PN	Molecules	AZEVEDO, M. M. B.; CHAVES, F. C. M.; ALMEIDA, C. A.; BIZZO, H. R.; DUARTE, R. S.; CAMPOS-TAKAKI, G. M.; ALVIANO, C. S.; ALVIANO, D. S.	Universidade Federal do Rio de Janeiro; Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária; Universidade Católica de Pernambuco	BR
2013	Phenolic compounds and antioxidant, antimicrobial and antimycobacterial activities of <i>Serjania erecta</i> Radlk. (Sapindaceae)	1	PN	Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences	CARDOSO, C. A. L.; COELHO, R. G.; HONDA, N. K.; POTT, A.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.	Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul; Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; Universidade Estadual Paulista	BR
2013	A single dose of a DNA vaccine encoding Apa coencapsulated with 6,6--trehalose dimycolate in microspheres confers long-term protection against tuberculosis in <i>Mycobacterium bovis</i> BCG-primed mice	2		Clinical and Vaccine Immunology	CARLÉTTI, D.; DA FONSECA, D. M.; GEMBRE, A. F.; MASSON, A. P.; CAMPOS, L. W.; LEITE, L. C. C.; PIRES, A. R.; LANNES-VIEIRA, J.; SILVA, C. L.; BONATO, V. L. D.; HORN, C. S.	Fundação Oswaldo Cruz; Universidade de São Paulo; Instituto Butantan; Fonte Medicina Diagnóstica	BR
2013	Antimycobacterial activity of Brazilian Amazon plants extracts	1	PN	International Journal of Phytomedicine	CARRION, L. L.; RAMOS, D. F.; MARTINS, D.; OSÓRIO, M. I. C.; CURSINO, L. M. C.; MESQUITA, D. W. D.; NUNEZ, C. V.; DA SILVA, P. E. A.	Universidade Paulista	BR
2013	An unbiased peptide-wide discovery approach to select <i>Mycobacterium tuberculosis</i> antigens that target CD8+T cell response during infection	2		Vaccine	CAYABYAB, M. J.; QIN, L. Z.; KASHINO, S. S.; IZZO, A.; CAMPOS-NETO, A.	The Forsyth Institute; Novartis Corporation; Instituto Adolpho Lutz; Colorado State University;	BR; US

2013	Synthesis, Cytotoxicity, Antibacterial and Antileishmanial Activities of Imidazolidine and Hexahydropyrimidine Derivatives	1	S	Medicinal Chemistry	DE CARVALHO, G. S. G.; DIAS, R. M. P.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; SILVA, V. L.; DINIZ, C. G.; DE PAULA, D. T. S.; COIMBRA, E. S.; RETAILLEAU, P.; DA SILVA, A. D.	Universidade Federal de Juiz de Fora; Universidade Estadual Paulista; Centre National de la Recherche Scientifique	BR; FR
2013	New ruthenium(II)/phosphines/diimines complexes: Promising antitumor (human breast cancer) and Mycobacterium tuberculosis fighting agents	1	S	Polyhedron	DOS SANTOS, E. R.; MONDELLI, M. A.; POZZI, L. V.; CORRÊA, R. S.; SALISTRE-DE-ARAÚJO, H. S.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; ELLENA, J.; MALTA, V. R. S.; MACHADO, S. P.; BATISTA, A. A.	Universidade Federal de São Carlos; Universidade Estadual Paulista; Universidade de São Paulo; Universidade Federal de Alagoas; Universidade Federal do Rio de Janeiro	BR
2013	Hybrid furoxanyl N-acylhydrazone derivatives as hits for the development of neglected diseases drug candidates	1	S	European Journal of Medicinal Chemistry	HERNÁNDEZ, P.; ROJAS, R.; GILMAN, R. H.; SAUVAIN, M.; LIMA, L. M.; BARREIRO, E. J.; GONZÁLEZ, M.; CERECETTO, H.	Universidad de la República; Universidad Peruana Cayetano Heredia; Université de Toulouse; Universidade Federal do Rio de Janeiro;	BR; UY; PE; FR
2013	Prime-Boost with Mycobacterium smegmatis Recombinant Vaccine Improves Protection in Mice Infected with Mycobacterium tuberculosis	2		Plos One	JUNQUEIRA-KIPNIS, A. P.; DE OLIVEIRA, F. M.; TRENTINI, M. M.; TIWARI, S.; CHEN, B.; RESENDE, D. P.; SILVA, B. D. S.; CHEN, M.; TESFA, L.; JACOBS, W. R.; KIPNIS, A.	Universidade Federal de Goiás; Albert Einstein College of Medicine;	BR; US
2013	Medicinal plants from open-air markets in the State of Rio de Janeiro, Brazil as a potential source of new antimycobacterial agents	1	PN	Journal of Ethnopharmacology	LEITÃO, F.; LEITÃO, S. G.; DE ALMEIDA, M. Z.; CANTOS, J. B.; COELHO, T. S.; DA SILVA, P. E. A.	Universidade Federal do Rio de Janeiro; Universidade Federal da Bahia; Universidade Federal do Rio Grande	BR
2013	Triterpenes and the antimycobacterial activity of <i>duroia macrophylla</i> huber (Rubiaceae)	1	PN	BioMed Research International	MARTINS, D.; CARRION, L. L.; RAMOS, D. F.; SALOMÉ, K. S.; DA SILVA, P. E. A.; BARISON, A.; NUNEZ, C. V.	Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia; Universidade Federal do Rio Grande; Universidade Federal do Paraná	BR
2013	Discovery of Mycobacterium tuberculosis Protein Tyrosine Phosphatase B (PtpB) Inhibitors from Natural Products	1	PN	Plos One	MASCARELLO, A.; MORI, M.; CHIARADIA-DELATORRE, L. D.; MENEGATTI, A. C. O.; DELLE MONACHE, F.; FERRARI, F.; YUNES, R. A.; NUNES, R. J.; TERENCEZI, H.; BOTTA, B.; BOTTA, M.	Universidade Federal de Santa Catarina; Università di Roma La Sapienza; Università di Siena; Temple University	BR; IT; US
2013	Increment of Antimycobacterial Activity on Lichexanthone Derivatives	1	PN	Medicinal Chemistry	MICHELETTI, A. C.; HONDA, N. K.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; MATOS, M. D. C.; PERDOMO, R. T.;	Universidade Federal de Mato Grosso do Sul;	BR

					BOGO, D.; ALCANTARA, G. B.; BEATRIZ, A.	Universidade Estadual Paulista	
2013	Study of a series of cobalt(II) sulfonamide complexes: Synthesis, spectroscopic characterization, and microbiological evaluation against <i>M. tuberculosis</i> . Crystal structure of Co (sulfamethoxazole)(2)(H ₂ O)(2) center dot H ₂ O	1	S	Journal of Molecular Structure	MONDELLI, M. A.; PAVAN, F. R.; DE SOUZA, P. C.; LEITE, C. Q. F.; ELLENA, J.; NASCIMENTO, O. R.; FACCHIN, G.; TORRE, M. H.	Universidad de La República; Universidade Estadual Paulista; Universidade de São Paulo;	BR; UY
2013	<i>Paepalanthus</i> spp: Antimycobacterial activity of extracts, methoxylated flavonoids and naphthopyranone fractions	1	PN	Brazilian Journal of Pharmacognosy	MOREIRA, R. R. D.; MARTINS, G. Z.; PIETRO, R. C. L. R.; SATO, D. N.; PAVAN, F. R.; LEITE, S. R. A.; VILEGAS, W.; LEITE, C. Q. F.	Universidade Estadual Paulista	BR
2013	Sterol and triterpenes from qualea species: Bioactivity on mycobacterium tuberculosis	1	PN	Revista de Ciencias Farmaceuticas Básica e Aplicada	NASSER, A. L. M.; PAVAN, F. R.; BORALLE, N.; ZOCCOLO, G. J.; DOS SANTOS, L. C.; DE MARCHI, M. R. R.; LEITE, C. Q. F.; VILEGAS, W.	Universidade Estadual Paulista	BR
2013	Silver(I) complexes with symmetrical Schiff bases: Synthesis, structural characterization, DFT studies and antimycobacterial assays	1	S	Polyhedron	PAIVA, I. L.; DE CARVALHO, G. S. G.; DA SILVA, A. D.; CORBI, P. P.; BERGAMINI, F. R. G.; FORMIGA, A. L. B.; DINIZ, R.; DO CARMO, W. R.; LEITE, C. Q. F.; PAVAN, F. R.; CUIN, A.	Universidade Federal de Juiz de Fora; Universidade Estadual de Campinas; Universidade Estadual Paulista	BR
2013	Discovery of new inhibitors of mycobacterium tuberculosis InhA enzyme using virtual screening and a 3D-pharmacophore-based approach	1	S	Journal of Chemical Information and Modeling	PAULI, I.; DOS SANTOS, R. N.; ROSTIROLLA, D. C.; MARTINELLI, L. K. B.; DUCATI, R. G.; TIMMERS, L. F. S. M.; BASSO, L. A.; SANTOS, D. S.; GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; DE SOUZA, O. N.	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; Universidade de São Paulo	BR
2013	In Vitro and In Vivo Activities of Ruthenium(II) Phosphine/Diimine/Picolinate Complexes (SCAR) against <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	S	Plos One	PAVAN, F. R.; POELHSITZ, G. V.; DA CUNHA, L. V. P.; BARBOSA, M. I. F.; LEITE, S. R. A.; BATISTA, A. A.; CHO, S. H.; FRANZBLAU, S. G.; DE CAMARGO, M. S.; RESENDE, F. A.; VARANDA, E. A.; LEITE, C. Q. F.	Universidade Estadual Paulista; Universidade Federal de Uberlândia; Universidade Federal de São Carlos; University of Illinois	BR; US
2013	Chemical composition of the volatile fractions from wild and in vitro plants of <i>Anemia tomentosa</i> var. <i>anthriscifolia</i> (Pteridophyta)	1	PN	Journal of Essential Oil Research	PINTO, S. C.; LEITÃO, G. G.; CASTELLAR, A.; DELIA, D. S.; LAGE, C. L. S.; HENRIQUES, A. B.; FERNANDES, J.; MOTTA, G. S.; BIZZO, H. R.; LEITÃO, S. G.	Universidade Federal do Rio de Janeiro; Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária	BR
2013	New Isoniazid Complexes, Promising Agents Against <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	M	Journal of the Mexican Chemical Society	POGGI, M.; BARROSO, R.; COSTA, A. J.; DE BARROS, H. B.; PAVAN, F.; LEITE, C. Q. F.; GAMBINO, D.; TORRE, M. H.	Universidad de la República; Universidade de São Paulo; Universidade Estadual Paulista	BR; UY
2013	Synthesis and antimycobacterial activity of isoniazid derivatives from renewable fatty acids	1	S	Bioorganic & Medicinal Chemistry	RODRIGUES, M. O.; CANTOS, J. B.; D'OCA, C. R. M.; SOARES, K. L.	Universidade Federal do Rio Grande; Universidade	BR

					COELHO, T. S.; PIOVESAN, L. A.; RUSSOWSKY, D.; DA SILVA, P. E. A.; D'OCA, M. G. M.	Federal do Rio Grande do Sul	
2013	Anti-tuberculosis neolignans from <i>Piper regnellii</i>	1	PN	Phytomedicine	SCODRO, R. B. D. L.; PIRES, C. T. A.; CARRARA, V. S.; LEMOS, C. O. T.; CARDOZO, L.; SOUZA, V. A.; CORREA, A. G.; SIQUEIRA, V. L. D.; LONARDONI, M. V. C.; CARDOSO, R. F.; CORTEZ, D. A. G.	Universidade Estadual de Maringá; Universidade Federal de São Carlos	BR
2013	Characterization of palygorskite clay from Piauí, Brazil and its potential use as excipient for solid dosage forms containing anti-tuberculosis drugs	1	M	Journal of Thermal Analysis and Calorimetry	SOARES, D. D.; FERNANDES, C. S.; DA COSTA, A. C. S.; RAFFIN, F. N.; ACCHAR, W.; MOURA, T. F. A. D. E.	Universidade Federal do Rio Grande do Norte	BR
2014	Evaluation of the anti-mycobacterium tuberculosis activity and in vivo acute toxicity of <i>Annona sylvatic</i>	1	PN	Bmc Complementary and Alternative Medicine	ARAUJO, R. C. P.; NEVES, F. A. R.; FORMAGIO, A. S. N.; KASSUYA, C. A. L.; STEFANELLO, M. E. A.; SOUZA, V. V.; PAVAN, F. R.; CRODA, J. H. R.	Universidade Federal de Grande Dourados; Universidade de Brasília; Universidade Federal do Paraná; Universidade Estadual Paulista	BR
2014	Anti-tuberculosis evaluation and conformational study of N-acylhydrazones containing the thiophene nucleus	1	S	Archiv der Pharmazie	CARDOSO, L. N. F.; BISPO, M. L. F.; KAISER, C. R.; WARDELL, J. L.; WARDELL, S. M. S. V.; LOURENÇO, M. C. S.; BEZERRA, F. A. F. M.; SOARES, R. P. P.; ROCHA, M. N.; DE SOUZA, M. V. N.	Fundação Oswaldo Cruz; Universidade Federal do Rio de Janeiro; University of Aberdeen	BR; UK
2014	Evaluation of antimicrobial and cytotoxic activities of plant extracts from southern Minas Gerais cerrado	1	PN	Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo	CHAVASCO, J. M.; PRADO E FELIPHE, B. H. M.; CERDEIRA, C. D.; LEANDRO, F. D.; COELHO, L. F. L.; DA SILVA, J. J.; CHAVASCO, J. K.; DIAS, A. L. T.	Universidade Federal de Alfenas	BR
2014	Hydroxyquinoline derived vanadium(IV and V) and copper(II) complexes as potential anti-tuberculosis and anti-tumor agents	1	S	Journal of Inorganic Biochemistry	CORREIA, I.; ADAO, P.; ROY, S.; WAHBA, M.; MATOS, C.; MAURYA, M. R.; MARQUES, F.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; AVECILLA, F.; PESSOA, J. C.	Universidade de Lisboa; Indian Institute of Technology Roorkee; Universidade Estadual Paulista; Universidade da Coruña; National Research Center	BR; PT; IN; ES; EG
2014	Self-assembled monolayers of mercaptobenzoic acid and magnetite nanoparticles as an efficient support for development of tuberculosis genosensor	3		Journal of Colloid and Interface Science	COSTA, M. P.; ANDRADE, C. A. S.; MONTENEGRO, R. A.; MELO, F. L.; OLIVEIRA, M. D. L.	Universidade Federal de Pernambuco; Fundação Oswaldo Cruz	BR
2014	A new recombinant BCG vaccine induces specific Th17 and Th1 effector cells with higher protective efficacy against tuberculosis	2		PLoS ONE	DA COSTA, A. C.; COSTA, A. D. O., JR.; DE OLIVEIRA, F. M.; NOGUEIRA, S. V.; ROSA, J. D.; RESENDE, D. P.; KIPNIS, A.; JUNQUEIRA-KIPNIS, A. P.	Universidade Federal de Goiás	BR

2014	Synthesis and antimycobacterial activity of new pyrazolate-bridged dinuclear complexes of the type Pd(μ -L)(N-3)(PPh ₃) ₂ (PPh ₃ = triphenylphosphine; L = pyrazolates)	1	S	Inorganic Chemistry Communications	DA SILVA, C.; FERREIRA, J. G.; MAURO, A. E.; FREM, R. C. G.; SANTOS, R. H. A.; DA SILVA, P. B.; PAVAN, F. R.; MARINO, L. B.; LEITE, C. Q. F.; NETTO, A. V. G.	Universidade Estadual Paulista; Universidade de São Paulo	BR
2014	Coordinative versatility of a Schiff base containing thiophene: Synthesis, characterization and biological activity of zinc(II) and silver(I) complexes	1	S	Polyhedron	DA SILVA, S. A.; LEITE, C. Q. F.; PAVAN, F. R.; MASCIOCCHI, N.; CUIN, A.	Universidade Federal de Juiz de Fora; Universidade Estadual Paulista; Università degli Studi dell'Insubria	BR; IT
2014	Evaluation of gamma interferon immune response elicited by the newly constructed PstS-1(285-374):CFP10 fusion protein to detect Mycobacterium tuberculosis infection	3		Clinical and Vaccine Immunology	DE ARAUJO, L. S.; DE QUEIROZ MELLO, F. C.; DA SILVA, N. B. M.; MEDEIROS LEUNG, J. A.; ALMEIDA MACHADO, S. M.; SARDELLA, I. G.; MACIEL, R. D. M.; FERES SAAD, M. H.	Fundação Oswaldo Cruz; Universidade Federal do Rio de Janeiro	BR
2014	Nanostructured Lipid Systems as a Strategy to Improve the in Vitro Cytotoxicity of Ruthenium(II) Compounds	1	S	Molecules	DE FREITAS, E. S.; DA SILVA, P. B.; CHORILLI, M.; BATISTA, A. A.; LOPES, E. O.; DA SILVA, M. M.; LEITE, C. Q. F.; PAVAN, F. R.	Universidade Estadual Paulista; Universidade Federal de São Carlos	BR
2014	Complexes of platinum and palladium with β -diketones and DMSO: Synthesis, characterization, molecular modeling, and biological studies	1	S	Journal of Molecular Structure	DO COUTO ALMEIDA, J.; MARZANO, I. M.; DE PAULA, F. C. S.; PIVATTO, M.; LOPES, N. P.; DE SOUZA, P. C.; PAVAN, F. R.; FORMIGA, A. L. B.; PEREIRA-MAIA, E. C.; GUERRA, W.	Universidade Federal de Uberlândia; Universidade Federal de Minas Gerais; Universidade de São Paulo; Universidade Estadual Paulista; Universidade Estadual de Campinas	BR
2014	Antimycobacterial and antifungal activities of Melaleuca alternifolia oil nanoparticles	1	PN	Journal of Drug Delivery Science and Technology	EBLING DE SOUZA, M.; QUINTANA SOARES LOPES, L.; DE ALMEIDA VAUCHER, R.; NUNES MÁRIO, D.; HARTZ ALVES, S.; ALBERTINA AGERTT, V.; VENDRUSCOLO BIANCHINI, B.; IENSEN FELICIDADE, S.; MATIKO ANRAKO DE CAMPUS, M.; AUGUSTI BOLIGON, A.; LINDE ATHAYDE, M.; GENRO SANTOS, C.; PLATCHEK RAFFIN, R.; GOMES, P.; CHRIST VIANNA SANTOS, R.	Universidade Franciscana; Universidade Federal de Santa Maria	BR
2014	Synthesis and evaluation of a pyrazinoic acid prodrug in Mycobacterium tuberculosis	1	S	Saudi Pharmaceutical Journal	FERNANDES, J. P. D. S.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; FELLI, V. M. A.	Universidade Federal de São Paulo; Universidade Estadual Paulista; Universidade de São Paulo	BR

2014	Gastric-resistant isoniazid pellets reduced degradation of rifampicin in acidic medium	1	M	Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences	FREIRE, F. D.; CAMARA, M. B.; DANTAS, M. G.; ARAGAO, C. F. S.; MOURA, T. F. A. D. E; RAFFIN, F. N.	Universidade Federal do Rio Grande do Norte	BR
2014	Statins Increase Rifampin Mycobactericidal Effect	1	C	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	LOBATO, L. S.; ROSA, P. S.; FERREIRA, J. D.; NEUMANN, A. D.; DA SILVA, M. G.; DO NASCIMENTO, D. C.; SOARES, C. T.; PEDRINI, S. C. B.; DE OLIVEIRA, D. S. L.; MONTEIRO, C. P.; PEREIRA, G. M. B.; RIBEIRO-ALVES, M.; HACKER, M. A.; MORAES, M. O.; PESSOLANI, M. C. V.; DUARTE, R. S.; LARA, F. A.	Fundação Oswaldo Cruz; Instituto Lauro de Souza Lima; Universidade Federal do Rio de Janeiro	BR
2014	In vitro interaction of eupomatenoide-5 from Piper solmsianum C. DC. var. solmsianum and anti-tuberculosis drugs	1	PN	International Journal of Tuberculosis and Lung Disease	LOPES, M. A.; FERRACIOLI, K. R. C.; SIQUEIRA, V. L. D.; SCODRO, R. B. D. L.; CORTEZ, D. A. G.; DA SILVA, R. Z.; CARDOSO, R. F.	Universidade Estadual de Maringá; Universidade Estadual de Ponta Grossa	BR
2014	Bioactivity of pyridine-2-thiolato-1-oxide metal complexes: Bi(III), Fe(III) and Ga(III) complexes as potent anti-Mycobacterium tuberculosis prospective agents	1	S	European Journal of Medicinal Chemistry	MACHADO, I.; MARINO, L. B.; DEMORO, B.; ECHEVERRIA, G. A.; PIRO, O. E.; LEITE, C. Q. F.; PAVAN, F. R.; GAMBINO, D.	Universidad de la República; Universidade Estadual Paulista; Universidad Nacional de La Plata;	BR; UY; AR
2014	Synthesis and evaluation of new chalcones, derived pyrazoline and cyclohexenone derivatives as potent antimicrobial, antitubercular and antileishmanial agents	1	S	Medicinal Chemistry Research	MONGA, V.; GOYAL, K.; STEINDEL, M.; MALHOTRA, M.; RAJANI, D. P.; RAJANI, S. D.	Rajendra Institute of Technology and Sciences; Laureate Institute of Pharmacy; Universidade Federal de Santa Catarina; Indo Soviet Friendship College of Pharmacy; Microcare Laboratory	BR; IN
2014	Syntheses and antimycobacterial activities of [(2S,3R)-2-(amino)-4-(arenesulfonamido)-3-hydroxy-1-phenylbutane derivatives	1	S	Medicinal Chemistry	MORETH, M.; GOMES, C. R. B.; LOURENÇO, M. C. S.; SOARES, R. P. P.; ROCHA, M. N.; KAISER, C. R.; DE SOUZA, M. V. N.; WARDELL, S. M. S. V.; WARDELL, J. L.	Fundação Oswaldo Cruz; Universidade Federal do Rio de Janeiro; CHEMSOL	BR; UK
2014	Manganese(II) complexes with thiosemicarbazones as potential anti-Mycobacterium tuberculosis agents	1	S	Journal of Inorganic Biochemistry	OLIVEIRA, C. G.; MAIA, P. I. D. S.; SOUZA, P. C.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; VIANA, R. B.; BATISTA, A. A.; NASCIMENTO, O. R.; DEFLON, V. M.	Universidade de São Paulo; Universidade Federal do Triângulo Mineiro; Universidade Estadual Paulista; Universidade Federal de São Carlos	BR
2014	Cobalt(III) complexes with thiosemicarbazones as potential anti-Mycobacterium tuberculosis agents	1	S	Journal of the Brazilian Chemical Society	OLIVEIRA, C. G.; MAIA, P. I. D. S.; MIYATA, M.; PAVAN, F. R.; LEITE, C.	Universidade de São Paulo; Universidade Federal do Triângulo	BR

