

Pela luz dos olhos teus

■ Pesquisa com medicamento, coordenada por farmacêutico brasileiro, traz esperança a portadores da Degeneração Macular Relacionada com a Idade (DMRI), principal responsável pela perda de visão em pessoas com mais de 65 anos.

Pelo jornalista Aloísio Brandão,
Editor desta revista (aloisio@cff.org.br).



mento da DMRI traz desvantagens, como a de oferecer um tempo de meia vida do produto, na cavidade vítrea, muito curto, o que requer a aplicação de muitas injeções para manter o seu efeito terapêutico.

O Bevacizumabe é uma alternativa e uma esperança para a cura da degeneração macular. Mas há um problema: como é extremamente solúvel em ambiente líquido, ele é eliminado rapidamente do interior do humor vítreo, por meio da abundante vascularização da retina, não permitindo a sua satisfatória interação com os tecidos locais. De sorte que, se for usado na forma original, seriam necessárias administrações sucessivas da droga.

Pesquisadores da Unesp (Universidade Estadual Paulista) e da Unifesp (Universidade Federal de São Paulo), sob a liderança do farmacêutico Anselmo Gomes de Oliveira, estão estudando o uso *off-label* (utilização de um medicamento para o tratamento de outra doença para a qual ele não foi desenvolvido) da droga Bevacizumabe na neovascularização em Degeneração Macular Relacionada com a Idade (DMRI). A doença é a principal responsável pela perda de visão em pessoas com mais de 65 anos. A droga é originalmente usada no tratamento do câncer do cólon do reto.

O medicamento então indicado para o trata-

Administrações sucessivas de Bevacizumabe? Nem pensar. Uma ampola (dose única) do produto custa cerca de R\$ 1.600,00. Como um tratamento, a depender do estado do paciente, pode requerer três doses, o seu valor atingiria R\$ 4.800,00. Caro demais, o que é outra desvantagem.

São estes os *nós* que a pesquisa está desatando, por meio da utilização da tecnologia de encapsulamento do fármaco em estruturas biocompatíveis e de tamanho nanométrico. Graças à encapsulação, os seus componentes interagem com os tecidos intraoculares, levando ao contato intenso da droga com os locais específicos.



Farmacêutico Anselmo Gomes de Oliveira

O encapsulamento dá-se em lipossomas deformáveis. Eles têm a superfície modificada, com vistas a liberar o Bevacizumabe e promover a melhoria da bioadesão dos lipossomas aos tecidos intraoculares. A vantagem dessa tecnologia é o expressivo aumento

da eficiência terapêutica e ausência de toxicidade.

Outra vantagem: a tecnologia de encapsulamento do Bevacizumabe em lipossomas deformáveis com superfície modificada permite a diminuição da dose para 0,5 mg. Assim, cada frasco contendo 50 mg rende cerca de 90 doses, o que levaria à redução do custo de cada dose para apenas R\$ 20,00. Ganham principalmente os pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS), a quem se destina o trabalho liderado pelo professor Anselmo Gomes.

PHARMACIA BRASILEIRA - Um grupo de pesquisadores da Unesp e Unifesp liderado pelo senhor está desenvolvendo estudos sobre o antitumoral Bevacizumabe, anticorpo monoclonal utilizado no tratamento do câncer de cólon, para uso no tratamento de doenças oculares, como a degeneração macular e neovascularização ou vascularização periférica de coróide e edema de mácula originárias do diabetes e envelhecimento, entre outras causas. O senhor pode falar sobre o uso do bevacizumabe em oftalmologia? Pode explicar o seu mecanismo de ação nas doenças oculares?

Farmacêutico Anselmo Gomes de Oliveira - O Bevacizumabe foi primariamente desenvolvido para o tratamento de

uma variedade de tumores sólidos e, em 2004, foi aprovado pelo FDA, o órgão do Governo norte-americano de controle dos alimentos, medicamentos e outros produtos para a saúde, para o tratamento de câncer col-retal, em combinação com a quimioterapia padrão. A droga é um anticorpo monoclonal humanizado, que inibe um fator de crescimento endotelial (VEGF), o qual é um sinal químico que estimula a angiogênese de várias doenças, especialmente do câncer.

