

Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos no Combate a Doenças Negligenciadas: uma Alternativa Viável?

Medicinal Plants and Phytotherapy in the Fight against Neglected Diseases: a Viable Alternative?

¹Henriques, M. G. M. O.;
¹Siani, A. C.; ¹Pereira, J. F.
G.; ²Pinheiro, E. S.

¹Instituto de Tecnologia em
Fármacos, FIOCRUZ, Rua
Sizenando Nabuco, 100,
21041-250, Rio de Janeiro,
RJ, Brasil; ²Consultora da
Organização Mundial da
Saúde.

*Correspondência: E-mail:
gracahen@far.fiocruz.br

Resumo

Atualmente, há falta de medicamentos efetivos, seguros e viáveis do ponto de vista da produção industrial, voltada para as doenças infecto-parasitárias, responsáveis por uma alta mortalidade entre a população mais pobre. A indústria farmacêutica argumenta que a pesquisa e o desenvolvimento de novas drogas são muito caros, e o baixo retorno financeiro muitas vezes não compensa os riscos dos investimentos. A busca de novas drogas para estas doenças infecto-parasitárias, "não lucrativas", denominadas Doenças Negligenciadas, exige novas estratégias para os investimentos em P&D, que passam pelo estabelecimento de novos paradigmas para as políticas públicas, num esforço em integrar ao mercado as importantes questões sociais; ao mesmo tempo em que requerem a busca incessante de alternativas viáveis aos tratamentos dessas enfermidades. Neste contexto, deve ser levada em conta, tanto a exploração de novas moléculas e alvos terapêuticos para a pesquisa de novos medicamentos como o uso das plantas medicinais e de fitoterápicos. Estes últimos podem tornar-se uma alternativa terapêutica viável, tornando a abordagem da fitoterapia uma ferramenta auxiliar para a melhora na qualidade de vida destas populações.

Abstract

Nowadays, there is a lack of effective, safe and affordable pharmaceuticals to control infectious diseases that cause high mortality among the poorer people of the world. The international pharmaceutical industry argues that research and development is too costly and risky to invest in such low return "non-profitable" Neglected Diseases as they are called. The search for new drugs for neglected diseases requires new strategies of R&D investments, these being established in new paradigms of public policies, which contemplates social questions and not just market value and provide for a continual search for viable alternatives for the treatment of these diseases. This search should not be limited only to the examination of new molecules as new effective pharmacological targets, but also take in account the use of medicinal plants and phytopharmaceuticals, which can offer equally effective tools for improving the quality of life of these underprivileged populations.

Unitermos:

Doenças Negligenciadas,
Fitoterápicos, Plantas
Medicinais

Key Words:

Neglected Diseases,
Phytopharmaceuticals,
Medicinal Plants

Introdução

Nos últimos 30 anos ocorreram avanços sem precedentes na medicina, produzindo substanciais ganhos em termos de expectativa de vida da população. A principal responsável por esta revolução foi a indústria farmacêutica mundial, que a partir dos anos 90, começou a lançar no mercado medicamentos extremamente eficientes. De poderosos analgésicos a drogas específicas para o tratamento de distúrbios graves, eles devolveram a milhões de pessoas uma qualidade de vida que parecia perdida para sempre. No entanto, esta fantástica revolução deixou, por diferentes causas, a maior parte da população mundial à margem (MSF, 2001).

As populações de países em desenvolvimento, cerca de 80% da população mundial, respondem por apenas 20% das vendas mundiais de remédios. Para estas pessoas, o desequilíbrio entre suas necessidades e a disponibilidade de medicamentos é, na maioria das vezes, fatal (MSF, 2002).

A indústria farmacêutica é um setor vital para que um governo possa exercer uma de suas principais responsabilidades, que é garantir o atendimento das necessidades básicas de saúde das pessoas. No Brasil, a universalidade de acesso aos medicamentos é garantida pela Constituição Nacional, que prevê a disponibilidade de remédios em hospitais e postos de saúde. Isto requer uma ação concatenada, da indústria farmacêutica e do governo, gerenciada pela esfera federal.

A eficácia do fornecimento permanente de medicamentos à população, independe dos interesses das empresas multinacionais, está diretamente relacionada com a capacidade de produção local, que por sua vez, depende do nível de conhecimento do processo de produção. Tanto de insumos como do medicamento acabado. Para que se possam dominar, completamente, estas tecnologias, torna-se vital que o País detenha também o conhecimento científico e tecnológico que conduzem ao desenvolvimento de novos fármacos (WHO, 1999).

