



Cópias criativas

Elaborar moléculas que mimetizam outras poderia facilitar a procura por fármacos realmente originais

CARLOS FIORAVANTI

Dez anos atrás uma indústria farmacêutica multinacional, a Pfizer, começava a vender o primeiro medicamento contra impotência sexual, o Viagra, descoberto por pesquisadores ingleses e inicialmente imaginado como alternativa para tratar doenças do coração. As pílulas azuis chegavam com a iminência de lucros rápidos e um mecanismo de ação já esclarecido, que permitiu a duas outras representantes da *big pharma*, a Bayer e a Lilly Icos, lançarem nos anos seguintes moléculas similares com o mesmo efeito. Agora é uma indústria nacional, o laboratório paulista Cristália, que entrou no páreo com uma molécula que tem o mesmo modo de ação que as outras três. Sua história pode ter o que ensinar a quem pesquisa, desenvolve ou simplesmente consome fármacos no Brasil.

Ainda que não seja um primor de originalidade, por reproduzir em outra molécula o mesmo mecanismo de ação que o Viagra, esse fármaco é o primeiro a percorrer no Brasil o percurso completo de desenvolvimento de novos medicamentos – a concepção, os testes em modelos animais e em seres humanos e a aprovação nos órgãos regulatórios. Moléculas desse tipo, chamadas de *me-toos* por conterem inovações menores ou incrementais, nascidas a partir de um medicamento com inovações radicais, sugerem que seguir caminhos já abertos pode ser uma forma de ganhar fôlego e experiência que poderiam

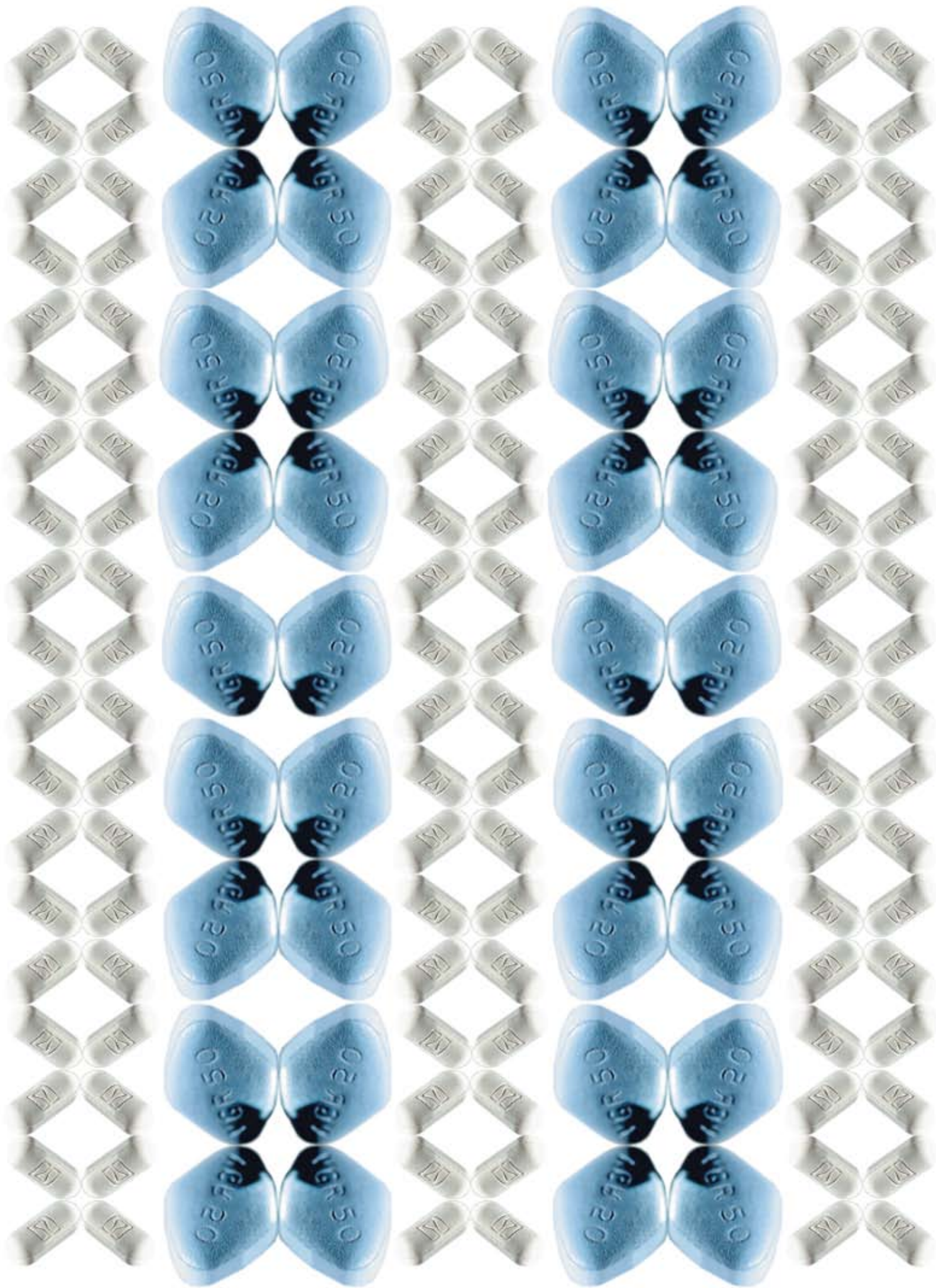
levar a projetos mais longos, caros e realmente originais. Podem, ainda, representar uma nova estratégia de ação para a indústria farmacêutica nacional, que sobreviveu da cópia livre de medicamentos até 1997, quando a lei de patentes começou a vigorar também para fármacos, e desde 1999 vem enfatizando a produção de genéricos.

