



Farmacêutico Leoberto Costa Tavares, Professor de Tecnologia Químico-Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP e pesquisador em planejamento e desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos, antichagásicos e de novos radiofármacos para diagnóstico por imagem

Planejamento e desenvolvimento de **novos fármacos:** os primeiros passos do Brasil

Pelo jornalista Aloísio Brandão,
Editor desta revista.

A quanto o Brasil está de planejar e desenvolver novos fármacos? Muito longe, se o leitor levar em conta as ciências, o tempo e os custos demandados pelas pesquisas nesta área. Mas não tão longe assim, se souber que o País já está formando uma massa de especialistas altamente qualificados, que sinaliza para a possibilidade de um salto de desenvolvimento no setor.

A PHARMACIA BRASILEIRA entrevistou uma autoridade no assunto, o farmacêutico Leoberto Costa Tavares, com o objetivo de ter uma radiografia da área. Mestre e doutor em Fármacos e Medicamentos pela Universidade de São Paulo (USP), Professor da Faculdade de

Ciências Farmacêuticas da mesma USP, desde 1986, das disciplinas de Tecnologia Químico-Farmacêutica e Relações entre a estrutura química e a atividade de fármacos, na graduação, e Otimização de fármacos, na pós-graduação, Leoberto desenvolve, na Universidade, pesquisas em planejamento e desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos, antichagásicos e de novos radiofármacos para diagnóstico por imagem.

Uma das metas de suas pesquisas é o tratamento de infecções causadas por cepas multirresistentes do *Staphylococcus aureus* (NR.: MRSA é a sigla em inglês). Leoberto é, ainda, pós-doutor em Ciências da Saúde (subárea Química

Medicinal) e integra a Comissão de Ensino do Conselho Federal de Farmácia (CFF).

Segundo o Professor, há, no País, grupos de pesquisa em novos fármacos que já possuem uma produção bastante significativa. As pesquisas estão focadas em fármacos para doenças negligenciadas, como a de Chagas e a malária,

e, também, em antiinflamatórios, antimicrobianos, antiparasitários, tuberculostáticos e outros.

A cultura de planejamento e de desenvolvimento de novos fármacos, no Brasil, é recente, lembra o Dr. Leoberto Costa Tavares. Mas o País está dando os seus primeiros passos. E pode ir longe. **VEJA A ENTREVISTA.**

PHARMACIA BRASILEIRA

- Dr. Leoberto, as pesquisas com novos fármacos, no Brasil, é muito incipiente, embora apresente sinais de crescimento. Qual é o panorama do setor?

Dr. Leoberto Costa Tavares - O Brasil não tem tradição na indústria química de base e, também, não tem na chamada indústria de química fina, que é quem fabrica as matérias-primas utilizadas na indústria químico-farmacêutica, onde se insere o planejamento, desenvolvimento e produção de fármacos.

Por esta razão, temos que importar as matérias-primas, o que, muitas vezes, é até mais caro do que o próprio produto final, no caso, o fármaco. Observa-se, também, por outro lado, que a disponibilidade dessas matérias-primas, em alguns países, a preços compatíveis com a produção, aliados aos custos mais baixos de processamento industrial, resultam em custos finais dos produtos que não podemos alcançar em nossas condições. Assim, essa situação, somada a várias outras dificuldades mercadológicas, acaba por inibir o desenvolvimento do setor de produção de fármacos, em nosso País.

PHARMACIA BRASILEIRA

- O Brasil detém conhecimento para realizar o planejamento e a obtenção de novos fármacos? O conhecimento foi adquirido, no exterior, ou o País é capaz de dar formação aos seus pesquisadores, nessa área?

Dr. Leoberto Costa Tavares - A cultura de planejamento e de desenvolvimento de novos fármacos, em nosso País, é recente, e estamos, ainda, em fase de formação dos recursos humanos, com a qualificação adequada e em quantidade suficiente para a sustentação do desenvolvimento do setor. Mas já contamos com uma massa crítica de especialistas altamente qualificados que sinaliza a possibilidade de um salto de desenvolvimento na área.

Os nossos primeiros doutores na área obtiveram formação, no exterior, mas já dispomos de condições suficientes para dar uma boa formação aos nossos doutorandos. Cabe, inclusive, ressaltar o papel das agências de fomento à pesquisa que, nos últimos 30 anos, alavancaram, de forma importantíssima, a mudança cultural na formação de pessoal altamente qualificado, colocando a pesquisa científica brasileira em muito boas condições.