					Q. F.; DE ALMEIDA, E. T.; DEFLON, V. M.	Mineiro; Universidade Estadual Paulista; Universidade Federal de Alfenas	
2014	Anti-Mycobacterium tuberculosis activity and cytotoxicity of Calophyllum brasiliense Cambess (Clusiaceae)	1	PN	Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz	PIRES, C. T. A.; BRENZAN, M. A.; SCODRO, R. B. D. L.; CORTEZ, D. A. G.; LOPES, L. D. G.; SIQUEIRA, V. L. D.; CARDOSO, R. F.	Universidade Estadual de Maringá	BR
2014	Synthesis and biological evaluation of ternary silver compounds bearing N,N-chelating ligands and thiourea: X-ray structure of {Ag(bpy) (mutu)} ₂ (NO ₃) ₂ (bpy=2,2'-bipyridine; tu = thiourea)	1	S	Polyhedron	SEGURA, D. F.; NETTO, A. V. G.; FREM, R. C. G.; MAURO, A. E.; DA SILVA, P. B.; FERNANDES, J. A.; PAZ, F. A. A.; DIAS, A. L. T.; SILVA, N. C.; DE ALMEIDA, E. T.; MARQUES, M. J.; DE ALMEIDA, L.; ALVES, K. F.; PAVAN, F. R.; DE SOUZA, P. C.; DE BARROS, H. B.; LEITE, C. Q. F.	Universidade Estadual Paulista; Universidade de Aveiro; Universidade Federal de Alfenas	BR; PT
2014	The use of Mycobacterium tuberculosis HspX and GlcB proteins to identify latent tuberculosis in rheumatoid arthritis patients	3		Memórias do Instituto Oswaldo Cruz	SILVA, B. D. S.; TANNUS-SILVA, D. G. S.; RABAHI, M. F.; KIPNIS, A.; JUNQUEIRA-KIPNIS, A. P.	Universidade Federal de Goiás	BR
2014	Theoretical and experimental study of inclusion complexes formed by isoniazid and modified β -cyclodextrins: 1H NMR structural determination and antibacterial activity evaluation	1	M	Journal of Physical Chemistry B	TEIXEIRA, M. G.; DE ASSIS, J. V.; SOARES, C. G. P.; VENAÏNCIO, M. F.; LOPES, J. F.; NASCIMENTO, C. S.; ANCONI, C. P. A.; CARVALHO, G. S. L.; LOURENÇO, M. C. S.; DE ALMEIDA, M. V.; FERNANDES, S. A.; DE ALMEIDA, W. B.	Universidade Federal de Viçosa; Universidade Federal de Juiz de Fora; Universidade Federal de Minas Gerais; Universidade Federal de Itajubá; Universidade Federal de São João Del Rei; Universidade Federal de Lavras; Fundação Oswaldo Cruz	BR
2014	Microstructured liposome subunit vaccines reduce lung inflammation and bacterial load after Mycobacterium tuberculosis infection	2		Vaccine	TRENTINI, M. M.; DE OLIVEIRA, F. M.; NOGUEIRA GAETI, M. P.; BATISTA, A. C.; LIMA, E. M.; KIPNIS, A.; JUNQUEIRA-KIPNIS, A. P.	Universidade Federal de Goiás	BR
2015	Phytochemical analysis of the hot tea infusion of Hedyosmum brasiliense	1	PN	Phytochemistry Letters	AMOAH, S. K. S.; KOULOURA, E.; DUTRA, L. M.; BARISON, A.; WILDNER, L. M.; BAZZO, M. L.; HALABALAKI, M.; SKALTSOUNIS, L. A.; BIAVATTI, M. W.	Universidade Federal de Santa Catarina; University of Athens; Universidade Federal do Paraná	BR; GR
2015	Aromatic amine N-oxide organometallic compounds: searching for prospective agents against infectious diseases	1	S	Dalton Transactions	ARCE, E. R.; MOSQUILLO, M. F.; PEREZ-DIAZ, L.; ECHEVERRIA, G. A.; PIRO, O. E.; MERLINO, A.; COITINO, E. L.; RIBEIRO, C. M.; LEITE, C. Q. F.; PAVAN, F. R.; OTERO, L.; GAMBINO, D.	Universidad de la República; Universidad Nacional de La Plata; Universidade Estadual Paulista	BR; UY; AR

2015	Ruthenium(II) complexes with hydroxypyridinecarboxylates: Screening potential metallodrugs against Mycobacterium tuberculosis	1	S	Polyhedron	BARBOSA, M. I. F.; CORRÊA, R. S.; POZZI, L. V.; LOPES, E. O.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; ELLENA, J.; MACHADO, S. P.; POELHSITZ, G. V.; BATISTA, A. A.	Universidade Federal de São Carlos; Universidade Estadual Paulista; Universidade de São Paulo; Universidade Federal do Rio de Janeiro; Universidade Federal de Uberlândia	BR
2015	Novel perspectives in the tuberculosis treatment: Administration of isoniazid through the skin	1	M	International Journal of Pharmaceutics	CAON, T.; CAMPOS, C. E. M.; SIMÕES, C. M. O.; SILVA, M. A. S.	Universidade Federal de Santa Catarina	BR
2015	Synthesis, characterization, cytotoxic and antitubercular activities of new gold(I) and gold(III) complexes containing ligands derived from carbohydrates	1	S	BioMetals	CHAVES, J. D. S.; DAMASCENO, J. L.; PAULA, M. C. F.; DE OLIVEIRA, P. F.; AZEVEDO, G. C.; MATOS, R. C.; LOURENÇO, M. C. S.; TAVARES, D. C.; SILVA, H.; FONTES, A. P. S.; DE ALMEIDA, M. V.	Universidade Federal de Juiz de Fora; Universidade de Franca; Fundação Oswaldo Cruz	BR
2015	Automatic identification of tuberculosis mycobacterium	3		Revista Brasileira de Engenharia Biomedica	COSTA FILHO, C. F. F.; LEVY, P. C.; DE MATOS XAVIER, C.; MENDONÇA FUJIMOTO, L. B.; FERNANDES COSTA, M. G.	Universidade Federal do Amazonas	BR
2015	Investigation of local anesthetic and antimycobacterial activity of Ottonia martiana Miq. (Piperaceae)	1	PN	Anais da Academia Brasileira de Ciencias	CUNICO, M. M.; TREBIEN, H. A.; GALETTI, F. C.; MIGUEL, O. G.; MIGUEL, M. D.; AUER, C. G.; SILVA, C. L.; DE SOUZA, A. O.	Universidade Federal do Paraná; Universidade de São Paulo; Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária; Instituto Butantan	BR
2015	Pyrazolyl Pd(II) complexes containing triphenylphosphine: Synthesis and antimycobacterial activity	1	S	Polyhedron	DA SILVA, C.; RIBEIRO, L. B.; FURUNO, C. C.; DA CUNHA, G. A.; DE SOUZA, R. F. F.; NETTO, A. V. G.; MAURO, A. E.; FREM, R. C. G.; FERNANDES, J. A.; PAZ, F. A. A.; MARINO, L. B.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.	Universidade Estadual Paulista; Universidade de Aveiro	BR; PT
2015	A Nanostructured Lipid System as a Strategy to Improve the in Vitro Antibacterial Activity of Copper(II) Complexes	1	S	Molecules	DA SILVA, P. B.; BONIFACIO, B. V.; FREM, R. C. G.; NETTO, A. V. G.; MAURO, A. E.; FERREIRA, A. M. D.; LOPES, E. O.; RADDI, M. S. G.; BAUAB, T. M.; PAVAN, F. R.; CHORILLI, M.	Universidade Estadual Paulista; Universidade de São Paulo	BR
2015	Antitubercular activity of Ru (II) isoniazid complexes	1	M	European Journal of Pharmaceutical Sciences	DE AGUIAR, I.; TAVARES, A.; ROVEDA, A. C.; DA SILVA, A. C. H.; MARINO, L. B.; LOPES, E. O.; PAVAN, F. R.; DE FRANÇA LOPES, L. G.; FRANCO, D. W.	Universidade de São Paulo; Universidade Estadual Paulista; Universidade Federal do Ceará	BR

2015	Vanadium complexes with hydrazone or thiosemicarbazone ligands as potential anti-mycobacterium tuberculosis agents	1	S	Current Clinical Pharmacology	DE SOUZA, P. C.; MAIA, P. I. D. S.; DE BARROS, H. B.; LEITE, C. Q. F.; DEFLON, V. M.; PAVAN, F. R.	Universidade de São Paulo; Universidade Estadual Paulista	BR
2015	In Vitro Activity of Rifampicin and Verapamil Combination in Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis	1	C	Plos One	DEMITTO, F. D.; DO AMARAL, R. C. R.; MALTEMPE, F. G.; SIQUEIRA, V. L. D.; SCODRO, R. B. D. L.; LOPES, M. A.; CALEFFI-FERRACIOLI, K. R.; CANEZIN, P. H.; CARDOSO, R. F.	Universidade Estadual de Maringá	BR
2015	Chemical characterization and evaluation of antibacterial, antifungal, antimycobacterial, and cytotoxic activities of Talinum paniculatum	1	PN	Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo	DOS REIS, L. F. C.; CERDEIRA, C. D.; DE PAULA, B. F.; DA SILVA, J. J.; COELHO, L. F. L.; SILVA, M. A.; MARQUES, V. B. B.; CHAVASCO, J. K.; ALVES-DA-SILVA, G.	Universidade Federal de Alfenas	BR
2015	An environmentally friendly, scalable and highly efficient synthesis of (S,S)-ethambutol, a first line drug against tuberculosis	1	P	Letters in Organic Chemistry	GONÇALVES, R. S. B.; DA SILVA, E. T.; DE SOUZA, M. V. N.	Universidade Federal do Rio de Janeiro; Fundação Oswaldo Cruz	BR
2015	On the search for potential antimycobacterial drugs: Synthesis of naphthoquinoidal, phenazinic and 1,2,3-triazolic compounds and evaluation against Mycobacterium tuberculosis	1	S	Journal of the Brazilian Chemical Society	JARDIM, G. A. M.; CRUZ, E. H. G.; VALENÇA, W. O.; RESENDE, J. M.; RODRIGUES, B. L.; RAMOS, D. F.; OLIVEIRA, R. N.; DA SILVA, P. E. A.; DA SILVA JÚNIOR, E. N.	Universidade Federal de Minas Gerais; Universidade Federal do Rio Grande; Universidade Federal Rural de Pernambuco	BR
2015	Evaluation of antimycobacterial activity of dihydrocubebin lignan extracted from Piper cubeba and its semisynthetic derivatives	1	PN	Revista Brasileira de Plantas Mediciniais	LAURENTIZ, R. S.; BORGES, A.; LAURENTIZ, A. C.; SILVA, M. L. A.; MARTINS, C. H. G.	Universidade Estadual Paulista; Universidade de Franca	BR
2015	Screening antimycobacterial activity of Baccharis dracunculifolia, Centella asiatica, Lantana camara and Pterodon emarginatus	1	PN	Revista Brasileira de Plantas Mediciniais	MACHADO, R. R. P.; DUTRA, R. C.; PITTELLA, F.; RAPOSO, N. R. B.; LESCHE, B.; DUARTE, R. S.; SOARES, G. L. G.; KAPLAN, M. A. C.	Universidade Federal do Rio de Janeiro; Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – Suprema; Universidade Federal de Santa Catarina; Universidade Federal de Juiz de Fora; Universidade Federal do Rio Grande do Sul	BR
2015	New Non-Toxic Semi-Synthetic Derivatives from Natural Diterpenes Displaying Anti-Tuberculosis Activity	1	PN	Molecules	MATOS, P. M.; MAHONEY, B.; CHAN, Y. H.; DAY, D. P.; CABRAL, M. M. W.; MARTINS, C. H. G.; SANTOS, R. A.; BASTOS, J. K.; PAGE, P. C. B.; HELENO, V. C. G.	Universidade de Franca; University of East Anglia; Universidade de São Paulo	BR; UK
2015	C-2 ,N-dimethylbenzylamine cyclopalladated compounds: evaluation of cytotoxic, mutagenic and antitubercular activities	1	S	Medicinal Chemistry Research	MORO, A. C.; DA CUNHA, G. A.; DE SOUZA, R. F. F.; MAURO, A. E.; NETTO, A. V. G.; CARLOS, I. Z.;	Universidade Estadual Paulista	BR

					RESENDE, F. A.; VARANDA, E. A.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.		
2015	Development of a new DNA vaccine based on mycobacterial ESAT-6 antigen delivered by recombinant invasive <i>Lactococcus lactis</i> FnBPA+	2		Applied Microbiology and Biotechnology	PEREIRA, V. B.; SARAIVA, T. D. L.; SOUZA, B. M.; ZURITA-TURK, M.; AZEVEDO, M. S. P.; DE CASTRO, C. P.; MANCHA-AGRESTI, P.; DOS SANTOS, J. S. C.; SANTOS, A. C. G.; FARIA, A. M. C.; LECLERCQ, S. Y.; AZEVEDO, V.; MIYOSHI, A.	Universidade Federal de Minas Gerais; Fundação Ezequiel Dias	BR
2015	Structure-based virtual screening as a tool for the identification of novel inhibitors against <i>Mycobacterium tuberculosis</i> 3-dehydroquinase dehydratase	1	S	Journal of Molecular Graphics & Modelling	PETERSEN, G. O.; SAXENA, S.; RENUKA, J.; SONI, V.; YOGESHWARI, P.; SANTOS, D. S.; BIZARRO, C. V.; SRIRAM, D.	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; Birla Institute of Technology & Science	BR; IN
2015	Synthesis and Evaluation of Thiazolyl-1H-benzo [d] imidazole Inhibitors of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Inosine Monophosphate Dehydrogenase	1	S	Journal of the Brazilian Chemical Society	PISSINATE, K.; ROSTIROLLA, D. C.; PINHEIRO, L. M.; SURYADEVARA, P.; YOGESHWARI, P.; SRIRAM, D.; BASSO, L. A.; MACHADO, P.; SANTOS, D. S.	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; Birla Institute of Technology & Science	BR; IN
2015	Antimycobacterial and cytotoxicity activity of microcystins	1	PN	Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases	RAMOS, D. F.; MATTHIENSEN, A.; COLVARA, W.; DE VOTTO, A. P. S.; TRINDADE, G. S.; DA SILVA, P. E. A.; YUNES, J. S.	Universidade Federal do Rio Grande; Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária	BR
2015	Synthesis and antibacterial activity of alkylated diamines and amphiphilic amides of quinic acid derivatives	1	S	Chemical Biology and Drug Design	REZENDE, C. O., JR.; OLIVEIRA, L. A.; OLIVEIRA, B. A.; ALMEIDA, C. G.; FERREIRA, B. S.; LE HYARIC, M.; CARVALHO, G. S. L.; LOURENÇO, M. C. S.; BATISTA, M.; MARCHINI, F. K.; SILVA, V. L.; DINIZ, C. G.; ALMEIDA, M. V.	Universidade Federal de Juiz de Fora; Fundação Oswaldo Cruz	BR
2015	Piperazine derivatives: Synthesis, inhibition of the <i>Mycobacterium tuberculosis</i> enoyl-acyl carrier protein reductase and SAR studies	1	S	European Journal of Medicinal Chemistry	ROTTA, M.; PISSINATE, K.; VILLELA, A. D.; BACK, D. F.; TIMMERS, L. F. S. M.; BACHEGA, J. F. R.; DE SOUZA, O. N.; SANTOS, D. S.; BASSO, L. A.; MACHADO, P.	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; Universidade Federal de Santa Maria	BR
2015	A new benzoic acid derivative from <i>Piper diospyrifolium</i> and its anti- <i>Mycobacterium tuberculosis</i> activity	1	PN	Phytochemistry Letters	SCODRO, R. B. D. L.; ESPELHO, S. C.; PIRES, C. T. A.; GARCIA, V. A. D.; CARDOZO, L.; CORTEZ, L. E. R.; PILAU, E. J.; FERRACIOLI, K. R. C.; SIQUEIRA, V. L. D.; CARDOSO, R. F.; CORTEZ, D. A. G.	Universidade Estadual de Maringá; Centro Universitário de Maringá	BR
2015	Chemical study of <i>Hortia superba</i> (Rutaceae) and investigation of the antimycobacterial activity of crude extracts and constituents isolated from <i>Hortia</i> species	1	PN	Química Nova	SEVERINO, V. G. P.; MONTEIRO, A. F.; DA SILVA, M. F. D. F.; LUCARINI, R.; MARTINS, C. H. G.	Universidade Federal de Goiás; Universidade Federal de São Carlos; Universidade de França	BR

2015	Antimycobacterial and anti-inflammatory activities of substituted chalcones focusing on an anti-tuberculosis dual treatment approach	1	S	Molecules	VENTURA, T. L. B.; CALIXTO, S. D.; DE AZEVEDO ABRAHIM-VIEIRA, B.; DE SOUZA, A. M. T.; MELLO, M. V. P.; RODRIGUES, C. R.; DE MARIZ E MIRANDA, L. S.; DE SOUZA, R. O. M. A.; LEAL, I. C. R.; LASUNSKAIA, E. B.; MUZITANO, M. F.	Universidade Estadual do Norte Fluminense; Universidade Federal do Rio de Janeiro; Universidade Federal Fluminense	BR
2015	Nitric Oxide Production Inhibition and Anti-Mycobacterial Activity of Extracts and Halogenated Sesquiterpenes from the Brazilian Red Alga <i>Laurencia Dendroidea</i> J. Agardh	1	PN	Pharmacognosy Magazine	VENTURA, T. L. B.; MACHADO, F. L. D.; DE ARAÚJO, M. H.; GESTINARI, L. M. D.; KAISER, C. R.; ESTEVES, F. A.; LASUNSKAIA, E. B.; SOARES, A. R.; MUZITANO, M. F.	Universidade Estadual do Norte Fluminense; Universidade Federal do Rio de Janeiro; Universidade de São Paulo; Universidade Federal Fluminense	BR
2015	Coumarine analogues with antimycobacterial and immunomodulatory activity	1	S	Current Bioactive Compounds	VENTURA, T. L. B.; SILVA, D. R. C.; LASUNSKAIA, E. B.; MARIA, E. J.; MUZITANO, M. F.; DE OLIVEIRA, R. R.	Universidade Estadual do Norte Fluminense; Universidade Federal do Rio de Janeiro	BR
2016	Potential of Casiopeínas® Copper Complexes and Antituberculosis Drug Combination against <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	S	Chemotherapy	BARBOSA, A. R.; CALEFFI-FERRACIOLI, K. R.; LEITE, C. Q. F.; GARCÍA-RAMOS, J. C.; TOLEDANO-MAGAÑA, Y.; RUIZ-AZUARA, L.; SIQUEIRA, V. L. D.; PAVAN, F. R.; CARDOSO, R. F.	Universidade Estadual de Maringá; Universidade Estadual Paulista; Universidad Nacional Autónoma de México	BR; MX
2016	Evaluation of chemical composition and antileishmanial and antituberculosis activities of essential oils of <i>Piper</i> species	1	PN	Molecules	BERNUCI, K. Z.; IWANAGA, C. C.; FERNANDEZ-ANDRADE, C. M. M.; LORENZETTI, F. B.; TORRES-SANTOS, E. C.; FAIÕES, V. D. S.; GONÇALVES, J. E.; DO AMARAL, W.; DESCHAMPS, C.; SCODRO, R. B. D. L.; CARDOSO, R. F.; BALDIN, V. P.; CORTEZ, D. A. G.	Universidade Estadual de Maringá; Fundação Oswaldo Cruz; Centro Universitário de Maringá; Universidade Federal do Paraná	BR
2016	Synthesis, antitubercular and leishmanicidal evaluation of resveratrol analogues	1	S	Journal of the Brazilian Chemical Society	COIMBRA, E. S.; SANTOS, J. A.; LIMA, L. L.; MACHADO, P. A.; CAMPOS, D. L.; PAVAN, F. R.; SILVA, A. D.	Universidade Federal de Juiz de Fora; Universidade Estadual Paulista	BR
2016	Ru(II)/clotrimazole/diphenylphosphine/bipyridine complexes: Interaction with DNA, BSA and biological potential against tumor cell lines and <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	S	Journal of Inorganic Biochemistry	COLINA-VEGAS, L.; DUTRA, J. L.; VILLARREAL, W.; NETO, J. H. D.; COMINETTI, M. R.; PAVAN, F. R.; NAVARRO, M.; BATISTA, A. A.	Universidade Federal de São Carlos; Universidade Estadual Paulista; Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia	BR
2016	Synthesis and biological activities of camphor hydrazone and imine derivatives	1	S	Scientia Pharmaceutica	DA SILVA, E. T.; DA SILVA ARAÚJO, A.; MORAES, A. M.; DE SOUZA, L. A.; LOURENÇO, M. C. S.; DE SOUZA, M.	Fundação Oswaldo Cruz; University of Aberdeen; CHEMSOL	BR; UK

