

Estratégias para o desenvolvimento de inovações farmacêuticas no Brasil¹

Antonio Carlos Martins de Camargo²

Bom dia a todos. Fico muito feliz de participar deste evento. Agradeço a Marisa (Ana Marisa Chudzinski-Tavassi) e a Fernanda (Fernanda Faria) pela organização do Workshop, que é muito oportuno, depois de sete anos lutando para implantar no Butantan algo novo.

Minha formação é em Medicina e durante trinta anos ensinei Farmacologia para estudantes de Medicina, além de lecionar Farmacologia na Universidade de São Paulo. Há exatamente sete anos, participei da criação do CAT/CEPID pela Fapesp. Para realizar o desafio de desenvolver um Centro de Toxicologia Aplicada dois requisitos se impunham: primeiro estabelecer um foco, segundo determinar uma estratégia.

Nosso foco principal tem sido o de aplicar conhecimento científico na área de toxinas animais para saúde humana e nossa estratégia foi criar uma plataforma multidisciplinar de pesquisa e inovação em parceria com a iniciativa privada.

Como o CAT/CEPID está dentro do Instituto Butantan, um instituto de saúde pública, foi preciso utilizar o conhecimento que nós tínhamos em toxinas para aplicação em saúde pública. Para a

¹ Transcrição de palestra feita no XXII Workshop Temático do CAT / CEPID: Da bancada ao Produto

² Coordenador do CAT/CEPID-Instituto Butantan. acmcamargo@butantan.gov.br

implantação desse programa, tendo o Instituto Butantan como sede, era forçoso reconhecer que este instituto de pesquisa do Estado de São Paulo estava despreparado, não apenas científica e tecnicamente, como não se ajustava à cultura de inovação. Hoje, vemos com grande satisfação, que não somente grande parte desses obstáculos foi superada de forma irreversível, mas que estamos também servindo de exemplo para o estímulo da mudança cultural no país.

O ponto de partida para expor o que chamamos de modelo CAT/CEPID é o de abordar o problema da inovação e do direito da propriedade intelectual do ponto de vista médico e mercadológico. Essas questões refletem um conflito básico existente entre a ciência médica e a indústria farmacêutica. Em poucas palavras, podemos dizer que, para a indústria farmacêutica, o importante é o mercado, enquanto que para a ciência médica, o importante é a saúde humana. Para a indústria farmacêutica, a droga ideal seria o instrumento material capaz tratar a doença; para a medicina, a droga ideal seria aquela capaz de curar o doente.

Poderíamos, portanto, considerar a droga como conceito de mercado e o seu correspondente médico seria o medicamento. Essa diferenciação é muito importante: a droga é para a indústria farmacêutica um objeto de mercado e o medicamento é para a medicina aquela substância que vai ajudar a curar um doente. A medicina acredita que existe doente e não doença. A doença é um conceito genérico, enquanto o doente é um ser concreto e o mais importante.

Vamos ver como tudo isso se aplica ao programa do CAT/CEPID. Para isso, uma primeira questão que se coloca é estratégia que adotamos para o desenvolvimento da inovação farmacêutica: é preciso saber quais são as nossas chances reais de contribuir para a inovação farmacêutica no Brasil sem ignorar a imensa distância que nos separa do desempenho desse setor nos países do Primeiro Mundo. Se nós não partimos do conhecimento do que é o desenvolvimento farmacêutico no mundo, nós correríamos sério risco de perder todo investimento, re-descobrimo algo já existente. Sobre isso eu recomendo para todos os que estiverem interessados a leitura desse estudo feito pela Organização Mundial de Saúde sobre

inovação e direito à propriedade intelectual para os países em desenvolvimento. Esse estudo aborda muitos aspectos que estão sendo trabalhados, de certa forma intuitivamente, pelo CAT/CEPID.

Analisando o desenvolvimento das grandes indústrias farmacêuticas mundiais, observamos que elas utilizam um caminho que envolve a geração de fármacos utilizando conhecimentos extremamente complexos (definição de alvos) e a descoberta de drogas por tentativa e erro. Esse procedimento está sendo descontinuado não apenas pelo alto custo do processo, mas porque tem levado a gerações de moléculas com sérios efeitos colaterais (Vioxx, por exemplo).

