

1 **Evolução dos fármacos que atuam no combate a doenças parasitárias tropicais**
2 **negligenciadas: revisão de literatura**

3 **Development of drugs that act for tropical parasitic diseases neglected combat:**
4 **literature review**

5 *Geraldo ferreira de lima filho¹, Flavianne Rodrigues de oliveira¹ & Ellison Neves de Lima¹

6 ¹ Associação Caruaruense de Ensino Superior

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19 * geraldo.limaf@gmail.com, Av. Portugal, 584 - Universitário, Caruaru - PE, 55016-901, telefone:

20 (81)21832000.

21

22 Resumo:

23 O presente estudo objetivou evidenciar a evolução dos fármacos que atuam no combate a doenças
24 parasitárias tropicais negligenciadas através de uma revisão bibliográfica narrativa, adotando como
25 descritores: Antiparasitários, Doenças negligenciadas, Indústria Farmacêutica e Antiprotozoários.
26 Foram incluídos artigos em português, inglês e espanhol, publicados nos últimos 10 anos, tomando
27 como referência os periódicos, sites: scielo, pubmed, bireme, lilacs, periódicos CAPES , a base de
28 dados Science Direct e Web os Science. Foram encontrados 43 artigos no total, sendo selecionados
29 15 para elaboração do presente artigo. O tempo utilizado para construção desta revisão bibliográfica
30 foi de 09 (nove) meses. As doenças tropicais negligenciadas mais importantes do no Brasil são: a
31 *Leishmaniose, Tripanossomíase americana (TA) e Dengue*. A *Leishmaniose* e doença de Chagas
32 estão entre as doenças parasitárias mais importantes, afetando milhões de pessoas sendo causadas
33 principalmente pelos parasitas *Kinetoplastideos leishmania spp e Trypanosoma cruzi*,
34 respectivamente. Evidencia-se a problemática das doenças negligenciadas, quando percebe-se que
35 várias populações continuam a sofrer com enfermidades, por escassez da produção de novos
36 fármacos visto que as indústrias farmacêuticas quase não recebem investimentos para produção de
37 novas drogas com esta finalidade. Desta forma o presente estudo contribui de maneira relevante
38 para comunidade acadêmica, podendo servir de subsídios para condutas clínicas e/ou demais
39 pesquisas.

40 Palavras-chave: Antiparasitários, Doenças negligenciadas, Indústria Farmacêutica e
41 Antiprotozoários.

42

43

44

45

46

47

48

49 Abstract:

50 The present study aimed to show the evolution of the drugs That act to combat Tropical Parasitic
51 Diseases neglected by revising narrative literature, adopting as Descriptors: Antiparasitic, Neglected
52 diseases, Pharmaceutical Industry and Protozoan. We have included articles in Portuguese, English
53 and Spanish, published in the last 10 years, taking as reference the periodicals, sites: scielo,
54 pubmed, bireme, lilacs, CAPES periodicals, Science Direct database and Web Science. A total of
55 43 articles were found, 15 of which were selected for the elaboration of this article. The time used
56 for the construction of this bibliographic review was 9 (nine) months. The most important neglected
57 tropical diseases in Brazil are: Leishmaniasis, American Trypanosomiasis (TA) and Dengue.
58 Leishmaniasis and Chagas disease are among the most important parasitic diseases, affecting
59 millions of people being caused mainly by the parasites Kinetoplastids leishmania spp and
60 Trypanosoma cruzi, respectively. The problem of neglected diseases is evident when it is noticed
61 that several populations continue to suffer from illnesses due to a shortage of new drug production,
62 since the pharmaceutical industries almost do not receive investments to produce new drugs for this
63 purpose. In this way the present study contributes in a relevant way to the academic community,
64 being able to serve as subsidies for clinical conducts and / or other researches.

65 Keywords: Antiparasitic, Neglected diseases, Pharmaceutical Industry and Protozoan.

66

67

68

69

70

71

72

73 INTRODUÇÃO

74

75 A designação do termo "doenças tropicais" existe desde o século XIX. As Doenças
76 infecciosas podem ser consideradas "negligenciadas" quando há uma ausência de acesso fácil para
77 utilizar tratamentos com medicamentos. As doenças parasitárias tropicais negligenciadas são
78 aquelas causadas por agentes infecciosos ou parasitas, com prevalência em populações de baixa
79 renda, mais predominantemente em continentes pobres como: África, Ásia e América Latina .
80 Estas doenças diminuem a qualidade de vida dos seus portadores, bem como exercem uma grande
81 influência no desenvolvimento de muitos países (BELLOZE,2013).