No campo da oftalmologia, o VEGF foi descrito como o principal estímulo angiogênico que ocorre para a neovascularização na Degeneração Macular Relacionada com a Idade (DMRI). Vários estudos mostraram que a ini-

A pesquisa com o Bevacizumabe é realizada no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unesp, e tem na nanotecnologia a sua chave principal. A nanotecnologia é uma medida invisível a olho nu equivalente a um trilhão de vezes menor que o metro. Um nanômetro (nm) corresponde a dez elevados a menos nove. Difícil de ser imaginado, como também de ser escrito: 0,0000000001m.

Os tamanhos passaram a ser medidos em nanômetro, a partir dos experimentos com o espalhamento da luz no laser. Nos anos 80, a ciência farmacêutica começou a aplicar a nanotecnologia, iniciando a uma revolução na administração de medicamentos.

O Coordenador da pesquisa, farmacêutico Anselmo Gomes de Oliveira, é professor doutor, docente de Farmacotécnica e de Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unesp, campus de Araraquara (SP), onde também é o Vice-Coordenador do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. [VEJA A ENTREVISTA COM O DR. ANSELMO GOMES DE OLIVEIRA.](#)

ciação do VEGF e, consequentemente, da angiogênese associada com a diminuição da permeabilidade vascular, viabilizaram uma forma efetiva para o tratamento da DMRI exsudativa.

Por isso, o Bevacizumabe, também, foi incluído no tratamento de neovascularizações de coróide, secundárias à DMRI, com resultados favoráveis, mesmo em pacientes com respostas inadequadas a outros tratamentos.

O Bevacizumabe tem demonstrado ser seguro e efetivo em médio prazo. As evidências de sua eficácia e segurança estão aumentando com os inúmeros estudos na área, mas ainda não podemos afirmar que a qualidade desses estudos é satisfatória,

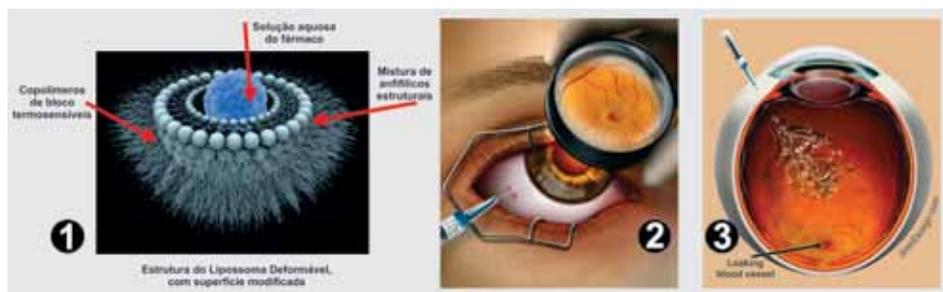
principalmente, se comparados com estudos mais amplos, como os multicêntricos, necessários para a aprovação de novos produtos.

PHARMACIA BRASILEIRA - O antitumoral que os senhores estão pesquisando é extremamente solúvel em água. Que tecnologia farmacêutica estão utilizando para garantir a efetividade do produto no ambiente ocular, que é tão aquoso e faz com que ele saia, facilmente? Como estão resolvendo o problema da administração do produto, visando à sua efetividade?

Farmacêutico Anselmo Gomes de Oliveira - O principal problema na utilização intraocular de fármacos muito solúveis, como o Bevacizumabe, é a rápida eliminação no interior do humor vítreo, através da eficiente vascularização retiniana. Isso exige administrações sucessivas e não permite que a droga tenha uma permanência suficiente, no local, que possibilite uma interação intensa do fármaco com os tecidos locais, para que haja uma resposta rápida em relação ao estímulo da doença.