					V. N.; WARDELL, J. L.; WARDELL, S. M. S. V.		
2016	In vitro activity of copper(II) complexes, loaded or unloaded into a nanostructured lipid system, against mycobacterium tuberculosis	1	S	International Journal of Molecular Sciences	DA SILVA, P. B.; DE SOUZA, P. C.; CALIXTO, G. M. F.; LOPES, E. O.; FREM, R. C. G.; NETTO, A. V. G.; MAURO, A. E.; PAVAN, F. R.; CHORILLI, M.	Universidade Estadual Paulista	BR
2016	Synthesis, cytotoxic and antitubercular activities of copper(II) complexes with heterocyclic bases and 3-hydroxypicolinic acid	1	S	Inorganica Chimica Acta	DO COUTO ALMEIDA, J.; MARZANO, I. M.; PIVATTO, M.; LOPES, N. P.; DA COSTA FERREIRA, A. M.; PAVAN, F. R.; SILVA, I. C.; PEREIRA-MAIA, E. C.; VON POELHSITZ, G.; GUERRA, W.	Universidade Federal de Uberlândia; Universidade Federal de Minas Gerais; Universidade de São Paulo; Universidade Estadual Paulista	BR
2016	Synthesis and biological evaluation against Mycobacterium tuberculosis and Leishmania amazonensis of a series of diaminated terpenoids	1	S	Biomedicine and Pharmacotherapy	DOS REIS, D. B.; SOUZA, T. C. A.; LOURENÇO, M. C. S.; DE ALMEIDA, M. V.; BARBOSA, A.; EGER, I.; SARAIVA, M. F.	Universidade Federal de Itajubá; Fundação Oswaldo Cruz; Universidade Federal de Juiz de Fora; Universidade Estadual de Ponta Grossa	BR
2016	Synthesis and evaluation of antibacterial and antitumor activities of new galactopyranosylated amino alcohols	1	S	European Journal of Medicinal Chemistry	FERNANDES, F. D.; FERNANDES, T. S.; DA SILVEIRA, L. S.; CANESCHI, W.; LOURENÇO, M. C. S.; DINIZ, C. G.; DE OLIVEIRA, P. F.; MARTINS, S. D. L.; PEREIRA, D. E.; TAVARES, D. C.; LE HYARIC, M.; DE ALMEIDA, M. V.; COURI, M. R. C.	Universidade Federal de Juiz de Fora; Fundação Oswaldo Cruz; Universidade de Franca	BR
2016	Synthesis and biological activity of furoxan derivatives against Mycobacterium tuberculosis	1	S	European Journal of Medicinal Chemistry	FERNANDES, G. F. D.; DE SOUZA, P. C.; MARINO, L. B.; CHEGAEV, K.; GUGLIELMO, S.; LAZZARATO, L.; FRUTTERO, R.; CHUNG, M. C.; PAVAN, F. R.; DOS SANTOS, J. L.	Universidade Estadual Paulista; Università degli Studi di Torino	BR; IT
2016	Effects of the encapsulation of usnic acid into liposomes and interactions with antituberculous agents against multidrug-resistant tuberculosis clinical isolates	1	C	Memorias do Instituto Oswaldo Cruz	FERRAZ-CARVALHO, R. S.; PEREIRA, M. A.; LINHARES, L. A.; LIRA-NOGUEIRA, M. C. B.; CAVALCANTI, I. M. F.; SANTOS-MAGALHÃES, N. S.; MONTENEGRO, L. M. L.	Universidade Federal de Pernambuco; Fundação Oswaldo Cruz	BR
2016	Synthesis and evaluation of copper(II) complexes with isoniazid-derived hydrazones as anticancer and antitubercular agents	1	M	BioMetals	FIRMINO, G. S. S.; DE SOUZA, M. V. N.; PESSOA, C.; LOURENÇO, M. C. S.; RESENDE, J. A. L. C.; LESSA, J. A.	Universidade do Estado do Rio de Janeiro; Fundação Oswaldo Cruz; Universidade Federal do Ceará; Universidade Federal Fluminense;	BR

						Universidade Federal do Mato Grosso	
2016	Self-assembled nanospheres for encapsulation and aerosolization of rifampicin	1	M	RSC Advances	ISHIKAWA, A. A.; VELAZQUEZ SALAZAR, J. J.; SALINAS, M.; GAITANI, C. M.; NURKIEWICZ, T. R.; NEGRETE, G. R.; GARCIA, C. D.	Universidade de São Paulo; University of Texas; West Virginia University; Clemson University	BR; US
2016	Anti-mycobacterium tuberculosis and cytotoxicity activities of ruthenium(II)/Bipyridine/Diphosphine/Pyrimidine-2-thiolate complexes: The role of the non-coordinated n-atom	1	S	Journal of the Brazilian Chemical Society	LIMA, B. A. V.; CORRÊA, R. S.; GRAMINHA, A. E.; KUZNETSOV, A.; ELLENA, J.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; BATISTA, A. A.	Universidade Federal de São Carlos; Universidade Federal de Ouro Preto; Universidade de São Paulo; Universidade Estadual Paulista	BR
2016	Synthesis, in vitro antiproliferative and anti-mycobacterium tuberculosis activities of novel β -carboline derivatives	1	S	Journal of the Brazilian Chemical Society	MOREIRA, F. M. F.; CRODA, J. H. R.; SARRAGIOTTO, M. H.; FOGGIO, M. A.; RUIZ, A. L. T. G.; CARVALHO, J. E.; FORMAGIO, A. S. N.	Universidade Federal de Grande Dourados; Universidade Estadual de Maringá; Universidade Estadual de Campinas	BR
2016	Anti-Mycobacterium tuberculosis Activity of Calophyllum brasiliense Extracts Obtained by Supercritical Fluid Extraction and Conventional Techniques	1	PN	Current Pharmaceutical Biotechnology	PIRES, C. T. A.; SCODRO, R. B. D. L.; BRENZAN, M. A.; CORTEZ, D. A. G.; SIQUEIRA, V. L. D.; CARDOZO, L.; GONCALVES, R. M.; CALEFFI-FERRACIOLI, K. R.; CARDOSO, R. F.	Universidade Estadual de Maringá	BR
2016	2-(Quinolin-4-yloxy)acetamides Are Active against Drug-Susceptible and Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Strains	1	S	ACS Medicinal Chemistry Letters	PISSINATE, K.; VILLELA, A. D.; RODRIGUES-JUNIOR, V. S., JR.; GIACOBBO, B. C.; GRAMS, E. S.; ABBADI, B. L.; TRINDADE, R. V.; ROESLER NERY, L.; BONAN, C. D.; BACK, D. F.; CAMPOS, M. M.; BASSO, L. A.; SANTOS, D. S.; MACHADO, P.	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; Universidade Federal de Santa Maria	BR
2016	Anti-Mycobacterium tuberculosis activity of platinum(II)/N,N-disubstituted-N'-acyl thiourea complexes	1	S	Inorganic Chemistry Communications	PLUTIN, A. M.; ALVAREZ, A.; MOCELO, R.; RAMOS, R.; CASTELLANO, E. E.; DA SILVA, M. M.; COLINA-VEGAS, L.; PAVAN, F. R.; BATISTA, A. A.	Universidad de La Habana; Universidade de São Paulo; Universidade Federal de São Carlos; Universidade Estadual Paulista	BR; CU
2016	Evaluation of antifungal, antimycobacterial and larvicide activity of the Duroia macrophylla and D. saccifera	1	PN	Revista De Epidemiologia E Controle De Infeccao	REIS, A. J.; CARRION, L. L.; RODRIGUES, K.; FENALTI, J. M.; MATA-SANTOS, T.; SCAINI, C. J.; MARTINS, D.; MESQUITA, D. W. D.; MESQUITA, A. S. S.; NUNEZ, C. V.; DA SILVA, P. E. A.; RAMOS, D. F.	Universidade Federal do Rio Grande; Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia	BR
2016	Immune response to antituberculosis drug-loaded gelatin and polyisobutyl-cyanoacrylate nanoparticles in macrophages	1	M	Therapeutic Delivery	SARFRAZ, M.; SHI, W.; GAO, Y.; CLAS, S. D.; ROA, W.; BOU-CHACRA, N.; LÖBENBERG, R.	University of Alberta; University of Tongji Shanghai; Second	BR; CN; CA

						Military Medical University Shanghai; PharmaSolv Consulting; Universidade de São Paulo	
2016	Synthesis and characterization of the antitubercular phenazine lapazine and development of PLGA and PCL nanoparticles for its entrapment	1	S	Materials Science & Engineering. C, Materials for biological applications	SILVEIRA, N.; LONGUINHO, M. M.; LEITÃO, S. G.; SILVA, R. S. F.; LOURENÇO, M. C. S.; DA SILVA, P. E. A.; PINTO, M. C. F. R.; ABRAÇADO, L. G.; FINOTELLI, P. V.	Universidade Federal do Rio de Janeiro; Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro; Fundação Oswaldo Cruz; Universidade Federal do Rio Grande	BR
2016	Anti-inflammatory, antioxidant and anti-Mycobacterium tuberculosis activity of viridiflorol: The major constituent of <i>Allophylus edulis</i> (A. St.-Hil., A. Juss. & Cambess.) Radlk	1	PN	Journal of Ethnopharmacology	TREVIZAN, L. N. F.; NASCIMENTO, K. F. D.; SANTOS, J. A.; KASSUYA, C. A. L.; CARDOSO, C. A. L.; VIEIRA, M. D. C.; MOREIRA, F. M. F.; CRODA, J. H. R.; FORMAGIO, A. S. N.	Universidade Federal de Grande Dourados; Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul	BR
2017	Synthesis, Antitubercular and Anticancer Activities of p-nitrophenylethylenediamine-derived Schiff Bases.	1	S	Medicinal Chemistry	AMIM, R. S.; PESSOA, C.; LOURENÇO, M. C. S.; DE SOUZA, M. V. N.; LESSA, J. A.	Universidade do Estado do Rio de Janeiro; Universidade Federal do Ceará; Fundação Oswaldo Cruz	BR
2017	Anti-mycobacterial evaluation of 7-Chloro-4-aminoquinolines and hologram quantitative structure–activity relationship (HQSAR) modeling of amino–imino tautomers	1	S	Pharmaceuticals	BISPO, M. L. F.; LIMA, C. H. S.; CARDOSO, L. N. F.; CANDEA, A. L. P.; BEZERRA, F. A. F. M.; LOURENÇO, M. C. S.; HENRIQUES, M. G. M. O.; ALENCASTRO, R. B.; KAISER, C. R.; DE SOUZA, M. V. N.; ALBUQUERQUE, M. G.	Universidade Estadual de Londrina; Universidade Federal Fluminense; Universidade Federal do Rio de Janeiro; Fundação Oswaldo Cruz	BR
2017	Bis(diphenylphosphino)amines-containing ruthenium cymene complexes as potential anti-Mycobacterium tuberculosis agents	1	S	Journal of Inorganic Biochemistry	DA SILVA, J. P.; SILVA, I. C.; PAVAN, F. R.; BACK, D. F.; DE ARAUJO, M. P.	Universidade Federal do Paraná; Universidade Estadual Paulista; Universidade Federal de Santa Maria	BR
2017	Biological activities and phytochemical profile of <i>Passiflora mucronata</i> from the Brazilian restinga	1	PN	Brazilian Journal of Pharmacognosy	DE ARAUJO, M. H.; DA SILVA, I. C. V.; DE OLIVEIRA, P. F.; BARRETO, A. R. R.; KONNO, T. U. P.; ESTEVES, F. A.; BARTH, T.; AGUIAR, F. A.; LOPES, N. P.; DERMENJIAN, R. K.; GUIMARÃES, D. O.; LEAL, I. C. R.; LASUNSKAIA, E. B.; MUZITANO, M. F.	Universidade Federal do Rio de Janeiro; Universidade Estadual do Norte Fluminense; Universidade de São Paulo; Merck Research Laboratories	BR; US
2017	Design, synthesis and antitubercular potency of 4-hydroxyquinolin-2(1H)-ones	1	S	European Journal of Medicinal Chemistry	DE MACEDO, M. B.; KIMMEL, R.; URANKAR, D.; GAZVODA, M.; PEIXOTO, A.; COOLS, F.; TORFS, E.	University of Antwerp; Tomas Bata University; University of Ljubljana;	BR; BE; CZ; SI; FR

					VERSCHAEVE, L.; LIMA, E. S.; LYČKA, A.; MILIČEVIĆ, D.; KLÁSEK, A.; COS, P.; KAFKA, S.; KOŠMRLJ, J.; CAPPOEN, D.	Université de Toulouse; Universidade Federal do Amazonas; University of Hradec Králové;	
2017	Anticariogenic and Antimycobacterial Activities of the Essential Oil of <i>Siparuna guianensis</i> Aublet (Siparunaceae)	1	PN	Orbital-the Electronic Journal of Chemistry	DE MELO, D. C.; MIRANDA, M. L. D.; FERREIRA, W. G.; DE ANDRADE, P. M.; ALCOBA, A. E. T.; SILVA, T. D.; CAZAL, C. D.; MARTINS, C. H. G.	Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sul de Minas Gerais; Universidade de Franca; Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sudeste de Minas Gerais	BR
2017	Development of a salt drug with improved solubility: Ethionamide nitrate	1	M	Journal of Molecular Structure	DINIZ, L. F.; CARVALHO, P. S., JR.; DE MELO, C. C.; ELLENA, J.	Universidade de São Paulo	BR
2017	Reducing the Hygroscopicity of the Anti-Tuberculosis Drug (S,S)-Ethambutol Using Multicomponent Crystal Forms	1	M	Crystal Growth and Design	DINIZ, L. F.; CARVALHO, P. S., JR.; DE MELO, C. C.; ELLENA, J.	Universidade de São Paulo	BR
2017	Antitumor and anti-Myco bacterium tuberculosis agents based on cationic ruthenium complexes with amino acids	1	S	Inorganica Chimica Acta	DOS SANTOS, E. R.; CORRÊA, R. S.; POZZI, L. V.; GRAMINHA, A. E.; SELISTRE-DE-ARAUJO, H. S.; PAVAN, F. R.; BATISTA, A. A.	Universidade Federal de São Carlos; Universidade Federal de Ouro Preto; Universidade Estadual Paulista	BR
2017	Design, Synthesis, and Characterization of N-Oxide-Containing Heterocycles with in Vivo Sterilizing Antitubercular Activity	1	S	Journal of Medicinal Chemistry	FERNANDES, G. F. D.; DE SOUZA, P. C.; MORENO-VIGURI, E.; SANTIVANEZ-VELIZ, M.; PAUCAR, R.; PEREZ-SILANES, S.; CHEGAEV, K.; GUGLIELMO, S.; LAZZARATO, L.; FRUTTERO, R.; CHIN, C. M.; DA SILVA, P. B.; CHORILLI, M.; SOLCIA, M. C.; RIBEIRO, C. M.; SILVA, C. S. P.; MARINO, L. B.; BOSQUESI, P. L.; HUNT, D. M.; DE CARVALHO, L. P. S.; COSTA, C. A. D.; CHO, S. H.; WANG, Y. H.; FRANZBLAU, S. G.; PAVAN, F. R.; DOS SANTOS, J. L.	Universidade Estadual Paulista; Universidad de Navarra; University of Illinois; Università degli Studi di Torino; The Francis Crick Institute	BR; ES; IT; UK; US
2017	A Comparative Study of Conventional and Microwave-Assisted Synthesis of Quinoxaline 1,4-di-N-oxide N-acylhydrazones Derivatives Designed as Antitubercular Drug Candidates	1	S	Journal of Heterocyclic Chemistry	FERNANDES, G. F. D.; MORENO-VIGURI, E.; SANTIVANEZ-VELIZ, M.; PAUCAR, R.; CHIN, C. M.; PEREZ-SILANES, S.; DOS SANTOS, J. L.	Universidade Estadual Paulista; Universidad de Navarra	BR; ES
2017	Synthesis, inhibition of mycobacterium tuberculosis enoyl-acyl carrier protein reductase and antimycobacterial activity of novel pentacyanoferrate(II)-isonicotinoylhydrazones	1	S	Journal of the Brazilian Chemical Society	GAZZI, T. P.; ROTTA, M.; VILLELA, A. D.; RODRIGUES-JUNIOR, V. S., JR.; MARTINELLI, L. K. B.; SALES, F. A. M.; SOUSA, E. H. S.; CAMPOS, M. M.;	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; Universidade Federal do Ceará	BR

					BASSO, L. A.; SANTOS, D. S.; MACHADO, P.		
2017	New insights into the SAR and drug combination synergy of 2(quinolin-4-yloxy)acetamides against <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	S	European Journal of Medicinal Chemistry	GIACOBBO, B. C.; PISSINATE, K.; RODRIGUES-JUNIOR, V. S.; VILLELA, A. D.; GRAMS, E. S.; ABBADI, B. L.; SUBTIL, F. T.; SPEROTTO, N. D. M.; TRINDADE, R. V.; BACK, D. F.; CAMPOS, M. M.; BASSO, L. A.; MACHADO, P.; SANTOS, D. S.	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; Universidade Federal de Santa Maria	BR
2017	QSAR-driven design, synthesis and discovery of potent chalcone derivatives with antitubercular activity	1	S	European Journal of Medicinal Chemistry	GOMES, M. N.; BRAGA, R. C.; GRZELAK, E. M.; NEVES, B. J.; MURATOV, E.; MA, R.; KLEIN, L. L.; CHO, S. H.; OLIVEIRA, G. R.; FRANZBLAU, S. G.; ANDRADE, C. H.	Universidade Federal de Goiás; University of Illinois; University of North Carolina; UniEVANGELICA; Odessa National Polytechnic University	BR; US; UA
2017	Anti-inflammatory, antimycobacterial and genotoxic evaluation of <i>Dolichocarpus dentatus</i>	1	PN	Journal of Ethnopharmacology	ISHIKAWA, R. B.; LEITÃO, M. M.; KASSUYA, R. M.; MACORINI, L. F.; MOREIRA, F. M. F.; CARDOSO, C. A. L.; COELHO, R. G.; POTT, A.; GELFUSO, G. M.; CRODA, J. H. R.; OLIVEIRA, R. J.; KASSUYA, C. A. L.	Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; Universidade Federal de Grande Dourados; Universidade de Brasília; Fundação Oswaldo Cruz	BR
2017	Recombinant invasive <i>Lactococcus lactis</i> carrying a DNA vaccine coding the Ag85A antigen increases INF- γ , IL-6, and TNF- α cytokines after intranasal immunization	2		Frontiers in Microbiology	MANCHA-AGRESTI, P.; DE CASTRO, C. P.; DOS SANTOS, J. S. C.; ARAUJO, M. A.; PEREIRA, V. B.; LEBLANC, J. G.; LECLERCQ, S. Y.; AZEVEDO, V.	Universidade Federal de Minas Gerais; Fundação Ezequiel Dias; Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas	BR; AR
2017	Recombinant BCG expressing LTAK63 adjuvant induces superior protection against <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2		Scientific Reports	NASCIMENTO, I. P.; RODRIGUEZ, D.; SANTOS, C. C.; AMARAL, E. P.; ROFATTO, H. K.; JUNQUEIRA-KIPNIS, A. P.; GONÇALVES, E. D. C.; D'IMPÉRIO-LIMA, M. R.; HIRATA, M. H.; SILVA, C. L.; WINTER, N.; GICQUEL, B.; MILLS, K. H. G.; PIZZA, M.; RAPPUOLI, R.; LEITE, L. C. C.	Instituto Butantan; Universidade de São Paulo; Universidade Federal de Goiás; Easytech Soluções em Biotecnologia Ltda; Farmacore Biotecnologia Ltda; Université de Tours; Institut Pasteur; Trinity College Dublin; GlaxoSmithKline Itália	BR; FR; IE; IT
2017	Microparticles prepared with 50–190 kDa chitosan as promising non-toxic carriers for pulmonary delivery of isoniazid	1	M	Carbohydrate Polymers	OLIVEIRA, P. M.; MATOS, B. N.; PEREIRA, P. A. T.; GRATIERI, T.; FACCIOLI, L. H.; CUNHA-FILHO, M. S. S.; GELFUSO, G. M.	Universidade de Brasília; Universidade de São Paulo	BR

