Produção redirecionada

Novo perfil epidemiológico da população brasileira mobiliza Fiocruz a reorientar seu portfólio para a assistência farmacêutica

Alexandre Matos

Criado em 1976 com a missão de produzir medicamentos para atender às necessidades da população brasileira, o Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos/Fiocruz) chega aos 40 anos com o olhar no futuro. Devido à mudança do perfil epidemiológico da população brasileira, a unidade redirecionou sua estratégia de produção. Farmanguinhos vem absorvendo conhecimento técnico-científico para produzir medicamentos de alta complexidade tecnológica e maior valor agregado, estratégia viabilizada por meio de Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDP).

Desta forma, a unidade da Fiocruz responsável pela produção de medicamentos continua exercendo seu papel estratégico para o país no que concerne à assistência farmacêutica no âmbito da saúde pública: além de corresponder às demandas voltadas para doenças negligenciadas, em breve Farmanguinhos vai fabricar os produtos dessas parcerias e, com isso, ajudar o Brasil a superar a dependência internacional em parte deste nicho. Para receber os novos produtos, serão feitas obras de adequação da área fabril do Complexo Tecnológico de Medicamentos (CTM), planta industrial com 40 mil metros quadrados localizada em Jacarepaguá, na Zona Oeste do Rio de Janeiro.

Segundo a vice-diretora de Operações e Produção, Elda Falqueto, a previsão é de que as obras sejam concluídas num período de nove meses. "Num primeiro momento serão fabricados três medicamentos: Tacrolimo, Atazanavir e Pramipexol", frisa. Ela explica que o transtorno causado pelas obras valerá a pena, principalmente pelo legado que ficará. "Para receber os demais produtos das PDP, por exemplo, não será necessário fazer novas adequações nas fábricas", observa.

Se os transtornos são inevitáveis, Elda ressalta, entretanto, que um grande benefício para a instituição é a aquisição dos novos equipamentos. Para produzir o Pramipexol, por exemplo, Farmanguinhos disporá de uma área nova com o sistema totalmente fechado. "Isto significa que, após a adição da matéria-prima, não haverá mais manipulação dos insumos pelos técnicos. Esse sistema visa não somente proteger o processo produtivo como também o operador e o ambiente, uma vez que não haverá particulado (partículas em suspensão no ar) nas salas", explica a farmacêutica. Ela diz que esse processo reduz o tempo de produção, já que elimina algumas etapas.

Primeiros frutos

O Pramipexol é um anti-parkisoniano considerado uma das principais terapias contra a doença de Parkinson, enfermidade degenerativa do Sistema Nervoso Central. Atualmente, é o único dessa classe disponível no Brasil. O Atazanavir é o antirretroviral mais utilizado no tratamento de pessoas que vivem com HIV/Aids no país. De acordo com o Ministério da Saúde, atualmente 47,6 mil pessoas fazem uso do medicamento. O Tacrolimo é um imunossupressor, medicamento usado para evitar a rejeição de rins transplantados.

Além desses três medicamentos iniciais, futuramente Farmanguinhos produzirá outros nove também provenientes de PDP. A lista é composta pelos antirretrovirais Duplivir (Lamivudina+Tenofovir), Triplivir (Lamivudina+Tenofovir+Efavirenz); pelo tuberculostático 4 em 1 (Rifampicina + Isoniazida + Etambutol + Pirazinamida); por Budesonida+Formoterol (antiasmático); Cabergolina (agonista dopaminérgico); pelos oncológicos Mesilato de Imatinibe e Docetaxel. Também constam da lista o Sevelâmer (para controle de fósforo no sangue do paciente com doença renal crônica em diálise); o imunossupressor Sirolimo; e a Insulina Humana Recombinante (hormônio para controle da diabetes).

Legado tecnológico

O gerente de Projetos Industriais, Alexandre Moore, informa que as PDP só trouxeram benefícios para Farmanguinhos. "Adquirimos uma encapsuladora que trabalha com baixa dosagem (da substância ativa). No caso do Tacrolimo, por exemplo, é preciso um equipamento de alta confiabilidade devido à quantidade que deve ser minuciosamente calculada", ressalta.

