

INSTITUTO DE TECNOLOGIA DE FÁRMACOS - FIOCRUZ

LUIZ FILIPE GONÇALVES DE OLIVEIRA

**A INOVAÇÃO EM MEDICAMENTOS DA BIODIVERSIDADE NO
BRASIL: O CASO “LEISHMANIOSE”**

Rio de Janeiro

2013

LUIZ FILIPE GONÇALVES DE OLIVEIRA

**A INOVAÇÃO EM MEDICAMENTOS DA BIODIVERSIDADE NO BRASIL: O
CASO “LEISHMANIOSE”**

**Monografia apresentada ao Curso de
Pós-Graduação *Lato Sensu* como
requisito para obtenção do título de
Especialista em Gestão da Inovação em
Fitomedicamentos**

Orientador: Prof. Dr. Glauco de Kruse Villas Bôas

Rio de Janeiro

2013

LUIZ FILIPE GONÇALVES DE OLIVEIRA

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* como requisito para obtenção do título de Especialista em Gestão da Inovação em Fitomedicamentos

Orientador: prof. Glauco de Kruse Villas Bôas

BANCA EXAMINADORA

Prof. Glauco de Kruse Villas Bôas, Doutor, Farmanguinhos - Fiocruz
Orientador

Prof. José Maldonado, Doutor, ENSP - Fiocruz

Prof. Benjamin Gilbert, Doutor, Farmanguinhos - Fiocruz

DEDICATÓRIA

Dedico esta obra aos meus lindos e amados filhos Juliana e Thiago; à minha mãe Sueli e aos meus avós Altair, Hermínia, Deuse e Edi (em memória) por todo carinho e apoio; e à minha adorável noiva Luciene. Tudo que faço é por vocês. Amo a todos!

AGRADECIMENTO

Expresso aqui meus sinceros agradecimentos:

Ao Professor Glauco Villas Bôas pela preciosa ajuda e paciência durante a execução deste trabalho;

Aos doutores José Maldonado e Benjamin Gilbert, membros da banca, pelas generosas contribuições para o trabalho e pela amizade de sempre;

e a todos os professores do Curso de Gestão da Inovação em Fitomedicamentos pelos valiosos conhecimentos transmitidos ao longo desta caminhada.

EPÍGRAFE

Vencer a si próprio é a maior de todas as vitórias.

Platão

RESUMO

O Brasil é o país que detém a maior parcela da biodiversidade mundial, porém, representa apenas 10% do mercado internacional de fitoterápicos. A indústria farmacêutica tem contribuído para a melhoria da qualidade de vida, no entanto, há um conjunto de doenças, ditas negligenciadas, para as quais há um desinteresse comercial. O governo instituiu um programa de pesquisa e desenvolvimento para novos fármacos para o tratamento dessas enfermidades, dentre as quais a leishmaniose, atualmente um dos maiores desafios para o país. O objetivo deste trabalho é contribuir para discussão sobre inovação em medicamentos da biodiversidade a partir de uma visão evolucionária da economia analisando o caso leishmaniose com ênfase no tratamento. Por fim, discute-se uma proposta para o desenvolvimento e produção de fitoterápicos para o tratamento da doença. A metodologia trata-se de pesquisa qualitativa descritiva realizada a partir de levantamento do referencial teórico referente à inovação com ênfase na pesquisa, desenvolvimento e produção de medicamentos fitoterápicos no Brasil, com proposta de desenvolvimento de fitoterápicos para o tratamento da doença. Os medicamentos de escolha para todas as formas de leishmaniose ainda são os antimonialis pentavalentes. A anfotericina B e pentamidina são a segunda linha por apresentarem maior toxicidade. O principal medicamento utilizado no Brasil é o Glucantime® que além dos vários problemas com seu uso, tem ainda alto custo de aquisição para o país. A dependência tecnológica em que o Brasil se encontra é preocupante, pois o fabricante afirma não obter lucros satisfatórios com a venda do produto. Nos últimos vinte anos, foram acumuladas evidências da atividade de plantas medicinais contra protozoários do gênero *Leishmania*, dentre as quais se destacam *Kalanchoe pinnata*, *Phyllanthus amarus*, *Plumbago scandens*, *Peschiera (Tabernaemontana) australis* e *Piper aduncum*. As atividades de P&D para obtenção de fitoterápicos podem ser divididas em três grandes etapas: pesquisa básica, pesquisa aplicada e desenvolvimento tecnológico. A discussão do caso leishmaniose à luz das premissas da corrente evolucionista da economia demonstrou as grandes dificuldades para tratar a doença. Nesse cenário, foram levantadas informações relevantes sobre cinco plantas nativas ativas contra *leishmania* que poderão servir como base para o desenvolvimento de um fitoterápico, propondo o uso racional dos nossos recursos naturais e contribuindo para a consolidação de políticas públicas específicas que visam elevar a competitividade da indústria brasileira.

Palavras-chave: Inovação, Fitoterápicos, Desenvolvimento Tecnológico, Complexo Econômico-Industrial da Saúde, Leishmaniose.

ABSTRACT

Brazil is the country that holds the largest part of global biodiversity, however, represents only 10% of the international market of herbal medicines. The pharmaceutical industry has contributed to the improved quality of life, however, there are a number of diseases, said neglected for which there is a commercial disinterest. The government instituted a program of research and development for new drugs to treat these diseases, among which leishmaniasis, currently one of the biggest challenges for the country. The aim of this work is to contribute to the discussion about innovation in medicines from biodiversity through an evolutionary view of the economy, analyzing the case leishmaniasis with emphasis on their treatment. Finally, we discuss a proposal for the development and production of herbal medicines for the treatment of disease. The methodology applied was descriptive qualitative research conducted from the survey regarding theoretical innovation with emphasis on research, development and production of herbal medicines in Brazil, with a proposal for development of herbal medicines for the treatment of disease. The drugs of choice for all clinical forms of leishmaniasis are still pentavalent antimonials. Amphotericin B and pentamidine are the second line of the treatment by presenting greater toxicity. The main drug used in Brazil is Glucantime® that besides the various problems with their use, still represents high cost to the country. Technology dependence in which Brazil is a matter of concern because the manufacturer says not obtains satisfactory profits from the sale of the product. In the last twenty years, evidences of activity of medicinal plants against protozoa of the genus *Leishmania* have been accumulated in the literature, among which highlight *Kalanchoe pinnata*, *Phyllanthus amarus*, *Plumbago scandens*, *Peschiera (Tabernaemontana) australis* and *Piper aduncum*. The research and Development to obtain herbal medicines can be divided into three main stages: basic research, applied research and technological development. The discussion of the case of leishmaniasis in the light of current evolutionary assumptions of the economy showed major difficulties in the treatment of the disease. In this scenario, relevant information about five native plants active against *leishmania* were reviewed and can serve as a basis for the development of herbal medicines, proposing rational use of our natural resources and contributing to the consolidation of public policies aimed at increasing the competitiveness of industry Brazilian.

Keywords: Innovation, Herbal medicines, Technological development, Health Economic Industrial Complex, Leishmaniasis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CDB - Convenção Sobre a Diversidade Biológica

CENEPI - Centro Nacional de Epidemiologia

CEIS - Complexo Econômico-Industrial da Saúde

C&T - Ciência e Tecnologia

CGEN – Conselho de Gestão do Patrimônio Genético

CGRP - Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina

CI50 – Concentração Inibitória Média

FDA - Food and Drugs Administration

FUNASA - Fundação Nacional de Saúde

gp 63 – Glicoproteína 63

HIV – Vírus da Imunodeficiência Adquirida

IOC - Instituto Oswaldo Cruz

LC - Leishmaniose Cutânea

LM - Leishmaniose Mucosa

LTA - Leishmaniose Tegumentar Americana

LV - Leishmaniose Visceral

MS – Ministério da Saúde

NO - Óxido Nítrico

OMS - Organização Mundial da Saúde

P&D - Pesquisa e Desenvolvimento

PNPMF - Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos

PIB - Produto Interno Bruto

Sb³⁺ - Antimônio trivalente

Sb⁵⁺ - Antimônio pentavalente

SUS - Sistema Único de Saúde

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral alfa

SUMÁRIO

Conteúdo

1.	APRESENTAÇÃO	1
2.	REFERENCIAL TEÓRICO	4
2.1.	ECONOMIA DA INFORMAÇÃO, CONHECIMENTO E APRENDIZADO	4
2.2.	O COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE	10
2.3.	INOVAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	14
3.	METODOLOGIA	17
4.	LEISHMANIOSE	18
4.1.	O QUE É A LEISHMANIOSE?	18
4.2.	TRATAMENTO	21
4.2.1	Antimoniais pentavalentes:	21
4.2.2.	Fármacos de segunda linha:	24
4.3.	Problemas e desvantagem do tratamento da doença no Brasil:.....	28
5.	DISCUSSÃO.....	29
5.1.	FITOTERÁPICOS PARA O TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE	29
5.1.1.	O QUE SÃO FITOTERÁPICOS?	30
5.1.2.	PLANTAS NATIVAS COM ATIVIDADE CONTRA <i>LEISHMANIA</i>	33
5.1.3.	ETAPAS DO DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO E PRODUÇÃO DE FITOTERÁPICOS	36
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

1. APRESENTAÇÃO

O Brasil é o país que detém a maior parcela da biodiversidade, em torno de 15 a 20% do total mundial, com destaque para as plantas superiores, nas quais detém aproximadamente 24% do total. Esta biodiversidade oferece uma alternativa vantajosa de matéria prima para a fabricação de fitoterápicos e seus componentes químicos ativos servem como modelos para o desenvolvimento de novas drogas terapêuticas¹. Estima-se que aproximadamente 40% dos medicamentos atualmente disponíveis foram desenvolvidos direta ou indiretamente a partir de fontes naturais, a maioria destas de plantas². Das 252 drogas consideradas básicas e essenciais pela Organização Mundial da Saúde (OMS), 11% são originárias de plantas e um número significativo são drogas sintéticas obtidas de precursores naturais³.

O mercado mundial de fitoterápicos no mundo movimenta atualmente cerca de 44 bilhões de dólares. De acordo com a Associação Brasileira de Empresas do Setor Fitoterápico, não existem dados oficiais sobre o tamanho desse mercado no Brasil, mas acredita-se que esteja entre 350 a 550 milhões de dólares⁴.

Apesar da rica biodiversidade, o Brasil representa apenas 10% deste mercado, importando quase 100% da matéria prima. Apenas recentemente, o Brasil passou a produzir fitoterápicos a partir de espécies nativas percorrendo todas as fases de desenvolvimento em território nacional. Estes dados evidenciam a necessidade de investimentos em projetos de pesquisa com as espécies da flora nacional, abrindo o caminho para o fomento da inovação em medicamentos da biodiversidade brasileira⁵.

Nesse contexto, o desenvolvimento de fitoterápicos e fitofármacos se configura como nicho forte de mercado considerando o enfoque do complexo econômico industrial da saúde brasileiro, representando uma oportunidade para o setor industrial tanto público como privado em atender as demandas do Sistema Único de Saúde (SUS), proporcionado ainda a acumulação tecnológica no setor⁶. É fato que boa parcela da população brasileira utiliza plantas medicinais e produtos naturais para se tratar tanto por preferência pessoal quanto por dificuldade de acesso público a medicamentos alopáticos. Além disso, o uso de plantas medicinais e fitoterápicos é comumente marcado por um perfil de efeitos adversos mais leves do que aquele observado com os alopáticos. É importante mencionar que, ao contrário da crença popular, o uso de

plantas medicinais não é isento de risco, pois além dos componentes ativos terapêuticos, a mesma planta pode conter outras substâncias tóxicas.

Compreende-se que a indústria farmacêutica tem inegável contribuição para a melhoria da qualidade de vida através do desenvolvimento e a produção de medicamentos para o tratamento de doenças infecciosas, crônicas e outros agravos decorrentes da vida moderna.

As doenças ditas negligenciadas, um conjunto de 17 doenças causadas por agentes infecciosos e parasitários (vírus, bactérias, protozoários e helmintos) ainda representam um desafio mundial uma vez que prevalecem em condições de pobreza. Contribuem para a manutenção de um quadro de desigualdade, representando forte entrave ao desenvolvimento dos países onde são endêmicas. A Organização das Nações Unidas considera o combate a essas enfermidades essencial para o cumprimento dos objetivos de desenvolvimento para o milênio⁷.

Os baixos investimentos em pesquisas para o desenvolvimento de novas moléculas para o tratamento destas doenças por parte das indústrias de capital nacional e estrangeiro refletem o desinteresse comercial que se fundamenta no fato dessas doenças tropicais afetarem principalmente populações pobres, tratadas em programas governamentais de controle de endemias. Apesar de representarem mais de 12% da carga mundial de doenças, apenas 1,3% dos novos medicamentos desenvolvidos entre 1975 e 2004 foram para tratar as doenças tropicais negligenciadas. No Brasil foi iniciado, em 2006, o Programa de Pesquisa e Desenvolvimento em Doenças Negligenciadas, no âmbito da parceria do Ministério da Saúde com o Ministério da Ciência e Tecnologia e a Secretaria de Vigilância em Saúde. Através de dados epidemiológicos, demográficos e o impacto da doença, foram definidas dentre as doenças consideradas negligenciadas, sete prioridades de atuação para o programa: dengue, doença de Chagas, leishmaniose, malária, esquistossomose, hanseníase e tuberculose^{7,8}.

Ainda nesse mesmo ano, o Brasil apresenta, de forma inédita, a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), através do decreto presidencial 5813, de 22 de junho, com o objetivo de estimular o desenvolvimento e consumo dos fitoterápicos, incentivando também o cultivo, a formação técnico-científica, a formação e capacitação de recursos humanos para o desenvolvimento de pesquisas, tecnologias e

inovações em plantas medicinais e fitoterápicos incentivando a interação entre o setor industrial, universidades, centros de pesquisa e organizações não-governamentais⁹.

Dentre as doenças tropicais, a leishmaniose é classificada atualmente como uma das “mais negligenciadas”, representando um dos maiores desafios para o Brasil. Segundo o secretário de Vigilância em Saúde: *“é a doença para a qual se conta com menos tecnologias, mecanismos, medicamentos e vacinas eficazes capazes de controlá-la. Por isso, a leishmaniose figura como prioridade na lista de doenças a receberem apoio do ministério para desenvolvimento de pesquisas”*¹⁰.

As leishmanioses estão em franca expansão em todo território nacional. Esta expansão pode ser atribuída a um conjunto de fatores que inclui questões relacionadas ao tratamento, tais como (1) falha terapêutica dos fármacos de primeira linha, (2) toxicidade elevada dos fármacos de segunda linha, (3) resistência de cepas do parasito, (4) baixa adesão dos pacientes ao esquema de tratamento e (5) via de administração exclusivamente parenteral com injeções diárias. Além disso, os antimoniais pentavalentes, medicamentos de escolha para todas as formas da doença, estão associados a altas frequências de efeitos adversos leves a moderados que incluem dores musculoesqueléticas, distúrbios gastrointestinais, cefaleia e anorexia, e ainda toxicidade cardíaca, hepática e pancreática que pode, em alguns casos levar à morte^{11,12,13,14}.

