

Desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas: uma análise bibliométrica

New drug development for neglected diseases: a bibliometric analysis

Desarrollo de nuevos fármacos para enfermedades desatendidas: un análisis bibliométrico

Paula Teixeira Pinto Ferreira Neto^{1,a}

paula.neto@ini.fiocruz.br | <https://orcid.org/0000-0003-0215-222X>

Taís Rubia dos Santos^{1,b}

tais.rubia@ini.fiocruz.br | <https://orcid.org/0000-0002-1549-0458>

Marco Antonio Vargas^{2,c}

mvargas@economia.uff.br | <https://orcid.org/0000-0001-7954-8594>

Jose Manuel Santos de Varge Maldonado^{3,d}

jose.maldonado@ensp.fiocruz.br | <http://orcid.org/0000-0002-0815-1765>

¹ Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

² Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Economia. Niterói, RJ, Brasil.

³ Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

^a Mestrado em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca.

^b Especialização em Farmácia Hospitalar pela Universidade Federal Fluminense.

^c Doutorado em Economia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

^d Doutorado em Engenharia de Produção pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

RESUMO

Doenças negligenciadas impõem um fardo humano, social e econômico devastador a mais de um bilhão de pessoas em todo o mundo. Embora existam ferramentas para controlar e até mesmo eliminar muitas dessas doenças, novos produtos terapêuticos precisam urgentemente ser desenvolvidos. Este artigo se baseia em um estudo que buscou quantificar e caracterizar a produção científica global sobre desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas, por meio de uma análise bibliométrica. De modo a investigar a pesquisa relacionada ao desenvolvimento de novos medicamentos para as doenças negligenciadas em âmbito global na última década, foi utilizada a base de dados Scopus. Observou-se aumento da produção de conhecimento sobre o tema, com relevante participação de autores, instituições e financiamento brasileiros, sobretudo de instituições públicas. Contudo, os esforços realizados têm sido insuficientes, sendo necessária a implementação de estratégias futuras de pesquisa e de financiamento que propiciem maior produção científica e uma tradução da pesquisa básica para a prática clínica.

Palavras-chave: Desenvolvimento de medicamentos; Desenho de fármacos; Pesquisa científica e desenvolvimento tecnológico; Doenças negligenciadas; Bibliometria.

ABSTRACT

Neglected diseases impose a devastating human, social, and economic burden on more than one billion people worldwide. While tools exist to control and even eliminate many of these diseases, new therapeutic products urgently need to be developed. This article is based on a study that sought to quantify and characterize the global scientific production on new drug development for neglected diseases through a bibliometric analysis. The Scopus database was used to investigate the research related to the development of new drugs for neglected diseases globally in the last decade. An increase in the production of knowledge about the theme and the relevant participation of Brazilian authors, institutions and funding, especially from public institutions were observed. However, their efforts have been insufficient, and the implementation of future research and funding strategies that provide greater scientific production and a translation of basic research into clinical practice is necessary.

Keywords: Drug development; Drug design; Scientific research and technological development; Neglected diseases; Bibliometrics.

RESUMEN

Las enfermedades desatendidas imponen una carga humana, social y económica devastadora a más de mil millones de personas en todo el mundo. A pesar de haber herramientas para controlar y incluso eliminar muchas de estas enfermedades, es necesario desarrollar con urgencia nuevos productos terapéuticos. Este artículo se basa en un estudio lo cual ha buscado cuantificar y caracterizar la producción científica global sobre el desarrollo de nuevos fármacos para enfermedades desatendidas, a través de un análisis bibliométrico. Para inspeccionar investigaciones relacionadas con el desarrollo de nuevos medicamentos para enfermedades desatendidas en ámbito mundial durante la última década se utilizó la base de datos Scopus. Hubo un aumento de la producción de conocimiento sobre el tema, con una participación relevante de autores, instituciones y financiamiento brasileños, especialmente de instituciones públicas. Sin embargo, los esfuerzos realizados siguen siendo insuficientes, requiriendo la implementación de futuras estrategias de investigación y financiamiento que propicien una mayor producción científica y una traducción de la investigación básica a la práctica clínica.

Palabras clave: Desarrollo de medicamentos; Diseño de fármacos; Investigación científica y desarrollo tecnológico; Enfermedades desatendidas; Bibliometría.

INFORMAÇÕES DO ARTIGO

Contribuição dos autores:

Concepção e desenho do estudo: Paula Teixeira Pinto Ferreira Neto.

Aquisição, análise ou interpretação dos dados: Paula Teixeira Pinto Ferreira Neto, Taís Rubia dos Santos, Marco Antonio Vargas e Jose Manuel Santos de Varge Maldonado.

Redação do manuscrito: Paula Teixeira Pinto Ferreira Neto e Taís Rubia dos Santos.

Revisão crítica do conteúdo intelectual: Marco Antonio Vargas e Jose Manuel Santos de Varge Maldonado.

Declaração de conflito de interesses: não há.

Fontes de financiamento: não houve.

Considerações éticas: não há.

Agradecimentos/Contribuições adicionais: não há.

Histórico do artigo: submetido: 25 maio 2021 | **aceito:** 14 out. 2021 | **publicado:** 30 jun. 2022.

Apresentação anterior: não há.

Licença CC BY-NC atribuição não comercial. Com essa licença é permitido acessar, baixar (*download*), copiar, imprimir, compartilhar, reutilizar e distribuir os artigos, desde que para uso não comercial e com a citação da fonte, conferindo os devidos créditos de autoria e menção à Reciis. Nesses casos, nenhuma permissão é necessária por parte dos autores ou dos editores.

INTRODUÇÃO

A expressão “doenças negligenciadas” tem sido utilizada como uma forma de categorizar as doenças que atingem desproporcionalmente as populações mais vulneráveis, apresentam diversas lacunas de diagnóstico e tratamento e cuja resolução exige amplos investimentos em pesquisa (WHO, 2017a; OLIVEIRA, 2018). Também conhecidas como ‘doenças da pobreza’, impõem um fardo humano, social e econômico devastador a mais de 1 bilhão de pessoas em todo o mundo (WHO, 2020).

Sabe-se que o combate a doenças negligenciadas envolve questões geográficas, ambientais, econômicas e sociais (WENG; CHEN; WANG, 2018), contudo a falta de medicamentos seguros, eficazes e acessíveis é considerada um fator limitante para eliminação dessas doenças. Embora existam ferramentas para controlar, ou em alguns casos até mesmo eliminar muitas dessas doenças, novos produtos terapêuticos precisam urgentemente ser desenvolvidos para melhoria do seu controle e um possível alcance de sua eliminação (HOTEZ; PECOUL, 2010; HOTEZ *et al.*, 2016). Para muitas das doenças negligenciadas, os medicamentos disponíveis têm uso limitado, seja por motivo de toxicidade, falta de eficácia, alto custo e/ou dificuldade de uso, que se constituem em entraves para o acesso a tratamentos para muitos pacientes (HOTEZ; PECOUL, 2010; KAISER *et al.*, 2015). Pesquisa, desenvolvimento e inovação são facilitadores fundamentais para o progresso contra todas as doenças negligenciadas (WHO, 2020).

Dada a escassez de novos medicamentos para doenças negligenciadas, diversas estratégias foram buscadas de modo a estimular o desenvolvimento de novos medicamentos para as doenças negligenciadas, transformando o cenário de pesquisa e desenvolvimento (P&D) nos últimos anos (HOTEZ; PECOUL, 2010; HERNANDEZ *et al.*, 2018).

Uma das iniciativas pioneiras de pesquisa e inovação voltada para doenças negligenciadas foi o Programa Especial de Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais (TDR) administrado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e copatrocinado pelo Fundo das Nações Unidas para a Infância (Unicef), pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (Pnud) e pelo Banco Mundial. Desde o seu início, em 1975, o TDR permanece comprometido em apoiar a pesquisa para melhorar o controle de doenças infecciosas e fortalecer a capacidade dos países afetados para realizarem eles mesmos valiosas pesquisas na área de saúde (WHO, 2017b).

Houve convergência de esforços internacionais entre a OMS e diversos parceiros globais a fim de equilibrar o investimento em doenças negligenciadas (WHO, 2012) e foi adotado o modelo de parceria para o desenvolvimento de produtos (PDP) envolvendo instituições de pesquisa, empresas farmacêuticas e organizações internacionais, como a Drugs for Neglected Disease Initiative (DNDi), e desempenhando um papel crucial na inovação de medicamentos (CHATELAIN; IOSET, 2011).

A eliminação das epidemias de Aids, tuberculose, malária e outras doenças tropicais negligenciadas encontra-se entre os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) a serem atingidos (objetivo 3.3) de acordo com a Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável adotada em 2015 por países membros da Organização das Nações Unidas (ONU). O avanço de P&D de novos medicamentos foi incluído entre as ações necessárias para o alcance dos ODS (ONU, 2015).

A fim de avaliar se os esforços realizados induziram a um aumento na geração de conhecimento traduzido em publicações científicas, este estudo objetivou quantificar e caracterizar a produção científica global sobre desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas, destacando a participação brasileira em relação à mundial por meio de uma análise bibliométrica.

Avaliações bibliométricas têm sido comumente utilizadas para revelar esforços de pesquisas (BAI *et al.*, 2016). Em relação a doenças infecciosas podem fornecer uma visão abrangente e precisa da produção

científica ao longo do tempo e seu impacto futuro (CRUZ-CALDERÓN *et al.*, 2015; ESCOBEDO *et al.*, 2015, VERA-POLANIA *et al.*, 2015).

METODOLOGIA

Para quantificar e caracterizar a produção científica global sobre desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas, foi selecionada a base de dados *Scopus* desenvolvida pela editora Elsevier e disponível no Portal da Capes, por se tratar de uma fonte de natureza multidisciplinar, apresentar um maior volume de periódicos indexados, quando comparada a outras fontes de informação, além de dispor de funcionalidades de apoio à análise de resultados. Em 2020, essa base de dados indexava mais de 23.452 periódicos revisados por pares, incluindo 5.500 classificados como de acesso aberto (SCOPUS, 2020).

A busca foi realizada em 30 de março de 2021 e os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) do Quadro 1 foram utilizados para elaboração da estratégia de busca, utilizando os campos título, resumo e palavra-chave do autor. Os termos foram selecionados considerando os principais descritores relacionados às doenças negligenciadas e ao desenvolvimento de novos medicamentos. Considerou-se como doenças negligenciadas, a relação estabelecida pela OMS (WHO, 2020).

