

Substâncias bioativas candidatas ao tratamento alternativo da Leishmaniose Cutânea

bioactive candidate substances for alternative treatment of Cutaneous Leishmaniasis

DOI:10.34117/bjdv7n8-088

Recebimento dos originais: 05/07/2021

Aceitação para publicação: 05/08/2021

Antonia Maria Ramos Franco

Doutora em Biologia Celular e Molecular

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia – INPA/COSAS

Endereço: Av. André Araújo, 2936 – Petrópolis, Manaus – AM, 69067-375.

E-mail: afranco@inpa.gov.br

Cláudia Dantas Comandolli-Wyrepkowski

Doutora em Biotecnologia

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia – INPA/COSAS

Endereço: Av. André Araújo, 2936 – Petrópolis, Manaus – AM, 69067-375.

E-mail: klaudiadcw@gmail.com

Ana Flávia da Silva Chagas

Mestra em Biotecnologia

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia – INPA/COSAS

Endereço: Av. André Araújo, 2936 – Petrópolis, Manaus – AM, 69067-375.

E-mail: chagas.afs@gmail.com

Bruno Bezerra Jensen

Doutor em Inovação Farmacêutica

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia – INPA/COSAS

Endereço: Av. André Araújo, 2936 – Petrópolis, Manaus – AM, 69067-375.

E-mail: brunobjensenfarma@gmail.com

Anny Maíza Vargas Brasil

Mestra em Biotecnologia

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia – INPA/COSAS

Endereço: Av. André Araújo, 2936 – Petrópolis, Manaus – AM, 69067-375.

E-mail: mayzabrazil@gmail.com

Angela Maria Comapa Barros

Mestra em Ciências Farmacêuticas

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia – INPA/COSAS

Endereço: Av. André Araújo, 2936 – Petrópolis, Manaus – AM, 69067-375.

E-mail: angelacomapafel@yahoo.com.br

Pauline de Faria Soldera

Mestra em Biotecnologia

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia – INPA/COSAS

Endereço: Av. André Araújo, 2936 – Petrópolis, Manaus – AM, 69067-375.
E-mail: solderapfs@gmail.com

Pedro Rael Cândido Domingos

Doutor em Biotecnologia

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia – INPA/COSAS

Endereço: Av. André Araújo, 2936 – Petrópolis, Manaus – AM, 69067-375.
E-mail: pedrorael@gmail.com

RESUMO

A Leishmaniose tegumentar é uma doença tropical negligenciada de grande relevância. O seu arsenal terapêutico é antigo e limitado, pois não atende a necessidade dos enfermos, com aplicações invasivas, inúmeros efeitos adversos e tratamento prolongado. Desse modo, existe o estímulo pela busca de novas substâncias candidatas para uma farmacoterapia mais eficiente. O estudo teve como objetivo a seleção de substâncias bioativas de origem orgânica e inorgânica processadas em laboratório de pesquisa referência no Estado do Amazonas, que apresentassem atividade potencial no tratamento da Leishmaniose cutânea (LC). As substâncias foram testadas *in vitro* para avaliação da atividade anti-Leishmania. A partir dos ensaios de triagem foram selecionados os fármacos mais promissores para os estudos pré-clínicos e elaboração de protótipo, desenvolvendo formulações candidatas a serem produzidas e recebidas no mercado, como drogas para o tratamento alternativo ou em combinação com outras drogas já utilizadas comercialmente no tratamento da LC. Os fármacos e formulações mais promissoras foram então testados por meio de experimentação animal para confirmação de sua atividade *in vivo*. Essa etapa serviu para avaliar sua ação, toxicidade, dose, efeito e eficácia. Os resultados foram promissores, com 56 substâncias avaliadas, duas substâncias de origem orgânica e uma inorgânica nanoparticulada indicadas como candidatas ao tratamento, duas patentes e três depósitos de patentes. A próxima etapa a partir desses resultados, deverá ser a realização dos estudos clínicos, para eleger a formulação para o tratamento alternativo da Leishmaniose cutânea.

Palavras-Chave: Doença Tropical Negligenciada, Inovação Farmacêutica, Produtos Naturais, Química Medicinal.

ABSTRACT

Tegumentary leishmaniasis is a highly relevant neglected tropical disease. Its therapeutic arsenal is old and limited, as it does not meet the needs of patients, with invasive applications, numerous adverse effects and prolonged treatment. Thus, there is an incentive to search for new candidate substances for a more efficient pharmacotherapy. The study aimed to select bioactive substances of organic and inorganic origin processed in a reference research laboratory in the State of Amazonas, which had potential activity in the treatment of cutaneous leishmaniasis (LC). The substances were tested *in vitro* to assess their anti-Leishmania activity. From the screening tests, the most promising drugs were selected for pre-clinical studies and prototype development, developing candidate formulations to be produced and received on the market, as drugs for alternative treatment or in combination with other drugs already commercially used in the treatment of LC. The most promising drugs and formulations were then tested through animal experimentation to confirm their *in vivo* activity. This step served to assess its action, toxicity, dose, effect and efficacy. The results were promising, with 56 substances evaluated, two substances of organic origin and one inorganic nanoparticulate indicated

as candidates for treatment, two patents and three patent applications. The next step from these results should be the realization of clinical studies, to choose the formulation for the alternative treatment of cutaneous leishmaniasis.