Com relação à área de no-

vos fármacos, podemos considerar que os especialistas que temos têm qualificação e competência suficiente tanto para a formação de novos doutores como para o desenvolvimento de pesquisa em novos fármacos. No entanto, esses especialistas, em sua maioria, estão lotados em universidades e há necessidade, para a consolidação da área, que haja, também, a nucleação de grupos de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos vinculados ao setor produtivo.

PHARMACIA BRASILEIRA

- Que pesquisas já estão sendo realizadas, no País, com vistas à produção de novos fármacos destinados ao combate a doenças negligenciadas e não negligenciadas?

Dr. Leoberto Costa Tavares - Em nosso País, há alguns grupos de pesquisa em novos fármacos que já têm produção bastante significativa e, em sua maioria, se voltam para a pesquisa de fármacos para doenças negligenciadas, como doença de Chagas e a malária. Outras classes terapêuticas, também, são alvo de pesquisa, no Brasil, como os antiinflamatórios, os antimicrobianos, os antiparasitários, os tuberculostáticos e outros.

PHARMACIA BRASILEIRA
- Quem está desenvolvendo pesquisas no Brasil?

Dr. Leoberto Costa Tavares - O Brasil não tem tradição nessa área de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, mas, na última década, já formamos uma massa crítica de pesquisadores que já dá os primeiros passos nesta direção. Pesquisar fármacos novos não é fácil. Exige muito tempo e consome muito investimento, mas, a despeito dessa dificuldade, já temos, aqui no Brasil, alguns grupos de pesquisa que já estão consolidados e contribuindo, de forma bastante relevante, para a área.

Assim, em condições consolidadas, podemos identificar alguns grupos, em São Paulo (capital e interior) e no Rio de Janeiro, mas há, também, alguns grupos, em outros Estados, que se desenvolvem bem em áreas

específicas do setor e que colaboram com grupos mais consolidados.

Mais recentemente, por ação governamental, está se formando um grupo de pesquisa, nesta área, sediado em Pernambuco, que conta com a colaboração de pesquisadores de todo o País, e que vem gerando bastante expectativa de sucesso.

PHARMACIA BRASILEIRA
- As doenças negligenciadas constituiriam um nicho de mercado a ser explorado pela indústria farmacêutica de capital nacional? Vale ressaltar que estas doenças são prevalentes, em países tropicais. Significaria dizer que países das Américas do Sul e Central e da África absorveriam a produção nacional brasileira de medicamentos para doenças negligenciadas, ampliando o nicho mercadológico brasileiro?

Dr. Leoberto Costa Tavares - Sim, essa seria uma fatia de mercado a ser atendida pela produção nacional de fármacos voltados para as doenças tropicais. Mas temos que considerar que nem toda doença tropical tem fármaco eficaz ou de uso seguro, e que o conceito de doenças negligenciadas vai além do conceito de doenças tropicais, o que ampliaria o nicho mercadológico a que você se refere.

PHARMACIA BRASILEIRA
- Que papel caberia ao Governo num esforço de se desenvolver pesquisas com novos fármacos, no Brasil, para doenças negligenciadas?

Dr. Leoberto Costa Tavares - O Governo Federal já tem

disponíveis algumas linhas de financiamento para pesquisa em doenças negligenciadas, e essas doenças são assim chamadas, porque não despertam interesse das grandes indústrias farmacêuticas para investimento nesta área, já que não representam um nicho mercadológico economicamente atrativo.

Como exemplos, podemos citar a malária, a doença de Chagas e a leishmaniose, entre várias outras doenças que ainda estão descobertas do ponto de vista farmacoterapêutico. Essas doenças, em geral, são prevalentes em países de área tropical não muito desenvolvidos economicamente e que precisam investir fortemente na busca de medicamentos para o seu controle.

PHARMACIA BRASILEIRA
- Quais são as doenças negligenciadas que mais desafiam as ciências farmacêuticas e as autoridades sanitárias?

Dr. Leoberto Costa Tavares - As doenças negligenciadas podem ser classificadas em parasitárias, bacterianas e virais. Entre as mais prevalentes, podemos citar a malária, a doença de Chagas, a leishmaniose, a esquistossomose, a leptospirose, a tuberculose, a hanseníase, a dengue, a doença do sono, as hepatites e tantas outras que carecem de maior atenção dos sistemas de saúde. O desafio dessas doenças transcende as ciências farmacêuticas, permeando todas as áreas das ciências da saúde, a economia e o desenvolvimento social das populações atingidas.

PHARMACIA BRASILEIRA - Quem está pesquisando novas



“Já contamos com uma massa crítica de especialistas altamente qualificados que sinaliza a possibilidade de um salto de desenvolvimento na área de planejamento e de obtenção de novos fármacos”

(Dr. Leoberto Costa Tavares).

moléculas, no Brasil? E com que indicações terapêuticas?