Os *me-toos* representam um caminho rápido e de custos relativamente baixos. A cópia criativa do Viagra, que ganhou o nome comercial de Helleva, consumiu sete anos de trabalho e um investimento em reais não divulgado. Mas certamente menos que os 15 a 20 anos e os US\$ 800 milhões que as empresas farmacêuticas consideram como o mínimo atualmente necessário para descobrir, testar e aprovar um novo remédio. Fazer moléculas não exatamente iguais, mas estruturalmente muito semelhantes a outras já conhecidas, não é, porém, tão simples, principalmente para quem as faz pela primeira vez. Implica capacidade de planejamento, habilidade para encontrar brechas nas patentes das moléculas originais e muito suor para identificar e reunir pesquisadores, médicos e estatísticos aptos a fazer todos os testes que a autoridade regulatória – no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – exige para liberar para venda.

“Algumas indústrias e grupos de pesquisa querem fazer moléculas revolucionárias, mas não dá”, diz o farmacologista Gilberto De Nucci, professor da Universidade de São Paulo (USP) e

da Estadual de Campinas (Unicamp), que selecionou a molécula brasileira que mais se assemelhava ao Viagra. “Temos de aprender a fazer *me-toos* antes de fazer compostos efetivamente novos”, acredita. Essas moléculas oferecem poucos riscos de fracasso ao tomar forma a partir de mecanismo de ação já comprovado e entram em mercados já formados. “Os *me-toos* chegam com *pedigree*, porque já foram selecionados.” A expressão *me-too* (“eu também”) carrega uma conotação negativa, embora as moléculas desse gênero possam também incentivar a competição e fazer os preços caírem, como se passou com o Ciallis, da Lilly, e o Levitra, da Bayer, que derrubaram as vendas do Viagra à metade, depois de terem atingido US\$ 1 bilhão entre 1999 e 2001.

Ogari Pacheco, presidente do conselho de administração do Cristália, discorda do conceito de *me-toos*, diz que não chamaria o Ciallis e o Levitra de *me-toos*, por serem moléculas originais, mas concorda que seguir a estrutura de um composto mais conhecido é “o caminho mais fácil, mais rápido e mais lógico” para a indústria farmacêutica nacional criar reservas financeiras e investir em coisas realmente novas: “É impossível para qualquer laboratório ter só produtos inovadores”, afirma. Ele sabia que nem tudo seria tão fácil e rápido ao decidir em 2001 “mimetizar o efeito da droga-mãe”, como diz. Era a primeira vez na história da empresa que ajudou a criar em 1974 que ele se dispunha a seguir todas as etapas do desenvolvimen-



to de um fármaco – concepção, testes pré-clínicos e clínicos, patenteamento e aprovação pelos órgãos regulatórios. Pacheco e sua equipe de desenvolvimento tiveram de aprender as regras do jogo e encontrar especialistas para fazer os testes que demonstrassem que a molécula sintetizada por eles era segura e eficaz contra disfunção erétil.