Keywords: Neglected Tropical Disease, Pharmaceutical Innovation, Natural Products, Medicinal Chemistry.

1 INTRODUÇÃO

Em 2006 o Brasil definiu doenças negligenciadas (DNs) como sendo aquelas que não só prevalecem em condições de pobreza, mas também contribuem para a manutenção do quadro de desigualdade, já que representam forte entrave ao desenvolvimento (MOREL, 2004; MOREL, 2006). As muitas doenças negligenciadas e de difícil controle epidemiológico, além de demandarem para a sua prevenção e cura esforços e investimentos de pesquisa, somente com a colaboração entre diferentes instituições de ciência e tecnologia se detém a possibilidade de viabilidade de um conjunto de soluções no campo da saúde humana.

A partir disso, estimula-se a formação de redes de instituições governamentais e privadas, de parceiros do governo Federal, municipal, estadual, ou seja, de arranjos colaborativos para inovar no controle das DNs, como exemplo as Leishmanioses, foco dessa proposta, uma vez que a especialidade de cada organização contribui para a execução e melhoria dos projetos como um todo.

Atualmente ainda existe grande margem para adaptação e criação de novas formas de investimento, e a ideia de que as redes institucionais são essenciais para alcance de mais regiões em risco e endêmicas, reforçando a interdependência das organizações em sua influência na sociedade e no desenvolvimento do conhecimento básico e aplicado em prol da qualidade de vida dessas populações afetadas ou de áreas de risco. Se imaginarmos que podemos desenvolver uma abordagem que permita olhar para a ponta desse iceberg antes de inovar, estaremos possibilitando uma proposta futura de inovação, não se esquecendo de inovar para fazer a diferença.

O estudo aqui apresentado seguiu as seguintes etapas: (i) Identificar onde seria possível encontrar oportunidades de inovação e projetar caminhos para inovar conhecendo o problema e o ambiente externo; (ii) Descobrir o perfil alvo do produto e tentar desenvolver a Oportunidade de Inovação (produção dos fármacos a serem testados); (iii) Testar as ideias — protótipos (testar os produtos e avaliar sua atividade in vitro/in vivo contra o patógeno causador da doença - alvo do estudo); (iv) Implementar a

solução e apresentar protótipo, acerca do produto. É importante compreender que o processo de desenvolvimento do produto é contínuo e incremental, ou seja, a ideia irá ser melhorada permanentemente através de um processo de coparticipação entre todos os stakeholders (clientes, fornecedores, colaboradores internos e outros).

2 A LEISHMANIOSE CUTÂNEA: UMA DOENÇA ENDÊMICA NEGLIGENCIADA E O TRATAMENTO ATUAL

As leishmanioses são antropozoonoses que constituem um conjunto de manifestações clínicas, visceral (LV) e tegumentar (LT) [FIGURA 01]. Devido a sua diversidade epidemiológica e socioeconômica são consideradas DN e um problema de saúde pública (BRASIL, 2017). A forma Tegumentar está distribuída em mais de 88 países, abrangendo cinco continentes (Américas, Europa, África, Ásia e Oceania), com um registro anual de 0,7 a 1,3 milhão de casos (DNDi, 2019).

Figura 01 - Formas clínicas da Leishmaniose Tegumentar.



Fonte: CARVALHO, 2002. PINHEIRO, 2006.

No Brasil, a incidência da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) tem aumentado significativamente, com registro anual de 17.528 mil novos casos em 2017 (SINAN/SVS/MS, 2018), ocorrendo praticamente em todos os estados da federação. Ainda no ano de 2017, dos 7.832 casos notificados na região Norte do Brasil, 1.865 foram no Estado do Amazonas, sendo os municípios de Manaus, Presidente Figueiredo e Rio Preto da Eva os que apresentaram o maior número de casos da doença (TABELA 01).

A Leishmaniose tem aumentado exponencialmente a cada ano, devido ao crescimento das cidades e da população, gerando uma grande mudança na distribuição geográfica no Brasil, propiciando com isso a proliferação de áreas de alto risco à infecção (BRASIL, 2017). Causada por protozoários, tem como característica ser intracelular obrigatório das células do sistema fagocítico mononuclear, apresentando duas formas evolutivas: uma flagelada que vive no intestino do inseto vetor e a outra com o flagelo internalizado, encontrado no tecido do hospedeiro vertebrado (WHO, 2010; BLANCO; NASCIMENTO-JÚNIOR, 2017).