Quadro 1 – Descritores selecionados e estratégia de busca utilizada

(continua)

Descritores em português	Descritores em inglês
Doenças negligenciadas	<i>Neglected Diseases</i>
Medicina Tropical	<i>Tropical Medicine</i>
Doenças Transmissíveis Emergentes	<i>Communicable Diseases, Emerging</i>
Úlcera de buruli	<i>Buruli Ulcer</i>
Doença de Chagas	<i>Chagas Disease</i>
<i>Dengue</i>	<i>Dengue</i>
<i>Chikungunya</i>	<i>Chikungunya virus</i>
Dracunculíase	<i>Dracunculiasis</i>
Equinococose	<i>Echinococcosis</i>
Trematodíases de origem alimentar	<i>Trematode Infections</i>
Tripanossomíase humana africana	<i>Trypanosomiasis, African</i>
Leishmaniose	<i>Leishmaniasis</i>
Lepra	<i>Leprosy</i>
Filariose linfática	<i>Elephantiasis, Filarial</i>
Micetoma	<i>Mycetoma</i>
Cromoblastomicose	<i>Chromoblastomycosis</i>
Paracoccidiodomicose	<i>Paracoccidiodomycosis</i>
Histoplasmose	<i>Histoplasmosis</i>
Esporotricose	<i>Sporotrichosis</i>
Criptococose	<i>Cryptococcosis</i>
Oncocercose	<i>Onchocerciasis</i>
Raiva	<i>Rabies</i>
Escabiose	<i>Scabies</i>
Ectoparasitoses	<i>Ectoparasitic Infestations</i>
Esquistossomose	<i>Schistosomiasis</i>
Helmintíases transmitidas pelo solo	<i>Helminthiasis</i>
Envenenamento por picada de cobra	<i>Snake Bites</i>

(conclusão)

Descritores em português	Descritores em inglês
Teníase	<i>Taeniasis</i>
Cisticercose	<i>Cysticercosis</i>
Tracoma	<i>Trachoma</i>
Bouba	<i>Yaws</i>
Desenvolvimento de Medicamentos	<i>Drug Development</i>
Avaliação de Medicamentos	<i>Drug Evaluation</i>
Desenho de Fármacos	<i>Drug Design</i>
Avaliação Pré-Clínica de Medicamentos	<i>Drug Evaluation, Preclinical</i>
Estudo Clínico	<i>Clinical Study</i>
Reposicionamento de Medicamentos	<i>Drug Repositioning</i>
Estratégia de busca	
(TITLE (“ <i>Neglected Diseases</i> ”) OR ABS (“ <i>Neglected Diseases</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Neglected Diseases</i> ”) OR TITLE (“ <i>Tropical Medicine</i> ”) OR ABS (“ <i>Tropical Medicine</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Tropical Medicine</i> ”) OR TITLE (“ <i>Communicable Diseases, Emerging</i> ”) OR ABS (“ <i>Communicable Diseases, Emerging</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Communicable Diseases, Emerging</i> ”) OR TITLE (“ <i>Buruli Ulcer</i> ”) OR ABS (“ <i>Buruli Ulcer</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Buruli Ulcer</i> ”) OR TITLE (“ <i>Chagas Disease</i> ”) OR ABS (“ <i>Chagas Disease</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Chagas Disease</i> ”) OR TITLE (“ <i>Dengue</i> ”) OR ABS (“ <i>Dengue</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Dengue</i> ”) OR TITLE (“ <i>Chikungunya virus</i> ”) OR ABS (“ <i>Chikungunya virus</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Chikungunya virus</i> ”) OR TITLE (“ <i>Dracunculiasis</i> ”) OR ABS (“ <i>Dracunculiasis</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Dracunculiasis</i> ”) OR TITLE (“ <i>Echinococcosis</i> ”) OR ABS (“ <i>Echinococcosis</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Echinococcosis</i> ”) OR TITLE (“ <i>Trematode Infections</i> ”) OR ABS (“ <i>Trematode Infections</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Trematode Infections</i> ”) OR TITLE (“ <i>Trypanosomiasis, African</i> ”) OR ABS (“ <i>Trypanosomiasis, African</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Trypanosomiasis, African</i> ”) OR TITLE (“ <i>Leishmaniasis</i> ”) OR ABS (“ <i>Leishmaniasis</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Leishmaniasis</i> ”) OR TITLE (“ <i>Leprosy</i> ”) OR ABS (“ <i>Leprosy</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Leprosy</i> ”) OR TITLE (“ <i>Elephantiasis, Filarial</i> ”) OR ABS (“ <i>Elephantiasis, Filarial</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Elephantiasis, Filarial</i> ”) OR TITLE (“ <i>Mycetoma</i> ”) OR ABS (“ <i>Mycetoma</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Mycetoma</i> ”) OR TITLE (“ <i>Chromoblastomycosis</i> ”) OR ABS (“ <i>Chromoblastomycosis</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Chromoblastomycosis</i> ”) OR TITLE (“ <i>Paracoccidioidomycosis</i> ”) OR ABS (“ <i>Paracoccidioidomycosis</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Paracoccidioidomycosis</i> ”) OR TITLE (“ <i>Histoplasmosis</i> ”) OR ABS (“ <i>Histoplasmosis</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Histoplasmosis</i> ”) OR TITLE (“ <i>Sporotrichosis</i> ”) OR ABS (“ <i>Sporotrichosis</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Sporotrichosis</i> ”) OR TITLE (“ <i>Cryptococcosis</i> ”) OR ABS (“ <i>Cryptococcosis</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Cryptococcosis</i> ”) OR TITLE (“ <i>Onchocerciasis</i> ”) OR ABS (“ <i>Onchocerciasis</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Onchocerciasis</i> ”) OR TITLE (“ <i>Rabies</i> ”) OR ABS (“ <i>Rabies</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Rabies</i> ”) OR TITLE (“ <i>Ectoparasitic Infestations</i> ”) OR ABS (“ <i>Ectoparasitic Infestations</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Ectoparasitic Infestations</i> ”) OR TITLE (“ <i>Schistosomiasis</i> ”) OR ABS (“ <i>Schistosomiasis</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Schistosomiasis</i> ”) OR TITLE (“ <i>Helminthiasis</i> ”) OR ABS (“ <i>Helminthiasis</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Helminthiasis</i> ”) OR TITLE (“ <i>Snake Bites</i> ”) OR ABS (“ <i>Snake Bites</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Snake Bites</i> ”) OR TITLE (“ <i>Taeniasis</i> ”) OR ABS (“ <i>Taeniasis</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Taeniasis</i> ”) OR TITLE (“ <i>Cysticercosis</i> ”) OR ABS (“ <i>Cysticercosis</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Cysticercosis</i> ”) OR TITLE (“ <i>Trachoma</i> ”) OR ABS (“ <i>Trachoma</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Trachoma</i> ”) OR TITLE (“ <i>Yaws</i> ”) OR ABS (“ <i>Yaws</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Yaws</i> ”) AND TITLE (“ <i>Drug Development</i> ”) OR ABS (“ <i>Drug Development</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Drug Development</i> ”) OR TITLE (“ <i>Drug Evaluation</i> ”) OR ABS (“ <i>Drug Evaluation</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Drug Evaluation</i> ”) OR TITLE (“ <i>Drug Design</i> ”) OR ABS (“ <i>Drug Design</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Drug Design</i> ”) OR TITLE (“ <i>Drug Evaluation, Preclinical</i> ”) OR ABS (“ <i>Drug Evaluation, Preclinical</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Drug Evaluation, Preclinical</i> ”) OR TITLE (“ <i>Clinical Study</i> ”) OR ABS (“ <i>Clinical Study</i> ”) OR AUTHKEY (“ <i>Clinical Study</i> ”) OR TITLE (“ <i>Drug Repositioning</i> ”) OR ABS (“ <i>Drug Repositioning</i> ”)).	

Fonte: elaboração dos autores.

Com intuito de identificar o panorama recente de produção de pesquisa global relacionada ao desenvolvimento de novos medicamentos para as doenças negligenciadas em âmbito global, apenas documentos publicados a partir de 2010 foram considerados para esta análise.

Assim, foram encontrados 1990 documentos e após delimitação temporal (2010 a 2020), foram obtidas 1.237 referências distribuídas nas diferentes tipologias documentais: *Article* (855), *Review* (257), *Book Chapter* (60), *Conference Paper* (31), *Editorial* (8), *Short Survey* (8), *Book* (5), *Erratum* (5), *Letter* (4) e *Note* (4). Todavia, foram selecionados para análise somente aqueles documentos classificados como artigo, dadas as características de originalidade e o processo de *peer review* de avaliação.

Utilizando as ferramentas de apoio a análises de resultados oferecidas pela Scopus, foram obtidos os indicadores bibliométricos referentes aos 855 artigos recuperados, incluindo ano de publicação, distribuição de publicações por países/territórios, instituição dos autores, patrocinadores e principais periódicos.

As publicações foram migradas da base Scopus para uma planilha eletrônica e, a partir da leitura de todos os resumos, as publicações foram classificadas por doenças abordadas. Para os artigos que abordavam mais de uma doença, todas as doenças envolvidas foram contabilizadas. E, embora as publicações descrevam estudos relevantes para o desenvolvimento dos novos medicamentos, nem todas abordavam especificamente um medicamento e/ou uma nova molécula promissora. Assim, quando aplicável, os medicamentos e/ou moléculas promissoras descritas nos estudos foram categorizadas na planilha segundo a finalidade (diagnóstico e/ou prevenção e/ou tratamento), estágio de desenvolvimento (fase de descoberta pré-clínica ou fase clínica) e natureza da tecnologia em desenvolvimento (sintética, biológica, natural ou nanotecnologia).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Produção científica global sobre desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas

Os 855 artigos encontrados após os procedimentos metodológicos descritos no item anterior estão distribuídos ao longo da última década conforme ilustra a Figura 1.

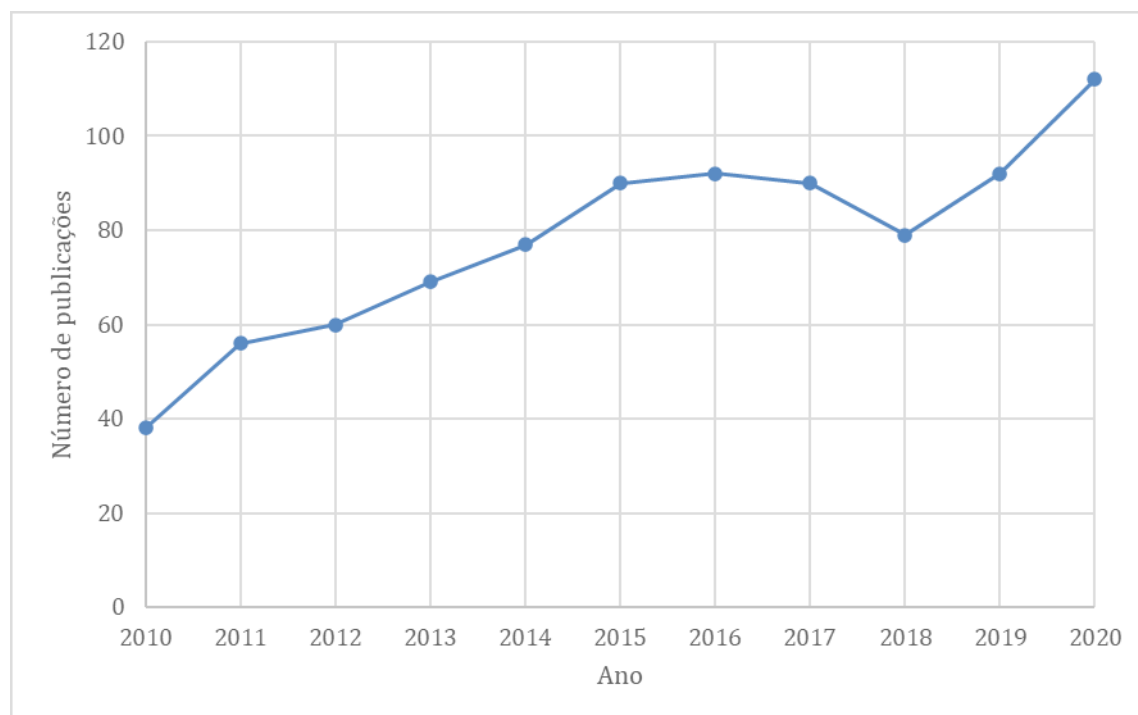


Figura 1 – Evolução global das publicações sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas (2010-2020)

Fonte: elaboração dos autores, a partir da base de dados Scopus.

