

A tragédia das doenças esquecidas

Enfermidades que não trazem lucro para laboratórios desafiam pesquisadores e autoridades

ANDRÉ CAMPOS



Centro de pesquisa do Instituto Adolfo Lutz
Foto: André Campos

Desde o início do século 20, numa transformação demográfica sem precedentes, mais que dobrou a expectativa média de vida da população mundial. E não há dúvida de que o advento de novos medicamentos foi um dos principais componentes dessa revolução. Produzida em escala industrial a partir da década de 1940, a penicilina inaugurou a era dos antibióticos e é, por muitos, considerada a maior descoberta em saúde já feita. As vacinas, por sua vez, permitiram um efetivo enfrentamento da mortalidade infantil e de epidemias que antes ceifavam milhões de vidas.

Os avanços na área farmacêutica, contudo, permanecem distribuídos de forma altamente desigual entre diferentes países e classes sociais. Isso se deve, em grande medida, aos altos investimentos em pesquisa que a criação de medicamentos exige. Estimativas sobre o valor necessário para levar às prateleiras um só novo remédio chegam a, no mínimo, centenas

de milhões de dólares. Esse é um custo alto demais para atrair a indústria privada – principal motor da inovação no setor – quando, do outro lado do balcão, estão pessoas acometidas por doenças que atacam essencialmente os pobres.

Trata-se de um problema tão sério que a Organização Mundial da Saúde (OMS) adota um termo específico para essas enfermidades. São as chamadas “doenças negligenciadas”, que, de acordo com o órgão, atingem mais de 1 bilhão de pessoas. Dados divulgados pela organização não governamental Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi, na sigla em inglês) mostram que apenas 21 dos 1.556 fármacos registrados no mundo entre 1975 e 2004 relacionam-se a elas – apesar de, segundo a ONG, tais males causarem mais de 11% da carga global de doenças. Além disso, parte das drogas existentes, ironicamente, remete a interesses pontuais de países ricos – como, por exemplo, compostos antimalária desenvolvidos originalmente para o exército americano durante a Guerra do Vietnã.

Ao menos sete das doenças que comumente recebem esse rótulo – esquistossomose, leishmaniose, doença de Chagas, dengue, tuberculose, malária e hanseníase – podem ser consideradas problemas de saúde pública no Brasil. Muitas são tratadas com medicamentos antigos e pouco eficazes, a exemplo da doença de Chagas – que mata, segundo estimativas, 14 mil pessoas por ano nas Américas. Os efeitos colaterais desses fármacos, em alguns casos, estão

também associados ao frequente abandono do tratamento. A tuberculose, com cerca de 90 mil novas notificações anualmente no Brasil, é um retrato dessa realidade: os remédios existentes provocam reveses severos associados a enjoo, vômito e indisposição.

“As doenças negligenciadas são um problema nosso. Não são os outros países que vão resolver”, sentencia André Tempone, coordenador do Laboratório de Toxicologia Aplicada do Instituto Adolfo Lutz, que busca novos tratamentos para a leishmaniose e a doença de Chagas. A verdade, porém, é que o desafio de suprir a lacuna de novos medicamentos ainda engatinha no Brasil. Apesar da crescente atenção ao tema, são vários os obstáculos a superar.

Resposta na natureza

Em todo o mundo, animais, vegetais e minerais desempenham papel significativo na criação de novos remédios. Para se ter uma ideia, das 520 novas drogas aprovadas nos Estados Unidos entre 1983 e 1994, 39% foram desenvolvidas a partir de moléculas encontradas na natureza – o restante corresponde a substâncias químicas sintetizadas em laboratório. Nesse contexto, a enorme biodiversidade brasileira pode se tornar um importante aliado no combate às doenças negligenciadas. “Temos um patrimônio genético estrondoso, e um estudo cuidadoso desse potencial nos permitirá identificar vários compostos que podem ser úteis no enfrentamento dessas enfermidades”, acredita Eliezer Barreiro, coordenador do Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas da Universidade Federal do Rio de Janeiro, que desenvolve pesquisas relacionadas ao tema.