As Causas da Exclusão dos Países em Desenvolvimento da Revolução da Saúde

São dois, os principais problemas que excluem cerca

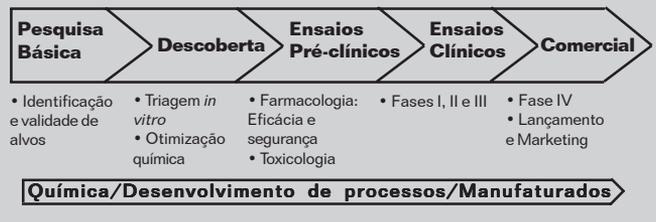
de 80% da população mundial dos avanços da medicina: o alto preço com que estes medicamentos chegam ao mercado e a ausência de medicamentos para as principais doenças infecto-parasitárias que afligem estes povos.

O Alto Custo dos Medicamentos

É verdade que por sua característica investigativa, os investimentos em pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos são altos e de risco. De cada 10000 moléculas testadas para a criação de novos medicamentos, apenas uma chega às farmácias após passar em torno de 12 anos de estudos em diferentes fases (Figura 1), consumindo algo em torno de 800 milhões de dólares, em média, segundo afirmam as indústrias farmacêuticas.

Figura 1

Descoberta de Novos Fármacos: pesquisas e desenvolvimento



Apesar disto, o setor farmacêutico representa um negócio altamente lucrativo. Os lucros provenientes das vendas superam em muito os investimentos. Em 2001, as novas drogas utilizadas no tratamento de doenças cardiovasculares e do sistema nervoso central renderam 90 bilhões de dólares aos maiores laboratórios do mundo. A indústria farmacêutica, como um todo, movimenta anualmente 363 bilhões de dólares e cresce a uma taxa média de 14%. O negócio é tão vantajoso que, a cada ano, a indústria farmacêutica mundial supera seus gastos com pesquisa e desenvolvimento de novas drogas, saindo de 2 bilhões em 1980 para 50 bilhões de dólares em 2001. Infelizmente, todo este investimento é feito apenas em países ricos, onde se concentram os centros de P&D das multinacionais. No mesmo ano de 2001, foi investido no Brasil, o equivalente a 30 milhões de dólares, e mesmo assim, apenas na última etapa da pesquisa clínica; fase esta em que o produto já está patenteado, sendo portanto propriedade de alguma indústria multinacional (OLLIARO;



NAVARATNAM, 2002).

Com este cenário, é fácil compreender que a ausência de uma participação ativa na área farmacêutica implica em sérios problemas para um país em desenvolvimento. Além de não gerar empregos e divisas, o governo passa a depender fortemente de uma indústria multinacional e altamente competitiva, deixando todo um setor, que em última instância salva e melhora a qualidade de vida, ao sabor das forças de economias de mercado. Contudo, este ônus não recai exclusivamente sobre os ombros do setor privado. Os governos têm a responsabilidade final de assegurar o atendimento das necessidades básicas de saúde das pessoas. Eles têm ainda a responsabilidade de tomar as ações apropriadas quando as forças do mercado deixam de atender tais necessidades.

Nas últimas décadas, apesar da clara evidência do colapso do setor farmoquímico nos países em desenvolvimento, as iniciativas governamentais têm sido no mínimo, inadequadas. No Brasil, por exemplo, a partir da década de 70, ocorreram frágeis iniciativas de se incentivar a internalização da produção dos princípios ativos no país. No entanto, a ausência de uma política tecnológica, consistente ao longo dos anos, levou a um cenário atual, no qual 80% dos fármacos são importados. Somente nos últimos 4 anos, voltou-se a dar alguma atenção a área, com iniciativas voltadas principalmente para a produção de farmoquímicos. É importante citar que, as iniciativas como a lei de genéricos e a produção de medicamentos antivirais, surtiram excelente efeito em curto prazo. No entanto, iniciativas voltadas para a pesquisa e o desenvolvimento de novos medicamentos ainda são isoladas e concentradas nas universidades e institutos de pesquisa, contando com baixo apoio governamental. O País ainda não conta com Centros de P&D preparados para atender os pré-requisitos para o registro de medicamentos novos. As áreas de Farmacologia pré-clínica e Toxicologia, etapas de desenvolvimento pré-clínico que não são tradicionalmente realizadas no Brasil, são as mais críticas, constituindo-se em etapas limitantes para o desenvolvimento de fármacos no país (OLLIARO; NAVARATNAM, 2002).