Os dados da Figura 1 apontam um aumento significativo da produção de conhecimento, possivelmente devido aos esforços da comunidade internacional voltados para o estímulo de P&D de novos medicamentos para as doenças negligenciadas na última década. O aumento observado coincide com o resultado

encontrado em outras análises bibliométricas sobre doenças negligenciadas disponíveis na literatura (BAI *et al.*, 2016; MOTA; FONSECA; GALINA; SILVA, 2017).

Ao analisar a contribuição dos países para a divulgação dos resultados de pesquisa, identificaram-se 91 países cujos autores contribuíram com ao menos uma produção. Os países que mais contribuíram com a produção científica global sobre a temática foram Estados Unidos da América (EUA) (187; 22%) e Brasil (186; 22%), seguidos da Índia (104; 12%), do Reino Unido (69; 8%) e da França (55; 6%), conforme mostra a Figura 2.

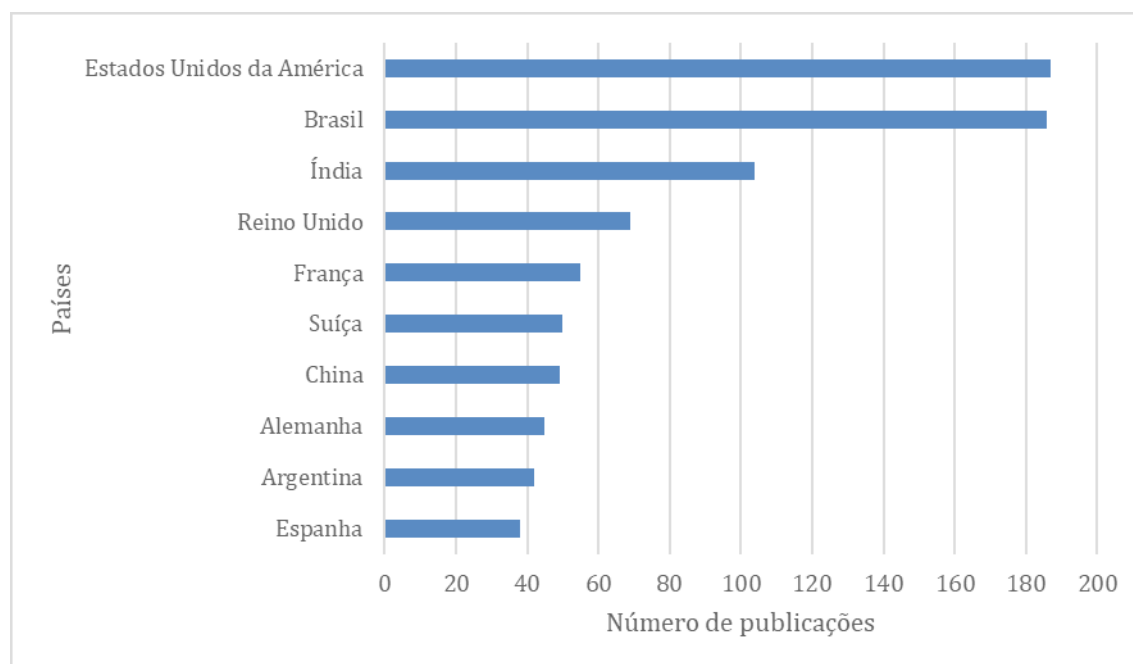


Figura 2 – Principais países que contribuíram com a produção científica sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas (2010-2020)

Fonte: Elaboração dos autores, a partir da base de dados Scopus.

Os países desenvolvidos desempenham um papel relevante em matéria de P&D para lidar com doenças negligenciadas e a quantidade de literatura produzida está intimamente relacionada ao investimento. Segundo dados do G-Finder (POLICY CURES RESEARCH, 2020), projeto que rastreia o investimento anual em P&D de novas tecnologias para enfrentar os desafios de saúde globais prioritários, os Estados Unidos são o maior financiador público de P&D relacionados a doenças negligenciadas, seguidos pelo Reino Unido e pela Comissão Europeia.

O envolvimento desses países na pesquisa sobre medicamentos para doenças negligenciadas é antigo (KEATING, 2014) e diversas iniciativas, envolvendo instituições públicas e privadas de países desenvolvidos, mobilizaram recursos e criaram estruturas organizacionais para acelerar o desenvolvimento de novos produtos de saúde (MOREL, 2005; BREUGELMANS *et al.*, 2015; YAMADA; HIRABAYASHI; BRÜNGER, 2016; HINOSHITA, 2016; WENG; CHEN; WANG, 2018). Contudo, tal envolvimento pode também estar associado à possibilidade de lucrar nos países em desenvolvimento com a venda dos novos produtos ou relacionado a surtos que afetaram os seus territórios no passado (SOBRAL; MIRANDA; SILVA, 2018).

Os Estados Unidos e o Brasil também foram os países mais produtivos em uma análise bibliométrica sobre a dengue (MOTA *et al.*, 2017) e em outra sobre a leishmaniose (SOOSARAEI *et al.*, 2018). O Brasil ainda foi identificado como o país com maior contribuição científica em análises bibliométricas, voltadas para a América Latina, sobre a leishmaniose (PERILLA-GONZALEZ *et al.*, 2014) e sobre a doença de Chagas (DELGADO-OSORIO *et al.*, 2014).

O destaque do Brasil também foi observado em uma análise bibliométrica concentrada em avaliar a produção científica sobre P&D voltada para doenças negligenciadas dos países do Brics entre 1984 e 2013 (BAI *et al.*, 2016). Embora o desenvolvimento de medicamentos seja frequentemente conduzido em uma escala global, é cada vez mais reconhecido que as atividades de P&D devem considerar o contexto local envolvendo cientistas, profissionais e formuladores de política dos países com doenças endêmicas (HOTEZ *et al.*, 2016). Com uma economia mais fortalecida, espera-se que os países em desenvolvimento desempenhem um papel de destaque na resposta às doenças que os afetam (VASCONCELLOS; FONSECA; MOREL, 2018).

As principais instituições responsáveis pela produção de conhecimento sobre o tema, com base na afiliação dos autores, são mostradas na Figura 3.

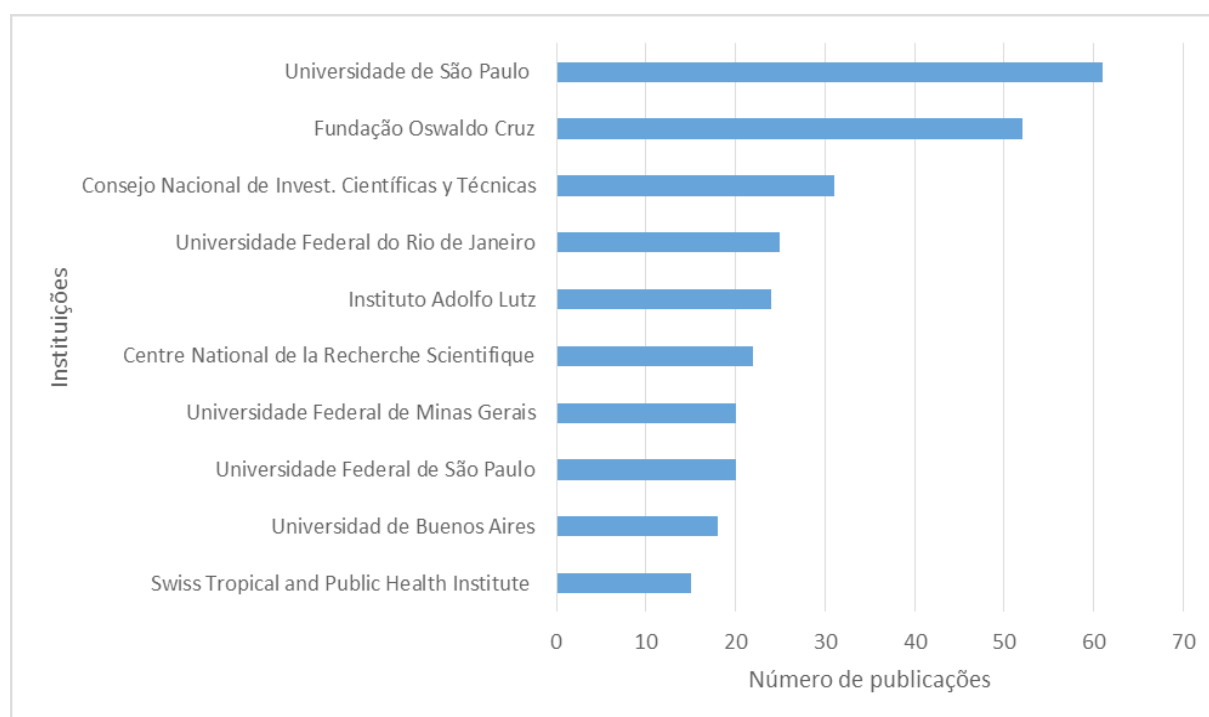


Figura 3 – Principais instituições que contribuíram para a produção científica sobre o desenvolvimento de medicamentos destinados a doenças negligenciadas (2010-2020)

Fonte: elaboração dos autores, a partir da base de dados Scopus.

As instituições mostradas na Figura 3 são universidades públicas (cinco) e institutos públicos de pesquisa (cinco), reforçando a proeminência dessas instituições na produção científica global e a relevância do Estado na realização de P&D de medicamentos para doenças negligenciadas.

As instituições brasileiras Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Universidade de São Paulo (USP), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) são as três instituições que mais contribuíram também com a publicação científica na área de leishmaniose (SOOSARAEI *et al.*, 2018). A Fiocruz ainda foi uma das organizações de pesquisa cientificamente mais produtivas em análises bibliométricas sobre dengue (MOTA *et al.*, 2017) e leishmaniose na América Latina (PERILLA-GONZALEZ *et al.*, 2014).

As 10 principais instituições responsáveis pelo financiamento global da produção científica sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas são mostradas na Figura 4.