Sobrevivência - Antonio Carlos Martins de Camargo, diretor do Centro de Toxinologia Aplicada (CAT), sediado no Instituto Butantan, classifica as empresas farmacêuticas em dois tipos: as que inovam e as que copiam. A equipe que ele dirige descobriu e patenteou 12 moléculas que poderiam ajudar a tratar doenças cardiovasculares, hipertensão pulmonar, pré-eclâmpsia e Alzheimer, se passarem por todos os testes em modelos animais e em seres humanos. Camargo reconhece, porém, que as cópias criativas têm valor do ponto de vista prático, por favorecer a sobrevivência das empresas.

“Enfrentamos muitos preconceitos”, conta Jorge Afiune, diretor médico da Cristália. “Durante boa parte do desenvolvimento fomos vistos como uma versão tupiniquim de um laboratório que se pretende capaz de fazer alguma coisa nova.” Alba Brito, farmacologista da Unicamp que participa há quase 30 anos das etapas iniciais do desenvolvimento de novos medicamentos, enumera quatro dogmas: fazer medicamentos é coisa para multinacionais; é caro; não é para amador; não temos experiência. “Os dogmas barram qualquer iniciativa independente e na indústria nacional não há quem banque a briga, porque pode ser que dê em nada”, diz.

Rahim Rezaie e Sarah Frew, pesquisadores da Universidade de Toronto, Canadá, que visitaram o Brasil para examinar as perspectivas de interação entre empresas e centros de pesquisa públicos, contam em artigo publicado em junho na *Nature Biotechnology* que os próprios empresários atribuíam os escassos projetos conjuntos à idéia de que tudo que era bom era feito fora do país. Rezaie considera esse preconceito compreensível, “em vista da natureza crescentemente global da biotecnologia e das especialidades exigidas”, mas também estranhou, porque, para ele, os empreendedores poderiam buscar

soluções primeiro na própria vizinhança. Dar mais atenção ao global que ao local é uma das características do que o historiador norte-americano George Basalla chamou de “cientista colonial” em artigo na *Science* sobre a produção de conhecimento científico.

Rezaie acredita que a permanência dessas idéias contribuiu para a divergência dos setores público e privado: “Há núcleos de excelência, que permanecem desconhecidos, principalmente pela comunidade empresarial”.

Em 2001, no mesmo ano em que farmacologistas do Cristália e da USP selecionaram o carbonato de lodenafila como a molécula que mais se assemelhava ao sildenafil do Viagra, começaram os testes em camundongos, ratos e cães que mostraram que o novo composto apresentava uma toxicidade aceitável, além das propriedades farmacológicas desejadas. Uma das lições aprendidas dessa fase inicial: “Nem tudo precisa ser feito no Brasil”, diz De Nucci, que coordenou parte desses estudos, feitos parcialmente na França.

Em outubro de 2004 começou uma etapa mais difícil, a dos testes clínicos (em seres humanos), carente de profissionais experientes. Marco Antonio Zago, professor da USP e presidente do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), defendia já em 2004, em um artigo publicado na revista *Ciência & Saúde Coletiva*, o fortalecimento da pesquisa clínica no Brasil, por meio da criação, expansão ou recuperação de centros de pesquisa médica. “Certamente as instituições médicas e universitárias precisam reavaliar suas relações com a indústria, no sentido de atender ao interesse público”, comentou.

Foi De Nucci quem coordenou a primeira fase dos testes com o espelho brasileiro do Viagra em 33 voluntários saudáveis. A etapa seguinte, que avaliou a eficácia do composto em 72 homens com disfunção erétil, ocorreu em três hospitais públicos, sendo dois deles universitários, sob a coordenação da equipe do Cristália. Para conquistar os médicos que haviam avaliado medicamentos criados em outros países e poderiam também participar desse novo teste, Afiune podia agora argumentar, não apenas pedir ou contratar os serviços, mostrando os resultados dos

testes que já haviam sido feitos com a molécula que inibia a mesma enzima, a fosfodiesterase-5, sobre a qual o Viagra atua. O equivalente nacional começava a acumular credibilidade científica. Já os testes da fase seguinte, com 350 portadores de disfunção erétil atendidos em 12 centros médicos, sob a coordenação de uma empresa brasileira especializada em testes clínicos, terminaram em dezembro de 2006 com resultados positivos. Mostraram que a molécula nacional tinha os mesmos efeitos colaterais que o Viagra e seus equivalentes, com vermelhidão na face e leve obstrução nasal.