Muito pouco se sabe, porém, sobre o potencial dessa biodiversidade. Na área vegetal, por exemplo, o país possui parcela modesta catalogada – cerca de 55 mil espécies, de um total estimado entre 350 mil e 550 mil. A burocracia imposta por leis que visam combater a biopirataria é, de acordo com representantes da comunidade científica, um importante entrave à aceleração das atividades de campo. “A legislação não discrimina as pesquisas de interesse efetivo para o Brasil e não permite uma agilidade importante nessa área”, afirma Barreiro. Vale lembrar ainda que, mesmo entre as espécies conhecidas, aquelas cujas propriedades medicinais foram avaliadas representam um percentual reduzido.

Os estudos para a descoberta de novos compostos com potencial terapêutico – de origem sintética ou natural – são apenas o início do longo processo que leva à criação de remédios. Após essa etapa – a chamada “pesquisa básica” –, ainda são realizadas experiências *in vitro* e com animais. Posteriormente, quando são alcançados resultados satisfatórios, têm início diversos testes com humanos antes que a droga seja, finalmente, encaminhada para a aprovação das agências regulatórias. Toda essa cadeia de procedimentos consome, em geral, de 10 a 15 anos. E estima-se que, de cada 5 mil a 10 mil compostos testados, apenas um resulte de fato em uma droga aprovada.

Quando o assunto são as doenças negligenciadas, estudos mostram que o principal gargalo encontra-se justamente na passagem da pesquisa básica às etapas seguintes. “Entre a descoberta de um composto e o desenvolvimento de um medicamento há um abismo”, revela Tempone. As razões não são difíceis de entender: historicamente, quem mais se dedica aos estágios iniciais de pesquisa são as universidades e demais instituições públicas. Os procedimentos subsequentes, que concentram a maior fatia dos gastos – devido à necessidade de ensaios complexos, infraestrutura industrial para a produção de protótipos etc. –, ficam a cargo da indústria privada, que os conduz de acordo com suas próprias prioridades.

Como driblar esse impasse? Até o momento, o único caso de sucesso efetivo no Brasil advém de uma parceria ampla entre o setor público nacional e diversas instituições de pesquisa em cinco continentes. Trata-se do ASMQ, um fármaco antimalária lançado em 2008 que teve boa parte de seu desenvolvimento realizada no Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, um dos maiores laboratórios públicos do país. Resultado de um projeto sem fins lucrativos, financiado por doadores internacionais e coordenado pela DNDi, esse é o primeiro produto inovador contra doenças negligenciadas desenvolvido e registrado no país.

O ASMQ é uma combinação em dose fixa de dois medicamentos já utilizados no combate à malária, o artesunato e a mefloquina. Esse tipo de associação é indicado para áreas onde o parasita causador da doença desenvolveu resistência a múltiplas drogas. De acordo com o Ministério da Saúde, testes com o novo fármaco em três municípios acrianos levaram a uma redução de 62%, entre 2006 e 2007, nas hospitalizações locais decorrentes da enfermidade. Nos últimos dez anos, o Brasil teve uma média de aproximadamente 500 mil casos anuais de malária.

Assim como mostra o ASMQ, cujo desenvolvimento teve início em 2002, criar novos remédios a partir de outros já existentes é um atalho para reduzir tempo e dinheiro gastos com pesquisas. Mesmo quando há interesse de atores públicos em levar a cabo essa estratégia, porém, muitas vezes ela esbarra nas patentes da indústria farmacêutica, que protege grande parte dos fármacos disponíveis.

Um dos temores do setor privado é que haja uma pressão para baixar o preço de determinada droga caso ela se prove eficiente contra alguma doença negligenciada – algo semelhante ao que ocorreu com os antirretrovirais utilizados no combate à Aids. Além disso, existe o receio de que ensaios para uma nova indicação revelem efeitos colaterais antes não constatados. “O que motivaria uma multinacional a ceder um medicamento para uma doença dessas quando, na verdade, está ganhando dinheiro com outra?”, indaga Michel Lotrowska, diretor do escritório brasileiro da DNDi.

