

A terapia da artemísia

Medicamento contra a malária derivado da planta chinesa será produzido no Brasil

DINORAH ERENO

Febre alta e calafrios são os sintomas mais marcantes da malária, doença causada por um organismo de apenas uma célula, os protozoários chamados *Plasmodium* ou plasmódio, e transmitida ao homem pela picada de mosquitos do gênero *Anopheles*. A Amazônia brasileira concentra a quase totalidade dos casos na América Latina, com registro médio de cerca de

450 mil por ano. O quadro previsto para este ano não é muito alentador. Estima-se que o número chegue a mais de 600 mil casos, com cerca de 200 mil novos no Estado do Amazonas, metade dos quais apenas em Manaus.

Como não existem vacinas para combater a doença, um dos tratamentos recomendados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é feito com medicamentos derivados da artemisinina, o princípio ativo extraído da artemísia (*Artemisia annua*), um arbusto que ocorre naturalmente na China e no Vietnã, onde é usado há muitos séculos pela população, em forma de chá, para tratamento da febre da malária.

Embora a doença seja endêmica no Brasil, só agora, com os resultados de pesquisa realizada pelo Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA), da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), um medicamento feito a partir das folhas da artemísia será totalmente produzido no país pela empresa Labogen, de Indaiatuba, no interior de São Paulo. Em 2006, a planta produzida no Brasil será processada e transformada em antimalárico. Atualmente a matéria-prima para elaboração dos remédios usados para tratamento da malária é importada da China e do Vietnã. “O grande problema é que o material importado apresenta variações grandes no teor de pureza, resultando num produto sem padronização”, diz a pesquisadora Mary Ann Foglio, coordenadora da pesquisa na universidade.

“Sem contar que é importante o país ser auto-suficiente na produção de um medicamento tão necessário.”

O estudo da artemísia no centro de pesquisas da Unicamp teve início em 1988, quando foi estabelecido um intercâmbio entre o CPQBA e o governo chinês. Em uma pesquisa científica realizada na China na década de 1970, a planta mostrou ter atividade antimalárica. Na época, foram avaliadas várias das espécies do gênero artemísia, para ver qual delas combatia a febre da malária. Nesse estudo foi constatado que apenas duas apresentavam atividade de fato. E uma delas era a *Artemisia annua*, que lá cresce com facilidade e tem altos teores de artemisinina, que chegam a 1,2% do peso da planta seca. Com base nesses resultados, os pesquisadores brasileiros decidiram trazer a planta para o Brasil. Para isso, conseguiram sementes da China, do Vietnã e de outras regiões da Ásia.

Impasse resolvido - O primeiro passo consistia em adaptar a artemísia às condições climáticas do Sudeste brasileiro, já que é uma planta originária de clima temperado, com inverno rigoroso e verão com bastante luminosidade, mas não tão quente quanto o dessa região. “Quando se tentou cultivar essa espécie no Brasil, a planta crescia rapidamente, florescia mais depressa ainda, mas não produzia quase nada da substância de interesse”, conta Mary Ann. Os resultados iniciais foram decepcionantes. As variedades com alto teor de artemisinina tinham pouca biomassa, enquanto aquelas com muita biomassa tinham baixo teor dessa substância. Esse impasse só foi resolvido quando foram desenvolvidos híbridos capazes de resistir ao clima do Sudeste, resultantes de estudos feitos pela equipe do pesquisador Pedro Magalhães, coordenador da Divisão de Agrotecnologia do CPBQA. Com isso o florescimento da planta foi retardado para que houvesse tempo de a substância química de interesse ficar acumulada nas folhas. Esses híbridos chegam hoje a aproximadamente 1% de artemisinina, resultados bem próximos dos obtidos das plantas chinesas. “Isso



Princípio ativo está
concentrado nas
folhas da artemísia

foi demorado, mas avançamos muito”, diz Mary Ann.

Quando o trabalho foi iniciado, as primeiras espécies apresentavam teores inferiores a 0,01%. Era um índice extremamente baixo, difícil de conseguir isolar e inviável economicamente. Ao mesmo tempo que foi feito o trabalho de aclimação da planta, os pesquisadores começaram a estudar o processo de extração da artemisinina e a desenvolver metodologias analíticas eficientes. Só assim é possível monitorar a quantidade da substância na planta e no extrato e quanto está se perdendo no processo.