2017	Novel copper(II) complexes with hydrazides and heterocyclic bases: Synthesis, structure and biological studies	1	S	Journal of Inorganic Biochemistry	PAIXÃO, D. A.; MARZANO, I. M.; JAIMES, E. H. L.; PIVATTO, M.; CAMPOS, D. L.; PAVAN, F. R.; DEFLON, V. M.; MAIA, P. I. D. S.; DA COSTA FERREIRA, A. M.; UEHARA, I. A.; SILVA, M. J. B.; BOTELHO, F. V.; PEREIRA-MAIA, E. C.; GUILARDI, S.; GUERRA, W.	Universidade Federal de Uberlândia; Universidade Federal de Minas Gerais; Universidade Estadual Paulista; Universidade de São Paulo; Universidade Federal do Triângulo Mineiro	BR
2017	Commiphora leptophloeos Phytochemical and Antimicrobial Characterization	1	PN	Frontiers in Microbiology	PEREIRA, J. J. S.; PEREIRA, A. P. C.; JANDÚ, J. J.; DA PAZ, J. A.; CROVELLA, S.; CORREIA, M. T. S.; SILVA, J. A.	Universidade Federal de Pernambuco	BR
2017	Lactococcus lactis carrying a DNA vaccine coding for the ESAT-6 antigen increases IL-17 cytokine secretion and boosts the BCG vaccine immune response	2		Journal of Applied Microbiology	PEREIRA, V. B.; DA CUNHA, V. P.; PREISSER, T. M.; SOUZA, B. M.; TURK, M. Z.; DE CASTRO, C. P.; AZEVEDO, M. S. P.; MIYOSHI, A.	Universidade Federal de Minas Gerais	BR
2017	Synthesis and Evaluation of Anti-Tuberculosis and Anti-Cancer Activities of Hydrazones and N-Acylhydrazones by Using Sonochemistry, A New General Procedure	1	S	Letters in Drug Design & Discovery	PINTO, L. S. D.; DE SOUZA, M. V. N.; KAISER, C. R.	Universidade Federal do Rio de Janeiro; Fundação Oswaldo Cruz	BR
2017	Palladium(II)/N,N-disubstituted-N'-acylthioureas complexes as anti-Mycobacterium tuberculosis and anti-Trypanosoma cruzi agents	1	S	Polyhedron	PLUTÍN, A. M.; ALVAREZ, A.; COCELO, R.; RAMOS, R.; CASTELLANO, E. E.; DA SILVA, M. M.; VILLARREAL, W.; PAVAN, F. R.; MEIRA, C. S.; FILHO, J. S. R.; MOREIRA, D. R. M.; SOARES, M. B. P.; BATISTA, A. A.	Universidad de La Habana; Universidade de São Paulo; Universidade Federal de São Carlos; Universidade Estadual Paulista; Fundação Oswaldo Cruz	BR; CU
2017	Antibacterial and Antitubercular Activities of Cinnamylideneacetophenones	1	S	Molecules	POLAQUINI, C. R.; TORREZAN, G. S.; SANTOS, V. R.; NAZARE, A. C.; CAMPOS, D. L.; ALMEIDA, L. A.; SILVA, I. C.; FERREIRA, H.; PAVAN, F. R.; DUQUE, C.; REGASINI, L. O.	Universidade Estadual Paulista	BR
2017	Synthesis and characterization of acetylated amylose and development of inclusion complexes with rifampicin	1	M	Carbohydrate Polymers	RIBEIRO, A. C.; ROCHA, A.; SOARES, R. M. D.; FONSECA, L. P.; DA SILVEIRA, N. P.	Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Universidade de Lisboa	BR; PT
2017	Advax4 delta inulin combination adjuvant together with ECMX, a fusion construct of four protective mTB antigens, induces a potent Th1 immune response and protects mice against Mycobacterium tuberculosis infection	2		Human Vaccines and Immunotherapeutics	SANTOS, B. P. O.; TRENTINI, M. M.; MACHADO, R. B.; CELES, M. R. N.; KIPNIS, A.; PETROVSKY, N.; JUNQUEIRA-KIPNIS, A. P.	Universidade Federal de Goiás; Flinders University; Vaxine Pty Ltd	BR; AU
2017	Nanostructured lipid carriers for incorporation of copper(II) complexes to be used against Mycobacterium tuberculosis	1	S	Drug Design, Development and Therapy	SATO, M. R.; OSHIRO JUNIOR, J. A.; MACHADO, R. T. A.; DE SOUZA, P. C.; CAMPOS, D. L.; PAVAN, F. R.; DA SILVA, P. B.; CHORILLI, M.	Universidade Estadual Paulista	BR

2017	Synthesis and SAR evaluation of novel thioridazine derivatives active against drug-resistant tuberculosis	1	S	European Journal of Medicinal Chemistry	SCALACCI, N.; BROWN, A. K.; PAVAN, F. R.; RIBEIRO, C. M.; MANETTI, F.; BHAKTA, S.; MAITRA, A.; SMITH, D. L.; PETRICCI, E.; CASTAGNOLO, D.	King's College London; Northumbria University Newcastle; Durham University; Universidade Estadual Paulista; Università di Siena; University of London	BR; UK; IT
2017	Antitubercular Activity Increase in Labdane Diterpenes from <i>Copaifera</i> Oleoresin through Structural Modification	1	PN	Journal of the Brazilian Chemical Society	SILVA, A. N.; SOARES, A. C. F.; CABRAL, M. M. W.; DE ANDRADE, A. P.; DA SILVA, M. B. M.; MARTINS, C. H. G.; VENEZIANI, R. C. S.; AMBROSIO, S.; BASTOS, J. K.; HELENO, V. C. G.	Universidade de Franca; Universidade de São Paulo	BR
2017	Study of Anti-Tuberculosis Activity Behaviour of Natural Kaurane and Trachylobane Diterpenes Compared with Structural Properties Obtained by Theoretical Calculations	1	PN	Natural Product Communications	SOARES, A. C. F.; CABRAL, M. M. W.; MARTINS, C. H. G.; FERREIRA, A. E.; BERGAMO, P. A. S.; OMOSSA, L. K.; MIDIWO, J. O.; PARREIRA, R. L. T.; HELENO, V. C. G.	Universidade de Franca; University of Nairobi	BR; KE
2017	Novel Aryl Substituted Pyrazoles as Small Molecule Inhibitors of Cytochrome P450 CYP121A1: Synthesis and Antimycobacterial Evaluation	1	S	Journal of Medicinal Chemistry	TABAN, I. M.; ELSHIHAWY, H. E. A. E.; TORUN, B.; ZUCCHINI, B.; WILLIAMSON, C. J.; ALTUWAIIRIGI, D.; NGU, A. S. T.; MCLEAN, K. J.; LEVY, C. W.; SOOD, S.; MARINO, L. B.; MUNRO, A. W.; DE CARVALHO, L. P. S.; SIMONS, C.	Cardiff University; Suez Canal University; Ankara University; Università Degli Studi de Perugia; University of Manchester; Universidade Estadual Paulista; The Francis Crick Institute	BR; UK; EG; IT; TR
2017	Identification of specific antibodies against the Ag85C-MPT51-HspX fusion protein (CMX) for serological screening of tuberculosis in endemic area	3		Expert Review of Clinical Immunology	ZAGMIGNAN, A.; DA COSTA, A. C.; VIANA, J. L.; NETO, L. G. L.; MONTEIRO, C. D.; NETO, A. G. G.; JUNQUEIRA-KIPNIS, A. P.; DE SOUSA, E. M.	Centro Universitário do Maranhão; Universidade Federal de Goiás	BR
2018	Silver(I) and zinc(II) complexes with symmetrical cinnamaldehyde Schiff base derivative: Spectroscopic, powder diffraction characterization, and antimycobacterial studies	1	S	Polyhedron	AMARAL, T. C.; MIGUEL, F. B.; COURI, M. R. C.; CORBI, P. P.; CARVALHO, M. A.; CAMPOS, D. L.; PAVAN, F. R.; CUIN, A.	Universidade Estadual Paulista; Universidade Federal de Juiz de Fora; Universidade Estadual de Campinas	BR
2018	Anti-Mycobacterium tuberculosis activity of essential oil and 6,7-dehydroroyleanone isolated from leaves of <i>Tetradenia riparia</i> (Hochst.) Codd (Lamiaceae)	1	PN	Phytomedicine	BALDIN, V. P.; SCODRO, R. B. D. L.; LOPES-ORTIZ, M. A.; DE ALMEIDA, A. L.; GAZIM, Z. C.; FERRARRESE, L.; FAIÕES, V. D. S.; TORRES-SANTOS, E. C.; PIRES, C. T. A.; CALEFFI-FERRACIOLI, K. R.; SIQUEIRA, V. L. D.; CORTEZ, D. A. G.; CARDOSO, R. F.	Universidade Estadual de Maringá; Universidade Paranaense; Fundação Oswaldo Cruz	BR

2018	New hydrazides derivatives of isoniazid against Mycobacterium tuberculosis: Higher potency and lower hepatocytotoxicity	1	S	European Journal of Medicinal Chemistry	CASTELO-BRANCO, F. S.; DE LIMA, E. C.; DOMINGOS, J. L. D. O.; PINTO, A. C.; LOURENÇO, M. C. S.; GOMES, K. M.; COSTA-LIMA, M. M.; ARAUJO-LIMA, C. F.; AIUB, C. A. F.; FELZENSZWALB, I.; COSTA, T. E. M. M.; PENIDO, C.; HENRIQUES, M. G. M. O.; BOECHAT, N.	Fundacao Oswaldo Cruz; Universidade Federal do Rio de Janeiro; Universidade do Estado do Rio de Janeiro	BR
2018	A Silver Complex with Cycloserine: Synthesis, Spectroscopic Characterization, Crystal Structure and In Vitro Biological Studies	1	M	ChemistrySelect	CIOL, M. R.; MANZANO, C. M.; CUIN, A.; PAVAN, F. R.; RIBEIRO, C. M.; RUIZ, A. L. T. G.; DE OLIVEIRA, E. C. S.; LUSTRI, W. R.; FREGONEZI, N. F.; NOGUEIRA, F. A. R.; CORBI, P. P.	Universidade Estadual de Campinas; Universidade Federal de Juiz de Fora; Universidade Estadual Paulista; Universidade de Araraquara	BR
2018	Anti-Mycobacterium tuberculosis activity of naphthoimidazoles combined with isoniazid and rifampicin	1	C	Tuberculosis	CORRÊA BARROS, L. P.; DEL RIO, K. P.; CARVALHO, T. S. C.; PINTO, M. C. F. R.; DE MOURA, K. C. G.; HALICKI, P. C. B.; RAMOS, D. F.; DA SILVA, P. E. A.	Universidade Federal do Rio Grande; Universidade Federal do Rio de Janeiro	BR
2018	A Nanostructures Lipid System to Improve the Oral Bioavailability of Ruthenium(II) Complexes for the Treatment of Infections Caused by Mycobacterium tuberculosis	1	S	Frontiers in Microbiology	DA SILVA, P. B.; DE FREITAS, E. S.; SOLCIA, M. C.; DE SOUZA, P. C.; DA SILVA, M. M.; BATISTA, A. A.; EISMANN, C. E.; ROLISOLA, AMCM; MENEGARIO, A. A.; CARDOSO, R. F.; CHORILLI, M.; PAVAN, F. R.	Universidade Estadual Paulista; Universidade Federal de São Carlos; Universidade Estadual de Maringá	BR
2018	Dual-protected amino acid derivatives as new antitubercular agents	1	S	Chemical Biology & Drug Design	DE CASTRO, P. P.; CAMPOS, D. L.; PAVAN, F. R.; AMARANTE, G. W.	Universidade Estadual Paulista; Universidade Federal de Juiz de Fora	BR
2018	Three new platinum complexes containing fluoroquinolones and DMSO: Cytotoxicity and evaluation against drug-resistant tuberculosis	1	S	Journal of Inorganic Biochemistry	DE OLIVEIRA, L. P.; CARNEIRO, Z. A.; RIBEIRO, C. M.; LIMA, M. F.; PAIXÃO, D. A.; PIVATTO, M.; DE SOUZA, M. V. N.; TEIXEIRA, L. R.; LOPES, C. D.; DE ALBUQUERQUE, S.; PAVAN, F. R.; GUERRA, W.	Universidade Federal de Uberlândia; Universidade de São Paulo; Universidade Estadual Paulista; Fundação Oswaldo Cruz; Universidade Federal de Minas Gerais	BR
2018	Modulating the water solubility and thermal stability of the anti-tuberculosis drug Isoniazid via multicomponent crystal formation	1	M	Journal of Molecular Structure	DINIZ, L. F.; SOUZA, M. S.; CARVALHO, P. S., JR.; CORREA, C. C.; ELLENA, J.	Universidade de São Paulo; Universidade Federal de Juiz de Fora	BR
2018	Novel Isoniazid cocrystals with aromatic carboxylic acids: Crystal engineering, spectroscopy and thermochemical investigations	1	S	Journal of Molecular Structure	DINIZ, L. F.; SOUZA, M. S.; CARVALHO, P. S., JR.; DA SILVA, C. C. P.; D'VRIES, R. F.; ELLENA, J.	Universidade de São Paulo; Universidad Santiago de Cali	BR; CO

2018	Antioxidant, anti-inflammatory, antiproliferative and antimycobacterial activities of the essential oil of <i>Psidium guineense</i> Sw. and <i>spathulenol</i>	1	PN	Journal of Ethnopharmacology	NASCIMENTO, K. F. D.; MOREIRA, F. M. F.; SANTOS, J. A.; KASSUYA, C. A. L.; CRODA, J. H. R.; CARDOSO, C. A. L.; VIEIRA, M. D. C.; RUIZ, A. L. T. G.; FOGGIO, M. A.; DE CARVALHO, J. E.; FORMAGIO, A. S. N.	Universidade Federal de Grande Dourados; Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul; Universidade Estadual de Campinas	BR
2018	Design, synthesis and evaluation against <i>Mycobacterium tuberculosis</i> of azole piperazine derivatives as dicyclotyrosine (cYY) mimics	1	S	Bioorganic and Medicinal Chemistry	EL-WAHAB, H. A. A. A.; ACCIETTO, M.; MARINO, L. B.; MCLEAN, K. J.; LEVY, C. W.; ABDEL-RAHMAN, H. M.; EL-GENDY, M. A.; MUNRO, A. W.; ABORAIA, A. S.; SIMONS, C.	Cardiff University; Assiut University; University of Modena and Reggio Emilia; Universidade Estadual Paulista; University of Manchester	BR; UK; EG; IT
2018	Synthetic aspects and first-time assessment of 2-amino-1,3-selenazoles against <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	S	Letters in Drug Design and Discovery	FACCHINETTI, V.; DE SOUZA, M. V. N.; NERY, A. C. S.; CALIXTO, S. L.; GRANATO, J. T.; COIMBRA, E. S.; LOURENÇO, M. C. S.; GOMES, C. R. B.; VASCONCELOS, T. R. A.	Universidade Federal Fluminense; Fundação Oswaldo Cruz; Universidade Federal de Juiz de Fora	BR
2018	Naphthoquinone derivatives as scaffold to develop new drugs for tuberculosis treatment	1	S	Frontiers in Microbiology	HALICKI, P. C. B.; FERREIRA, L. A.; DE MOURA, K. C. G.; CARNEIRO, P. F.; DEL RIO, K. P.; CARVALHO, T. S. C.; PINTO, M. C. F. R.; DA SILVA, P. E. A.; RAMOS, D. F.	Universidade Federal do Rio Grande; Universidade Federal do Rio de Janeiro	BR
2018	Alternative Pharmaceutical Formulation for Oral Administration of Rifampicin	1	M	Assay and Drug Development Technologies	HALICKI, P. C. B.; HÄDRICH, G.; BOSCHERO, R.; FERREIRA, L. A.; VON GROLL, A.; DA SILVA, P. E. A.; DORA, C. L.; RAMOS, D. F.	Universidade Federal do Rio Grande	BR
2018	In vitro combinatory activity of piperine and anti-tuberculosis drugs in <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	C	Tuberculosis	HEGETO, L. A.; CALEFFI-FERRACIOLI, K. R.; NAKAMURA-VASCONCELOS, S. S.; DE ALMEIDA, A. L.; BALDIN, V. P.; NAKAMURA, C. V.; SIQUEIRA, V. L. D.; SCODRO, R. B. D. L.; CARDOSO, R. F.	Universidade Estadual de Maringá	BR
2018	In vitro antimicrobial and antimycobacterial activity and HPLC–DAD screening of phenolics from <i>Chenopodium ambrosioides</i> L	1	PN	Brazilian Journal of Microbiology	JESUS, R. S.; PIANA, M.; FREITAS, R. B.; BRUM, T. F.; ALVES, C. F. S.; BELKE, B. V.; MOSSMANN, N. J.; CRUZ, R. C.; SANTOS, R. C. V.; DALMOLIN, T. V.; BIANCHINI, B. V.; CAMPOS, M. M. A.; BAUERMAN, L. D. F.	Universidade Federal de Santa Maria; Centro Universitário Franciscano	BR
2018	Synthesis and mechanistic investigation of iron(II) complexes of isoniazid and derivatives as a redox-mediated activation strategy for anti-tuberculosis therapy	1	S	Journal of Inorganic Biochemistry	LABORDE, J.; DERAIVE, C.; VIEIRA, F. G. D.; SOUMIA-SAQUET, A.; RECHIGNAT, L.; VILLELA, A. D.; ABBADI, B. L.; MACCHI, F. S.; PISSINATE, K.; BIZARRO, C. V.; MACHADO, P.; BASSO, L. A.	Université de Toulouse; Universidade Federal do Ceará; Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul	BR; FR

					PRATVIEL, G.; DE FRANÇA LOPES, L. G.; SOUSA, E. H. S.; BERNARDES-GENISSON, V.		
2018	Synthesis and antibacterial activity of new lactone 1,4-dihydroquinoline derivatives	1	S	Medicinal Chemistry Research	LAURENTIZ, R. S.; GOMES, W. P.; PISSURNO, A. P. R.; SANTOS, F. A.; SANTOS, V. C. O.; MARTINS, C. H. G.	Universidade Estadual Paulista; Universidade de Franca	BR
2018	1H-Benzo[d]imidazoles and 3,4-dihydroquinazolin-4-ones: Design, synthesis and antitubercular activity	1	S	European Journal of Medicinal Chemistry	MACCHI, F. S.; PISSINATE, K.; VILLELA, A. D.; ABBADI, B. L.; RODRIGUES-JUNIOR, V. S.; NABINGER, D. D.; ALTENHOFEN, S.; SPEROTTO, N. D. M.; DA SILVA DADDA, A.; SUBTIL, F. T.; DE FREITAS, T. F.; ERHART RAUBER, A. P.; BORSOI, A. F.; BONAN, C. D.; BIZARRO, C. V.; BASSO, L. A.; SANTOS, D. S.; MACHADO, P.	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul	BR
2018	Synthesis, antibacterial and antitubercular evaluation of cardanol and glycerol-based β -amino alcohol derivatives	1	S	Journal of the Brazilian Chemical Society	MANDA, B. R.; PRASAD, A. N.; THATIKONDA, N. R.; LACERDA, V., JR.; BARBOSA, L. R.; SANTOS, H.; ROMÃO, W.; PAVAN, F. R.; RIBEIRO, C. M.; DOS SANTOS, E. A.; MARQUES, M. R.; DE LIMA, D. P.; MICHELETTI, A. C.; BEATRIZ, A.	Universidade Federal do Mato Grosso do Sul; Universidade Federal do Espírito Santo; Universidade Estadual Paulista	BR
2018	Naturally occurring Diels-Alder-type adducts from <i>Morus nigra</i> as potent inhibitors of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> protein tyrosine phosphatase B	1	PN	European Journal of Medicinal Chemistry	MASCARELLO, A.; ORBEM MENEGATTI, A. C.; CALCATERRA, A.; MARTINS, P. G. A.; CHIARADIA-DELATORRE, L. D.; D'ACQUARICA, I.; FERRARI, F.; PAU, V.; SANNA, A.; DE LOGU, A.; BOTTA, M.; BOTTA, B.; TEREZZI, H.; MORI, M.	Universidade Federal de Santa Catarina; Università di Roma La Sapienza; Università di Cagliari; Università di Siena; Istituto Italiano di Tecnologia	BR; IT
2018	Unprecedented in vitro antitubercular activity of manganese(II) complexes containing 1,10-phenanthroline and dicarboxylate ligands: Increased activity, superior selectivity, and lower toxicity in comparison to their copper(II) analogs	1	S	Frontiers in Microbiology	MCCARRON, P.; MCCANN, M.; DEVEREUX, M.; KAVANAGH, K.; SKERRY, C.; KARAKOUSIS, P. C.; AOR, A. C.; MELLO, T. P.; SANTOS, A. L. S.; CAMPOS, D. L.; PAVAN, F. R.	Maynooth University; Focas Research Institute; Johns Hopkins University School of Medicine; Universidade Federal do Rio de Janeiro; Universidade Estadual Paulista	BR; IE; US
2018	Transgenic <i>Nicotiana tabacum</i> seeds expressing the <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Alanine- and Proline-rich antigen	2		AMB Express	MÓDOLO, D. G.; HORN, C. S.; SOARES, J. S. M.; YUNES, J. A.; LIMA, L. M.; DE SOUSA, S. M.; MENOSSI, M.	Universidade Estadual de Campinas; Instituto Butantan; Fundação Oswaldo Cruz; Centro Infantil De Investigações Hematológicas Dr. Domingos Ademar	BR

						Boldrini; Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária	
2018	Antimicrobial activity of essential oils from <i>Lippia alba</i> , <i>Lippia sidoides</i> , <i>Cymbopogon citrates</i> , <i>Plectranthus amboinicus</i> , and <i>Cinnamomum zeylanicum</i> against <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	PN	Ciencia Rural	MOTA, A. P. P.; DANTAS, J. C. P.; FROTA, C. C.	Universidade Federal do Ceará	BR
2018	Pre-clinical evaluation of quinoxaline-derived chalcones in tuberculosis	1	S	PLoS ONE	MURADÁS, T. C.; ABBADI, B. L.; VILLELA, A. D.; MACCHI, F. S.; BERGO, P. F.; DE FREITAS, T. F.; SPEROTTO, N. D. M.; TIMMERS, L. F. S. M.; DE SOUZA, O. N.; PICADA, J. N.; FACHINI, J.; DA SILVA, J. B.; DE ALBUQUERQUE, N. C. P.; HABENSCHUS, M. D.; CARRÃO, D. B.; ROCHA, B. A.; JUNIOR, F. B.; DE OLIVEIRA, A. R. M.; MASCARELLO, A.; NEUENFELDF, P.; NUNES, R. J.; MORBIDONI, H. R.; CAMPOS, M. M.; BASSO, L. A.; RODRIGUES-JUNIOR, V. S.	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; Universidade Luterana do Brasil; Universidade de São Paulo; Universidade Federal de Santa Catarina; Universidad Nacional de Rosario	BR; AR
2018	Sulfonamide-containing copper(II) metallonucleases: Correlations with in vitro antimycobacterial and antiproliferative activities	1	S	Journal of Inorganic Biochemistry	NAKAHATA, D. H.; DE PAIVA, R. E. F.; LUSTRI, W. R.; RIBEIRO, C. M.; PAVAN, F. R.; DA SILVA, G. G.; RUIZ, A. L. T. G.; DE CARVALHO, J. E.; CORBI, P. P.	Universidade Estadual de Campinas; Universidade de Araraquara; Universidade Estadual Paulista	BR
2018	Specific T cell induction using iron oxide based nanoparticles as subunit vaccine adjuvant	2		Human Vaccines and Immunotherapeutics	NETO, L. M. M.; ZUFELATO, N.; DE SOUSA-JÚNIOR, A. A.; TRENTINI, M. M.; DA COSTA, A. C.; BAKUZIS, A. F.; KIPNIS, A.; JUNQUEIRA-KIPNIS, A. P.	Universidade Federal de Goiás	BR
2018	Structure/activity of PtII/N,N-Disubstituted-N'-acylthiourea complexes: Anti-tumor and antimycobacterium tuberculosis activities	1	S	Journal of the Brazilian Chemical Society	PLUTÍN, A. M.; ALVAREZ, A.; MOCELO, R.; RAMOS, R.; SÁNCHEZ, O. C.; CASTELLANO, E. E.; DA SILVA, M. M.; VILLARREAL, W.; COLINA-VEGAS, L.; PAVAN, F. R.; BATISTA, A. A.	Universidad de La Habana; Universidade de São Paulo; Universidade Federal de São Carlos; Universidade Estadual Paulista	BR; CU
2018	Schiff base of isoniazid and ketoprofen: Synthesis, x-ray crystallographic, spectroscopic, antioxidant, and computational studies	1	S	Turkish Journal of Chemistry	REHMAN, N.; KHALID, M.; BHATTI, M. H.; YUNUS, U.; BRAGA, A. A. C.; AHMED, F.; MASHHADI, S. M. A.; TAHIR, M. N.	Allama Iqbal Open University; Universidade de São Paulo; Khwaja Fareed University of Engineering & Information Technology; Government College University Faisalabad; University of Sargodha	BR; PK