A Crise em P&D de Drogas para Doenças Negligenciadas

Todo ano milhões de pessoas continuam a morrer de

doenças que podem ser prevenidas e tratadas. As doenças transmissíveis mataram 14 milhões de pessoas em todo o mundo em 1999; a maioria em países em desenvolvimento (MSF, 2002). Uma das causas é a ausência do suporte fundamental à pesquisa e ao desenvolvimento de medicamentos voltado para o tratamento de enfermidades que atingem os mais pobres. O Quadro 1 explicita os conceitos estabelecidos atualmente para a abordagem destes tipos de doenças.

Há uma forte ligação entre a pobreza e a falta de saúde. Os indivíduos dos países de renda média e baixa arcam com um ônus desproporcional de doenças, particularmente no que se refere às doenças transmissíveis. As doenças infecciosas e parasitárias respondem por 25% da carga de doenças nos países de rendas baixas e médias, comparadas com 3%, nos países de renda alta. Segundo o Banco Mundial, a eliminação das doenças transmissíveis nivelaria quase completamente o hiato de mortalidade entre os 20% mais ricos da população mundial e os 20% mais pobres.

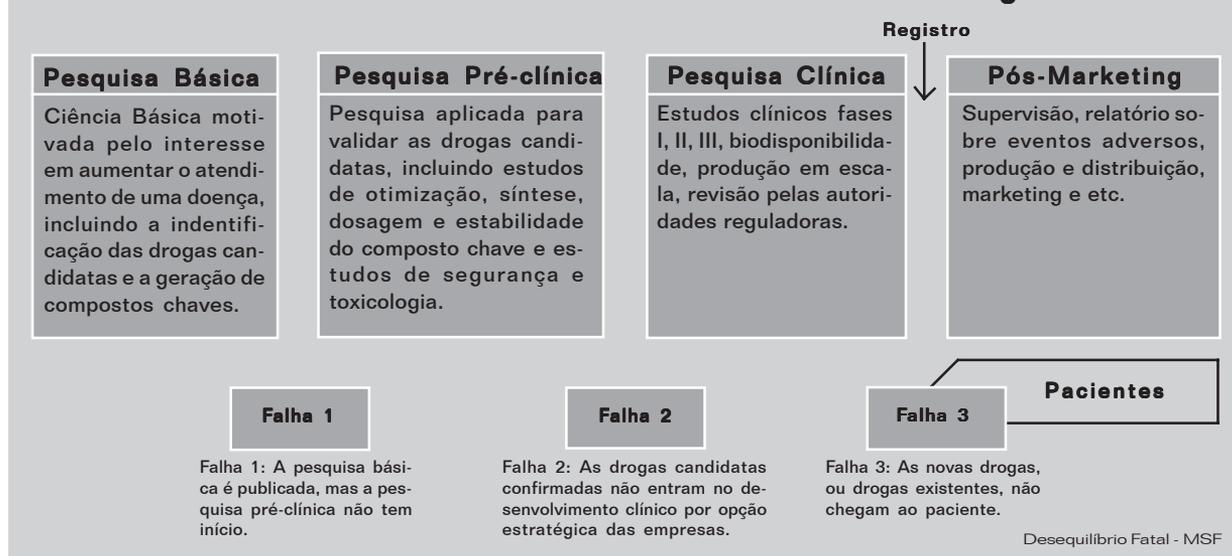
As doenças tropicais constituem um bom exemplo de doenças negligenciadas. Do total de 1393 novas drogas aprovadas entre 1975 e 1999, apenas 1% (13 drogas) eram especificamente indicadas para doenças tropicais. Uma análise do desenvolvimento de drogas ao longo dos últimos 25 anos revela que apenas 15 novas drogas foram indicadas para doenças tropicais (11+2) e tuberculose (2). Essas doenças afetam primordialmente as populações pobres e respondem por 12% da carga global de doenças. Em comparação, 179 novas drogas foram desenvolvidas para doenças cardiovasculares, que representam 11% da carga total de doenças. Nota-se ainda que entre os medicamentos lançados recentemente, que representam os mais importantes avanços da ciência, nenhum se destina ao combate de doenças tropicais (TROUILLIER et al., 2002).

