

FAPESP 60 Anos: A Ciência no Desenvolvimento Nacional

60 Years of FAPESP:
Advancing Science
for National
Development



Uma homenagem da
Academia de Ciências do Estado de São Paulo
A tribute from the São Paulo State Academy of Sciences



Capítulo 6

Saúde humana e os desafios globais das doenças crônicas e infecciosas

Chapter 6
Human health and the global challenges of chronic and infectious diseases

SAÚDE E OS OBJETIVOS DE DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL (ODS)
Garantir o direito à saúde e vida saudável, bem como promover o bem-estar para todas as pessoas, em quaisquer idades, são alicerces do desenvolvimento social e econômico das nações. Os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) são um apelo global à ação indispensável para acabar com a pobreza e fome; reduzir as desi-

<https://doi.org/10.4322/978-65-86819-27-4.1000006>
(cc) Exceto onde indicado de outra forma, este é um capítulo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença [Creative Commons Attribution-NonCommercial](#), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que sem fins comerciais e que o trabalho original seja corretamente citado.
Except where indicated otherwise, this is an Open Access chapter distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial](#) license which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium provided the original work is properly cited.

gualdades; oferecer educação de qualidade; investir em infraestrutura; proteger o meio ambiente e clima; bem como garantir que as pessoas possam desfrutar de paz e prosperidade em todos os lugares (United Nations, 2022a).
Ao todo, são 17 ODS, interconectados com 169 metas. Esses objetivos compreendem os principais desafios sociais, econômicos e ambientais que devem ser enfrentados para que seja cumprida a Agenda 2030. O ODS 3 (Saúde e Bem-estar) dialoga com vários ODS, incluindo, entre suas metas, o enfrentamento das doenças crônicas e infecciosas (Figura 1).
Sem saúde, não há vida saudável, digna e produtiva que possibilite a geração de renda, emprego e o crescimento econômico sustentável. Embora seja alta prioridade investir em saúde pública em um país com tantas desigualdades como o Brasil, os gastos do governo com saúde estão muito

HEALTH AND SUSTAINABLE DEVELOPMENT GOALS (SDGs)
Ensuring the right to health and a healthy life, as well as promoting well-being for all people at all ages, is a foundation for the social and economic development of nations. The Sustainable Development Goals (SDGs) are an indispensable global call to action to end poverty and hunger, reduce inequalities, provide quality education, invest in infrastructure, protect the environment and climate, and ensure that all people enjoy peace and prosperity (United Nations, 2022a).
There are 17 SDGs and 169 associated targets. These objectives comprise the main social, economic, and environmental challenges that must be faced to fulfill the 2030 Agenda. SDG 3 (Good Health and Well-being) is associated with several other SDGs and includes the fight against chronic and infectious diseases among its goals (Figure 1).
Without health, there is no healthy, dignified, and productive life to enable in-



autores/authors
Adriano D. Andricopulo¹
Ester Cerdeira Sabino¹
Mayana Zatz¹
Juliana Quero Reimão²
Marcia C. Castro³

¹ Universidade de São Paulo (USP), Brasil.
² Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ), Brasil.
³ Universidade Harvard, Estados Unidos.

come generation, employment creation, and sustainable economic growth. While investing in public health is a high priority in a country with as many inequalities as Brazil, government spending on health is far below average compared with that of the 43 countries (38 members and 5 strategic partners) of the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD).
In 2021, Brazil spent 3.93% of its gross domestic product (GDP) on health, while the United States, Germany, and France spent 15.95%, 11.02% and 10.34%, respectively (Our World in Data, 2022).
As the largest economy in Latin America, Brazil spends, in percentage, less than other countries in South America, such as Colombia (7.07%), Argentina (5.95%), and Chile (5.83%), and even less than some countries in Central America, such as Costa Rica (5.98%). A 2021 map of public expenditures in relation to GDP percentage shows Brazil in a disreputable position among OECD countries (Figure 2).

abaixo da média quando comparados aos dos 43 países (membros e parceiros estratégicos) da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE).
Em 2021, as despesas do governo brasileiro com saúde corresponderam a 3,93% do Produto Interno Bruto (PIB) do país, enquanto Estados Unidos, Alemanha e França, por exemplo, realizaram gastos de 15,95%, 11,02% e 10,34% de seus PIBs, respectivamente (Our World in Data, 2022).
Maior economia da América Latina, o Brasil gasta, em termos percentuais, menos que outros países da parte sul do continente, como Colômbia (7,07% do PIB), Argentina (5,95%) e Chile (5,83%) – e até que alguns da América Central, como a Costa Rica (5,98%). Um mapa de 2021 das despesas públicas em relação ao PIB mostra o Brasil em posição nada honrosa entre os países da OCDE (Figura 2).

Garantir o direito à saúde e vida saudável, bem como promover o bem-estar para todas as pessoas, em quaisquer idades, são alicerces do desenvolvimento social e econômico das nações.

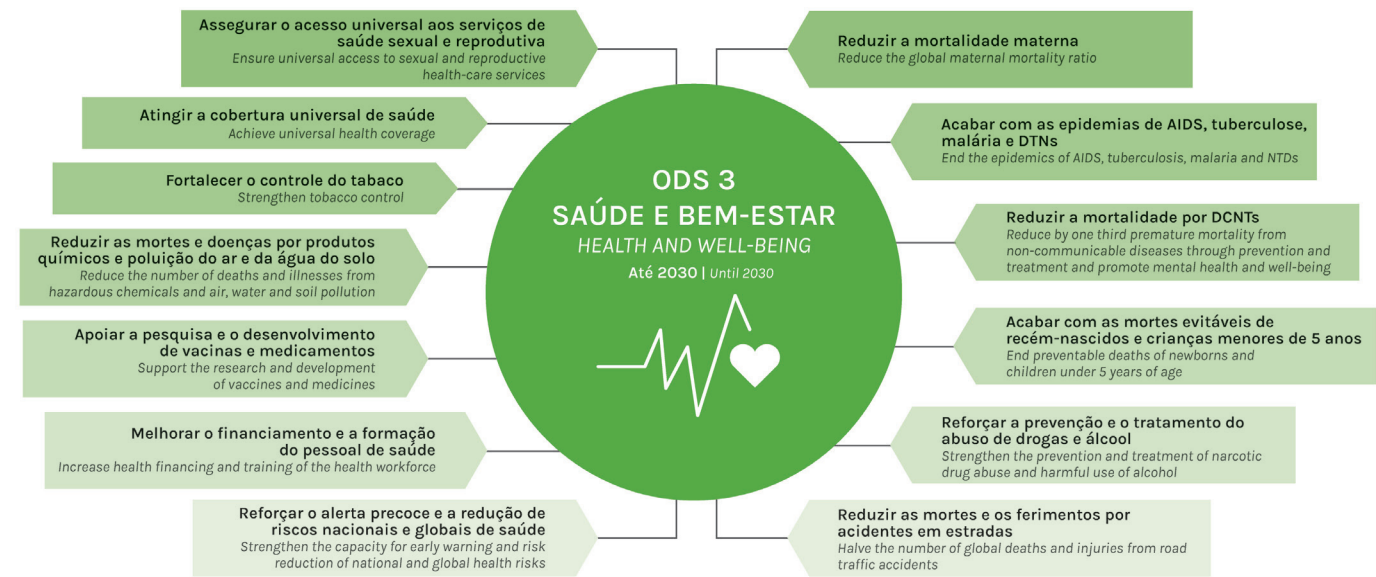


Figura 1. O ODS 3 busca assegurar uma vida saudável e promover a saúde e o bem-estar para todas as pessoas, em todos os lugares; entre suas principais metas, está a de acabar com as epidemias de AIDS, tuberculose, malária e doenças tropicais negligenciadas, bem como reduzir em um terço a mortalidade prematura por doenças não transmissíveis. Fonte: Os autores.

Figure 1. SDG 3 seeks to ensure healthy lives and promote the health and well-being of all people. Its main targets include ending the epidemics of AIDS, tuberculosis, malaria and neglected tropical diseases, as well as reducing premature mortality from noncommunicable diseases by one-third. Source: The authors.

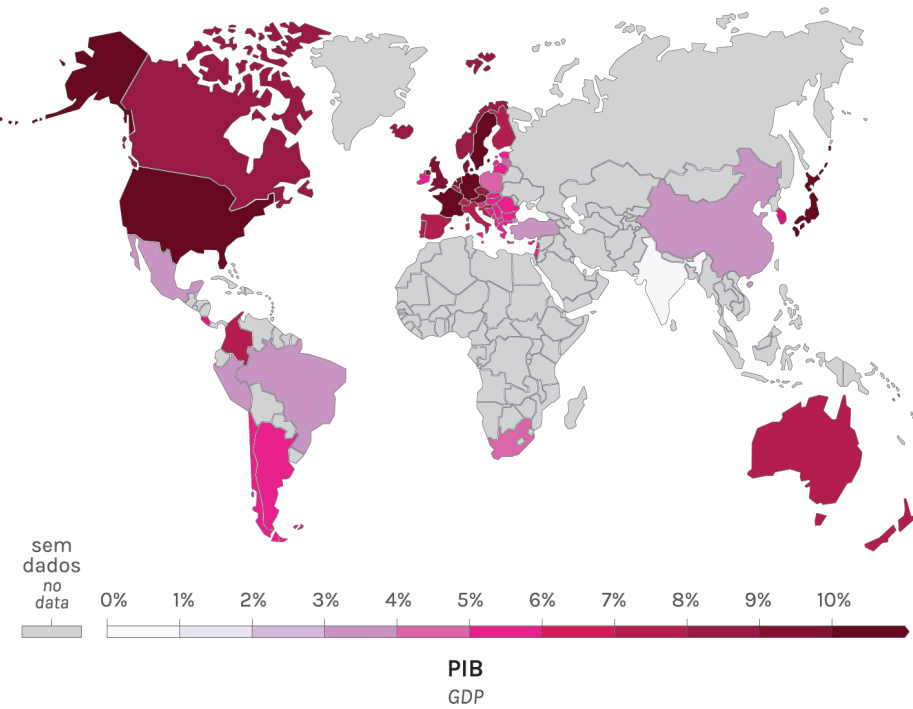


Figura 2. Despesas públicas em relação ao percentual do PIB dos países membros e parceiros da OCDE, em 2021 – os países sem dados não fazem parte da OCDE. Fonte: Preparada pelos autores com base em dados da OMS (Global Health Observatory) extraídos do Our World in Data (World Health Organization, 2022b).

Figure 2. Public expenditure as a percentage of GDP of OECD member and partner countries in 2021. Countries without data are not part of the OECD. Source: Elaborated by the authors based on data by GHO (Global Health Observatory) extracted from Our World in Data (World Health Organization, 2022b).

Family health spending in Brazil in 2019 is also in the opposite direction compared with that of other OECD countries. According to data from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE), Brazil spent 5.8% of its GDP on family health, while the average GDP percentage spent by OECD members was 2.3. These data show that the Brazilian population is poorly served by public health, which leads to more expenses associated with medicines and services in the private network.

It is essential that this scenario change quickly, with an increase in public health funding and strengthening of the Unified Health System (SUS), so the financial and life quality of Brazilian families can be improved. Otherwise, at the current pace, Brazil will hardly fulfill the SDG 3 targets that it has committed, together with 192 other countries, to the United Nations Organization (UN).

DEMOGRAPHIC CONTEXT

Demographic transition is characterized by the passage from high to low levels of mortality and fertility. In Brazil, this transition began with the sustained drop in mortality levels as of the 1930s and

1940s, when life expectancy at birth exceeded 40 years.

From the 1950s to the 1970s, the transition in mortality was accompanied by a decline in fertility. The total fertility rate (TFR), which was 6.3 children in 1960, dropped to 4.3 in 1980 and progressively declined until reaching levels below replacement in 2010 (Simões, 2016).

The infant mortality rate (IMR) dropped from 162 (per 1,000 live births) in 1930 to 15.6 in 2010. Life expectancy at birth (45.5 years in 1945) should have reached 76.8 years in 2020 (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2021), but the high mortality caused by the COVID-19 pandemic led to a decline in this expectation, with greater losses observed in the northern region of the country (Castro et al., 2021).

As a result of changes in mortality and fertility rates, the age structure of the Brazilian population has become older (Figure 3). In 1970, for every 100 adults aged 25-64 years, there were 176.1 young people up to 24 years of age. By 2015, the latter number had dropped to 74.2, i.e., less than half.

It is worth noting that the population has become more urbanized, from 36.2% in 1950 to 84.4% in 2010. However, this urban growth occurred in a disorderly manner, with precarious infrastructure regarding drinking water supply, sewage treatment, street cleaning, and garbage collection. From 1985 to 2020, informal urban growth represented, for example, 52% of urban expansion in Belém, 48% in Manaus, 24% in São Paulo, and 10% in Rio de Janeiro (MapBiomias, 2022). This scenario favors the transmission and spread of infectious diseases.

Population changes have occurred in all regions and among different socioeconomic groups. Brazil is a country marked by inequalities that are reflected in health indicators and create an adverse context portrayed by the conceptual model of social determinants of health. Therefore, it is essential to understand that certain population groups and geographic areas are more vulnerable to diseases to create social policies that reduce inequalities and improve the population's health conditions.

EPIDEMIOLOGICAL TRANSITION

The epidemiological transition is characterized by a progressive reduction in the number of deaths due to infectious diseases and an increase in mortality from chronic noncommunicable diseases (NCDs). The epidemiological pattern of

As despesas das famílias com saúde no Brasil, em 2019, também estão na contramão quando comparadas às de outros países da OCDE. O Brasil gastou 5,8% de seu PIB, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), enquanto a média despendida pelos membros da OCDE foi de 2,3%. Esses dados mostram que a população brasileira está mal atendida pela saúde pública, o que leva a mais despesas com medicamentos e serviços na rede particular.

É fundamental uma célere mudança desse cenário, com o aumento do financiamento público da saúde e fortalecimento do Sistema Único de Saúde (SUS), para melhorar a qualidade tanto de vida quanto financeira das famílias brasileiras. Caso contrário, no ritmo atual, o Brasil, dificilmente, alcançará as metas do ODS 3, com as quais ele e mais 192 países se comprometeram com a ONU.

CONTEXTO DEMOGRÁFICO

A transição demográfica é caracterizada pela passagem de altos para baixos níveis de

mortalidade e fecundidade. No Brasil, essa transição se iniciou com a queda sustentada dos níveis de mortalidade a partir da década de 1930 e da seguinte, quando a expectativa de vida ao nascer superou os 40 anos.

Da década de 1950 à de 1970, a transição da mortalidade foi acompanhada pela queda da fecundidade. A taxa de fecundidade total (TFT), que era de 6,3 filhos em 1960, caiu para 4,3 em 1980, apresentando quedas progressivas até atingir, em 2010, níveis abaixo da reposição (Simões, 2016).

A taxa de mortalidade infantil (TMI) se reduziu de 162 (por 1 mil nascidos vivos), em 1930, para 15,6, em 2010. A expectativa de vida ao nascer (em 1945, de 45,5 anos) deveria chegar a 76,8 anos, em 2020 (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2021). Mas a alta mortalidade causada pela pandemia de covid-19 levou a declínio dessa expectativa, com perdas maiores observadas na região Norte (Castro et al., 2021).