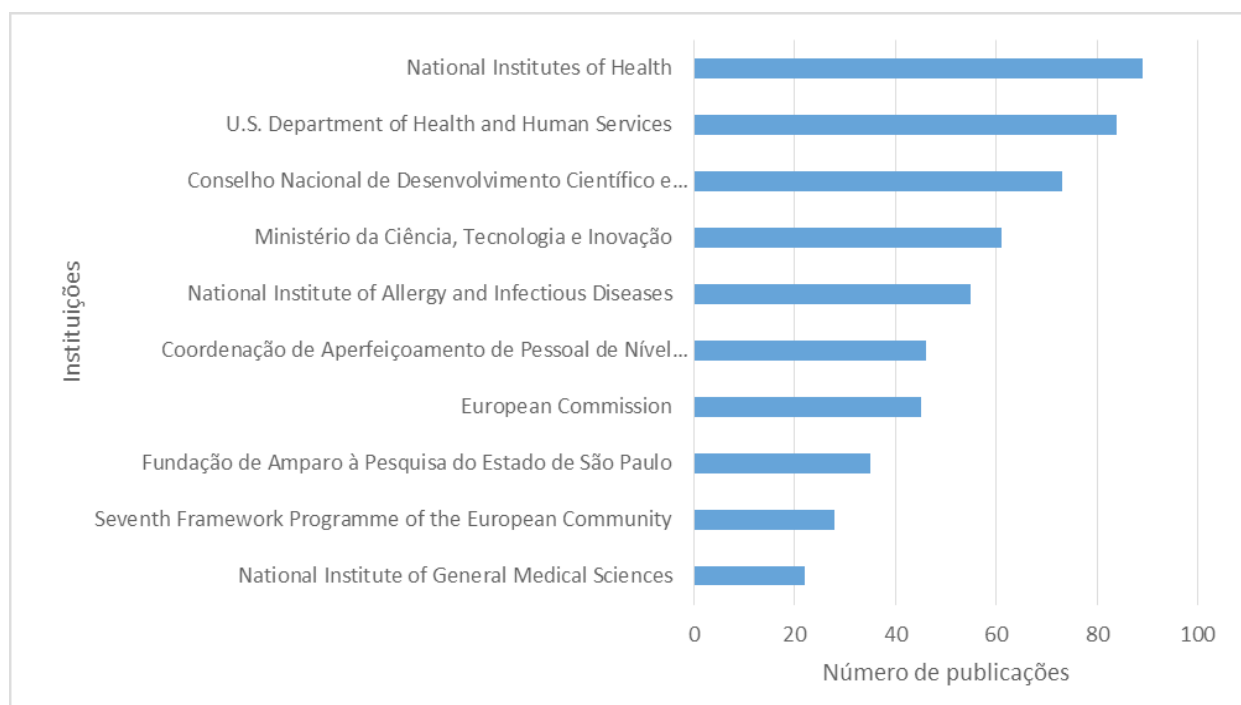


Figura 4 – Principais patrocinadores das pesquisas publicadas sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas (2010-2020)

Fonte: elaboração dos autores, a partir da base de dados Scopus.

As instituições mostradas na Figura 4 são organizações governamentais localizadas no Brasil (quatro), Estados Unidos (quatro) e União Europeia (duas) e enfatizam o financiamento público como imprescindível no desenvolvimento de novas tecnologias de combate às doenças negligenciadas. De fato, o setor público tem sido a fonte mais significativa de financiamento de P&D voltados para a prevenção e o tratamento de doenças negligenciadas nos últimos anos (WISE, 2019; POLICY CURES RESEARCH, 2020).

Os artigos sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas identificados neste estudo foram publicados em 160 periódicos diferentes ao longo dos dez anos analisados. Os principais periódicos utilizados para veiculação da produção de conhecimento sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas são mostrados na Figura 5.

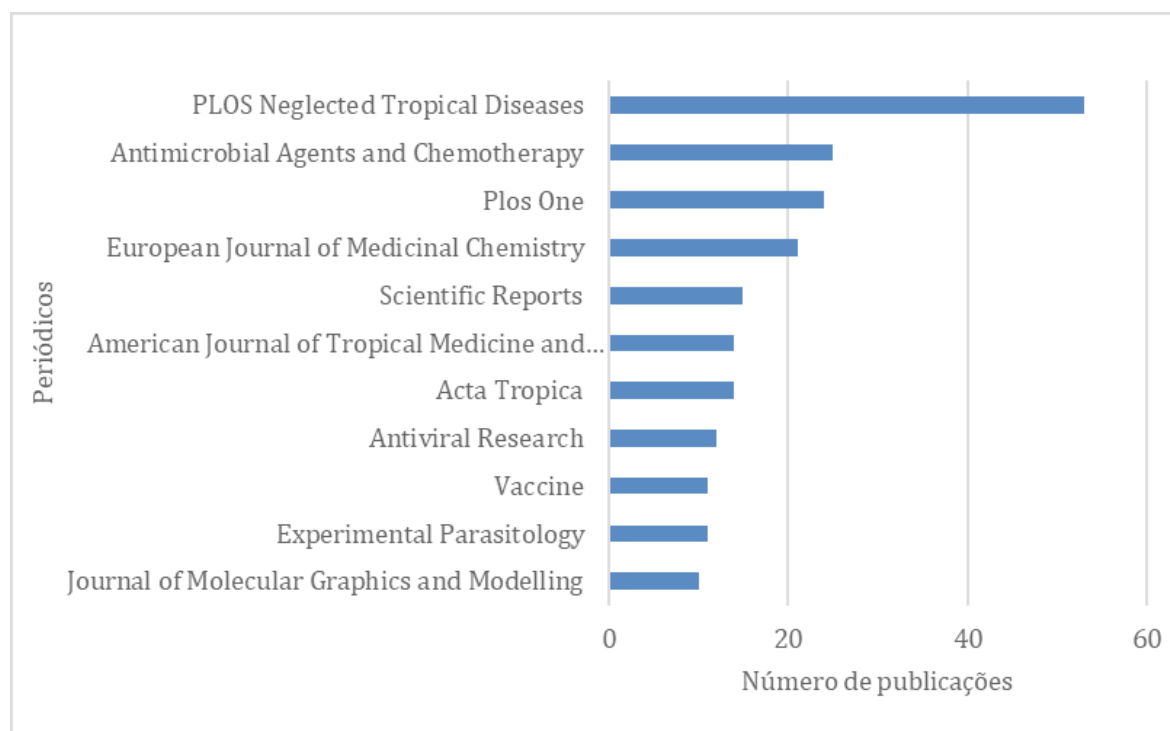


Figura 5 – Principais periódicos utilizados para veiculação da produção de conhecimento sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas (2010-2020)

Fonte: elaboração dos autores, a partir da base de dados Scopus.

A PLOS Neglected Tropical Diseases, periódico que mais publicou artigos sobre a temática (53), foi a primeira revista dedicada exclusivamente às doenças tropicais mais negligenciadas do mundo. Entre as publicações analisadas, o artigo intitulado “Specific chemotherapy of Chagas disease: Relevance, current limitations and new approaches”, publicado em 2010 na revista *Acta Tropica*, foi o mais citado na Scopus, totalizando 329 citações.

No que tange ao tipo de acesso, 495 (58%) das publicações foram divulgadas em periódicos de acesso aberto, ou seja, periódicos nos quais todos os artigos acadêmicos revisados por pares estão *online* e disponíveis sem restrições, desde que não seja feito uso comercial e a fonte (autoria periódico) seja citada.

Periódicos médicos de acesso aberto ampliam a disseminação do conhecimento e possuem métricas de citação mais altas (ALRYALAT *et al.*, 2019). Nas últimas décadas, houve um aumento do número de periódicos de acesso aberto destinados a quase todas as disciplinas (ALRYALAT *et al.*, 2019), inclusive à área de doenças infecciosas (IYANDEMYE; THOMAS, 2019). A comunicação aberta dos resultados das pesquisas voltadas para doenças negligenciadas é primordial para o progresso científico global.

As doenças negligenciadas com maior índice de aparição na produção analisada foram leishmaniose (201), doença de Chagas (185) e dengue (161), conforme mostra a Figura 6.

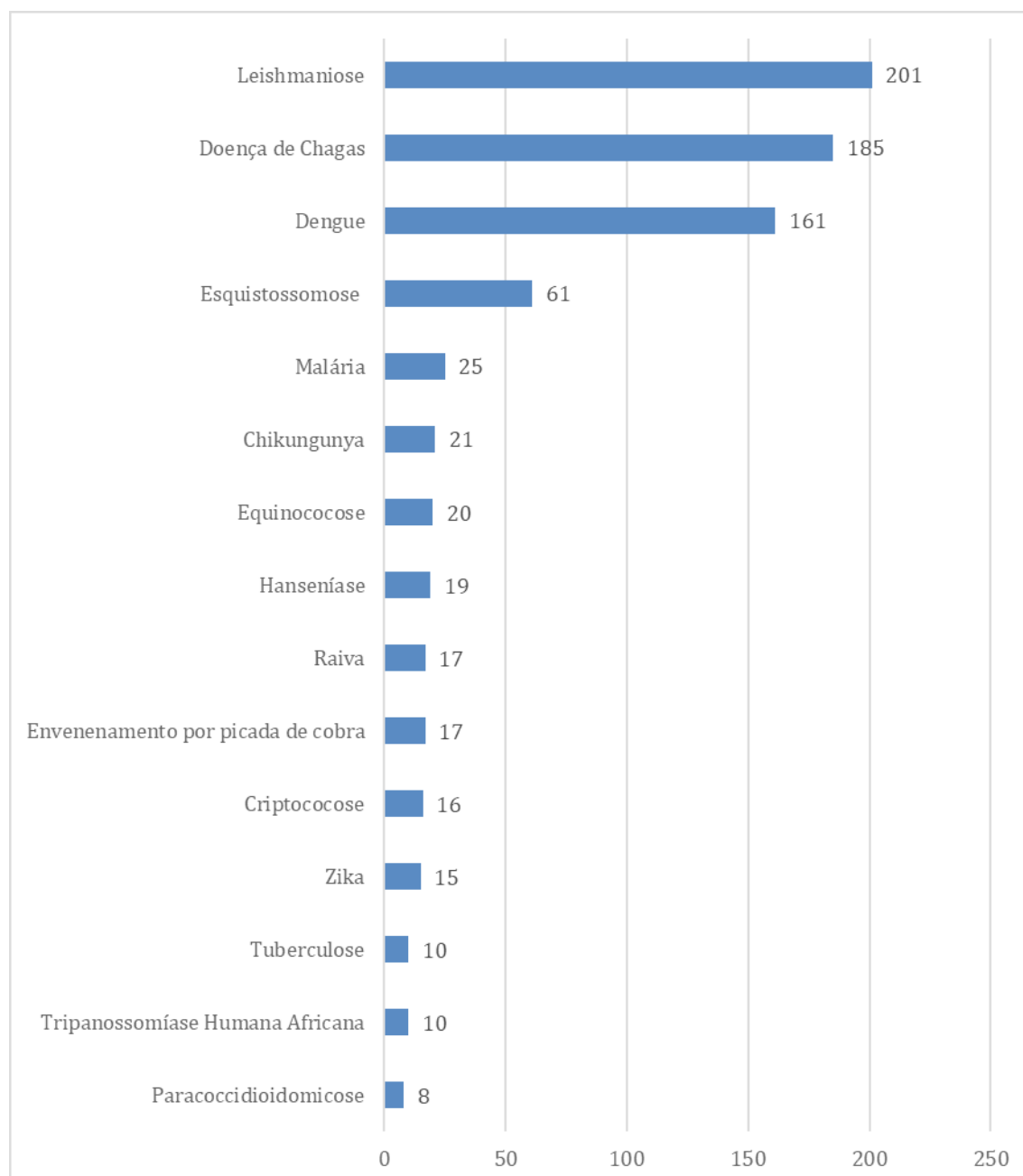


Figura 6 – Doenças negligenciadas com maior índice de aparição na produção científica sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas (2010-2020)

Fonte: elaboração dos autores, a partir da base de dados Scopus.

Os tratamentos atuais disponíveis para leishmaniose e doença de Chagas são considerados insatisfatórios, devido à eficácia limitada e toxicidade (LEPESHEVA *et al.*, 2015) e, portanto, são imperativos os esforços voltados para P&D de novas tecnologias que possibilitem o enfretamento dessas doenças.