Dr. Leoberto Costa Tavares - Aqui no Brasil, temos alguns grupos de pesquisa que se dedicam ao planejamento e desenvolvimento de novas moléculas que podem, eventualmente, ser consideradas como candidatas a fármaco. Já temos histórias de sucesso com a identificação de moléculas extremamente promissoras e que já estão em fase de testes pré-clínicos e até em testes clínicos.

No entanto, o tempo necessário para se colocar um fármaco novo no mercado é bastante extenso, e ainda vamos esperar alguns anos para colher os frutos que estão nascendo, agora. Mas posso adiantar que as classes terapêuticas mais estudadas, em nosso País, são os anti-inflamatórios, os antimicrobianos e os fármacos para doenças tropicais, como malária e doença de Chagas.

PHARMACIA BRASILEIRA - Onde estão os recursos para as pesquisas, no Brasil, no setor público ou privado?

Dr. Leoberto Costa Tavares - A pesquisa brasileira na área de desenvolvimento de novos fármacos é quase, em sua totalidade, financiada por agências de fomento à pesquisa, como o CNPq, Finep, FAPs e outras agências governamentais. Observam-se, inclusive, ações ativas dessas agências, com vistas ao desenvolvimento do setor, por meio do lançamento de editais voltados especificamente para o desenvolvimento da área. Mas cabe ressaltar que o atendimento a esses editais não é fácil e demanda competência e maturi-

dade dos grupos interessados, o que é absolutamente necessário.

PHARMACIA BRASILEIRA - As pesquisas, no Brasil, estão nas Universidades que, no entanto, não possuem a produção. Até porque produzir não é uma finalidade sua, mas da indústria. Esta, sim, dispõe de capacidade produtiva, mas não tem tradição em pesquisa. Por que essas duas forças não se juntam, efetivamente?

Dr. Leoberto Costa Tavares - Essa é uma realidade que tende a mudar, mas é uma mudança lenta e depende muito de ações governamentais que permitam essa parceria. Já se observam alguns sinais nessa direção, com alguns resultados ainda tímidos, mas com boas perspectivas de parceria mais profícuas.

PHARMACIA BRASILEIRA - Qual é o investimento necessário para a produção de um novo fármaco? E quanto tempo dura uma pesquisa?

Dr. Leoberto Costa Tavares - O custo e tempo envolvidos na pesquisa e desenvolvimento de um fármaco novo são normalmente muito elevados. Encontra-se referência a custos variando entre US\$ 500 milhões e US\$ 1 bilhão, envolvendo a dedicação de equipes multidisciplinares por período que varia entre dez e 15 anos.

Esses números, no entanto, variam de acordo com a complexidade da molécula e, também, com a complexidade da doença que se quer tratar. Muitas vezes, é preciso estudar os mecanismos fisiopatológicos da doença, antes de se ini-

ciarem as pesquisas dos possíveis novos fármacos.

Mas, uma vez iniciadas, há ainda um muito longo percurso a se percorrer, que se inicia com a fase laboratorial, seguida pelas fases pré-clínica e clínica, e cada uma dessas fases envolve alguns anos de pesquisa. A pesquisa é cara, sim, em razão dos equipamentos utilizados, da quantidade e da qualidade dos pesquisadores e dos custos intrínsecos da pesquisa.

PHARMACIA BRASILEIRA - Um grande desafio da indústria farmacêutica é produzir medicamentos que apresentem mais benefícios e menos riscos. Nesse sentido, como estão as pesquisas, no mundo?

Dr. Leoberto Costa Tavares - A princípio, todo medicamento tem efeito colateral. Portanto, podem ser melhorados, tornando-se mais seguros e mais confortáveis quanto ao uso. A complexidade do sistema biológico é enorme e, por isso, o desafio de tornar os fármacos mais específicos - portanto, menos tóxicos -, é realmente muito grande.

Aí, temos, então, duas vertentes: uma é relacionada ao medicamento, ou seja, à tecnologia envolvida na formulação do medicamento; a outra é a vertente relacionada ao fármaco, que envolve o entendimento do mecanismo de ação, em níveis molecular e sub-molecular, e a especificidade da ação farmacológica que dependem, fundamentalmente, do perfil de interação fármaco-receptor.

Considerando estas duas vertentes, podemos dizer que a indústria farmacêutica já está muito bem desenvolvida com

relação à tecnologia de formulação, produzindo medicamentos inteligentes que desempenham sua ação em compartimentos específicos do nosso organismo, de forma a minimizar os possíveis efeitos indesejáveis.