2018	New heterobimetallic ferrocenyl derivatives: Evaluation of their potential as prospective agents against trypanosomatid parasites and Mycobacterium tuberculosis	1	S	Journal of Inorganic Biochemistry	RIVAS, F.; MEDEIROS, A.; ARCE, E. R.; COMINI, M.; RIBEIRO, C. M.; PAVAN, F. R.; GAMBINO, D.	Universidad de la República; Institut Pasteur Montevideo; Universidade Estadual Paulista	BR; UY
2018	Combinatory activity of linezolid and levofloxacin with antituberculosis drugs in Mycobacterium tuberculosis	1	C	Tuberculosis	SANTOS, N. C. D. S.; SCODRO, R. B. D. L.; DE ALMEIDA, A. L.; BALDIN, V. P.; NAKAMURA-VASCONCELOS, S. S.; SIQUEIRA, V. L. D.; CALEFFI-FERRACIOLI, K. R.; CAMPANERUT-SÁ, P. A. Z.; CARDOSO, R. F.	Universidade Estadual de Maringá	BR
2018	Synthetic thiosemicarbazones as a new class of Mycobacterium tuberculosis protein tyrosine phosphatase A inhibitors	1	S	Bioorganic and Medicinal Chemistry	SENS, L.; DE SOUZA, A. C. A.; PACHECO, L. A.; MENEGATTI, A. C. O.; MORI, M.; MASCARELLO, A.; NUNES, R. J.; TERENCE, H.	Universidade Federal de Santa Catarina; Università di Siena	BR; IT
2018	Metabolites from endophytic Aspergillus fumigatus and their in vitro effect against the causal agent of tuberculosis	1	PN	Acta Amazonica	SILVA, E. M. S.; DA SILVA, I. R.; OGUSKU, M. M.; CARVALHO, C. M.; MAKI, C. S.; PROCOPIO, R. E. D.	Universidade Federal do Amazonas; Centro de Biotecnologia da Amazônia; Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia; Universidade do Estado do Amazonas	BR

*Legenda da Classificação por área: (1) Fármaco; (2) Vacinas; (3) Diagnóstico

**Legenda da subcategoria artigos na área de fármacos: (PN) Produtos Naturais; (S) Síntese Novo Fármaco; (C) Nova combinação de fármacos existentes; (M) Melhoramento fármacos existentes; (P) Processo

APÊNDICE B – NÚMERO DE ARTIGOS POR INSTITUIÇÃO NA ÁREA DE FÁRMACOS

Instituição	No de Artigos	Instituição	No. de Artigos
Universidade Estadual Paulista	73	Centro Universitário Franciscano	1
Universidade de São Paulo	47	Clemson University	1
Fundação Oswaldo Cruz	42	Durham University	1
Universidade Federal do Rio de Janeiro	33	Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – Suprema	1
Universidade Federal de Juiz de Fora	22	Faculdades Integradas Pitágoras	1
Universidade Federal de Santa Catarina	15	Faculté des Sciences	1
Universidade Federal de São Carlos	15	Farmabrazilis	1
Universidade Federal do Rio Grande	15	Focas Research Institute	1
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul	13	Fundação CAPES	1
Universidade Estadual de Maringá	13	Government College University Faisalabad	1
Universidade Estadual de Campinas	12	Indian Institute of Technology Roorkee	1
Universidade Federal de Minas Gerais	12	Indo Soviet Friendship College of Pharmacy	1
Universidade de Franca	9	INRA UR1282 Infectiologie Animale et Santé Publique	1
Universidad de La República	8	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale	1

Universidade Federal de Santa Maria	8	Institut Pasteur Montevideo	1
Universidade Federal de Uberlândia	8	Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro	1
Universidade Federal do Ceará	8	Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sudeste de Minas Gerais	1
Universidade Federal Fluminense	8	Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sul de Minas Gerais	1
Universidade Federal do Paraná	7	Instituto Lauro de Souza Lima	1
University of Illinois	7	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia	1
Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária	6	Instituto Tecnológico e Nuclear	1
Universidade Federal do Rio Grande do Sul	6	Johns Hopkins University School of Medicine	1
Universidade Estadual do Norte Fluminense	5	Khwaja Fareed University of Engineering & Information Technology	1
Universidade Federal de Alfenas	5	King Fahd University of Petroleum & Minerals	1
Universidade Federal de Grande Dourados	5	King's College London	1
Università di Siena	5	Laboratorio de Referencia Regional en Salud Pública	1
Universidad Nacional de La Plata	4	Laureate Institute of Pharmacy	1
Universidade Federal de Alagoas	4	Maynooth University	1
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul	4	Merck Research Laboratories	1

Universidade Federal do Triângulo Mineiro	4	Northumbria University Newcastle	1
University of Manchester	4	PharmaSolv Consulting	1
CHEMSOL	3	Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro	1
Instituto Butantan	3	Rajendra Institute of Technology and Sciences	1
Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia	3	Second Military Medical University Shanghai	1
The Francis Crick Institute	3	Suez Canal University	1
Universidad de La Habana	3	Temple University	1
Universidade de Brasília	3	Tomas Bata University	1
Universidade do Estado do Rio de Janeiro	3	UniEVANGELICA	1
Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul	3	Universidad de Concepción	1
Universidade Federal de Itajubá	3	Universidad Nacional Autónoma de México	1
Universidade Federal de Lavras	3	Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo	1
Universidade Federal de Pernambuco	3	Universidad Peruana Cayetano Heredia	1
Universidade Federal de São Paulo	3	Universidad Santiago de Cali	1
Universidade Federal do Amazonas	3	Universidade Católica de Pernambuco	1
Université de Toulouse	3	Universidade Católica Dom Bosco	1
Birla Institute of Technology & Science	2	Universidade da Coruña	1

Cardiff University	2	Universidade Estadual de Campinas	1
Centro Universitário de Maringá	2	Universidade Federal da Bahia	1
Instituto Adolfo Lutz	2	Universidade Federal de Mato Grosso	1
Istituto Italiano di Tecnologia	2	Universidade Federal de Minas	1
Microcare Laboratory	2	Universidade Federal do Espírito Santo	1
National Research Center	2	Universidade Federal do Mato Grosso do Sul	1
Odessa National Polytechnic University	2	Universidade Federal do Rio Janeiro	1
Universidad de Navarra	2	Universidade Federal Rural de Pernambuco	1
Universidad Nacional de Rosario	2	Universidade Franciscana	1
Universidade de Araraquara	2	Universidade Luterana do Brasil	1
Universidade de Aveiro	2	Universidade Paranaense	1
Universidade de Lisboa	2	Universidade Paulista	1
Universidade Estadual de Londrina	2	Università Degli Studi de Perugia	1
Universidade Estadual de Ponta Grossa	2	Università degli Studi dell'Insubria	1
Universidade Federal de Goiás	2	Università di Cagliari	1
Universidade Federal de Ouro Preto	2	Université de Lorraine	1
Universidade Federal de Pelotas	2	Université de Poitiers	1
Universidade Federal de São João Del Rei	2	Université Reims-Champagne Ardenne	1
Universidade Federal de Viçosa	2	University of Alberta	1

Universidade Federal do Mato Grosso	2	University of Antwerp	1
Universidade Federal do Rio Grande do Norte	2	University of Athens	1
Universidade Lisboa	2	University of East Anglia	1
Università degli Studi di Torino	2	University of Kentucky	1
Università di Roma La Sapienza	2	University of Ljubljana	1
Universitat de Barcelona	2	University of Modena and Reggio Emilia	1
University of Aberdeen	2	University of Nairobi	1
University of Engineering and Technology	2	University of Neuchâtel	1
University of Hradec Králové	2	University of North Carolina	1
University of London	2	University of Notre Dame	1
University of Sargodha	2	University of Texas	1
Ankara University	1	University of Tongji Shanghai	1
Assiut University	1	Unversidade Estadual Paulista	1
Centre National de la Recherche Scientifique	1	West Virginia University	1
Centro de Biotecnologia da Amazônia	1		

APÊNDICE C – NÚMERO DE ARTIGOS POR INSTITUIÇÃO NA ÁREA DE VACINAS

Instituição	No. de Artigos
Universidade Federal de Goiás	7
Instituto Butantan	3
Universidade de São Paulo	3
Universidade Federal de Minas Gerais	3
Fundação Ezequiel Dias	2
Fundação Oswaldo Cruz	2
Universidade Estadual de Campinas	2
Centro Infantil Dr. Domingos Ademar Boldrini	1
Easytech Soluções em Biotecnologia Ltda	1
Emp. Bras. de Pesquisa Agropecuária	1
Farmacore Biotecnologia Ltda	1
Fonte Medicina Diagnóstica	1
Instituto Adolpho Lutz	1
Universidade Federal de Pelotas	1

APÊNDICE D – NÚMERO DE ARTIGOS POR INSTITUIÇÃO NA ÁREA DE DIAGNÓSTICO

Instituição	No. de Artigos
Fund. Est. de Prod. Pesq. em Saúde	3
Universidade Federal do Rio Grande do Sul	3
Fundação Oswaldo Cruz	2
Universidade Federal de Goiás	2
Centro Universitário do Maranhão	1
Instituto Adolfo Lutz	1
Inst. Criminologia e Política Criminal	1
Laboratório Central de Saúde Pública	1
Universidade Estadual Paulista	1
Universidade Federal de Minas Gerais	1
Universidade Federal de Pernambuco	1
Universidade Federal do Amazonas	1
Universidade Federal do Espírito Santo	1
Universidade Federal do Paraná	1
Universidade Federal do Rio de Janeiro	1
Universidade Federal do Rio Grande	1

APÊNDICE E – NÚMERO DE ARTIGOS POR AUTOR NA ÁREA DE FÁRMACOS

Autores	No. de Artigos	Autores	No. de Artigos	Autores	No. de Artigos
PAVAN, F. R.	66	BOSCHERO, R.	1	MARQUES, L. L.	1
LEITE, C. Q. F.	37	BOSQUESI, P. L.	1	MARQUES, M. J.	1
LOURENÇO, M. C. S.	28	BOTELHO, F. V.	1	MARQUES, M. R.	1
DE SOUZA, M. V. N.	21	BOUAKKA, M.	1	MARQUES, V. B. B.	1
DA SILVA, P. E. A.	15	BOU-CHACRA, N.	1	MARTINS, G. Z.	1
BATISTA, A. A. C.	13	BRAGA, A. A. C.	1	MARTINS, P. R. C.	1
CARDOSO, R. F.	12	BRAGA, R. C.	1	MARTINS, S. D. L.	1
BASSO, L. A.	11	BREDA, A.	1	MASCIOCCHI, N.	1
SANTOS, D. S.	10	BRILLAULT, J.	1	MASHHADI, S. M. A.	1
SIQUEIRA, V. L. D.	10	BROWN, A. K.	1	MATA-SANTOS, T.	1
SCODRO, R. B. D. L.	10	BRUM, T. F.	1	MATIKO ANRAKO DE CAMPUS, M.	1
DE SOUZA, P. C.	9	CAETANO, M. S.	1	MATOS, B. N.	1
ELLENA, J.	9	CALCATERRA, A.	1	MATOS, C.	1
KAISER, C. R.	9	CALIXTO, G. M. F.	1	MATOS, M. D. C.	1
RAMOS, D. F.	9	CALIXTO, J. B.	1	MATOS, P. M.	1
DA SILVA, P. B.	8	CALIXTO, S. D.	1	MATOS, R. C.	1
MACHADO, P.	8	CALIXTO, S. L.	1	MATTHIENSEN, A.	1
MARINO, L. B.	8	CAMARA, M. B.	1	MAURYA, M. R.	1
MAURO, A. E.	8	CAMILO, A. L. S.	1	MCCANN, M.	1
RIBEIRO, C. M.	8	CAMPANERUT-SÁ, P. A. Z.	1	MCCARRON, P.	1
NETTO, A. V. G.	8	CAMPOS, C. E. M.	1	MEDEIROS, A.	1
CAMPOS, D. L.	7	CAMPOS, F. R.	1	MEDEIROS, C. A.	1
CORTEZ, D. A. G.	7	CAMPOS, V. R.	1	MEIRA, C. S.	1
CUIN, A.	7	CAMPOS-TAKAKI, G. M.	1	MELLO, M. V. P.	1
DE ALMEIDA, M. V.	7	CANESCHI, W.	1	MELLO, T. P.	1

MARTINS, C. H. G.	7	CANEZIN, P. H.	1	MELO, P. D.	1
VILLELA, A. D.	7	CAON, T.	1	MENEGARIO, A. A.	1
CALEFFI-FERRACIOLI, K. R.	6	CAPPOEN, D.	1	MERLINO, A.	1
COELHO, T. S.	6	CARDOSO, S. H.	1	MESQUITA, A. S. S.	1
CHORILLI, M.	6	CARLOS, I. Z.	1	MIDIWO, J. O.	1
FRANZBLAU, S. G.	6	CARMO, A. M. L.	1	MIGUEL, F. B.	1
FREM, R. C. G.	6	CARMONA-RIBEIRO, A. M.	1	MIGUEL, M. D.	1
GAMBINO, D.	6	CARNEIRO, Z. A.	1	MIGUEL, O. G.	1
LEITE, S. R. A.	6	CARRÃO, D. B.	1	MILIĆEVIĆ, D.	1
PISSINATE, K.	6	CARRARA, V. S.	1	MIMOUNI, M.	1
RODRIGUES-JUNIOR, V. S.	6	CARVALHO GUIDO, R. V.	1	MIRANDA, M. L. D.	1
ABBADI, B. L.	5	CARVALHO, J. E.	1	MIYATA, M.	1
BEZERRA, F. A. F. M.	5	CARVALHO, M. A.	1	MONGA, V.	1
CAMPOS, M. M.	5	CARVALHO, P. S.	1	MONTEIRO, A. F.	1
CARVALHO, G. S. L.	5	CARVALHO, S. A.	1	MONTEIRO, C. P.	1
CRODA, J. H. R.	5	CASTAGNOLO, D.	1	MONTENEGRO, L. M. L.	1
DA SILVA, M. M.	5	CASTELO-BRANCO, F. S.	1	MORAES, A. M.	1
GOMES, C. R. B.	5	CASTILHO, R. O.	1	MORAES, M. O.	1
HENRIQUES, M. G. M. O.	5	CAVALCANTI, B. C.	1	MORAES, T. M. D. S.	1
LASUNSKAIA, E. B.	5	CAVALCANTI, I. M. F.	1	MORASKI, G. C.	1
LOPES, E. O.	5	CAZAL, C. D.	1	MORBIDONI, H. R.	1
MASCARELLO, A.	5	CERECETTO, H.	1	MOREIRA, D. R. M.	1
MUZITANO, M. F.	5	CHAN, Y. H.	1	MOREIRA, R. R. D.	1
NUNES, R. J.	5	CHAVASCO, J. M.	1	MORENO, V.	1
PINTO, M. C. F. R.	5	CHAVES, J. D. S.	1	MOSQUILLO, M. F.	1
PIRES, C. T. A.	5	CHRIST VIANNA SANTOS, R.	1	MOSSMANN, N. J.	1
SILVA, C. L.	5	CHUNG, M. C.	1	MOTA, A. P. P.	1
TERENZI, H.	5	CIOL, M. R.	1	MOTTA, G. S.	1

WARDELL, J. L.	5	CLAS, S. D.	1	MOURA, K. C. G.	1
WARDELL, S. M. S. V.	5	COELHO-CASTELO, A. A. M.	1	MURADÁS, T. C.	1
BACK, D. F.	4	COITINO, E. L.	1	MURATOV, E.	1
BALDIN, V. P.	4	COLVARA, W.	1	NABINGER, D. D.	1
BISPO, M. L. F.	4	COMINETTI, M. R.	1	NAKAHATA, D. H.	1
CANDEA, A. L. P.	4	COMINI, M.	1	NAKAIE, C. R.	1
CANTOS, J. B.	4	COOLS, F.	1	NAKAMURA, C. V.	1
CARDOSO, C. A. L.	4	CORDEIRO, M. N. S.	1	NASCIMENTO, C. S.	1
CARVALHO, P. S., JR.	4	CORRÊA BARROS, L. P.	1	NASSER, A. L. M.	1
CASTELLANO, E. E.	4	CORREA, A. G.	1	NAVAKOSKI DE OLIVEIRA, K.	1
CHO, S. H.	4	CORREA, C. C.	1	NAVARRO, M.	1
COIMBRA, E. S.	4	CORREIA, I.	1	NAZARE, A. C.	1
CORRÊA, R. S.	4	CORREIA, M. T. S.	1	NEGRETE, G. R.	1
CORBI, P. P.	4	CORTEZ, A. C. A.	1	NERY, A. C. S.	1
DA SILVA, A. D.	4	CORTEZ, L. E. R.	1	NETO, J. H. D.	1
DEFLON, V. M.	4	COS, P.	1	NEUENFELDF, P.	1
DE SOUZA, O. N.	4	COSTA, A. J.	1	NEUMANN, A. D.	1
DINIZ, L. F.	4	COSTA, C. A. D.	1	NEVES, B. J.	1
FORMAGIO, A. S. N.	4	COSTA, C. C. P.	1	NEVES, F. A. R.	1
GUERRA, W.	4	COSTA, L. A. S.	1	NGU, A. S. T.	1
GONÇALVES, R. S. B.	4	COSTA, M. D. S.	1	NOGUEIRA, F. A. R.	1
KASSUYA, C. A. L.	4	COSTA-LIMA, M. M.	1	NOGUEIRA, T. C. M.	1
LEITÃO, S. G.	4	COSTA-NETO, C. M.	1	NUNES MÁRIO, D.	1
LIMA, C. H. S.	4	CROVELLA, S.	1	NUNES, I. K. C.	1
MAIA, P. I. D. S.	4	CRUZ, E. H. G.	1	NUNES, I. S.	1
MOREIRA, F. M. F.	4	CUNHA-FILHO, M. S. S.	1	NUNES, O. S.	1
PIVATTO, M.	4	CUNICO, M. M.	1	NURKIEWICZ, T. R.	1
RUIZ, A. L. T. G.	4	CURSINO, L. M. C.	1	OGUSKU, M. M.	1

ALVAREZ, A.	3	DA COSTA, A. C. S.	1	OLIVEIRA, B. A.	1
ANDRICOPULO, A. D.	3	DA COSTA, A. L. P.	1	OLIVEIRA, G. R.	1
BARBOSA, M. I. F.	3	DA COSTA, C. F.	1	OLIVEIRA, L. A.	1
BARISON, A.	3	DA CRUZ, A. C. H.	1	OLIVEIRA, P. M.	1
BIZARRO, C. V.	3	DA CUNHA, E. F. F.	1	OLIVEIRA, R. F.	1
CABRAL, M. M. W.	3	DA CUNHA, L. V. P.	1	OLIVEIRA, R. J.	1
CARDOSO, L. N. F.	3	DA CUNHA, M.	1	OLIVEIRA, R. N.	1
CARDOZO, L.	3	DA PAZ, J. A.	1	OLIVIER, J. C.	1
CARNEIRO, P. F.	3	DA SILVA ARAÚJO, A.	1	OMOSA, L. K.	1
CARRION, L. L.	3	DA SILVA DADDA, A.	1	ORBEM MENEGATTI, A. C.	1
COLINA-VEGAS, L.	3	DA SILVA, A. C. H.	1	OSHIRO JUNIOR, J. A.	1
DA SILVA JÚNIOR, E. N.	3	DA SILVA, C. C. P.	1	OSÓRIO, M. I. C.	1
DE ALMEIDA, A. L.	3	DA SILVA, E. F.	1	OTERO, L.	1
DE ALMEIDA, E. T.	3	DA SILVA, F. D. C.	1	PACHECO, L. A.	1
DE ASSIS, J. V.	3	DA SILVA, G. G.	1	PADILHA, E.	1
DE ARAÚJO, M. H.	3	DA SILVA, G. P.	1	PAGE, P. C. B.	1
DE BARROS, H. B.	3	DA SILVA, I. C. V.	1	PAIVA, I. L.	1
DE CARVALHO, G. S. G.	3	DA SILVA, I. R.	1	PARAJÓN-COSTA, B. S.	1
DE FRANÇA LOPES, L. G.	3	DA SILVA, J. A.	1		
DE MOURA, K. C. G.	3	DA SILVA, J. B.	1	PAREDES, G. E. D.	1
DE OLIVEIRA, P. F.	3	DA SILVA, J. P.	1	PARREIRA, R. L. T.	1
DE SOUZA, A. O.	3	DA SILVA, M. B. M.	1	PAU, V.	1
DINIZ, C. G.	3	. DA SILVA, M. G.	1	PAULA, M. C. F.	1
DOS SANTOS, J. L.	3	DA SILVA, M. F. D. F.	1	PEDRINI, S. C. B.	1
DUARTE, R. S.	3	DA SILVA, N. V.	1	PEIXOTO, A.	1
FERNANDES, G. F. D.	3	DA SILVA, R. Z.	1	PENIDO, C.	1
FERREIRA, M. L. G.	3	. DA SILVA, S. A.	1	PERDOMO, R. T.	1
FERREIRA, V. F.	3	DA SILVEIRA, L. S.	1	PEREIRA, A. P. C.	1