Em 2019, um total de 277.224 novos casos de leishmaniose cutânea foram relatados em todo mundo. A doença é endêmica em cerca de 87 países e aproximadamente 80% dos novos casos notificados em 2016 ocorreram em nove países: Afeganistão, Argélia, Brasil, Colômbia, Irã, Iraque, Paquistão, República Árabe Síria e Iêmen. Já para a leishmaniose visceral, foram relatados 13.814 novos casos em 2019 e notificadas 491 mortes no ano de 2018. Estima-se que leishmaniose visceral seja endêmica em 75 países, mas os casos concentram-se em sete países: Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul e Sudão, sendo em média, 60% dos casos em crianças (WHO, 2020).

A doença de Chagas, causada por infecção do protozoário *Trypanosoma cruzi*, é uma doença potencialmente fatal que, em 2019, afetou cerca de 6 a 7 milhões de pessoas e há 75 milhões de pessoas vivendo sob o risco de infecção. Ocorre principalmente em 21 países da América Latina; porém, nas últimas décadas, a mobilidade populacional levou ao aumento da detecção da doença também nos Estados Unidos, no Canadá, em muitos países da Europa e em alguns países do Pacífico Ocidental (WHO, 2020).

Já a dengue é uma doença viral transmitida às pessoas por meio de picadas de mosquitos fêmeas *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* e está intimamente relacionada a ambientes urbanos aos quais os mosquitos *Aedes* se adaptaram. Em 2016, causou a morte de aproximadamente 40.000 pessoas e, em 2017, houve cerca de 104 milhões de infecções em todo o mundo. Em 2020, estão em risco 3,9 bilhões de pessoas em 128 países, sendo a doença endêmica em mais de 100 destes, principalmente na África, Ásia e América Latina (WHO, 2020). Atualmente não existe tratamento antiviral específico para a infecção por mosquitos que provocam a dengue.

De forma semelhante à dengue, também não há nenhum medicamento antiviral específico para tratamento da chikungunya ou da zika, doenças virais também transmitidas através de picadas de fêmeas de mosquitos *Aedes*. Os casos de chikungunya aumentaram e se espalharam drasticamente em todo o mundo após 2004. Há relatos de 8 milhões de infecções por chikungunya durante os anos 2004–2017 em surtos espalhados por mais de 60 países; porém, acredita-se que este número de casos esteja demasiadamente subnotificado, sendo de até 100 milhões de infecções as estimativas sugeridas por especialistas. Assim como observado em outras doenças negligenciadas, o fardo mais pesado está no Sudeste Asiático, na África e na América Latina (WHO, 2020).

Já a zika, desde 2007 observou-se um aumento da circulação do vírus pelo mundo, bem como de um maior número de complicações associadas à doença (WEAVER *et al.*, 2016), até que, em 2016, devido ao aumento incomum do número de recém-nascidos com microcefalia observado no Nordeste do Brasil, e de outras doenças neurológicas como a síndrome de Guillain-Barré, a OMS declarou a doença como uma Emergência de Saúde Pública de Preocupação Internacional (WHO, 2016). Entre as medidas da OMS para enfrentamento da zika, está a necessidade de esforços voltados para a pesquisa e o desenvolvimento de vacinas, medicamentos e ferramentas de diagnóstico.

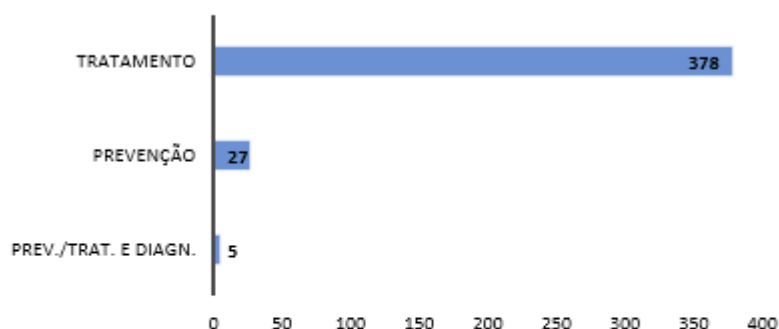
A esquistossomose ainda é endêmica em 78 países; a equinococose afetou pelo menos um milhão de pessoas em todo o mundo e causa cerca de 19.000 mortes anualmente; 202.226 novos pacientes com hanseníase foram diagnosticados globalmente em 2019; a raiva humana transmitida por cães está presente em 89 países e causou quase 60.000 mortes em 2015; aproximadamente 2,7 milhões de pessoas são picadas por cobras com envenenamento anualmente, causando de 8.000 a 140.000 mortes todos os anos; a tripanossomíase humana africana permanece endêmica em 24 países da África Subsaariana, onde 53 milhões de pessoas vivem sob o risco de contrair a doença (WHO, 2020).

Considerando a permanência global dessas enfermidades como graves problemas de saúde pública, a baixa quantidade de publicações sobre o desenvolvimento de novos medicamentos para as doenças negligenciadas, reforça a avaliação de uma persistente lacuna no que se refere a P&D de novos medicamentos contra essas doenças em todo o mundo.

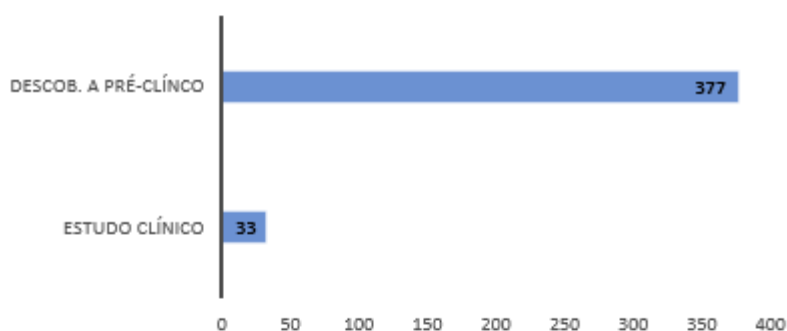
Ressalta-se que malária e tuberculose se mantêm como enormes desafios e problemas de saúde pública no mundo e apresentam problemas relacionados à dificuldade de tratamento, toxicidade dos medicamentos e resistência microbiana aos medicamentos disponíveis. Esse cenário é suficiente para justificar esforços para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos para as duas doenças (ARAUJO *et al.*, 2020). Contudo, provavelmente foram encontradas poucas publicações porque ambas não constam na lista de doenças negligenciadas da OMS (WHO, 2020).

Entre os 855 artigos analisados neste estudo, 410 (48%) descrevem um ou mais novos produtos em desenvolvimento para a prevenção e o tratamento de doenças negligenciadas. A classificação dos medicamentos e/ou moléculas promissoras descritas nos estudos segundo a finalidade, estágio de desenvolvimento e natureza da tecnologia em desenvolvimento estão mostradas na Figura 7.

Finalidade das novas tecnologias



Fases de desenvolvimento das novas tecnologias



Tipos de Tecnologia

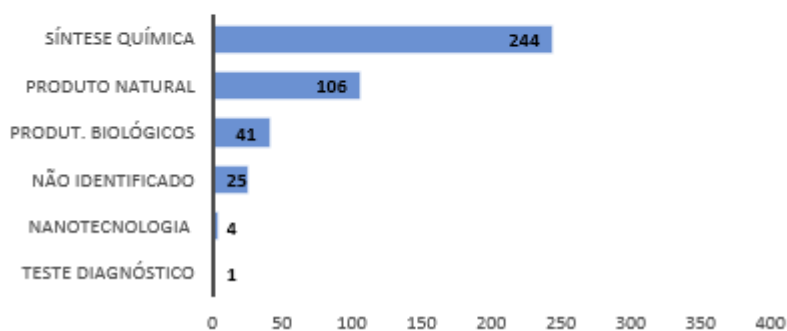


Figura 7 – Medicamentos e/ou moléculas promissoras em desenvolvimento para doenças negligenciadas na publicação analisada (2010-2020)

Fonte: elaboração dos autores, a partir da base de dados Scopus.

Considerando que este estudo foi voltado para novos medicamentos, a maior parte das publicações encontradas, totalizando 378 (92%) descrevem novos medicamentos e/ou moléculas promissoras com a finalidade de tratamento, enquanto 27 (7%) têm por finalidade a prevenção e cinco (1%) a prevenção e/ou tratamento e o diagnóstico. As publicações (407) concentram-se no tratamento da saúde humana (99%).

De forma geral, o desenvolvimento de um novo medicamento é um processo longo, exige altos investimentos e carrega o risco inerente de falha. A descoberta de novas entidades terapêuticas envolve várias etapas com combinação de modelos computacionais, experimentais e clínicos (FLEMING, 2018).

A associação de métodos experimentais e computacionais contribui significativamente para o aumento da taxa de sucesso na descoberta de novas moléculas (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010).

Dentre as publicações identificadas que descrevem novos medicamentos em desenvolvimento, 377 (92%) relatam produtos que estão entre as fases de descoberta e o desenvolvimento pré-clínico, enquanto 33 (8%) apresentam produtos em fase de estudos clínicos, sendo 31 em seres humanos.

A maior parte dos estudos clínicos em seres humanos descritos nas publicações analisadas está relacionada ao tratamento ou prevenção da raiva (7; 23%), leishmaniose (5; 16%), esquistossomose (5; 16%) e dengue (4; 13%). Os sete estudos clínicos com novos produtos antirrábicos estão relacionados ao desenvolvimento de vacinas ou soro hiperimunes.

A identificação de muitos compostos nos estágios de descoberta até o desenvolvimento pré-clínico sugere que esforços vêm sendo realizados na busca de novas ferramentas terapêuticas para essas doenças, contudo concentrados nas fases iniciais da pesquisa. Como mencionado anteriormente, de forma geral, o desenvolvimento de um novo medicamento é um processo longo, exige altos investimentos e carrega o risco inerente de falha. Os estudos clínicos compreendem o estágio mais caro e demorado do processo de desenvolvimento de um medicamento, e costumam ser liderados por grandes empresas farmacêuticas. No caso específico das doenças negligenciadas, como já é conhecido, a indústria não tem interesse em investir em P&D desses novos medicamentos. E por se tratar de doenças que afligem países de baixa e média renda, um outro fator limitante para realização desses ensaios é a necessidade de condução do estudo nesses países que, por vezes, não possuem infraestrutura necessária para efetivar esses ensaios clínicos.

Embora muitas iniciativas sem fins lucrativos e o aumento do financiamento tenham melhorado as perspectivas de P&D de medicamentos para doenças negligenciadas, os esforços ainda são muito fragmentados (HOTEZ *et al.*, 2016). Novos mecanismos de incentivo a P&D, instrumentos de financiamento inovadores e melhor definição e coordenação de prioridades globais são apontadas como essenciais para garantir que moléculas promissoras em desenvolvimento se tornem medicamentos disponíveis aos pacientes negligenciados (BALASEGARAM *et al.*, 2015).

Os novos produtos em desenvolvimento são, majoritariamente, substâncias obtidas por síntese química (244; 58,1%), seguidos de produtos naturais (106; 25,4%) e produtos biológicos (41; 9,7%). Uma publicação trata do desenvolvimento de um teste diagnóstico e quatro envolvem nanotecnologia. Em 25 artigos não foi possível identificar a natureza da substância pela leitura do título e resumo.