O desenvolvimento de medicamentos no Brasil tem sido caracterizado por uma cooperação incipiente entre Universidade e o setor industrial. Essa fraca articulação se relaciona com a ausência de políticas públicas específicas, estabelecendo mecanismos de financiamento que permitam ao país a realização da inovação endógena^{15,16}.

Apesar de laboratórios farmacêuticos multinacionais terem obtido lucros exorbitantes com medicamentos inovadores, a produção nacional de medicamentos ainda é dependente da importação de tecnologias e matérias primas, o que representa um paradoxo diante da vantagem comparativa da biodiversidade brasileira¹⁶.

O objetivo deste trabalho é contribuir para discussão sobre inovação em medicamentos da biodiversidade a partir do caso leishmaniose. Dessa forma, o texto foi dividido em três etapas. Inicialmente, será apresentado o referencial teórico assumido a partir de uma visão evolucionária da economia que tem sido utilizada nas últimas décadas para formulação de políticas de ciência, tecnologia e inovação. Em seguida, será elaborado

um quadro da leishmaniose, incluindo dados epidemiológicos, características clínicas e abordagens de tratamento. Por fim, discute-se uma proposta para o desenvolvimento e produção de fitoterápicos para o tratamento da doença, contribuindo para o avanço da inovação endógena brasileira.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. ECONOMIA DA INFORMAÇÃO, CONHECIMENTO E APRENDIZADO

A corrente denominada neoshumpeteriana elabora as premissas da economia da informação, conhecimento e aprendizado, considerando o surgimento de uma sociedade pós-industrial, em rede e da informação que trouxe mudanças profundas nos cenários político, econômico e social. O ponto central dessa nova sociedade é a caracterização do conhecimento como principal ativo, frente aos tradicionais, como capital e trabalho. Se antes, o valor estava centrado na fabricação em massa de produtos e maximização de lucros, agora se relaciona às ideias, informações e conhecimento, que conduzem à criatividade e inovação. A partir do final dos anos 1970, muitos economistas, cientistas políticos e sociólogos têm resgatado as obras de Joseph Shumpeter que defende a inovação como determinante fundamental da dinâmica econômica e a competência técnica como elemento essencial que determina os movimentos cíclicos que levam o capitalismo à evolução^{17,18,19}.

A abordagem Shumpeteriana é fundamentada na hipótese geral de que a evolução ou dinâmica capitalista está associada, ao longo do tempo, a um processo ininterrupto de introdução e difusão de inovações, resultados da busca constante de lucros extraordinários. As inovações são resultantes da ação dos agentes econômicos, indivíduos ou empresas, enquanto os impactos são amplos, levando à reorganização da atividade econômica. Desde muito cedo, Shumpeter criticou os economistas de sua época ao afirmar que “... o problema visualizado é como o capitalismo administra as estruturas existentes, deixando de lado a questão mais relevante que é como ele cria e destrói estas estruturas ... a partir de dentro”. Esse processo, chamado por ele de “destruição criativa”, ou seja, a substituição de antigos produtos e hábitos de consumir por novos, é básico para se entender o capitalismo. É desse processo que se constitui o

capitalismo e a ele deve se adaptar toda a empresa capitalista para sobreviver. Shumpeter foi o primeiro a destacar a figura central do empresário inovador como agente econômico que traz novos produtos para o mercado por meio de combinações mais eficientes dos fatores de produção. Segundo ele, o sucesso de um empreendedor depende da intuição, da capacidade de ver as coisas de uma maneira diferenciada mesmo que no momento isso não possa ser comprovadamente viável. Atribui também ao crédito papel fundamental para empreendedor no crescimento econômico por constituir o ponto de partida para a introdução de uma inovação^{19,20,21}.

O uso de modelos para a análise da Ciência e Tecnologia (C&T) se iniciou após a 2ª Guerra Mundial, e a primeira concepção ficou conhecida como “modelo linear de inovação” que ainda hoje mantém sua força dentro da esfera da política científica e tecnológica de alguns países em desenvolvimento^{22,23,24}.

Na concepção linear, a mudança técnica seria uma sequência de etapas, durante as quais novos conhecimentos advindos da pesquisa científica seriam incorporados e levariam a processos de invenção, seguidos por atividades de pesquisa aplicada e desenvolvimento tecnológico resultando, por fim, na introdução de produtos e processos comercializáveis. O conhecimento que permitia as inovações tecnológicas era visto como um fator externo à economia. Na figura 1 estão representadas as fases do modelo linear^{22,24,25}.

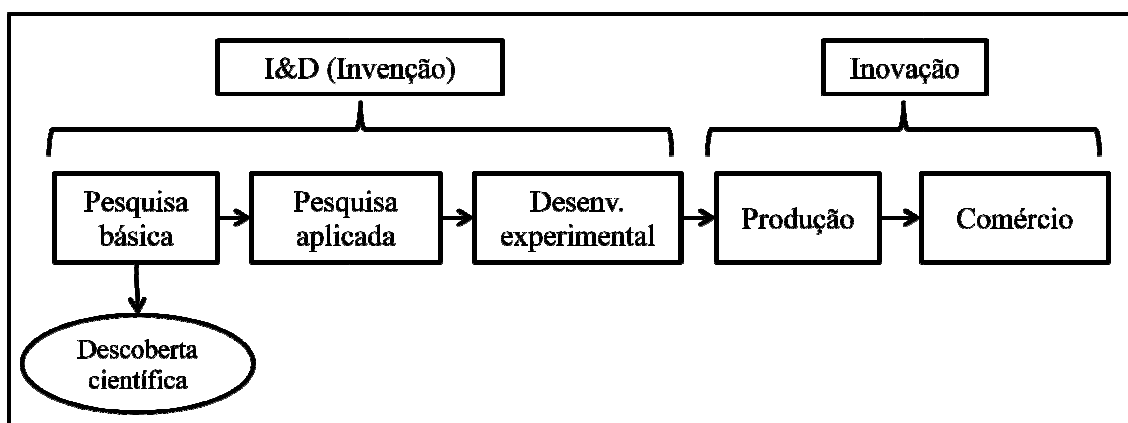


Figura 1: Modelo linear de inovação

Fonte: MARQUES A.; ABRUNHOSA A, 2005.

As políticas de C&T das décadas de 1950 e 1960, baseadas no investimento maciço na pesquisa científica com a expectativa de resultados correspondentes aos investimentos

ao final da cadeia, se apoiavam basicamente em duas vertentes, as chamadas abordagens *science push*, que atribuíam maior peso ao avanço do desenvolvimento científico; e as políticas que emergiram nas duas décadas seguintes que destacavam a relevância das pressões da demanda por novas tecnologias, as abordagens *demand pull*. Nestas últimas, novos elementos foram introduzidos no modelo, mas a concepção linear da dinâmica da inovação permaneceu, invertendo apenas o sentido da cadeia linear²².

As abordagens lineares da inovação baseiam-se tanto na teoria neoclássica, estabelecida através de modelos de equilíbrio geral e parcial, que atribui a mudança técnica a fatores externos, como também na teoria clássica, que trata a inovação de modo mecanicista e como produto dos processos internos da firma. Em ambos os casos os investimentos em capital físico e humano são determinantes centrais do desenvolvimento tecnológico, sendo a inovação a consequência final dessa cadeia linear^{22,26}.

Embora o modelo econômico adotado pela maioria dos países em desenvolvimento ter sido o neoliberalismo, o sucesso do processo de industrialização dos países do Leste Asiático, marcado por forte intervenção governamental, indicou ser possível a formulação e estruturação de políticas de inovação com um misto de políticas funcionais e seletivas^{22,26}.

Nessa época, alguns estudos empíricos foram conduzidos no intuito de compreender melhor o processo de geração de inovações e os resultados surpreenderam ao indicar que apenas algumas características determinaram sucesso ou fracasso. O principal atributo dos casos de sucesso foi a interação das firmas com fontes externas de informação científica e tecnológica. Além disso, firmas inovadoras de sucesso se preocupavam com as necessidades dos usuários tentando fazer contato, na maioria das vezes, através de processos cooperativos e interativos. Outros resultados demonstraram a importância crítica da acumulação de capacitações internas para que as empresas pudessem interagir com o ambiente externo em busca de inovação e que a frequência e intensidade da interação entre a firma e as fontes externas eram fortemente influenciadas pelas políticas públicas voltadas para o desenvolvimento científico e tecnológico²⁴.

A constatação de que os investimentos em pesquisa e desenvolvimento (P&D) não levariam automaticamente ao desenvolvimento tecnológico, nem ao sucesso econômico

da aplicação da tecnologia, deixou evidente as limitações do modelo linear, reforçando a emergência das abordagens não lineares ou interativas. Essas novas abordagens enfatizam então o papel central do *design*, os efeitos de retroalimentação entre as diversas fases do modelo linear anterior e as muitas interações entre ciência e tecnologia em todas as fases do processo de inovação. Após o estudo conduzido por Kline & Rosenberg (1986), foi introduzido um modelo interativo do processo de inovação que passou a considerar as interações entre as empresas e delas com o sistema de ciência e tecnologia em que elas estão inseridas (o *chain-linked model*)²².

Outro modelo considerado não linear ou interativo é o modelo da Tripla Hélice (*Triple Helix*), formulado por Etzkowitz & Leydesdorff (1995; 2000) que, ao contrário da teoria schumpeteriana, associa a inovação às universidades e inclui o governo como ator relevante nessa dinâmica. O modelo é representado por uma espiral com três hélices que se entrelaçam por meio de múltiplas interações entre três esferas representadas pela universidade, a indústria e o governo^{28,29}.

Nesse formato, a dinâmica da inovação é interpretada a partir de redes de comunicação e de expectativas que estariam recriando continuamente os arranjos institucionais que envolvem universidades, indústrias e agências governamentais, não sendo estáveis, ou seja, cada hélice ao se relacionar com qualquer uma das outras duas, criaria novas camadas de comunicações, redes e organizações entre elas que sofreriam a pressão das mudanças do ambiente. O surgimento de inovação, assim, não decorreria de uma sincronização ou ordenação *a priori*. Redes trilaterais e organizações híbridas seriam criadas para solucionar problemas sociais e econômicos com os atores das diferentes esferas negociando e definindo novos projetos. Em suma, cada “sistema” seria definido e redefinido na medida em que o projeto de pesquisa fosse desenhado e conduzido²².

Segundo os autores, a maioria dos países atualmente estaria buscando conformar esse tipo de arranjo institucional, tentando fortalecer um ambiente inovador, com iniciativas trilaterais para o desenvolvimento econômico baseado no conhecimento e alianças estratégicas entre empresas, agências governamentais e grupos de pesquisa acadêmicos. Esses arranjos seriam incentivados pelo governo que exerceria controle direto e prestaria, principalmente, apoio financeiro direto ou indireto²².

Os neoshumpeterianos difundiram amplamente o emprego de analogias biológicas para explicar o caráter evolutivo do desenvolvimento capitalista e do processo de mudança tecnológica e reafirmando o papel significativo da P&D no processo de inovação, afirmando a posição central da firma no desenvolvimento de novas tecnologias. Consideram também que as habilidades organizacionais, a identificação de oportunidades, o desenvolvimento e acumulação de competências são mais importantes que conquistas puramente técnicas. Desse modo, as empresas são ambientes de aprendizado interativo e coletivo e o processo de inovação envolve uma série de atividades científicas, tecnológicas, organizacionais, financeiras e de mercado^{30,31,32,33,34,35}.

É importante ressaltar que além da descrição de uma economia evolucionária, os neoshumpeterianos elaboram também a teoria dos paradigmas tecnológicos, bem como a dos sistemas nacionais de inovação³⁶.

A nova dinâmica tecnológica internacional que começou a se configurar a partir da década de 70, implicou numa gradativa substituição de tecnologias intensivas em material e energia, utilizadas na produção em grande escala, característica do ciclo de desenvolvimento econômico precedente, para as tecnologias intensivas em informação, flexíveis e computadorizadas, associadas ao novo paradigma gerado pela revolução da microeletrônica. O processo de globalização e a difusão das tecnologias de informação e telecomunicações permitiram a fácil transferência de informações e conhecimento. No entanto, observa-se que alguns elementos chave do conhecimento frequentemente requeridos em atividades de pesquisa, desenvolvimento e produção não são tão facilmente difundidos por pertencerem a pessoas e organizações específicas. Apenas estas pessoas e instituições são capazes de se adaptar às rápidas mudanças de mercado e das tecnologias e gerar inovações em produtos e processos. Há, portanto, grandes esforços dos detentores destes conhecimentos, sejam pessoas ou empresas, em não compartilhar e dificultar sua transferência^{37,38,39}.

Com o reconhecimento de que essas atitudes dificultam muito a geração de inovação, há um crescente esforço em estimular a interação entre diferentes agentes econômicos e sociais com vistas a incrementar inovações que levem a um maior desenvolvimento econômico²⁶.

Ao longo do tempo, sempre houve grande dificuldade em se caracterizar o processo de inovação, suas fontes de geração e as formas como se procede e difunde. Nas últimas décadas, a eficiência dos sistemas de inovação tornou-se foco de preocupação de estudos que objetivam compreender sua dinâmica e prever ou antecipar as consequências dos avanços científicos e da mudança tecnológica como resultado das atividades inovadoras^{22,26}.

O melhor entendimento sobre a natureza e as fontes de geração de inovações, tornou possível a abrangência de sua definição, estendendo o número de atividades consideradas inovação. A definição de inovação que vem sendo mais comumente utilizada caracteriza-a como a busca, descoberta, experimentação, desenvolvimento, imitação e adoção de novos produtos, processos e novas técnicas organizacionais⁴⁰.

De modo geral, podem-se classificar as inovações em dois tipos: a radical e a incremental. A inovação radical é o desenvolvimento e introdução de um produto, processo ou forma de organização da produção inteiramente nova. Esse tipo de inovação pode representar uma ruptura estrutural com o padrão tecnológico anterior, originando novas indústrias, setores e mercados, além de significar redução de custos e/ou aumento de qualidade em produtos já existentes. Como exemplos de inovações radicais, que causaram impacto na economia e na sociedade como um todo e modificaram irreversivelmente o perfil da economia mundial, podemos citar a introdução da máquina a vapor, no final do século XVIII, ou o desenvolvimento da microeletrônica, a partir da década de 1950. As inovações podem ainda ter caráter incremental, referindo-se à introdução de qualquer tipo de melhoria em um produto, processo ou organização da produção dentro de uma empresa, sem alteração profunda na estrutura industrial. Inúmeros são os exemplos de inovações incrementais, várias delas imperceptíveis para o consumidor, podendo gerar crescimento da eficiência técnica, aumento da produtividade, redução de custos e aumento de qualidade de um produto. A otimização dos processos de produção, o *design* de produtos, a diminuição na utilização de materiais ou substituição de componentes na produção de um bem podem ser considerados inovações incrementais³⁰.

Recentemente os neoshumpeterianos vêm apontando para um novo paradigma tecnológico denominado aprendizado verde, criando uma nova taxonomia que refere a ecoinovação⁴¹.

2.2. O COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE

O Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS) ou Complexo Industrial da Saúde, designações adotadas para o Sistema Produtivo da Saúde é constituído por um conjunto de indústrias que produzem insumos, bens de consumo e equipamentos especializados para a área e um conjunto de organizações prestadoras de serviços em saúde que são as consumidoras dos produtos manufaturados pelo primeiro grupo, exibindo uma clara relação de interdependência setorial. É uma das áreas de maior dinamismo pela existência de uma base produtiva de bens e serviços bastante relevante e por responder por porcentagem significativa do Produto Interno Bruto (PIB) nas economias emergentes e desenvolvidas, sendo crítica para a economia do conhecimento por envolver atividades de alta intensidade de inovação^{42,43,44}.