No caso do Bevacizumabe, na formulação convencional, o tempo de meia vida curto (três a cinco dias) tem exigido tratamento demorado, em torno de seis meses, requerendo várias injeções intraoculares para manter o efeito terapêutico.

A tecnologia que estamos utilizando envolve a encapsulação do fármaco em estruturas biocompatíveis de tamanho nanométrico cujos componentes



(1) Estrutura dos lipossomas deformáveis com superfície modificada;
(2) Injeção intravítrea de Anti-VEGF;
(3) Detalhes da injeção intravítrea e de vazamento de sangue na Degeneração macular Relacionada com a Idade (DMRI).

interagem favoravelmente com os tecidos intraoculares, proporcionando um contato mais intenso da droga com os locais específicos para que a eficiência terapêutica seja intensificada e o tempo de residência da droga, no local, seja aumentado.

Trata-se de lipossomas deformáveis, com superfície modificada por copolímeros de bloco termossensíveis, com a função de controlar a velocidade de liberação do Bevacizumabe, ao tempo em que promovem uma grande melhoria da bioadesão dos lipossomas nos tecidos intraoculares. O resultado desse processo é um grande aumento da eficiência terapêutica com ausência de toxicidade para os tecidos intraoculares e células fotossensíveis da retina.

PHARMACIA BRASILEIRA - Além da questão da administração do medicamento, a sua pesquisa, também, busca solucionar outro problema: a intensidade e a duração do efeito antiangiogênico da droga. Fale sobre isto.

Farmacêutico Anselmo Gomes de Oliveira - A principal desvantagem do uso do medicamento convencional na terapia de doenças intraoculares é que o tempo de meia vida, na cavidade vítrea, infelizmente, é muito pequeno para o uso clínico em doenças como as que destacamos.

Então, o tratamento requer muitas injeções para manter o efeito terapêutico. Como, no caso dos lipossomas deformáveis, com superfície modificada, o Bevacizumabe está dissolvido na fase aquosa inserida no centro da estrutura (ver figura) e o copolímero de bloco proporciona um aumento da viscosidade local na superfície do lipossoma, então, a saída da droga pode ser controlada, proporcionando concentrações terapêuticas por tempo prolongado.

Nós demonstramos, através do estudo da farmacocinética ocular - em fase pré-clínica - do Bevacizumabe, na formulação dos lipossomas, e verificamos um

“O principal problema na utilização intraocular de fármacos muito solúveis, como o Bevacizumabe, é a rápida eliminação no interior do humor vítreo, através da eficiente vascularização retiniana”

(Farmacêutico Anselmo Gomes de Oliveira, Coordenador da pesquisa).

prolongamento de ação por um fator de cerca de cinco vezes em relação ao fármaco da formulação convencional. Outro aspecto positivo foi que as determinações da atividade antiangiogênica do Bevacizumabe dos lipossomas, também, mostrou efeito maior que o dobro do efeito da formulação convencional.

PHARMACIA BRASILEIRA - Um frasco (ampola) de 4,0 ml do medicamento, contendo 50 mg de Bevacizumabe, é caro (R\$ 1.600,00 por dose) e inacessível à maioria da população, e não está disponível no SUS (Sistema Único de Saúde). Os protocolos determinam que a dose de injetáveis intraoculares não pode ser superior a 0,2 ml, para evitar o aumento da pressão intraocular. Esta é uma outra questão que a sua pesquisa está resolvendo. Como? E quanto custará a dose desenvolvida pelos senhores?

Farmacêutico Anselmo Gomes de Oliveira - O principal problema relacionado com esse fato é que, como o medicamento é injetável e seu uso na oftalmologia é *off-label*, então, o medicamento original é produzido como dose única para administração intravenosa. Ele não pode ser fracionado, obrigando o médico a usar apenas 0,1 mL do frasco de 4 mL (1,25mg por paciente e descartar o restante).

Isso determina um custo por dose de cerca de R\$ 1.600,00. Como, dependendo do estado do paciente, são necessárias pelo menos três doses em intervalos de quatro a seis semanas, então, o tratamento completo custaria R\$ 4.800,00.