No segmento farmacêutico, a síntese química desempenha um papel relevante e, desde o século passado, tem permitido a descoberta de importantes medicamentos que salvam vidas em todo o mundo. Nos últimos anos, muitas empresas farmacêuticas optaram por reduzir seus investimentos em P&D em síntese química (CAMPOS *et al.*, 2019) e optaram por nichos mais promissores, e considerados mais lucrativos, como a biotecnologia. Todavia, este cenário não se aplica às doenças negligenciadas: embora a maioria dos países desenvolvidos e muitos países em desenvolvimento tenham capacidades avançadas de biotecnologia, até agora não houve um grande impulso para redirecionar essas atividades especificamente para tecnologias voltadas para o enfrentamento de doenças negligenciadas (HOTEZ *et al.*, 2016). Entre as 41 publicações que relatam produtos biológicos em desenvolvimento, 25 (61%) são referentes a novas vacinas.

Foram encontradas muitas publicações de P&D de novos medicamentos derivados de produtos naturais. Produtos derivados da biodiversidade representam não apenas uma alternativa à ampliação de opções terapêuticas eficazes, seguras e a preços acessíveis, como também é uma janela de oportunidade para P&D de produtos com variadas indicações terapêuticas, devido ao alto potencial para inovações radicais e incrementais e capacidade de geração de riqueza (PIMENTEL *et al.*, 2015; BOLZANI, 2016; HASENCLEVER *et al.*, 2017).

Foram identificadas quatro publicações descrevendo o desenvolvimento de nanoformulações aplicadas a doenças negligenciadas: dengue (uma), leishmaniose (uma) e doença de Chagas (duas). Os dois artigos relacionados à doença de Chagas foram publicados por pesquisadores brasileiros.

A abordagem do reposicionamento de medicamentos aplicada ao desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas foi relatada em 38 artigos. A maior parte (33; 87%) está relacionada à descoberta e ao desenvolvimento pré-clínico de novos medicamentos que se mostrem eficazes para doença de Chagas (11; 29%), dengue (6; 16%), leishmaniose (6, 16%) e esquistossomose (5; 13%).

O reposicionamento ou reaproveitamento de medicamentos tem sido uma estratégia bastante utilizada para o desenvolvimento de novos fármacos. Este método permite o uso de várias técnicas computacionais a fim de identificar novas indicações terapêuticas para medicamentos já registrados por agências reguladoras. O medicamento reposicionado passa direto para as fases de ensaios pré-clínicos e clínicos e, portanto, diminui o tempo gasto com a descoberta de novas moléculas promissoras, sendo assim uma abordagem viável e econômica (JIN; WONG, 2014).

Produção científica brasileira sobre desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas

Dentre os 855 artigos encontrados sobre a temática na última década (2010 a 2020), 186 publicações (22%) possuem autores filiados a instituições brasileiras, que contribuíram com ao menos uma produção. Acompanhando a tendência global, na Figura 8, observa-se aumento de publicações envolvendo esses autores de instituições brasileiras nesse período.

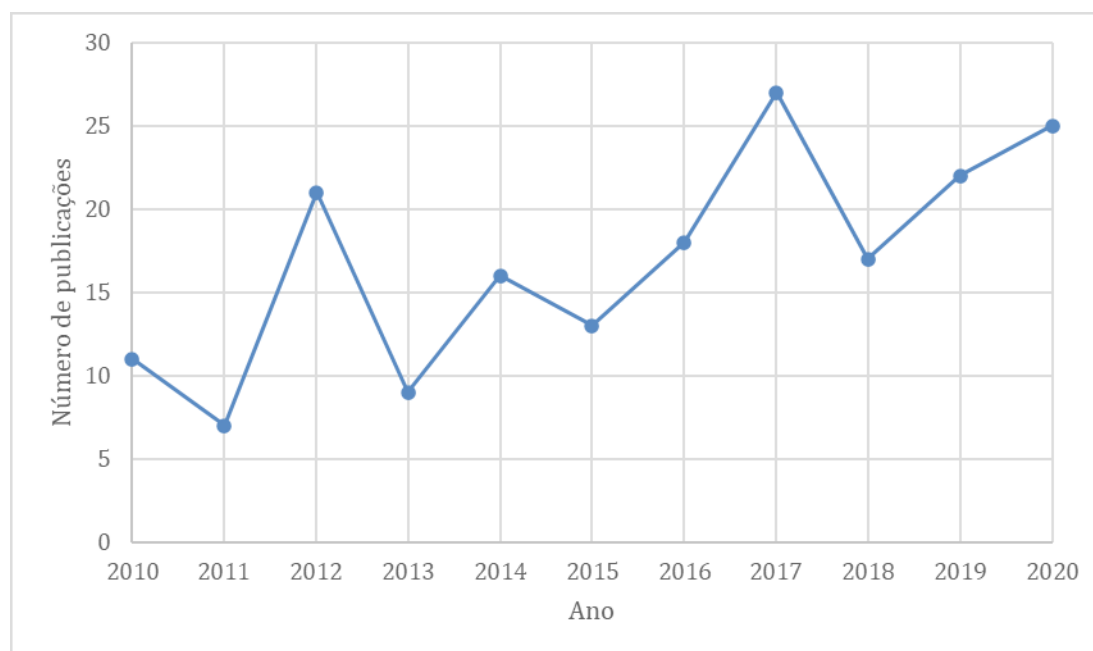


Figura 8 – Evolução das publicações sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas envolvendo autores de instituições brasileiras (2010-2020)

Fonte: elaboração dos autores, a partir da base de dados Scopus.

As principais instituições brasileiras responsáveis pela produção de conhecimento sobre o tema, com base na afiliação dos autores, são mostradas na Figura 9.

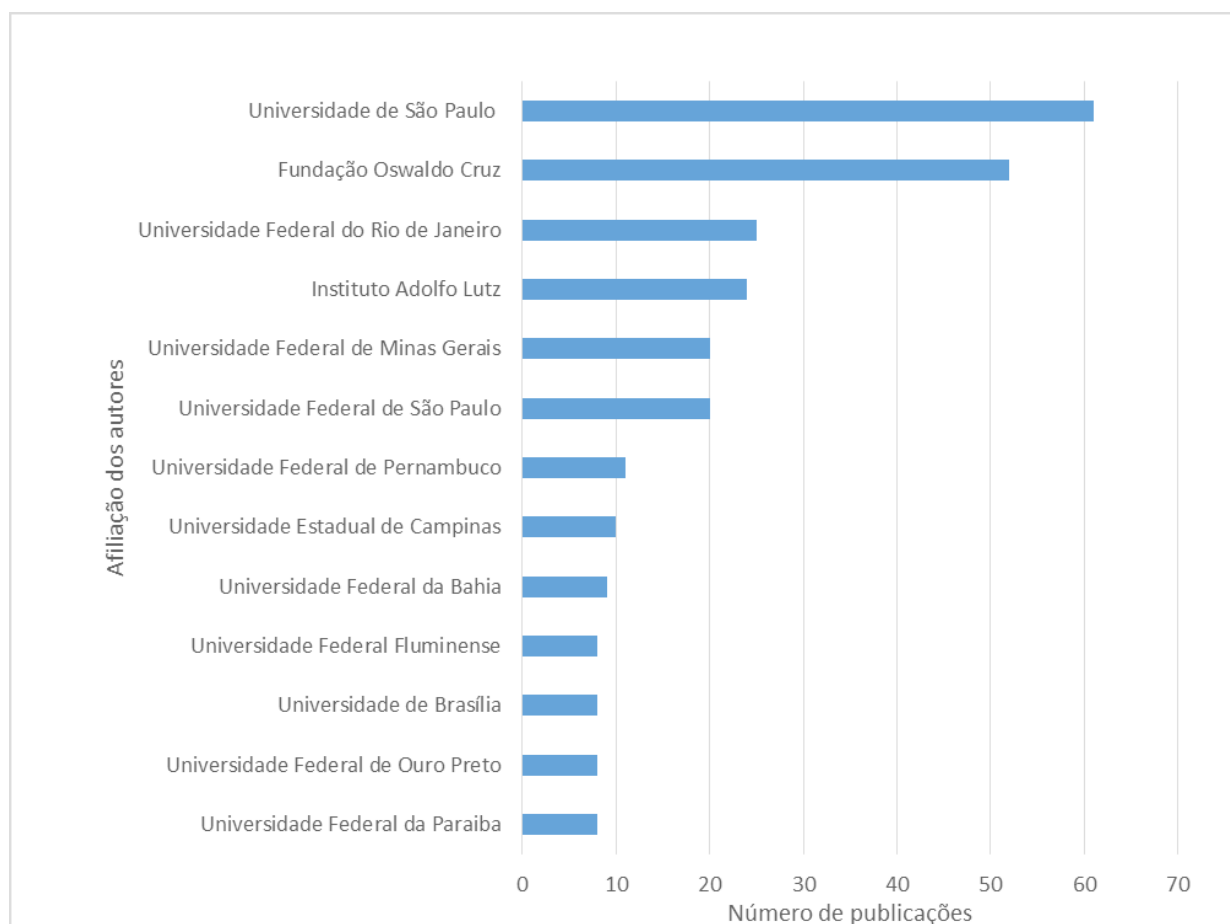


Figura 9 – Principais instituições brasileiras que contribuíram para a produção científica sobre o desenvolvimento de medicamentos destinados a doenças negligenciadas (2010-2020)
Fonte: elaboração dos autores, a partir da base de dados Scopus.

Todas as instituições brasileiras que contribuíram para a produção científica mostradas na Figura 9 são públicas, universidades (11) e institutos de pesquisa (2), a maior parte localizada na Região Sudeste (70%) do país. Este cenário já é conhecido: em geral, as universidades públicas realizam a maior parte das pesquisas no Brasil (MCMANUS; NEVES, 2021) e há uma intensa concentração regional da produção científica nos grandes centros urbanos do país (SIDONE; HADDAD; MENA-CHALCO, 2016).

Os principais financiadores da produção científica brasileira sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas são mostrados na Figura 10. Há prioritariamente financiamento por parte de organizações governamentais localizadas no Brasil (oito) e nos Estados Unidos (duas). Embora organismos públicos brasileiros federais, como a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI) e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) sejam os principais financiadores da produção científica brasileira, é possível observar também o destaque das agências de fomento estaduais, principalmente nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais. A relevância das agências de fomento federais e estaduais no financiamento de pesquisas no Brasil se expande além da área da saúde (MCMANUS; NEVES, 2021).