Esse mesmo equipamento possibilitará ao Instituto a incorporação de outra tecnologia: o encapsulamento em *pellets*. "São microesferas com o princípio ativo transportados numa cápsula. Essas microesferas liberam o fármaco no organismo de forma controlada. Isso é importante porque o medicamento poderá ter uma ação mais eficaz", explica Elda Falqueto. "Fizemos um acordo com o laboratório francês Servier, que nos transferirá a tecnologia de produção em *pellets*. A partir do momento que dominarmos esse conhecimento, poderemos inovar com o uso dele em outros medicamen-

tos", salienta a vice-diretora. A previsão é de que, em breve, técnicos do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (LTF) e da Produção comecem a capacitação junto à Servier. A aquisição de outros equipamentos modernos, segundo Elda, abrirá a possibilidade de novos estudos do LTF sobre outros medicamentos. De acordo com ela, a renovação do parque fabril de Farmanguinhos se iniciou com a renovação das utilidades necessárias ao incremento de produção, como ar-condicionado, água, ar-comprimido, dentre outros. "Estamos focados na inspeção da Organização Mundial da Saúde (OMS) às instalações da unidade com vistas à pré-qualificação do ASMQ, período em que a produção terá que estar em operação, fabricando este medicamento", enfatiza.

Inovador, o ASMQ reúne dois princípios ativos em um único comprimido: artesunato (AS) + mefloquina (MQ). Desenvolvido em parceria com a Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi, na sigla em inglês), este antimalárico é capaz de curar pacientes com malária em até três dias. "Após inspeção, contamos com o fechamento da licitação da obra para iniciarmos as atividades de reforma e adequação da fábrica para as Parcerias de Desenvolvimento Produtivo", assinala Elda.

Desenvolvimento tecnológico

Paralelamente à produção de medicamentos, a área de Desenvolvimento Tecnológico vem se preparando para absorver tecnologias. "Os governos sempre criaram políticas industriais. Nas décadas de 50 e 60 foram o petróleo, os automóveis e outros segmentos. No início do ano 2000 tivemos a licença de patentes para a área de antirretrovirais e a política de produtos genéricos. Portanto, essa absorção da tecnologia que estamos vivendo atualmente não é importante somente para Farmanguinhos, mas também para o Brasil", observa a coordenadora de Desenvolvimento Tecnológico, Kátia Menezes.

Neste sentido, além da produção dos medicamentos por Farmanguinhos, os acordos compreendem também a nacionalização da tecnologia do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) a ser fabricado por uma farmoquímica nacional. Além de suprir o Sistema Único de Saúde (SUS) com produtos estratégicos, Farmanguinhos ajuda a fortalecer a indústria farmoquímica brasileira.

"Não havia para a área da saúde uma política industrial com a preocupação de produzir também os IFA. Para se ter uma ideia da importância da estratégia, se o Brasil ficasse isolado do resto do mundo (antes das PDP), não teríamos praticamente nenhum medicamento com produção inteiramente nacional (incluindo os princípios ativos)", assinala Kátia.

Ela explica que as parcerias são a forma mais rápida. "A pesquisa é importante, dá saltos inovadores, mas demora pelo menos 20 anos para conseguir chegar a um medicamento, isso considerando a partir do momento em que se identifica uma substância ativa. Significa que é um tempo muito longo e a um custo muito alto. A forma mais rápida e menos onerosa é por meio de parceria. É o processo que temos", avalia. Segundo Kátia, uma tecnologia de determinado produto pode ser aplicada em outros medicamentos. "Essa é uma das possibilidades. Conseguimos ganhar tempo a partir desse conhecimento e temos uma grande oportunidade de formação de mão-de-obra qualificada", pontua.

Ela lembra que, por se tratar de uma política industrial, as PDP acabam estimulando a abertura de mercados, impulsionando o crescimento de outras indústrias de serviços. "A única falha nesse processo, infelizmente, foi não ter observado melhor a questão que envolve impostos sobre importação. A maior parte dos equipamentos é importada. A política deveria ter diminuído ou isentado as tributações para produtos inerentes às PDP", critica. "Por outro lado, uma ótima iniciativa diz respeito aos registros de medicamentos, já que a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) está dando prioridade aos produtos das PDP", salienta.