82 As infecções parasitárias, na grande maioria das vezes, são altamente tratáveis e
83 curáveis. Na atualidade possuímos cerca de 10.000 espécies conhecidas de protozoários, destas 30
84 são capazes de infectar o homem. São classificadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), 17
85 enfermidades caracterizadas como doenças negligenciáveis. Dentre estas podemos citar : calazar,
86 esquistosomose, doença de chagas, malária (ANDRADE & ROCH, 2015).

87 Como já citado anteriormente a maior parte da população atingida com as doenças
88 negligenciadas, são as que compõem uma classe social desfavorável (predominantemente baixa
89 renda), e na maioria das vezes, não tem condições de ter acesso as medicações antiparasitárias,
90 trazendo consequência como a diminuição da participação pública no investimento para novos
91 medicamentos, tendo em vista que os remédios essenciais aumentam os gastos do Estado e
92 enfraquece a capacidade estratégica (MAGALHÃES,2010) .

93 A produção de um medicamento passa por várias etapas, pois é um produto singular,
94 que envolve diferentes fases no processo de produção, comercialização até chegar no destinatário
95 final: o consumidor. Para dar início a este processo faz-se necessário a realização de pesquisas de
96 moléculas biologicamente ativas, o desenvolvimento do processo de formulação com intenção à
97 produção em escala industrial. A partir de então, procede-se o processo de comercialização e
98 distribuição na rede comercial e nos serviços de saúde. Desta forma, o medicamento possui
99 características de mercado que o diferenciam de outros produtos manufaturados, pois integra um
100 mercado em que praticamente não existe concorrência de escala entre os produtores. A
101 especificidade da concorrência no setor farmacêutico baseia-se na diferenciação do produto calcada
102 no investimento continuado e de grande porte em atividade de pesquisa e desenvolvimento e de
103 marketing (PEREZ & MATEOS, 2009).

104 Diante da temática apresentada o presente estudo justifica-se pelo fato de a pesquisa
105 com novas drogas tem sido um dos grandes fatores motivadores para a regulamentação das
106 atividades de pesquisa envolvendo seres humanos e animais. Trazendo como o objetivo principal:
107 evidenciar a evolução dos fármacos que atuam no combate a doenças parasitárias tropicais
108 negligenciadas através de revisão literatura.

109 MÉTODO

110 Para a elaboração do referido material, realizou-se uma revisão bibliográfica narrativa,
111 O tempo utilizado para construção desta revisão bibliográfica foi de 09 (nove) meses, tomando
112 como referência os periódicos, sites: Scielo, Pubmed, Bireme, Lilacs, periódicos CAPES, a base de
113 dados Science Direct e Web of Science. Os descritores utilizados foram: Antiparasitários, Doenças
114 negligenciadas, Industria Farmacêutica e Antiprotozoários, utilizado os operadores booleanos,
115 AND, OR e NOT. Como critérios de inclusão, temos: artigos publicados em nos últimos 10 (dez)

116 anos, escritos em português, inglês e espanhol, que apresentem conteúdo relacionado à temática das
117 doenças parasitárias tropicais negligenciadas. Como critérios de exclusão: artigos incompatíveis
118 com o objetivo do estudo ou fuga ao tema estabelecido, artigos com tempo de publicação superior a
119 10 (dez) , que apresentavam-se em outras línguas diferente do português, inglês ou espanhol.

120

121

122 RESULTADOS E DISCUSSÃO

123 Inicialmente foram encontrados 43 artigos e após uma criteriosa seleção, dentro os
124 padrões de inclusão e exclusão foram selecionados 31 artigos. Posteriormente tomando os dados em
125 conformidade com os processos de estabelecimento da evolução dos fármacos antiparasitários e as
126 doenças negligenciadas prevalentes foram eleitos 15 artigos para construção deste trabalho por
127 estarem dentro do contexto científico do presente estudo. Todo o material estudado foi organizado
128 seguindo uma ordem cronológica dos acontecimentos, partindo-se de uma análise da realidade
129 farmacêutica nacional.