Como resultado das alterações nas taxas de mortalidade e fecundidade, a estrutura etária da população envelheceu (Figura 3). Em 1970, para cada 100 adultos entre 25 e 64 anos de idade, havia 176,1 jovens com

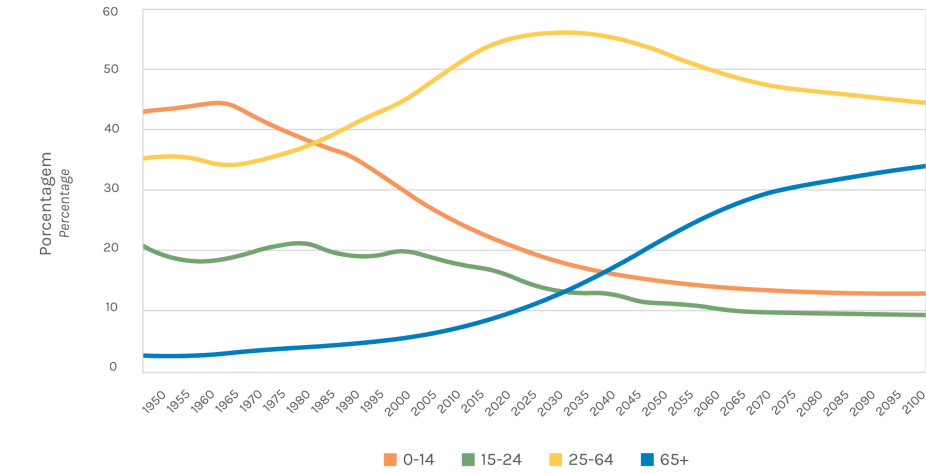


Figura 3. Distribuição percentual de grupos etários na população brasileira; a partir de 2022, os valores são projetados. Fonte: United Nations (2022b).

Figure 3. Percentage distribution of age groups in the Brazilian population - values are projected as of 2022. Source: United Nations (2022b).

até 24 anos. Em 2015, este último número havia caído para 74,2 – ou seja, menos da metade.

Vale destacar que a população se tornou mais urbanizada: de 36,2%, em 1950, para 84,4%, em 2010. Mas esse crescimento urbano se deu de forma desordenada, com infraestrutura precária em relação ao abastecimento de água potável, tratamento de esgoto, à limpeza e coleta de lixo. De 1985 a 2020, o crescimento urbano informal representou, por exemplo, 52% da expansão urbana em Belém; 48%, em Manaus; 24%, na cidade de São Paulo; e 10%, na cidade do Rio de Janeiro (MapBiomias, 2022). Esse cenário cria condições favoráveis à transmissão e propagação de doenças infecciosas.

As mudanças populacionais ocorreram em todas as regiões e entre diversos grupos socioeconômicos. Mas o Brasil é um país marcado por desigualdades que se refletem nos indicadores de saúde e criam contexto adverso retratado pelo modelo conceitual de determinantes sociais de saúde. Portanto, entender que certos grupos populacionais e áreas geográficas apresentam maior vulnerabilidade a doenças é fundamental para criar políticas sociais que reduzam desigualdades e melhorem as condições de saúde da população.

TRANSIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

A transição epidemiológica é caracterizada pela progressiva redução das mortes por doenças infecciosas e pelo aumento da mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs). O padrão epidemiológico de carga de doenças no Brasil se alterou, acompanhando as mudanças populacionais resultantes tanto das transições demográficas e epidemiológicas quanto do padrão de crescimento desigual.

A proporção de mortes totais decorrentes de doenças infecciosas e parasitárias – a qual representava quase 46% dos óbitos em 1930 – caiu para menos de 5% no fim do século passado. A incidência e prevalência dessas doenças persistem por causa dos lentos avanços sanitários, de novos

desafios – a emergência de doenças, como Zika, chikungunya e covid-19 – e perigosos retrocessos – por exemplo, a reemergência de doenças que haviam sido eliminadas (sarampo).

Apesar das contribuições do SUS para a redução da mortalidade e melhoria do acesso à saúde (Castro et al. 2019), as desigualdades relacionadas a serviços básicos e hospitalares, bem como à distribuição regional de profissionais de saúde, persistem em níveis expressivos. Os gastos públicos escassos em saúde e as disparidades de renda da população se refletem nos indicadores de saúde, caracterizando padrão regional e social de vulnerabilidade.

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo – inclusive no Brasil (Figura 4). Apesar do grave quadro, os principais fatores de risco têm piorado, como sobrepeso, obesidade e sedentarismo. As mortes violentas são a principal causa de morte prematura de homens com menos de 30 anos de idade, afetando desproporcionalmente pobres, pretos e pardos.

Já a violência contra mulheres tem aumentado no Brasil. Em 2020, os feminicídios corresponderam a 35% dos assassinatos de mulheres – 82% desse total (35%) foram cometidos ou por companheiro, ou ex-companheiro. A desigualdade também é marcante nesse tipo de homicídio: 62% dos feminicídios e 71% dos demais assassinatos de mulheres foram de pretas e pardas (Fórum Brasileiro de Segurança Pública, 2021).

Em relação à saúde mental, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que o Brasil seja o quinto país em prevalência de distúrbios depressivos (6% da população) e o primeiro em prevalência de ansiedade (9% da população).

Esse panorama se agravou na pandemia de covid-19 (Vitorino et al., 2021; World Health Organization, 2017), por causa de fatores como isolamento social, desemprego, redução de renda e traumas psicológicos. Atualmente, o Brasil enfrenta um cenário complexo, em que, simultaneamente, atuam doenças não transmissíveis, doenças infecciosas, causas externas e saúde mental.

disease burden in Brazil has changed, following population changes resulting from both demographic and epidemiological transitions and uneven growth patterns.

The percentage of deaths caused by infectious and parasitic diseases, which represented almost 46% of deaths in 1930, dropped to less than 5% at the end of the last century. The incidence and prevalence of these diseases persist because of slow health advances; new challenges, including the emergence of diseases such as Zika, chikungunya, and COVID-19; and dangerous setbacks, such as the re-emergence of diseases that have been eliminated, e.g., measles.

Despite the contributions of SUS to reducing mortality and improving access to health (Castro et al., 2019), inequalities related to basic and hospital services, as well as the regional distribution of health professionals, persist at significant levels. Scarce public spending on health and disparities in the population's income are reflected in health indicators, characterizing a regional and social pattern of vulnerability.

Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide, including in Brazil (Figure 4). Despite being serious conditions, their main risk factors, such as overweight, obesity and sedentary lifestyle, have worsened. Violent deaths are the leading cause of premature death for men under 30 years of age, disproportionately affecting the poor, black and brown populations.

Violence against women has increased in Brazil. In 2020, femicides accounted for 35% of the murders of women; 82% of them (35%) were committed either by a partner or ex-partner. Inequality is also striking in this type of homicide: 62% of femicides and 71% of other murders involved black and brown women (Fórum Brasileiro de Segurança Pública, 2021).

Regarding mental health, the World Health Organization (WHO) estimates that Brazil ranks fifth according to depressive disorder prevalence (6% of the population) and first in anxiety prevalence (9% of the population).

This scenario worsened during the COVID-19 pandemic (Vitorino et al., 2021; World Health Organization, 2017) because of factors such as social distancing, unemployment, reduced income, and psychological trauma. Currently, Brazil faces a complex scenario where noncommunicable diseases, infectious diseases, external causes, and mental health disorders arise simultaneously.

SCIENCE AND PUBLIC HEALTH POLICIES
In Brazil, the lack of coordination and of a state agenda has limited the scope of public, economic, and health policies. The COVID-19 pandemic established a new reality in various scenarios of society and, consequently, in relation to the priority agendas of public debate. Issues related to health have grown in relevance, and the Brazilian population recognizes today, more than ever, that investments in science are indispensable to promote, recover, and maintain their health.

It is important for scientific, technological, and innovative research in health to include new knowledge and technologies aimed at strengthening SUS. In 2018, the Department of Science and Technology (DECIT) of the Secretariat of Science, Technology, Innovation and Strategic Inputs (SCTIE), together with the other technical areas of the Ministry of Health (MS), prepared the Health Research Priority Agenda for the Ministry of Health (AP-PMS) (Brasil, 2018).

With 172 lines of research distributed in 14 thematic axes, this document sought to align health priorities with scientific, technological, and innovative research activities to direct investments in strategic research topics for SUS.

The 14 thematic axes are: 1) environment, work, and health; 2) pharmaceutical assistance; 3) postmerger evaluation; 4) health technology development and innovation; 5) chronic noncommunicable diseases; 6) communicable diseases; 7) health economics and management; 8) work management and health education; 9) health programs and policies; 10) women's health; 11) health of the black population and traditional communities; 12) health of older people; 13) indigenous health; and 14) maternal and child health.

Most of the thematic axes address immediate issues and needs without considering the demands arising from the current and future development of science. It is up to research funding agencies and foundations to look more comprehensively at the needs of the public system regarding innovations and scientific advances in health. It is necessary to create an agenda of research topics that fills current gaps and, at the same time, strengthens the country's competitiveness so that it meets future demands and challenges.

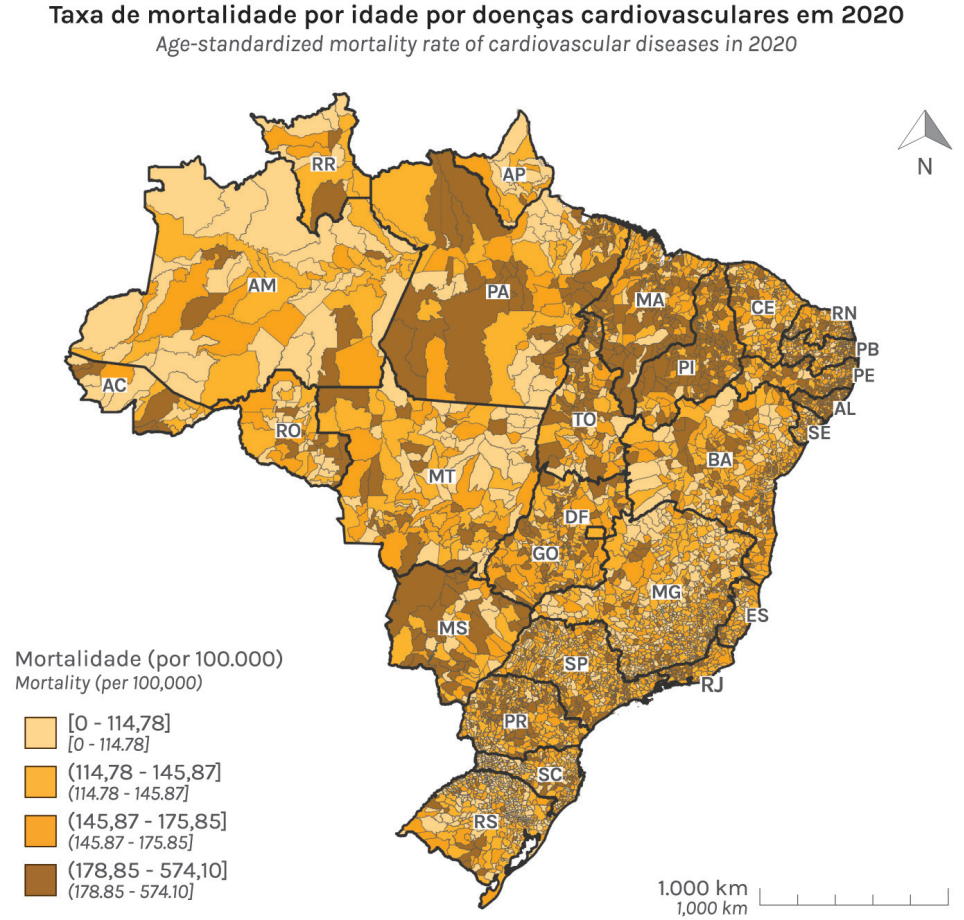


Figura 4. Mortalidade por doenças cardiovasculares por idade. Fonte: Óbitos extraídos do Open DataSUS (2022), taxas calculadas com base nas estimativas populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2020).
Figure 4. Mortality from cardiovascular diseases by age. Source: Deaths extracted from the Open DataSUS (2022), rates calculated based on the population estimates by the Brazilian Institute of Geography and Statistics (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2020).

CIÊNCIA E POLÍTICAS PÚBLICAS DE SAÚDE
No Brasil, a falta de articulação e de uma agenda de Estado tem limitado o alcance das políticas públicas, econômicas e de saúde. A pandemia de covid-19 estabeleceu uma nova realidade em vários cenários da sociedade e, consequentemente, em relação às pautas prioritárias do debate público. As questões relacionadas à saúde cresceram em relevância, e a população brasileira

reconhece hoje, mais do que nunca, que os investimentos em ciência são indispensáveis à promoção, recuperação e conservação da saúde da população.
A pesquisa científica, tecnológica e inovadora em saúde é essencial à inclusão de novos conhecimentos e tecnologias para o fortalecimento do SUS. Em 2018, o Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit), da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação

e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE), em conjunto com as demais áreas técnicas do Ministério da Saúde (MS), elaborou a Agenda de Prioridades de Pesquisa do Ministério da Saúde (APPMS) (Brasil, 2018).

Com 172 linhas de pesquisa, distribuídas em 14 eixos temáticos, esse documento buscou alinhar as prioridades de saúde com as atividades de pesquisa científica, tecnológica e de inovação, para direcionar os investimentos em temas de pesquisas estratégicos para o SUS.

Os 14 eixos temáticos definidos incluem: 1) ambiente, trabalho e saúde; 2) assistência farmacêutica; 3) avaliação pós-incorporação; 4) desenvolvimento de tecnologias e inovação em saúde; 5) doenças crônicas não transmissíveis; 6) doenças transmissíveis; 7) economia e gestão em saúde; 8) gestão do trabalho e gestão em saúde; 9) programas e políticas em saúde; 10) saúde da mulher; 11) saúde da população negra e das comunidades tradicionais; 12) saúde do idoso; 13) saúde indígena; e 14) saúde materno-infantil.

Em sua maioria, os eixos temáticos atendem às questões e necessidades imediatas, sem atenção às demandas decorrentes do desenvolvimento atual e futuro da ciência. Cabe às agências e fundações de fomento à pesquisa reservarem um olhar profundo para as necessidades do sistema público em relação às inovações e aos avanços científicos em saúde. É preciso criar agenda de temas de pesquisa que preencha as lacunas atuais e, ao mesmo tempo, fortaleça a competitividade do país, para que este atenda às demandas e aos desafios futuros.

MEDICAMENTOS E VACINAS PARA DOENÇAS INFECCIOSAS

Causadas por vírus e micro-organismos, como bactérias, protozoários e fungos, as doenças infecciosas (malária, dengue, tuberculose, febre amarela, doença de Chagas, leishmaniose, Zika, sarampo, caxumba, HPV, hanseníase, hepatites A, B, C, D e E, leptospirose etc.) geram incapacidade, sofrimento, mortes e perdas econômicas.

O acesso limitado à água limpa, ao saneamento, à limpeza e coleta de lixo contribui para a propagação das doenças infecciosas e perpetuação do ciclo de pobreza, desigualdade e subdesenvolvimento das áreas endêmicas.

Outro elemento preocupante é a queda nos níveis de cobertura vacinal da população brasileira, os quais vêm se distanciando do patamar de 95% preconizado pelo Ministério da Saúde. Em 2021, só 59% dos brasileiros foram imunizados, enquanto os índices de imunização foram de 67% e 73%, respectivamente, em 2020 e 2019 (Instituto Oswaldo Cruz, 2022).