Outros produtos

Ao longo dos últimos 40 anos, Farmanguinhos já fabricou mais de 20 bilhões de unidades farmacêuticas de medicamentos para tratar as mais diversas patologias, principalmente as chamadas doenças negligenciadas. Elas são assim denominadas por se tratarem de enfermidades desprezadas pelas indústrias farmacêuticas em função do baixo custo dessa categoria de medicamentos.

As principais doenças negligenciadas são malária, doença de Chagas, doença do sono (tripanossomíase humana africana, THA), leishmaniose visceral, filariose linfática, dengue e esquistossomose. Além dessas patologias, Farmanguinhos produz medicamentos para os programas de atenção básica. Com uma planta fabril versátil, em 2016 produziu antivirais, antirretrovirais, anti-hipertensivos, antimaláricos, antibióticos, antipsicóticos e vitaminas, estas destinadas ao programa de suplementação coordenado pelo Ministério da Saúde.

Ao todo, o portfólio engloba 35 medicamentos. São antianêmicos, penicilínicos, antimaláricos, antilipêmicos, anti-hipertensivos, ansiolíticos simples, antiparasitários, antiparksoniano, antirretrovirais, tuberculostáticos, anticonvulsivantes, antidiabéticos, neurolépticos, antineoplásicos, antivirósticos, anti-helmínticos do trato gastrointestinal, suplementos minerais, antianêmicos e imunossupressor. A unidade está também apta a fabricar produtos para uso em ginecologia e obstetrícia e outros medicamentos não enquadrados em classes terapêuticas específicas, mas que podem ser usados no tratamento de várias enfermidades.

Para receber os novos produtos, serão feitas obras de adequação da área fabril do Complexo Tecnológico de Medicamentos (Foto Edson Silva)

Além do Pramipexol, do Tacrolimo e do Atazanavir, futuramente Farmanguinhos produzirá outros nove medicamentos também provenientes de PDP (Foto Edson Silva)

FIOCRUZ:

A SERVIÇO DO CIDADÃO NAS REDES SOCIAIS

Acesse e participe!

/oficialfiocruz

@fiocruz

/fundacao oswaldocruz

@oficialfiocruz

Soma pela farmoquímica

Fiocruz e UFRJ reúnem esforços para diminuir dependência do Brasil na produção da alma dos medicamentos, o Insumo Farmacêutico Ativo (IFA)

Alexandre Matos

O Brasil é o principal mercado farmacêutico da América Latina e o sexto do mundo. Apesar da posição de destaque, o país importa quase todo o Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) usado na fabricação de medicamentos. Trata-se do principal ingrediente do medicamento, responsável pela ação terapêutica do produto. Com o objetivo de reduzir a dependência do Brasil nesta área, o Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos/Fiocruz) construirá o Centro de Referência Nacional em Farmoquímica, voltado para pesquisa e desenvolvimento de princípios ativos. A estrutura será erguida em um terreno de 7 mil m² cedido pela parceira na iniciativa, a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), em espaço situado no Parque Tecnológico da instituição acadêmica, na Zona Norte do Rio de Janeiro.

De acordo com especialistas, a fabricação de IFA pela indústria farmoquímica é tão estratégica para uma nação quanto a produção farmacêutica. Isto porque o domínio da tecnologia para a fabricação de fármacos

permitiria ao país não depender mais de matéria-prima importada. No caso do Brasil, diminuiria custos com a aquisição dos insumos e, com isso, garantiria a ampliação do acesso da população a medicamentos essenciais, por meio do SUS.

O ex-vice-presidente de Produção e Inovação em Saúde da Fiocruz, Jorge Bermudez, liderou a equipe que desenvolveu o estudo *Avaliação do setor produtivo farmoquímico nacional: capacitação tecnológica e produtiva*, que mapeou a indústria farmoquímica nacional em duas ocasiões: 2004-2007 e 2011-2013. Para se ter uma ideia da dimensão do desafio, os autores constataram que o Brasil, à época, tinha apenas 36 indústrias farmoquímicas, sendo que nenhuma produzia o IFA para antibióticos, cenário este que persiste.