Atualmente, o posaconazol – pertencente à multinacional americana Schering-Plough – é um dos mais emblemáticos exemplos de fármaco que pode servir às doenças negligenciadas. Destinado ao tratamento de fungos, o medicamento mostrou resultados promissores quando, em testes realizados por instituições públicas, foi aplicado ao protozoário da doença de Chagas. Em 2006, DNDi e Schering-Plough iniciaram conversas para viabilizar, em parceria, ensaios com humanos para essa indicação específica. As negociações, no entanto, não evoluíram. Procurada pela reportagem, a multinacional afirma que pretende promover tais estudos mesmo assim. “Já foi desenvolvido um protocolo de pesquisa clínica e estamos, atualmente, nos estágios finais de implementação”, afirma a empresa através de sua assessoria de imprensa.

Mecanismos públicos

Também em 2006, foi criado no Brasil o Programa de Pesquisa e Desenvolvimento em Doenças Negligenciadas. Resultado de uma cooperação entre os ministérios da Ciência e Tecnologia (MCT) e Saúde, essa é a mais clara aposta do governo federal para tirar da marcha lenta a busca por novos medicamentos. Sua atuação se dá, fundamentalmente, através de editais para bancar pesquisas acadêmicas. Por meio do programa e de outras iniciativas federais coligadas, foram financiados 460 projetos entre 2003 e 2008. O investimento total aproxima-se de R\$ 95 milhões.

É certo que, nos últimos anos, houve realmente um aumento de recursos estatais para pesquisa e desenvolvimento (P&D) em doenças negligenciadas. No entanto, o montante destinado ainda é tímido se comparado aos custos estimados para criar um só medicamento – algo que, como já foi dito, consome centenas de milhões de dólares. Além disso, o modelo de editais delega bastante autonomia ao pesquisador, e não necessariamente está contextualizado em uma cadeia de esforços para cumprir todas as etapas que levam a um novo fármaco. Nada garante que o conhecimento gerado, aliás, resulte algum dia em um remédio.

Para a DNDi, esse financiamento bastante pulverizado no Brasil revela, na verdade, uma falta de estratégia no combate às doenças negligenciadas. “Uma consequência disso é o fato de que a maioria das pesquisas é realizada na fase básica”, afirma um estudo da entidade. “A existência de uma grande quantidade de pesquisa básica não ocorre por orientação do Ministério da Saúde, mas pela necessidade desse tipo de estudo para esses agravos”, argumenta, em resposta, o próprio ministério, através de nota enviada à reportagem. Segundo o órgão, oficinas com a participação da comunidade científica amparam a definição das linhas de pesquisa que serão priorizadas.

De acordo com Carlos Morel, coordenador do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS) – um novo núcleo, ainda em construção, da Fundação Oswaldo Cruz –, o Brasil sofre as consequências de um modelo equivocado de incentivo à inovação, baseado na premissa de que basta colocar dinheiro público em estudos sem aplicação específica imediata para que, posteriormente, a iniciativa privada fareje oportunidades e dê conta do desenvolvimento de produtos. “Hoje sabemos que a pesquisa básica é necessária, mas não suficiente. E o que o Estado brasileiro fez praticamente todo o tempo desde 1950 foi colocar dinheiro e mais dinheiro nesse tipo de pesquisa”, explica Morel.

O CDTS pretende atuar justamente nessa lacuna. Com inauguração prevista para o final de 2010, ele colocará amplas estruturas laboratoriais a serviço de projetos que desenvolvam novos medicamentos do início ao fim. Para tanto, segundo Morel, será realizada análise criteriosa da viabilidade técnica, econômica e jurídica das pesquisas apoiadas. “Queremos ouvir do Ministério da Saúde quais são as demandas sanitárias para então investir naquilo que é prioridade para o país, e não no que é para os pesquisadores”, revela.