Além do papel da saúde como elemento condicionante do bem estar social, o setor articula um sistema produtivo interdependente de base industrial nas áreas de química, biotecnologia, mecânica, eletrônica e de materiais e equipamentos médicos e hospitalares⁴⁵.

De acordo com a base tecnológica e de conhecimento, é possível classificar as empresas do setor em três grandes grupos de atividade (Figura 2). O primeiro congrega as indústrias de base química e biotecnológica, incluindo as indústrias farmacêuticas, de vacinas, de hemoderivados e de reagentes para diagnóstico. O setor de medicamentos constitui o grande mercado desse grupo que é liderado por um conjunto de grandes empresas, altamente intensivas em tecnologia e que dominam o mercado mundial, tendendo a ampliar suas fronteiras para os demais segmentos, como já ocorre na área de vacinas^{42,46}.

O segundo grupo congrega um conjunto bastante diferente de atividades de base física, mecânica, eletrônica e de materiais, envolvendo as indústrias de equipamentos e instrumentos mecânicos e eletrônicos, órteses e próteses e materiais de consumo em

geral. Neste grupo, cabe destacar o papel da indústria de equipamentos, tanto pelo seu potencial de inovação e incorporação dos avanços da microeletrônica e informática, quanto pelo seu impacto nos serviços, através da indução de constantes mudanças nas práticas assistenciais⁴².

O terceiro grupo de atividades reúne todos os setores envolvidos com a prestação de serviços de saúde que inclui as unidades hospitalares, ambulatoriais e de serviços de diagnóstico e tratamento. Esses setores organizam a cadeia de suprimento dos produtos industriais em saúde, articulando o consumo por parte dos cidadãos no espaço público e privado. Os setores de serviços se caracterizam como uma atividade dominada por fornecedores de medicamentos, equipamentos e novos materiais, e é ela que dita a dinâmica do complexo, pois é o setor para o qual a produção de todos os demais grupos converge. A expansão, contração ou direcionamento de suas compras exercem um impacto determinante na dinâmica de acumulação e inovação dos demais segmentos⁴².

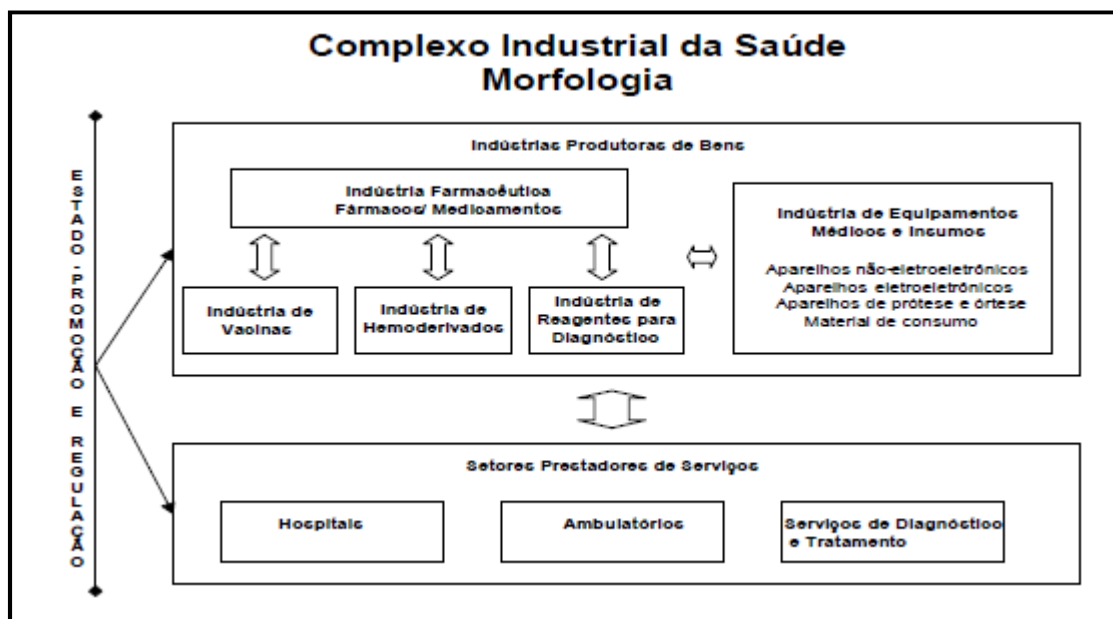


Fig. 2: O Complexo Econômico-Industrial da Saúde.

Fonte: GADELHA, C. A. G., 2003.

O sistema produtivo da saúde apresenta certa complexidade, pois articula a geração e difusão de tecnologias, a dinâmica institucional social e sua relação com o setor privado. De fato, vários estudos de organização industrial mostram que a área da saúde

é a que possui o maior grau de interação das universidades e institutos de pesquisa com o setor empresarial^{47,48}.

Todos os países que se desenvolveram e passaram a competir em melhores condições com os países avançados, associaram uma indústria forte com uma base endógena de conhecimento, de aprendizado e de inovação, porém, no setor de saúde, este enfoque é problemático, pois os interesses empresariais são movidos por uma lógica de mercado que visa o lucro e não para o atendimento das necessidades da saúde da população⁴⁸.

Atualmente, o papel decisivo do Estado na dinâmica dos setores de atividade na área da saúde, através de ações explícitas ou implícitas de promoção e regulação, adquire uma abrangência dificilmente encontrada em outros setores produtivos. O Estado atua mediante a compra direta de bens e serviços, faz repasses de recursos para os prestadores de serviços, investe na estrutura industrial e na rede assistencial, além de um conjunto amplo de atividades regulatórias como tributação, tarifas de importação, normas técnicas e portarias das agências reguladoras que podem ser utilizados para favorecer produtores nacionais no mercado⁴⁹.

A saúde possui uma dupla dimensão na sua relação com o desenvolvimento. Por um lado, é parte do sistema de proteção social, constituindo um direito de cidadania inerente ao próprio conceito de desenvolvimento; por outro, constitui um conjunto de setores de atividade econômica que gera crescimento com participação no PIB e nos empregos formais qualificados. A questão do desenvolvimento e da política industrial tem como foco o papel do Estado para a superação das condições de atraso nos países subdesenvolvidos. Articular saúde e desenvolvimento remete para a necessidade de pensarmos um padrão de desenvolvimento que se expressa no âmbito da saúde reconhecendo que somos parte de um sistema capitalista, num país tecnologicamente dependente e com uma estrutura social e econômica desigual e com fragilidades estruturais^{50,51}.

As prioridades políticas do setor devem considerar o modelo institucional do Sistema Único de Saúde e as mudanças no perfil demográfico e epidemiológico da população, como o aumento da expectativa de vida e o aumento da incidência de doenças crônicas e degenerativas e novas demandas tecnológicas para a atenção a saúde.

Apesar do reconhecimento de que o setor de saúde é estratégico para o desenvolvimento, verificam-se grandes dificuldades para implementação de políticas públicas para o seu fortalecimento. Isso pode ser evidenciado pelo crescimento do déficit da balança comercial da saúde (Figura 3).

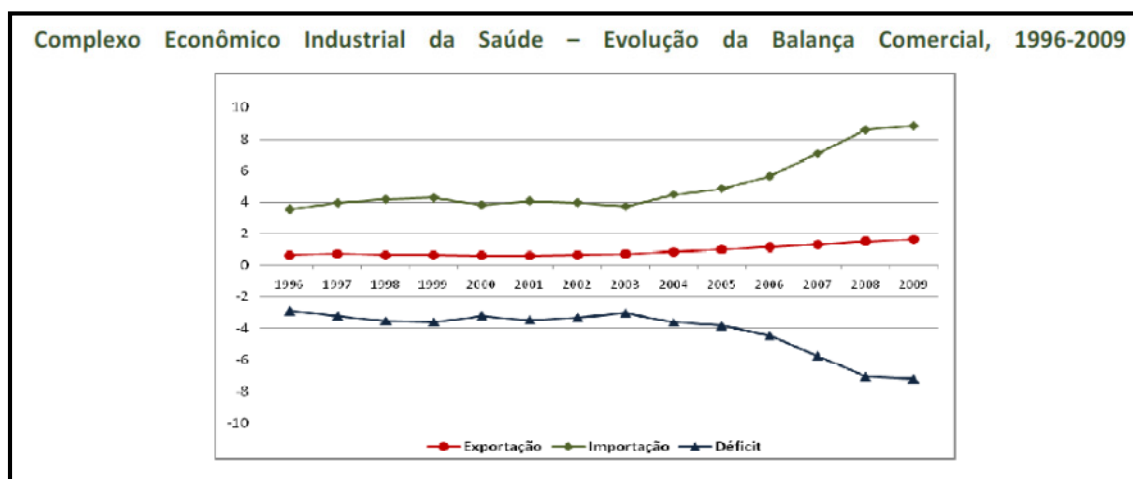


Fig. 3: Evolução da balança comercial da saúde. Valor em US\$ bilhões.

Fonte: GIS/ENSP/FIOCRUZ, 2012.

A inovação em saúde envolve uma complexa teia de instituições que adquire um formato não linear, onde cada etapa corresponde a um diferenciado conjunto de arranjos institucionais que envolvem setores e cadeias produtivas, empresas, organizações de C&T, agências de regulação sanitária, a implementação de políticas industriais, científicas e tecnológicas e de saúde, além de propriedade intelectual, entre outras⁴⁸.

De forma geral, algumas características gerais do sistema de inovação do setor saúde podem ser apontadas⁴⁸:

1) A inovação no CEIS é fortemente dependente de pesquisas interdisciplinares. Em medicamentos, por exemplo, um novo fármaco requer o trabalho de químicos, farmacêuticos, biólogos, imunologistas, engenheiros químicos, clínicos etc. Na indústria de equipamentos médicos, por sua vez, produtos novos necessitam da interação entre físicos, engenheiros eletrônicos, especialistas em materiais, médicos especialistas entre outros. Assim, a produção de inovações no setor saúde tem como requisito prévio uma estrutura de formação universitária e de pós-graduação abrangente e sofisticada, visto o tipo de interação disciplinar que ela pressupõe.

2) O setor de serviços assistenciais que incluem hospitais, clínicas, postos de atenção básica e outros, participa também intensamente destes fluxos, interagindo fortemente com as indústrias do setor e com a universidade. Hospitais e centros médicos acadêmicos apresentam demandas para os componentes do subsistema e interagem ao longo do seu desenvolvimento, principalmente na etapa dos testes clínicos.

3) As instituições de regulação como a ANVISA e o Food and Drugs Administration (FDA), e as associações profissionais e escolas médicas cumprem um papel de filtro das inovações geradas pelas universidades e indústrias. Essa combinação de instituições aponta o papel singular desempenhado por ambientes seletivos não comerciais no setor saúde.

4) A saúde pública entra com um papel importante, tendo interações diretas com as universidades e instituições de pesquisa, além de receber as inovações provenientes do complexo médico-industrial. As interações processam-se de forma mediada pelo sistema de prestação de serviços médicos.

O desenvolvimento a partir de uma visão moderna dos sistemas nacionais de inovação deve considerar o desenvolvimento local e, no caso do Brasil, a partir do conhecimento contido em cada bioma. Desse modo, a biodiversidade contida em cada bioma pode fornecer diferentes espécies vegetais para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos, usando de forma racional os recursos naturais, promovendo ao longo do tempo um significativo salto tecnológico na produção de medicamentos, o que certamente contribuirá para uma redução da dependência nacional de importação de matérias primas e medicamentos⁵².

2.3. INOVAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A indústria farmacêutica é um setor fortemente dependente de ciência, tecnologia e pesquisa biomédica para desenvolver e lançar medicamentos inovadores que criam novos mercados e proporcionam lucros extraordinários. Para a indústria farmacêutica, inovar significa disponibilizar comercialmente para o consumo humano ou veterinário um novo medicamento para o tratamento de doenças¹⁶.

A descoberta de uma nova molécula é uma “invenção” que somente será considerada uma inovação quando tiver sua segurança e eficácia comprovada no tratamento de uma doença e seu consumo for estabelecido através de sua inserção no mercado. Nesse caso, a inovação é dita radical. No entanto, a inovação na indústria farmacêutica também pode ocorrer pelo desenvolvimento de melhorias nos processos produtivos (que podem gerar redução dos custos ou melhorias na aparência do produto) ou pela agregação de valor ao produto (por etapas adicionais de pesquisa que melhorem, por exemplo, parâmetros farmacocinéticos ou reduzam incidência de efeitos adversos). Como nesses casos não há novidade terapêutica, são consideradas inovações incrementais¹⁶.

A indústria farmacêutica mundial é dominada por grandes corporações, sobretudo dos Estados Unidos. Dez das 20 maiores empresas do setor são sediadas nos EUA, incluindo as duas maiores em volume de vendas: Johnson & Johnson e Pfizer, com 63,8 e 48,3 bilhões de dólares anuais, respectivamente. As demais estão localizadas na Suíça, França, Japão, Israel, Alemanha e Dinamarca. No Brasil, a Novartis lidera a lista com uma receita líquida anual de 1.468,7 milhões de reais, seguida pela Roche e EMS, com 1.232 e 727,9 milhões de reais por ano, respectivamente⁴⁹.

Apesar da escala das empresas farmacêuticas líderes mundiais, o setor enfrenta uma crise, visto os elevados custos necessários ao desenvolvimento de medicamentos e as incertezas associadas à sua inserção no mercado. Na indústria farmacêutica americana, por exemplo, o custo de produção de um novo medicamento saltou de US\$ 138 milhões em 1975, para US\$ 802 milhões em 2001, representando um aumento de 7,6% ao ano. Já em 2006, o valor estimado foi de US\$ 1,3 bilhão, que correspondeu a 10,4% ao ano⁴⁹.

Estudos revelam que a indústria farmacêutica enfrenta problemas com relação a inovações. Em 2004, foram aprovadas 31 novas moléculas pelo FDA, a um custo de 37 bilhões de dólares, enquanto em 2006 foram apenas 18 com um custo aproximado de 43 bilhões de dólares, sem contar o longo tempo necessário para que sejam cumpridas todas as etapas exigidas para o registro que, em alguns casos, pode chegar a 12 anos. Para piorar, 75% dos medicamentos aprovados para registro entre 1990 e 2006 são considerados similares a outros já disponíveis comercialmente. Além disso, as patentes

de vários medicamentos importantes para o faturamento de laboratórios multinacionais irão expirar nos próximos anos, complicando ainda mais as empresas do setor^{16,49}.

Embora haja consenso com relação ao elevado custo de desenvolvimento e lançamento no mercado de novos medicamentos, esses valores são apenas estimativas dadas pelas empresas farmacêuticas. Alguns especialistas da área afirmam que boa parte desses custos provém de recursos públicos, sendo contabilizados pelas empresas como recursos próprios, e que incluem valores gastos com propaganda e *marketing*. Há estudos que procuram mostrar que as condições para a introdução de novas drogas não se tornaram piores e não comprometem a rentabilidade da indústria⁴⁹.