A febre amarela vitimou milhares de brasileiros nos últimos anos, causando centenas de mortes, em decorrência da baixa cobertura vacinal. Em relação à gripe, a situação é semelhante: o aumento de casos e mortes, apesar das campanhas anuais de vacinação. Só nos primeiros dois meses de 2022, a gripe matou mais de 1,7 mil brasileiros.

A poliomielite – cuja última notificação no país foi em 1989 – tem gerado apreensão das autoridades sanitárias em relação a possível retorno da doença, por causa dos baixos índices de vacinação. Em 2021, menos de 70% do público-alvo estavam com as doses em dia.

A situação com o sarampo não é diferente. O sucesso das campanhas de vacinação e o registro dos últimos casos da doença em 2015 levaram o país a receber a certificação da eliminação do vírus em 2016. Mas, em 2018, foram confirmados 10.346 casos e, no ano seguinte – depois de período de franca circulação do vírus em vários estados –, o país perdeu o reconhecimento de país livre do vírus do sarampo (Brasil, 2021).

É preciso novos tratamentos e vacinas para várias doenças infecciosas que são entrave ao desenvolvimento humano e econômico no mundo. Para o Brasil, são de especial interesse as doenças tropicais negligenciadas (DTNs), que, segundo a OMS, atingem mais de 1 bilhão de pessoas em regiões tropicais e subtropicais de 150 países (Martins-Melo et al., 2016).

MEDICINES AND VACCINES FOR INFECTIOUS DISEASES

Caused by viruses and microorganisms, such as bacteria, protozoa and fungi, infectious diseases (e.g., malaria, dengue, tuberculosis, yellow fever, Chagas disease, leishmaniasis, Zika, measles, mumps, HPV, leprosy, hepatitis A, B, C, D and E, leptospirosis) result in disability, suffering, death, and economic losses.

Limited access to clean water, sanitation, and garbage collection contributes to the spread of infectious diseases and perpetuation of the cycle of poverty, inequality, and underdevelopment in endemic areas.

Another concerning issue is the decreased levels of vaccination coverage of the Brazilian population, which has been moving away from the level of 95% recommended by the MS. In 2021, only 59% of Brazilians were immunized, while immunization rates were 67 and 73%, respectively, in 2020 and 2019 (Instituto Oswaldo Cruz, 2022).

Yellow fever has killed thousands of Brazilians in recent years, causing hundreds of deaths due to low vaccination coverage. Regarding influenza, the situation is similar: the number of cases and deaths has increased despite annual vaccination campaigns. In the first two months of 2022 alone, the flu killed more than 1,700 Brazilians.

Poliomyelitis, which last appeared in the country in 1989, has generated concern by health authorities regarding the possible return of this disease based on low vaccination rates. In 2021, less than 70% of the target population were up to date on their vaccination.

For measles, the situation is not different. The success of the vaccination campaigns and the registration of the last cases of the disease in 2015 led the country to receive certification for the elimination of this virus in 2016. However, in 2018, 10,346 cases were confirmed, and in the following year, after a period of free circulation of the virus in several states, Brazil lost its status as a measles-free country (Brasil, 2021).

New treatments and vaccines are needed to prevent and treat several infectious diseases that are an obstacle to human and economic development worldwide. For Brazil, neglected tropical diseases (NTDs) are of special interest. According to the WHO, NTDs affect over 1 billion people in the tropical and subtropical regions of 150 countries (Martins-Melo et al., 2016).

Responsible for approximately 11% of the global disease burden, NTDs comprise a group of 20 diseases, namely, Chagas disease, leishmaniasis, leprosy, dengue and chikungunya, schistosomiasis, rabies, trachoma, onchocerciasis, African trypanosomiasis, lymphatic filariasis, Buruli ulcer, echinococcosis, foodborne trematodiasis, geo-helminthiasis, snakebite poisoning, mycetoma and chromoblastomycosis, teniasis and cysticercosis, yaws, ectoparasitosis, and dracunculiasis.

NTDs have profound socioeconomic consequences (Mitra & Mawson, 2017) and cause alarming morbidity, expressed by an indicator called Disability-Adjusted Life Years (DALYs), which measures the years of healthy life lost by a person who has contracted a disease (morbidity and mortality).

It is estimated that NTDs collectively cause 26 million DALYs worldwide (Mitra & Mawson, 2017; Anderson, 2021). Due to the high mobility of the world population, some of these diseases have generated concern in countries in North America, Europe, Asia, and the Pacific Islands. The graphs in Figure 5 show the number of reported cases per year by region in Brazil for some of these diseases.

Most priority topics related to axis 6 of the APPMS refer to NTDs (Brasil, 2018). Targets 3.2, 3.3, 3.8, 3.b, 3.c and 3.d of UN SDG 3 (Good Health and Well-being) are also directly or indirectly associated with NTDs (United Nations, 2022).

In 2012, the WHO launched its first NTD plan, called the 2012-2020 Road Map for Neglected Tropical Diseases, with ambitious global targets aimed at preventing, controlling, and eradicating many of these diseases (World Health Organization, 2012). Despite the advances and progress made, some of the goals were not achieved until 2020. In 2021, a new plan for NTDs (2021-2030 A Road Map for Neglected Tropical Diseases) was announced by the WHO (World Health Organization, 2021), expanding global strategic goals and actions until 2030.

The search for new drugs and therapeutic alternatives is considered a priority by the WHO, but global investments in research and development (R&D) are insufficient, which reflects a disturbing lack of innovation. Products registered for NTDs in recent years correspond to repositioned drugs, biologics, and new formulations. These products include miltefosine, approved in 2014 by the US Food and Drug Administration (FDA) and used to treat leishmaniasis; moxidectin, approved in 2018 by the FDA to treat onchocerciasis;

Responsáveis por cerca de 11% da carga global de doenças, as DTNs compreendem um grupo de 20 doenças, a saber: doença de Chagas; leishmaniose; hanseníase; dengue e chikungunya; esquistossomose; raiva; tracoma; oncocercose; tripanossomíase africana; filariose linfática; úlcera de Buruli; equinococose; trematodíases de origem alimentar; geo-helmin tíases; envenenamento ofídico; micetoma e cromoblastomíose; teníase e cisticercose; boubá; ectoparasitoses; dracunculíase.

As DTNs têm profundas consequências socioeconômicas (Mitra & Mawson, 2017) e provocam alarmante morbidade, expressa por indicador denominado Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALY, *Disability-Adjusted Life Years*), que, como o nome indica, mede os anos de vida saudáveis perdidos por uma pessoa que contraiu uma doença (morbidade e mortalidade).

Estima-se que as DTNs, coletivamente, causaram 26 milhões de DALYs no mundo (Mitra & Mawson, 2017; Anderson, 2021). Por causa da intensa mobilidade da população mundial, algumas dessas doenças têm gerado preocupação em países da América do Norte, Europa, Ásia e Oceania. A Figura 5 mostra graficamente o número de casos notificados por ano e a região do Brasil para algumas dessas doenças.

Grande parte dos temas prioritários relacionados ao eixo 6 da APPMS do MS se refere às DTNs (Brasil, 2018). As metas 3.2, 3.3, 3.8, 3.b, 3.c e 3.d do ODS 3 (Saúde e Bem-estar), da ONU, também estão direta ou indiretamente associadas às DTNs (United Nations, 2022).

Em 2012, a OMS lançou seu primeiro plano para DTNs, denominado *2012-2020 Road Map for Neglected Tropical Diseases*, com metas globais ambiciosas que visavam à prevenção, ao controle, à eliminação e erradicação de muitas dessas doenças (World Health Organization, 2012). Apesar dos avanços e progressos obtidos, parte das metas não foi alcançada até 2020. Em 2021, um novo plano para as DTNs (*2021-2030 A Road Map for Neglected Tropical Diseases*) (World Health Organization, 2021) foi anunciado

Para o Brasil, são de especial interesse as doenças tropicais negligenciadas (DTNs), que, segundo a OMS, atingem mais de 1 bilhão de pessoas em regiões tropicais e subtropicais de 150 países.

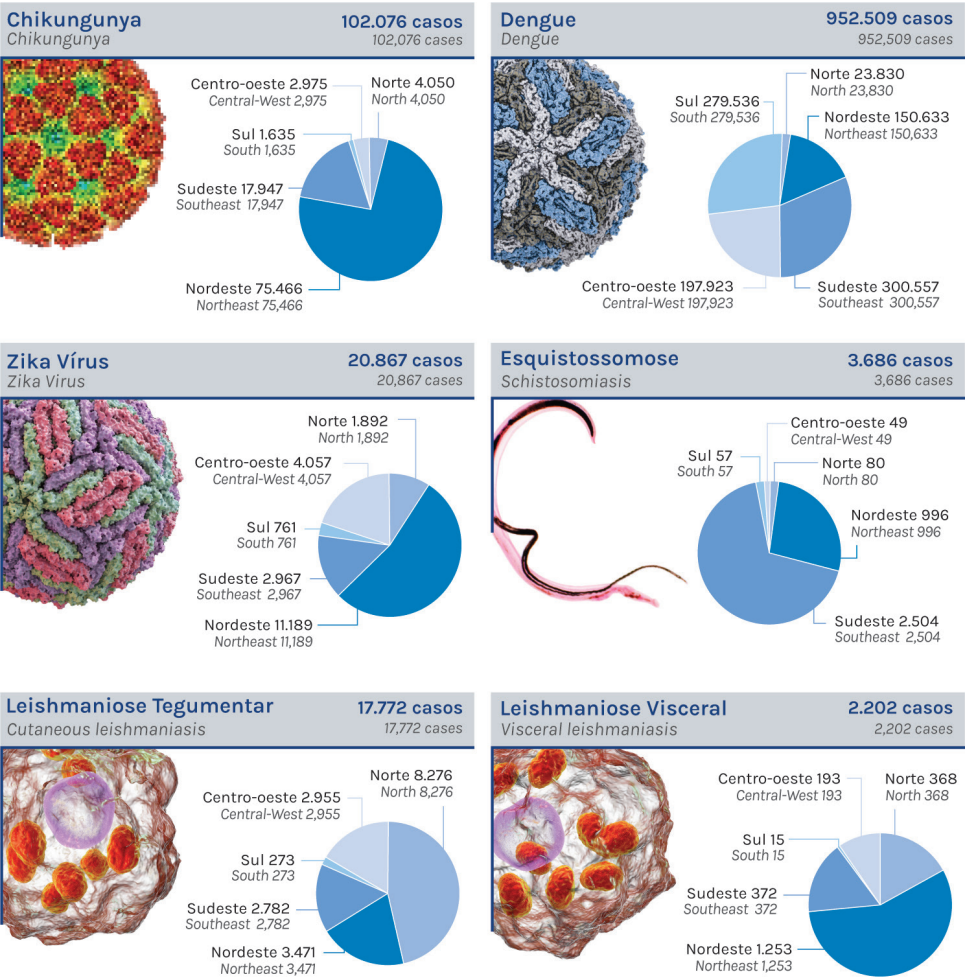


Figura 5. Número de casos registrados por região do Brasil e por ano de algumas das DTNs – chikungunya: incluídos todos os registros notificados – dados de 2020, atualizados em 23/07/2021; dengue: casos prováveis, exceto aqueles descartados – dados de 2020, atualizados em 23/07/2021; Zika: incluídos todos os registros notificados – dados de 2020, atualizados em 27/01/2022; esquistossomose: casos confirmados por Ano 1º Sintoma – dados de 2017, atualizados em 30/01/2019, sujeitos à revisão; leishmaniose tegumentar: casos confirmados – dados de 2020, atualizados em 08/10/2021; leishmaniose visceral: casos confirmados – dados de 2020, atualizados em 08/10/2021. Fonte: Dados coletados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan Net), Ministério da Saúde (MS)/Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Casos em que o estado não foi informado constam no total de casos; porém não estão identificados por região. DataSUS (2022). *Figure 5.* Number of cases registered by region of Brazil and year of some of the NTDs: chikungunya, including all notified records - 2020 data, updated on 07/23/2021; dengue, probable cases, except those discarded - 2020 data, updated on 07/23/2021; Zika, all notified records included - 2020 data, updated 01/27/2022; schistosomiasis, confirmed cases by Year 1 Symptom - 2017 data, updated on 01/30/2019, subject to review; cutaneous leishmaniasis, confirmed cases - 2020 data, updated on 10/08/2021; visceral leishmaniasis, confirmed cases - 2020 data, updated 10/08/2021. Source: Data collected from the Notifiable Diseases Information System (Sinan Net), Ministry of Health (MS)/Secretariat of Health Surveillance (SVS). Cases in which the state was not informed are included in the total number of cases, but are not identified by region. DataSUS (2022).

pediatric benznidazole, approved by the FDA to treat Chagas disease; fexinidazole, approved by the FDA in 2021 to treat African trypanosomiasis (Figure 6); and three biological products against cholera and rabies.

Controlling NTDs without vaccines remains a challenge, but the recent successful example of COVID-19 brings hope for the development of a new generation of immunizers for other infectious agents, taking advantage of emerging technologies such as messenger RNA (mRNA).

However, the inability of the human host to generate protective immunity to reinfection by some infectious diseases indicates that control can only be achieved with the repeated treatment of individuals, depending on the infection, transmission intensity, and life expectancy of the pathogen in the human host.

Interest in NTD control is not limited to country ministries of health. It includes major international pharmaceutical companies that, following the London Declaration on NTDs (2012), have been donating drugs to control various infections in low- and middle-income countries. The endless cycle of mass drug administration, when there is no interruption of transmission, highlights the urgent need for other interventions.

To achieve the targets established in UN SDG 3 and the WHO 2021-2030 A Road Map (World Health Organization, 2021), NTDs must be brought under control. In this sense, endemic countries must include resources in their national health budgets to finance the fight against these diseases. In addition, this funding must be maintained on an ongoing basis until elimination or eradication targets are reached and infected people are treated with safe and effective drugs.

DRUGS AND VACCINES FOR CHRONIC DISEASES

Chronic NCDs are the main cause of mortality worldwide. According to the WHO, cardiovascular diseases (17.9 million deaths), including heart attack and stroke, cancer (9.3 million), respiratory diseases (4.1 million), and diabetes (1.5 million), are responsible for 71% of all deaths caused by NCDs worldwide.

Together, NCDs take approximately 41 million lives each year. Of these deaths, over 15 million are premature deaths (before age 70), and 85% of these deaths occur in low- and middle-income countries.

Demographic, epidemiological, and nutritional transition processes contribute to increasing the prevalence of NCDs and put a strain on public and private health systems. In countries with few health resources, the exorbitant costs of these diseases, including long and expensive treatments, force millions of people into poverty and stifle development. This outlook threatens progress toward the UN's 2030 Agenda, which includes a target to reduce premature deaths caused by NCDs by one-third by 2030.

Tobacco use, alcohol abuse, physical inactivity, and unhealthy diets increase the risk of death from NCDs. Metabolic alterations (overweight/obesity, high blood pressure, hyperglycemia, and hyperlipidemia) also contribute to this.

Factors such as population growth and aging will worsen the situation in the coming decades, making primary health care (PHC) actions, such as prevention and reduction of risk factors, as well as early detection, increasingly essential against NCDs.

To mitigate the impact of NCDs on the population and society, a more comprehensive and economically viable approach is needed, with the collaboration of various sectors (e.g., health, management, resources, education, planning). The WHO Toolkit document for Developing a Multi-

pela OMS, ampliando metas e ações estratégicas globais até 2030.