"Caso haja qualquer intercorrência internacional que impeça os princípios ativos destes medicamentos chegarem ao Brasil, o país correrá o risco de ficar sem antibióticos", alertou o diretor de Farmanguinhos, Hayne Felipe. Segundo ele, dentro da cadeia produtiva, a fabricação de IFA é a etapa mais importante.

"Apesar de atualmente termos uma indústria farmacêutica bem desenvolvida no país, somos extremamente dependentes de importação de princípios ativos. Vivemos, hoje, com a falta de antibióticos no Brasil, principalmente da benzilpenicilina. Se os fabricantes optarem por não produzirem mais, ou aumentarem muito o preço, isso cria barreiras muito sérias", observou. "O sistema de saúde está com dificuldades para enfrentar a sífilis congênita, exatamente por não termos mais a produção do antibiótico. Por isso, é muito importante trabalharmos na construção desse projeto", concluiu o diretor.

Especialistas afirmam que o cenário é adverso, principalmente porque a saúde pública brasileira vem sendo estrangulada há, pelo menos, 20 anos. Ainda na década de 1990, por exemplo, a política industrial equivocada enfraqueceu o setor farmoquímico nacional e levou o Brasil à dependência de matéria-prima importada. Neste sentido, Hayne salientou a importância de se ter como objetivo o desenvolvimento de inovações radicais e incrementais. E contribuir na formação de recursos humanos. "Para isso, nada melhor do que um parque tecnológico num *campus* universitário para nos ajudar nesse projeto", avaliou.

O diretor explicou ainda que o Centro será um polo inicial de desenvolvimento e de formação de recursos humanos para que a indústria farmoquímica brasileira retome seu caminho, principalmente com a experiência das Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDP). "Nossa expectativa é de que, com o esforço de construção do Centro, continuemos ajudando a implantação de uma política industrial brasileira, principalmente na área farmoquímica", assinalou.

O diretor de Farmanguinhos, Hayne Felipe, o reitor da UFRJ, Roberto Leher, e o então presidente da Fiocruz, Paulo Gadelha, no lançamento do projeto (Foto Peter Ilicciev)

Estrutura e atuação

A concepção do Centro de Referência Nacional em Farmoquímica prevê uma estrutura de pesquisa e desenvolvimento de moléculas farmacêuticas ativas. Após o desenvolvimento das substâncias em escala-piloto, os resultados ficarão à disposição para transferência de tecnologia para as indústrias farmoquímicas. Caso haja interesse, estes laboratórios produzirão o IFA em escala industrial.

A grande novidade do projeto é a construção de uma planta-piloto acoplada aos laboratórios de pesquisa, área necessária ao aumento de escala do produto. As próximas etapas serão a elaboração do projeto executivo, em 2017. Isto pronto, a construção do edifício deve começar em 2018. Por fim, ele será equipado com a estrutura tecnológica necessária. A previsão é de que em 2019 comecem as atividades do Centro, reafirmando o compromisso da unidade com o SUS.

Assim como Hayne Felipe, o então presidente da Fiocruz, Paulo Gadelha, reforçou, no lançamento do projeto, a importância da participação decisiva da instituição nas políticas de saúde pública. "O SUS será um ideário sem base se nós não tivermos a capacidade de pesquisa de inovação de base produtiva nacional", observou. Segundo Gadelha, a partir dos últimos 15 anos a saúde assumiu um papel significativo no processo de estímulo à inovação e à base produtiva nacional. "Quando pegamos um elemento desse processo, que é a parte de síntese química, fundamental para se obter o conhecimento, para que detenhamos a tecnologia e, num momento de crise, o setor público possa entrar para fazer a produção direta", explicou.

Investir em conhecimento

Ex-secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, o pesquisador da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (Ensp/Fiocruz) Carlos Gadelha afirmou que a indústria farmoquímica é uma questão emblemática no Brasil. "Não pode um país com mais de 200 milhões de pessoas depender da oferta internacional de fármacos", criticou. Especialista em política industrial especificamente para a saúde pública, Gadelha acreditou que a parceria entre Fundação e a UFRJ vem em ótima hora. "Porque poderá avançar em várias áreas, agregando conhecimento técnico-científico, e reafirmando a política industrial brasileira. A Fiocruz tem que entrar no núcleo do conhecimento estratégico de ciência e tecnologia. Sem esse conhecimento, o SUS não é viável", enfatizou.