Medicamentos semelhantes, como o Lucentis (0.5mg por dose), recomendada uma injeção mensal, durante três meses, ao custo de R\$ 11.700,00 o tratamento (R\$ 3.900,00 por injeção) e o Eylea (2 mg por dose), também, recomendadas três injeções, em intervalos de quatro semanas, ao custo de R\$ 11.100,00 o tratamento (R\$ 3.700,00 por injeção) são outras opções de tratamento.

No caso do Bevacizumabe, em lipossomas deformáveis com superfície modificada, a sua dose administrada é menor (0,5 mg) do que a do medicamento convencional (1,25mg). Cada frasco contendo 50 mg rende cerca de 90 doses, o que reduziria o custo para cerca R\$ 20,00 por dose em frascos com volume reduzido.

Se considerarmos o investimento da agregação de tecnologia para o sistema de liberação controlada, o custo por dose subiria para aproximadamente R\$ 45,00. Portanto, para cerca de R\$ 135,00 o tratamento completo. Isto, sem analisar os benefícios da farmacocinética ocular favorável, do aumento da atividade antiangiogênica e da rápida resposta clínica em relação aos outros tratamentos.

PHARMACIA BRASILEIRA - Há algum outro medicamento que tem efeito semelhante ao Bevacizumabe e que os senhores estejam pesquisando, com os mesmos objetivos?

Farmacêutico Anselmo Gomes de Oliveira - Não. Com esse objetivo, só estamos pesquisando o Bevacizumabe, porque ele é o principal fármaco utilizado como

off-label no tratamento da DMRI. No passado, houve algum interesse em relação ao antitumoral Metotrexato, mas os estudos não prosperaram. A centralização dos estudos pelos pesquisadores recaiu no Bevacizumabe e persiste na atualidade.

PHARMACIA BRASILEIRA - Que benefícios a sua pesquisa trará para os pacientes portadores dessas doenças nos olhos?

Farmacêutico Anselmo Gomes de Oliveira - Os benefícios da pesquisa são bem evidentes. Como o Bevacizumabe contido nos lipossomas apresenta efeito terapêutico mais intenso, os resultados clínicos obtidos com 0,5 mg da droga são mais rápidos que os conseguidos com o 1,25 mg do medicamento convencional.

Na segunda semana, depois de uma única injeção de 0,5 mg de Bevacizumabe, na forma de lipossomas, tivemos uma resposta terapêutica com a mesma intensidade daquela obtida com 1,25mg de Bevacizumabe, na fórmula convencional, depois de 60 dias e três aplicações.

Embora o número de pacientes ainda seja apenas uma amostragem, esse efeito é altamente favorável, porque todos os pacientes que receberam o medicamento tinham a doença em alto grau de complexidade. Ou seja, com baixa acuidade visual e de difícil reversão. Temos ótimas perspectivas para a sequência dos estudos.

No momento, estamos preparando os protocolos clínicos

para que o medicamento entre em fase clínica de estudos. Aí, teremos condições de conhecer mais profundamente o perfil desses efeitos e os significados clínicos exatos da aplicação desse sistema de administração no tratamento dessas doenças oculares.

Já fizemos o depósito de pedido de patente para essas composições nanoestruturadas com superfície modificada contendo o Bevacizumabe para o tratamento de doenças oculares (INPI 018110025426). Mas, em resumo, esperamos especialmente poder proporcionar para qualquer cidadão brasileiro um tratamento eficiente, moderno e diferenciado para as doenças que mencionamos cujo medicamento não está disponível, principalmente, para pacientes menos favorecidos.

PHARMACIA BRASILEIRA - Quem participa da pesquisa? E o que faz? Os senhores têm algum tipo de apoio?

Farmacêutico Anselmo Gomes de Oliveira - O estudo está sendo conduzido por um grupo de pesquisa multiprofissional, envolvendo pesquisadores da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unesp de Araraquara, do Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo e do Hospital de Olhos de Araraquara.