A exigência crescente de remédios mais eficazes e seletivos tem estimulado o investimento na fisiopatologia das doenças e no mecanismo de ação das drogas. Além disso, tem crescido a importância do uso de biomarcadores que são coadjuvantes do tratamento médico-terapêutico. Os biomarcadores existem muito em função da pressão que existe no mercado para que se identifique no doente a causa de sua patologia. A farmacogenômica mostrou aquilo que já sabíamos, ou seja, as diferenças genéticas entre os doentes obrigam que os medicamentos sejam ajustados àquele doente e não àquela doença. Para isso os ensaios clínicos são essenciais, e caríssimos, pois evitam a introdução de uma droga perigosa no mercado. A indústria farmacêutica gosta de desenvolver os medicamentos sem trabalhar muito com a questão dos mecanismos moleculares, pois isso envolve ciência, que é cara e demorada. No entanto, cada vez mais, é isso que é predominante. Ainda mais pela crescente prevalência das doenças crônico-degenerativas.

O modelo utilizado pelas grandes indústrias farmacêuticas, a partir dos anos de 1990, diz respeito aos grandes projetos Omics, (Genomic, Proteomic, Metabolomic). Utilizando este processo, as indústrias farmacêuticas identificam o alvo putativo, quer dizer, a molécula-alvo. Ao identificá-lo é possível descobrir, por exemplo, que a desregulação de uma enzima poderia ser corrigida com uma droga (bala mágica) debelando os efeitos de uma determinada patologia.

O que a indústria farmacêutica fez nesses últimos anos foi criar, através da química combinatória, moléculas pequenas, portanto

baratas. Por um processo químico gera-se milhões de derivados de uma molécula gerada artificialmente – xenobióticos, portanto – uma das quais poderia, teoricamente, ser aquela bala mágica. Assim, se houvesse, para cada doença um alvo, teríamos um remédio para todos os alvos. Desses milhões de moléculas geradas artificialmente, selecionadas por um processo automatizado chamado *high throughput*, centenas delas podem ter uma certa especificidade para esse alvo. Por um processo de refinamento, chegaríamos, por exemplo, a cinco moléculas ativas e essas seriam drogas a serem testadas em humanos. Portanto, a droga seria uma molécula artificial, criada pelo homem para afetar um determinado alvo que ele escolheu como alvo de uma determinada doença. Esse é o modelo utilizado pela indústria farmacêutica nos últimos quinze anos e, com esse modelo, a indústria farmacêutica tem gastado dezenas de bilhões de dólares com um número decrescente de sucesso.

Será que nós deveríamos utilizar esse modelo, que tem se mostrado econômica e terapêuticamente pouco favorável e que tem sido desestimulado até mesmo nos países ricos? Se nós quiséssemos seguir esse modelo para a descoberta de novas drogas, nós teríamos que ter à nossa disposição 10 a 12 bilhões de dólares por ano, que é o que a indústria farmacêutica americana gasta.

Evidentemente, se esse modelo tivesse dando certo, nós deveríamos nos engajar nesse processo com pouca ou nenhuma chance de competir nesse mercado de descobertas de novas drogas.

O sistema Omics criou um número imenso de alvos possíveis para a explicação das doenças e, durante esse processo, verificou-se que esses alvos estavam todos interligados, porque uma doença nunca é monoespecífica e sim multifatorial.

A tentativa de interpretar uma doença ligando todos os alvos possíveis tem levado a um emaranhado tão complexo que não tem sido de grande utilidade ao desenvolvimento de novas drogas. Nós, no Brasil, não teríamos condições e nem capacidade de conseguir resultados, pois isso exige o desenvolvimento de uma parafernália de tecnologia e de pessoal, utilizada pelas grandes indústrias farmacêuticas, inviável para nossa realidade.

Levando em consideração que as toxinas foram moléculas selecionadas pela natureza, que têm alvos específicos e que poderiam sinalizar sua aplicação de maneira mais seletiva, nós encontramos aí uma possibilidade. O que as moléculas obtidas pelo processo descrito anteriormente pode ser muito específica (baixa dose) mas não tem muita seletividade; as toxinas têm a possibilidade, principalmente as toxinas animais, de serem moléculas com alta seletividade. O CAT/CEPID adotou as toxinas como ferramenta utilizando esse racional para descobrir novas drogas, biomarcadores e novos alvos terapêuticos.