130 Desde o século XIX, o termo doenças tropicais (DT) consta no dicionário médico. A
131 expansão da colonização Europeia e dos Estados Unidos para o Caribe e o Pacífico, ampliou
132 consideravelmente o conhecimento a cerca de várias doenças. Essas colônias, situavam-se nos
133 Trópicos, desta forma foram chamadas de Tropicais. São chamadas negligenciadas por serem
134 consideradas irrelevantes enquanto meio econômico rentável, dessa forma não atraindo o interesse
135 de investimentos por instituições financeiras nacionais e internacionais. Segundo a OMS, as
136 doenças negligenciadas podem ser agrupadas em 17 doenças infecciosas que apresentam maior
137 acometimento em moradores de subúrbios nas grandes cidades e em áreas rurais se disseminando
138 em meios de precária estrutura sanitária, condição de moradia, alimentação inadequadas e por
139 consequência, dificuldades de acesso aos serviços de saúde. Além do que sabemos que existe falha
140 nos serviços de atenção básica e demais serviços de saúde, somado a falta de um controle dos

141 recursos naturais servem como fator de disseminação das DT. Vasconcelos (2016) Cita que no
142 Brasil as mais importantes DT são: a *Leishmaniose*, *Tripanossomíase americana (TA)* e *Dengue*.
143 Exceto TA, todas essas doenças tropicais negligenciadas ocorre em várias regiões do país. A
144 *Leishmaniose* e doença de Chagas, estão entre as doenças parasitárias mais importantes, afetando
145 milhões de pessoas sendo causadas principalmente pelos parasitas *Kinetoplastideos leishmania spp*
146 e *Trypanosoma cruzi*, respectivamente. A tuberculose (mesmo não sendo uma doença tropical) é
147 bastante prevalente no Brasil. A cada ano, 100.000 novos casos são notificados e cerca de 5.000 a
148 6.000 óbitos são registrados. Também é válido citar a doença de chagas, de alta prevalência e
149 apresenta complicações que podem levar ao óbito. A Ascaridíase, tricuriase,
150 acilostomíase/necatoriose (são helmintíases), apresentam-se como as mais prevalentes, isso
151 corresponde a mais de 2 bilhões de infectados, sendo todas as outras infecções responsáveis por
152 cerca de meio bilhão de infectados. Dentre todas essas questões o que repercute mais evidentemente
153 é a alta morbidade causada por essas doenças, o que não deveria ocorrer visto que são doenças
154 tratáveis, mas persistem em alta prevalência matando milhões de pessoas refletindo a falta de
155 acesso a saúde e a importância da falarmos em doenças negligenciadas. (SILVA- JARDIM, 2014).

156 De acordo com o Ministério da Saúde, no Brasil dentre as doenças parasitárias
157 negligenciadas as mais prevalentes são: esquistossomose, malária e leishmaniose. A
158 esquistossomose é uma causada pelo trematódeo: *Schistosoma mansoni*, cujas formas adultas
159 habitam os vasos mesentéricos do hospedeiro e as formas intermediárias se desenvolvem em
160 caramujos gastrópodes aquáticos do gênero *Biomphalaria*. Inicialmente, a doença é assintomática,
161 podendo evoluir para formas clínicas extremamente graves e levar o paciente ao óbito. A
162 esquistossomose apresenta alto índice de prevalência mundial se comparado as demais doenças
163 parasitárias negligenciadas. Sales et al (2009), afirma que existem cerca de 200 milhões de pessoas
164 atingidas distribuídas em 74 países, em torno de 80% dos casos concentrados na África. No Brasil,

165 existem de 8 a 18 milhões de indivíduos infectados, distribuídos em uma faixa endêmica que se
166 estende do estado do Rio Grande do Norte até Minas Gerais (TANOS,2008) .

167 A malária é uma doença infecciosa e parasitária, cujos agentes etiológicos são
168 protozoários do gênero *Plasmodium*, é transmitida por mosquitos vetores do gênero *Anopheles*.
169 Quatro espécies podem produzir a infecção: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*,
170 *Plasmodium malarie* e *Plasmodium ovale*. A *Plasmodium falciparum* e a *Plasmodium vivax*, são as
171 mais comuns, sendo a primeira a mais letal (PEREZ,2009). As leishmanioses são doenças
172 infectoparasitárias cujos agentes etiológicos são protozoários tripanosomatídeos do gênero
173 *Leishmania* transmitidos por flebotomíneos (*Diptera, Psychodidae*) e integram o conjunto das seis
174 doenças tropicais mais preocupantes no Velho Mundo e nas Américas (SILVA et al, 2010).