Para descobrir uma molécula ativa levam-se, em média atualmente três a seis anos, mas este tempo varia em função do processo tecnológico (síntese orgânica, identificação e isolamento de moléculas ativas de fontes naturais, biotecnologia, etc). O principal gargalo desse processo de trazer um novo medicamento ao consumo está na etapa de pesquisa clínica, não pela complexidade tecnológica, mas por ser muito longa e cara por envolver seres humanos. As exigências para registro e comercialização de um novo produto também demandam tempo e esforço considerável, além de campanhas de *marketing* milionárias para aceitação do produto no mercado^{16,49}.

O aumento significativo dos custos de desenvolvimento de novos fármacos tem feito com que os laboratórios farmacêuticos apostem cada vez mais em novas formas de cooperação entre empresas na área de pesquisa e desenvolvimento que possam melhorar os retornos sobre os altos investimentos requeridos no processo inovação. A inovação na indústria farmacêutica exige um conjunto complexo de atividades que são desenvolvidas simultaneamente e interagem entre si. Embora siga um padrão sequencial, não é um processo linear, mas sim sistêmico que implica inúmeras ações multidisciplinares, tais como estabelecimento de competências organizacionais e dos meios de produção que contribuam para definir o padrão de competitividade de uma empresa¹⁶.

3. METODOLOGIA

A metodologia aplicada trata-se de pesquisa qualitativa descritiva tipo estudo de caso, realizada inicialmente por levantamento do referencial teórico referente à inovação e a dinâmica competitiva do complexo industrial da saúde com ênfase na pesquisa, desenvolvimento e produção de medicamentos fitoterápicos no Brasil. A abordagem será realizada a partir da análise do caso “Leishmaniose” com proposta de desenvolvimento de fitoterápicos para o tratamento da doença.

Este tipo de análise visa à investigação profunda e detalhada de um ambiente, sujeito ou situação particular, muito utilizada quando se pretende saber como e porque certos fenômenos acontecem ou quando a possibilidade de controle sobre um evento é limitada⁵³.

4. LEISHMANIOSE

4.1. O QUE É A LEISHMANIOSE?

As leishmanioses são um grupo de doenças causadas por diversas espécies de protozoários do gênero *Leishmania* e transmitidas através da picada de insetos de diferentes espécies de flebotomíneos⁵⁴.

Os protozoários do gênero *Leishmania* são capazes de produzir alterações na pele, mucosas e cartilagens, caracterizando a forma tegumentar da doença. Pode haver também comprometimento de alguns órgãos, levando a leishmaniose visceral. Os parasitas são obrigatoriamente intracelulares, e irão infectar principalmente os macrófagos da pele e de órgãos do retículo endotelial como fígado, baço, medula óssea e gânglios linfáticos⁵⁵. A Figura 4 mostra as fases do ciclo evolutivo da *Leishmania*, seus vetores e hospedeiros, bem como suas principais apresentações clínicas.

As infecções causadas por esse gênero são, de modo geral, classificadas como leishmaniose tegumentar, que pode ser dividida ainda em leishmaniose cutânea (LC), mucosa (LM) ou mucocutânea, e leishmaniose visceral (LV), forma crônica e generalizada da doença. Estas síndromes resultam da replicação do parasita em macrófagos da pele, mucosas nasal, oral, faríngea e laríngea e de alguns órgãos como fígado e baço, respectivamente^{56,57}.

As leishmanioses causadas por espécies dermatrópicas são encontradas em 88 países no mundo e são endêmicas em 82 destes. A OMS estima que a incidência anual da doença seja de cerca de 1,5 milhões de casos novos/ano. O Brasil, juntamente com outros seis países em desenvolvimento (Afeganistão, Argélia, Irã, Peru, Arábia Saudita e Síria) concentra cerca de 90% dos casos de leishmaniose cutânea⁵⁸.

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) pode apresentar-se clinicamente de duas formas no ser humano. Na forma cutânea, as lesões podem manifestar-se de maneira localizada ou disseminada, causada principalmente por *L. brasiliensis*; *L. guyanensis*; *L. amazonensis*. A forma mucosa, causada apenas por *L. braziliensis*, caracteriza-se por lesões destrutivas localizadas nas vias aéreas superiores⁵⁹.

No Brasil, a LTA é uma das afecções dermatológicas que merece mais atenção, devido à sua magnitude, assim como pelo risco de ocorrência de deformidades que pode produzir no ser humano, e também pelo envolvimento psicológico, com reflexos no campo social e econômico, uma vez que, na maioria dos casos, pode ser considerada uma doença ocupacional⁵⁶.

A LV ou *calazar* é infecção disseminada, de evolução crônica, na qual macrófagos do fígado, baço e medula óssea são preferencialmente parasitados. É causada por três espécies pertencentes ao complexo donovani: *Leishmania donovani*; *L. infantum* e *L. chagasi*. Cada uma destas espécies está associada a uma distribuição geográfica específica. Nas Américas Central e do Sul, *L. chagasi* é responsável por todos os casos relatados. Mais de 90% dos casos documentados nas Américas são encontrados no Brasil, sendo detectados casos em todos os estados costeiros, do Pará ao Paraná e em estados centrais como Minas Gerais, Goiás, Mato Grosso do Sul^{56,57,59}.

O resultado da infecção por *leishmania* depende não só da espécie que é inoculada, mas também da competência imunológica individual em combater o crescimento do parasita. Tem sido cada vez mais frequente a coinfeção de pacientes com HIV por *leishmania*. Em vários países, a leishmaniose tem emergido como importante infecção oportunista entre os pacientes com AIDS, em áreas onde ambas as doenças são prevalentes. Há evidências que a infecção por HIV aumenta o risco de reativação de lesões cutâneas em pacientes curados. O contrário também pode acontecer; *leishmanias* parecem capazes de aumentar a replicação de HIV-1, *in vitro* e *in vivo*⁶⁰.

Devido à alta incidência da doença e grande número de indivíduos com lesões incapacitantes e casos fatais de LV, a OMS incluiu a doença entre as seis mais importantes endemias do mundo^{55,59}.

Apesar do estado geral de saúde e condição fisiológica do hospedeiro influenciar a progressão da doença, predisposição genética sem dúvida exerce maior papel no quadro patológico geral. De fato, inúmeros estudos com camundongos demonstraram que apesar de existirem várias linhagens, duas destas a BALB/c e a C57BL/6 representam indivíduos susceptíveis e não susceptíveis. Linhagens BALB/c desenvolvem uma infecção cujas lesões não cicatrizam, ocorrem metástases, necrose do membro e em poucas semanas os animais morrem. Por outro lado, linhagens C57BL/6 apresentam lesões que se curam espontaneamente^{63,66,67,68,69}.

Os caminhos imunológicos que levam à progressão da doença e a não cicatrização da lesão permanecem pouco caracterizados, porém, é atualmente aceito que a síntese de IL-4 é essencial para o desenvolvimento das respostas do tipo Th2. Tanto IL-4 como IL-5 não apenas inibem a produção de IL-12 e IFN- γ , mas também inibem a produção de NO de macrófagos ativados, o que é essencial para sua atividade contra o parasita^{63,64,66,68}.

4.2. TRATAMENTO

4.2.1 Antimoniais pentavalentes:

Os medicamentos de escolha para o tratamento de todas as formas de leishmaniose têm sido há mais de 60 anos, os antimoniais pentavalentes. Os fármacos de segunda linha são a anfotericina B e a pentamidina que apresentam maior risco de toxicidade, sendo recomendados apenas nos casos onde há contraindicação, intolerância ou resistência aos antimoniais.

Os antimoniais trivalentes, conhecidos como tártaros eméticos foram introduzidos na terapêutica por Gaspar de Oliveira Vianna em 1912, quando o médico brasileiro tratava pacientes com leishmaniose cutânea. Alguns anos depois, na Itália, este composto foi utilizado no tratamento do *calazar*. Devido à toxicidade elevada e os graves efeitos colaterais associados ao tártaro emético, formulações contendo antimônio pentavalente foram desenvolvidos. Nos países de língua inglesa, a formulação usada é o Estibogluconato de sódio (Pentostam®), enquanto nos países de língua francesa, espanhola e portuguesa, o composto comercializado é antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime®)^{70,71}.

O mecanismo de ação dos antimoniais é ainda pouco esclarecido, mas como a maioria dos metais pesados parece ser multifatorial. Acredita-se que os antimoniais inibem etapas do metabolismo energético dos parasitas e que se ligam à várias proteínas com subunidades cujos pesos moleculares estão entre 14.000-68.000u, levando à inibição das atividades das vias glicolítica e oxidação de ácidos graxos⁷².

A possibilidade de Sb^{3+} estar envolvida neste mecanismo foi sugerida primeiramente por Goodwin e Page (1943), observando que organismos hospedeiros são capazes de reduzir Sb^{5+} a Sb^{3+} . Recentemente, MIEKELEY et al., analisando a concentração das formas iônicas do antimônio Sb^{5+} e Sb^{3+} na urina, plasma e sangue total de pacientes com leishmaniose antes, durante e depois da administração intramuscular de Glucantime® em baixas doses, encontraram evidências para a bio-redução de Sb^{5+} e Sb^{3+} , mas não se sabe ao certo onde isto ocorre^{73,74}.

Atualmente, a OMS recomenda a dose de 10 a 20mg Sb^{5+} /Kg/dia, via intramuscular ou intravenosa, com dose total de 850mg de Sb^{5+} por dia (duas ampolas), por no mínimo 20 dias e até duas semanas depois da cura parasitológica antecipada. Para LC, o tratamento deve ser feito no mínimo até a cicatrização da lesão. Discute-se que a dose mais alta não é significativamente mais tóxica e tão ou mais efetiva que a mais baixa, devendo ser preferida em áreas endêmicas. Na forma mucosa da doença, observa-se alta incidência de falha terapêutica com os antimoniais, entretanto, estudos clínicos comparativos usando vários esquemas terapêuticos com os fármacos de segunda linha e os antimoniais associados ou não têm demonstrado resultados melhores quando os fármacos de primeira linha são administrados sem associação, com regimes de dose e duração semelhantes^{72,75,76}.

Apesar do sucesso com os regimes recomendados, algumas questões divergentes têm sido levantadas. A recomendação também se aplica ao antimônio proveniente do glucantime, mas não havia dados disponíveis de estudos com comparação entre altas e baixas doses do antimoniató de N-meglumina e nenhum indício de bioequivalência entre as duas formulações. No Brasil, o Centro Nacional de Epidemiologia (CENEPI), da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), visando o controle e a padronização do tratamento preparou manuais que servem como instrumentos básicos de orientação sobre as várias formas da doença, diagnóstico e tratamento. Para a LV recomenda-se

dose de 20mg Sb⁵⁺/Kg/dia, por pelo menos 20 dias e no máximo 40 dias, com limite máximo de duas (850mg de Sb⁵⁺) a três ampolas (1275 mg de Sb⁵⁺) por dia. Em casos onde a resposta clínica nos primeiros 20 dias não é evidente, o tempo de tratamento deverá ser no mínimo 30 dias. Nas formas cutânea localizada e disseminada, recomenda-se 15mg Sb⁵⁺/Kg/dia durante 20 dias seguidos, nunca excedendo três ampolas por dia. Se não houver cicatrização completa após três meses do término do tratamento, o esquema deverá ser repetido, desta vez por 30 dias. Em caso de não resposta, utilizar fármacos de segunda linha. Na forma difusa, a dose deverá ser de 20mg Sb⁵⁺/Kg/dia por, no mínimo 20 dias. Na fase inicial pode haver resposta ao medicamento, porém recidivas são muito frequentes^{56,72,77}.

Grande variabilidade no sucesso do tratamento da leishmaniose com os antimoniais tem sido relatada, sendo geralmente atribuído à emergência de cepas resistentes de parasitas ou a parâmetros farmacocinéticos como absorção e distribuição do fármaco nos tecidos infectados. No entanto, estudos investigando as composições de Pentostam e Glucantime, usando métodos químicos específicos para determinação de Sb⁵⁺ e Sb³⁺, revelaram discrepâncias das informações fornecidas pelos fabricantes. Observou-se, por exemplo, que em todas as ampolas analisadas, tanto de Pentostam® quanto Glucantime®, havia Sb³⁺ em concentrações que variavam entre 10,5 e 15,8% do antimônio total determinado. Em todos os casos, a quantidade de antimônio total foi sempre maior (107 a 156%) que a declarada. Estes resultados revelam a dificuldade de estabelecer uma quantidade de antimônio na composição do produto, o que prejudica o uso seguro destes agentes^{72,73}.

O tratamento com os antimoniais pentavalentes é marcado por um amplo espectro de efeitos adversos leves, sendo os mais comuns: mialgias e artralgias, cefaleia, náuseas, vômitos, febre, dor abdominal, prurido, dor e edema no local de aplicação, porém a intensidade destes efeitos é leve a moderada e, em poucos casos, requer interrupção do tratamento. O efeito colateral mais grave associado aos antimoniais é, sem dúvida, a cardiotoxicidade. Os antimoniais podem causar alterações caracterizadas por distúrbios de repolarização ventricular que se traduzem em mudanças no perfil eletrocardiográfico. As mudanças consistem basicamente de achatamento ou inversão da onda T e prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc) dose e tempo dependentes. A monitorização eletrocardiográfica deve ser semanal, especialmente em pacientes acima

de 50 anos e, caso ocorra arritmia, deve-se suspender o tratamento imediatamente e utilizar fármacos de segunda linha. Além dos efeitos cardiotoxicos, podem ocorrer hepatotoxicidade, pancreatite aguda insuficiência renal aguda ou nefrotoxicidade e icterícia. Qualquer manifestação considerada grave deve ser notificada aos órgãos de controle sanitário^{76,77,78,79}.

Os antimoniais são contraindicados em pacientes que fazem uso de bloqueadores β -adrenérgicos ou fármacos antiarrítmicos, ou que apresentem distúrbios renais ou hepáticos. O uso em mulheres grávidas, principalmente nos dois primeiros trimestres de gestação deve ser evitado, visto que há indícios de teratogenicidade destes agentes^{77,80}.

Apesar dos frequentes fracassos na terapia com os antimoniais e das altas frequências de reações adversas associadas ao seu uso, os antimoniais pentavalentes ainda permanecem como os fármacos de primeira escolha para todas as formas de leishmaniose por terem melhor índice terapêutico e menor custo que as drogas de segunda linha.

4.2.2. Fármacos de segunda linha:

a) Anfotericina B

A anfotericina B é um antibiótico poliênico utilizado como agente antifúngico que demonstrou grande atividade contra promastigotas e amastigotas, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Apesar de efetiva no tratamento, é fármaco de segunda escolha devido aos graves efeitos adversos associados ao seu uso devendo, portanto, ser empregada apenas quando não se obtém resposta adequada ao tratamento de primeira linha^{56,70,77,81,82}.

A descoberta de que *leishmania* e fungos como *Candida albicans* possuem um esteroide substituído no carbono 24, geralmente o ergosterol como produto final do metabolismo de esteróides, forneceu um motivo racional para se testar agentes antifúngicos contra estes protozoários. A anfotericina B interage preferencialmente com os esteróides substituídos na posição 24 (ergosterol e episterol), entretanto, pode ligar-se também ao colesterol presente na membrana plasmática das células do hospedeiro, gerando grande parte dos efeitos tóxicos conhecidos^{78,83}.