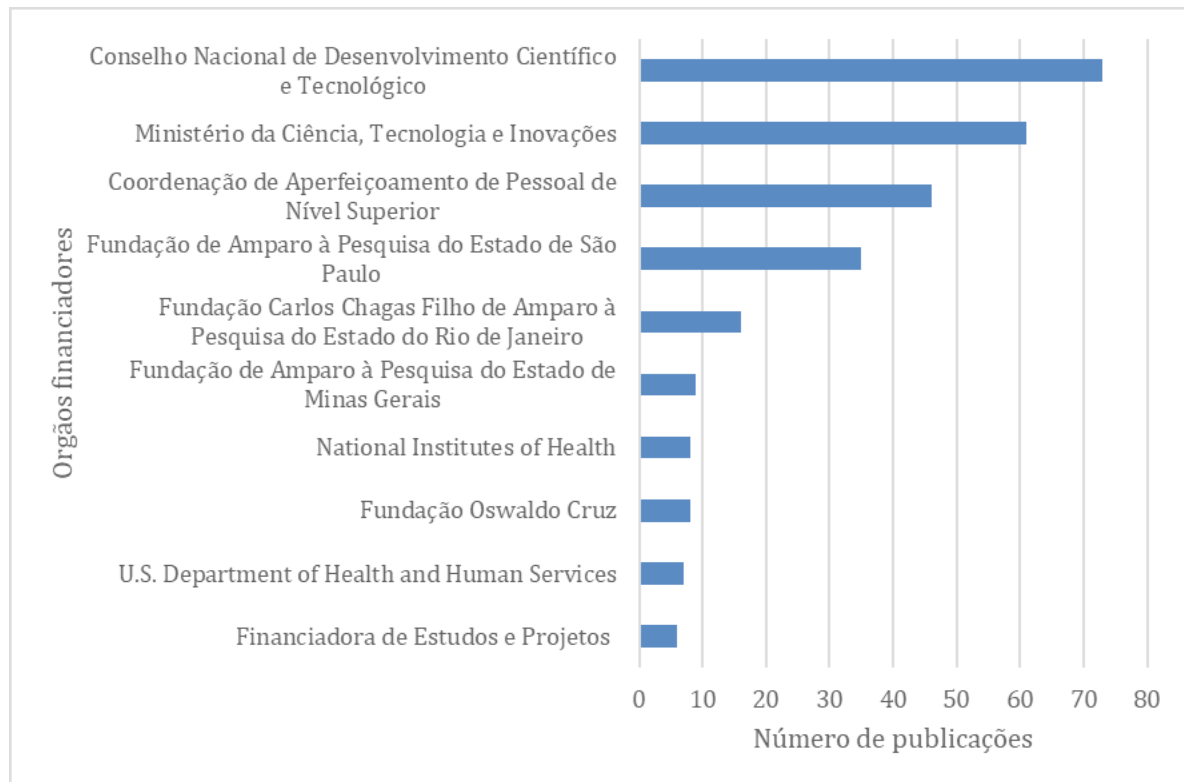


Figura 10 – Principais patrocinadores da produção científica brasileira sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas (2010-2020)
Fonte: elaboração dos autores, a partir da base de dados Scopus.

Observando a Figura 11, entre as doenças negligenciadas com maior índice de aparição na produção científica brasileira sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas, verificou-se que 80% das publicações concentram-se em apenas duas doenças: doença de Chagas (80) e leishmaniose (68). No Brasil, há muitos grupos de pesquisa estudando e publicando sobre a descoberta e desenvolvimento pré-clínico de novos produtos para essas duas doenças (GIAROLLA; FERREIRA, 2015). As outras publicações tratam de esquistossomose (11), dengue (8), paracoccidiodomicose (8) e criptococose (4), entre outras.

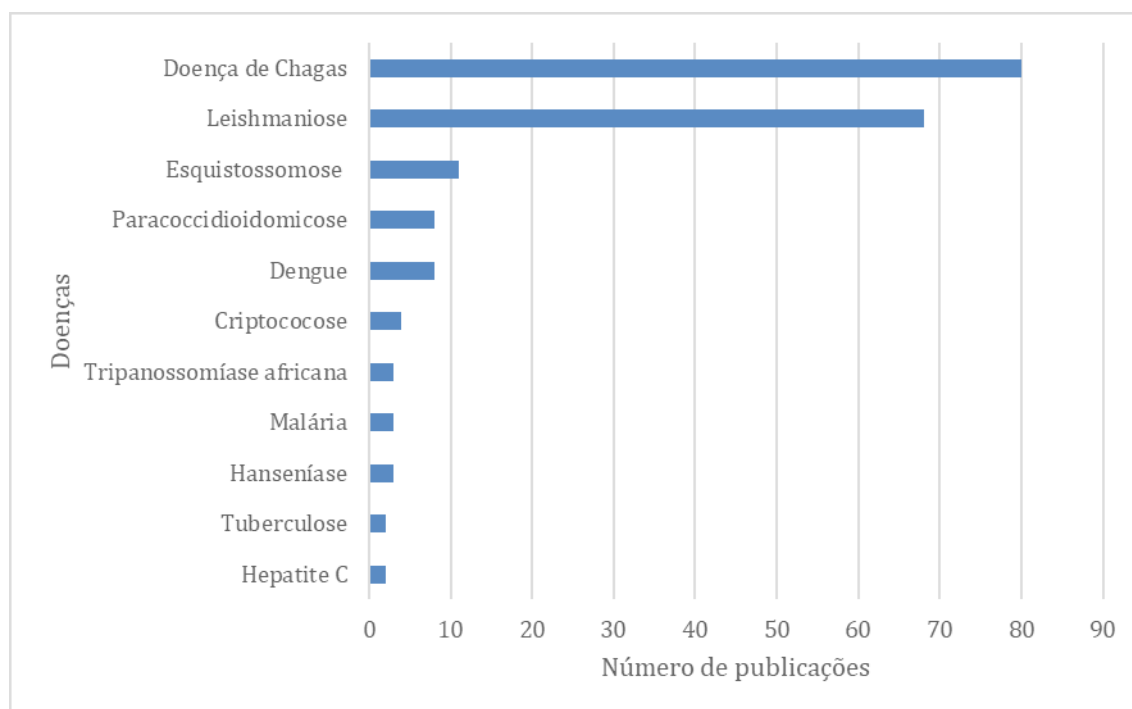


Figura 11 – Doenças negligenciadas com maior índice de aparição na produção científica brasileira sobre o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas (2010-2020)

Fonte: elaboração dos autores.

O número de publicações de instituições brasileiras na última década sugere que o Brasil deveria dirigir maiores esforços na promoção de P&D voltados para o desenvolvimento de novos medicamentos para doenças que afetam o país. Entre os países do hemisfério ocidental, o Brasil lidera em número de cidadãos que vivem com doenças negligenciadas. Essas doenças continuam a aprisionar milhões de pessoas na extrema pobreza (HOTEZ; FUJIWARA, 2014).

Embora o Ministério da Saúde tenha lançado iniciativas voltadas para P&D sobre doenças negligenciadas no país desde 2003, com definição de agendas de prioridades considerando dados epidemiológicos, demográficos e o impacto de cada doença (BRASIL, 2010), um estudo recente revelou falta de correlação entre o número de publicações, o financiamento e a carga de doenças no que diz respeito a doenças negligenciadas prioritárias no Brasil (FONSECA; ALBUQUERQUE; ZICKER, 2020).

A pesquisa de descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas possibilita encontrar soluções que no futuro evitarão a dor de tantos brasileiros que sofrem e morrem devido a essas doenças.

CONCLUSÃO

Na última década, houve um aumento da produção de conhecimento sobre desenvolvimento de novos medicamentos para as doenças negligenciadas, com relevante participação de autores, instituições e financiamento brasileiros, sobretudo de instituições públicas. Contudo, a maior parte das publicações concentra-se em poucas doenças, como leishmaniose, doença de Chagas e dengue.

Muitas publicações descrevem novos produtos em desenvolvimento para a prevenção e o tratamento de doenças negligenciadas; porém, a maior parte encontra-se em fase de descoberta e desenvolvimento pré-clínico. Embora esforços estejam sendo realizados, ainda parecem ser insuficientes para garantir que moléculas promissoras em desenvolvimento se tornem medicamentos de fato disponíveis às pessoas que ainda sofrem com essas doenças.

É imperativo a implementação de estratégias futuras de pesquisa e de financiamento que promovam maior produção científica, contemplando alinhamento entre alocação dos esforços e carga das doenças negligenciadas prioritárias, e que propiciem a tradução da pesquisa básica para a prática clínica.

Sugere-se, entre outras, a promoção das políticas de acesso aberto e compartilhamento irrestrito de informações sobre pesquisas, o fortalecimento do financiamento global de P&D para lidar com doenças negligenciadas e o fomento a parcerias entre instituições de pesquisa, universidades e empresas privadas como partes da construção de uma solução rumo ao desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas. Especificamente no Brasil, é urgente a reversão do declínio do investimento público nacional em ciência e tecnologia.

Ainda que o desenvolvimento de novas ferramentas terapêuticas seja apenas um dos desafios a serem enfrentados para eliminação de doenças negligenciadas no mundo, esperamos que o cenário do panorama científico apresentado possa contribuir para os próximos debates e tomadas de decisão futuras dentro desta temática.

REFERÊNCIAS

ARAUJO, Renan Vinícius de *et al.* Malária e tuberculose como doenças de populações negligenciadas: estado da arte em quimioterapia e avanços na busca por novos medicamentos. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 115, p. e200229, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/0074-02760200229>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0074-02762020000100201&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em 28 abr. 2021.

ALRYALAT, Saif Aldeen *et al.* The impact of the open-access status on journal indices: a review of medical journals. **F1000Research**, Londres, v. 8, p. 266, 2019. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.17979.1>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6449789/>. Acesso em: 24 abr. 2021.

BAI, Jing *et al.* Bibliometric study of research and development for neglected diseases in the BRICS. **Infectious Diseases of Poverty**, [s. l.], v. 5, n. 89, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40249-016-0182-1>. Disponível em: <https://idjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40249-016-0182-1>. Acesso em: 23 mar. 2021.

BALASEGARAM, Manica *et al.* A global biomedical R&D fund and mechanism for innovations of public health importance. **PLoS Medicine**, São Francisco, v. 12, n. 5, p. e1001831, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001831>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4427184/>. Acesso em: 02 maio 2021.

BOLZANI, Vanderlei da Silva. Biodiversidade, bioprospecção e inovação no Brasil. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 68, n. 1, p. 04-05, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.21800/2317-66602016000100002>. Disponível em: http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252016000100002. Acesso em: 01 maio 2021.

BRASIL. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 44, n. 1, p. 200+-202, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102010000100023>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102010000100023#:~:text=Por%20meio%20de%20dados%20epidemiol%C3%B3gicos,%2C%20mal%C3%A1ria%2C%20esquistossomose%20e%20tuberculose. Acesso em: 28 abr. 2021.

BREUGELMANS, J. Gabrielle *et al.* Bibliometric assessment of European and Sub-Saharan African research output on poverty-related and neglected infectious diseases from 2003 to 2011. **PLoS Neglected Tropical Disease**, São Francisco, v. 9, n. 8, p. e0003997, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003997>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26262756/>. Acesso em: 23 mar. 2021.

CAMPOS, Kevin *et al.* The importance of synthetic chemistry in the pharmaceutical industry. **Science**, Londres, v. 363, n. 244, p. eaat0805, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aat0805>. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aat0805>. Acesso em 02 maio 2021.

CHATELAIN, Eric; IOSET, Jean-Robert. Drug discovery and development for neglected diseases: the DNDi model. **Drug Design, Development and Therapy**, Londres, v. 5, p. 175-81, 2011. DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S16381>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21552487/>. Acesso em: 06 maio 2021.

CRUZ-CALDERÓN, Stefani *et al.* A bibliometric analysis of global Ebola research. **Travel Medicine and Infectious Disease**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 202-204, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2015.02.007>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893915000344?via%3Dihub>. Acesso em: 02 abr. 2021.

DELGADO-OSORIO, Nathália *et al.* Bibliometric assessment of the contributions of literature on Chagas disease in Latin America and the Caribbean. **Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery**, Amsterdam, v. 9, n. 3, p. 202-208, 2014. DOI: <https://doi.org/10.2174/1574891x10666150410154322>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25858262/>. Acesso em: 23 abr. 2021.