Nesse cenário, a nossa chance, a nossa única chance eu diria, para um país em desenvolvimento, seria utilizar o conhecimento científico aplicado à fisiopatologia e ao mecanismo de ação de produtos naturais de estrutura quimicamente definidas. O conhecimento da fisiopatologia das doenças é indicativo de como é possível atuar no seu tratamento. É preciso ter confiança no mecanismo de ação de determinadas disfunções que acontecem no metabolismo, por exemplo, do organismo e que resultam em uma determinada patologia. A partir do conhecimento do mecanismo, se faz o desenvolvimento de moléculas e dos seus mecanismos de ação, para depois entrar no mercado. Esse é o caminho que está sendo proposto (crescente literatura nessa área), significa uma mudança de paradigma da indústria farmacêutica, adotando uma abordagem muito mais centrada na fisiopatologia das doenças e no conhecimento do mecanismo de ação das drogas.

O que o CAT/CEPID tem feito é uma adaptação desse modelo à toxinologia. E o que é a toxinologia senão a toxina que é injetada e produz uma doença? Por exemplo, a toxina animal produz uma doença que é criada por um único fator da toxina. Mas são centenas de fatores concorrendo, sinergisticamente atuando para produzir uma disfunção daquele organismo, alterando sua homeostase. Então, sabemos que a fisiopatologia do envenenamento é explicada por inúmeros fatores daquele veneno e que esses inúmeros fatores concorrem, cada um deles, para um efeito sinérgico patológico, desencadeando uma doença. Estudando cada um desses

fatores você pode gerar um conjunto de informações extremamente interessantes, descobrir novos alvos ou mesmo poder utilizá-lo como molécula líder para o desenvolvimento de uma droga. Nesse ponto dependemos apenas da cabeça do pesquisador, da perspicácia dele em perceber onde está a possibilidade de fazer uma invenção. É na análise dos diferentes componentes de um veneno e sabendo como esses componentes atuam num processo geral, que nós encontramos, muitas vezes, a aplicação dos venenos para a produção de medicamentos. Isso envolve uma série de fatores que são estudados hoje por grupos de pessoas e leva em consideração os subtipos de doenças, os mecanismos de ação e os alvos possíveis. Além disso, os venenos são importantes biomarcadores de doenças. São moléculas altamente seletivas, que sinalizam uma determinada patologia.

Esse é um exemplo brasileiro do uso desse processo de descoberta de drogas: o estudo da fisiopatologia e o que o estudo de venenos pode contribuir para o desenvolvimento da ciência biomédica.

As maiores contribuições brasileiras na área da biomedicina foram dadas pelo professor Rocha e Silva (Maurício da Rocha e Silva, 1910-1983) que, utilizando o veneno da jararaca, descobriu a bradicinina, fundamental no controle da pressão arterial. Utilizando essa mesma abordagem, Sérgio Ferreira descobriu moléculas que faziam a potenciação da bradicilina gerada pelo veneno. Vejam só, o veneno gerando uma patologia que é a desregulação da pressão arterial, provocando a liberação de bradicinina, agente vasodilatador, e depois contribuindo para que essa vasodilatação seja desastrosa para o organismo, através das moléculas que o Sérgio Ferreira identificou e que deram origem ao desenvolvimento do Captopril.

Se aprofundarmos o estudo do veneno da jararaca, por exemplo, veremos que ele atua provocando mudanças agudas e outras que são mais lentas. Para cada uma delas existem toxinas, não só uma, mas várias que afetam e desregulam a homeostasia do sistema cardiovascular. Se, para cada uma delas, isolarmos os fatores para estudo, muito provavelmente poderemos chegar a resultados aplicáveis.

Nas mudanças mais lentas, também existem outras toxinas que provocam alterações sutis no equilíbrio da homeostase, alteração na pressão arterial, no controle da coagulação e em uma porção de outros fatores importantes e que têm toxinas específicas, responsáveis por cada um deles. O resultado da homeostase da pressão pode ser regulado por fatores neurais, humorais e parácrinos. Refinando esse estudo, o CAT/CEPID tem mostrado que o veneno da jararaca possui toxinas capazes de interferir na regulação neural, com aplicações específicas para ela. É capaz de mexer também com a regulação humoral. Isso é bem conhecido no caso da bradicinina. Agora nós estamos investindo muito mais na regulação parácrina, especialmente voltada para a regulação produzida pelo óxido nítrico. O fato é que, se isolarmos essas toxinas específicas e estudarmos cada uma delas em particular, temos a chance de encontrar uma aplicação desse conhecimento.