Tabela 01 - Casos de Leishmaniose Tegumentar – Brasil e grandes regiões, período de 2011 a 2017.

Região e UF	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
UF ignorada	58	127	96	69	112	1.042	1.286
Região Centro-Oeste	2.274	3.118	2.922	3.038	2.937	1.974	2.421
Região Sul	317	439	296	373	493	212	180
Região Sudeste	2.179	1.388	1.150	1.460	1.762	1.221	1.545
Região Nordeste	7.952	8.279	5.355	4.969	5.152	3.166	4.264
Região Norte*	8.615	10.196	8.407	10.387	8.939	5.075	7.832
Brasil	21.395	23.547	18.226	20.296	19.395	12.690	17.528

Fonte: Sinan/SVS/MS, 2018.

Desde 2011, o grupo em parceria com a comunidade Europeia, vem realizando intercâmbio de pesquisadores envolvendo a busca de novos fármacos e sua atividade antiLeishmania tendo como objetivo o desenvolvimento de novas drogas e tecnologias para o tratamento da doença e conseqüentemente, viabilizar uma nova opção terapêutica para incorporação no Sistema Único de Saúde/Brasil (SUS). Em conjunto com equipes multidisciplinares os estudos com fármacos (já existentes e novos) e novas associações terapêuticas no tratamento da Leishmaniose, apresentam vantagens, seja na redução do custo e o tempo da pesquisa, porque algumas dessas drogas utilizadas já passaram por testes de segurança e eficácia.

O combate à LC que, apesar de não ser fatal, traz graves conseqüências sociais para 1,2 milhão de infectados por ano no mundo, tem atualmente o tratamento realizado com injeções diárias de um composto com antimônio pentavalente/Sb^V (antimoniato de N-metilglucamina), sendo este o medicamento mais utilizado no combate à doença. A aplicação é realizada apenas em postos de saúde e hospitais e é gratuita pelo SUS. Além dos fortes efeitos colaterais, há dificuldade de acesso a centros de saúde, principalmente por parte de moradores de comunidades isoladas, provocando numerosas desistências do tratamento, principalmente porque a administração é feita via parenteral. O tratamento para enfermidades infecciosas, como as leishmanioses, está ganhando novas drogas formuladas por diversos pesquisadores brasileiros. São classificadas como doenças negligenciadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), por não receberem grandes investimentos da indústria farmacêutica no desenvolvimento e comercialização de medicamentos e afetam principalmente as populações de baixo poder aquisitivo das regiões tropicais do planeta.

A solução para este problema está vinculada ao desenvolvimento de medicamentos com novas moléculas e formulações farmacêuticas, associação de drogas e também em formas menos tóxicas para aplicação de medicamentos já existentes. Outro problema vem a ser o efeito colateral e a resistência aos diversos medicamentos atualmente utilizados. O antimônio, comercialmente encontrado como Glucantime® no Brasil, trata o paciente, mas não elimina 100% o parasita, e ainda possui efeitos colaterais adversos graves, principalmente para doentes cardíacos e renais. Como frequentemente os resultados *in vitro* tentem mimetizar a resposta biológica nos ensaios *in vivo*, ainda se faz necessário o estudo dos compostos candidatos a terapia nos animais. Se a prova de eficácia for satisfatória, o passo seguinte será a avaliação de segurança e eficácia do composto de uso isolado e sua utilização em associação nos ensaios pré-clínicos e posteriormente em ensaios clínicos. “A associação de diferentes compostos pode ampliar a eficácia, com uma redução da toxicidade e ainda obter uma menor resistência do parasita”.

Estudos com algumas substâncias sintéticas, semissintéticas ou originadas de produtos naturais já testadas pela equipe do Laboratório de Leishmaniose/INPA apresentaram resultados promissores, entretanto, tornou-se necessário avaliá-las em bloco, quanto a sua concentração, toxicidade, atividade *in vitro* e assim, selecionando as melhores candidatas para os estudos posteriores.

3 DESENVOLVIMENTO DO ESTUDO

As estratégias modernas de planejamento de fármacos se fundamentam no conhecimento da fisiopatologia das doenças, no estudo de vias bioquímicas e na seleção de alvos moleculares. As ferramentas biotecnológicas e de inovação modernas têm fornecido informações valiosas para a descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos. A química medicinal possui papel central em vários processos que visam à identificação de substâncias bioativas e ao desenvolvimento de compostos-líderes com propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas otimizadas (GUIDO; RICOPULO; OLIVA, 2010).

Devido à diversidade de espécies e de ambientes propícios à circulação de agentes transmissores e etiológicos a região amazônica permite a manutenção de ciclos evolutivos de antropozoonoses, passíveis de ocasionar doença humana, sendo também alvo de estudos para a busca de princípios ativos orgânicos e inorgânicos candidatos a ser utilizada como fármacos para o tratamento de doenças negligenciadas como as

leishmanioses, doença amplamente distribuída pelas regiões brasileiras e autóctones de regiões tropicais. A localização do INPA na Amazônia, e sua nobre missão de gerar e disseminar conhecimentos, tecnologias e inovações, assim como de capacitar recursos humanos para o desenvolvimento da região, possibilita o desenvolvimento de assuntos estratégicos para o País, como o estudo aqui proposto.