HALICKI, P. C. B.	3	DA SILVEIRA, N. P.	1	PEREIRA, D. E.	1
HELENO, V. C. G.	3	DA VEIGA, V. F.	1	PEREIRA, G. M. B.	1
LOPES, N. P.	3	D'ACQUARICA, I.	1	PEREIRA, J.	1
MACCHI, F. S.	3	DAMASCENO, J. L.	1	PEREIRA, J. J. S.	1
MARTINS, D.	3	DANTAS, J. C. P.	1	PEREIRA, M. A.	1
MARZANO, I. M.	3	DANTAS, M. G.	1	PEREIRA, P. A. T.	1
MOCELO, R.	3	DAVILA, O. H.	1	PEREZ-DIAZ, L.	1
MORI, M.	3	DAY, D. P.	1	PESSOA, J. C.	1
NUNEZ, C. V.	3	DE AGUIAR, I.	1	PESSOLANI, M. C. V.	1
PEREIRA-MAIA, E. C.	3	DE ALBUQUERQUE, N. C. P.	1	PETERSEN, G. O.	1
PESSOA, C.	3	DE ALBUQUERQUE, S.	1	PETRICCI, E.	1
PIRO, O. E.	3	DE ALMEIDA VAUCHER, R.	1	PIANA, M.	1
PLUTÍN, A. M.	3	DE ALMEIDA, L.	1	PICADA, J. N.	1
POELHSITZ, G. V.	3	DE ALMEIDA, M. Z.	1	PIETRO, R. C. L. R.	1
POZZI, L. V.	3	DE ALMEIDA, R. G.	1	PILAU, E. J.	1
RAMOS, R.	3	DE ANDRADE, A. P.	1	PINHEIRO, L. M.	1
RODRIGUES, C. R.	3	DE ANDRADE, P. M.	1	PINTO, A. V.	1
SANTOS, J. A.	3	DE ARAUJO, M. P.	1	PINTO, L. S. D.	1
SATO, D. N.	3	DE AZEVEDO ABRAHIM-VIEIRA, B.	1	PINTO, S. C.	1
SILVA, I. C.	3	DE CAMARGO, M. S.	1	PIOVESAN, L. A.	1
SOUSA, E. H. S.	3	DE CAMPOS, M. M. A.	1	PIS-DIEZ, R.	1
SPEROTTO, N. D. M.	3	DE CASTRO, P. P.	1	PISSURNO, A. P. R.	1
TIMMERS, L. F. S. M.	3	DE FARIA, T. J.	1	PITTELLA, F.	1
VENTURA, T. L. B.	3	DE LA TORRE, L. G.	1	PLATCHEK RAFFIN, R.	1
VILEGAS, W.	3	DE LIMA, A. M.	1	POGGI, M.	1
VILLARREAL, W.	3	DE LIMA, D. P.	1	POLAQUINI, C. R.	1
YUNES, R. A.	3	DE LIMA, E. C.	1	PRADO E FELIPHE, B. H. M.	1
AMOAH, S. K. S.	2	DE LOGU, A.	1	PRASAD, A. N.	1

ARCE, E. R.	2	DE MACEDO, M. B.	1	PRATVIEL, G.	1
BARATA, L. E. S.	2	DE MARCHI, M. R. R.	1	PROCOPIO, R. E. D.	1
BASTOS, J. K.	2	DE MARIZ E MIRANDA, L. S.	1	QUINTANA SOARES LOPES, L.	1
BEATRIZ, A.	2	DE MELO, D. C.	1	RADDI, M. S. G.	1
BIAVATTI, M. W.	2	DE OLIVEIRA FEITOSA A, L.	1	RAJANI, D. P.	1
BIZZO, H. R.	2	DE OLIVEIRA HENRIQUES, M. D. G. M.	1	RAJANI, S. D.	1
BOECHAT, N.	2	DE OLIVEIRA, A. R. M.	1	RAMALHO, T. C.	1
BONAN, C. D.	2	DE OLIVEIRA, D. B.	1	RAMOS, S. G.	1
BOTTA, B.	2	DE OLIVEIRA, D. S. L.	1	RAPOSO, N. R. B.	1
BOTTA, M.	2	DE OLIVEIRA, E. C. S.	1	RECHIGNAT, L.	1
BREZZAN, M. A.	2	DE OLIVEIRA, F. L.	1	REGASINI, L. O.	1
CAMPOS, M. M. A.	2	DE OLIVEIRA, G. N. M.	1	REHMAN, N.	1
CARDINOT, D.	2	DE OLIVEIRA, L. P.	1	REIS, A. J.	1
CARVALHO, T. S. C.	2	DE OLIVEIRA, N. M.		RENUKA, J.	1
CARVALHO, C. M.	2	DE OLIVEIRA, R. R.	1	RESENDE, J. A. L. C.	1
CASTELLAR, A.	2	DE PAIVA, R. E. F.	1	RESENDE, J. M.	1
CASTRO, H. C.	2	DE PAULA, B. F.	1	RESENDE, U. M.	1
CERDEIRA, C. D.	2	DE PAULA, D. T. S.	1	RETAILLEAU, P.	1
CHAVASCO, J. K.	2	DE PAULA, F. C. S.	1	REY, N. A.	1
CHAVES, F. C. M.	2	DE PRINCE, K. A.	1	REZENDE, C. O., JR.	1
CHEGAEV, K.	2	DE SOUZA, A. C. A.	1	RIBEIRO, A. C.	1
CHIARADIA, L. D.	2	DE SOUZA, A. M. T.	1	RIBEIRO, L. B.	1
CHIARADIA-DELATORRE, L. D.	2	DE SOUZA, J. V. B.	1	RIBEIRO-ALVES, M.	1
CHIN, C. M.	2	DE SOUZA, L. A.	1	RIVAS, F.	1
COELHO, L. F. L.	2	DE SOUZA, R. O. M. A.	1	ROA, W.	1
COELHO, R. G.	2	DE VECCHI, R.	1	ROCHA, Â	1
COSTA, T. E. M. M.	2	DE VOTTO, A. P. S.	1	ROCHA, B. A.	1
COURI, M. R. C.	2	DELIA, D. S.	1	ROCHA, C. D.	1

CRUZ, R. C.	2	DELLE MONACHE, F.	1	RODRIGUES, B. L.	1
CUNHA, A. C.	2	DEMITTO, F. D.	1	RODRIGUES, K.	1
CUNICO, W.	2	DEMORO, B.	1	RODRIGUES, M. O.	1
DA COSTA FERREIRA, A. M.	2	DERAEVE, C.	1	ROESLER NERY, L.	1
DA CUNHA, G. A.	2	DERMENJIAN, R. K.	1	ROJAS, R.	1
DA SILVA, C.	2	DESCHAMPS, C.	1	ROLISOLA, AMCM	1
DA SILVA, E. T.	2	DEVEREUX, M.	1	ROMAN, M.	1
DA SILVA, J. J.	2	DIAB, R.	1	ROMÃO, W.	1
DALMOLIN, T. V.	2	DIAS, G. G.	1	ROSA, P. S.	1
DE ALMEIDA, W. B.	2	DIAS, R. M. P.	1	ROSADA, R. S.	1
DE CARVALHO, J. E.	2	DINIZ, R.	1	ROSADO, L. A.	1
DE CARVALHO, L. P. S.	2	DO AMARAL, R. C. R.	1	ROVEDA, A. C.	1
DE FREITAS, E. S.	2	DO AMARAL, W.	1	ROY, S.	1
DE FREITAS, T. F.	2	DO CARMO, W. R.	1	RUIZ-AZUARA, L.	1
DE MELO, C. C.	2	DO NASCIMENTO, D. C.	1	RUSSOWSKY, D.	1
DE SIMONE, C. A.	2	D'OCA, C. R. M.	1	SA, M. M.	1
DE SOUZA, M. C. B. V.	2	D'OCA, M. G. M.	1	SACRAMENTO, L. V. S.	1
DE SOUZA, N. M.	2	DOMINGOS, J. L. D. O.	1	SALEM, J. I.	1
DE SOUZA, R. F. F.	2	DORA, C. L.	1	SALES, F. A. M.	1
DEL RIO, K. P.	2	DORN, M.	1	SALINAS, M.	1
DIAS, A. L. T.	2	DOS REIS, D. B.	1	SALISTRE-DE-ARAÚJO, H. S.	1
DO COUTO ALMEIDA, J.	2	DOS REIS, L. F. C.	1	SALOMÉ, K. S.	1
DOS SANTOS, E. R.	2	DOS SANTOS JUNIOR, A.	1	SÁNCHEZ, O. C.	1
ECHEVERRIA, G. A.	2	DOS SANTOS, A. J.	1	SANNA, A.	1
ESTEVES, F. A.	2	DOS SANTOS, A. L. G.	1	SANNOMIYA, M.	1
FACCHINETTI, V.	2	DOS SANTOS, A. R. S.	1	SANTANA, A. M.	1
FAIÕES, V. D. S.	2	DOS SANTOS, E. A.	1	SANTANA, M. H. A.	1
FERNANDES, J. A.	2	DOS SANTOS, L. C.	1	SANTOS, A. C. B.	1

FERNANDES, S. A.	2	DOS SANTOS, R. N.	1	SANTOS, A. L. S.	1
FERRACIOLI, K. R. C.	2	DUCATI, R. G.	1	SANTOS, D.	1
FERRARI, F.	2	DUQUE, C.	1	SANTOS, F. A.	1
FERREIRA, J. G.	2	DURÁN, N.	1	SANTOS, F. D.	1
FERREIRA, L. A.	2	DUTRA, J. L.	1	SANTOS, H.	1
FOGLIO, M. A.	2	DUTRA, L. M.	1	SANTOS, N. C. D. S.	1
FONTES, A. P. S.	2	DUTRA, R. C.	1	SANTOS, R. A.	1
FORMIGA, A. L. B.	2	D'VRIES, R. F.	1	SANTOS, R. C. V.	1
FRUTTERO, R.	2	EBLING DE SOUZA, M.	1	SANTOS, V. C. O.	1
GELFUSO, G. M.	2	ECCO, G.	1	SANTOS, V. R.	1
GIACOBBO, B. C.	2	EGER, I.	1	SANTOS-MAGALHÃES, N. S.	1
GRAMINHA, A. E.	2	EISMANN, C. E.	1	SARAIVA, M. F.	1
GRAMS, E. S.	2	EL-GENDY, M. A.	1	SARFRAZ, M.	1
GUGLIELMO, S.	2	ELSHIHAWY, H. E. A. E.		SARRAGIOTTO, M. H.	1
GUIDO, R. V. C.	2	EL-WAHAB, H. A. A. A.	1	SATHLER, P. C.	1
HONDA, N. K.	2	ERHART RAUBER, A. P.	1	SATO, L. S.	1
JARDIM, G. A. M.	2	ESPELHO, S. C.	1	SATO, M. R.	1
LAGE, C. L. S.	2	ETCHEVERRÍA, G. A.	1	SAUVAIN, M.	1
LAURENTIZ, R. S.	2	FACCHIN, G.	1	SAXENA, S.	1
LAZZARATO, L.	2	FACCIOLI, L. H.	1	SCAINI, C. J.	1
LE HYARIC, M.	2	FACHINI, J.	1	SCALACCI, N.	1
LEAL, I. C. R.	2	FÁVARO, W. J.	1	SCHNEIDER, C. Z.	1
LESSA, J. A.	2	FELLI, V. M. A.	1	SCHROEDER, E. K.	1
LEVY, C. W.	2	FELZENSZWALB, I.	1	SECHINI CORDEIRO, M. N.	1
LOPES, J. F.	2	FENALTI, J. M.	1	SEGURA, D. F.	1
LOPES, M. A.	2	FERARRESE, L.	1	SEIVA, F. R. F.	1
LUSTRI, W. R.	2	FERNANDES, C. S.	1	SELISTRE-DE-ARAUJO, H. S.	1
MACHADO, P. A.	2	FERNANDES, F. D.	1	SENS, L.	1

MACHADO, S. P.	2	FERNANDES, J.	1	SESTI-COSTA, R.	1
MALTA, V. R. S.	2	FERNANDES, J. P. D. S.	1	SEVERINO, V. G. P.	1
MARTINELLI, L. K. B.	2	FERNANDES, L.	1	SHI, W.	1
MARQUES, F.	2	FERNANDES, T. S.	1	SILVA, A. D.	1
MARTINS, P. G. A.	2	FERNÁNDEZ, M.	1	SILVA, A. N.	1
MASSABNI, A. C.	2	FERNANDEZ-ANDRADE, C. M. M.	1	SILVA, C. S. P.	1
MCLEAN, K. J.	2	FERRAZ-CARVALHO, R. S.	1	SILVA, D. R. C.	1
MENEGATTI, A. C. O.	2	FERREIRA, A. E.	1	SILVA, E. M. S.	1
MESQUITA, D. W. D.	2	FERREIRA, A. M. D.	1	SILVA, F. M. C.	1
MONDELLI, M. A.	2	FERREIRA, B. S.	1	SILVA, H.	1
MICHELETTI, A. C.	2	FERREIRA, D. T.	1	SILVA, J. A.	1
MINARINI, P. R. R.	2	FERREIRA, H.	1	SILVA, L. P.	1
MORENO-VIGURI, E.	2	FERREIRA, I.	1	SILVA, M. A.	1
MORETH, M.	2	FERREIRA, J. D.	1	SILVA, M. A. S.	1
MORO, A. C.	2	FERREIRA, M.	1	SILVA, M. J. B.	1
MOURA, T.F.A.D.E.	2	FERREIRA, S. B.	1	SILVA, M. L. A.	1
MUNRO, A. W.	2	FERREIRA, T. G.	1	SILVA, N. C.	1
NASCIMENTO, K. F. D.	2	FERREIRA, W. G.	1	SILVA, R. S. F.	1
NASCIMENTO, O. R.	2	FILHO, J. S. R.	1	SILVA, T. D.	1
NAKAMURA-VASCONCELOS, S. S.	2	FINOTELLI, P. V.	1	SILVEIRA, G. P.	1
OLIVEIRA, C. G.	2	FIRMINO, G. S. S.	1	SILVEIRA, N.	1
PAIXÃO, D. A.	2	FONSECA, L. P.	1	SIMÕES, C. M. O.	1
PAUCAR, R.	2	FRANCO, D. W.	1	SKALTSOUNIS, L. A.	1
PAULI, I.	2	FREGONEZI, N. F.	1	SKERRY, C.	1
PAZ, F. A. A.	2	FREIRE, F. D.	1	SMITH, D. L.	1
PEREIRA, G. A.	2	FREITAS, E. A.	1	SOARES, A. R.	1
PEREZ-SILANES, S.	2	FREITAS, R. B.	1	SOARES, C. T.	1
PINHEIRO, A. C.	2	FROTA, C. C.	1	SOARES, D. D.	1

PINTO, A. C.	2	FUJIMURA, C. Q. L.	1	SOARES, E. G.	1
POTT, A.	2	FURUNO, C. C.	1	SOARES, G. L. G.	1
RAFFIN, F. N.	2	GAITANI, C. M.	1	SOARES, K. L.	1
RESENDE, F. A.	2	GALETTI, F. C.	1	SOARES, M. B. P.	1
ROCHA, M. N.	2	GAO, Y.	1	SOARES, M. J.	1
ROSTIROLLA, D. C.	2	GARCIA, C. D.	1	SOARES, R. M. D.	1
ROTTA, M.	2	GARCIA, V. A. D.	1	SONI, V.	1
SANTIVANEZ-VELIZ, M.	2	GARCÍA-RAMOS, J. C.	1	SOOD, S.	1
SANTOS, R. H. A.	2	GAZIM, Z. C.	1	SORDI, R.	1
SILVA, V. L.	2	GAZVODA, M.	1	SOUMIA-SAQUET, A.	1
SIMONS, C.	2	GAZZI, T. P.	1	SOUZA, D. G.	1
SOARES, A. C. F.	2	GEMBRE, A. F.	1	SOUZA, P. C.	1
SOARES, C. G. P.	2	GENRO SANTOS, C.	1	SOUZA, S. D.	1
SOARES, R. P. P.	2	GESTINARI, L. M. D.	1	SOUZA, T. C. A.	1
SOLCIA, M. C.	2	GILMAN, R. H.	1	SOUZA, V. A.	1
SOUTO, A. A.	2	GOMES, K. M.	1	SOUZA, V. V.	1
SOUZA, M. S.	2	GOMES, M. N.	1	STEFANELLO, M. E. A.	1
SRIRAM, D.	2	GOMES, P.	1	STEINDEL, M.	1
SUBTIL, F. T.	2	GOMES, W. P.	1	STEVANATO, A.	1
TAVARES, D. C.	2	GONÇALVES, J. E.	1	STOECKLI-EVANS, H.	1
TEIXEIRA, M. G.	2	GONCALVES, R. M.	1	SURYADEVARA, P.	1
TORRE, M. H.	2	GONTIJO, A. V. L.	1	TABAN, I. M.	1
TORRES-SANTOS, E. C.	2	GONZÁLEZ, M.	1	TAHIR, M. N.	1
TRINDADE, R. V.	2	GONZÁLEZ-BARÓ, A. C.	1	TAVARES, A.	1
VARANDA, E. A.	2	GOYAL, K.	1	TEIXEIRA, B. M.	1
VASCONCELOS, T. R. A.	2	GRANATO, J. T.	1	TEIXEIRA, L. R.	1
VERNAL, J.	2	GRATIERI, T.	1	THATIKONDA, N. R.	1
VIEIRA, M. D. C.	2	GRZELAK, E. M.	1	TOLEDANO-MAGAÑA, Y.	1

YOGEE SWARI, P.	2	GUILARDI, S.	1	TOMAZ, I.	1
ABDEL-RAHMAN, H. M.	1	GUILLAUME, D.	1	TORFS, E.	1
ABORAIA, A. S.	1	GUIMARÃES, D. O.	1	TORREZAN, G. S.	1
ABRAÇADO, L. G.	1	HABENSCHUS, M. D.	1	TORUN, B.	1
ABREU, P. A.	1	HACKER, M. A.	1	TREBIEN, H. A.	1
ACCHAR, W.	1	HADDA, T. B.	1	TREVIZAN, L. N. F.	1
ACCETTO, M.	1	HÄDRICH, G.	1	TRINDADE, G. S.	1
ADAO, P.	1	HALABALAKI, M.	1	TROMBONE, A. P. F.	1
AGERTT, V.	1	HARTZ ALVES, S.	1	UEHARA, I. A.	1
AGERTT, V. A.	1	HEGETO, L. A.	1	URANKAR, D.	1
AGUIAR, A. C.	1	HEINRICH, T. A.	1	URBACZEK, A. C.	1
AGUIAR, F. A.	1	HENRIQUES, A. B.	1	VALENÇA, W. O.	1
AHMAD, S.	1	HERNÁNDEZ, P.	1	VELAZQUEZ SALAZAR, J. J.	1
AHMED, F.	1	HIGUCHI, C. T.	1	VENAÍNCIO, M. F.	1
AIUB, C. A. F.	1	HUNT, D. M.	1	VENDRUSCOLO BIANCHINI, B.	1
ALBERTINA AGERTT, V.	1	HWANG, C.	1	VENEZIANI, R. C. S.	1
ALBUQUERQUE, M. G.	1	IDROGO, C. R.	1	VERSCHAEVE, L.	1
ALCANTARA, G. B.	1	IENSEN FELICIDADE, S.	1	VIANA, R. B.	1
ALCOBA, A. E. T.	1	ISHIKAWA, A. A.	1	VIEIRA, C. J. B.	1
ALDERETE, J. B.	1	ISHIKAWA, R. B.	1	VIEIRA, F. G. D.	1
ALENCASTRO, R. B.	1	IWANAGA, C. C.	1	VILLARREAL, M. F.	1
ALMEIDA, C. A.	1	JAIMES, E. H. L.	1	VON GROLL, A.	1
ALMEIDA, C. G.	1	JANDÚ, J. J.	1	VON POELHSITZ, G.	1
ALMEIDA, L. A.	1	JANOVIK, V.	1	WAHBA, M.	1
ALMEIDA, L. P.	1	JESUS, R. S.	1	WANG, Y. H.	1
ALMEIDA, M. C. B.	1	JORDAO, A. K.	1	WILDNER, L. M.	1
ALMEIDA, M. V.	1	JOSA, D.	1	WILLIAMSON, C. J.	1
ALTAF, M.	1	JULIÃO, L. S.	1	WINTER, N.	1