Utilizando essa abordagem e a fisiopatologia, foi possível identificar, dentro do Instituto Butantan, linhas de pesquisa que caminhavam na direção de uma aplicação muito clara. Na maioria das vezes, resultante de muitos anos de trabalho de vários pesquisadores. Na prática, esse processo resultou em apoio para o desenvolvimento de várias patentes que surgiram na identificação desses possíveis fármacos. A abordagem do CAT/CEPID já tem, portanto, resultados práticos.

Com a criação do Laboratório de Pré-Formulação, foi possível usarmos aquela molécula natural a fim de realizar modificações dentro dela. Utilizando-a como molécula líder, testamos novamente as suas ações, após as modificações, sobre a produção de óxido nítrico. O melhor resultado foi conseguido com uma molécula que produziu uma liberação maciça de óxido nítrico. A complexidade do veneno é tão espetacularmente grande e interessante, que o CAT/CEPID está encontrando toxinas que são capazes de interferir com o aspecto da regulação gênica. Temos outras toxinas que são capazes de mexer com produção de liberação de cálcio intracelular, aumentando a formação do complexo entre a calmodulina e a NO sintase. Outras toxi-

nas são capazes de interferir com o receptor GPCR ainda não caracterizado (possivelmente órfão). Outras dessas toxinas são capazes de aumentar a produção de óxido nítrico, aumentando o fornecimento de arginina para a produção de óxido nítrico. Ou seja, se dissecarmos o veneno em suas ações específicas, encontraremos possibilidades de aplicações diferentes para cada uma delas.

Qual é o modelo CAT/CEPID então para o desenvolvimento de inovações? Focar em candidatos bioativos, que sejam terapêuticas inovativas, que atinjam novos *targets* e que sejam biomarcadores de interesse médico; identificação de moléculas líderes e derivadas com atividades biológicas e derivativas, com atividade biológica em modelos animais; que tenham novos mecanismos de ação e que permitam uma propriedade intelectual segura.

Mas o que o CAT/CEPID fez de errado nesse período, errado porque nós não tínhamos conhecimento, foi oferecermos a parceria com a indústria farmacêutica muito precocemente. Deveríamos ter uma evolução maior nas bancadas antes. O que nós estamos propondo agora é que, ao identificar, ou mesmo suspeitar que uma determinada toxina tenha uma possibilidade de gerar um novo medicamento, um novo fármaco, o pesquisador e/ou grupos de pesquisadores criem um pequeno negócio. A Fapesp estimula esse tipo de ação. Cria-se um Projeto PIPE em uma empresa e esse projeto é o responsável pelo desenvolvimento desta fase de pesquisa laboratorial, utilizando recursos públicos, não reembolsáveis e portanto sem aquele compromisso com a indústria farmacêutica que vai bloquear e criar grandes dificuldades no desenvolvimento da linha de pesquisa. Além disso, é possível utilizar recursos públicos que é o PIPE Fase II, por exemplo, para chegar até a Fase I, que é o emprego em recursos humanos. A partir dessa fase é interessante fazer a parceria com a iniciativa privada, pois o pesquisador já tem em suas mãos alguma coisa muito mais sólida para ser oferecida. Esse é o caminho tradicional da indústria farmacêutica americana. É um caminho completamente diferente, baseado no estudo da fisiopatologia dos processos. E o que acontece com essas patentes que nós geramos? Nossa primeira pa-

tente é genérica. Ela não vale muito. O valor dela é quase irrisório ao final do processo de desenvolvimento de uma droga. Por que? Porque ela vai gerar novas patentes e essas patentes é que vão ser importantes para gerar os recursos do desenvolvimento. E essas patentes vão ficar, todas elas, na mão da indústria farmacêutica. Então, o nosso pesquisador que foi o responsável pelo desenvolvimento dessa fase inicial, poderá não ter participação nas novas patentes. O pesquisador deveria estar agregando valor à propriedade intelectual inicial, antes da negociação com as empresas.

Nesse contexto, quais são as chances da ciência? Estou falando em ciência, pois estou considerando desenvolvimento de inovações baseado na ciência e não em inovação incremental. Quais são as chances de contribuir para o desenvolvimento de inovações farmacêuticas no Brasil? A proposta do CAT/CEPID, que estou procurando incentivar, considerando que vivemos num país tão despreparado para desenvolver com sucesso suas patentes farmacêuticas (obstáculos jurídicos não dão segurança aos investidores), é o apoio a pequenas empresas farmacêuticas biotecnológicas, com a co-titularidade do pesquisador inventor. Isto não significa espoliar o governo, ou espoliar os órgãos do governo. Nada disso! Porque o pesquisador inventor, tem toda a flexibilidade possível, inclusive legalmente, de fazer um contrato com sua instituição, de tal forma que ele divida com ela os benefícios gerados por esse processo.