O combate à LC, que, apesar de não ser fatal, traz graves consequências sociais para 1,2 milhão de infectados por ano no mundo, atualmente é feito com injeções diárias de antimônio. O médico paraense Gaspar Vianna em 1911 decidiu experimentar o tártaro emético para tratar a LC motivado por estudos ingleses sobre o uso de compostos derivados de antimônio para o tratamento da tripanossomíase. Devido a sua toxicidade foi substituído na década de 50 por uma forma pentavalente do antimonial, utilizado até hoje e comercialmente denominado de Glucantime[®], largamente utilizado e considerado uma das drogas de primeira linha ao tratamento das formas clínicas da Leishmaniose. O presente estudo se justifica pela necessidade de novas formulações mais eficazes, menor custo versus benefício, a redução dos efeitos colaterais e consequentemente a diminuição do abandono do tratamento pelos pacientes.

O projeto tem como objetivo indicar as substâncias testadas pela equipe do Laboratório de Leishmaniose e Doença de Chagas do INPA, como candidatas potenciais ao tratamento da LC, preferencialmente de fácil aplicação (uso tópico, local ou oral), não invasivo, utilizando também abordagem de alguns aspectos fundamentais da biotecnologia e da química medicinal, como a química verde e a nanotecnologia, como ferramentas úteis para o planejamento de compostos candidatos a serem novos fármacos para a terapia de doenças infecciosas, em particular da LC. A terapêutica contra a LTA é muito limitada, baseando-se a mais de nove décadas em preparações a base de antimônio pentavalente (RATH et al., 2003; CROFT; BARRETT; URBINA, 2005; CHAKRAVARTY; SUNDAR, 2010).

Atualmente, as principais abordagens para o tratamento da LC e leishmaniose mucosa (LM) utilizam o antimoniato de N-metilglucamina e o estibogluconato de sódio, duas formulações diferentes do antimônio pentavalente. Drogas como isetionato de pentamidina, anfotericina B, anfotericina B lipossomal e miltefosina, constituem opções terapêuticas aos casos de baixa eficiência dos tratamentos com antimonials (WHO, 2010; BRASIL, 2017). O tratamento recomendado no Brasil é baseado na aplicação do antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime[®]), que apresenta alta toxicidade, efeitos colaterais e eficácia limitada no tratamento de alguns casos, o que ocasiona a elevação

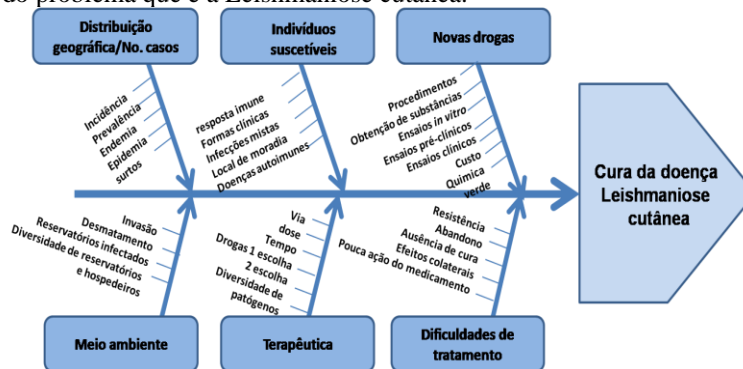
dos custos na terapia dessa patologia (MOREIRA; GUERRA; PETRILLO-PEIXOTO, 1992; RATH et al., 2003; CROFT; BARRETT; URBINA, 2005; BRASIL, 2017).

A escolha da droga a ser utilizada no tratamento das diversas formas de LTA deve levar em consideração as vantagens e desvantagens da aplicação de cada uma delas, visto que a toxicidade apresentada por algumas pode levar a piora no quadro clínico do paciente ou o surgimento de novos problemas. Em grande parte, o que se observa é o abandono ao tratamento em decorrência dos efeitos colaterais e sua elevada toxicidade, da dificuldade de aplicação (doses diárias via intramuscular ou endovenosa), das dificuldades do paciente ao acesso diário para receber o medicamento, do tratamento prolongado e da falha terapêutica. O Ministério da Saúde do Brasil reformulou o protocolo de tratamento em 2017, como descrito no Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar (BRASIL, 2017), onde o tratamento sugerido é baseado na espécie infectante e na forma clínica, visto os relatos da literatura sobre as diferenças de sensibilidade e eficácia terapêutica dependendo da espécie e forma clínica.