A busca por novos medicamentos e alternativas terapêuticas é considerada prioritária pela OMS, mas os investimentos globais em pesquisa e desenvolvimento (P&D) são insuficientes, o que reflete inquietante falta de inovação. Os produtos registrados para as DTNs nos últimos anos correspondem a medicamentos reposicionados, biológicos e novas formulações. São estes: a miltefosina, aprovada em 2014 pela Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*), dos Estados Unidos, e usada no tratamento das leishmanioses; a moxidectina, aprovada em 2018 pela FDA para o tratamento da oncocercose; o benzonidazol pediátrico, aprovado pela FDA para o tratamento da doença de Chagas; e o fexinidazol, aprovado pela FDA em 2021 para o tratamento da tripanossomíase africana (Figura 6); e três produtos biológicos contra cólera e raiva.

O controle das DTNs sem vacinas continua sendo um desafio, mas o recente exemplo de sucesso da covid-19 traz espe-

ranças em relação ao desenvolvimento de nova geração de imunizantes para outros agentes infecciosos, aproveitando as tecnologias emergentes, como o RNA mensageiro (mRNA).

Mas a incapacidade do hospedeiro humano de gerar imunidade protetora à reinfeção por algumas doenças infecciosas indica que o controle só poderá ser alcançado com o tratamento repetido dos indivíduos, segundo a infecção, intensidade de transmissão e expectativa de vida do patógeno no hospedeiro humano.

O interesse no controle das DTNs não se limita aos ministérios da saúde dos países. Ele inclui grandes empresas farmacêuticas internacionais que, após a Declaração de Londres para DTNs (2012), têm doado medicamentos para o controle de diversas infecções em países de baixa e média renda. O interminável ciclo de administração em massa de medicamentos – quando não há interrupção da transmissão – evidencia a necessidade urgente de outras intervenções.

Para atingir as metas estipuladas no ODS 3, da ONU, e no *2021-2030 A Road Map*, da OMS (World Health Organization, 2021), as

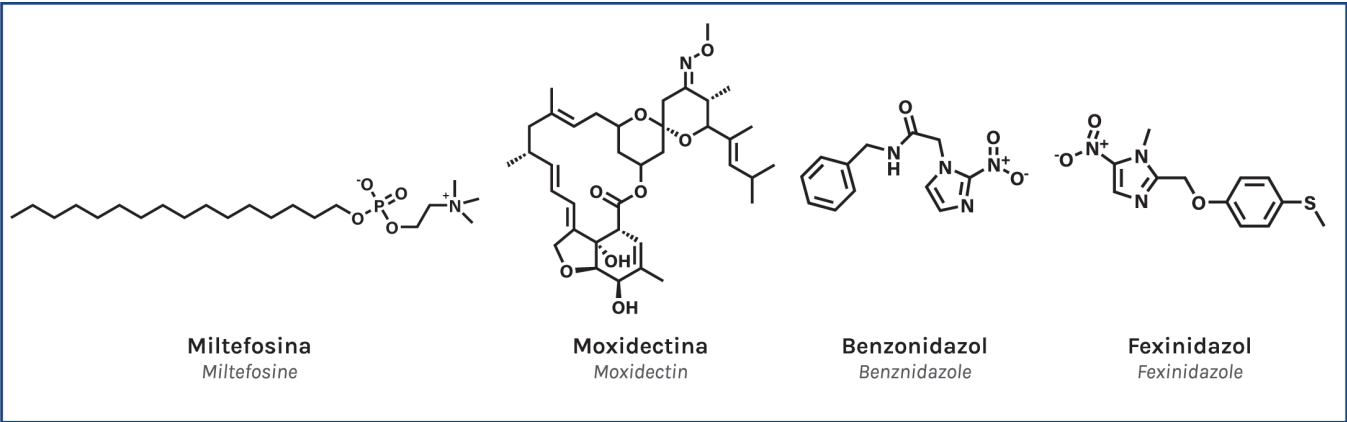


Figura 6. Medicamentos usados no tratamento de DTNs; nenhuma nova entidade química (medicamento inovador) foi aprovada para qualquer das DTNs neste século. Fonte: Os autores.

Figure 6. Drugs used to treat NTDs; no new chemical entity (innovative drug) has been approved for any of the NTDs in this century. Source: The authors.

DTNs devem ser controladas. Nesse sentido, faz-se necessário que os países endêmicos incluam em seus orçamentos nacionais de saúde recursos para financiar o combate a essas doenças. Além disso, é preciso que esse financiamento se mantenha de forma contínua, até que as metas de eliminação ou erradicação sejam atingidas, e os infectados tratados com medicamentos seguros e eficazes.

MEDICAMENTOS E VACINAS PARA DOENÇAS CRÔNICAS

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são as principais causas de mortalidade no mundo. Segundo a OMS, doenças cardiovasculares (17,9 milhões mortes) – principalmente, ataque cardíaco e acidente vascular cerebral –, câncer (9,3 milhões), doenças respiratórias (4,1 milhões) e diabetes (1,5 milhão) são responsáveis por 71% de todas as mortes causadas por DCNTs no mundo.

Juntas, as DCNTs ceifam, a cada ano, cerca de 41 milhões de vidas. Desse total, mais de 15 milhões são mortes prematuras (antes dos 70 anos de idade) – 85% dessas mortes ocorrem em países de baixa e média renda.

Os processos de transição demográfica, epidemiológica e nutricional contribuem para o aumento da prevalência das DCNTs e sobrecarregam os sistemas de saúde públicos e privados. Em países com poucos recursos em saúde, os custos exorbitantes dessas doenças – incluindo tratamentos longos e caros – forçam milhões de pessoas à pobreza e sufocam o desenvolvimento. Esse panorama ameaça o progresso em direção à Agenda 2030 da ONU, que inclui a meta de reduzir as mortes prematuras por DCNTs em um terço até 2030.

O uso de tabaco, consumo abusivo de álcool, inatividade física e dietas pouco saudáveis aumentam os riscos de morte por DCNTs. Também contribuem para isso as alterações metabólicas (sobrepeso/obesidade, pressão arterial elevada, hiperglicemia e hiperlipidemia).

Fatores como o aumento e envelhecimento populacional irão agravar a situa-

ção nas próximas décadas, tornando ações de atenção primária à saúde – como prevenção e redução dos fatores de risco, bem como detecção precoce – cada vez mais imprescindíveis contra as DCNTs.

Para atenuar o impacto das DCNTs na população e sociedade, é preciso abordar mais abrangente e economicamente viável, com colaboração de vários setores (saúde, gestão, recursos, educação, planejamento etc.). O documento da OMS *Toolkit for Developing a Multisectoral Action Plan for Noncommunicable Diseases: Overview* (2022) é um guia para desenvolver, implementar e avaliar um plano de ação multisetorial para prevenção e controle das DCNTs (World Health Organization, 2022a).

Esse guia se destina a auxiliar gestores de políticas e programas de saúde pública a alcançar metas globais e nacionais de DCNTs e a Agenda 2030. O *Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos Não Transmissíveis no Brasil, 2021-2030* (Plano de DANT), do Ministério da Saúde, apresenta diretrizes para a prevenção dos fatores de risco e promoção da saúde da população.

Mas os desafios são imensos em relação ao fortalecimento de políticas e programas intersetoriais; à organização de serviços em rede; à produção de informações direcionadas à tomada de decisão baseada em evidências; e à inovação em gestão, pesquisa e serviços de saúde.

Porém, as necessidades urgentes por novos tratamentos não encontram respostas imediatas. A intrincada interação entre saúde e DCNTs torna as pesquisas por inovações terapêuticas complexas e longas. Métodos tradicionais e modernos, como as triagens fenotípicas e o planejamento baseado em estruturas de alvos moleculares e compostos bioativos, continuarão a exercer papel fundamental no desenvolvimento de novos fármacos.

Mas o avanço de pesquisas – incluindo genoma individual, microbioma, metaboloma, estado imunológico e fatores ambientais – poderá levar ao desenvolvimento de modelos precoces e personalizados, com base na integração de perfis moleculares

sectoral Action Plan for Noncommunicable Diseases: Overview (2022) is a guide for developing, implementing, and evaluating a multisectoral action plan to prevent and control NCDs (World Health Organization, 2022a).

This guide is intended to help public health policy and program managers achieve global and national NCD targets and the 2030 Agenda. The Strategic Action Plan to Combat Chronic and Noncommunicable Diseases in Brazil, 2021-2030 (DANT Plan), of the MS presents guidelines to prevent risk factors and improve the population's health.

Nevertheless, the challenges are immense regarding strengthening cross-sectoral policies and programs, the organization of network services, the production of information aimed at evidence-based decision-making, and innovation in management, research, and health services.

However, there are no immediate solutions regarding the urgent need for new treatments. The intricate interaction between health and NCDs makes the search for therapeutic innovations complex and lengthy. Traditional and modern methods, such as phenotypic screening and planning based on molecular targets and bioactive compounds, will continue to play a fundamental role in the development of new drugs.

Nonetheless, advancing research, including individual genome, microbiome, metabolome, immune status, and environmental factors, could lead to the development of early and personalized models based on the integration of molecular profiles and biomarkers aimed at the search for new therapeutic targets and drugs.

The great evolution achieved with vaccines against COVID-19 provides new perspectives on the development of immunizations for NCDs, cancer (e.g., lung, breast, prostate, ovary, pancreas, colorectal, liver), type 2 diabetes, cardiac insufficiency, and cystic fibrosis.

MICROBIAL RESISTANCE AND THE FUTURE OF ANTIBIOTICS

Microbial resistance occurs when antiviral, antibiotic, antifungal, and antiparasitic drugs become ineffective in fighting infections caused by viruses and microorganisms, such as bacteria, fungi, and protozoa.

Antibiotics have revolutionized the treatment of fatal infectious diseases, but one of the great challenges of public

health is to combat their indiscriminate and excessive use, which has led to the emergence of resistant strains of bacteria and superbugs endowed with different mechanisms of drug inhibition.

For decades, new antibiotics from natural sources, such as microorganisms, have been created to compensate for the emergence of resistant strains, but the source was depleted, and this cycle was interrupted. The present and future are threatened by the accelerated spread of resistance and the lack of R&D projects for new antibiotics.

Initiatives have been encouraging global actions for the development of new drugs, namely, Combating Antibiotic-Resistant Bacteria (CARB-X), Global Antibiotic Research and Development Partnership (GARDP), and Replenishing and Enabling the Pipeline for Anti-Infective Resistance (REPAIR).

Antibiotic resistance has caused increased morbidity, mortality and health care costs because of the need for more expensive drugs and prolonged hospital stays. According to the WHO, the unnecessary use of antimicrobials is estimated in 50% of cases, potentiated not only by factors such as the low availability of diagnostic tests to distinguish between bacterial and viral infections but also by the (mistaken) idea that antibiotics are useful to treat common colds.

To address this problem, it is necessary to coordinate actions such as continuing education in health; proper use and prescription of medications; training of health professionals; providing access to quality health consultations and services; combating self-medication, abusive use, and illegal sale of these drugs; and ensuring compliance with legislation on the use and dispensing of antibiotics.

In this context, it is also worth noting the importance of both innovation and more investment aimed at the R&D of narrow-spectrum antibiotics, bacteriophages, monoclonal antibodies, and vaccines, as well as achieving more accurate diagnoses.

BIODIVERSITY AND NEW DRUGS

Most drugs approved (67%) for use in humans are either natural products or semi-synthetic and synthetic derivatives of natural compounds (Newman & Cragg, 2020).

Examples of these drugs include morphine, a powerful analgesic drug obtained from opium; acetylsalicylic acid, derived from salicylic acid obtained from willow

e biomarcadores voltada para a busca por novos alvos terapêuticos e medicamentos.

A grande evolução alcançada com as vacinas contra a covid-19 abre novas perspectivas de desenvolvimento de imunizantes para DCNTs; câncer (pulmão, mama, próstata, ovário, pâncreas, colorretal, fígado etc.); diabetes tipo 2; insuficiência cardíaca; e fibrose cística.

RESISTÊNCIA MICROBIANA E O FUTURO DOS ANTIBIÓTICOS

A resistência microbiana ocorre quando medicamentos, como antivirais, antibióticos, antifúngicos e antiparasitários, se tornam ineficazes no combate a infecções causadas por vírus e micro-organismos, como bactérias, fungos e protozoários.

Os antibióticos revolucionaram o tratamento de doenças infecciosas fatais. Mas um dos grandes desafios da saúde pública é combater seu uso indiscriminado e excessivo, o qual tem levado ao surgimento de cepas de bactérias resistentes e superbactérias, dotadas com diversos mecanismos de inibição aos medicamentos.

Por décadas, novos antibióticos de fontes naturais, como micro-organismos, surgiram para compensar o aparecimento de cepas resistentes, mas a fonte foi se esgotando, e esse ciclo foi interrompido. O presente e futuro estão ameaçados pela disseminação acelerada da resistência e a falta de projetos de P&D de novos antibióticos.

Iniciativas vêm incentivando ações globais para o desenvolvimento de novos medicamentos. Por exemplo, Combate às Bactérias Resistentes a Antibióticos (CARB-X, *Combating Antibiotic-Resistant Bacteria*); Parceria Global para Pesquisa & Desenvolvimento em Antibióticos (GARDP, *The Global Antibiotic Research and Development Partnership*); e Abastecimento e Habilitação do Duto de Resistência Anti-infecciosa (REPAIR, *Replenishing and Enabling the Pipeline for Anti-Infective Resistance*).

A resistência a antibióticos tem causado aumento da morbimortalidade e dos custos de assistência médica por causa da necessidade de medicamentos mais caros e inter-

nações hospitalares prolongadas. Segundo a OMS, o uso desnecessário de antimicrobianos é estimado em 50% dos casos, potencializado não só por fatores como pouca disponibilidade de exames diagnósticos para distinguir entre infecções bacterianas e virais, mas também pela ideia (equivocada) de que os antibióticos são úteis para o tratamento de gripes comuns.

Para enfrentar esse problema, é preciso coordenar ações, como educação continuada em saúde; uso e prescrição adequados de medicamentos; capacitação de profissionais de saúde; acesso a consultas e serviços de saúde de qualidade; combate à automedicação, ao uso abusivo e à venda ilegal desses medicamentos; cumprimento da legislação sobre uso e dispensação de antibióticos etc.

Nesse sentido, vale destacar também a importância tanto da inovação quanto de mais investimentos voltados para P&D de antibióticos de espectro estreito, bacteriófagos, anticorpos monoclonais, vacinas e diagnósticos mais precisos.

BIODIVERSIDADE E NOVOS MEDICAMENTOS

A maioria dos medicamentos aprovados (67%) para uso em humanos são ou produtos naturais, ou derivados semissintéticos e sintéticos inspirados em compostos extraídos da natureza (Newman & Cragg, 2020).