As Falhas no Desenvolvimento de Novas Drogas

Um exame apurado do processo de desenvolvimento de drogas revela exatamente onde o sistema entra em colapso. O desenvolvimento de uma nova droga a partir da pesquisa básica é uma atividade complexa que envolve alto custo e exige grande tempo de maturação. Para produzir com sucesso uma nova droga, podem ser necessários milhares de possíveis

Figura 2

Falhas no Processo de Desenvolvimento de Drogas



compostos, e sucessivas seleções, baseadas nas propriedades bioquímicas, na segurança, no desempenho clínico e em considerações de custo-benefício econômico. A Figura 2 delinea esse processo e identifica os hiatos que ocorrem quando as perspectivas de mercado são baixas.

As instituições públicas de pesquisa, notadamente as universidades e os institutos, envolvem-se primordialmente nas fases iniciais da pesquisa básica da descoberta de drogas. O *know-how*, a infra-estrutura e a capacidade de gerenciamento para levar essas descobertas através do processo de desenvolvimento ficam concentrados no setor privado. Assim, o desenvolvimento das drogas em suas etapas finais, é conduzido em grande parte pela indústria privada e de acordo com suas próprias prioridades.

Fica claro que a indústria farmacêutica multinacional não se encarrega de desenvolver os medicamentos necessários para o tratamento das doenças que afligem os pobres do mundo; uma vez que o poder de compra é a principal força na definição das agendas e prioridades de pesquisa. Isso significa que as necessidades de saúde das populações pobres continuarão a ser negligenciadas, caso este quadro não se reverta.

Os governos são em última análise, responsáveis por assegurar o atendimento das necessidades dos indivíduos em termos de saúde. Eles precisam agir quando

falha o setor privado. A atual crise em P&D em doenças negligenciadas é resultado não apenas de uma falha do mercado, mas também de uma falha de política pública (STEIN, 2003).

Construindo Capacitação nos Países em Desenvolvimento

O estabelecimento de capacitação nos países em desenvolvimento é uma estratégia importante para estímulo à P&D. Os institutos de saúde pública de alguns países em desenvolvimento vêm desempenhando um papel cada vez mais importante no desenvolvimento de drogas. Um exemplo recente é o desenvolvimento de uma versão farmacêutica moderna e eficaz do antimalárico artemisinina, apoiado pelo governo tailandês. A pesquisa, o desenvolvimento e a produção de drogas vêm crescendo, entre outros países, no Brasil, na Índia, na Coreia do Sul, na Tailândia, na Malásia e na Argentina, países que no passado não eram considerados detentores da capacidade de P&D inovadora, e hoje são considerados emergentes neste setor. Algumas iniciativas para a capacitação de países em desenvolvimento, envolvem o estímulo à colaboração entre os setores público e privado nestes países. Estas iniciativas reúnem cientistas, universitários e governos trabalhando no desenvolvimento acelerado de medicamento ou vacina que será mais tarde comercializado com preços mais acessíveis por uma indústria regional. Este modelo foi especialmente bem sucedido



na Índia, que hoje detém enorme parque farmacológico e lidera a pesquisa e desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos sendo capaz, não apenas de produzir grande parte dos medicamentos necessários para a população, como também de exportar matéria-prima captando recursos no exterior.

Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos: Possibilidades para o Combate às Doenças Negligenciadas?

De uma maneira geral, os recursos terapêuticos oriundos da diversidade vegetal estão relegados quanto a uma exploração mais profunda com respeito à busca de novas drogas para o combate às doenças negligenciadas em geral (NEWMAN et al., 2002; ROUHL; WASHINGTON, 2003). O tratamento com plantas frescas ou secas (droga vegetal) é preconizado pela Organização Mundial da Saúde, que reconhece as tradições culturais da maioria da população mundial, no tocante a lançar mão dos recursos terapêuticos advindo de suas respectivas floras nativas. Neste sentido, a OMS tem estabelecido guias de boas práticas para o cultivo e o beneficiamento primário das plantas medicinais, num exemplo de reconhecimento e estímulo a fitoterapia responsável e idônea.