175 O problema das doenças negligenciadas tornou-se mais evidente nos últimos 40 anos,
176 onde ocorreu grande avanço no desenvolvimento tecnológico porém, percebeu-se que várias
177 populações continuavam a sofrer com enfermidades que quase não recebem investimento por parte
178 da industria farmacêutica no tocante a um investimento em novos fármacos. Segundo Castro
179 (2012), ainda que exista um grande volume de pesquisa para produção de medicamentos para
180 combater as doenças negligenciadas, a grande maioria é feita em universidades e institutos públicos
181 e isto não garante a produção de novas drogas porque o setor privado detêm os métodos mais
182 eficiente, além de condições financeiras para executar e pesquisa e os com as substâncias elencadas
183 que darão origem ao novo medicamento. Além disso uma grande quantidade de autores relatam que
184 o regime das patentes é um dos fatores que agravam essa situação. No entanto, entre os anos 2006 a
185 2010, pode-se ser observar, pequenos movimentos em direção ao tratamento das DN. Recentemente
186 duas grandes multinacionais, a Sanofi-Aventis e Novartis, lançaram medicamentos para malária,
187 com doses fixas combinadas, o Coarsucam® e Coartem® , respectivamente. O coarsucam é um
188 medicamento que traz em sua composição doses fixas de artesunato + amodiaquina, produzido pela
189 Sanofi-Aventis e o Coartem possui a combinação fixa de artemeter + lumefantrina, produzido pela

190 Novartis. As duas medicações possuem eficácia equiparáveis no combate ao *Plasmodium*
191 *falciparum* e malária mista (*Plasmodium falciparum* + *Plasmodium vivax*) e estudos publicados
192 pelos respectivos laboratórios demonstram que foram bem toleradas, inclusive em crianças com
193 idade inferior a 5 anos, que é a principal população-alvo da Organização Mundial de Saúde (ONU).
194 Sobre a toxicidade destes, está mais ligada a doses repetidas foram associadas à ação farmacológica
195 observada nos eritrócitos, acompanhada pela hematopoiese de resposta secundária
196 (MAGALHÃES,2010).

197

198

199 Não é simples o processo para estabelecer a descoberta e desenvolvimento de novos
200 fármacos, pois está fortemente dependente das inovações científicas e tecnológicas. Dias et al
201 (2009) divide esse processo em duas grandes fases: descoberta e desenvolvimento. Onde nos
202 estágios iniciais do processo de descoberta, as pesquisas se concentram na procura, identificação e
203 aperfeiçoamento de pequenas moléculas capazes de modular a atividade do alvo macromolecular
204 eleito para o processo de planejamento. A validação do alvo molecular selecionado é fundamental,
205 estabelecendo sua importância no processo fisiopatológico em estudo, além de comprovar se a sua
206 modulação seletiva é capaz de gerar a resposta farmacológica esperada no controle da doença ou
207 disfunção em humanos (DIAS et al, 2009).

208 As parcerias público-privadas possuem o intuito de criar, estimular e promover novos
209 fármacos. Neste sentido podemos afirmar que o Brasil vêm firmando parcerias que têm dado
210 certo, representando um incentivo no campo da ciência e tecnologia e destacam-se pela realização
211 de pesquisa básica e aplicada, a geração de inovação científica e tecnológica, a disseminação de
212 conhecimento e difusão da educação em todas as áreas da biotecnologia (GUIDO et al, 2010).