Os fundamentos dessa proposta são os seguintes:

- 1) Não há impedimento legal. As leis brasileiras oferecem essa flexibilidade. A Lei de 1996, de propriedade intelectual, e a Lei de Inovação de 2005 permitem que a instituição transfira para o pesquisador inventor toda ou parte da sua titularidade. A lei de inovação também reitera esse mesmo aspecto.
- 2) As inovações interessam mais ao país que às suas instituições. Isso é muito importante lembrar. Interessa mais ao país utilizar e alavancar o desenvolvimento através das inovações. Isso o Japão entendeu logo depois da Primeira Guerra Mundial. Percebeu que não adiantava as instituições ficarem

brigando pela titularidade das patentes, criando dificuldades para a negociação; interessava mais ao país do que a instituição. Além disso, é importante ressaltar que, como a instituição é dona da primeira patente e a primeira patente não vai valer nada, as instituições recebem muito pouco. É assim em todo mundo. Um estudo feito pela Organização Mundial da Saúde mostra exatamente isso, as instituições aguardam a finalização do desenvolvimento, licenciando precocemente a descoberta.

Outro aspecto da questão é que a co-titularidade do Governo inibe os investimentos privados. Nós estamos vendo isso hoje. Nenhuma empresa no mundo gosta de negociar com o Governo, ainda mais aqui no Instituto Butantan, que é um órgão ligado diretamente ao Governo do Estado. O Governo teria que vir aqui discutir sobre licenciamento e outros assuntos a ele relativos, o que não vai acontecer. E, além disso, pela Constituição Estadual, não basta o Governador autorizar, é preciso também a autorização da Assembléia Legislativa. O Artigo 272 da Constituição do Estado de São Paulo diz que há necessidade da Assembléia Legislativa fazer isso. Sendo assim, com todos estes empecilhos, inovação é apenas uma palavra bonita, mas sem nenhum sentido no Brasil.

- 3) A parceria com a iniciativa privada garante o retorno dos investimentos públicos. Quer dizer, é a iniciativa privada que tem o perfil do investidor de risco, não o governo. O Governo não pode fazer investimento de risco. E é responsabilidade da iniciativa privada fazer com que haja retorno dos investimentos públicos no desenvolvimento da ciência.
- 4) A participação do pesquisador é essencial e a indústria farmacêutica, especialmente a indústria farmacêutica nacional, não tem cientistas interlocutores dentro das empresas. No entanto, quem vai desenvolver a inovação é o pesquisador e sua equipe. Nossa experiência com o Coinfar (Consórcio de Indústrias Farmacêuticas) tem mostrado que é o pesqui-

sador, realmente, quem vai decidir como o processo deve ser feito. Pode-se contratar empresas fora, mas no final das contas, quem está lidando com o desenvolvimento é o pesquisador, é sua equipe.

- 5) Se o pesquisador tivesse a co-titularidade e sua própria empresa, apta a negociar com o Governo e com as empresas, estimularíamos o empreendedorismo. Isso é muito importante, isso tem sido fundamental em todos os países desenvolvidos, nos Estados Unidos principalmente. É assim que absorvem pesquisadores e técnicos, complementam a cadeia produtiva. Porque os pesquisadores têm a percepção daquilo que é necessário para complementar a cadeia produtiva. Isso aumenta muito as chances de sucesso. Previne desperdício e insucesso.
- 6) Outro ponto importante, é o risco do aviltamento da pesquisa científica e do pesquisador. Os cientistas brasileiros vendem muito barato o que conhecem. Todo o desenvolvimento da nossa pesquisa, todo o conhecimento que nós criamos, todos os alunos que nós treinamos. Todo o investimento intelectual que é feito pelo cientista, é vendido barato. Ele está aviltando a pesquisa científica e se aviltando conseqüentemente. Por que? Porque o pesquisador científico, especialmente no Butantan, ganha de 5 a 12 vezes menos do que um pesquisador nos Estados Unidos. Além disso, aumenta a probabilidade de retorno financeiro ao inventor. Quer dizer, se o pesquisador não é parte da titularidade da primeira patente, vai perder toda a chance de ter um retorno financeiro. E ele merece, mais do que ninguém ter essa possibilidade.

Eu quis fazer esta exposição, sobre este assunto, para debater depois com vocês. Obrigado.