Segundo o pesquisador, o Brasil gasta hoje cerca de U$ 8 bilhões com produtos para a saúde. Desses, 75% somente com fármacos e medicamentos. "Investir no Complexo Econômico e Industrial da Saúde (Ceis) é crucial para fortalecer a área de produção e inovação em saúde, sem a qual o Sistema Único de Saúde fica vulnerável. Essa, portanto, é mais uma estratégia que visa dar sustentabilidade ao SUS. Se não buscar a inovação, ou seja, não tiver conhecimento, não conseguirá oferecer acesso da população aos serviços de saúde, o que, aliás, é um direito garantido pela constituição", apontou.

Esforços e desafios

Neste cenário desafiador, o reitor da UFRJ, Roberto Leher, ressaltou a importância da iniciativa conjunta. "Concretiza um desejo das duas instituições em somar esforços em defesa da construção de bases tecnológicas e científicas para que o país possa ter maior infraestrutura e autonomia na produção de fármacos de diversos tipos".

Leher avaliou que a ideia é expandir essa relação para uma cooperação acadêmica, como uma pós-graduação em pesquisa. "Compartilhamento de espaços de pesquisa de modo que as duas instituições possam alterar o tamanho da base científica e desenvolvimento em defesa dos interesses maiores da sociedade brasileira, particularmente em pesquisa e desenvolvimento na área da biotecnologia e da química de fármacos. Queremos desenvolver a produção de biofármacos, que também é algo que entendemos ser muito estratégico para o Sistema Único de Saúde", concluiu o reitor.

De acordo com o trabalho realizado pela equipe liderada por Bermudez, as principais classes terapêuticas de IFA produzidos no Brasil atualmente são analgésicos, anestésicos, ansiolíticos/relaxantes musculares, antidepressivos/antimaníacos, antivirais, antibacterianos e anti-helmínticos. O relatório sugere que é preciso expandir a produção de IFA de oncológicos, bem como ampliar a fabricação de fármacos para Sistema Nervoso Central (SNC), sistema cardiovascular e para doenças negligenciadas.

Segundo os autores, os dados poderão ser utilizados para subsidiar o Estado na implementação de políticas industriais que visem ao fortalecimento deste setor estratégico para a saúde pública. Algumas das iniciativas são a criação de Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDP), das quais Farmanguinhos vem participando ativamente, e a própria construção do Centro de Referência Nacional em Farmoquímica.

Primeiros cristais

A fabricação nacional do hormônio por Farmanguinhos permitirá uma redução de custo do produto

Alexandre Matos

O Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos/Fiocruz) concluiu, recentemente, a produção dos primeiros cristais de Insulina Humana Recombinante desenvolvidos pela equipe do Laboratório de Bioprodutos, vinculado à Divisão de Biotecnologia. Com isso, a unidade passa a ter capacidade de reproduzir todas as etapas do processo de produção desse importante medicamento para pacientes diabéticos. A fabricação do hormônio por pesquisadores da Fiocruz é fruto de uma parceria para absorção da tecnologia entre o Instituto e a empresa Indar, da Ucrânia.

Desde 2006, Farmanguinhos vem negociando com a empresa daquele país do Leste Europeu. Em 2013, foi formalizada a Parceria para Desenvolvimento de Produto (PDP) entre as duas instituições. Durante esses anos de parceria, as etapas (quatro) foram realizadas separadamente. O chefe do Laboratório de Bioprodutos, Fabius Leineweber, explica que, até chegar aos cristais, foram feitos vários processos, desde a entrega das cepas da bactéria *Escherichia coli,* até a fermentação e a purificação do produto. "Nesta escala de laboratório foi usada uma fermentação de três litros. Nosso próximo passo será realizar todas as etapas de produção em sequência, processo que ainda não foi feito. Em seguida, pretendemos aumentar a escala para 30 litros de fermentação", frisa.