ESCOBEDO, Angel A. *et al.* Um estudo bibliométrico da produtividade científica internacional em giardíase cobrindo o período de 1971-2010. **The Journal of Infection in Developing Countries**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 76-86, 2015. DOI: <https://doi.org/10.3855/jidc.5785>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25596575/>. Acesso em: 02 abr. 2021.

FLEMING, Nic. How artificial intelligence is changing drug Discovery. **Nature**, Londres, v. 557, n. 7707, p. s55-s57, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/d41586-018-05267-x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29849160/>. Acesso em: 02 maio 2021.

FONSECA, Bruna de Paula; ALBUQUERQUE, Priscila Costa; ZICKER, Fábio. Neglected tropical diseases in Brazil: lack of correlation between disease burden, research funding and output. **Tropical Medicine and International Health**, Londres, v. 25, n. 11, p. 1373-1384, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/tmi.13478>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860446/>. Acesso em: 28 abr. 2021.

GIAROLLA, Jeanine; FERREIRA, Elizabeth Igne. Drug design for neglected disease in Brazil, **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, Hilversum, v. 15, n. 3, p. 220-242, 2015. DOI: <https://doi.org/10.2174/138955751503150312122523>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25769971/>. Acesso em: 29 abr. 2021.

GUIDO, Rafael V. C.; ANDRICOPULO, Adriano D.; OLIVA, Glaucius. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, São Paulo, v. 24, n. 70, p. 81-98, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-40142010000300006>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142010000300006. Acesso em: 02 abr. 2021.

HASENCLEVER, Lia *et al.* A indústria de fitoterápicos brasileira: desafios e oportunidades. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 8, p. 2559-2569, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232017228.29422016>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-81232017002802559&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 01 maio 2021.

HERNANDEZ, Helen W. *et al.* High Throughput and Computational Repurposing for Neglected Diseases. **Pharmaceutical Research**, Nova York, v. 36, n. 2, p. 27, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2558-3>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30560386/>. Acesso em: 02 jun. 2020.

HINOSHITA, Eiji. Industry, academia and government partnership through the Global Health Innovative Technology Fund (GHIT). **Yakugaku Zasshi**, Tóquio, v. 136, n. 2, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1248/yakushi.15-00233-5>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26831799/>. Acesso em: 23 mar. 2021.

HOTEZ, Peter J.; FUJIWARA, Ricardo T. Brazil's neglected tropical diseases: an overview and a report card. **Microbes and Infection**, [s. l.], v. 16, n. 8, p. 601-606, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2014.07.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286457914000938?via%3Dihub>. Acesso em: 06 abr. 2021.

HOTEZ, Peter J.; PECOUL, Bernard. "Manifesto" for advancing the control and elimination of neglected tropical diseases. **PLoS Neglected Tropical Disease**, Londres, v. 4, n. 5, p. e718, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000718>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20520793/>. Acesso em: 23 mar. 2021.

HOTEZ, Peter J. *et al.* Eliminating the Neglected Tropical Diseases: Translational Science and New Technologies. **PLoS Neglected Tropical Disease**, Londres, v. 10, n. 3, p. e0003895, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003895>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26934395/>. Acesso em: 02 maio 2021.

IYANDEMYE, Jonathan; THOMAS, Marshall P. Low income countries have the highest percentages of open access publication: A systematic computational analysis of the biomedical literature. **PLoS One**, São Francisco, v. 14, n. 7, p. e0220229, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220229>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31356618/>. Acesso em: 23 mar. 2021.

JIN, Guangxu; WONG, Stephen T. C. Toward better drug repositioning: prioritizing and integrating existing methods into efficient pipelines. **Drug Discovery Today**, Oxford, v. 19, n. 5, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.11.005>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24239728/>. Acesso em: 23 abr. 2021.

KAISER, Marcel *et al.* Antiprotozoal activity profiling of approved drugs: a starting point toward drug repositioning. **PloS One**, São Francisco, v. 10, n. 8, p. e0135556, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135556>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26270335/>. Acesso em: 23 abr. 2021.

KEATING, Conrad. Ken Warren and the Rockefeller Foundation's great neglected diseases network, 1978–1988: the transformation of tropical and global medicine. **Molecular Medicine**, Cambridge, v. 20, suppl. 1, p. S24-30, 2014. DOI: <https://doi.org/10.2119/molmed.2014.00221>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25549230/>. Acesso em: 23 mar. 2021.

LEPESHEVA, Galina I. *et al.* VFV as a New Effective CYP51 Structure-Derived Drug Candidate for Chagas Disease and Visceral Leishmaniasis. **The Journal of Infectious Diseases**, Oxford, v. 212, n. 9, p. 1439-1448, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv228>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25883390/>. Acesso em: 23 abr. 2021.

MCMANUS, Concepta; NEVES, Abílio Afonso Baeta. Funding research in Brazil. **Scientometrics**, [s. l.], v. 126, p. 801-823, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11192-020-03762-5>. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11192-020-03762-5>. Acesso em: 23 abr. 2021.

MOREL, Carlos Medicis. Health innovation networks to help developing countries address neglected diseases. **Science**, Londres, v. 309, n. 5733, p. 401-404, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1115538>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16020723/>. Acesso em: 23 mar. 2021.

MOTA, Fabio Batista *et al.* Mapping the dengue scientific landscape worldwide: a bibliometric and network analysis. **Memória do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 112, n. 5, p. 354-363, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/0074-02760160423>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762017000500354. Acesso em: 24 mar. 2021.

OLIVEIRA, Roberta Gondim. Meanings of Neglected Diseases in the Global Health agenda: the place of populations and territories. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 7, p. 2291-2302, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232018237.09042018>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-81232018000702291&script=sci_arttext&lng=en. Acesso em: 24 mar. 2021.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). **Transformando nosso mundo: a Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável**. Brasília, DF: ONU, 2015. Disponível em: https://www.mds.gov.br/webarquivos/publicacao/Brasil_Amigo_Pesso_Idosa/Agenda2030.pdf. Acesso em 06 maio 2021.

PERILLA-GONZALEZ, Yuliana *et al.* Study of the scientific production on leishmaniasis in Latin America. **Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery**, Amsterdã, v. 9, n. 3, p. 216-222, 2014. DOI: <https://doi.org/10.2174/1574891X10666150410165445>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25858270/>. Acesso em: 23 abr. 2021.

PIMENTEL, Vitor *et al.* Biodiversidade brasileira como fonte da inovação farmacêutica: uma nova esperança?. **Revista do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social**, Rio de Janeiro, n. 43, p. 41-89, 2015. Disponível em: <https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/handle/1408/5602>. Acesso em: 02 maio 2021.

POLICY CURES RESEARCH. **Neglected disease research and development: where to now?**. Sydney: G-Finder, 2020. Disponível em: https://policy-cures-website-assets.s3.ap-southeast-2.amazonaws.com/wp-content/uploads/2021/04/15055816/G-FINDER-2020_Final-Report.pdf. Acesso em 23 abr. 2021.

SCOPUS. **Content Coverage Guide**. Amsterdã: Elsevier, atualizado em 2020. Disponível em: https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0007/69451/Scopus_ContentCoverage_Guide_WEB.pdf. Acesso em 23 mar. 2021.

SIDONE, Otávio José Guerci; HADDAD, Eduardo Amaral; MENA-CHALCO, Jesús Pascual. A ciência nas regiões brasileiras: evolução da produção e das redes de colaboração científica. **Transinformação**, Campinas, v. 28, n. 1, p. 15-32, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/2318-08892016002800002>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-37862016000100015&script=sci_abstract&lng=pt. Acesso em: 23 mar. 2021.

SOBRAL, Natanael Vitor; MIRANDA, Zeny de Duarte; SILVA, Fabio Mascarenhas. Estratégia para a recuperação de informação científica sobre as doenças tropicais negligenciadas: análise comparativa da Scopus, PubMed e Web of Science. **Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud**, Havana, v. 29, n. 1, p. 74-91, 2018. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2307-21132018000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 23 mar. 2021.

SOOSARAEI Masoud *et al.* A decade bibliometric analysis of global research on leishmaniasis in Web of Science database. **Annals of Medicine and Surgery**, Londres, v.16, p. 30-37, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2017.12.014>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29387384/>. Acesso em: 24 abr. 2021.

VASCONCELLOS, Alexandre Guimarães; FONSECA, Bruna de Paula Fonseca; MOREL, Carlos Medicis. Revisiting the concept of Innovative Developing Countries (IDCs) for its relevance to health innovation and neglected tropical diseases and for the prevention and control of epidemics. **PLoS Neglected Tropical Disease**, Londres, v. 12, n. 7, p. e0006469, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006469>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30001318/>. Acesso em: 24 abr. 2021.

VERA-POLANIA, Felipe *et al.* Bibliometric assessment of scientific production of literature on chikungunya. **Journal of Infection and Public Health**, Oxford, v. 8, n. 4, p. 386-388, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2015.03.006>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25937447/>. Acesso em: 23 mar. 2021.

WEAVER, Scott C. *et al.* Zika virus: History, emergence, biology, and prospects for control. **Antiviral Research**, Amsterdã, v. 130, p. 69-80, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.03.010>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26996139/>. Acesso em: 19 abr. 2021.

WENG, Hong-Bo; CHEN, Hai-Xia; WANG, Ming-Wei. Innovation in neglected tropical disease drug discovery and development. **Infectious Diseases of Poverty**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 67, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40249-018-0444-1>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29950174/>. Acesso em: 18 maio 2019.

WISE, Jacqui. Spending on research into neglected disease reached record high in 2017. **The BMJ**, Londres, v. 364, p. I303, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.I303>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30679187/>. Acesso em: 23 abr. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases: a roadmap for implementation**. Genebra: WHO, 2012. Disponível em: https://www.who.int/neglected_diseases/NTD_RoadMap_2012_Fullversion.pdf. Acesso em: 06 maio 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations**. Genebra: WHO, 2016. Disponível em: [https://www.who.int/news/item/01-02-2016-who-statement-on-the-first-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(ihr-2005\)-emergency-committee-on-zika-virus-and-observed-increase-in-neurological-disorders-and-neonatal-malformations](https://www.who.int/news/item/01-02-2016-who-statement-on-the-first-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr-2005)-emergency-committee-on-zika-virus-and-observed-increase-in-neurological-disorders-and-neonatal-malformations). Acesso em: 19 abr. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Integrating neglected tropical diseases into global health and development: fourth WHO report on neglected tropical diseases**. Genebra: WHO, 2017a. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255011>. Acesso em: 06 maio 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **TDR strategy 2018-2023: building the science of solutions**. Genebra: World Health Organization; 2017b. Disponível em: <https://www.who.int/tdr/publications/about-tdr-strategy/strategy-2018-23/en/>. Acesso em 06 maio 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a road map for neglected tropical diseases 2021–2030**. Genebra: WHO, 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338565>. Acesso em 25 abr. 2021.

YAMADA, Haruki; HIRABAYASHI, Fumiko; BRÜNGER, Chris. [International Partnership for Therapeutic Drug Development of NTDs by DNDi]. **Yakugaku Zasshi**, Tóquio, v. 136, n. 2, p. 213-222, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1248/yakushi.15-00233-2>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26831796/>. Acesso em: 23 mar. 2021.