

Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

Fundação Oswaldo Cruz



## ELABORAÇÃO DE ESCOPO PARA A PRODUÇÃO DE MEDICAMENTO SEMI-SÓLIDO PARA LEISHMANIOSE CUTÂNEA

Bruna Cristina Oliveira

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientadores: Fernando Medina

Elizabeth Gomes Sanches

Rio de Janeiro

Abril de 2019

ELABORAÇÃO DE ESCOPO PARA A PRODUÇÃO DE MEDICAMENTO  
SEMI-SÓLIDO PARA LEISHMANIOSE CUTÂNEA

Bruna Cristina Oliveira

Monografia apresentada junto ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* do Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ, como requisito final à obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Examinada por:

---

Prof. Fernando Medina, D.Sc.

---

Elizabeth Gomes Sanches, D.Sc.

---

Andrea Bezerra da Nobrega, D.Sc.

---

Raquel Elisa Silva-López, D.Sc.

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Abril de 2019

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

O48e Oliveira, Bruna Cristina

Elaboração de escopo para a produção de medicamento semi-sólido para Leishmaniose cutânea. / Bruna Cristina Oliveira. – Rio de Janeiro, 2019.

xii, 44 f. : il. ; 30 cm.

Orientadores: Fernando Medina e Elizabeth Gomes Sanches.

Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologia Industriais Farmacêuticas, 2019.

Bibliografia: f. 39-44

1. Business Process Management. 2. Phytotherapy. 3. Leishmaniasis. I. Título.

CDD 615.1

*a Deus e à minha família*

# Agradecimentos

Apesar de todos os contratempos e dificuldades, só posso agradecer pela possibilidade que tive de aprender coisas novas e de conviver com pessoas que contribuíram para minha evolução profissional e pessoal ao longo de todo o curso de especialização em Tecnologias Industriais Farmacêuticas de Farmanguinhos. Em especial, gostaria de agradecer a Deus por me conduzir a procurar outros desafios e me dar suporte para seguir em frente independente da minha vontade de desistir. Agradecer SEMPRE a minha família, em especial a minha amada guerreira mãe Eneida, ao meu querido irmão Alex e ao meu maravilhoso noivo Felipe. Vocês, como nenhum outro humano, souberam e sofreram as mesmas aflições pessoais que me fizeram muitas e muitas vezes pensar em parar tudo, mas sem dúvidas vocês se mostraram muito mais fortes e maduros do que eu. Como é bom conviver com pessoas fortes!

Gostaria de agradecer muito aos meus orientadores Dra. Elizabeth e Prof. Medina, por terem dedicado tempo para me auxiliar no desenvolvimento deste trabalho, apesar dos meus “sumiços”. Obrigada por sugerirem o tema. Eu acredito na importância social do desenvolvimento de medicamentos para tratamento de doenças negligenciadas e me sinto honrada de trabalhar no suporte de projetos de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos para este fim. Não houve uma reunião ou conversa informal que não me fizesse mudar meus pensamentos, motivando-me a estudar mais e romper a barreira do desconhecimento. Foi um privilégio ter contato com profissionais tão experientes e solícitos a transmitirem o conhecimento adquirido. Os senhores são um exemplo de como eu devo ser como profissional.

Por fim, agradeço a todos os entrevistados que contribuíram com informações importantes e troca de experiências. Meu mais sincero obrigada.

OLIVEIRA, Bruna Cristina. *Elaboração de escopo para a produção de medicamento semi-sólido para leishmaniose cutânea*. 2019. 56f. Monografia em Tecnologias Industriais Farmacêuticas – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

## ELABORAÇÃO DE ESCOPO PARA A PRODUÇÃO DE MEDICAMENTO SEMI-SÓLIDO PARA LEISHMANIOSE CUTÂNEA

Bruna Cristina Oliveira

Abril/2019

Orientadores: Fernando Medina  
Elizabeth Gomes Sanches

Programa: Tecnologias Industriais Farmacêuticas

A leishmaniose é uma patologia causada por parasitos do gênero *Leishmania* e que possui diferentes manifestações com graus distintos de periculosidade e impacto econômico e social, atingindo um crescente número de indivíduos. O tratamento da patologia é demorado e invasivo, com graves efeitos colaterais, requerendo constante monitoramento dos pacientes. Todavia, é uma doença negligenciada, relacionada a pobreza e más condições de saneamento, carecendo de investimentos em busca de tratamentos melhores, devido ao baixo potencial econômico. Medicamentos fitoterápicos são conhecidos pelo seu potencial uso como soluções alternativas de baixo custo. Em particular, descobriu-se um extrato vegetal com potencial uso no tratamento da leishmaniose. Contudo, as etapas de produção de um medicamento possuem alto risco econômico relacionado com as incertezas e o tempo médio alto gasto em cada etapa. Esse risco pode ser mitigado por meio de diferentes metodologias. Este trabalho apresenta o uso de uma dessas metodologias, denominada *gerenciamento de projetos*, para a produção de um medicamento fitoterápico para o tratamento de leishmaniose. É apresentada a modelagem proposta, incluindo discussões baseadas em documentos e entrevistas com agentes participantes. Por fim são apresentados os resultados da aplicação da metodologia e possíveis sugestões de trabalhos futuros.