ALTENHOFEN, S.	1	JUNIOR, F. B.	1	WOOLHISER, L. K.	1
ALTUWAIRIGI, D.	1	KAFKA, S.	1	YUNES, J. S.	1
ALVES MARTINS, P. G.	1	KAPLAN, M. A. C.	1	YUNUS, U.	1
ALVES, C. F. S.	1	KARAKOUSIS, P. C.	1	ZHAN, C. G.	1
ALVES, K. F.	1	KASSUYA, R. M.	1	ZOCOLO, G. J.	1
ALVES-DA-SILVA, G.	1	KAVANAGH, K.	1	ZUCCHINI, B.	1
ALVIANO, C. S.	1	KHALID, M.	1		
ALVIANO, D. S.	1	KHARDLI, F. Z.	1		
AMARAL, T. C.	1	KIMMEL, R.	1		
AMARANTE, G. W.	1	KLÁSEK, A.	1		
AMBROSIO, S.	1	KLEIN, L. L.	1		
AMIM, R. S.	1	KONNO, T. U. P.	1		
ANCONI, C. P. A.	1	KOPKE, V.	1		
ANDRADE, C. H.	1	KOŠMRLJ, J.	1		
AOR, A. C.	1	KOULOURA, E.	1		
ARAGAO, C. F. S.	1	KRETTLI, A. U.	1		
ARAUJO, A. R.	1	KUZNETSOV, A.	1		
ARAUJO, R. C. P.	1	LABORDE, J.	1		
ARAUJO-LIMA, C. F.	1	LACERDA, V., JR.	1		
ARRUDA, A. L. A.	1	LANNES, A.	1		
ASCENCIO, N. M.	1	LARA, F. A.	1		
ATHAYDE, M. L.	1	LAURENTIZ, A. C.	1		
AUER, C. G.	1	LEANDRO, F. D.	1		
AUGUSTI BOLIGON, A.	1	LEITÃO, F.	1		
AVECILLA, F.	1	LEITÃO, G. G.	1		
AZEVEDO, G. C.	1	LEITÃO, M. M.	1		
AZEVEDO, M. M. B.	1	LEMOS, C. O. T.	1		
BACHEGA, J. F. R.	1	LENAERTS, A. J.	1		

BAFICA, A.	1	LESCHE, B.	1		
BARBASSA, L.	1	LIMA, B. A. V.	1		
BARBOSA, A.	1	LIMA, E. S.	1		
BARBOSA, A. R.	1	LIMA, L. L.	1		
BARBOSA, L. R.	1	LIMA, L. M.	1		
BARBOSA, Y. G.	1	LIMA, M. F.	1		
BARDY, A.	1	LINDE ATHAYDE, M.	1		
BARREIRO, E. J.	1	LINHARES, L. A.	1		
BARRETO, A. R. R.	1	LIRA-NOGUEIRA, M. C. B.	1		
BARRETO, M. B.	1	LOBATO, L. S.	1		
BARROSO, R.	1	LÖBENBERG, R.	1		
BARTH, T.	1	LONARDONI, M. V. C.	1		
BASTOS, M. M.	1	LONGUINHO, M. M.	1		
BATALHA, P. N.	1	LOPES, C. D.	1		
BATISTA, M.	1	LOPES, L. D. G.	1		
BAUAB, T. M.	1	LOPES-ORTIZ, M. A.	1		
BAUERMANN, L. D. F.	1	LORENZETTI, F. B.	1		
BAZZO, M. L.	1	LORENZI, J. C. C.	1		
BECHTOLD, I. H.	1	LOURENCO, A.	1		
BELKE, B. V.	1	LUCARINI, R.	1		
BELLO, M. L.	1	LUZ, G. P.	1		
BENTLEY, M. V. L. B.	1	LYČKA, A.	1		
BERGAMINI, F. R. G.	1	MA, R.	1		
BERGAMO, P. A. S.	1	MACHADO, F. L. D.	1		
BERGO, P. F.	1	MACHADO, I.	1		
BERNARDES, N. R.	1	MACHADO, R. R. P.	1		
BERNARDES-GENISSON, V.	1	MACHADO, R. T. A.	1		
BERNUCI, K. Z.	1	MACORINI, L. F.	1		

BHAKTA, S.	1	MAHONEY, B.	1		
BHATTI, M. H.	1	MAITRA, A.	1		
BIANCHINI, B. V.	1	MAKI, C. S.	1		
BOGO, D.	1	MALHOTRA, M.	1		
BOLIGON, A. A.	1	MALTEMPE, F. G.	1		
BONEZ, P. C.	1	MAMIZUKA, E. M.	1		
BONIFACIO, B. V.	1	MANDA, B. R.	1		
BORALLE, N.	1	MANETTI, F.	1		
BORGES, A.	1	MANZANO, C. M.	1		
BORSOI, A. F.	1	MARCHINI, F. K.	1		
		MARIA, E. J.	1		

APÊNDICE F – NÚMERO DE ARTIGOS POR AUTOR NA ÁREA DE VACINAS

Autores	Nº de Artigos	Autores	Nº de Artigos	Autores	Nº de Artigos
JUNQUEIRA-KIPNIS, A. P.	7	DE ARAUJO, J. A.	1	QIN, L. Z.	1
KIPNIS, A.	6	DE LA TORRE, L. G.	1	RAMOS, D. F.	1
TRENTINI, M. M.	5	DE SOUSA, E. M.	1	RAPPUOLI, R.	1
DA COSTA, A. C.	3	DE SOUSA, S. M.	1	RIGOLETTO, T. D.	1
DE CASTRO, C. P.	3	DE SOUSA-JÚNIOR, A. A.	1	RODRIGUEZ, D.	1
DE OLIVEIRA, F. M.	3	DELLAGOSTIN, O.	1	ROFATTO, H. K.	1
PEREIRA, V. B.	3	D'IMPÉRIO-LIMA, M. R.	1	ROSA, J. D.	1
SILVA, C. L.	3	FARIA, A. M. C.	1	ROSADA, R. S.	1
AZEVEDO, M. S. P.	2	GEMBRE, A. F.	1	SANTANA, M. H. A.	1
DOS SANTOS, J. S. C.	2	GONÇALVES, E. D. C.	1	SANTOS, A. C. G.	1
HORN, C. S.	2	HIRATA, M. H.	1	SANTOS, B. P. O.	1
LEITE, L. C. C.	2	IZZO, A.	1	SANTOS, C. C.	1
LECLERCQ, S. Y.	2	JACOBS, W. R.	1	SARAIVA, T. D. L.	1
MANCHA-AGRESTI, P.	2	KASHINO, S. S.	1	SEIXAS, F. K.	1
RESENDE, D. P.	2	LANNES-VIEIRA, J.	1	SILVA, B. D. S.	1
SOUZA, B. M.	2	LEBLANC, J. G.	1	SOARES, J. S. M.	1
AMARAL, E. P.	1	LIMA, E. M.	1	TESFA, L.	1
ARAUJO, M. A.	1	LIMA, L. M.	1	TIWARI, S.	1
AZEVEDO, V.	1	MACHADO, R. B.	1	TURK, M. Z.	1
BAKUZIS, A. F.	1	MASSON, A. P.	1	WINTER, N.	1
BATISTA, A. C.	1	MCFADDEN, J.	1	YUNES, J. A.	1
BONATO, V. L. D.	1	MENDUM, T.	1	ZUFELATO, N.	1
BORSUK, S.	1	MENOSSI, M.	1	ZURITA-TURK, M.	1
CAMPOS, L. W.	1	MIYOSHI, A.	1		
CAMPOS-NETO, A.	1	MÓDOLO, D. G.	1		

CARLÉTTI, D.	1	NASCIMENTO, I. P.	1		
CAYABYAB, M. J.	1	NETO, L. M. M.	1		
CELES, M. R. N.	1	NOGUEIRA GAETI, M. P.	1		
CHEN, B.	1	NOGUEIRA, S. V.	1		
CHEN, M.	1	PETROVSKY, N.	1		
COSTA, A. D. O., JR.	1	PIRES, A. R.	1		
DA CUNHA, V. P.	1	PIZZA, M.	1		
DA FONSECA, D. M.	1	PREISSER, T. M.	1		

APÊNDICE G – NÚMERO DE ARTIGOS POR AUTOR NA ÁREA DE DIAGNÓSTICO

Autores	No. de Artigos	Autores	No. de Artigos	Autores	No. de Artigos
ROSSETTI, M. L. R.	3	FUKASAWA, L. O.	1	OLIVEIRA, R. S.	1
SPERHACKE, R. D.	3	GOMES, H. M.	1	OTTEN, T.	1
KRITSKI, A. L.	3	GOMES, L. L.	1	PALACI, M.	1
JUNQUEIRA-KIPNIS, A. P.	2	GONÇALVES, M. G.	1	PALOMINO, J. C.	1
SILVA, M. S. N.	2	HADAD, D. J.	1	PRETA, R. G. C.	1
SUFFYS, P. N.	2	HARRISON, L. H.	1	PRETI, H.	1
TORTOLI, E.	2	JIAO, W. W.	1	PROBST, C. M.	1
VERZA, M.	2	KIPNIS, A.	1	RABAHI, M. F.	1
ZAGMIGNAN, A.	2	KRIEGER, M. A.	1	REZENDE, L.	1
ZAHA, A.	2	KUHLEIS, D.	1	RIBEIRO, A. W.	1
ALMEIDA MACHADO, S. M.	1	LEITE, C. Q. F.	1	RIBEIRO, M. O.	1
ANDRADE, C. A. S.	1	LEVY, P. C.	1	ROSSO, F.	1
AUGUSTO, F. A. F.	1	MACEDO, M. B.	1	RUFFINO-NETTO, A.	1
CAFRUNE, P. I.	1	MACIEL, R. D. M.	1	SACCHI, C. T.	1
CARVALHO, W. S.	1	MALAGHINI, M.	1	SALGADO, M. M.	1
COSTA FILHO, C. F. F.	1	MANSUR, M. F. F. O.	1	SANTOS, A. C. B.	1
COSTA, M. P.	1	MARCELLI, F.	1	SARDELLA, I. G.	1
CUNHA, E. A.	1	MARTIN, A.	1	SCHERER, L. C.	1
DA COSTA, A. C.	1	MASCHMANN, R. A.	1	SCHMID, K. B.	1
DA SILVA, N. B. M.	1	MEDEIROS LEUNG, J. A.	1	SHEN, A. D.	1
DA SILVA, P. E. A.	1	MELO, F. L.	1	SHUTT, K. A.	1
DA SILVA, R. B.	1	NETO, L. G. L.	1	SILVA, B. D. S.	1
DALLA COSTA, E. R.	1	MENDES, N. H.	1	SOCCOL, C. R.	1
DE ARAUJO, L. S.	1	MENDONÇA FUJIMOTO, L. B.	1	TANNUS-SILVA, D. G. S.	1
DE MATOS XAVIER, C.	1	MICHELON, C. T.	1	THOMAZ-SOCCOL, V.	1

DE MIRANDA, S. S.	1	MIYATA, M.	1	VIANA, J. L.	1
DE QUEIROZ MELLO, F. C.	1	MOKROUSOV, I.	1	VINHAS, S.	1
DE SOUSA, E. M.	1	MONTEIRO, C. D.	1	VISHNEVSKY, B.	1
DIETZE, R.	1	MONTENEGRO, R. A.	1	VON GROLL, A.	1
FENNELLY, K. P.	1	MORAIS, C. G.	1	VYAZOVAYA, A.	1
FERES SAAD, M. H.	1	NARVSKAYA, O.	1		
FERNANDES COSTA, M. G.	1	NETO, A. G. G.	1		
FERNANDES JUNIOR, L. A.	1	OLIVEIRA, M. D. L.	1		
FISSETTE, K.	1	OLIVEIRA, M. M.	1		

APÊNDICE H – PEDIDOS DE PATENTES DEPOSITADOS NO BRASIL POR INSTITUIÇÕES BRASILEIRAS

No Patente/Pedido de Patente	Título	Requerente(s)	Inventore(s)	Data do Depósito	Status*	Classificação	Família Internacional
PI 1104624-4	MÉTODO DE COLORAÇÃO CELULAR E MÉTODO DE DIAGNÓSTICO UTILIZANDO ALCALÓIDE VEGETAL	INSTITUTO NACIONAL DE PESQUISAS DA AMAZÔNIA - INPA (BR/AM)	JÚLIA IGNEZ DO NASCIMENTO SALEM / LUCIANA BOTINELLY MENDONÇA FUJIMOTO	09/09/2011	Patente Concedida (C)	Diagnóstico (3)	-
BR 10 2012 003790 4	CEPA DE MYCOBACTERIUM RECOMBINANTE, COMPOSIÇÃO IMUNOGÊNICA E USO	FUNDAÇÃO BUTANTAN (BR/SP)	LUCIANA CEZAR DE CERQUEIRA LEITE / IVAN PEREIRA NASCIMENTO	17/02/2012	Arquivado Definitivamente (A)	Vacina (2)	CN, EP, IN
BR 10 2012 005288 1	OBTENÇÃO DE NEOLIGNANAS COM ATIVIDADE ANTIMICOBACTERIANA	UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ (BR/PR)	DIÓGENES APARÍCIO GARCIA CORTEZ / BENEDITO PRADO DIAS FILHO / REGIANE BERTIN DE LIMA SCODRO / ROSILENE FRESSATTI CARDOSO / VANESSA DA SILVA CARRARA / CLAUDIA TEREANCIO AGOSTINHO PIRES / VERA LUCIA DIAS SIQUEIRA / CAROLINE ORTEGA TERRA LEMOS / LÚCIO CARDOZO FILHO	09/03/2012	Pendente (P)	Fármaco (1)	-
BR 10 2012 006595 9	MÉTODO DE CONCENTRAÇÃO DO ESCARRO ATRAVÉS DE MEIO ENZIMÁTICO	JULIO CEZAR CECHINEL (BR/SC)	JULIO CEZAR CECHINEL (BR/SC)	23/03/2012	Arquivado Definitivamente (A)	Diagnóstico (3)	-

BR 13 2012 007713 1	MÉTODO DE OBTENÇÃO E NANOPARTÍCULAS CONTENDO COMBINAÇÕES FIXAS DE QUATRO OU MAIS MOLÉCULAS BIOLÓGICAMENTE ATIVAS E SUAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS	INSTITUTO NACIONAL DE TECNOLOGIA – INT (BR/RJ) / UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE – UFF (BR/RJ) / UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – USP (BR/SP)	FABIO MOYSES LINS DANTAS / JOSÉ MAURO GRANJEIRO / ALESSANDRA MICHERLA RODRIGUES DO NASCIMENTO / ANA PAULA CAMPANELLI / THAÍS HELENA GASPAROTO	04/04/2012	Pendente (P)	Fármaco (1)	-
BR 10 2012 024276 1	MÉTODO E ENSAIO PRÉ-CLÍNICO PARA OBTENÇÃO DE VACINA USANDO BACILO CALMETTE-GUÉRIN (BCG) E MYCOBACTERIUM SMEGMATIS QUE EXPRESSAM OS FATORES DE VIRULÊNCIA BFP A E INTIMINA DE ESCHERICHIA COLI ENTEROPATOGÊNICA (EPEC)	INSTITUTO BUTANTAN (BR/SP)	WILMAR DIAS DA SILVA / HALYKA LUZÓRIO FRANZOTTI VASCONCELLOS / IVAN PEREIRA NASCIMENTO / KARINA SCARAMUZZI / ANDRÉ KIPNIS / JORGE M. DA COSTA FERREIRA JR./ CECÍLIA M. ABE/ ROXANE M. F. PIAZZA	25/09/2012	Pendente (P)	Vacina (2)	-
BR 10 2012 030897 5	XAROPE CONTENDO ÓLEO ESSENCIAL DE SACATINGA PARA TRATAMENTO DE TUBERCULOSE	UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE (BR/SE)	MÔNICA SILVEIRA PAIXÃO / MAIRIM RUSSO SERAFINI / RITA DE CÁSSIA TRINDADE / FABRÍCIO TAVARES CUNHA DE ALMEIDA / JOSÉ ANTÔNIO BARRETO ALVES / ANTÔNIO MARCIO BARBOSA JUNIOR / MELINA VIEIRA ALVES / DIEGO RANGEO DA COSTA PAIXÃO / AMANDA CONCEIÇÃO DOS ANJOS / NICOLE PRATA DAMASCENA / AMANDA DO CARMO BION DE LIMA	04/12/2012	Pendente (P)	Fármaco (1)	-

BR 10 2013 001898 8	MÉTODO PARA IDENTIFICAÇÃO DE CEPAS RESISTENTES DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS E KIT DE DIAGNÓSTICO/ PROGNÓSTICO DE TUBERCULOSE	UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (BR/RS) / FUNDAÇÃO ESTADUAL DE PRODUÇÃO E PESQUISA EM SAÚDE (FEEPS) (BR/RS)	MARIA LUCIA ROSA ROSSETTI / MÁRCIA SUSANA NUNES SILVA / RAQUEL DE ABREU MASCHMANN / ARNALDO ZAHA / PHILIP NOEL SUFFYS / HARRISON MAGDINER GOMES	25/01/2013	Pendente (P)	Diagnóstico (3)	-
BR 10 2013 002316 7	DISPOSITIVO PARA CAPTURA DO BACILO DE TUBERCULOSE POR MEIO DE FILTRAGEM DO AR EMITIDO DURANTE A TOSSE DE UM INDIVÍDUO	ORANGELIFE COMERCIO E INDUSTRIA LTDA (BR/RJ)	MARCO COLLOVATI	30/01/2013	Arquivado Definitivamente (A)	Diagnóstico (3)	-
BR 11 2014 020297 4	CEPA DE MYCOBACTERIUM RECOMBINANTE, COMPOSIÇÃO IMUNOGÊNICA E USO	FUNDAÇÃO BUTANTAN (BR/SP)	LUCIANA CEZAR DE CERQUEIRA LEITE / IVAN PEREIRA NASCIMENTO	18/02/2013	Pendente (P)	Vacina (2)	EP, US, CN, ZA
BR 10 2013 006007 0	COMPOSTOS, USO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA INIBIDORA DE REDUTASE EM MICROORGANISMOS, LIGANTE DE INHA, E, MÉTODO PARA OBTENÇÃO DE LIGANTES DE INHA A PARTIR DE DERIVADOS DE ACETAMIDA, UREIA, FENOL E CARBOXAMIDA	UNIÃO BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO E ASSISTÊNCIA – MANTENEDORA DA PUCRS (BR/RS) / UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – USP (BR/SP)	CRISTINA BONORINO / THIAGO DE JESUS BORGES	13/03/2013	Pendente (P)	Fármaco (1)	-
BR 10 2013 033793 5	PROCESSO DE PRODUÇÃO DE ALCALÓIDE VEGETAL E USO DE ALCALÓIDE VEGETAL COMO CORANTE CELULAR	INSTITUTO NACIONAL DE PESQUISAS DA AMAZÔNIA - INPA (BR/AM)	LUCIANA BOTINELLY MENDONÇA FUJIMOTO / JÚLIA IGNEZ DO NASCIMENTO SALEM / VALDIR FLORÊNCIO DA VEIGA JUNIOR	27/12/2013	Indeferido (I)	Diagnóstico (3)	-

BR 10 2014 012372 5	COMPOSTOS CUMARÍNICOS E SEU USO COMO AGENTE ANTI-MICOBACTERINOS DESTINADOS AO USO HUMANO E/OU ANIMAL	UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA (BR/PB)	FRANCISCO JAIME BEZERRA MENDONÇA JUNIOR / RICARDO OLIMPIO DE MOURA / RODRIGO SANTOS AQUINO DE ARAUJO / JOSE MARIA BARBOSA FILHO / KARLA PATRICIA DE OLIVEIRA LUNA / LILIAN MARIA LAPA MONTENEGRO / ANDREA SANTOS LIMA	22/05/2014	Pendente (P)	Fármaco (1)	-
BR 10 2014 030863 6	USO DE COMPOSTO, MÉTODO EX-VIVO, PROCESSO E EXTRATO PURIFICADO	INSTITUTO NACIONAL DE PESQUISAS DA AMAZÔNIA – INPA (BR/AM) / UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE – FURG (BR/RS)	CECILIA VERONICA NUNEZ / DAIANE MARTINS / DANIELA FERNANDES RAMOS / PEDRO EDUARDO ALMEIDA DA SILVA	09/12/2014	Pendente (P)	Fármaco (1)	-
BR 10 2014 031562 4	COMPOSTOS DERIVADOS FUROXÂNICOS, COMPOSTOS DERIVADOS FUROXÂNICOS INTERMEDIÁRIOS, PROCESSOS DE OBTENÇÃO DOS MESMOS E SEUS USOS	UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO (BR/SP)	JEAN LEANDRO DOS SANTOS / CHUNG MAN CHING / FERNANDO ROGÉRIO PAVAN	17/12/2014	Patente Concedida (C)	Fármaco (1)	-
BR 10 2014 032352 0	SISTEMA PARA PRODUÇÃO DA PROTEÍNA DE FUSÃO ECMX COMO UMA VACINA ANTI-TUBERCULOSE PRODUZIDA A PARTIR DE ESCHERICHIA COLI	UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS (BR/GO)	RENATO BEILNER MACHADO / ANDRÉ KIPNIS / ANA PAULA JUNQUEIRA / EDUARDO MARTINS DE SOUSA / ADELIANE CASTRO DA COSTA	23/12/2014	Arquivado Definitivamente (A)	Vacina (2)	-
BR 10 2015 000922 4	COMPOSTOS α -CETOACÍLICOS DE ISONIAZIDA, PROCESSO DE OBTENÇÃO DOS DITOS COMPOSTOS E USO DOS COMPOSTOS	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (BR/RJ)	NÚBIA BOECHAT / EVANOEL CRIZANTO DE LIMA / FREDERICO SILVA CASTELO BRANCO	15/01/2015	Pendente (P)	Fármaco (1)	CN, US, IN

	NO TRATAMENTO DE TUBERCULOSE						
BR 10 2015 014680 9	COMPOSTO, PROCESSO DE OBTENÇÃO DO COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DO COMPOSTO NA PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA TRATAR DISTÚRBO CAUSADO POR BACTÉRIA DO GÊNERO MYCOBACTERIUM	UNIÃO BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO E ASSISTÊNCIA – MANTENEDORA DA PUCRS (BR/RS)	LUIZ AUGUSTO BASSO / DIÓGENES SANTIAGO SANTOS / PABLO MACHADO / KENIA PISSINATE	18/06/2015	Pendente (P)	Fármaco (1)	-
BR 10 2015 018285 6	PROCESSO DE OBTENÇÃO DE NANOESTRUTURAS LIPÍDICAS, NANOESTRUTURAS LIPÍDICAS OBTIDAS E USO DAS MESMAS	UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO (BR/SP)	PATRICIA BENTO DA SILVA / REGINA CÉLIA GALVÃO FREM / ADELINO VIEIRA DE GODOY NETTO / ANTONIO EDUARDO MAURO / ANA MARIA DA COSTA FERREIRA / FERNANDO ROGÉRIO PAVAN / CLARICE QUEICO FUJIMURA LEITE / MARLUS CHORILLI	30/07/2015	Pendente (P)	Fármaco (1)	-
BR 10 2015 019298 3	CONJUNTO DE ELEMENTOS PARA REALIZAÇÃO DE EXAME FENOTÍPICO PARA DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE E MÉTODO DE DIAGNÓSTICO	MOISÉS PALACI (BR/ES) / LUIZ GUILHERME SCHMIDT CASTELLANI (BR/ES)	MOISÉS PALACI / LUIZ GUILHERME SCHMIDT CASTELLANI	12/08/2015	Pendente (P)	Diagnóstico (3)	-
BR 10 2015 027449 1	COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DA MEFLOQUINA EM DOSE FIXA, E, MÉTODO PARA TRATAR A TUBERCULOSE	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (BR/RJ)	MARCUS VINICIUS NORA DE SOUZA / RAONI SCHROEDER BORGES GONÇALVES / MARIA	29/10/2015	Pendente (P)	Fármaco (1)	CN, US, IN

			CRISTINA DA SILVA LOURENÇO				
BR 10 2017 015247 2	PROCESSO DE OBTENÇÃO DE NANOCRISTAIS DE RIFAMPICINA, NANOCRISTAIS DE RIFAMPICINA OBTIDOS E SEU USO	UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (BR/SP)	NADIA ARACI BOU CHACRA / NIKOLETTA FOTAKI / RAIMAR LÖBENBERG / KATHERINE JASMINE CURO MELO	14/07/2017	Pendente (P)	Fármaco (1)	-
BR 10 2017 017588 0	PROCESSO E EQUIPAMENTO DE COLORAÇÃO UTILIZADO EM BACILOSCOPIA DE TUBERCULOSE	HEMOGRAM INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA (BR/SP)	EDUARDO LUIZ RESENDE DE CASTRO	16/08/2017	Pendente (P)	Diagnóstico (3)	-
BR 10 2017 024564 0	COCRISTAL FARMACÊUTICO E SEU USO	UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (BR/SP)	JAVIER ALCIDES ELLENA / LUAN FARINELLI DINIZ / MATHEUS DA SILVA SOUZA	16/11/2017	Pendente (P)	Fármaco (1)	-
BR 10 2018 008968 4	CRISTAL LÍQUIDO PARA APLICAÇÃO NASAL DA ISONIAZIDA	UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE (BR/SE)	ROGÉRIA DE SOUZA NUNES / ALYNE DANTAS LIMA / VICTOR HUGO VITORINO SARMENTO / MÁRCIO ROBERTO VIANA DOS SANTOS / KELVIN RICARDO BISPO NASCIMENTO / RENATA CRISTINA KIATKOSKI KAMINSKI / ANA AMÉLIA MOREIRA LIMA	03/05/2018	Pendente (P)	Fármaco (1)	-

*Status atualizado em 07/11/2020, conforme dados na base de dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI).