Em 1998, dez anos depois de iniciados os estudos com a artemísia, a Unicamp entrou com pedido de patente para o processo de obtenção dos extratos de isolamento da artemisinina pura. “Na patente nós garantimos 98% de pureza da substância”, diz Mary Ann. ✕

Cumprida essa etapa com sucesso, os pesquisadores começaram a observar que era descartada uma grande quantidade de resíduo produzido durante o processo de isolamento da substância de interesse. Para extrair a artemisinina das folhas secas utiliza-se um solvente orgânico. O resultado inicial é um caldo grosso, parecido com um chá verde extremamente concentrado. Mas à medi-

da que o processo de purificação avançada obtém-se um cristal branco, que é a forma pura da artemisinina.

C

omo a folha tem apenas 1% dessa substância, isso significa que os outros 99% são compostos de várias substâncias, como clorofi-

las, graxas e outros componentes que são eliminados. “Achamos interessante estudar esses componentes descartados para avaliar um possível interesse farmacológico nesse material”, diz Mary Ann. “E realmente constatamos que ele é muito rico em substâncias que demonstraram atividade farmacológica.” Essas substâncias já foram testadas em ratos para tratar lesões decorrentes de úlceras gástricas induzidas, com resultados positivos. Além disso, verificou-se em modelos *in vitro* que elas têm atividade antiproliferativa em oito linhagens de células tumorais humanas. São estudos que ainda estão em andamento.

Depois de conseguir definir os parâmetros de cultivo da planta e de extração e isolamento da artemisinina, era necessário ter uma metodologia analítica validada para garantir a qualidade do produto que será colocado no mer-

cado. Essa inclusive é uma das exigências da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Para isso, os pesquisadores desenvolveram uma metodologia analítica validada para a cromatografia líquida de alta eficiência. Por essa técnica, uma luz ultravioleta permite visualizar separadamente todas as substâncias químicas dos extratos de plantas. Como a molécula da artemisinina não é visível no ultravioleta, foi utilizado um detector universal de índice de refração, que gera um sinal elétrico intenso para determinada quantidade de amostra. A pesquisa que resultou na validação da metodologia, que garante a reprodutibilidade, exatidão e precisão da análise, teve início em 2002 e foi financiada pela FAPESP.

Com todas as etapas cumpridas, faltava viabilizar a produção em escala industrial. E isso tornou-se possível com a assinatura do contrato de transferência de tecnologia para a Labogen, em junho deste ano, feito pela Agência de Inovação (Inova) da Unicamp. “Estamos repassando para a empresa toda a tecnologia já estabelecida de obtenção de sementes, extração do material vegetal e processos de produção, com o apoio do controle de qualidade que desenvolvemos”, diz Mary Ann. “Acreditamos que até o final de 2006 já teremos feito todos os testes para o lançamento”, diz José Machado de Campos Neto, diretor executivo da empresa. “Na primeira fase produziremos apenas o princípio ativo, que será vendido para os laboratórios

Presença antiga no planeta

A malária é uma doença parasitária que faz parte da história da humanidade. Dados obtidos em fósseis indicam que a doença originou-se na África e que o protozoário que a produz está presente na Terra há tanto tempo quanto o próprio homem, ou ainda mais. Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), a malária é a doença tropical e parasitária responsável pelo segundo maior número de óbitos no mundo, perdendo apenas para a Aids. Estima-se que mais de 1 milhão de crianças morre por ano no continente africano com a doença ou

por complicações decorrentes, como anemia e insuficiência renal. Cerca de 40% da população mundial, o que corresponde a aproximadamente 2,4 bilhões de pessoas, vive em áreas com risco de transmissão da malária, que ocorre em mais de cem países.

Uma mesma pessoa pode pegar a doença dezenas de vezes. O mosquito contamina-se ao picar um doente e então passa a transmiti-la. A contaminação também pode ocorrer, mais raramente, pelo uso de seringas infectadas, transfusão de sangue ou da mãe para o bebê, no momento do parto.

Após a contaminação, os sintomas aparecem entre nove e 40 dias, dependendo da espécie de plasmódio. No Brasil, a malária é registrada desde 1587. A partir da década de 1870, com o início da exploração da borracha, tornou-se um grande problema de saúde pública. Na década de 1940 ocorriam em torno de 6 milhões de casos por ano no Brasil, reduzidos, por conta de campanhas de combate à doença, para 52 mil casos em 1970. Logo em seguida, com a ocupação da Amazônia, os casos voltaram a aumentar na região.

farmacêuticos que já têm registro do medicamento.” Um desses laboratórios que já produzem o antimalárico com a matéria-prima importada é a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) do Rio de Janeiro.