Todo o desenvolvimento tecnológico, controle de qualidade do medicamento, testes *in vitro* e testes pré-clínicos são realizados na Unesp, e os testes clínicos, no Hospital de Olhos e

“A tecnologia que estamos utilizando envolve a encapsulação do fármaco em estruturas biocompatíveis, de tamanho manométrico, cujos componentes interagem favoravelmente com os tecidos intraoculares”

(Farmacêutico Anselmo Gomes de Oliveira, Coordenador da pesquisa).

na Unifesp. Trata-se, portanto, de um grupo multidisciplinar, envolvendo farmacêuticos, médicos, químicos, doutorandos em Ciências Farmacêuticas e em Medicina, cada um com funções específicas nas atividades do projeto.

Além disso, uma empresa, a Ophthalmos, sediada em São Paulo e de propriedade de um farmacêutico, tem se interessado e colaborado intensamente para que o projeto tenha sucesso.

PHARMACIA BRASILEIRA - Quanto tempo acha que o produto estará disponível? Ele será usado por pacientes do SUS?

Farmacêutico Anselmo Gomes de Oliveira - Como já adiantamos, o estudo encontra-se em fase de definição final dos protocolos para início da fase clínica. Nessa etapa, o medicamento estará disponível, na Unifesp, para qualquer paciente que se enquadre nos critérios de inclusão do estudo.

Pacientes diagnosticados com degeneração macular relacionada à idade (DMRI), forma exsudativa, serão potenciais para se beneficiar com este estudo. Evidentemente, pretendemos que o medicamento esteja disponível, no menor tempo possível, pois se trata da principal doença responsável pela perda de visão

em pessoas com mais de 65 anos.

Depois da clínica fase I, que é desenvolvida com um grupo mais restrito de pacientes, a fase II é mais ampla e permitirá incluir um grande número de pacientes, beneficiando os pacientes mais comprometidos pela doença, independentemente de seu nível social.

Pacientes do SUS podem ser incluídos em qualquer fase do estudo. Mas, depois de completadas as fases clínicas, o custo do tratamento, como já mostramos, permitirá que praticamente qualquer paciente tenha acesso ao medicamento, o que não ocorre na atualidade.

PHARMACIA BRASILEIRA - O uso *off-label* do Bevacizumabe é do conhecimento da Anvisa?

Farmacêutico Anselmo Gomes de Oliveira - A utilização *off-label* de fármacos consiste no uso de determinado medicamento para tratamento de outra doença para a qual o produto não foi desenvolvido, ou aprovado. Esse uso geralmente não é proibido pelas legislações sanitárias, mas é realizado sob a responsabilidade e risco do médico que o prescreve ou que o administra, em quaisquer circunstâncias.

É claro que essas utilizações geralmente possuem

bons fundamentos científicos e resultados pré-clínicos e clínicos muito favoráveis. Em boa parte dos casos, embora a doença a ser tratada não seja exatamente a mesma para a qual o medicamento foi desenvolvido, a sua instalação geralmente mimetiza a doença original para a qual o medicamento foi desenvolvido.

No caso do Bevacizumabe, como o seu mecanismo de ação envolve a inibição de VEGF, que é um fator estimulante do crescimento endotelial (fator angiogênico), então, no campo da oftalmologia, a droga tem sido utilizada no tratamento de doenças que envolvem a vascularização excessiva dos tecidos, como a DMRI e Neovascularização de Coroide, já mencionadas.

Neste aspecto, o médico deve estar plenamente consciente de sua responsabilidade para com o paciente. E isto inclui não só os riscos associados com a utilização *off-label* do medicamento, mas também o problema da relação custo-benefício do tratamento em relação à disponibilidade de outras drogas aprovadas para patologias oculares diferentes. Tudo isso deve ser ponderado, antes de qualquer decisão sobre a utilização *off-label* da droga em doenças oculares.

VISITE O NOSSO SITE
www.cff.org.br