APÊNDICE I – INVENTORES QUE DEPOSITAM PEDIDOS DE PATENTE NO BRASIL RELACIONADOS À TUBERCULOSE

Inventor	No de pedidos de Patente Depositados (BR)	Inventor	No de pedidos de Patente Depositados (BR)
IVAN PEREIRA NASCIMENTO (NASCIMENTO, I. P.)	3	KARLA PATRICIA DE OLIVEIRA LUNA	1
FERNANDO ROGÉRIO PAVAN (PAVAN, F. R.)	2	KATHERINE JASMINE CURO MELO	1
ANDRÉ KIPNIS (KIPNIS, A.)	2	KELVIN RICARDO BISPO NASCIMENTO	1
LUCIANA BOTINELLY MENDONÇA FUJIMOTO (MENDONÇA FUJIMOTO, L. B.)	2	KENIA PISSINATE (PISSINATE, K.)	1
LUCIANA CEZAR DE CERQUEIRA LEITE (LEITE, L. C. C.)	2	LILIAN MARIA LAPA MONTENEGRO (MONTENEGRO, L. M. L.)	1
JÚLIA IGNEZ DO NASCIMENTO SALEM (SALEM, J. I.)	2	LUAN FARINELLI DINIZ (DINIZ, L. F.)	1
ADELIANE CASTRO DA COSTA (DA COSTA, A. C.)	1	LÚCIO CARDOZO FILHO	1
ADELINO VIEIRA DE GODOY NETTO (NETTO, A. V. G)	1	LUIZ AUGUSTO BASSO (BASSO, L. A.)	1
ALESSANDRA MICHERLA RODRIGUES DO NASCIMENTO	1	LUIZ GUILHERME SCHMIDT CASTELLANI	1
ALYNE DANTAS LIMA	1	MAIRIM RUSSO SERAFINI	1
AMANDA CONCEIÇÃO DOS ANJOS	1	MÁRCIA SUSANA NUNES SILVA (SILVA, M. S. N.)	1
AMANDA DO CARMO BION DE LIMA	1	MÁRCIO ROBERTO VIANA DOS SANTOS	1
ANA AMÉLIA MOREIRA LIMA	1	MARCO COLLOVATI	1

ANA MARIA DA COSTA FERREIRA (DA COSTA FERREIRA, A. M.)	1	MARCUS VINICIUS NORA DE SOUZA (DE SOUZA, M. V. N.)	1
ANA PAULA CAMPANELLI	1	MARIA CRISTINA DA SILVA LOURENÇO (LOURENÇO, M. C. S.)	1
ANA PAULA JUNQUEIRA (JUNQUEIRA-KIPNIS, A. P.)	1	MARIA LUCIA ROSA ROSSETTI (ROSSETTI, M. L. R.)	1
ANDREA SANTOS LIMA	1	MARLUS CHORILLI (CHORILLI, M.)	1
ANTÔNIO MARCIO BARBOSA JUNIOR	1	MATHEUS DA SILVA SOUZA (SOUZA, M. S.)	1
ANTONIO EDUARDO MAURO (MAURO, A. E.)	1	MELINA VIEIRA ALVES	1
ARNALDO ZAHA (ZAHA, A.)	1	MOISÉS PALACI	1
BENEDITO PRADO DIAS FILHO	1	MÔNICA SILVEIRA PAIXÃO	1
CAROLINE ORTEGA TERRA LEMOS (LEMOS, C. O. T.)	1	NADIA ARACI BOU CHACRA (BOU-CHACRA, N.)	1
CECILIA VERONICA NUNEZ (NUNEZ, C. V.)	1	NICOLE PRATA DAMASCENA	1
CECÍLIA M. ABE	1	NIKOLETTA FOTAKI	1
CHUNG MAN CHING	1	NÚBIA BOECHAT (BOECHAT, N.)	1
CLARICE QUEICO FUJIMURA LEITE (LEITE, C. Q. F.)	1	PABLO MACHADO (MACHADO, P)	1
CLAUDIA TERCENIO AGOSTINHO PIRES (PIRES, C. T. A.)	1	PATRÍCIA BENTO DA SILVA (DA SILVA, P. B.)	1
CRISTINA BONORINO	1	PEDRO EDUARDO ALMEIDA DA SILVA (DA SILVA, P. E. A.)	1
DAIANE MARTINS (MARTINS, D.)	1	PHILIP NOEL SUFFYS (SUFFYS, P. N.)	1
DANIELA FERNANDES RAMOS (RAMOS, D. F.)	1	RAIMAR LÖBENBERG (LÖBENBERG, R.)	1

DIEGO RANGEO DA COSTA PAIXÃO	1	RAONI SCHROEDER BORGES GONÇALVES (GONÇALVES, R. S. B.)	1
DIÓGENES APARÍCIO GARCIA CORTEZ (CORTEZ, D. A. G.)	1	RAQUEL DE ABREU MASCHMANN (MASCHMANN, R. A.)	1
DIÓGENES SANTIAGO SANTOS (SANTOS, D. S.)	1	REGIANE BERTIN DE LIMA SCODRO (SCODRO, R. B. D. L.)	1
EDUARDO LUIZ RESENDE DE CASTRO	1	RÉGINA CÉLIA GALVÃO FREM (FREM, R. C. G.)	1
EDUARDO MARTINS DE SOUSA (DE SOUSA, E. M.)	1	RENATA CRISTINA KIATKOSKI KAMINSKI	1
EVANOEL CRIZANTO DE LIMA (DE LIMA, E. C.)	1	ROSILENE FRESSATTI CARDOSO (CARDOSO, R. F.)	1
FABIO MOYSES LINS DANTAS	1	RENATO BEILNER MACHADO (MACHADO, R. B.)	1
FABRÍCIO TAVARES CUNHA DE ALMEIDA	1	RICARDO OLÍMPIO DE MOURA	1
FRANCISCO JAIME BEZERRA MENDONÇA JUNIOR	1	RITA DE CÁSSIA TRINDADE	1
FREDERICO SILVA CASTELO BRANCO (CASTELO-BRANCO, F. S.)	1	RODRIGO SANTOS AQUINO DE ARAUJO	1
HALYKA LUZÓRIO FRANZOTTI VASCONCELLOS	1	ROGÉRIA DE SOUZA NUNES	1
HARRISON MAGDINER GOMES (GOMES, H. M.)	1	ROXANE M. F. PIAZZA	1
JAVIER ALCIDES ELLENA (ELLENA, J.)	1	THAÍS HELENA GASPAROTO	1
JEAN LEANDRO DOS SANTOS (DOS SANTOS, J. L.)	1	THIAGO DE JESUS BORGES	1
JORGE M. DA COSTA FERREIRA JR.	1	VALDIR FLORÊNCIO DA VEIGA JUNIOR (DA VEIGA, V. F.)	1
JOSÉ ANTÔNIO BARRETO ALVES	1	VANESSA DA SILVA CARRARA (CARRARA, V. S.)	1

JOSÉ MAURO GRANJEIRO	1	VERA LUCIA DIAS SIQUEIRA (SIQUEIRA, V. L. D.)	1
JOSE MARIA BARBOSA FILHO	1	VICTOR HUGO VITORINO SARMENTO	1
JULIO CEZAR CECHINEL	1	WILMAR DIAS DA SILVA	1

APÊNDICE J – DADOS PATENTÁRIOS – EXTERIOR

No Pedido de Patente Internacional	Número da Publicação Internacional	Título	Requerente(s)	Inventore(s)	Data do Depósito
PCT/BR2011/000129	WO2011130817	PHARMACEUTICAL FORMULATION AND METHOD FOR REDUCING HEPATOTOXICITY	UNIÃO BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO E ASSISTÊNCIA - MANTENEDORA DA PUCRS	SOUTO, André Arigony (BR); SANTOS, Diógenes Santiago (BR); BASSO, Luiz Augusto (BR); CAMPOS, Maria Martha (BR); NICOLETTI, Natália Fontana (BR)	27/10/2011
PCT/BR2011/000151	WO2011137503	METHODS FOR PREPARING RUTHENIUM PHOSPHINE COMPLEXES WITH A STRUCTURE CONTAINING PICOLINATE AND/OR DIIMINE AND/OR BIPHOSPHINE IONS, RUTHENIUM PHOSPHINE COMPLEXES OBTAINED BY THESE METHODS AND USES THEREOF	UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO - UNESP	QUEICO FUJIMURA LEITE, Clarice (BR); AZEVEDO BATISTA, Alzir (BR); VON POELHSITZ, Gustavo (BR); FRAZÃO BARBOSA, Marília Imaculada (BR); PAVAN, Fernando Rogério (BR)	10/11/2011
PCT/BR2011/000517	WO2012088577	RECOMBINANT MYCOBACTERIUM SP. PROTEIN, IMMUNODIAGNOSTIC TEST AND TUBERCULOSIS VACCINE	UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS - UFMG	OLIVEIRA, Sérgio costa (BR); NOGUEIRA, Lucas de Lima (BR); BAFICA, André (BR) CAVADA, Benildo Sousa (BR); BARRAL-NETO,	05/07/2012

				Manoel (BR); TEIXEIRA, Henrique Couto (BR)	
PCT/BR2013/000049	WO2013120159	RECOMBINANT STRAIN OF MYCOBACTERIUM BOVIS BACILLUS CALMETTE- GUERIN (BCG), IMMUNOGENIC COMPOSITION AND USE	FUNDAÇÃO BUTANTAN	DE CERQUEIRA LEITE, Luciana Cezar (BR); PEREIRA NASCIMENTO, Ivan Pereira (BR)	22/08/2013
PCT/BR2014/000076	WO2014138833	COMPOUNDS, USE, PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR INHIBITING REDUCTASE IN MICROORGANISMS, INHA BINDER AND METHOD FOR OBTAINING INHA BINDERS	UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA - MANTENEDORA DA PUCRS	PAULI, Ivani (BR); SOUZA, Osmar Norberto de (BR); GUIDO, Rafael Victório Carvalho (BR); ANDRICOPULO, Adriano Defini (BR);	13/03/2014
PCT/BR2016/000004	WO2016112447	ALPHA-KETOACYL ISONIAZID COMPOUNDS, METHOD FOR PRODUCING THESE COMPOUNDS, USE OF THE COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ	BOECHAT, Núbia (BR); BRANCO, Frederico Silva Castelo (BR)	21/07/2016
PCT/BR2016/050140	WO2016201541	COMPOUND, METHOD FOR PRODUCING THE COMPOUND, PHARMACEUTICAL COMPOSITION, USE OF THE COMPOUND FOR PREPARING A MEDICINAL DRUG FOR TREATING A DISORDER CAUSED BY BACTERIA OF THE GENUS MYCOBACTERIUM AND METHOD FOR TREATING A	UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA - MANTENEDORA DA PUCRS	MACHADO, Pablo (BR); BASSO, Luiz Augusto (BR); PISSINATE, Kenia (BR); SANTOS, Diógenes Santiago (BR)	22/12/2016

		DISORDER CAUSED BY BACTERIA OF THE GENUS MYCOBACTERIUM			
PCT/BR2016/050168	WO2017015736	METHOD FOR OBTAINING LIPID NANOSTRUCTURES, THUS OBTAINED LIPID NANOSTRUCTURES AND USE THEREOF	UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO	BENTO DA SILVA, Patricia (BR); GALVAO FREM, Regina Celia (BR); VIEIRA DE GODOY NETTO, Adelino (BR); MAURO, Antonio Eduardo (BR); DA COSTA FERREIRA, Ana Maria (BR); PAVAN, Fernando Rogerio (BR); FUJIMURA LEITE, Clarice Queico (BR); CHORILLI, Marlus (BR)	02/02/2017
PCT/BR2016/050254	WO2017070763	PHARMACEUTICAL COMPOSITION, USE OF MEFLOQUINE IN A FIXED DOSE, AND METHOD FOR TREATING TUBERCULOSIS	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ	DE SOUZA, Marcus Vinícius, Nora (BR); GONÇALVES, Raoni, Schroeder, Borges (BR); LOURENÇO, Maria Cristina, Da Silva (BR)	04/05/2017

APÊNDICE K – FORMULÁRIOS ESTRUTURADOS PREENCHIDOS

<p>Depositante: UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO (UNESP)</p>
<p>Responsável pelo preenchimento: AGÊNCIA UNESP DE INOVAÇÃO</p>
<p>1. Sobre os pedidos de patente na área de tuberculose depositados no Brasil por sua instituição, esses foram oferecidos para licenciamento a empresas privadas para desenvolvimento com intuito de chegar ao mercado?</p> <p><i>R: Sim. Apresentado em eventos como Pharma Meeting, Plataforma Sindufarma, Vitrine Tecnológica.</i></p>
<p>2. Houve algum interesse por parte de alguma empresa em licenciar os pedidos de patente?</p> <p><i>R: Não.</i></p>
<p>3. Se houve, estão ocorrendo preparativos, como testes clínicos, para que as invenções sigam para o mercado?</p> <p><i>R: Não.</i></p>
<p>4. Se não houve, quais foram os principais entraves encontrados?</p> <p><i>R: TRL, Grau de maturidade da tecnologia gerada na universidade que não seria suficiente para se inserir dentro do meio industrial, para que a iniciativa privada possa assumir o risco do desenvolvimento. Falta de investimento para acelerar a tecnologia, e deixá-la no grau de maturidade tecnológico mais aceitável para que a iniciativa privada aceite o risco do desenvolvimento. Maior interesse em competências da Universidade, para desenvolvimento em parceria, pois os direitos de propriedade intelectual seriam em cotitularidade.</i></p>

Depositante: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE (UFS)
Responsável pelo preenchimento: COORDENAÇÃO DE INOVAÇÃO E TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA (CINTTEC)
1. Sobre os pedidos de patente na área de tuberculose depositados no Brasil por sua instituição, esses foram oferecidos para licenciamento a empresas privadas para desenvolvimento com intuito de chegar ao mercado? <i>R: Até o presente momento não, mas temos um planejamento para realizar tal ação.</i>
2. Houve algum interesse por parte de alguma empresa em licenciar os pedidos de patente? <i>R: Não.</i>
3. Se houve, estão ocorrendo preparativos, como testes clínicos, para que as invenções sigam para o mercado? <i>N/A</i>
4. Se não houve, quais foram os principais entraves encontrados? <i>R: Ausência de mecanismos que estimulem a interação Universidade - Empresa / dificuldade de realização de testes clínicos / legislação ainda turva (exemplo : Termos e convênios que foram recentemente disponibilizadas pela AGU-TCU-CGU) / plano estratégico institucional que coloque a inovação como pilar de uma universidade empreendedora e social.</i>

Depositante: INSTITUTO NACIONAL DE PESQUISAS DA AMAZÔNIA (INPA)
Responsável pelo preenchimento: COORDENAÇÃO DE EXTENSÃO TECNOLÓGICA E INOVAÇÃO (COETI)
<p>1. Sobre os pedidos de patente na área de tuberculose depositados no Brasil por sua instituição, esses foram oferecidos para licenciamento a empresas privadas para desenvolvimento com intuito de chegar ao mercado?</p> <p><i>R: Os 3 (três) pedidos de patente PI 1104624-4, BR 10 2013 033793 5 e BR 10 2014 030863 6 estão publicadas em nossa Vitrine Tecnológica, na seção saúde, e ofertadas no sítio eletrônico da instituição, por meio de publicação de chamada para licenciamento e transferência de tecnologias para empresas interessadas em Oferta Tecnológica. No momento, a COETI (NIT do INPA) não realiza a prospecção de empresas devido ao número reduzido de colaboradores.</i></p>
<p>2. Houve algum interesse por parte de alguma empresa em licenciar os pedidos de patente?</p> <p><i>R: Até o presente momento nenhuma empresa manifestou interesse formal em licenciar quaisquer das tecnologias mencionadas.</i></p>
<p>3. Se houve, estão ocorrendo preparativos, como testes clínicos, para que as invenções sigam para o mercado?</p> <p><i>R: Não houve.</i></p>
<p>4. Se não houve, quais foram os principais entraves encontrados?</p> <p><i>R: Entendemos que os principais entraves para a transferência de tecnologia de uma ICT para uma empresa, perpassa pela escassez de recursos humanos para prospectar empresas que tenham potencial de interesse para o licenciamento das patentes; pela burocracia no processo de licenciamento da tecnologia; e, o desconhecimento da Lei de Inovação e do Marco Legal</i></p>

de C, T&I pelos setores internos da ICT que são envolvidos no processo de licenciamento. Além do que, nem sempre as tecnologias disponíveis nos portfólios das ICTs são as tecnologias que o mercado está demandando. Por isso, recomenda-se o desenvolvimento de tecnologias sob encomenda.

Depositante: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Responsável pelo preenchimento: COORDENAÇÃO DE GESTÃO TECNOLÓGICA | GESTEC

1. Sobre os pedidos de patente na área de tuberculose depositados no Brasil por sua instituição, esses foram oferecidos para licenciamento a empresas privadas para desenvolvimento com intuito de chegar ao mercado?

R: Não.

2. Houve algum interesse por parte de alguma empresa em licenciar os pedidos de patente?

R: Não.

3. Se houve, estão ocorrendo preparativos, como testes clínicos, para que as invenções sigam para o mercado?

R: N/A.

4. Se não houve, quais foram os principais entraves encontrados?

R: As pesquisas ainda se encontram em fase de desenvolvimento interno.

Depositante: UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Responsável pelo preenchimento: AGÊNCIA USP DE INOVAÇÃO
<p>1. Sobre os pedidos de patente na área de tuberculose depositados no Brasil por sua instituição, esses foram oferecidos para licenciamento a empresas privadas para desenvolvimento com intuito de chegar ao mercado?</p> <p><i>R: Sim. As patentes foram divulgadas dentro da rotina da Agência de inovação.</i></p>
<p>2. Houve algum interesse por parte de alguma empresa em licenciar os pedidos de patente?</p> <p><i>R: Não.</i></p>
<p>3. Se houve, estão ocorrendo preparativos, como testes clínicos, para que as invenções sigam para o mercado?</p> <p><i>R: Não.</i></p>
<p>4. Se não houve, quais foram os principais entraves encontrados?</p> <p><i>R: 1. Extensão internacional da Patente, o que é caro e difícil uma ICT ter recursos no Brasil para fazer de forma mais generalizada;</i></p> <p><i>2. As empresas nacionais atuam bem limitadamente com novas moléculas o que torna somente o mercado para estas tecnologias restrito as multinacionais, em especial os grandes players;</i></p> <p><i>3. As multinacionais da área farmacêutica, de forma geral, começam a se interessar por novas moléculas quando as mesmas já apresentam resultados preliminares promissores em testes clínicos fase II; e</i></p> <p><i>4. Não existe recurso disponível no Brasil para realização dos testes clínicos.</i></p>