A anfotericina B tem sido testada no tratamento do *calazar* na Índia e Brasil durante muitos anos, mostrando ser um efetivo, mas árduo tratamento. No Brasil, regimes cuja dose total varia entre 738-840mg têm curado praticamente todos os pacientes portadores

de LV. Também se mostrou efetiva contra LM, forma da doença de difícil tratamento, no qual as recidivas são muito comuns^{55,70,82,84}.

A experiência clínica acumulada demonstrou que menores doses podem ser utilizadas sem prejuízo da eficácia com acentuada redução da toxicidade, contudo, o tratamento possui inconvenientes, como administração parenteral, longa duração e necessidade de monitoramento clínico e laboratorial constante^{56,70,77}.

Complicações associadas à infusão ocorrem praticamente em todos os casos, sendo as mais comuns hiperpirexia, flebite, cefaleia, calafrios, astenias, mialgias e artralgias, vômitos e hipotensão. Nestes casos, podem ser usados antipiréticos, anti-histamínicos e antieméticos para minimizar a seriedade de alguns destes efeitos. Distúrbios renais, hipocalcemia, disfunção hepática e depressão da medula óssea, são menos frequentes, porém mais graves e geralmente contraindicam o uso. Problemas renais ocorrem praticamente em todos os pacientes ao longo do tratamento. A filtração glomerular diminui estabilizando entre 20-60% dos valores normais e uma perda aumentada de potássio pode levar a hipopotassemia. Alterações pulmonares como desconforto respiratório, dispneia e cianose também são descritas^{77,82}.

Há indícios de que com a ação da anfotericina B sobre as células mononucleares e do endotélio vascular ocorra liberação de ácido aracônico, cujos metabólitos prostaglandina e tromboxano A₂ causam vasoconstrição e, conseqüentemente, hipertensão pulmonar. Anti-inflamatórios não esteroidais podem ser usados para minimizar tais reações^{77,82}.

No Brasil, a dose de anfotericina B recomendada para LV é de 0,5-1mg/Kg por dia, em dias alternados sem ultrapassar a dose total de 50mg/Kg/dia em cada aplicação. As doses totais para a forma cutânea e mucosa são de 1,0 a 1,5 e 2,5 a 3,0g, respectivamente⁷⁷.

A necessidade de reduzir os efeitos colaterais com uso da anfotericina B levou ao desenvolvimento de formulações lipídicas com o fármaco. A proposta era encapsulá-lo em sistemas lipídicos formando micelas que não o liberariam durante a infusão. As partículas lipídicas seriam então removidas da circulação pelos fagócitos mononucleares, fornecendo grandes quantidades do fármaco no interior das células infectadas^{70,82,83}.

Há basicamente três formulações disponíveis: anfotericina B lipossomal (AmBisome; Nexstar, USA); anfotericina B complexo lipídico (Abelcet, ABLC; liposome Co., USA); e anfotericina B dispersão coloidal (Amphocil, Amphotec; Sequus, USA)^{70,82,83,85}.

Estudos clínicos conduzidos desde 1991 testaram a segurança e eficácia destas formulações no tratamento da LV. As formulações foram, em geral, bem toleradas e não apresentaram as reações inerentes à infusão. Não foram detectados sinais de toxicidade associada a órgãos específicos como fígado e rins. As doses e duração do tratamento foram significativamente menores, com taxas de cura da ordem de 95%. Três grandes estudos clínicos supervisionados pelo FDA, conduzidos em centros de referência na Europa e no Brasil, forneceram dados suficientes para aprovar, em 1997, o Ambisome® para o tratamento de pacientes imunocomprometidos com LV^{55,60,82,85}.

O grande inconveniente das formulações lipídicas de anfotericina B é o custo muito elevado (US\$2,175 por um regime com dose total de 15mg/Kg num paciente com 50 kg), que impossibilita seu uso na rotina dos serviços públicos de saúde. Por isso, só é indicada em pacientes com LV grave que desenvolveram insuficiência renal ou toxicidade cardíaca durante o tratamento com os antimoniais^{77,86}.

b) Pentamidina

A pentamidina é uma diamina aromática que exibiu alta eficácia como fármaco de segunda linha em pacientes não responsivos à terapia com os antimoniais. O fármaco apresenta também ação tripanocida direta *in vitro*, sendo eficaz no tratamento de casos de tripanossomíase gambiense (*T. gambiense*) e rodesiana (*T. rhodesiense*)^{86,87}.

As diaminas têm sido usadas em leishmaniose desde 1939. Estudos conduzidos em Bihar em meados da década de 70 em pacientes com *calazar* mostraram resultados satisfatórios. De 92 pacientes tratados com dose de 4mg/Kg de pentamidina num total de 15 injeções, 86 foram curados, mas cinco morreram. Ainda na Índia, 81 de 82 pacientes não responsivos ao tratamento tradicional ou que apresentaram recidivas após o seu término foram curados com 6 a 8 doses de 4mg/Kg de pentamidina em dias alternados. Todos de 110 pacientes guianenses com LC que receberam sete injeções de 2mg/Kg diariamente ou em dias alternados foram inicialmente curados, mas 20 (18%) apresentaram recidiva e necessitaram de mais sete injeções. Foram observados cinco

casos de hipotensão e nenhuma outra reação adversa, provavelmente devido à baixa dose administrada^{56,77,78}.

No Brasil, foi realizado na cidade de Pedra-Bahia, local onde a doença é endêmica, um estudo comparativo onde se testou a eficácia, a tolerabilidade e toxicidade do antimoniato meglumina, isotianato de pentamidina e sulfato de paramomicina no tratamento de lesões cutâneas causadas por *L. braziliensis*. Ocorreram cinco casos de falha terapêutica: dois no primeiro grupo; um no segundo; e dois no terceiro. Os resultados obtidos com a pentamidina e paramomicina foram equivalentes aos obtidos com o antimoniato de meglumina. Porém, o fármaco tem sido útil apenas nos casos onde não há resposta adequada ao antimoniato ou quando seu uso está contraindicado^{56,77,78,87}.

A pentamidina após administração intravenosa ou intramuscular profunda é absorvida e deixa rapidamente a circulação. São observadas concentrações muito altas nos rins, fígado e baço durante vários meses, no entanto, sua utilidade é restrita em virtude dos seus efeitos indesejáveis. Os mais comuns são dor e abscessos estéreis no local de aplicação, náuseas, vômitos, tonturas, adinamia, mialgias, artralgias, cefaleia, hipotensão, lipotimia, síncope, hipoglicemia e hiperglicemia. Pode ocorrer cardiotoxicidade levando a arritmia fatal. O mais importante efeito tóxico associado à pentamidina é desenvolvimento de diabetes insulino-dependente que ocorre em 5-12% dos casos. O efeito diabetogênico é dose dependente e pode se manifestar a partir da administração total de 1g. Ocorre indução de citólise das células beta do pâncreas, mas não se sabe como isso ocorre^{56,77,82,88}.

O fármaco é contraindicado em caso de gestação, diabetes mellitus, insuficiência renal ou hepática, doenças cardíacas e em crianças com peso inferior a 8kg. Recomenda-se o acompanhamento clínico e reavaliação periódica das provas de função renal e hepática durante o tratamento. O monitoramento eletrocardiográfico deve ser feito antes, durante e ao final do tratamento. A glicemia deve ser avaliada mensalmente durante um período de seis meses^{56,77}.

4.3. Problemas e desvantagem do tratamento da doença no Brasil:

O Brasil possui programa de controle da LTA e da LV, cujo principal objetivo é diagnosticar e tratar precocemente os casos humanos visando minimizar as deformidades provocadas pela forma tegumentar e reduzir a morbi-mortalidade e a letalidade da forma visceral.

O principal medicamento utilizado para tratar os casos de leishmaniose no Brasil é o Glucantime®. Além dos frequentes efeitos adversos, alguns tão graves que podem levar à morte, complicações e contraindicações do medicamento já citadas, há ainda os altos custos de aquisição do medicamento para abastecer o programa. Apesar de ter baixo custo em relação aos fármacos de segunda linha, custa muito caro aos cofres públicos, devido ao longo tempo de tratamento (20 a 30 dias), podendo-se repetir o curso de tratamento, caso a resposta terapêutica não seja satisfatória. Outra questão é que o produto era importado e, segundo alguns especialistas, o fabricante (Sanofi-Aventis) não tem grande interesse na produção do medicamento, já que o governo é o único demandante do produto e controla o preço da compra. Cada ampola do medicamento custa para o governo um valor médio de 2,44 reais. Só no ano de 2012, foram compradas 1.352.000 unidades do medicamento. Segundo dados do MS, o governo gastou só com a compra deste medicamento em 2012, R\$ 7.126.281,00. Se somarmos as aquisições dos últimos três anos (2010, 2011 e 2012), o valor chega a R\$ 17.307.241,00.

O governo já incentivou a produção nacional do medicamento para reduzir os custos e facilitar o abastecimento do programa. Um grupo de pesquisadores tentou desenvolver junto à Indústria Química Taubaté um processo químico para a sua produção, mas a qualidade do produto foi considerada insatisfatória.

No ano de 2000, o MS, por meio de processo licitatório, adquiriu o antimoniato de N-metilglucamina, do laboratório Eurofarma (produto registrado como similar na Anvisa) que foi distribuído diretamente para as Secretarias Estaduais de Saúde e Coordenações Regionais da FUNASA. A partir de outubro do mesmo ano, o Centro Nacional de Epidemiologia, recebeu notificações de eventos adversos graves (abscessos estéreis, intensas dores musculares e nas articulações reações alérgicas) em pacientes fazendo uso do referido medicamento. Essas notificações iniciaram-se nos Estados do Piauí,

Paraná e Mato Grosso, estendendo posteriormente a outras unidades federadas. Os lotes foram identificados e seu uso foi suspenso⁸⁹.

Os lotes foram encaminhados ao Instituto Oswaldo Cruz (IOC) e para a Aventis. O laboratório produtor do medicamento de referência procedeu às análises de microscopia eletrônica e detectou a presença de estruturas fibrosas em todos os lotes do medicamento produzido pela Eurofarma, inexistentes no medicamento inovador. O IOC sugeriu que fosse realizada a pesquisa de metais pesados por serem os principais contaminantes do produto. O Laboratório de Análises Químicas Industriais e Ambientais da Universidade Federal de Santa Maria foi escolhido para realizar as análises, pois já estava estabelecendo os parâmetros de referência para esse medicamento. Os resultados mostraram a presença de arsênio em todos os lotes produzidos pela Eurofarma, com valores variando de 44,45mg/L a 84,60mg/L e de chumbo, variando de 24,29mg/L a 52,31mg/L. No lote do produto da Aventis, os valores encontrados foram de 0,26mg/L para o arsênio e menor que 0,20mg/L para o chumbo⁸⁹.

Além dos altos custos de aquisição do antimoniato de N-metilglucamina e dos medicamentos de segunda linha, e demais medidas de controle da doença pelo governo, outra questão importante deve ser considerada: a dependência tecnológica em que o Brasil se encontra. O fabricante do principal medicamento usado no programa afirma não obter lucros satisfatórios com a venda do produto, produzindo-o apenas para suprir a demanda do Estado. O que aconteceria se a produção fosse interrompida por desinteresse econômico do fabricante ou houvesse desabastecimento do produto no mercado, por exemplo, por escassez de matéria prima?

5. DISCUSSÃO

5.1. FITOTERÁPICOS PARA O TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE

A discussão de fitoterápicos para o tratamento da leishmaniose considera as premissas da economia da informação, conhecimento e aprendizado, bem como aquelas descritas no CEIS. Para tanto, abordaremos a importância dos fitoterápicos no mundo atual e, em

seguida uma seleção de plantas com respaldo científico, as etapas do desenvolvimento para a produção, bem como suas vantagens.

5.1.1. O QUE SÃO FITOTERÁPICOS?

Os fitoterápicos são uma categoria de medicamentos inicialmente legitimados pela União Europeia, incorporada ao sistema de saúde, através de um movimento liderado pela Alemanha. São respaldados pelas evidências de segurança, eficácia e qualidade. A base da fitoterapia racional passou a ser sua comparação com tratamentos utilizando drogas sintéticas. Existem ainda inúmeras plantas e produtos de origem vegetal cuja eficácia ainda não foi comprovada cientificamente, sendo seu uso classificado como fitoterapia tradicional. Posteriormente, o Congresso americano, após reconhecimento de sua eficácia, liberou o uso destes produtos sem necessidade de registro na agência reguladora⁵³.

No Brasil, fitoterápico é definido como:

“Medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Sua eficácia e segurança é validada através de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, documentações tecnocientíficas em publicações ou ensaios clínicos fase 3. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais”⁹⁰.

A OMS tem considerado uma prioridade a investigação farmacológica de plantas. Os produtos naturais são potenciais fontes de grande variedade de compostos químicos com marcada acessibilidade na natureza⁹¹.

O interesse por fitoterápicos, extratos, óleos essenciais e produtos naturais vem crescendo muito nos últimos anos no Brasil e no mundo. Há um número crescente de programas de saúde pública e de ações sociais que visam incentivar o uso e a produção das plantas medicinais com o objetivo de se disponibilizar terapias muitas vezes seguras e baratas não dependentes de importação, alcançáveis via o desenvolvimento da agricultura familiar nas populações locais. Populações em regiões rurais dependem principalmente de tratamentos baseados no uso tradicional de plantas para alívio de sintomas associados a várias doenças^{92,93}.

O mercado mundial de fitoterápicos atinge atualmente cerca de US\$ 44 bilhões, sendo considerado promissor, apresentando taxa de crescimento anual de 15% contra 4% de crescimento dos medicamentos sintéticos. No Brasil cerca de 200 laboratórios movimentam em torno de US\$ 400 milhões de dólares e representam em torno de 6,7% das vendas de medicamentos no país⁵⁰.

No entanto, o Brasil deixa de gerar cerca de US\$ 5 bilhões ao ano por não conseguir transformar sua flora em remédios. Poucos fitoterápicos baseado na flora brasileira foram totalmente desenvolvidos em território nacional, sendo o anti-inflamatório Acheflan, concorrente do Cataflam, o primeiro. Este projeto, que levou sete anos e custou 15 milhões de reais, foi fruto de uma parceria entre a iniciativa privada, que entrou com os recursos financeiros, e um grupo de pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina, coordenado pelo professor João Batista Calixto⁹⁴. Isto demonstra claramente a grande oportunidade que o setor oferece, já que o custo de desenvolvimento desse medicamento foi muito baixo quando comparado ao custo de desenvolvimento de medicamentos sintéticos.

Há mais de 420 fitoterápicos provenientes de 60 plantas diferentes, registrados na ANVISA. Destes, apenas dez são de plantas nacionais e os medicamentos não foram desenvolvidos no Brasil⁹⁵.

Estudo econômico visando caracterizar esse mercado no Brasil considerou dados de produtos fitoterápicos comercializados no período de novembro de 2003 a outubro de 2006, sobre unidades vendidas e faturamento de empresas, e identificou 103 laboratórios que comercializaram 367 medicamentos fitoterápicos para 529 produtos analisados, em 2006, referentes a 53 classes terapêuticas enquanto em 2003 eram 100

laboratórios com a comercialização de 398 medicamentos referentes a 60 classes terapêuticas. Do total de medicamentos comercializados em 2003, 226 caracterizavam-se como monodrogas e 172 como associações a base de plantas; já no ano de 2006, 238 medicamentos foram classificados como monodrogas e 129 eram associações medicamentosas. Essa queda (25%) no total de associações de medicamentos comercializados no período pode ser explicada pela legislação atual que privilegia o registro de monodrogas⁹⁵.