No entanto, o uso de plantas medicinais dentro da prática médica ocidental, quando não preconceituosamente refutado de imediato, é encarado de maneira geral como instrumento de apoio à atenção primária à saúde (voltado para “doenças leves” e disfunções fisiológicas rotineiras). Neste âmbito, as plantas medicinais e os complexos fitoterápicos vêm conseguindo estabelecer-se oficialmente de maneira paulatina, principalmente nos países em desenvolvimento, onde as regulamentações específicas para a área se sucedem e se renovam periodicamente. O fundamento desta estratégia é o conceito ético de medicamento, preconizado pelas evidências dos benefícios que estes trazem ao ser humano suplantando os riscos que eventualmente acarretam (RASKIN et al., 2002). Neste sentido, um fitoterápico não difere de um medicamento sintético.

O aperfeiçoamento das questões legais para o registro de fitoterápicos reflete também o avanço ético no conceito de saúde e bem-estar como um

todo, quando uma sociedade passa a ponderar com mais responsabilidade a questão das tradições autóctones de uso das plantas medicinais pelas suas comunidades, como integrante real dos seus valores culturais. Para o tratamento de doenças de maior gravidade, como as doenças negligenciadas, não há até o momento um consenso de que as plantas medicinais e os fitoterápicos, possam vir a ser utilizados como ferramenta terapêutica confiável (WILLIANSON, 2001). Esta premissa está embasada principalmente na “volubilidade metabólica” das plantas, enquanto seres biológicos, razão pela qual estariam sujeitas a produzir conteúdos químicos variáveis e não conformes com o perfil exigido para sua eficácia, dependendo do local de plantio e de fatores ambientais variados.

Quadro 1

Considerando-se o mercado e o acesso aos medicamentos, há uma tendência atual em classificar-se as doenças em:

Doenças globais: câncer, cardiovasculares, doenças mentais, distúrbios neurológicos – Apesar de afetarem tanto os países desenvolvidos como os em desenvolvimento, nestes a maioria das pessoas que necessitam de drogas para tratar essas doenças não pode pagar por elas e por conseguinte não está atendida pelo mercado farmacêutico.

Doenças negligenciadas: como malária e tuberculose, nas quais a indústria farmacêutica baseada em pesquisas tem interesse apenas marginal. Embora também afetem indivíduos dos países ricos, como pacientes com tuberculose e pessoas que contraem malária em viagens, essas doenças afligem primordialmente as populações dos países em desenvolvimento (GUERIN et al., 2002a).

Doenças extremamente negligenciadas: como doença do sono, a de Chagas, e a leishmaniose, dengue, lepra, filariose linfática e a esquistossomose que afetam exclusivamente as populações dos países em desenvolvimento. Como a maioria desses pacientes é pobre demais para pagar qualquer tratamento, eles não representam praticamente nenhum mercado e a maioria fica excluída do escopo de esforços de P&D da indústria de medicamentos e, portanto, fora do mercado farmacêutico (GUERIN et al., 2002b; GIBBONS, 2002).

Por outro lado, os princípios isolados das plantas (fitofármacos), constituem-se em entidades químicas definidas, e, portanto, estão subordinados ao mesmo



enfoque dos medicamentos sintéticos. Assim, a acurácia na dosagem dos produtos farmacêuticos deles derivados e a rastreabilidade farmacodinâmica transformam os fitofármacos em focos potenciais de pesquisa e desenvolvimento voltados para atender as doenças negligenciadas. Este é o caso acima mencionado da artemisinina, assim como de outras potenciais moléculas (compostos fenólicos, naftoquinonas e alcalóides indólicos) com atividade anti-leishmaniose (GUERIN et al., 2002a, KAYSER et al., 2000; GARNIER; CROFT, 2002).

Na verdade, as plantas medicinais e seus derivados manipulados ou industrializados, muitas vezes preferidos pela sociedade aos medicamentos de origem sintética, vêm hoje cada vez mais obtendo o reconhecimento dos órgãos de pesquisa, desenvolvimento e produção de medicamentos, como uma alternativa terapêutica merecedora de uma abordagem mais séria e profunda, que extrapola em muito os tradicionais conceitos de chás e tisanas, largamente difundidos em todos os povos e etnias do mundo.

Há questões que extrapolam a dicotomia fitoterápico x fitofármaco, que devem ser consideradas, numa eventual discussão sobre a introdução de plantas e seus derivados no tratamento de doenças negligenciadas. Neste cenário é necessário se perceber o ganho na saúde e na qualidade de vida das populações pelo uso das plantas, assim como dimensionar o impacto causado pela utilização desses recursos na questão do acesso aos medicamentos; dois fatores fundamentais para a elaboração de políticas públicas para o caso das doenças negligenciadas.