O pesquisador estima que a quinta fase, a reprodução completa de tudo o que foi aprendido, ou seja, de toda a sequência, deverá ser executada no primeiro semestre deste ano. Neste ínterim, o Laboratório de Bioprodutos vem prestando serviços para outras unidades da Fiocruz. Apesar de não ser uma plataforma de serviços, Leineweber ressalta que é uma forma de colaborar, por meio da expertise de Bioprodutos, com as demais unidades da Fundação.

Segundo a chefe da Divisão de Biotecnologia, Bárbara Ferreira, no Brasil são utilizados cerca de 17 milhões de frascos de insulina por ano, todos importados. "O objetivo é internalizar a tecnologia de produção deste medicamento, a fim de garantir o abastecimento do Sistema Único de Saúde, bem como gerar economia e autonomia ao país", ressalta Bárbara. Ela informa que a previsão é de que em cinco anos a instituição inicie a produção em escala industrial.

A produção nacional de insulina humana foi interrompida em 2001. Desde então, o Brasil depende de importações. Atualmente, o país tem aproximadamente 14 milhões de pessoas com diabetes. Mais de 1 milhão de pacientes adquirem insulina por meio da rede pública de saúde. Neste sentido, além da assistência à população diabética, Bárbara destaca que a nacionalização da tecnologia deste importante hormônio por Farmanguinhos possibilitará autonomia ao Brasil na produção e distribuição do medicamento.

Biotecnologia

A Divisão de Biotecnologia é constituída por uma equipe multidisciplinar que vem trabalhando intensamente no processo de absorção de tecnologia da Insulina Humana Recombinante. O Laboratório de Bioprodutos está diretamente ligado à Divisão de Biotecnologia, que, por sua vez, está vinculada à Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico de Farmanguinhos (CDT).

A fabricação da Insulina Humana Recombinante pela Fiocruz é fruto de uma parceria para absorção da tecnologia com a empresa Indar, da Ucrânia (Foto Edson Silva)

Tá faltando saúde na sua biblioteca?

Conheça o catálogo da Editora Fiocruz e descubra como ampliar as possibilidades de leitura sobre o tema saúde.

Editora Fiocruz, mais de 350 títulos publicados desde 1993 em quatro eixos temáticos: saúde pública; ciências biológicas e biomédicas em saúde; ciências clínicas; ciências sociais e humanas em saúde.

Informações: www.fiocruz.br/editora | Tel: (21) 3882-9007 | E-mail: comercialeditora@fiocruz.br

Capa de revista

Laboratório cria moléculas híbridas contra a malária. Estudos, publicados na *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, podem representar um novo horizonte para a indústria farmacêutica

Alexandre Matos

O Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos/Fiocruz) tem buscado novas soluções terapêuticas para combater antigos inimigos da saúde pública. O grupo de Síntese de Fármacos da unidade, coordenado pela farmacêutica Núbia Boechat, trabalha no desenvolvimento de novas moléculas híbridas, isto é, contendo mais de um princípio ativo em sua estrutura. Um dos estudos demonstrou efeitos promissores contra a malária e, recentemente, os resultados foram publicados na *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. Devido à sua importância, o trabalho ganhou a capa do periódico científico.

Segundo Núbia, a Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza o uso de mais de um fármaco para tratar doenças infectocontagiosas. Porém, tal como ocorre no tratamento de Aids, a administração de coquetéis dificulta a adesão do paciente à terapia, já que é preciso tomar muitos comprimidos. "Por isto é que se tem investido nas formulações denominadas de Dose Fixa Combinada (DFC). Isso diminui a possibilidade de resistência do parasito aos componentes, uma vez que o medicamento em DFC age em diferentes mecanismos de ação", explica a pesquisadora.

Apesar de ser considerado um avanço, o desenvolvimento de medicamentos em DFC é complexo. "É preciso usar dois fármacos numa única formulação, observando-se sempre a

interação medicamentosa, bem como a biodisponibilidade dos componentes ao mesmo tempo. Em função disso, é também uma tecnologia farmacêutica mais complicada", ressalta.

Como alternativa a essas formulações, Núbia argumenta que o desenvolvimento de moléculas híbridas, que vêm sendo criadas pela equipe de Síntese de Fármacos, é uma evolução tecnológica na indústria farmacêutica. "Em vez de pôr dois fármacos distintos em um único comprimido, as moléculas já são criadas com os dois princípios ativos, que atuarão em mecanismos de ação diferentes, ou seja, atacarão dois alvos no organismo", explica.