Exemplos desses medicamentos: a morfina, poderoso fármaco analgésico obtido do ópio; o ácido acetilsalicílico, derivado do ácido salicílico obtido da casca do salgueiro e usado como anti-inflamatório, antipirético e analgésico; a penicilina, antibiótico produzido por fungos do gênero *Penicillium*, que salvou milhões de vidas até hoje; a anfotericina B, antifúngico isolado de *Streptomyces nodosus*; a ciclosporina, imunossupressor isolado do fungo *Toly-pocladium inflatum*; o captopril, desenvolvido a partir de peptídeo isolado da jararaca brasileira (*Bothrops jararaca*) e usado no tratamento da hipertensão; o paclitaxel (Taxol), quimioterápico extraído da cas-



bark and used as an anti-inflammatory, antipyretic and analgesic; penicillin, an antibiotic produced by fungi of the *Penicillium* genus that has saved millions of lives to date; amphotericin B, an antifungal isolated from *Streptomyces nodosus*; cyclosporine, an immunosuppressant isolated from the fungus *Tolypocladium inflatum*; captopril, developed from a peptide isolated from the Brazilian venomous snake *jararaca* (*Bothrops jararaca*) and used to treat hypertension; paclitaxel (*Taxol*), a chemotherapeutic drug extracted from the bark of the Pacific yew and used in the therapy of ovarian, breast and lung cancer; and atorvastatin, a synthetic cholesterol reducer originating from the fungi *Penicillium citrinum* and *Aspergillus terreus*.

These and many others are notable examples of drugs obtained from nature or developed from natural products (Figure 7). Acheflan, an anti-inflammatory drug for topical use, was obtained from the essential oil of *Cordia verbenacea* Al. DC. (black sage) and is an example of an herbal medicine developed in Brazil.

Brazil has extraordinary biodiversity, which favors the development of high value-added products such as state-of-the-art cosmetics and innovative medicines.

The Legal Framework for Biodiversity has helped facilitate access to genetic heritage, stimulating the development of new drugs, but the Brazilian pharmaceutical industry remains oblivious to the therapeutic innovations developed at the headquarters of multinational corporations in other countries. Despite having 15-20% of the Earth's biodiversity, Brazil has not yet been able to take advantage of the immeasurable unexplored diversity of chemical substances of natural origin (plants and microorganisms).

The inexpressive national share in the world market for innovative medicines is not up to the standard of a country that is the sixth largest pharmaceutical market in the world. In Brazil, the low investments in R&D in the sector, which do not even reach 1% of the global amount, reflect the low innovative profile of the national pharmaceutical companies and the insipid role played by the state in promoting innovation and development in this sector.

To reverse this situation, a profound change in the relationship between the national pharmaceutical companies and the state-of-the-art university research centers is necessary such that obstacles in the scientific and technological R&D structures can be overcome, thus encouraging collaboration with highly

innovative startups. The state must assume the role of inductor of R&D activities focused on innovation.

DIAGNOSTIC TESTS, SUPPLIES, AND DRUGS
Laboratory tests are fundamental in public health and contribute to decision-making at SUS, especially in PHC, where early diagnosis provides patients a greater chance of cure with the help of adequate pharmacotherapy.

Despite the advances achieved in basic and translational research, producing diagnostic tests independently has faced significant difficulty. The identification of new biomarkers is complex and depends on multidisciplinary research environments.

The lack of technological innovation and investment in R&D hinders the development of diagnostic tests and remote laboratory tests (Point-of-Care Test-

ca do teixo-do-pacifico e usado na terapia do câncer de ovário, mama e pulmão; e a atorvastatina, redutor de colesterol sintético inspirado em produtos naturais produzidos pelos fungos *Penicillium citrinum* e *Aspergillus terreus*.

Esses e tantos outros são exemplos notáveis de fármacos obtidos da natureza ou desenvolvidos a partir de produtos naturais (Figura 7). O Acheflan, anti-inflamatório de uso tópico obtido do óleo essencial das folhas de *Cordia verbenacea* DC (erva-baleeira), é exemplo de medicamento fitoterápico desenvolvido no Brasil.

O Brasil é um país com extraordinária biodiversidade, o que favorece o desenvolvimento de produtos de alto valor agregado, como cosméticos de última geração e medicamentos inovadores.

O Marco da Biodiversidade reduziu a burocracia de acesso ao patrimônio genético, estimulando as pesquisas e o desenvolvimento de novos fármacos. Mas a indústria farmacêutica brasileira permanece alheia às inovações terapêuticas desenvolvidas nas matrizes das multinacionais de outros países. Mesmo tendo de 15% a 20% da biodiversidade do planeta, o Brasil ainda não foi capaz de aproveitar o imenso universo inexplorado de substâncias químicas de origem natural (plantas e micro-organismos).

A inexpressiva participação nacional no mercado mundial de medicamentos inovadores não está à altura de um país que é o sexto maior mercado farmacêutico do mundo. No Brasil, os baixos investimentos em P&D do setor – que não alcançam nem

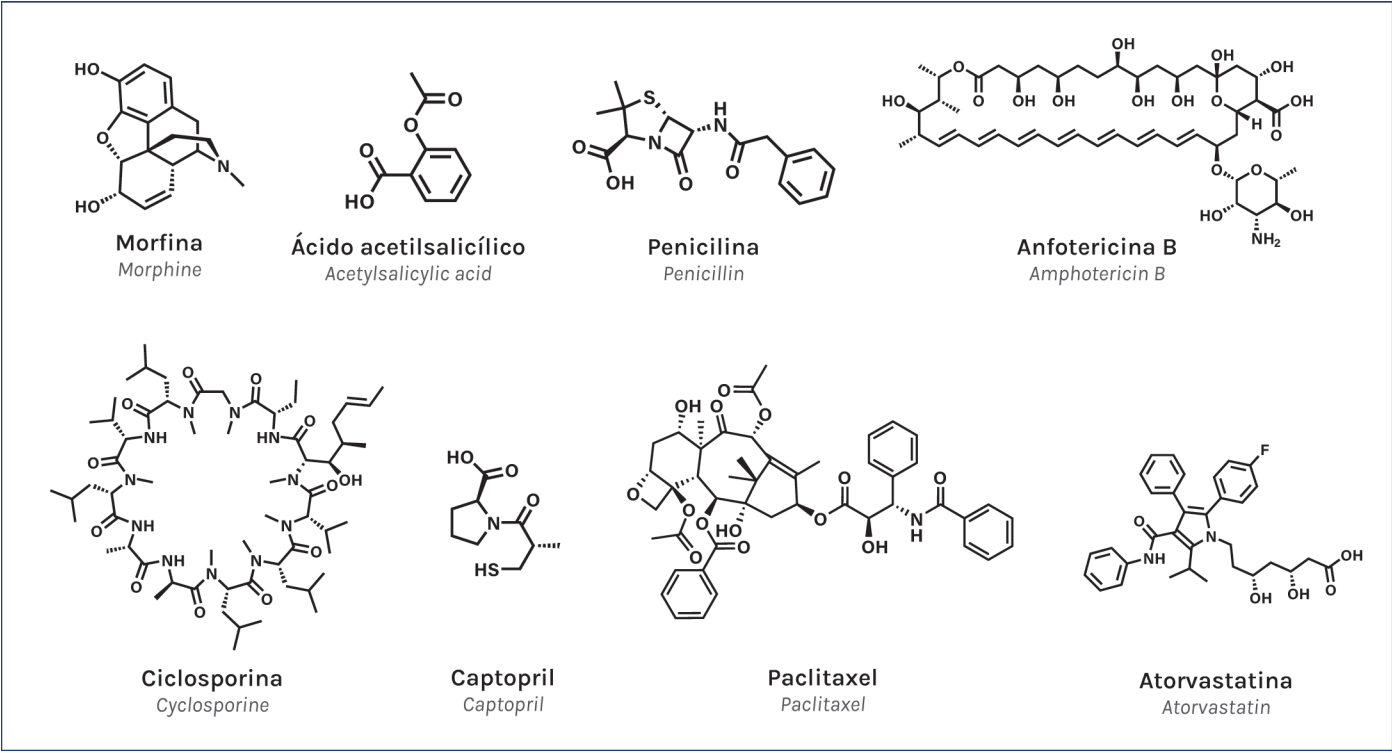


Figura 7. Fármacos obtidos da natureza ou inspirados em produtos naturais.
Fonte: Os autores.
Figure 7. Drugs obtained from nature or originating from natural products.
Source: The authors.

1% do volume do cenário global – refletem o baixo perfil inovador das indústrias farmacêuticas nacionais e o papel insípido do Estado na promoção da inovação e do desenvolvimento do setor.

Para reverter essa situação, é preciso mudança profunda das relações entre as indústrias farmacêuticas e os centros de pesquisa de excelência das universidades, para que possam ser superados obstáculos das estruturas científicas e tecnológicas de P&D, incentivando, assim, a colaboração com *startups* altamente inovadoras. É importante que o Estado assuma o papel de indutor das atividades de P&D voltadas para a inovação.

TESTES-DIAGNÓSTICOS, INSUMOS E MEDICAMENTOS

Testes laboratoriais são fundamentais em saúde pública e contribuem para a tomada de decisões no SUS – principalmente, na atenção primária, em que o diagnóstico precoce possibilita ao paciente chance maior de cura com o auxílio da farmacoterapia adequada.

Apesar dos avanços alcançados em pesquisa básica e translacional, existem enormes dificuldades para produzir testes diagnósticos de forma independente. A identificação de novos biomarcadores é complexa e depende de ambientes de pesquisa multidisciplinares.

A falta de inovação tecnológica e investimentos em P&D dificulta o desenvolvimento de testes diagnósticos e testes laboratoriais remotos (PoCT, *Point-of-Care Testing*) que possam ser usados para o diagnóstico rápido de pacientes em áreas remotas ou na atenção primária. O alto custo das tecnologias externas compromete seu acesso ao SUS, da atenção básica à terciária.

Portanto, é preciso melhorar a infraestrutura da pesquisa e qualificar a mão de obra, para não só reduzir o caminho entre a bancada e a produção em grande escala de novos produtos farmacêuticos, mas também promover sua incorporação à prática clínica do país.

A pandemia deixou clara a dependência nacional em relação à importação de produtos e insumos farmacêuticos ativos (IFA) para a produção de medicamento e vacinas. Reverter esse quadro é questão estratégica que exige tanto investimentos em pesquisa básica e aplicada quanto estímulos ao desenvolvimento da química fina e biotecnologia ligados a políticas industriais capazes de responder aos grandes desafios do setor.

Para dar impulso à produção de IFAs e assegurar o acesso da população, ao menor custo possível, a medicamentos seguros e eficazes, é necessário promover mudanças estruturais no setor. Além dos avanços científico-tecnológicos, demanda especial atenção a capacidade produtiva, para que se reduza a dependência brasileira de cadeias de produção internacionais de baixo custo.

Outro desafio é incentivar empresas/*startups* que possam contribuir para o fortalecimento da inovação em saúde no país – em especial, o do SUS.

Para tornar as políticas de ciência e inovação mais assertivas e eficientes, é fundamental entender não só as iniciativas de desenvolvimento de tecnologias e produtos, mas também o direcionamento do fomento à pesquisa em saúde feita pelo MS, em seu Programa Pesquisa para o SUS (PPSUS).

INFORMAÇÃO EM SAÚDE, INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E CIÊNCIA DE DADOS

A área de saúde vem passando por transformações profundas em razão dos avanços tecnológicos proporcionados pela ciência de dados e inteligência artificial (IA). O Brasil poderia ocupar liderança nessa área estratégica, caso os dados do SUS estivessem organizados e acessíveis para análise.

Nos últimos 30 anos, o MS desenvolveu uma série de sistemas para controlar seus processos, mas eles não se comunicam entre si, e os pesquisadores têm acesso limitado aos dados. O desenvolvimento de ferramentas e sistemas que possibilitem analisar essas informações auxiliaria o aprimoramento de diagnósticos por meio do cruzamento de dados clínico-laboratoriais e epidemiológicos.

ing, PoCT) that can be used for the rapid diagnosis of patients in remote areas or PHC. The high cost of external technologies compromises their access to SUS, from primary to tertiary care.

Therefore, it is necessary to improve the research infrastructure and qualify the workforce not only to shorten the path between the bench and the large-scale production of new pharmaceuticals, but also to incorporate them into the country's clinical practice.

The pandemic clearly revealed the national dependence on imported products and active pharmaceutical ingredients (APIs) to produce medicines and vaccines. Reversing this situation is a strategic issue that requires both investments in basic and applied research and incentives to develop fine chemicals and biotechnology linked to industrial policies capable of responding to the great challenges of the sector.

To boost the production of APIs and ensure the population's access to safe and effective medicines at the lowest possible cost, it is necessary to promote structural changes in the sector. In addition to scientific-technological advances, special attention should be given to the productive capacity to decrease Brazil's dependence on low-cost international production chains.

Another challenge is to encourage companies/startups that can contribute to strengthening innovation in health care in the country, particularly in SUS.

To make science and innovation policies more assertive and efficient, it is essential to understand not only the initiatives to develop technologies and products but also the direction of the promotion of health research conducted by the MS in its Research Program for SUS (Programa Pesquisa para o SUS - PPSUS).

HEALTH INFORMATION, ARTIFICIAL INTELLIGENCE AND DATA SCIENCE
The health care area has been undergoing profound transformations resulting from technological advances provided by data science and artificial intelligence (AI). Brazil could take the lead in this strategic area if SUS data were organized and accessible for analysis.

Over the past 30 years, the MS has developed several systems to control its processes; however, they do not communicate with each other, and researchers have limited access to data. The development of tools and systems that enable

analysis of this information would help improve diagnoses through the combination of clinical, laboratory and epidemiological data.

The lack of data integration and organization, combined with the lack of familiarity of scientists and developers with health care processes, is a barrier to be overcome. Certifying the quality and reliability of information to implement AI is another obstacle.

Health innovation policies need to prioritize the development of operational systems that facilitate each stage of care in SUS, from process control to data transfer and visualization, such that telemedicine and remote consultations can be conducted. Instruments that allow the monitoring of chronic or tertiary care patients in their homes or close to them are needed.

The structuring of operating systems at SUS would make Brazil a world reference for AI in health. It is also essential to implement health education strategies at SUS, as well as their evaluation, as detailed in axis 8 of the APPMS (Brasil, 2018).

The combination of these actions, with special attention to data science, health surveillance, and community care, should be encouraged to improve the quality of life of the Brazilian population. Improvement of specialized training and a better distribution of professionals in the national territory are equally important (Girardi et al., 2016).

However, AI is also present in the R&D process for new drugs. Tools for the generation of 3D protein structures and predictive models of properties, as well as for the application of drug design methods based on target and ligand structures, have provided important scientific and technological advances in the development of clinical candidates.

GENETIC DATA AND PRECISION MEDICINE

Large-scale sequencing is a reality capable of transforming the diagnosis and prevention of genetic diseases, as well as the risk classification of polygenic conditions, and may extend to personalized medicine provided by pharmacogenetics.

The impact on cancer therapy could be significant, as the diagnosis of this disease at an early stage increases the patient's chances of survival. Liquid biopsy is being used in cancer staging and can be employed in the screening of healthy people and in the follow-up of tumor evolution (Kristensen et al., 2022). This technology requires only a simple blood test,

A falta de integração e organização dos dados, aliada à pouca familiaridade dos cientistas e desenvolvedores com os processos de cuidados de saúde, é barreira a ser superada. Outro obstáculo a ser vencido é a certificação da qualidade e confiabilidade das informações para a implementação da IA.

As políticas de inovação em saúde precisam priorizar o desenvolvimento de sistemas operacionais que facilitem cada etapa do atendimento no SUS, desde o controle de processos até a transferência e visualização de dados, para que a telemedicina e as consultas a distância possam ser feitas. Instrumentos que permitam monitorar – em suas residências ou na proximidade delas – pacientes crônicos ou da atenção terciária se fazem necessários.