Diante da necessidade de descobrir um protótipo menos tóxico, de fácil aplicação e com elevado potencial leishmanicida, no presente estudo serão avaliados todos os testes realizados pela equipe do grupo de Leishmaniose do INPA, de 2011 até o momento, com base no resultado da CI_{50} quanto à atividade antiLeishmania in vitro de amostras orgânicas e inorgânicas, com o intuito de produzir um portfólio. Nesse estudo foram priorizados não apenas a eficácia do medicamento, mais as facilidades de uso pelo paciente e a possibilidade de produção do medicamento ser produzido em larga escala.

A aplicação tópica ou local favorece os menores índices de toxicidade e a facilidade de aplicação, evitando assim o deslocamento diário dos pacientes e conseqüentemente a redução no abandono e a maior eficácia do tratamento. Nessa intenção, desde 2011, já foram defendidos e publicados dezenas de estudos propostos pelo grupo do Laboratório do INPA, realizados em colaboração com o consórcio Europeu, envolvendo alunos da iniciação científica até a formação de doutores, onde mais de 20 substâncias orgânicas e/ou inorgânicas já foram sintetizadas e testadas, necessitando neste momento o planejamento e a organização do conhecimento gerado pela equipe.

Figura 02 - Diagrama de Ishikawa (Causa e Efeito) demonstrando o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento do problema que é a Leishmaniose cutânea.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

Figura 03 - Análise de SWOT da proposta de estudo.



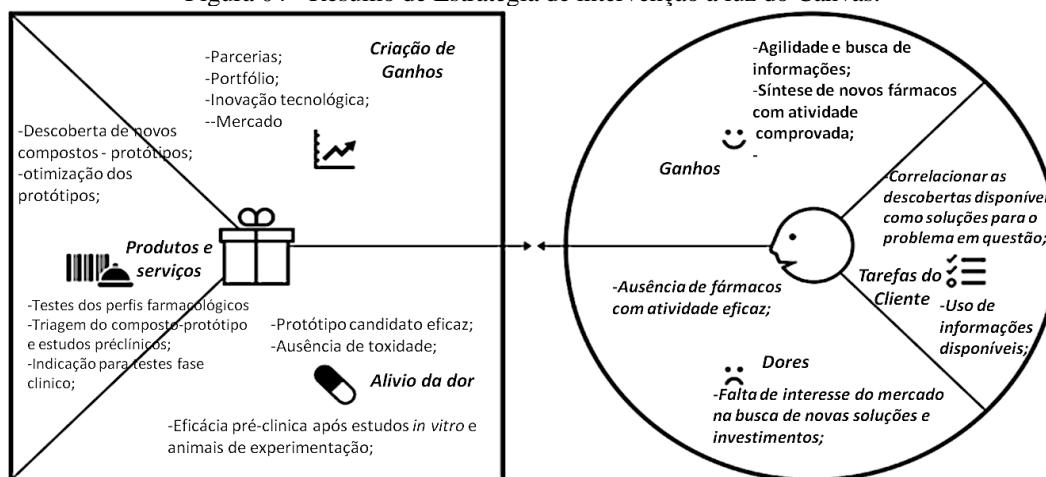
Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

4 ANÁLISE E AVALIAÇÃO DE MERCADO

O principal objetivo desse estudo foi analisar, selecionar e indicar novas substâncias bioativas candidatas ao tratamento da LC, doença endêmica no Brasil e em diversos países do Mundo. Os questionamentos a respeito deste estudo se referem a: Qual o problema? E qual a necessidade do mercado? Atualmente encontram-se no mercado algumas drogas sistêmicas que podem ser utilizadas no tratamento da LTA. Muitas dessas drogas apresentam um custo elevado para o governo, principalmente, uma vez que as mesmas são gratuitamente oferecidas pelo SUS. A doença possui diversas causas e efeitos que dificultam o processo de cura da mesma, o que na verdade se considera é uma cura clínica com a resolução da lesão da pele ou mucosa independente da total eliminação do patógeno no tecido. Para tal, foi realizado um levantamento na literatura especializada.

A Drug Neglected Diseases initiative (DNDi, 2018), resume os achados de revisão da literatura no qual evidências clínicas foram classificadas com base em diversos critérios adotados, tais como: Forte: eficácia > 60%, ou > que o tratamento padrão; Controversa: nível de eficácia variável entre os ensaios clínicos e problemas metodológicos; Fraca: eficácia < 60% e/ou < que o tratamento padrão, ou nível de eficácia variável, mas < 60% e/ou < que o tratamento padrão em ensaios randomizados controlados. Os resultados dessa revisão da literatura, onde diversos compostos foram estudados, de certa maneira foram desencorajadores, pois não evidenciaram nenhum candidato óbvio nem fármaco que sobressaísse de maneira consistente.