Em outro trabalho, após uma revisão da literatura científica, o grupo da Síntese constatou que a atorvastatina, uma das mais utilizadas estatinas para controlar o colesterol, tem também a função anti-inflamatória. A pesquisadora revela que a atorvastatina vem sendo testada como adjuvante no tratamento da malária cerebral, a forma mais severa da doença, associada a outros medicamentos antimaláricos.

"A partir da descoberta criamos moléculas híbridas com atorvastatina e alguns antimaláricos. O resultado foi fantástico. Publicamos, então, um artigo no primeiro semestre deste ano, na versão *Letters*, para garantirmos a descoberta. Agora, estamos nos aprofundando nos estudos das moléculas para alcançarmos mais resultados", destaca.

Desde 2008 a área vem desenvolvendo moléculas híbridas especificamente para o tratamento de malária. Atualmente, os pesquisadores da Síntese trabalham com quatro fármacos para malária (artesunato, cloroquina, mefloquina e primaquina), com os quais são feitas modificações em suas estruturas.

Outro trabalho também publicado na *Bioorganic* é *Síntese de novos derivados quinolínicos com potencial atividade contra Plasmodium falciparum*. Neste caso, os pesquisadores de Farmanguinhos criaram moléculas híbridas com os princípios ativos sulfadoxina e cloroquina. "Os resultados têm sido satisfatórios, apresentando menos efeitos adversos", ressalta Núbia, que coordena o grupo de pesquisa. As informações foram inseridas na *Malaria Nexus*, uma plataforma de conhecimento *online*, que capta e disponibiliza a especialistas todos os melhores trabalhos do mundo sobre esta doença negligenciada.

Núbia informa que o estudo mais avançado contra a malária é o Mefas, sigla para o sal híbrido contendo artesunato (AS) e mefloquina (MQ). "A partir do desenvolvimento do ASMQ (medicamento em dose fixa combinada), fizemos uma molécula híbrida com os dois fármacos, que chamamos de Mefas. Atualmente o projeto está na fase de biodisponibilidade, na qual é avaliada a sua farmacocinética. Dependendo do resultado, queremos fazer os ensaios clínicos, eliminando as etapas anteriores, uma vez que ele é feito a partir de duas moléculas que já têm a toxicologia conhecida", argumenta Núbia. Segundo ela, o sal híbrido tem produzido menos efeitos adversos do que o medicamento em DFC.

O grupo de Síntese de Fármacos, coordenado pela farmacêutica Núbia Boechat (à direita), trabalha no desenvolvimento de novas moléculas híbridas, que contenham mais de um princípio ativo em sua estrutura (Foto Peter Ilicciev)

Foto: Gutemberg Brito/IOC

Ataque à febre amarela

Diante do surto da doença em países africanos, OMS acionou a Fiocruz e outros laboratórios para fornecer vacinas. Mais de 13 milhões de pessoas já foram imunizadas

Rodrigo Costa Pereira

Em dezembro de 2015 teve início uma epidemia de febre amarela nos arredores de Luanda, capital e maior cidade de Angola. Rapidamente se estendeu para as 18 províncias do país, que só naquele mês registrou 360 mortes em função da doença. Diante desse quadro, e vendo o surto se alastrar para países vizinhos como República Democrática do Congo (RDC) – que registrou quase 100 mortes – e Uganda, a Organização Mundial da Saúde (OMS) iniciou em fevereiro de 2016 uma grande mobilização contra a epidemia. Contando com a ajuda emergencial de laboratórios produtores da vacina febre amarela, começou uma campanha de imunização nos países africanos. O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/Fiocruz) foi um dos laboratórios acionados.

No início de maio, representantes da OMS e da Path, ONG que atua globalmente na área da saúde, visitaram o Instituto para discutir melhorias nos processos de fabricação da vacina e para estudar a possibilidade de fornecer mais doses. "Eles consultaram os países produtores e pediram o maior número possível de doses", informa a gerente do Departamento de Relações com o Mercado, Denise Lobo.