A estruturação de sistemas operacionais no SUS faria do Brasil referência mundial de IA em saúde. É ainda fundamental a implantação de estratégias de educação em saúde no SUS, bem como sua avaliação – item previsto no eixo 8 da APPMS (Brasil, 2018).

A articulação dessas ações – com especial atenção à ciência de dados, vigilância em saúde e atenção comunitária – deve ser estimulada, para proporcionar melhorias na qualidade de vida da população brasileira. O aprimoramento do treinamento especializado e uma melhor distribuição dos profissionais no território nacional são igualmente importantes (Girardi et al., 2016).

Por outro lado, a IA também está presente no processo de P&D de novos fármacos. Ferramentas para a geração de estruturas 3D de proteínas e modelos preditivos de propriedades, bem como para a aplicação de métodos de planejamento de fármacos baseado em estruturas de alvos e ligantes, têm proporcionado avanços científicos e tecnológicos importantes no desenvolvimento de candidatos clínicos.

DADOS GENÉTICOS E MEDICINA DE PRECISÃO

O sequenciamento em larga escala é realidade capaz de transformar o diagnóstico e a prevenção de doenças genéticas, bem

como a classificação de riscos de quadros poligênicos, podendo se estender à medicina personalizada proporcionada pela farmacogenética.

O impacto na terapia do câncer poderá ser significativo, pois o diagnóstico da doença em fase inicial aumenta muito as chances de sobrevida. A biópsia líquida já vem sendo usada no estadiamento de tumores e poderá ser empregada na triagem de pessoas saudáveis e no acompanhamento da evolução do câncer (Kristensen et al., 2022). Essa tecnologia requer apenas um simples exame de sangue – o que torna o procedimento mais rápido e seguro –, mas os altos custos e a falta de acessibilidade são fatores consideravelmente limitantes.

O sequenciamento tanto de tumores quanto metástases possibilitará detectar antígenos neoformados e levar ao desenvolvimento de vacinas de mRNA. A análise de dados genéticos e epigenéticos da população brasileira, associada a desfechos clínicos, é um grande aliado da medicina da precisão, a qual contribui para o tratamento mais assertivo e direcionado de vários tipos de tumores.

VACINAS E IMUNOBOLÓGICOS

As vacinas salvam vidas e são essenciais na prevenção e no controle de doenças, salvaguardando a saúde das pessoas em todas as faixas etárias e grupos populacionais.

No Brasil, o Calendário Básico de Vacinação, definido pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI), conta com 19 vacinas prioritárias, distribuídas gratuitamente pelo MS, por meio da rede pública de saúde.

Apesar de o SUS oferecer um conjunto fundamental de vacinas, nem todas as doenças graves evitáveis são cobertas pelos imunizantes disponíveis na rede pública. O calendário da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) norteia as recomendações de vacinação da rede privada, na qual as vacinas são frequentemente mais completas e previnem número maior de infecções causadas por bactérias e vírus.

Mas o alto custo dessas vacinas, em grande parte produzidas por fabricantes inter-

nacionais, impossibilita o acesso da maioria da população a elas. Exemplo recente é o da vacina Shingrix contra o herpes-zóster, cujo esquema vacinal consiste em duas doses com intervalo de dois meses entre as aplicações. Disponível só na rede privada, o custo por dose pode chegar a R\$ 1 mil.

O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos), da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), é responsável pelo desenvolvimento tecnológico e pela produção de vacinas essenciais do Calendário Básico de Imunização, do Ministério da Saúde. As vacinas produzidas são: DTP; *Haemophilus influenzae* tipo B; febre amarela; *Haemophilus influenzae* B; meningite A e C; pneumocócica 10-valente; covid-19; poliomielite (1, 2, 3; e 1, 3); rotavírus humano; tetravalente viral; e tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola).

O Bio-Manguinhos também produz biofármacos, como a adalimumabe; alfaepoetina; alfainterferona 2b; alfatiglicerase; betainterferona 1a; infliximabe; etanercepte; somatropina; rituximabe; trastuzumabe; golimumabe; além de reativos para diagnóstico (testes moleculares, testes rápidos, ensaios parasitológicos e ensaios sorológicos).

Vale destacar que esse instituto – maior laboratório farmacêutico oficial vinculado ao MS – produz medicamentos (moléculas pequenas) essenciais para o país, como antibióticos, anti-hipertensivos, anti-infecciosos, antidiabéticos, anti-inflamatórios, analgésicos, antimaláricos e antirretrovirais (AIDS e hepatites virais).

O Instituto Butantan – outra referência nacional na produção de imunobiológicos – produz 65% das vacinas distribuídas, pelo SUS, de forma gratuita, à população, bem como a totalidade das vacinas contra o vírus influenza usadas na Campanha Nacional de Vacinação contra a gripe.

As vacinas produzidas para o PNI incluem a vacina influenza sazonal trivalente; vacina adsorvida hepatite A; vacina adsorvida hepatite B; vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18; vacina contra a raiva; vacina tríplice bacteriana (DTP adulto e infantil; e DTPa/acetular).

O Butantan tem longo histórico de sucesso na produção de diversos tipos de soros contra toxinas de animais peçonhentos e micro-organismos, como os soros antiostróptico, antiescorpionico, antitetânico, antitubulínico AB e antirrábico.

Desde o início da pandemia, o mundo assistiu a grande evolução científica e tecnológica no desenvolvimento de imunizantes contra a covid-19. A rapidez no surgimento de vacinas eficazes e seguras superou as expectativas, reacendendo esperanças em relação à investigação de imunizantes para outras doenças.

O cenário internacional indica grande demanda futura por novas vacinas, a partir de diferentes tipos de tecnologias (vacinas inativadas, fragmentadas, vírus atenuados, mRNA, DNA, vetores virais). Segundo a OMS, só para a covid-19, existem 170 novas vacinas em desenvolvimento clínico e outras 198 em fase pré-clínica, totalizando mais de 700 triagens.

Estima-se ainda que estão atualmente em desenvolvimento cerca de 140 vacinas de mRNA: 76% em fase pré-clínica, e 24% em fase clínica (Chaudhary et al., 2021; Kumar et al., 2022). Estas últimas incluem vacinas contra doenças infecciosas (Zika vírus, chikungunya, malária, influenza A e B, ebola, raiva, citomegalovírus, HIV, vírus sincicial respiratório, SARS-CoV-2) e contra vários tipos de câncer (mama, ovário, colorretal, cervical, pulmão, fígado, pâncreas, próstata, tumores sólidos, melanomas e neoplasias do sistema digestivo).

O Brasil precisa investir tanto em P&D quanto na criação de centros especializados na produção de vacinas. É fundamental estar na fronteira do conhecimento no que tange a novas tecnologias, para que o país tenha acesso rápido às inovações para a proteção de sua população.

O FUTURO DA MEDICINA

As últimas décadas viram feitos impressionantes nas áreas da medicina e biologia. Alguns desses marcos: a clonagem da ovelha Dolly, em 1996; o sequenciamento do genoma humano, em 2003; a descoberta

which makes the procedure faster and safer, but the high costs and lack of accessibility limit its widespread use.

Sequencing of both tumors and metastases will allow detection of newly formed antigens and lead to the development of mRNA vaccines. The analysis of genetic and epigenetic data of the Brazilian population, associated with clinical outcomes, is an important aspect of precision medicine, which contributes to more assertive and targeted treatment of various types of tumors.

VACCINES AND IMMUNOBIOLOGICALS

Vaccines save lives and are essential to prevent and control diseases, safeguarding the health of all population groups.

In Brazil, the Basic Vaccination Calendar, defined by the National Immunization Program (Programa Nacional de Imunizações - PNI), has 19 priority vaccines, which are distributed free of charge by the MS through the public health network.

Although SUS offers a fundamental set of vaccines, not all preventable serious diseases are covered by the immunizations available in the public health network. The calendar of the Brazilian Society of Immunizations (Sociedade Brasileira de Imunizações - SBIIm) guides the vaccination recommendations of the private health network, in which vaccines are often more complete and prevent a larger number of infections caused by bacteria and viruses.

However, the high cost of these vaccines, produced by international manufacturers, prevents most of the population from having access to them. A recent example is the Shingrix vaccine against herpes zoster, whose schedule consists of two doses with an interval of two months between applications. Available only in the private health network, the cost per dose can reach BRL 1,0000.00.

The Immunobiological Technology Institute (Bio-Manguinhos), Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), is responsible for the technological development and production of essential vaccines for the Basic Immunization Calendar of the MS. Bio-Manguinhos produces the following vaccines: DTP (diphtheria, tetanus, and pertussis), *Haemophilus influenzae* type B, yellow fever, *Haemophilus influenzae* B, meningitis A and C, 10-valent pneumococcal, COVID-19, poliomyelitis (1, 2, 3, and 1, 3), human rotavirus, viral tetravalent, and MMR (measles, mumps, and rubella).

Bio-Manguinhos also produces biopharmaceuticals such as adalimumab, epoetin alfa, interferon alfa 2b, alpha-talylglycerase, beta interferon 1a, infliximab, etanercept, somatropin, rituximab, trastuzumab,

and golimumab, in addition to diagnostic reagents (e.g., molecular tests, rapid tests, parasitological assays, and serological assays).

It is worth noting that this institute, the largest official pharmaceutical laboratory linked to the MS, produces medicines (small molecules) that are essential for the country, such as antibiotic, antihypertensive, anti-infective, antidiabetic, anti-inflammatory, analgesic, antimalarial and antiretroviral (AIDS and viral hepatitis) drugs.

The Butantan Institute, another national reference in the production of immunobiologicals, produces 65% of the vaccines distributed by SUS, free of charge, to the population, as well as all the vaccines against the influenza virus used in the National Influenza Vaccination Campaign.

Vaccines produced for PNI include those against trivalent seasonal influenza, adsorbed hepatitis A, adsorbed hepatitis B, human papillomavirus 6, 11, 16 and 18, rabies, and triple bacterial (adult and child DTP and DTPa/acellular).

Butantan has a long history of success in the production of different types of serum against toxins from venomous animals and microorganisms, such as anti-bothropic, anti-scorpion, antitetanus, anti-botulinum AB, and anti-rabies sera.

Since the pandemic started, the world has witnessed great scientific and technological evolution in the development of immunizations against COVID-19. The speed in the emergence of effective and safe vaccines exceeded expectations, rekindling hopes regarding the investigation of immunizations for other diseases.

The international scenario indicates great future demand for new vaccines using different types of technologies (inactivated vaccines, fragmented vaccines, attenuated viruses, mRNA, DNA, viral vectors). According to the WHO, for COVID-19 alone, there are 170 new vaccines under clinical development and another 198 in the pre-clinical phase, totaling more than 700 trials.

It is further estimated that approximately 140 mRNA vaccines are currently being developed, 76% in the preclinical stage and 24% in the clinical stage (Chaudhary et al., 2021; Kumar et al., 2022). The latter include vaccines against infectious diseases (Zika virus, chikungunya, malaria, influenza A and B, Ebola, rabies, cytomegalovirus, HIV, respiratory syncytial virus, SARS-CoV-2) and various types of cancer (breast, ovarian, colorectal, cervical, lung, liver, pancreas, prostate, solid tumors, melanoma and gastrointestinal neoplasm).

Brazil needs to invest in both R&D and the creation of centers specialized in vaccine production. It is essential to be at the

de células-tronco pluripotentes induzidas (IPS), em 2007; a tecnologia de edição de genes, em 2012. Com base nesse cenário, o que se pode esperar do futuro da medicina?

A tecnologia de IPS possibilita reprogramar uma célula diferenciada e produzir, a partir dela, diferentes linhagens celulares, tornando possível investigar o porquê de pacientes portadores da mesma mutação poderem apresentar quadros clínicos distintos.

Com isso, diferentes estratégias de terapia celular ou milhares de candidatos a fármacos podem ser testados em linhagens celulares, reduzindo consideravelmente o uso de animais e tempo até as triagens clínicas. Por exemplo, a partir de células IPS de pacientes com esclerose lateral amiotrófica (ELA) tipo 8 (ELA8) – forma hereditária do quadro identificada no Brasil (Nishimura et al., 2004) – foram derivados neurônios e verificada diminuição na expressão da proteína VAP-B (Mitne-Neto et al., 2011).

A descoberta de que o defeito causado pela mutação da ELA8 era comum a outras formas dessa doença ressaltou a importância de estudar doenças raras. Além disso, desvendar os mecanismos de proteção de pessoas com mais de 70 anos portadoras dessa mutação, mas com quadros leves, abrirá perspectivas para novos tratamentos. A covid-19 é um exemplo de variabilidade clínica, com casos que vão de muito leves ou assintomáticas até graves ou letais. Estudos genômicos e imunológicos mostraram que essa grande variabilidade pode estar associada à expressão de células NK (ou *natural killers*) (Castelli et al., 2021).

Nonagenários e centenários infectados pelo SARS-CoV-2 que se curaram ou permaneceram assintomáticos são também de grande interesse para a produção de linhagens celulares (alvéolos, neurônios, musculares, endoteliais etc.) a partir de células IPS. Isso permitiria comparar as células dessas linhagens com amostras de indivíduos que tiveram formas graves da covid-19.

As células IPS possibilitarão regenerar órgãos com base no uso das células do próprio paciente, que impediria o risco de

Desde o início da pandemia, o mundo assistiu a grande evolução científica e tecnológica no desenvolvimento de imunizantes contra a covid-19. A rapidez no surgimento de vacinas eficazes e seguras superou as expectativas, reacendendo esperanças em relação à investigação de imunizantes para outras doenças.

rejeição. A Figura 8 ilustra essa tecnologia – no caso, um fígado de rato ‘descelularizado’ e seu arcabouço (agora, sem células) ‘recelularizado’ com células humanas derivadas de IPS. Essa mesma estratégia está sendo testada com impressoras 3D (Goulart et al., 2019).

O sequenciamento do primeiro genoma humano levou 13 anos, ao custo de US\$ 3 bilhões. Atualmente, o mesmo processo leva horas e custa menos de US\$ 1 mil. Esse avanço impulsionou a capacidade de diagnóstico de doenças genéticas, reforçando a importância da medicina personalizada (ou de precisão).

A medicina será preditiva, preventiva, personalizada e participativa – daí, ser conhecida pela sigla P4. Os custos cada vez menores de sequenciamento induziram o surgimento de plataformas de diagnóstico de 20 mil genes responsáveis por cer-

ca de 7 mil doenças genéticas. A prevenção de cerca de 2 mil doenças genéticas de herança autossômica recessiva poderá ser feita por meio de testes genéticos em casais em idade reprodutiva, antes mesmo da concepção.

Os testes genéticos serão essenciais na medicina de precisão/personalizada, incluindo a farmacogenômica segundo o perfil genético e metabólico de cada paciente. Estudos de coortes de pacientes com certas patologias (por exemplo, hipertensão) permitirão o desenvolvimento de estimativas de riscos poligênicos (PRS, *polygenic risk scores*), ou seja, o de uma pessoa desenvolver determinada patologia em idade mais avançada, o que possibilitaria a prevenção.

A longevidade saudável tem atraído interesse tanto pela investigação do perfil genômico de centenários quanto pela dependência das variantes genômicas protetoras

frontier of knowledge regarding new technologies so the country has quick access to innovations to protect its population.