Em setembro, mudas da planta, de cerca de 12 centímetros, foram levadas para a fazenda da empresa. No final de janeiro, elas terão atingido 2 metros e estarão prontas para serem processadas. Na primeira fase serão cerca de 100 quilos de planta seca, na segunda, 1,5 tonelada e no terceiro ano serão processadas 3 toneladas de planta. “Apenas 1 quilo da substância pura é suficiente para tratar as necessidades da malária grave no Brasil”, diz Mary Ann. Essa quantidade poderá ser obtida já na primeira fase do projeto, com o processamento dos 100 quilos de planta seca. O excedente que será produzido pela empresa nas fases subseqüentes poderá ser exportado para países como a África, que registra mais de 100 milhões de casos por ano, a maioria provocada pelo protozoário *Plasmodium falciparum*, a forma mais grave da doença. Para essa forma, a OMS recomenda que o tratamento seja feito sempre com artemisinina associada a outros medicamentos, como a mefloquina. “Essa associação é uma orientação recente que tem um apelo muito grande”, diz o médico infectologista Marcos Boulos, professor de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Existem mais de cem plasmódios, mas no homem só quatro espécies produzem a doença. Além do *falciparum*, o *vivax*, o *malariae* e o *ovale*. Os protozoários são transmitidos de uma pessoa para outra pela picada de mosquitos *Anopheles*. No Brasil, a malária é causada por duas espécies de plasmódios, pelo *vivax*, que é a forma branda, e pelo *falciparum*, a grave. O chá utilizado há séculos nos países do Sudeste Asiático



Início do processo de purificação da artemisinina

para tratar a febre da malária só tem efeito para a forma branda da doença, que em alguns casos, mesmo sem tratamento, regride naturalmente. Para as

OS PROJETOS

1. Implementação do processo de obtenção do antimalárico a partir da *Artemisia annua*
2. Aplicação em cromatografia líquida de alta eficiência na análise da variação sazonal das lactonas sesquiterpênicas presentes em *Artemisia annua*

MODALIDADE

1. Chamada pública MCT/MS/ Finep – Bioprodutos
2. Linha Regular de Auxílio a Pesquisa

COORDENADORA

MARY ANN FOGLIO – Unicamp

INVESTIMENTO

1. R\$ 490.000,00 (Finep)
2. R\$ 117.120,00 e US\$ 11.161,00 (FAPESP)

formas graves, pode inclusive criar resistência para o protozoário, como já aconteceu com derivados do quinino, também extraído originariamente da casca da árvore quina (*Cinchona pubescens*) e muito usado desde 1908 no Brasil. ✕

Menos poluente - Como a artemisinina não é solúvel em água nem em óleo, ela precisa passar por transformação química para que seja solúvel em um solvente que possa ser administrado ao homem. Dois derivados da artemisinina, o arteméter e o artesunato de sódio, solúveis em óleos e água, representam alternativas eficazes no tratamento da doença e permitem a aplicação na forma endovenosa e intramuscular. Coube à pesquisadora Vera Rehder, da Divisão de Química Orgânica e Farmacêutica da CPQBA, melhorar esse processo de semi-síntese. “A síntese total da artemisinina, que é a

produção total do princípio ativo em laboratório, é possível, mas é muito mais viável economicamente obter o extrato a partir da folha da planta e transformá-lo em duas reações químicas”, diz Mary Ann. O processo é mais rápido, barato e menos poluente.

O medicamento utilizado atualmente no Brasil para o tipo grave da doença é aplicado na forma injetável, em três doses. Hoje outras formas de administração, como a oral, estão sendo pesquisadas pelo Instituto de Tecnologia em Fármacos – Far-Manguinhos, laboratório vinculado à Fiocruz, que trabalha com a matéria-prima importada para produzir o antimalárico. O grande obstáculo até agora para esse tipo de formulação é que a artemisinina é dissolvida no estômago. Novas formulações apontam para sua dissolução no intestino, onde ganha a circulação sanguínea de forma mais eficaz. Vencida essa barreira, a região amazônica poderá se beneficiar da matéria-prima produzida aqui mesmo, em todas as etapas. •