Figura 04 - Resumo de Estratégia de intervenção a luz do Canvas.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

5 RESUMO DA ESTRATÉGIA DE INTERVENÇÃO

A partir do levantamento do problema (dificuldades quanto ao tratamento) e necessidades do mercado (novas propostas, de baixo custo e facilmente administrada pelo paciente), foram idealizadas as formas de intervenção de solução (pesquisa científica – busca de novas drogas; estudos laboratoriais, *in vitro*, pré-clínicos e clínicos; empresas interessadas, etc.). A questão central foi como é possível resolver o problema? O problema pode ser resolvido rapidamente? É de fácil resolução? Vai levar tempo para a sua resolução? É essencial a realização de pesquisas básica e aplicada para se tentar solucionar? A solução pode ser criada de diferentes perspectivas? Pode se considerar que o foco científico é tão importante quanto o foco empresarial? O processo pode então ser detalhadamente descrito, de forma técnica e científica, gerando assim a proposta atual e a busca por fármacos que pudessem ser indicados como candidato a estudos de fase clínica.

6 SOLUÇÃO RECOMENDADA, ESTRATÉGIA DE IMPLEMENTAÇÃO E MARKETING DA SOLUÇÃO

Nessa etapa foram tratados os relatos das atividades realizadas para testar as soluções idealizadas. Os resultados dos ensaios protocolados foram organizados sistematicamente para obter índices matemáticos que foram utilizados para obtenção do protótipo, seleção e indicação das prováveis formulações candidatas e a apresentação do portfólio. Os testes foram realizados de acordo com as seguintes etapas: a) Seleção do material a ser testado com base em literatura especializada e suas aplicações; b) Síntese química e caracterização do fármaco; c) Ensaios *in vitro* e dependendo do resultado, a realização de ensaios pré-clínicos; d) Confeção de tabela com resultados da CI_{50} e seleção dos melhores resultados – obtenção do protótipo e sua otimização; e) Conclusões e soluções recomendadas.

7 RESULTADOS

Com o intuito de promover a pesquisa e inovação de processos e produtos aplicados ao desenvolvimento de fármacos voltados para o tratamento de DNs como a LC, doença endêmica em diversas regiões brasileiras e de elevada incidência na Amazônia, foram prospectadas mais de 50 novas substâncias de acordo com as etapas planejadas na Estrutura analítica do projeto (EAP). Desse total de amostras a equipe do laboratório de Leishmaniose e Doença de Chagas do INPA, sejam servidores ou alunos de diversos níveis de ensino (da iniciação científica ao pós-doutor), testaram por ensaios biológicos *in vitro* e *in vivo* 56 substâncias, sendo 22 de origem orgânica (39%) e 34 inorgânicas (61%).

As substâncias naturais **orgânicas** são todas as moléculas produzidas a partir de seres vivos ou que estejam presentes na natureza, no caso deste estudo todas as substâncias foram de origem vegetal. Estas possuem moléculas cujo principal elemento químico é o carbono; já as **inorgânicas**, não possuem o carbono como principal elemento de sua composição. Das substâncias orgânicas, quatro (4) eram originadas de plantas diversas, sendo 19 substâncias obtidas a partir de extratos naturais (um total de 10 foram testadas sob a forma de extratos, seis como fração e uma em óleo), uma delas por semissíntese, outra sintetizada em laboratório e uma comercial. Das 34 substâncias inorgânicas, muitas eram semi-metais, metais, compostos, aromáticos, diamínicos, entre outros. Deste total de substâncias inorgânicas, três (3) eram produzidas sob a forma de emulsão e que foram sintetizadas em laboratório.

Dos bioensaios realizados, sete (7) substâncias foram selecionadas para ensaios pré-clínicos em animais de experimentação. Uma vez que foram selecionados os fármacos candidatos ao prosseguimento do estudo, foi realizado o cálculo do custo quanto ao material de consumo necessário a sua produção e a confecção do portfólio para divulgação. No que se refere à inovação, o fármaco inorgânico é uma patente já aprovada (Nº BR 102013029618-0/Processo de preparação de material nanohíbrido, composição farmacêutica e usos e o fármaco orgânico, sob a forma de microemulsão de uso tópico, que se encontra como depósito de patente Nº BR 10 2019 000809 1).

A primeira substância (inorgânica) foi produzida a partir de invenção num processo de preparação de material nanohíbrido, composição farmacêutica aplicada ao tratamento de doenças causadas por protozoários do gênero *Leishmania*. Já a substância orgânica advém de estudos a partir de planta brasileira que possui atividade anti-*Leishmania* com a formulação de uma microemulsão para uso tópico com características nano. Sendo assim, esse estudo possibilitou a obtenção de duas (2) patentes, três (3) depósitos de patentes, quatro (4) teses de doutorado e cinco (5) dissertações de mestrado até o momento, sendo que atualmente sete alunos de doutorado e um (1) pós-doutor estão realizando seus estudos direcionados a fármacos.