Esse quantitativo ajudou a imunizar, segundo a OMS, mais de 13 milhões de angolanos. "A redução dos casos é devido à vacinação e a todos os esforços que têm sido feitos para a resposta à epidemia, de buscar que os casos sejam reduzidos. Conseguimos vacinar pelo menos 13,3 milhões de pessoas. O país tem a intenção de vacinar toda a população a partir dos seis meses de idade. No total, serão 25 milhões de pessoas", ressalta o representante da OMS em Angola, Hernando Agudelo Agudelo.

Para cumprir essa meta, a OMS continua contando com Bio-Manguinhos e os outros laboratórios. Nos últimos meses, o Instituto tem contado – e muito – com as equipes envolvidas na produção da vacina. Essas áreas têm mostrado um nível de comprometimento bastante elevado e fazendo das competências que vêm sendo trabalhadas na unidade bases para a superação.

No Laboratório de Febre Amarela (Lafam), onde é produzido o ingrediente farmacêutico ativo (IFA), principal componente da formulação da vacina, o ritmo de trabalho aumentou e um esforço extra tem sido necessário por parte dos seus 39 colaboradores. "Precisamos descongelar o vírus para entregar à Divisão de Formulação (Difor) e com o aumento da demanda lá, há um reflexo natural para nós. Estamos fazendo um esforço a mais realmente", afirma Caroline Moura Ramirez,

gerente do Lafam. Por outro lado, ela conta que essa situação emergencial foi uma oportunidade. As pessoas estão tendo a real dimensão do seu trabalho para a saúde pública. "Foi uma questão motivacional também. Mostrei para as equipes a importância do nosso trabalho e o comprometimento necessário para cumprir a missão tem sido mostrado", disse.

Trabalhar com planejamento também foi importante para o Lafam, que mantém um estoque estratégico de IFA. No entanto, a produção neste período tem escoado muito rápido, o que exige manter o estoque alto e "de preferência, trabalhando para aumentá-lo", segundo Caroline.

A Difor também se preparou após ser informada pela Diretoria da emergência na África. "Quando os alertas foram dados pela OMS houve uma reunião de alinhamento para saber como faríamos para atender à necessidade. A direção pediu às áreas responsáveis para avaliar o impacto nas nossas atividades. Organizamos um planejamento de insumos e temos feito tudo o que está a nosso alcance", afirma a chefe da Divisão, Daniele Alves de Oliveira.

Para ela, foi importante conscientizar as equipes de que o foco é o atendimento à emergência do surto e, se necessário, com pessoas na produção – em sistema de escala – de segunda-feira a domingo. "Estamos trabalhando na capacidade máxima das nossas instalações. O que entra na produção tem que sair o mais rápido possível para atender às entregas necessárias". Isso inclui a parte de documentação e controle da qualidade, que têm exigido tanto ou mais que a produção. "A documentação muitas vezes demora mais que o processo produtivo em si. O Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS/Fiocruz) tem dado celeridade para agilizar as liberações e precisamos estar alinhados para não haver atrasos", explica Daniele.

Na área que testa a potência da vacina febre amarela o ritmo também anda acelerado. Os funcionários da Seção de Potência (Sepot), parte do Laboratório de Controle Microbiológico, apesar de trabalharem também com as vacinas tríplice viral, poliomielite e rotavírus, têm como prioridade no momento a de febre amarela. "A entrega desses lotes é essencial. Todos estão muito comprometidos, sabem a importância do nosso trabalho, que é garantir, à pessoa que recebe a vacina, a imunização. Há uma preocupação em dar o melhor sempre", diz a chefe da Sepot, Carina de Lima dos Santos, que trabalha em estreita relação com a equipe da Seção de Controle de Banco de Células (SBCEL), que produz as células com as quais eles trabalham, e cuja demanda também aumentou no período.

Outros setores também estão envolvidos e são parte fundamental para reverter o quadro epidemiológico na África. O compromisso de cada colaborador com a produção e entrega das vacinas resulta na preservação da vida de milhares de seres humanos.

O compromisso de Bio-Manguinhos com a produção e entrega das vacinas resulta na preservação da vida de milhares de seres humanos (Foto Bernardo Portella)