Em termos de tamanho, o segmento de fitoterápicos brasileiro faturou, no período de novembro de 2003 a outubro de 2006, R\$ 1.840.228.655 com a venda de 122.696.549 unidades farmacêuticas. Os resultados revelaram também a importância da região sudeste que comporta 85% das indústrias produtoras de fitoterápicos, onde 51% dessas concentram-se no polo industrial de São Paulo⁹⁵.

Do total de empresas produtoras de fitoterápicos (N=103) para o ano de 2006, apenas cinco (4,85%) somavam 52,3% do faturamento do segmento e sete empresas (6,85%) comercializaram 50,7% do total de apresentações de fitoterápicos. As 20 maiores empresas do setor neste ano venderam aproximadamente 460 milhões de reais (84,7%) de todo faturamento. O Altana Pharma, de capital alemão, foi o laboratório de maior representatividade comercial, seguido pelos laboratórios Farmasa e Marjan. Os demais laboratórios (83) dividiram 15,3% restantes das vendas, evidenciando a alta concentração no segmento⁹⁵.

O complexo industrial da saúde brasileiro inclui um parque público de laboratórios, de abrangência nacional, voltado para a produção de medicamentos primordialmente destinados aos programas de saúde pública em assistência farmacêutica. A organização dos laboratórios oficiais em rede foi formalizada, em 2005, por meio da Portaria MS nº 843, de 2 de junho de 2005, que criou a Rede Brasileira de Produção Pública de Medicamentos. A referida portaria foi revogada pela Portaria nº 374, de 28 de fevereiro de 2008 que instituiu então, no âmbito do SUS, o Programa Nacional de Fomento à Produção Pública e Inovação no Complexo Industrial da Saúde. Com este programa, espera-se que o nosso parque industrial se aproprie de ferramentas gerenciais, administrativas, técnicas e de sistemas de gestão da qualidade que tragam como resultado a inovação^{96,97}.

A produção industrial de fitoterápicos e fitomedicamentos por parte dos Laboratórios Produtores Oficiais nacionais representa uma oportunidade única de acumulação tecnológica, ao mesmo tempo em que pode representar a auto sustentabilidade preconizada no Programa Nacional de Fomento à Produção Pública e Inovação no Complexo Industrial da Saúde.

Ainda, a PNPMF reafirma o interesse do Estado em fortalecer a indústria de medicamentos fitoterápicos e fitofármacos em, pelo menos, três de suas diretrizes: “Estimular a produção de fitoterápicos em escala industrial”; “Estabelecer uma política intersetorial para o desenvolvimento socioeconômico na área de plantas medicinais e fitoterápicos”; e “Estabelecer mecanismos de incentivo para a inserção da cadeia produtiva de fitoterápicos no processo de fortalecimento da indústria farmacêutica nacional”⁹⁰.

5.1.2. PLANTAS NATIVAS COM ATIVIDADE CONTRA *LEISHMANIA*

Estudos envolvendo produtos naturais para avaliar a atividade leishmanicida são considerados promissores pela OMS⁹².

Nos últimos vinte anos, foram acumuladas muitas evidências da atividade de plantas medicinais contra protozoários do gênero *Leishmania*. Dentre estas, cinco se destacam: *Kalanchoe pinnata*, *Phyllanthus amarus*, *Plumbago scandens*, *Peschiera (Tabernaemontana) australis* e *Piper aduncum*.

Kalanchoe pinnata é uma planta herbácea ou sublenhosa, pouco ramificada podendo chegar a 1m de altura, principalmente durante a floração. Em sua composição química existem hidrocarbonetos, alcoóis simples, triterpenos, esteróis, flavonóides livres (quercetina, kaempferol) e glicosilados⁹⁸. É conhecida popularmente no Brasil como saião roxo, folha da fortuna, folha do pirarucu, saião, entre outros⁹⁹. Na medicina popular tem sido usada para tratar doenças como, infecções, reumatismo, úlceras gástricas e inflamações em geral. Esta planta é uma das mais pesquisadas do gênero e está incluída na RENISUS.

DA SILVA et al., estudaram o efeito anti *Leishmania* do extrato aquoso da folha em camundongos BALB/c infectados com *L. amazonensis*. O extrato foi administrado por

via oral, intravenoso, intraperitoneal e via tópica e os resultados foram comparados com o grupo controle que usou a droga de referência Glucantime®. Os autores procuraram esclarecer o modo de ação e demonstraram que o efeito do extrato de *K. pinnata* era mediado pela ativação da produção de óxido nítrico (NO), letal aos amastigotas pelos macrófagos infectados^{100,101}. Além disso, ALMEIDA et al., isolaram do extrato de *K. pinnata* uma fração contendo ácidos graxos com propriedade imunossupressora. Os principais ácidos isolados foram ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquidônico e ácido berênico, sendo o primeiro o maior inibidor da proliferação de linfócitos¹⁰².

Phyllanthus amarus pertence à família *Phyllanthaceae*, sendo erva ruderal, ereta, anual, ramificada horizontalmente, medindo 40-80cm de altura. Ocorre em quase toda a região tropical do mundo, especialmente na estação chuvosa nas fendas de calçadas, quintais e jardins. O uso popular principal é para eliminar cálculos renais, que deu o nome de quebra-pedra e como diurético. Estudos das suas propriedades farmacológicas apresentaram resultados que justificam a crença popular e esclarecem que sua administração promove um relaxamento dos ureteres que, aliado a uma ação analgésica, facilita a descida dos cálculos, geralmente sem dor nem sangramento, aumenta a filtração glomerular e a excreção de ácido úrico⁹⁸. Estes resultados justificam o uso do quebra-pedra no tratamento da litíase renal e, provavelmente no reumatismo gotoso e outras afecções caracterizadas por altas taxas de ácido úrico. *P. amarus* e *P. niruri* mostraram também forte atividade contra o vírus da hepatite B quando administrados através de injeção (por via oral é provavelmente inativado no estômago). A análise fitoquímica desta planta registra a presença de vários flavonóides, lignanas, triterpenóides, alcalóides e taninos. O emprego amplo e considerável desta planta nas práticas caseiras da medicina popular é motivo suficiente para sua escolha como tema de estudos químicos, farmacológicos e clínicos mais aprofundados, visando sua validação como medicamento eficaz e seguro contra litíase renal e reumatismo gotoso. Sua ação antiviral na hepatite B já é patente de um laboratório norte-americano¹⁰³.

KOŁODZIEJ & KIDERLEN, testaram um total de 67 taninos e compostos estruturalmente relacionados quanto à atividade antileishmanicida sobre *Leishmania donovani* e *Leishmania major*. Destes taninos os de *P. amarus* se mostraram os mais ativos. Investigação do mecanismo de ação destes taninos sugeriu que há estimulação do macrófago com a liberação de TNF- α e interferons que o fazem eliminar os

amastigotas. Estes taninos não têm efeito sobre o parasito extracelular na forma de promastigota¹⁰⁴. Num estudo recente ONOCHA & ALI, avaliando a atividade *in vitro* do extrato metanólico de *P. amarus* contra *L. major* encontrando um IC50 de 78,27µg/ml contra os promastigotas e ausência de citotoxicidade¹⁰⁵.

Plumbago scandens, pertencente à família *Plumbaginaceae*, é um sub arbusto perene, de ramos escandentes ou trepadores, muito ramificado, de 2-3 m de comprimento, nativo em capoeiras e beira de bosques na caatinga do Nordeste brasileiro. Tradicionalmente são atribuídas às preparações das raízes, propriedades purgativas e anestésicas locais, para suavizar dores de dente e de ouvido e para reduzir inflamação das juntas, na forma de infusão. O suco de suas raízes frescas é extremamente acre e empregado para remover verrugas. Suas folhas também têm usos medicinais e veterinários. A plumbagina, um derivado naftoquinônico característico da maioria das espécies desse gênero, demonstrou atividade antimicrobiana com forte ação sobre vários tipos de fungo, inibindo seu crescimento⁹⁸. Ensaio conduzido sobre *L. donovani* mostraram forte efeito inibitório desta naftoquinona sobre o crescimento com CI50 de 0.21±0.02 Mm¹⁰⁶. Recentemente, SHARMA et al., demonstraram o efeito inibitório de plumbagina sobre a tripanotona redutase, uma enzima do parasita que impede os efeitos tóxicos dos radicais de oxigênio¹⁰⁷.

Peschiera (Tabernaemontana) australis é encontrada no Brasil e em outros países da América do Sul, e seu extrato foi testado *in vitro* contra promastigotas e amastigotas de *L. amazonensis* por DELORENZI et al. Os autores observaram a inibição total do crescimento de promastigotas pelo extrato da planta. A ação contra os amastigotas em cultura e em macrófagos em uma única dose foi descrita ao alcalóides indólicos presentes e principalmente ao alcalóide coronaridina¹⁰⁸.

Piper aduncum é um arbusto ereto, ramificado, perenifólio, de hastes articuladas e nodosas, de 2-4m de altura, nativo do Sudeste do Brasil. Tem ocorrência espontânea em pastagens e beira de matas do Sudeste, onde é considerada “planta daninha”. O chá e as tinturas alcoólicas de suas folhas, raízes e frutos são empregados como tônico, carminativo, antiespasmódico, contra blenorragia e para afecções do fígado, vesícula e do baço. Às folhas são atribuídas propriedades tônica, estomáquica e antiespasmódica e, às raízes ação eficaz contra picada de cobra; externamente é usada contra erisipela.

Análises fitoquímicas permitiram identificar nas folhas desta planta as substâncias C-glicosilflavonas, propiofenonas e derivados do ácido benzóico. Num estudo conduzido por TORRES-SANTOS et al., foi isolado das inflorescências de *P. aduncum* 2,6-Didroxi-4-metoxichalcona que mostrou atividade *in vitro* contra promastigotas e amastigotas intracelulares de *L. amazonensis*, com um CI50 de 0.5 e 24 mg/ml, respectivamente. Este efeito sobre amastigotas é aparentemente direto, não sendo devido à ativação de óxido nítrico nos macrófagos, como no caso de *Kalanchoe*¹⁰⁹.

5.1.3. ETAPAS DO DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO E PRODUÇÃO DE FITOTERÁPICOS

O desenvolvimento de um fitoterápico padronizado agrega um valor tecnológico no desenvolvimento da forma farmacêutica contendo plantas medicinais, diferente daquelas formas farmacêuticas que contêm apenas o material vegetal moído¹⁰.

As atividades de P&D envolvidas na obtenção de fitoterápicos e fitofármacos podem ser divididas em três grandes etapas: pesquisa básica, pesquisa aplicada e desenvolvimento tecnológico. Cada uma destas etapas é composta por sub-etapas que envolvem estudos de diversas áreas do conhecimento¹¹⁰.

Antes de iniciar a pesquisa básica, deve-se fazer o levantamento bibliográfico da(s) espécie(s) de interesse para saber quais testes ou estudos já foram realizados e coletar dados que servirão como parâmetros para estudos posteriores¹¹¹.

a) ETAPA BÁSICA:

Inicialmente, procede-se à coleta da planta medicinal. Especial atenção deve-se ter aqui pela existência de legislação específica que regula o acesso ao patrimônio genético e conhecimento tradicional. A Medida Provisória 2186-16, que entrou em vigor no dia 23 de agosto de 2001 para regulamentar os dispositivos constitucionais e da Convenção Sobre Biodiversidade Biológica (CDB), teve como propósito garantir a repartição justa e equitativa dos benefícios resultantes da exploração econômica de produtos ou processos desenvolvidos a partir de amostras do componente do patrimônio genético. Para tanto, em seu artigo 10, criou o CGEN (Conselho de Gestão do Patrimônio Genético), órgão normativo e deliberativo competente para julgar e decidir sobre as

solicitações de acesso ao patrimônio genético e conhecimento tradicional associado. O documento definiu que todas as instituições públicas ou privadas que desejarem realizar pesquisa científica, bioprospecção ou desenvolvimento tecnológico acessando componentes do patrimônio genético ou conhecimento tradicional, somente poderão fazê-lo depois de concedida a autorização por parte do CGEN. Esse regulamento criou inúmeros obstáculos à pesquisa científica com produtos da biodiversidade, como a exigência de autorização prévia, com vários requisitos complexos, além de dificuldades adicionais na avaliação e concessão de patentes decorrentes desse acesso^{112,113,114}.

Posteriormente, são conduzidos estudos botânicos que têm por objetivo identificar de forma inequívoca uma espécie vegetal, através da análise de características anatômicas e morfológicas peculiares de uma determinada espécie. O estabelecimento de características botânicas de espécies medicinais é fundamental, pois permite detectar a presença de um ou mais adulterantes na matéria prima¹¹⁵.

Em seguida, inicia-se a etapa fitoquímica, que compreende a obtenção do extrato total ou fracionado, isolamento, purificação, elucidação estrutural e identificação dos constituintes mais importantes do vegetal, principalmente de substâncias oriundas do metabolismo secundário¹¹⁵.

A próxima fase é a avaliação da atividade biológica que inclui a investigação dos efeitos farmacológicos e tóxicos de substâncias isoladas, de frações ou do extrato total da planta *in vitro*. Ao término desta fase, deve-se avaliar se o produto em estudo apresenta potencial de inovação pelo levantamento de patenteabilidade^{111,115}.

Por fim, devem ser feitos estudos iniciais de avaliação das viabilidades técnica e econômica.

b) ETAPA APLICADA:

Esta etapa inclui os estudos de avaliação farmacológica *in vivo*, os ensaios dose-resposta que definem a concentração do extrato ou substância purificada, além dos primeiros testes de toxicidade aguda. Esta etapa ainda está muito relacionada com o meio acadêmico, e as principais dificuldades relacionam-se com o desconhecimento total ou parcial dos protocolos constantes da legislação de registro de fitoterápicos. A principal delas é a RDC nº 14/2010, que estabelece os requisitos mínimos para o registro de

medicamentos fitoterápicos. Outro problema frequente desta fase é a indisponibilidade de substâncias de referência utilizadas no controle de qualidade de medicamentos de origem vegetal genuinamente brasileira. Há ainda poucas instituições públicas de pesquisa preparadas para conduzir os testes toxicológicos pré-clínicos, e no setor privado, os custos são altos.

Aqui, pode-se realizar estudos agronômicos que visam otimizar a biomassa e a composição dos ativos, através de estudos edafo-climáticos; de micropropagação; inter-relações ecológicas; densidade de plantio; necessidades nutricionais; ocorrência de pragas; melhoramento genético da espécie (quando necessário), cujos dados indicarão a disponibilidade de matéria prima¹¹⁵.

c) DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO

Esta etapa corresponde ao desenvolvimento do produto, começando pela obtenção da matéria prima. As matérias primas farmacêuticas podem ser extratos padronizados ou suas frações, droga íntegra, rasurada ou moída. Especial preocupação deve-se ter com a qualidade da matéria prima vegetal distribuída por fornecedores. Antes de iniciar a compra, é desejável conhecer o local de plantio e coleta do material vegetal a ser adquirido, além de solicitar amostras de lotes para avaliação. Outros aspectos de qualidade devem ser avaliados nas drogas vegetais, como a carga microbiana, a contaminação química por metais pesados, pesticidas e outros defensivos agrícolas. Se a matéria prima não estiver de acordo com as especificações, avisar ao fornecedor para que este tente se adequar aos padrões de qualidade exigidos¹⁰.