213 O mercado farmacêutico no Brasil é importante em termos de faturamento, nos anos de
214 1990 a 1998, houve crescimento nas exportações relacionadas ao setor farmacêutico, tendo queda

215 no ano de 2000, mesmo assim, o Brasil se mantém entre os 10 maiores do mundo em vendas anuais
216 superiores a 10 bilhões. Apesar de possuir um considerado desempenho internacional a evolução
217 dos fármacos no Brasil é afetada pelo contexto dos custos envolvidos, por controle de preços
218 submetidos às empresas de medicamento, em consequência das patentes que geram um certo
219 monopólio. Assim sendo, o grande desafio é produzir com baixo custo, para poder permitir o acesso
220 da população de baixa renda a medicamentos, principalmente no tocante aos antiparasitários.
221 Quando se consegue a viabilização de mediações ao paciente, todos saem ganhando, a população
222 com melhoria de seu bem estar e crescimento para o país, pois com aumento de vendas destes, a
223 economia é ampliada, ainda que indiretamente. No tocante a Pernambuco temos que em 2002
224 haviam 34 estabelecimento de indústria farmacêutica. Sendo 30 no ramo de medicamentos para
225 humanos e 4 farmoquímicos. Lima (2007) traça o perfil o perfil da industria farmacêutica
226 pernambucana da seguinte forma: 67,7% destas são destinadas a medicamentos alopáticos, sendo
227 16,4% fitoterápicos e 17,9% a dos oficinais, sendo que os fitoterápicos apresentam tendência de
228 crescimento. Baseado nestes dados podemos verificar que a produção de antiparasitários no Brasil e
229 principalmente em Pernambuco ainda é muito deficiente (LIMA, 2007).

230 Apesar de toda problemática envolvida e de ainda haver muitas pessoas sem acesso aos
231 fármacos antiparasitários, no âmbito nacional percebe-se iniciativas promissoras de inovação
232 através do desenvolvimento de medicamentos para os programas públicos de saúde, como por
233 exemplo, os medicamentos genéricos, as vacinas, e os reagentes produzidos para o controle de
234 sangue no país, que compartilham uma articulação entre a política de saúde com a política de
235 desenvolvimento industrial e de inovação, resultando em maior competitividade para os agentes
236 nacionais e constituindo elementos essenciais da política nacional de saúde (SANTOS et al,2012).

237 Pontes et al (2009), refere que o governo brasileiro está priorizando a área de doenças
238 negligenciadas, através da instituição do Programa de Pesquisa e Desenvolvimento em Doenças
239 Negligenciadas, focado em sete doenças: dengue, doenças de Chagas, leishmaniose, hanseníase,

240 malária, esquistossomose e tuberculose . O Brasil tem ofertado incentivos governamentais em torno
241 de R\$ 75 milhões ao ano, sendo que grande parte deste investimento é proveniente do Ministério da
242 Ciência e Tecnologia (MCT). Colocando o Brasil em posição de destaque, ocupando o sexto lugar
243 no ranking dos países que mais investem nesse segmento.

244

245 Não obstante existam grandes dificuldades da produção de novos fármacos para
246 controle de doenças negligenciadas e de ainda, de serem poucos os investimentos financeiros nesse
247 segmento, quando comparados às pesquisas que focam enfermidades que atingem os países ricos,
248 como a AIDS, podemos ter esperança de dias melhores, como por exemplo o fato do
249 desenvolvimento de vacinas, que já seguem em diferentes estágios de desenvolvimento e
250 constituem-se em poderosas armas que, em pouco tempo, poderão ser utilizadas na prevenção de
251 algumas dessas doenças. O problema está no tempo que leva até a comercialização destas e
252 incorporação pelos governos, dessa forma a melhor medida ainda existente consiste no investimento
253 a atenção básica para prevenção, visando controlar a situação epidemiológica dessas doenças e ao
254 mesmo tempo melhora a qualidade de vida das pessoas mais prejudicadas socialmente
255 (CASTRO,2012).

256

257 CONCLUSÕES

258 A revisão de literatura assim como as demais pesquisas em saúde é um tipo de
259 investigação científica, desta forma exige responsabilidade ética pelas informações a serem
260 passadas. Pois, estes podem servir de subsídios para condutas clínicas e/ou demais pesquisas.
261 Através deste trabalho pode-se verificar que inúmeras pessoas ainda sofrem sem tratamento para
262 doenças parasitárias tropicais negligenciadas, tratamento este que a priori poderia ser de fácil
263 resolução, porém algumas vezes falta o medicamento outras os portadores encontram-se infestados
264 com organismos resistentes, cuja solução seria o desenvolvimento de novos fármacos, vimos que

265 isto é possível através de boas parcerias, porém ainda falta muito incentivo, tendo em vista que
266 antiparasitários não são os fármacos mais lucrativos a se desenvolver, pois sabe-se que a grande
267 maioria dos portadores são pessoas de baixo poder aquisitivo.