Fundos públicos

À parte os esforços públicos diretos, políticas que atraiam a indústria privada para P&D na área também precisam ser consideradas. Pensando nisso, desde 2006 o Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) disponibiliza, através do Fundo Tecnológico (Funtec), verbas não reembolsáveis voltadas às doenças negligenciadas. O objetivo é apoiar parcerias entre empresas e instituições tecnológicas para o desenvolvimento de medicamentos que se destinem necessariamente ao mercado.

No entanto, a baixa procura por esses recursos mostra que dinheiro a fundo perdido, por si só, não resolve o problema. Afinal, de que adianta, do ponto de vista comercial, desenvolver um produto para o qual não há garantia de retorno financeiro? “O Brasil não tem tantas pessoas que saibam desenvolver medicamentos. Colocar um Ph.D., mesmo que de graça, para trabalhar com doenças negligenciadas significa tirá-lo de atividades voltadas a mercados lucrativos”, raciocina Lotrowska.

Nesse contexto, uma das saídas possíveis seria a criação antecipada de fundos públicos voltados à compra de remédios. “É como um carro atolado. O problema dessas doenças é tão difícil que você tem de empurrar de um lado e puxar do outro”, avalia Morel. Em nível internacional, o Fundo Global de Luta contra a Aids, a Tuberculose e a Malária é um exemplo de experiência que cumpre esse papel. Criado em 2002, ele conta com recursos da ordem de US\$ 15 bilhões, doados principalmente por países ricos e voltados a projetos de saúde variados, incluindo a compra de medicamentos – o Brasil contribuiu, até o momento, com US\$ 200 mil ao fundo. Porém, outras enfermidades ainda mais desprezadas, intituladas não raro como “extremamente negligenciadas” – a exemplo das citadas doença de Chagas e leishmaniose –, não são cobertas por mecanismos do gênero, tanto no Brasil como no resto do planeta.

Mundo afora, ações para financiamento e garantia de mercado têm impulsionado algumas parcerias público-privadas voltadas a novos fármacos para doenças negligenciadas. No Brasil, porém, ainda é tímida a participação do setor produtivo. Segundo Morel, trata-se de um problema que remete à indústria como um todo. “Enquanto na Coreia do Sul 75% do investimento em pesquisa tecnológica vem do setor privado, aqui é o contrário”, diz ele. Para discutir os gargalos que impedem a participação das empresas locais em P&D para essas doenças, *Problemas Brasileiros* procurou a Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades (Abifina), que reúne companhias nacionais de produtos farmacêuticos, e a Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Interfarma), que congrega as multinacionais instaladas no país. Nenhuma delas, no entanto, se manifestou.

De qualquer forma, é um erro acreditar que a falta de novos medicamentos se deva apenas a gargalos de ordem científica ou econômica. A invisibilidade dos potenciais pacientes – que, muitas vezes, nem sequer são diagnosticados e encaminhados a tratamento – ajuda a nublar a real dimensão da catástrofe humana associada a essas enfermidades. “Como pensar em novos remédios se não existe uma demanda do sistema de saúde?”, questiona Gabriela Chaves, responsável no Brasil pela Campanha de Acesso a Medicamentos Essenciais da ONG Médicos sem Fronteiras (MSF).

Atualmente, há uma iniciativa internacional dos MSF para romper o silêncio em torno da doença de Chagas, cuja descoberta completa cem anos em 2009. Ela é um exemplo claro dessa realidade subnotificada: grande parte dos infectados pelo *Trypanosoma cruzi*, parasita causador desse mal, falecem por alterações no coração ou no aparelho digestivo sem jamais ter sido corretamente diagnosticados. Tal situação se repete no caso de outras doenças negligenciadas, como leishmaniose e esquistossomose. “Em 2007, uma parceria entre MSF e Fiocruz capacitou microscopistas para a identificação do parasita *Trypanosoma cruzi* em todos os estados amazônicos. O resultado foi a detecção de surtos de doença de Chagas na região, onde se desconhecia sua presença”, alerta David Souza, coordenador da Unidade Médica dos MSF no Brasil.