De maneira complementar, os fitoderivados podem se tornar concretamente em focos de potencial investimento, na apropriação dos recursos da diversidade vegetal em prol da saúde humana. O desenvolvimento de toda a cadeia produtiva (da planta ao medicamento) oferece também oportunidades para o desenvolvimento social e do meio-ambiente, no que se refere à geração de empregos e, em *last but not least*, à conquista de mercados e geração de renda (DE SMET, 2000).

Referências

1. DE SMET P.A.G.M., BONSEL G., VAN DER KUY A., HEKSTER Y.A., PRONK M.H., BRORENS M.J.A., LOCKEFEEER H.M., NUIJTEN M.J.C. Introduction to the Pharmacoconomics of Herbal Medicines. *Pharmacoconomics*, v.18, p.1-7, 2000.

2. GARNIER T., CROFT S.L. Topical treatment for cutaneous leishmaniasis. *Current Opinion in Investigational Drugs*, v.3, p.539-541, 2002.

3. GIBBONS R.V., VAUGHN D.W. Dengue: an escalating problem. *British Medical Journal*, v.29, p.1563-1566, 2002.

4. GUERIN P.J., OLLIARO P., NOSTEN F., DRUILHE P., LAXMINARAYAN R., BINZA F., KILAMA W.L., FORD N., WHITE N.J. Malaria: Current status of control, diagnosis, treatment, and a proposed agenda for research and development. *The Lancet Infectious Diseases*, v.2, p.564-573, 2002a.

5. GUERIN P.J., OLLIARO P., SUNDAR S., BOELAERT M., CROFT S.L., DESJEUX P., WASUNA M.K., BRYCESON A.D.M. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment and a proposed agenda for research and development. *The Lancet Infectious Diseases*, v.2, p.494-501, 2002b.

6. KAYSER O., KIDERLEN A.F., LAATSCH H., CROFT S.L. In vitro leishmanicidal activity of monomeric and dimeric naftoquinones. *Acta Tropica*, v.77, p.307-317, 2000.

7. MSF - MÉDICOS SEM FRONTEIRAS, CAMPANHA DE ACESSO A MEDICAMENTOS ESSENCIAIS E GRUPO DE TRABALHO DE DROGAS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS. *Desequilíbrio Fatal: A crise em Pesquisa e Desenvolvimento de Drogas para Doenças Negligenciadas*. Boletim Setembro, 2001.

8. MSF - MEDECINS SANS FRONTIERES AND DRUG FOR NEGLECTED DISEASES WORKING GROUP MEETING, BRAZIL. *Superando O Desequilíbrio Fatal, Soluções para a crise de P&D de Medicamentos para Doenças Negligenciadas*. Boletim Dezembro, 2002.

9. NEWMAN D.J., CRAGG G.M., SNADER K.M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Period 1981-2002. *Journal of Natural Products*, v.66, p.1022-1037, 2003.

10. OLLIARO P., NAVARATNAM V. *Technical cooperative networks in developing countries for sustainable access to affordable, adapted medicines*. Bolletim MSF/DND Working Group, February, 2002

11. RASKIN I., RIBNICKY D.M., KOMARNYTSKY S., ILIC N., POULEV A., BORISJUK N., BRINKER A., MORENO D.A., RIPOLL C., YAKOBY N., O'NEAL J.M., CORNWELL T., PASTOR I., FRIDLENDER B. *Plants and Human Health in the Twenty-first Century*. *Trends in Biotechnology*, v.20, p.522-531, 2002.

12. ROUHL A.M., WASHINGTON C. *Rediscovering Natural Products*. *Chemical & Engineering News*, v.81, p.77-91, 2003.

13. STEIN, R. L. A new model for drug discovery – meeting our social obligation. *Drug Discovery Today*, v.8, p.245-248, 2003.

14. TROUILLIER P., OLLIARO P., TORREELE E., ORBINSKY J., LAING R., FORD N. Drug for neglected diseases: a deficient market and public-health policy failure. *The Lancet*, v.359, p.2188-2194, 2002.

15. WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Removing Obstacles to Healthy Development*. Report on Infectious Diseases, 1999.

16. WILLIANSO E.M. *Synergy and other interactions in Phytomedicines*. *Phytomedicine*, v.8, p.401-409, 2001