THE FUTURE OF MEDICINE
Remarkable achievements in the fields of medicine and biology have been made in the past few decades. Some of these milestones include the cloning of Dolly the sheep in 1996; human genome sequencing in 2003; the discovery of induced pluripotent stem cells (IPs) in 2007; and gene editing technology in 2012. From this scenario, what can we expect for the future of medicine?

With IPS technology, it is possible to reprogram a differentiated cell and produce different cell lines from it, enabling the investigation of why patients with the same mutation can present different clinical conditions.

With this technology, different cell therapy strategies or thousands of drug candidates can be tested in cell lines, reducing animal use and clinical trial time. For example, from IPS cells from patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) type 8 (ALS8), a hereditary form of the condition identified in Brazil (Nishimura et al., 2004), neurons were derived, and a decrease in VAP-B protein expression was observed (Mitne-Neto et al., 2011).

The discovery that the defect caused by the ALS8 mutation was common among other forms of this disease underscored the importance of studying rare diseases. In addition, elucidating the protection mechanisms of people aged >70 years who carry this mutation, but with mild conditions, will provide perspectives for new treatments.

COVID-19 is an example of clinical variability, with cases ranging from mild or asymptomatic to severe or lethal. Genomic and immunological studies have shown that this wide variability may be associated with the expression of NK cells (or natural killers) (Castelli et al., 2021).

Nonagenarians and centenarians infected with SARS-CoV-2 who were cured or remained asymptomatic are also of great interest as sources for the production of cell lines (e.g., alveolar, neuronal, muscular, endothelial) from IPS cells. This would enable comparison between cells from these strains and samples from individuals who had severe forms of COVID-19.

IPS cells will enable organ regeneration based on the use of the patient's own cells, which would prevent the risk of rejection. Figure 8 illustrates this technology; in this case, a ‘decellularized’ mouse liver and its

(now cell-free) scaffold are ‘recellularized’ with IPS-derived human cells. This same strategy is being tested using 3D printers (Goulart et al., 2019).

The sequencing of the first human genome took 13 years, at a cost of USD 3 billion. Currently, the same process takes hours and costs less than USD 1,000.00. This advance has boosted the ability to diagnose genetic diseases, reinforcing the importance of personalized (or precision) medicine.

Medicine will be predictive, preventive, personalized, and participatory; hence, it is known by the acronym P4. The declining costs of sequencing have led to the emergence of diagnostic platforms for 20,000 genes responsible for approximately 7,000 genetic diseases. Prevention of approximately 2,000 genetic diseases of autosomal recessive inheritance can be achieved through genetic tests in couples of reproductive age even before conception.

Genetic testing will be essential in precision/personalized medicine, including pharmacogenomics according to the genetic and metabolic profile of each patient. Cohort studies of patients with certain pathologies (e.g., hypertension) will allow the development of polygenic risk scores (PRSs), that is, a person developing a certain pathology at an older age, thus enabling prevention.

Healthy longevity has attracted interest both in the investigation of the genomic profile of centenarians and in the dependence on protective genomic variants linked to the conservation of the cognitive and functional capacity of older people. The integration of the genomic profile with functional studies of different lineages (e.g., neurons, muscle cells, endothelial cells) derived from reprogrammed stem cells may contribute to understanding longevity.

The ability to alter genes using CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) technology is expected to transform the treatment of genetic diseases such as sickle cell anemia and thalassemia, as well as some forms of cancer. However, ethical questions remain, particularly in relation to gene editing in embryos and altering genes for less important phenotypic traits.

Gene editing has also brought new perspectives for organ transplantation between different species, i.e., xenotransplantation. Despite the similarity between porcine and human organs, the transplant would cause acute rejection. However, the new CRISPR-Cas9 (associated protein 9) techniques allow the editing/silencing of the porcine genes responsible for acute rejection.

ligadas à conservação da capacidade cognitiva e funcional de idosos. A integração do perfil genômico com estudos funcionais de diferentes linhagens (neurônios, células musculares, endoteliais etc.) derivadas de células-tronco reprogramadas poderá contribuir para a compreensão da longevidade.

A possibilidade de alterar genes com a tecnologia de CRISPR (sigla, em inglês, para Conjunto de Repetições Palindrômicas Curtas Regularmente Espaçadas) deverá transformar o tratamento de doenças genéticas, como anemia falciforme e talassemia, bem como de algumas formas de câncer. Porém, questões éticas permanecem em debate – principalmente, em relação à edição gênica em embriões e à alteração de genes para características fenotípicas de menor importância.

A edição gênica trouxe ainda novas perspectivas para o transplante de órgãos entre diferentes espécies, o chamado xenotransplante. Apesar da semelhança dos órgãos entre suínos e humanos, o transplante causaria rejeição aguda. Mas as novas técnicas de CRISPR-Cas9 (proteína 9 associada) permitem editar/silenciar os genes suínos responsáveis pela rejeição aguda.

A CRISPR-Cas9, aliada à clonagem reprodutiva, permitirá a criação de suínos com genes editados, cujos órgãos poderiam ser transplantados para humanos. No final de 2021, cientistas transplantaram rins de suínos com genes modificados para pacientes com morte cerebral, e os órgãos funcionaram por até 72 horas sem rejeição aguda.

No início de 2022, foi feito o primeiro transplante de coração de um suíno para um paciente humano, o qual sobreviveu 60 dias – cerca de três vezes mais tempo que o primeiro paciente transplantado com coração de doador humano, em 1967.

mente qualificados em todas as áreas do conhecimento; e para a geração de resultados expressivos para a sociedade paulista e brasileira.

Ao longo de sua trajetória, a FAPESP investiu fortemente na criação de programas inovadores de pesquisa que permitiram a produção de conhecimento de alto nível internacional na área da saúde. A pandemia de covid-19 reativou o respeito público pela ciência em todo o mundo. Hoje, a sociedade valoriza cada vez mais o conhecimento científico, a pesquisa e os investimentos feitos em ciência, tecnologia e inovação.

A FAPESP, uma vez mais na vanguarda da ciência, apoiou e incentivou pesquisas e o desenvolvimento de novas tecnologias voltadas ao combate da covid-19. Estas e outras iniciativas da fundação relacionadas à doença e ao SARS-CoV-2 estão reunidas no site Ciência e tecnologia para o combate à covid-19 (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, 2022).

Os investimentos de longo prazo da FAPESP têm contribuído de maneira decisiva para a elevação e consolidação da pesquisa científica e tecnológica no estado de São Paulo – pesquisa que é reconhecida internacionalmente pela qualidade e pelo impacto.

Entre as iniciativas mais importantes e inovadoras da FAPESP, estão os Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (CEPIDs), estabelecidos em 1998, a partir da criação de 10 desses centros por período de até 11 anos.

Os CEPIDs foram estruturados com base em três pilares fundamentais: i) pesquisa de excelência internacional em temas estratégicos para a sociedade; ii) inovação para a transferência de conhecimento e tecnologia para o setor produtivo, setor público e terceiro setor; iii) difusão para gerar maior engajamento do grande público e interação com a sociedade, para melhor compreensão da ciência e de suas implicações na tomada de decisões para o bem comum.

Em seu segundo ciclo – iniciado em 2013 e caminhando agora para seu fim –, as pesquisas de 17 CEPIDs têm como foco os seguintes temas: estudos da metrópole; biodiversidade e fármacos; alimentos; ciências matemáticas aplicadas à indústria; doen-

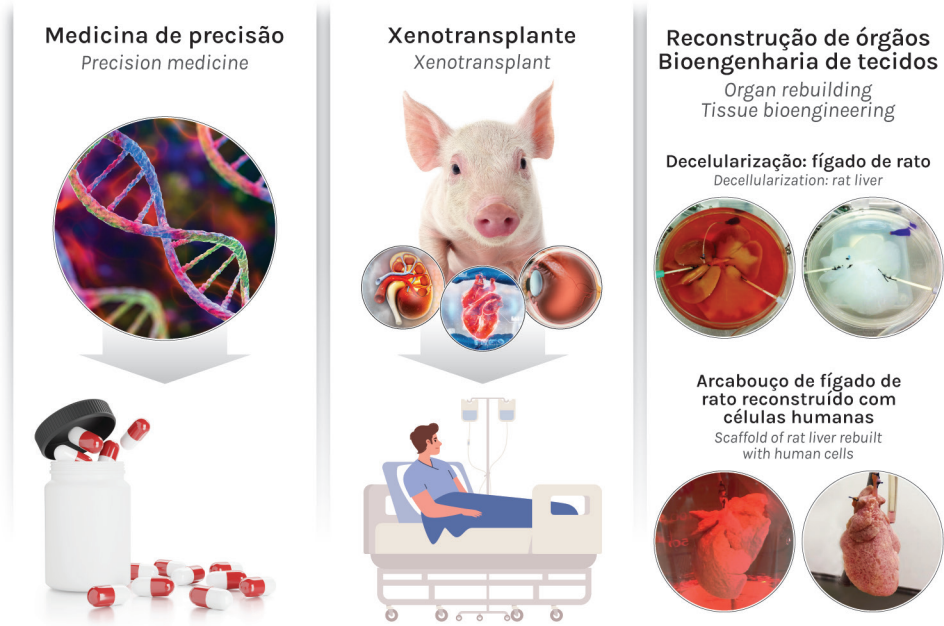


Figura 8. Medicina do futuro, personalizada e regenerativa: xenotransplantes e bioengenharia de tecidos e órgãos.
Fonte: Os autores.
Figure 8. Medicine of the future, personalized and regenerative: xenotransplantation and tissue and organ bioengineering.
Source: The authors.

© VOREN/ DR. MICROBE/ RASI BHADRAN/ SVETAZI / MARHARYTA MARKO / VLADIMIR KONONOK / SPAXIA / ISTOCKPHOTO.COM



Os investimentos de longo prazo da FAPESP têm contribuído de maneira decisiva para a elevação e consolidação da pesquisa científica e tecnológica no estado de São Paulo – pesquisa que é reconhecida internacionalmente pela qualidade e pelo impacto.

ças inflamatórias; engenharia e ciências computacionais; obesidade e comorbidades; processos redox em biomedicina; toxinas, resposta imune e sinalização celular; materiais funcionais; genoma humano e células-tronco; educação e inovação em vidros; difusão em neuromatemática; óptica e fotônica; terapia celular; neurociências e neurotecnologia; e estudos da violência.

Novas chamadas estão previstas ou já em andamento para a constituição de 18 novos CEPIDs, em seis períodos entre 2021 e 2026, para três grandes áreas do conhecimento: ciências da saúde, biológicas, agronomia e veterinária; ciências humanas e sociais, arquitetura e urbanismo, economia e administração; ciências exatas e da terra e engenharias.

CRISPR-Cas9, combined with reproductive cloning, will allow the creation of gene-edited pigs whose organs could be transplanted into humans. In late 2021, scientists transplanted genetically modified pig kidneys into brain-dead patients, and the organs functioned for up to 72 h without acute rejection.

In early 2022, the first heart transplant was performed from a pig to a human patient who survived 60 days, which is approximately three times longer than the first patient transplanted with a human donor heart in 1967.

THE ROLE OF FAPESP

The support provided by the São Paulo Research Foundation (FAPESP) to the universities and research institutes in the state of São Paulo has been critical for establishing solid structures of excellence in cutting-edge research, training highly qualified students and professionals in all areas of knowledge, and generating expressive results for society in the state and Brazil.

Throughout its trajectory, FAPESP has invested heavily in the creation of innovative research programs that have allowed the production of high-level international knowledge in the health area. The COVID-19 pandemic has reactivated public respect for science around the world. Today, society increasingly values scientific knowledge, research, and investments made in science, technology, and innovation.

FAPESP, once again at the forefront of science, supported and encouraged R&D of new technologies aimed at combating COVID-19. These and other initiatives of the foundation related to the disease and SARS-CoV-2 are provided on the website Science and Technology in the fight against COVID-19 (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, 2022).

FAPESP's long-term investments have contributed to the elevation and consolidation of scientific and technological research in the state of São Paulo, namely, research that is internationally recognized for its quality and impact.

Among FAPESP's most important and innovative initiatives are the Research, Innovation and Diffusion Centers (Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão - CEPIDs), established in 1998, after the creation of 10 of these centers for a period of up to 11 years.

The CEPIDs were structured based on three fundamental pillars: i) research of international excellence in strategic themes for society; ii) innovation for the transfer of knowledge and technology to the productive, public, and third sectors; and iii) dissemination to generate greater public en-

gagement and interaction with society for a better understanding of science and its implications for decision-making for the common good.

In its second cycle, which began in 2013 and is now coming to an end, the research on 17 CEPIDs focused on the following topics: studies of the metropolis; biodiversity and pharmaceuticals; foods; mathematical sciences applied to industry; inflammatory diseases; engineering and computer science; obesity and comorbidities; redox processes in biomedicine; toxins, immune response, and cell signaling; functional materials; human genome and stem cells; education and innovation in glass; diffusion in neuromathematics; optics and photonics; cell therapy; neurosciences and neurotechnology; and studies of violence.

New public calls are planned or already underway for the constitution of 18 new CEPIDs in six periods between 2021 and 2026 for three major areas of knowledge: health, biological, agronomical and veterinary sciences; human and social sciences, architecture and urbanism, economics and administration; and exact and earth sciences and engineering.

The Young Investigator Grant (JP) is another of FAPESP's research incentive programs worth mentioning. With a maximum duration of 60 months, it is intended to support innovative research projects under the responsibility of young scientists in the process of professional affirmation who, even without an employment relationship with the research institution, can receive this type of grant.

Implemented more than 20 years ago, this successful program was responsible for the creation of research groups in the most varied topics of knowledge, enabling the establishment of researchers and the development of scientific careers of national and international prominence in their areas.

It is worth highlighting two initiatives among FAPESP's set of differentiated actions for the development of successful careers among new generations of researchers: i) Initial Project, which supports research projects based on audacious ideas from researchers with less than eight years of employment with research institutions in the state of São Paulo; and ii) Projeto Geração, with a similar purpose, but aimed at researchers who have had their degree for less than 11 years and their PhD for less than six years.

International cooperation agreements have been signed between FAPESP and funding agencies, research institutions, and foreign companies, for example, seed funding agreements for the exchange of re-

Entre outros programas de incentivo à pesquisa da FAPESP que merecem destaque, está o Auxílio à Pesquisa Jovem Pesquisador (JP). Com duração máxima de 60 meses, ele se destina a apoiar projetos de pesquisa inovadores sob a responsabilidade de jovens cientistas em fase de afirmação profissional que, mesmo sem vínculo empregatício com a instituição de pesquisa, podem receber esse tipo de bolsa.

Implantado há mais de 20 anos, esse programa exitoso foi responsável pela criação de grupos de pesquisa nos mais variados temas do conhecimento, possibilitando o estabelecimento de pesquisadores e desenvolvimento de carreiras científicas de destaque nacional e internacional em suas áreas.

Vale destacar duas iniciativas entre o conjunto de ações diferenciadas da FAPESP para o desenvolvimento de carreiras de sucesso entre novas gerações de pesquisadores: i) Projeto Inicial, que apoia projetos de pesquisa baseados em ideias audaciosas de pesquisadores com menos de oito anos de vínculo empregatício com instituições de pesquisa do estado de São Paulo; ii) Projeto Geração, com finalidade semelhante, mas é voltado a pesquisadores com graduação finalizada há menos de 11 anos e título de doutor obtido há menos de 6 anos.