O controle de qualidade da matéria prima deve ser realizado durante todas as etapas de produção, através de métodos analíticos que garantam a reprodutibilidade do efeito terapêutico e a segurança na sua utilização. A avaliação quantitativa e qualitativa do produto envolve métodos espectrofotométricos, cromatográficos, físicos, físico-químicos ou químicos. A metodologia analítica deve considerar fatores como especificidade, exatidão, precisão e tempo de rotina analítica, sendo validada de acordo com as normas da Anvisa para o controle de qualidade das matérias primas, produtos intermediários e final. É indispensável que o produtor elabore uma monografia completa para cada matéria prima, incluindo adjuvantes e materiais de acondicionamento e embalagem que servirá como documento de referência para o controle de qualidade¹¹⁵.

Após o cumprimento destas fases, deve-se produzir um “lote único”, a partir do qual serão conduzidos os estudos de estabilidade da formulação proposta¹¹¹.

Na etapa de desenvolvimento tecnológico, são realizados ainda os estudos farmacológicos e toxicológicos pré-clínicos complementares, como os farmacocinéticos que servem para avaliar o destino do fármaco depois da administração ao animal de experimentação. Dados como a velocidade e a intensidade de absorção, a distribuição no organismo, afinidade por sítios de ligação, identificação de metabólitos, taxa de eliminação e principais órgãos envolvidos são exemplos de investigação complementar nos estudos de eficácia e toxicidade. Dados obtidos nestes estudos permitem antecipar os efeitos tóxicos com administração de doses repetidas e prováveis interações com outros medicamentos, além de permitir o cálculo da frequência de administração necessária para manter níveis plasmáticos estáveis. Essas informações permitem estabelecer as bases iniciais da terapêutica humana^{10,117}.

Ao final desta etapa, o produto fitoterápico estará pronto para ser testado em humanos nos estudos ou ensaios clínicos. Os ensaios clínicos são demandados pelo laboratório produtor, sendo conduzidos por grupos especializados alocados, geralmente em hospitais e institutos biomédicos de pesquisa.

Após o cumprimento de todas as etapas exigidas pela legislação, procede-se à submissão e análise dos dados para posterior registro do fitoterápico no MS. O registro de medicamentos é o instrumento no qual o Ministério da Saúde, no uso de sua atribuição específica, determina a inscrição prévia do medicamento na ANVISA, pela avaliação do cumprimento de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico relacionado com a eficácia, segurança e qualidade de produtos de interesse para saúde e sua introdução no mercado. O registro de medicamentos tem validade de cinco anos e pode ser renovado por períodos iguais e sucessivos. A realização de qualquer alteração, referente ao produto ou à empresa, deverá ser comunicada e submetida à nova análise técnica para aprovação. A legislação brasileira ainda trata o registro de fitoterápicos com o mesmo rigor aplicado aos medicamentos sintéticos, porém a ANVISA recentemente divulgou que pretende flexibilizar as exigências para o registro de produtos de origem vegetal, a exemplo do que já ocorre na Alemanha. A Agência reguladora constatou uma redução no número de fabricantes desses produtos de 119 em

2008, para 78 em 2011. A disponibilidade deste tipo de produto no mercado também caiu de 512 para 384 no mesmo período. A diminuição vem acontecendo porque muitos dos medicamentos que conseguiram seus registros antes das exigências atuais, não conseguem renovar seus registros porque não conseguem fazer os estudos de comprovação de eficácia e segurança. Isso ocorreu com a funchicórea, remédio usado há mais de 70 anos para cólicas em bebês, cujo registro foi cancelado pela ANVISA em 2012.^{10,118,119}

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A discussão do caso leishmaniose à luz das premissas da corrente evolucionista da economia que apontam a inovação tecnológica, o desenvolvimento e acumulação de competências e a identificação de oportunidades essencial para o desenvolvimento industrial de uma nação foi o foco deste trabalho. A apresentação do panorama atual da leishmaniose demonstrou as grandes dificuldades para conter essa importante doença, sobretudo no que tange ao tratamento. Sabe-se que, apesar das pesquisas por novos fármacos em instituições de todo o mundo, poucos foram os avanços, sendo estes restritos ao desenvolvimento de novas formulações para os fármacos usados há décadas ou à aplicação de antigas drogas abandonadas ou usadas para tratar outras doenças.

Nesse cenário, foram levantadas informações relevantes sobre cinco plantas nativas com comprovada atividade contra protozoários do gênero *leishmania*, que poderão servir como base para o desenvolvimento de um ou mais fitoterápicos para o tratamento da doença.

Um Projeto dessa magnitude certamente necessitaria da articulação e colaboração entre pesquisadores de áreas distintas do conhecimento presentes em instituições públicas de pesquisa como Farmanguinhos, Biomanguinhos e IOC, e nas instituições públicas de ensino superior e pesquisa, além de laboratórios oficiais de produção como, por exemplo, o Instituto Vital Brasil, configurando um primeiro passo para acumulação tecnológica e superação da histórica dependência tecnológica no setor.

Além disso, estaríamos estimulando o uso racional dos nossos recursos naturais e os conhecimentos contidos nos diversos biomas brasileiros, e ainda favorecendo a composição de arranjos produtivos locais que irão beneficiar inúmeras famílias que

dependem da terra para seu sustento, ajudando a consolidar políticas públicas como a PNPMF e Lei de Inovação que expressam a clara vontade do Estado.

Por fim, o que falta é decisão política para o investimento de recursos financeiros e humanos que possam, dentro de alguns anos, elevar a competitividade internacional da indústria brasileira na área de fitoterápicos e fitofármacos, fortalecendo o CEIS e melhorando a oferta destes produtos aos usuários do SUS.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CALIXTO, J. B. Fitofármacos no Brasil: agora ou nunca! **Ciência hoje**, [S.l.], n. 1.234, v. 21, p. 26-30, 1997.
2. CALIXTO, J. B. Biological activity of plant extracts: novel analgesic drugs. **Expert Opinion Emerging Drugs**, 2:261- 279, 2001.
3. RATES, S. M. K. Plants as source of drugs. **Toxicon.**, 39:603-13, 2001.
4. ADAME, A.; JACCOUD, C. V.; COBRA, E. A. Biodiversidade, biopirataria e aspectos da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. 2005. Disponível em <www.conpedi.org/manaus/arquivos/anais/manaus/propried_intelectual_alcione_adam_e_outros.pdf>. Acesso em out. 2012.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Cadernos de Atenção Básica; n.31. Brasília, DF, 2012. 156 p.
6. FIRMINO, F. C. **A biodiversidade brasileira como fonte de medicamentos para o SUS**. Goiás, 2011. Disponível em: <http://www.cpgls.ucg.br/6mostra/artigos/SAUDE/FABIANA%20COSTA%20FIRMINO.pdf>. Acesso jan. 2013.
7. INCT - IDN. Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Inovação em Doenças Negligenciadas. **Doenças Negligenciadas**. Disponível em: < http://www.cdts.fiocruz.br/inct_idn/index.php?option=com_k2&view=item&layout=item&id=112&Itemid=61. Acesso em fev. 2013.
8. EXISTE um desequilíbrio fatal. **Radis**. Revista da Escola Nacional de Saúde Pública. Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, n. 124, p. 17, jan. 2013.
9. KLEIN, T. et al. Fitoterápicos: um mercado promissor. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, 30 (3): 241-248, 2009.
10. LEISHMANIOSE, uma prioridade. **Radis**. Revista da Escola Nacional de Saúde Pública. Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, n. 124, p. 16, jan. 2013.
11. DE OLIVEIRA, M.R. et al. [An evolutionary study of mucosal leishmaniasis (a 7- to 17-year follow-up) due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* in Tres Bracos, Bahia]. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 28(4):325-332, 1995.]
12. ROMERO, G. A. et al. [Open therapeutic study with aminosidine sulfate in mucosal leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*]. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 29(6):557-565, 1996.
13. ROMERO, G. A. et al. Comparison of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *L. (V.) guyanensis* in Brazil: therapeutic response to meglumine antimoniate. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, 65(5):456-465, 2001.

14. OLIVEIRA, L. F. et al. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. **Act. Trop.**, 118:87-96, 2011.
15. GADELHA, C. A. G. et al. O complexo industrial da saúde e a necessidade de um enfoque dinâmico na economia da saúde. **Ciênc. saúde colet.** 8(2):521-535, 2003.
16. VIEIRA, V. M. M.; OHAYON, P. Inovação em fármacos e medicamentos: estado-da-arte no Brasil e políticas de P&D. **Revista Economia e Gestão.** v. 6, n. 13, 2006. Disponível em: <http://periodicos.pucminas.br/index.php/economiaegestao/article/view/26>. Acessado em jan. 2013.
17. RICCIARDI, R. I. **Gestão Estratégica do Conhecimento. Uma Metodologia de Estruturação e Análise dos Recursos de Conhecimento**, 2009. Tese de Doutorado, São Paulo: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo.
18. SHUMPETER, J. A. **The theory of economic development.** Cambridge, Harvard University, 1957.
19. SHUMPETER, J. A. **Capitalism, Socialism, and Democracy.** Ed. George Allen e Unwin Ltd. Tradução de Ruy Jungmann do original inglês *Capitalism, Socialism, and Democracy.* Rio de Janeiro: Editora Fundo de Cultura, 1961.
20. MORICOCCHI, L.; GONÇALVES, J. S. Teoria do Desenvolvimento Econômico de Schumpeter: uma revisão crítica. **Informações Econômicas**, SP, v.24, n.8, 1994.
21. VASCONCELOS, F. C.; CYRINO, A. B. Vantagem competitiva : os modelos teóricos atuais e a convergência entre estratégia e teoria organizacional. **Revista de Administração de Empresas.** v. 40, n. 4, 2000.
22. CONDE, M. V. F.; ARAÚJO-JORGE, T. C. Modelos e concepções de inovação: a transição de paradigmas, a reforma da C&T brasileira e as concepções de gestores de uma instituição pública de pesquisa em saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, 8(3):727-741, 2003.
23. DIAS, R. B.; DAGNINO, R. **A política científica e tecnológica brasileira: três enfoques teóricos, três projetos políticos.** In: ANAIS DAS VI JORNADAS LATINOAMERICANAS DE ESTUDIOS SOCIALES DE LA CIENCIA Y LA TECNOLOGIA, 2006, Bogotá. Disponível em: http://www.ige.unicamp.br/gapi/TRES_ENFOQUES_TRES_PROJETOS_POLITICOS.pdf. Acesso em: 22 fev.2013.
24. CASSIOLATO, J. E.; LASTRES, H. M. Sistemas de Inovação e Desenvolvimento: as implicações de política. **São Paulo Em Perspectiva**, v. 19, n. 1, p. 34-45, 2005.
25. MARQUES A.; ABRUNHOSA A. Do modelo linear de inovação à abordagem sistêmica. Aspectos teóricos e de política económica. Centro de Estudos da União europeia. Faculdade de Economia da Universidade de Coimbra, 2005. Documento de Trabalho n.33.

26. LEMOS, C. Inovação na Era do Conhecimento. In: LASTRES H. M. M.; ALBAGLI, S. (org.). **Informação e globalização na era do conhecimento**. Rio de Janeiro: Campus, 1999. Cap. 5.
27. LASTRES, H. M. M. New trends of cooperative R&D agreements opportunities and challenges for third world countries. In COUTINHO, L.; FERRAZ, J. (orgs.), **Estudo da competitividade da indústria brasileira**. IE/Unicamp — IEI/UFRJ — FDC — Funcex. Campinas, 1993.
28. ETZKOWITZ, H.; LEYDESDORFF, L. The Triple Helix-University-Industry-Government relations: a laboratory for knowledge-based economic development. **Easst Review** 14(1):14-19, 1995.
29. ETZKOWITZ, H.; LEYDESDORFF, L. The dynamics of innovation: from National Systems and “Mode 2” to a Triple Helix of university-industry-government relations. **Research Policy** 29(2000).
30. FREEMAN, C. Introduction. In: DOSI, G et al (eds.). **Technical Change and Economic Theory**, Pinter, 1988. Cap. 1.
31. NELSON, R.; WINTER, S. **An evolutionary theory of economic change**. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1982.
32. FREEMAN, C. **The economics of industrial innovation**. London: Frances Printer. 1982.
33. POSSAS, M. P. Economia evolucionária neo-schumpeteriana: elementos para uma integração micro-macrodinâmica. **Estudos Avançados**, 22 (63), 2008.
34. TIGRE, P. B. Inovação e teorias da firma em três paradigmas. **Revista de Economia Contemporânea**, n. 3, 1998.
35. LUNDEVALL, B-Å (Ed.) **National innovation systems: towards a theory of innovation and interactive learning**. London: Pinter, 1992.
36. DOSI, G. Technological paradigms and technological trajectories. **Research Police**, 11(147-162), 1982.
37. LASTRES, H. M. M.; FERRAZ, C. F. Economia da Informação, do Conhecimento e do Aprendizado. In: LASTRES H. M. M.; ALBAGLI, S. (org.). **Informação e globalização na era do conhecimento**. Rio de Janeiro: Campus, 1999. Cap. 1.
38. MALDONADO, J. Tecno-globalismo e Acesso ao Conhecimento. In: LASTRES H. M. M.; ALBAGLI, S. (org.). **Informação e globalização na era do conhecimento**. Rio de Janeiro: Campus, 1999. Cap. 4.
39. ALBAGLI, S. Tecnologias da informação, inovação e desenvolvimento. VII Cinform Encontro Nacional de Ciência da Informação, Salvador – BA, 4 a 6 de junho de 2007.
40. DOSI, G. The nature of the innovative process. In Dosi, G. et al. (orgs.). **Technical changeand economic theory**. Londres: Pinter Publishers, 1988.