De todos os produtos estudados foram indicados dois, um orgânico e outro inorgânico. Foram obtidos valores de CI_{50} entre 0,27 a $> 500 \mu\text{g mL}^{-1}$ nos ensaios de 24h para atividade anti-*Leishmania* com substâncias orgânicas, contra as formas promastigotas de *Leishmania* spp. Para as substâncias inorgânicas os intervalos de valores obtidos de CI_{50} foram entre 18,61 a $350,92 \text{ nM mL}^{-1}$. Das 22 substâncias orgânicas testadas apenas duas foram testadas in vivo (a O.8 e 0.11) em aplicações de uso tópico. Das 34 inorgânicas um total de 10 foram testadas in vivo (I.9 a I.11, I.18 a I.22 e I.26 e I.27) via tópica ou intralesional.

Foram selecionadas a partir dos resultados in vitro e in vivo pelo menos três principais substâncias, duas orgânicas, sendo uma fração e outro extrato (fitoterápico) e pelo menos uma inorgânica, sob a forma nanoparticulada (todas essas com depósito de patente ou já patenteadas). No entanto, foram selecionadas duas para serem divulgadas para os parceiros e empresários. Um dos produtos não divulgado no portfólio é um fitoterápico como citado anteriormente, que será divulgado num próximo momento. Todas essas apresentaram bons resultados para a atividade anti-*Leishmania*. Foi feita uma previsão de custos relacionados ao valor gasto de material de consumo e obtenção de matéria-prima para a produção de duas das formulações candidatas ao tratamento da LC,

sendo uma de origem orgânica e outra inorgânica, apresentadas como sistema microemulsionado para uso tópico e solução aquosa nanoparticulada para uso intralesional, respectivamente. Ambas se apresentam candidatas a realização de estudos clínicos e serem utilizadas como fármacos alternativos ou para uso em combinação.

Quando comparado o custo de cada uma das substâncias (TABELA 02), com o das drogas atualmente comercializadas (TABELA 03) verificamos que ambas possuem valores bem mais reduzidos mesmo se levarmos em conta os valores que envolvem a sua produção em larga escala, além de reduzida toxicidade e facilidade de aplicação pelo paciente. A produção em larga escala possibilita a redução dos valores desse custo, como por exemplo, os preços reduzidos dos insumos devido à compra em maior volume, a automação, etc. Hoje, a aprovação de um medicamento novo no Brasil também leva em conta dados de preço no mercado internacional, para que o governo possa negociar valores adequados ao consumidor brasileiro.

Os medicamentos genéricos, no momento do seu lançamento, são 35% mais baratos que os medicamentos de referência. Os laboratórios oficiais que produzem medicamentos distribuídos pelo SUS, gratuitamente, estão isentos das taxas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e têm prioridade na análise de seus processos. A execução da política de controle de preços de medicamentos é definida pela Câmara de Medicamentos com participação interministerial. O produto obtido nessa etapa do projeto foi a indicação de duas inovações farmacêuticas elaboradas e testadas in vitro e em estudos experimentais in vivo (etapa de testes pré-clínicos) sob a forma nanohíbrida aquosa inorgânica e de uma microemulsão a partir de fração de planta brasileira.

Tabela 02 - Estimativa de custos de material de consumo para produção de fármacos selecionados para o tratamento da Leishmaniose cutânea (tratamento/indivíduo).

Fármaco	Apresentação	Via de aplicação	Dosagem	Custo	
				BRL	USD
O.11	ME	Tp	5g	86,4	20.0
I.9	Np A	IL	3 mL	10	2.5

O.11 = fármaco orgânico 11; I.9 = fármaco inorgânico 09; ME: microemulsão; Np A = Nanopartícula forma aquosa; Tp: tópico; IL= Intralesional. Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

Tabela 03 - Relação EFICÁCIA x CUSTO dos medicamentos padrão para Leishmaniose Tegumentar (custo do tratamento por paciente).

Droga Padrão	Eficácia	Custo
Anfotericina B	> 95%	~ US\$ 100

Anfotericina Lipossomal	~100%	US\$ 280
Pentamidina	70 – 80%	~ US\$ 100
Antimoniato de Meglumina	35 – 95%	US\$ 50 - 70
Pentoxifilina	-	US\$ 15 - 63

Fonte: Brasil, 2017; NAGLE, 2014.

Os avanços científicos e tecnológicos nas interfaces entre a química e biologia têm proporcionado oportunidades e desafios notáveis na área de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) de fármacos, com amplo destaque para dois componentes fundamentais: inovação e integração, que traduzem muito bem o papel central da química medicinal moderna. A área de P&D de fármacos vem crescendo de forma acentuada no Brasil. Essa tendência deve ser ampliada cada vez mais, mediante investimento em infraestrutura, qualificação de pessoal e em pesquisa, incentivando um desenvolvimento regional mais equilibrado e a consolidação de parcerias entre universidade, governo e indústria. Olhar para o futuro requer uma visão estratégica numa perspectiva de continuidade. São fundamentais criatividade e ousadia para perceber e antecipar novas oportunidades. O compromisso comum é integrar ações, participar e contribuir da melhor maneira possível para o avanço do conhecimento científico e do domínio tecnológico. É essencial somar esforços de forma organizada, articular estratégias de captação de recursos financeiros, materiais e humanos, consolidar ideias e encontrar novas soluções para que possamos evoluir, nas próximas décadas, de uma nação emergente para uma potência mundial na área de fármacos e medicamentos.