Quanto à possibilidade de interferência na estrutura molecular de fármacos, a indústria farmacêutica tem, também, se desenvolvido bastante bem, principalmente, no que se refere à otimização de fármacos já conhecidos, por meio de modificações planejadas na estrutura química do fármaco, objetivando a identificação de análogos ou sucedâneos mais seguros e/ou mais eficazes.

Com relação à introdução de fármacos com estrutura química completamente nova no arsenal terapêutico, não temos observado muitas inserções que tenham sido fundamentadas na perspectiva de diminuição significativa de efeitos colaterais, o que seria provavelmente uma nova classe terapêutica.

PHARMACIA BRASILEIRA - O senhor é Professor de Tecnologia Químico-farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP (Universidade de São Paulo), onde vem desenvolvendo pesquisas em planejamento e desenvolvimento de novas moléculas que possam ser utilizadas no tratamento de infecções causadas por cepas multirresistentes de ***Staphylococcus aureus*** (NR.: MRSA é a sigla em inglês). A que resultados as suas pesquisas chegaram e em que outras áreas as suas pesquisas estão focadas?

Dr. Leoberto Costa Tavares - Esta é uma das minhas

“No Brasil, há grupos de pesquisa em novos fármacos que têm produção significativa e se voltam a fármacos para doenças negligenciadas, como doença de Chagas e malária, e também a antiinflamatórios e antimicrobianos”

(Dr. Leoberto Costa Tavares).

linhas de pesquisa e tem rendido alguns bons frutos. Trabalho com o planejamento e desenvolvimento de novos fármacos, utilizando como ferramenta o estudo das relações entre a estrutura química e a atividade biológica, SAR/QSAR, e tenho, como resultado de pesquisa, a identificação de algumas moléculas com boas possibilidades de aproveitamento como agente antimicrobiano, especialmente frente a cepas multirresistentes de ***Staphylococcus aureus***, que é o foco de nosso interesse.

Alguns desses compostos estão em estudos pré-clínicos e, se forem bem sucedidos, logo passarão para estudos clínicos. Também, tenho trabalhado com planejamento e desenvolvimento de radiofármacos, em associação com o IPEN, e, nesta área, também, temos obtido bons resultados, inclusive com o patenteamento de um radiotraçador cerebral. A terceira linha de pesquisa está relacionada com o planejamento e desenvolvimento de novos fármacos para a doença de Chagas, mas essa linha é recente em nosso laboratório e ainda está em estruturação.

PHARMACIA BRASILEIRA - O MRSA é uma preocupação das autoridades sanitárias do mundo inteiro. Fale sobre isso.

Dr. Leoberto Costa Tavares - Sim, isso é verdade. A OMS tem uma frente de estudos de prospecção da incidência de MRSA e de VISA, que são cepas de ***Staphylococcus aureus*** resistentes à metilicina e à vancomicina, respectivamente, e de grande incidência em ambiente hospitalar. A CA-MRSA tem perfil semelhante ao MRSA, mas se

diferencia por ser incidente em ambientes não hospitalares, ou seja, nas comunidades.

Essas cepas são altamente perigosas, não só pelo caráter de multirresistência, mas também pela sua ampla capacidade de disseminação, tanto em ambiente hospitalar, como fora dele. Cabe ressaltar que o tratamento de infecções causadas por estas cepas é extremamente difícil e pode resultar em danos ao paciente, muitas vezes, causados pela toxicidade dos poucos recursos farmacoterapêuticos que ainda mostram alguma eficácia frente a essas infecções que podem, inclusive, evoluir e levar o paciente ao óbito.

Essas superbactérias - e, aí, se incluem outras bactérias, além do ***Staphylococcus aureus*** - são responsáveis por um índice bastante significativo de infecções hospitalares de difícil tratamento, inclusive com alta taxa de morbidade e mortalidade. Essa situação leva a comunidade científica a se manter em constante alerta e na busca de novos agentes antimicrobianos que possam ser utilizados, na condição de fármaco, no tratamento de infecções com caráter de multirresistência, uma vez que as bactérias têm alta capacidade de adquirir resistência a antibióticos e certamente, em um futuro não muito distante, estes antibióticos que estão, no mercado, e são eficazes deixarão de sê-lo e, para que não percamos a luta contra as superbactérias, temos que reagir. E isso se faz, buscando-se novos agentes antimicrobianos que possam substituir aqueles que vão perdendo a sua eficácia.

“A princípio, todo medicamento tem efeito colateral. Portanto, podem ser melhorados, tornando-se mais seguros e mais confortáveis quanto ao uso. A complexidade do sistema biológico é enorme e, por isso, o desafio de tornar os fármacos menos tóxicos é muito grande”

(Dr. Leoberto Costa Tavares).