268 Desta forma, pode-se concluir que este trabalho conseguiu cumprir com os objetivos
269 estabelecidos, de servir como uma revisão atualizada a cerca da temática abordada, cumprindo seu
270 papel com contribuição significativa para o meio científico.

271 REFERÊNCIAS

272 ANDRADE, B. L. A. & ROCHA, D. G. Enfermedades desatendidas y bioética: diálogo de un viejo
273 problema con una nueva. *Revista bioética*, 23 (1): 106-14, 2015.

274 BELLOZE, K. L. *Priorização de alvos para fármacos no combate a doenças tropicais*
275 *negligenciadas causadas por protozoários*. 2013. Rio de Janeiro. 287 p. Tese (Doutorado em
276 Biologia computacional de sistemas), Instituto Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro.

277 CASTRO, J.F. *A relação entre patentes farmacêuticas, doenças negligenciadas e o programa*
278 *público brasileiro de produção e distribuição de medicamentos*. 2012. Araraquara. 136p.
279 Dissertação (Mestrado em Sociologia). Universidade Estadual Paulista. Araraquara-SP.

280 DIAS, L. C. et al. Quimioterapia da doença de Chagas: estado da arte e perspectivas no
281 desenvolvimento de novos fármacos. *Revista Química Nova*. 32(9): 2444-2457, 2009.

282 GUIDO, R. V.C.; ANDRICOPULO, A. D. & OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia
283 e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. *Revista estudos avançado*. 24(70): 81-98,
284 2010.

285 LIMA, J. P. R.; FILHO, P. F. C. Indústria Farmacêutica: a evolução recente no Brasil e o caso de
286 Pernambuco. *Revista Brasileira de Estudos Regionais e Urbanos*. 14 (16), 1-31, 2007.

- 287 MAGALHÃES, J. L. *Estratégia governamental para internalização de fármacos e medicamentos*
288 *doenças negligenciadas*. 2010. Rio de Janeiro. 523p. Dissertação (Doutorado em Tecnologia de
289 processos Químicos e Bioquímicos), Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- 290 MAGALHÃES, J. L; BOECHAT, N & ANTUNES, A. M. S. Internalização de Fármacos e
291 medicamentos para doenças tropicais negligenciadas: proposta de interação entre governo-
292 universidade-empresa. *Revista química nova*. 35(3): 654-660, 2012.
- 293 PONTES F. Doenças negligenciadas ainda matam 1 milhão por ano no mundo. *Revista Inovação*
294 *em Pauta*. 6: 69-73, 2009.
- 295 SALES, D.M. et al. Correlação interobservador das alterações morfológicas das vias biliares em
296 pacientes com esquistossomose mansoni pela colangiorressonância magnética. *Revista de*
297 *Radiologia Brasileira*. 43(1): 277-288 ,2010.
- 298 SANTOS et al. Pesquisa, desenvolvimento e inovação para o controle das doenças negligenciadas.
299 São Paulo. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 33(1): 37-47, 2012.
- 300 SILVA A. F.; LATORRE M. R. D.O . & GALATI, E. A. B. Fatores relacionados à ocorrência de
301 leishmaniose tegumentar no Vale do Ribeira. *Revista Brasileira de Medicina Tropical*.
302 43(1): 46-51, 2010.
- 303 JARDIM, I. S.; THIEMANN, O. H. & ANIBAL, F. F. Leishmaniasis and Chagas Disease
304 Chemotherapy: a Critical Review. *Journal of Brazilian Chemical Society*. 25(10): 1810-1823,
305 2014.
- 306 TANOS, C. C.; FRANÇA, M. G. & VILLAR, J.D.F. Malária: Aspectos Históricos e Quimioterapia.
307 Rio de Janeiro. *Revista Química Nova*. 31(5), 2008.

308 VASCONCELOS, R. S.; KOVALESKI, D. F. & TESSER JUNIOR, Z. C. Doenças negligenciadas:
309 revisão da literatura sobre as intervenções propostas. *Saúde e Transformação Social*. 5(2):.114-131,
310 2016.