41. ANDERSEN, M. M. **Eco-innovation in the Globalizing Learning Economy: The Greening of National Innovation Systems**. In: GLOBELICS 2010 8th INTERNATIONAL CONFERENCE. MAKING INNOVATION WORK FOR SOCIETY: LINKING, LEVERAGING, AND LEARNING, 2010, Kuala Lumpur.
42. GADELHA, C. A. G. O complexo industrial da saúde e a necessidade de um enfoque dinâmico na economia da saúde. **Ciência e Saúde Coletiva**, 8(2):521-535, 2003.
43. GADELHA, C. A. G. Desenvolvimento, complexo industrial da saúde e política industrial. **Rev. Saúde Pública**, 40:11-23, 2006.
44. GADELHA, C. A. G. O Complexo Econômico-Industrial da Saúde: conceitos e características gerais. **Informe CEIS** nº 1, ano 1, 2010.
45. GADELHA, C. A. G.; MALDONADO, J. M. V.; COSTA, L. S. O Complexo Econômico-Industrial da Saúde. VI JORNADA NACIONAL DE ECONOMIA DA SAÚDE, 2012, Brasília.
46. GADELHA, C. A. G.; TEMPORÃO, J. G. A indústria de vacinas no Brasil: desafios e perspectivas. BNDES, Rio de Janeiro, 1999.
47. KLEVORICK, A. et al. On the Sources and Significance of Inter-industry Differences in Technological Opportunities”. **Research Policy**, 24: 185-205, 1995.
48. ALBUQUERQUE, E. M.; CASSIOLATO, J. E. As Especificidades do Sistema de Inovação do Setor Saúde. **Revista de Economia Política**, vol. 22, nº 4 (88), 2002.
49. DE NEGRI, J. A.; LEMOS, M. B. O Núcleo Tecnológico da Indústria Brasileira. Brasília : Ipea : FINEP : ABDI, 2011. 2. v.
50. GADELHA, C. A. G. Desenvolvimento e Saúde: em busca de uma nova utopia. **Saúde em Debate**. Rio de Janeiro, v. 19, n. 71, p. 326-327, 2007.
51. GADELHA, C. A. G. Desenvolvimento e Saúde: em busca de uma nova utopia. **Saúde em Debate**. Rio de Janeiro, v. 19, n. 71, p. 326-327, 2007.
52. VILLAS BÔAS, G. K.; GADELHA, C. A. G. Oportunidades na indústria de medicamentos e a lógica do desenvolvimento local baseado nos biomas brasileiros: bases para a discussão de uma política nacional. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 23(6):1463-1471, 2007.
53. NEVES, J. L. Pesquisa qualitativa – características, usos e possibilidades. Caderno de Pesquisas em administração, São Paulo, V.1, Nº 3, 1996.
54. MARZOCHI, M. A. C.; MARZOCHI, K. B. F. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil: emerging anthroponosis and possibilities for their control. **Cad Saude Publica**, 10 Suppl 2:S359-S375, 1994.
55. HERWALDT, B. L. Leishmaniasis. **Lancet**, 2;354(9185):1191-9, 1999.
56. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana**. Série A. Normas e Manuais Técnicos. 2. ed. Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2010. 180 p.

57. MURRAY, H. W. Clinical and Experimental Advances in Treatment of Visceral Leishmaniasis. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 2001; 45 (8): 2185-2197.
58. WHO. **Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis**, Geneva, 22-26 March 2010.
59. GENARO, O. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: NEVES, D.P. **Parasitologia Humana**. 10^a ed. São Paulo: Atheneu, 2000. cap.7, p.41-60.
60. WOLDAY, D. et al. Emerging *Leishmania* / HIV Co-infection in Africa. **Med. Microbiol. Immunol.**, 2001; 190: 65-67.
61. SACKS, D.; KAMHAWI, S. Molecular aspects of parasite-vector and vector-host interaction in leishmaniasis. **Annu. Rev. Microbiol.**, 55:453-83, 2001.
62. THEODOS, C. M.; RIBEIRO, J. M. C.; TITUS, R. G. Analysis of Enhancing Effect of Sand Fly saliva on *Leishmania* infection in Mice. **Infect. Immun.**, 59(5):1592-1598, 1991.
63. ALEXANDER, J.; SATOSKAR, A. R.; RUSSEL, D. G. *Leishmania* species: models of intracellular parasitism. **J. Cell. Sci.**, 112:2993-3002, 1992.
64. ALEXANDER, J.; RUSSEL, D. G. The interaction of *Leishmania* Species With Macrophages. *Advan. Parasitol.*, 31:175-254, 1992.
65. HANDMAN, E.; BULLEN, D. V. R. Interaction of *Leishmania* with the host macrophage. **Trends Parasitol.**, 18(8):332-334, 2002.
66. MURRAY, H. W. et al. Experimental Visceral Leishmaniasis: Production of Interleukin 2 and Interferon- γ , Tissue Immune Reaction, and Response to Treatment with Interleukin 2 and Interferon- γ . **J. Immunol.**, 138(7):2290-97.
67. TITUS, R. G. et al. Therapeutic Effects of Anti-L3T4 Monoclonal Antibody GK1.5 on Cutaneous Leishmaniasis in Genetically-Susceptible BALB/c Mice. **J. Immunol.** 135(3):2108-2114, 1987.
68. MURRAY, H. W.; ETIENNE, S. D. Roles of Endogenous Gamma Interferon and Macrophage Microbicidal Mechanisms in Host Response to Chemotherapy in Experimental Visceral Leishmaniasis. **Infect. Immunol.**, 68(1):288-293, 2000.
69. METZGER, Z.; HOFFELD, J. T.; OPPENHEIN, J. J. Macrophage-mediated suppression. I. Evidence for Participation of Both Hydrogen Peroxide and Prostaglandins in Suppression of Murine Lymphocyte Proliferation. **J. Immunol.** 138(3):983-8, 1980.
70. WOLDAY, D. et al. Emerging *Leishmania* / HIV Co-infection in Africa. **Med. Microbiol. Immunol.**, 190:65-67, 2001.
71. MURRAY, H. W. Clinical and Experimental Advances in Treatment of Visceral Leishmaniasis. **Antimicrob. Agents. Chemother.** 45(8):2185-97, 2001.
72. BERMAN, J. D. Chemotherapy for Leishmaniasis: Biochemical Mechanisms, Clinical Efficacy, and Future Strategies. **Rev. Infect. Dis.** 1988; 10(3): 560-586.

73. RATH, S.; JARDIM, W. F.; DÓREA, J. G. A simple spectrophotometric procedure for the determination of antimony (III) and (V) in antileishmanial drugs. **Fresenius J. Anal. Chem.**, 358: 548- 550, 1997.
74. MIEKELEY, N.; MORTARI, S. R.; SCHUBACH, A. O. Monitoring of total antimony and its species by ICP-MS and on-line ion chromatography in biological samples from patients treated for leishmaniasis. **Anal. Bioanal. Chem.**, 372: 495-502, 2002.
75. SAMPAIO, R. N. R.; SAMPAIO, J. H. D.; MARSDEN, P. D. Pentavalent antimonial treatment in mucosal leishmaniasis. [Letter]. **Lancet**, 1:1097, 1985.
76. HERWALDT, B.; BERMAN, J. D. Recommendations for treating Leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, 46(3):296-306, 1992.
77. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília : MS, 2003. 122p.:il
78. BERMAN, J. D.; et al. Activity of Amphotericin B Colesterol Dispersion (Amphocil) in Experimental Visceral Leishmaniasis. **Antimicrob. Agents. Chemother.** 36(9):1978-80, 1992.
79. ARANA, B.; RIZZO, N.; DIAZ, A. Chemotherapy of Cutaneous leishmaniasis: a review. **Med. Microbiol. Immunol.**, 190:93-95, 2001.
80. SILVEIRA, B. P. et al. Parto prematuro após uso de antimonial pentavalent: Relato de um caso. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 36(4):523-525, 2003.
81. MURREY, H. W.; HARIPRASHAD, J.; FICH, H. R. E. Treatment of Experimental Visceral Leishmaniasis in a T-cell-deficient Host: Response to Amphotericin B and pentamidine. **Antimicrob. Agents. Chemoter.**, 37(7):1504-1505, 1993.
82. SUNDAR, S. Treatment of visceral leishmaniasis. **Med. Microbiol. Immunol.**, 190:89-92, 2001.
83. ROBERTS, W. L.; McMURRAY, W. J.; RAINEY, P. M. Characterization of the Antimonial Antileishmanial Agent Meglumine Antimoniate (Glucantime). **Antimicrob. Agents. Chemother.** 42(5):1076-1082, 1998.
84. SAMPAIO, R. N. R.; MARSDEN, P. Tratamento da forma mucosa de leishmaniose sem resposta a Glucantime com anfotericina B lipossomal. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 30(2), 1997.
85. SIEVERS, T. M.; KUBAK, B. M.; BERING, A. W. Safety and efficacy of Intralipid emulsions of Amphotericin B. **J. Antimicrob. Chemother.** 38:333-347, 1996.
86. BRYNCETON, A. Current issues in the treatment of visceral leishmaniasis. **Med. Microbiol. Immunol.** 190:81-84, 2001.
87. CORREIA, D. et al. Estudo comparativo entre antimoniato de meglumina, isotianato de pentamidina e sulfato de aminosidina, no tratamento de lesões cutâneas primárias

- causadas por *Leishmania (Viannia) braziliensis*. **Rev. Soc. Bras. Trop.**, 29(5):447-453, 1996.
88. RANG, N. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. Fármacos antiprotozoários. In: RANG, N. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 4. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan. Cap. 46, p. 610-621.
89. SILVA JR, J. B. Antimoniato de meglumina. Relatório técnico. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 34(1):103-105, 2001.
90. BRASIL. Decreto no 5813 de 22 de junho de 2006. **Aprova a Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos e dá outras providências**. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, 23 jun. 2006. Seção 1.
91. WHO. The world medicines situation 2011. **Traditional medicines: global situation, issues and challenges**. Geneva: WHO, 2011. 12p.
92. MONZOTE, L. Current Treatment of Leishmaniasis: A Review. **The Open Antimicrobial Agents Journal**, 1, 9-19, 2009.
93. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Básica. **Práticas integrativas e Complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica**. Cadernos de Atenção Básica n. 31. Brasília, 2012. 156 p. : il.
94. PAÍS deixa de gerar US\$ 5 bi por ano com fitoterápicos. **Folha de São Paulo**. Disponível em: <http://www1.folha.uol.com.br/ciencia/746386-pais-deixa-de-gerar-us-5-bi-por-ano-com-fitoterapicos.shtml>. Acessado em 12 dez. de 2012.
95. _____. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva, Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento Núcleo Nacional de Economia da Saúde. **Estrutura de mercado do segmento de fitoterápicos no contexto atual da indústria farmacêutica brasileira**. Brasília, DF - outubro 2007, 15p.
96. MACEDO, E. V.; GEMAL, A. L. A produção de fitomedicamentos e a Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos. **Rev. Bras. Farm.**, 90(4): 290-297, 2009.
97. BRASIL. Portaria no 374 de 29 de fevereiro de 2008. **Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o Programa Nacional de Fomento à Produção Pública e Inovação no Complexo Industrial da Saúde**. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, p. 118, 29 fev. 2008. Seção 1.
98. LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas Mediciniais no Brasil. Nativas e exóticas**. 2ª edição. Nova Odessa, São Paulo. Instituto Plantarum, 2008.
99. MUZITANO, M. F. **Flavonóides de *Kalanchoe pinnata* (Crassulacea): Avanços na Pesquisa da Utilização desta Espécie Medicinal no Tratamento da Leishmaniose**, 2006. Tese de Doutorado, Rio de Janeiro: Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro.
100. DA SILVA, S. A. G. et al. Therapeutic effect of oral *Kalanchoe pinnata* leaf extract in murine leishmaniasis. **Acta Tropica**, 60:201-210, 1995.

101. DA SILVA, S. A. G.; COSTA, S. S.; ROSSI-BERGMANN, B. The anti-leishmanial effect of *Kalanchoe* is mediated by nitric oxide intermediates. **Parasitology**, 118, 575-582, 1999.
102. ALMEIDA, A. P. et al. Isolation and Chemical Analysis of a Fatty Acid Fraction of *Kalanchoe pinnata* with a Potent Lymphocyte Suppressive Activity. *Planta Med.*, 66:134-7, 2000.
103. FUNDAÇÃO Oswaldo Cruz. Far-Manguinhos. Laboratório de Química de Produtos Naturais. Volume I. Rio de Janeiro, 2004. GILBERT, B.; FERREIRA, J. L. P.; ALVES, J. F. **Monografia de Plantas Medicinais Brasileiras e Acimatadas**.
104. KOLODZIEJ, H.; KIDERLEN, A. F. Antileishmanial activity and immune modulatory effects of tannins and related compounds on *Leishmania* parasitized AW 264.7 cells. **Phytochemistry**, 66:2056–2071, 2005.
105. ONOCHA, P. A.; ALI, M. S. Antileishmaniasis, phytotoxicity and cytotoxicity of Nigerian *Euphorbiaceous* Plants 2: *Phyllanthus amarus* and *Phyllanthus muellerianus* Extracts. **African Scientist**, 11(2), 2010.
106. HAZRA, B. et al. Synthesis of plumbagin derivatives and their inhibitory activities against Ehrlich ascites carcinoma *in vivo* and *Leishmania donovani* promastigotes *in vitro*. **Phytother. Res.**, 16:133–137, 2002.
107. SHARMA, N. et al. Evaluation of plumbagin and its derivative as potential modulators of redox thiol metabolism of *Leishmania* parasite. **Parasitol Res.**, 110:341–348, 2012.
108. DELORENZI, J. C. et al. Antileishmanial activity of na índole alkaloid from *Peschiera australis*. **Antimicrob Agents Chemother.**, 45(5):1349–1354, 2001.
109. TORRES-SANTOS, E. C. et al. Selective Effect of 29,69-Dihydroxy-49-Methoxychalcone Isolated from *Piper aduncum* on *Leishmania amazonensis*. **Antimicrob Agents Chemother.**, 43(5):1234-1241, 1999.
110. SIANI, A. C. Desenvolvimento Tecnológico de Fitoterápicos: Plataforma Metodológica, Rio de Janeiro: Ed. Scriptorio, 97 p., 2003.
111. GUILHERMINO, J. F. **Sistema de Inovação em Fitomedicamentos: Uma análise dos desafios e complexidade da inovação a partir da biodiversidade brasileira**, 2011. Tese de Doutorado, Rio de Janeiro: Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro.
112. NODARI, R. O.; GUERRA, M. P. Biodiversidade: Aspectos biológicos, geográficos, legais e éticos. In: SIMÕES et al. (org.). **Farmacognosia. Da planta ao medicamento**. Florianópolis: Ed. da Universidade/UFRGS, 1999. Cap. 1.
113. RODRIGUES, E.; CARLINI, E. L. A. Plantas Medicinais do Brasil: O Pesquisador brasileiro consegue estudá-las? **Revista Fitos**, 1: 8-18, 2005.
114. BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Decreto 2.186-16, de 23/08/2001, **dispõe sobre o acesso ao patrimônio genético, a proteção e o acesso ao conhecimento tradicional associado, a repartição de benefícios e o acesso à**

tecnologia e transferência de tecnologia para sua conservação e utilização, e dá outras providências, publicado no D.O.U. em 24 de agosto de 2001.

115. SONAGLIO, D. et al. Desenvolvimento tecnológico e produção de fitoterápicos. In: SIMÕES et al. (org.). **Farmacognosia. Da planta ao medicamento**. Florianópolis: Ed. da Universidade/UFRGS, 1999. Cap. 13.
116. BRASIL. Ministério da Saúde. Anvisa 2010. Resolução RDC nº 14, de 31 de março de 2010. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=10230>>. Acesso em 20 jan. de 2012.
117. LAPA, A. J. et al. Farmacologia e toxicologia de produtos naturais. In: SIMÕES et al. (org.). **Farmacognosia. Da planta ao medicamento**. Florianópolis: Ed. da Universidade/UFRGS, 1999. Cap. 11.
118. NETTO, E. M.; et al. Comentários sobre o registro de fitoterápicos. Revista Fitos, 1(3):9-17, 2006.
119. ANVISA propõe nova regra para fitoterápicos. **Folha de São Paulo**. Disponível em: <http://www1.folha.uol.com.br/fsp/saudeciencia/96723-anvisa-propoe-nova-regra-para-fitoterapicos.shtml>. Acessado em 28 mar. de 20