Competências - Os testes clínicos também deixaram lições. A primeira e mais óbvia é que existem competências dispersas nos centros de pesquisa nacionais, embora seja necessário “mais rigor documental”, sugere Afiune: “Diferentemente de uma pesquisa puramente acadêmica, a pesquisa clínica de um candidato a medicamento precisa ser muito bem documentada, deve ter uma rastreabilidade absoluta”. Mais uma lição? Planejar os testes em conjunto com todos os profissionais envolvidos ajuda a evitar erros. Por fim: para não colher dados a mais ou a menos e prejudicar as análises, “é muito importante ter um estatístico ao lado desde a concepção do protocolo”.

Durante a etapa final, a análise e aprovação do novo medicamento na Anvisa, Pacheco conta que notou o “descompasso entre a demanda e a capacidade de resolução de problemas” ao longo de um processo que fez a empresa enviar 70 quilos de documentos à agência. “É despreparo da agência regulatória em julgar esse tipo de processo, não creio que seja má-fé”, observa De Nucci. “Tem pouca gente qualificada para avaliar medicamento novo no Brasil.” Pacheco recebeu em 2006 a patente do novo fármaco nos Estados Unidos, em 2007 a da Europa e continua à espera da brasileira, solicitada em 2003, como a dos Estados Unidos.

O laboratório paulista pretende agora disputar a preferência do 1,7 milhão de homens que tomam medicamentos contra disfunção erétil com um medicamento nacional que deverá custar 30% menos (a versão indiana do Viagra custa 10% da original). Não há, porém, garantia de lucros fáceis.

Em um estudo publicado em 2001 na *Research Policy*, Basil Achilladelis e Nicholas Antonakis, da Universidade de Atenas, Grécia, estudaram a origem e o resultado comercial de 1.736 novos medicamentos lançados de 1800 a 1990. Verificaram que 65% das inovações radicais são um sucesso comercial, as inovações intermediárias (*me-better*, algo como “cópia melhorada”) apresentam um desempenho também intermediário e que a maioria das inovações incrementais (*me-toos*) fracassam comercialmente por não conseguirem espaços próprios em mercados competitivos. As reais inovações analisadas nesse trabalho concentravam-se em cinco países (Estados Unidos, Alemanha, Suíça, Reino Unido e França), que respondem por 80% das novidades que fazem diferença.

Outro ganho da empresa ao fazer o Helleva é o fato de, agora, se tornar modelo para si própria. “O que aprendemos poderá ser usado em outros projetos”, diz Afiune. Segundo ele, a empresa trabalha no desenvolvimento de 26 novas moléculas, das quais 14 são incrementais ou *me-better*, com melhorias em relação à original, e 12 radicais, incluindo uma contra enfarte. “O pessoal de pesquisa do Cristália gosta de desafios, porque veio da universidade”, afirma a farmacologista Regina Scivoletto, professora aposentada da USP e presidente do conselho científico da companhia. No início deste ano a empresa sediada em Itapira (SP) foi uma das ganhadoras do Prêmio Finep de Inovação Tecnológica.

As lições podem servir para outras empresas criarem *me-toos* e ganharem fôlego para tentar moléculas originais, afirma Henry Suzuki, diretor técnico da Incrementa, laboratório que reúne os esforços de pesquisa e desenvolvimento de duas empresas nacionais, a Biolab e a Eurofarma. “Existe agora um esforço para desenvolver um portfólio próprio, com pesquisa e desenvolvimento mais consistentes e titularidade da propriedade intelectual”, diz. Poderia também ser uma estratégia para desenvolver medicamentos contra doenças negligenciadas, como malária, tuberculose, leishmaniose e hanseníase, cuja incidência ainda é elevada no Brasil. “Se houver garantia de escoamento”, diz Pacheco, “posso produzir, sem problemas”. ■