Convênios e acordos de cooperação internacional têm sido firmados entre a FAPESP e agências de fomento, instituições de pesquisa e empresas estrangeiras. Por exemplo, acordos com financiamento inicial para intercâmbio de pesquisadores e estudantes, bem como para pequenos seminários; financiamento pleno de projetos de pesquisa selecionados em conjunto pela FAPESP e por agência ou empresa parceira.

Os Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia (INCTs), espalhados pelo país e conduzidos pelo Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI), por meio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), têm tido importante apoio da FAPESP na ampliação dos recursos federais investidos nos institutos sediados no estado de São Paulo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Grande parte da produção científica e tecnológica de pesquisadores paulistas é financiada pela FAPESP. Mas, diferentemente de países desenvolvidos, que têm aumentado o volume de investimentos em ciência nos últimos anos em relação ao tamanho de suas economias e seus PIBs, o Brasil tem visto investimentos públicos federais para a pesquisa cada vez mais baixos. Uma das consequências disso é tornar ainda mais desigual o financiamento à ciência quando se compara o estado de São Paulo às demais unidades federativas.

Neste momento, os escassos investimentos das agências de fomento à pesquisa – CNPq, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e Financiadora de Estudos e Projetos (Finep) – não estão em harmonia nem com o tamanho e a relevância do Brasil, nem com as ambições que o país deveria ter em relação à ciência e tecnologia.

Considerando as desigualdades do Brasil e os enormes desafios de saúde pública, o modelo FAPESP precisaria ser reproduzido em outros estados. Mas há barreiras enormes para isso, pois as Fundações de Amparo à Pesquisa (FAPs) não têm geralmente recursos para a promoção sustentável de pesquisas científicas e tecnológicas em seus respectivos estados.

O atual cenário tem levado pesquisadores de ponta a saírem do país, em busca de melhores oportunidades no exterior. A “fuga de cérebros” (Escobar, 2017) sem perspectiva de retorno é um grande obstáculo que, se não superado, em breve, terá consequências graves para o futuro da ciência brasileira.

Para finalizar este capítulo, são destacadas áreas que merecem especial atenção no que diz respeito a investimentos em pesquisa em saúde, tanto no âmbito nacional quanto estadual – neste último, da FAPESP, principalmente. Ressalta-se também a contribuição de cada uma das áreas para o cumprimento dos ODS e Agenda 2030 no Brasil (Quadro 1).

Quadro 1. Áreas prioritárias para investimentos em pesquisa em saúde.

Epidemiologia e Ciências Sociais
<ul style="list-style-type: none">Identificação de grupos e áreas vulneráveis a diferentes agravos, considerando os determinantes sociais de saúde por uma perspectiva multidisciplinar.Criação de estudos de coorte para o acompanhamento de doenças ao longo do ciclo de vida.Estratificação de risco de doenças infecciosas e crônicas a fim de fornecer subsídios para a otimização de políticas públicas, levando em conta recursos financeiros disponíveis.Modelos preditivos de arboviroses.Custo econômico das doenças tropicais negligenciadas.Buscar novas iniciativas para reduzir a incidência das DCNTs.Resistência aos antibióticos.Medicina de precisão e personalizada.Envelhecimento populacional, longevidade e futura carga de doenças.Estratégias de comunicação em saúde.
Ciência Básica e Aplicada
<ul style="list-style-type: none">Testes-diagnósticos para doenças infecciosas.Programas translacionais de P&D de novos fármacos para doenças infecciosas, com especial atenção às DTNs.Testes-diagnósticos para doenças genéticas.Novas abordagens e tratamentos para as DCNTs.Produção de IFAs e produtos químicos tecnológicos.Desenvolvimento e produção de vacinas em grande escala.Uso sustentável da biodiversidade brasileira para o desenvolvimento de cosméticos e medicamentos.Edição gênica, novos tratamentos e xenotransplante.
Sistemas de Saúde
<ul style="list-style-type: none">Telemedicina para otimização da atenção primária.Novas formas de engajamento de agentes comunitários de saúde para melhoria da vigilância.Desenvolvimento de plataformas para implantação de vigilância genômica de base epidemiológica.Sistemas de informação, tecnologia de dados e inteligência artificial em saúde pública.

Chart 1. Priority areas for investment in health research.

Epidemiology and Social Sciences
<ul style="list-style-type: none">Identification of groups and areas vulnerable to different diseases, considering the social determinants of health from a multidisciplinary perspective.Creation of cohort studies to monitor diseases throughout the life cycle.Risk stratification of infectious and chronic diseases to provide subsidies for the optimization of public policies, considering available financial resources.Predictive models of arboviruses.Economic cost of neglected tropical diseases.Search of new initiatives to reduce the incidence of NCDs.Antibiotic resistance.Precision and personalized medicine.Population aging, longevity, and future disease burden.Health communication strategies.
Basic and Applied Science
<ul style="list-style-type: none">Diagnostic tests for infectious diseases.Translational R&D programs for new drugs for infectious diseases, with special attention to NTDs.Diagnostic tests for genetic diseases.New approaches and treatments for NCDs.Production of APIs and technological chemicals.Large-scale vaccine development and production.Sustainable use of Brazilian biodiversity to develop cosmetics and medicines.Gene editing, new treatments, and xenotransplantation.
Health Systems
<ul style="list-style-type: none">Telemedicine for PHC optimization.New ways of engaging community health workers to improve surveillance.Development of platforms to implement epidemiological-based genomic surveillance.Information systems, data technology, and artificial intelligence in public health.

searchers and students and for small seminars, as well as full funding of research projects selected jointly by FAPESP and a partner agency or company.

The National Institutes of Science and Technology (INCT) – spread across the country and led by the Ministry of Science, Technology, and Innovation (MCTI) through the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) – have received important support from FAPESP in expanding federal resources invested in institutes based in the state of São Paulo.

FINAL CONSIDERATIONS

A large part of the scientific and technological production of researchers from the state of São Paulo is financed by FAPESP. However, unlike developed countries that have increased the volume of investments in science in recent years in relation to the size of their economies and GDPs, Brazil has seen increasingly lower federal public investments in research. One of the consequences of this is to make science funding even more unequal when comparing the state of São Paulo with other federative units.

At this time, the scarce investments of research funding agencies, CNPq, Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), and Financier of Studies and Projects (FINEP), are not in harmony with the size and relevance of Brazil, nor with the ambitions that the country should have in relation to science and technology.

Considering Brazil’s inequalities and enormous public health challenges, the FAPESP model would need to be replicated in other states. However, there are large barriers to this, as the Research Support Foundations (FAPs) do not have the resources for the sustainable promotion of scientific and technological research in their respective states.

The current scenario has led leading researchers to leave the country in search of better opportunities abroad. The “brain drain” (Escobar, 2017) with no prospect of return is a major obstacle that, if not overcome, will soon have serious consequences for the future of Brazilian science.

In conclusion, in this chapter, we highlight areas that deserve special attention with regard to investments in research in the health area, both at the national and state levels (in the latter, mainly from FAPESP). The contribution of each of the areas to the fulfillment of the SDGs and Agenda 2030 in Brazil is also highlighted (Chart 1).

REFERÊNCIAS/REFERENCES

Anderson, R. M. (2021). An urgent need: Vaccines for neglected tropical diseases. *The Lancet. Infectious Diseases*, 21(12), 1621-1623. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00260-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00260-7).

Brasil. Ministério da Saúde. (2018). *Agenda de Prioridades de Pesquisa do Ministério da Saúde (APPMs)* (27 p). Ministério da Saúde. https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/agenda_prioridades_pesquisa_ms.pdf.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. (2021, Março). Vigilância epidemiológica do sarampo no Brasil – semanas epidemiológicas 1 a 9 de 2021. *Boletim Epidemiológico*, 52(12), 1-15. https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2021/boletim_epidemiologico_svs_12.pdf.

Castelli, E., de Castro, M. V., Naslavsky, M. S., Scliar, M. O., Silva, N. S. B., Andrade, H. S., Souza, A. S., Pereira, R. N., Castro, C. F. B., Mendes-Junior, C. T., Meyer, D., Nunes, K., Matos, L. R. B., Silva, M. V. R., Wang, J. Y. T., Esposito, J., Coria, V. R., Bortolin, R. H., Hirata, M. H., Magawa, J. Y., Cunha-Neto, E., Coelho, V., Santos, K. S., Marin, M. L. C., Kalil, J., Mitne-Neto, M., Maciel, R. M. B., Passos-Bueno, M. R., & Zatz, M. (2021). Variants Associated With Symptomatic Versus Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection in Highly Exposed Individuals. *Frontiers in Immunology*, 12, 742881. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.742881>.

Castro, M. C., Massuda, A., Almeida, G., Menezes-Filho, N. A., Andrade, M. V., de Souza Noronha, K. V. M., Rocha, R., Macinko, J., Hone, T., Tasca, R., Giovanella, L., Malik, A. M., Werneck, H., Fachini, L. A., & Atun, R. (2019). Brazilian Unified Health System: The first 30 years and prospects for the future. *Lancet*, 394(10195), 345-356. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31243-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31243-7).

Castro, M. C., Gurzenda, S., Turra, C. M., Kim, S., Andrasfay, T., & Goldman, N. (2021). Reduction in life expectancy in Brazil after COVID-19. *Nature Medicine*, 27(9), 1629-1635. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01437-z>. PMID:34188224.

Chaudhary, N., Weissman, D., & Whitehead, K. A. (2021). Author Correction: mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20, 880. <http://dx.doi.org/10.1038/s41573-021-00321-2>.

DataSUS. Ministério da Saúde. (2022). <http://tabnet.datasus.gov.br/>

Escobar, H. (2017, January 23). Facing ‘doomsday’ scenario, scientists consider fleeing Brazil. *Science*. <http://dx.doi.org/10.1126/science.aal0642>.

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP. (2022). *Covid-19 research webinars*. <https://covid19.fapesp.br>

Fórum Brasileiro de Segurança Pública. (2021). *Anuário Brasileiro de Segurança Pública 2021*. Fórum Brasileiro de Segurança Pública.

Girardi, S. N., Stralen, A. C., Cella, J. N., Wan Der Maas, L., Carvalho, C. L., & Faria, E. O. (2016). Impacto do Programa Mais Médicos na redução da escassez de médicos em atenção primária à saúde. *Ciencia & Saude Coletiva*, 21(9), 2675-2684.

Goulart, E., de Caires-Junior, L. C., Telles-Silva, K. A., Araujo, B. H. S., Rocco, S. A., Sforca, M., de Sousa, I. L., Kobayashi, G. S., Musso, C. M., Assoni, A. F., Oliveira, D., Caldini, E., Raia, S., Lelkes, P. I., & Zatz, M. (2019). 3D bioprinting of liver spheroids derived from human induced pluripotent stem cells sustain liver function and viability in vitro. *Biofabrication*, 12(1), 015010. <http://dx.doi.org/10.1088/1758-5090/ab4a30>. PMID: 31577996.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. (2020). Projeções da população. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, Diretoria de Pesquisas – DPE, Coordenação de População e Indicadores Sociais – COPIS. (2021). População. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao.html>.

Instituto Oswaldo Cruz. Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz. (2022, 29 de Agosto). *Cobertura vacinal no Brasil está em índices alarmantes*. IOC/Fiocruz. <https://portal.fiocruz.br/noticia/cobertura-vacinal-no-brasil-esta-em-indices-alarmantes#:~:text=De%20acordo%20com%20dados%20do,da%20Sa%C3%BAde%20%C3%A9%20de%2095%25>.

Kristensen, L. S., Jakobsen, T., Hager, H., & Kjems, J. (2022). The emerging roles of circRNAs in cancer and oncology. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 19(3), 188-206. <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-021-00585-y>.

Kumar, A., Blum, J., Thanh Le, T., Havelange, N., Magini, D., & Yoon, I. K. (2022). The mRNA vaccine development landscape for infectious diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*, 21, 333-334. <http://dx.doi.org/10.1038/d41573-022-00035-z>.

MapBiomass. (2022). Área urbanizada nos últimos 36 anos – Destaques do mapeamento anual das áreas urbanizadas no Brasil entre 1985 a 2020 (Coleção 6). MapBiomass. https://mapbiomas-br-site.s3.amazonaws.com/MapBiomass_Infra_Urbana_Novembro_2021_04112021_OK.pdf.

Martins-Melo, F. R., Ramos Jr., A. N., Alencar, C. H., & Heukelbach, J. (2016). Mortality from neglected tropical diseases in Brazil, 2000-2011. *Bulletin of the World Health Organization*, 94(2), 103-110. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.15.152363>.

Mitne-Neto, M., Machado-Costa, M., Marchetto, M. C., Bengtson, M. H., Joazeiro, C. A., Tsuda, H., Bellen, H. J., Silva, H. C., Oliveira, A. S., Lazar, M., Muotri, A. R., & Zatz, M. (2011). Downregulation of VAPB expression in motor neurons derived from induced pluripotent stem cells of ALS8 patients. *Human Molecular Genetics*, 20(18), 3642-3652. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddr284>.

Mitra, A. K., & Mawson, A. R. (2017). Neglected tropical diseases: epidemiology and global burden. *Trop Med Infect Dis*, 2(3), 36. <http://dx.doi.org/10.3390/tropicalmed2030036>. PMID:30270893.

Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2020). Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*, 83, 770-803.

Nishimura, A. L., Mitne-Neto, M., Silva, H. C., Richieri-Costa, A., Middleton, S., Cascio, D., Kok, F., Oliveira, J. R., Gillingwater, T., Webb, J., Skehel, P., & Zatz, M. (2004). A mutation in the vesicle-trafficking protein VAPB causes late-onset spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *American Journal of Human Genetics*, 75(5), 822-831. <http://dx.doi.org/10.1086/425287>.

Open DataSUS. Ministério da Saúde. (2022). *Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM)*. <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/sim-2020-2021>.

Our World in Data. (2022). *Government health expenditure as a share of GDP, 1991 to 2021*. <https://ourworldindata.org/grapher/public-health-expenditure-share-gdp-owid?time=1991..latest>.

Simões, C. C. S. (2016). Breve histórico do processo demográfico. In A. H. de Figueiredo (Org.), *Brasil: Uma visão geográfica e ambiental no início do século XXI* (pp. 40-74). IBGE.

United Nations – UN. (2022a). Sustainable development goals. <https://sdgs.un.org/goals>.

United Nations – UN. (2022b). World population prospects 2022. <https://population.un.org/wpp/>.

Vitorino, L. M., Yoshinari Jr., G. H., Gonzaga, G., Dias, I. F., Pereira, J. P. L., Ribeiro, I. M. G., França, A. B., Al-Zaben, F., Koenig, H. G., & Trzesniak, C. (2021). Factors associated with mental health and quality of life during the COVID-19 pandemic in Brazil. *BJPsych Open*, 7(3), e103.

World Health Organization – WHO. (2012). *Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases. a roadmap for implementation*. WHO. https://unitingtocombatntds.org/wp-content/uploads/2017/11/who_ntd_roadmap.pdf.

World Health Organization – WHO. (2017). *Depression and other common mental disorders: Global health estimates*. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>.

World Health Organization – WHO. (2021). *Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: A road map for neglected tropical diseases 2021-2030*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240010352>.

World Health Organization – WHO. (2022a). *Toolkit for developing a multisectoral action plan for noncommunicable diseases: Overview*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240043596>.

World Health Organization – WHO. (2022b). *Our World in Data 2022*. <https://www.who.int/data/gho>.