AGRADECIMENTOS

Esses estudos iniciaram-se com o projeto acronômio 'Vaikutus' do Programa Marie Curie Fellowships (FP6-People-IRSES-2011) pela Universidade de Helsinque, Finlândia (2011 a 2016) e atualmente pelo projeto da União Européia, HORIZON 2020 – Programme for research and Innovation (2017-2020/Projeto MSCA-RISE-2016-734759 acronômio 'Vahvistus', European Commission/EC/) sob a coordenação do Prof. Dr. Andriy Grafov e pela FAPEAM, sob a coordenação da Dra. Antonia MR Franco Pereira.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Política vigente para a regulamentação de medicamentos no Brasil**. [Brasília]: ANVISA, 2004. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/manual_politica_medicamentos.pdf. Acesso em: 29 jan. 2019.
- BLANCO, V. R.; NASCIMENTO-JÚNIOR, N. M. Leishmaniose: Aspectos gerais relacionados com a doença, o ciclo do parasita, fármacos disponíveis, novos protótipos e vacinas. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 3, p. 861-876, 2017. Disponível em: <http://rvq.sbq.org.br/imagebank/pdf/v9n3a04.pdf>. Acesso em: 26 jan. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância da Leishmaniose Tegumentar**. Brasília: MS, 2017. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf. Acesso em: 15 fev. 2019.
- CHAKRAVARTY, J.; SUNDAR, S. Drug resistance in leishmaniasis. **Journal of Global Infectious Diseases**, [S.l.], v. 2, n. 2, p. 167–176, 2010. Disponível em: <http://www.jgid.org/article.asp?issn=0974-777X;year=2010;volume=2;issue=2;spage=167;epage=176;aulast=Chakravarty>. Acesso em: 25 jan. 2019.
- CROFT, S.; BARRETT, M.; URBINA, J. Chemotherapy of trypanosomiasis and leishmaniasis. **Trends in Parasitology**, [S.l.], v. 21, n. 11, p. 508–512, 2005. Disponível em: https://www.dndi.org/images/stories/pdf_scientific_pub/2005/croft_barrett_urbina_2005.pdf. Acesso em: 27 jan. 2019.
- DRUGS FOR NEGLECTED DISEASE initiative (DNDi). Leishmanioses. 2019. Disponível em: <https://www.dndi.org/doencas/leishmanioses/>. Acesso em: 26 jan. 2019.
- DRUGS FOR NEGLECTED DISEASE initiative (DNDi). Rede Leish Newsletter. Rio de Janeiro: DNDi, 2018. Disponível em: https://www.dndi.org/wp-content/uploads/2018/07/InfoLeish_Newsletter_June2018_ENG.pdf. Acesso em: 26 jan. 2019.
- GUIDO, R. V.C.; RICOPULO, A.D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos avançados**, [S.l.], v. 24, n. 70, p. 81-98, jan. 2010. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/eav/article/view/10494>. Acesso em: 28 jan. 2019.
- MOREIRA, E. S.; GUERRA, J. B.; PETRILLO-PEIXOTO, M. L. Glucantime resistant Leishmania promastigotes are sensitive to pentostam. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.l.] v. 25, n. 4, p. 247–50, out. dez. 1992. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v25n4/06.pdf>. Acesso em: 26 jan. 2019.

MOREL, C.M. A pesquisa em saúde e os objetivos do milênio: desafios e oportunidades globais, soluções e políticas nacionais. **Ciência e Saúde Coletiva**, [S.l.], v. 9, n. 2, p. 261-270, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v9n2/20380.pdf> . Acesso em: 29 jan. 2019.

MOREL, Carlos Medicis. Inovação em saúde e doenças negligenciadas. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 8, p. 1522, ago. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v22n8/01.pdf> . Acesso em: 13 fev. 2019.

NAGLE, A. S. et. al. Recent developments in drug discovery for Leishmaniasis and Human African Trypanosomiasis. **Chemical Reviews**, [S.l.], v. 114, n. 22, p. 1305–11347, 2014. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/cr500365f?rand=xlq74ww>. Acesso em: 26 jan. 2019.

RATH, S. et. Al. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Química Nova**, [S.l.], v. 26, n. 4, p. 550–555, ago. 2003. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010040422003000400018&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt . Acesso em: 01 maio 2018.

SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO (SINAN). Casos de Leishmaniose Tegumentar. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2017. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/novembro/12/LT-Casos.pdf>. Acesso em: 26 jan. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Control of the leishmaniasis. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44412/1/WHO_TRS_949_eng.pdf . Acesso em: 26 jan. 2019.