OLIVEIRA, Bruna Cristina. *Scope development for the production of semisolid drug for cutaneous leishmaniasis*. 2019. 56f. Monograph in Pharmaceutical Industrial Technologies – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

## SCOPE DEVELOPMENT FOR THE PRODUCTION OF SEMISOLID DRUG FOR CUTANEOUS LEISHMANIASIS

Bruna Cristina Oliveira

April/2019

Advisors: Fernando Medina

Elizabeth Gomes Sanches

Department: Pharmaceutical Industrial Technologies

The leishmaniasis is a disease caused by parasites from the *Leishmania* genus. This disease can be presented in different ways, each with distinct degrees of healthy risk, economic impact, and social impact, infecting an increasing number of individuals. Its treatment is prolonged and invasive, with severe side effects, demanding constant monitoring of the patients. However, leishmaniasis is a neglected disease, associated with poverty, poor sanitation, and the lack of investment to improve treatments, given that treatment for neglected diseases have low economic potential. Phytotherapeutic drugs are known by their potential as a low-cost alternative treatment for some diseases. Notably, a vegetable extract with potential use in the treatment of leishmaniasis was discovered. Nonetheless, the steps to produce a drug have a inherent high economical risk related with its substantial high lead time and uncertain. This risk can be mitigated by using several methodologies. This work presents a use case for one of these methodologies, dubbed *business process management*, applied in producing a phytotherapeutic drug fro treating leishmaniasis. This work presents the proposed modeling, including discussions based on documents and interviews with participant agents. Lastly, results of the application of the methodology and possible future works suggestions are show.

# Sumário

<b>Lista de Figuras</b>	<b>x</b>
<b>Lista de Tabelas</b>	<b>xi</b>
<b>Glossário</b>	<b>xii</b>
<b>1 Introdução</b>	<b>1</b>
1.1 Objetivo Geral . . . . .	3
1.2 Objetivos Específicos . . . . .	3
1.3 Estrutura . . . . .	4
<b>2 Referencial teórico</b>	<b>5</b>
2.1 Leishmanioses . . . . .	5
2.2 Controle das leishmanioses . . . . .	8
2.3 Fitoterápicos e a leishmaniose . . . . .	11
2.4 Gerenciamento de projetos . . . . .	12
2.5 Resumo . . . . .	17
<b>3 Metodologia</b>	<b>19</b>
3.1 Mapeamento de processos . . . . .	19
3.2 Software utilizado para obtenção do processos . . . . .	20
3.3 Reuniões . . . . .	20
3.4 Levantamento bibliográfico . . . . .	20
<b>4 Resultados e discussões</b>	<b>21</b>
4.1 Modificações do escopo . . . . .	21
4.2 Entrevistas . . . . .	23
4.2.1 Entrevista com os agentes responsáveis da PAF/CFMA . . . . .	24
4.2.2 Entrevista com os agentes responsáveis da PAF/CRPHF . . . . .	25
4.2.3 Entrevista com agentes responsáveis no Laboratório de desenvolvimento Farmanguinhos Jacarepaguá . . . . .	26

4.2.4	Entrevista com profissionais de laboratórios localizados no <i>campus</i> Manguinhos . . . . .	27
4.3	Elaboração do fluxograma . . . . .	28
4.4	Síntese dos resultados . . . . .	36
<b>5</b>	<b>Conclusão</b>	<b>37</b>
5.1	Conclusões . . . . .	37
5.2	Sugestões de trabalhos futuros . . . . .	38
	<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>39</b>

# Lista de Figuras

2.1	Ciclo de transmissão do protozoário [Frézard, 2015]	6
2.2	Ciclo de P&D em indústrias farmacêuticas [Meneses, 2017]	14
4.1	Fluxograma do projeto de execução de pesquisa e desenvolvimento do medicamento semi-sólido.	29
4.2	Fluxograma do subprocesso de pesquisa básica.	31
4.3	Fluxograma do subprocesso de pesquisa avançada	34
4.4	Fluxograma do desenvolvimento tecnológico.	35

# Lista de Tabelas

2.1	Principais espécies de leishmanias circulantes no Brasil [Silva, 2012] .	7
2.2	Escopo do projetos de desenvolvimento de novos fitomedicamentos [Pizarro, 2003] <i>apud</i> [Pinheiro et al., 2006] . . . . .	15
4.1	Escopo do desenvolvimento do fitomedicamento a base do extrato da <i>Crotalaria spectabilis sp</i> (adaptado de [Pizarro, 2003] <i>apud</i> [Pinheiro et al., 2006]) . . . . .	22

# Glossário

**ANVISA** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 16, 19, 24, 25, 32

**BPMI** *Business Process Manager Initiative group*. 18

**BPMN** *Business Process Model and Notation*. 18, 26

**CFMA** Campus Fiocruz da Mata Atlântica. 23–25

**CRPHF** Centro de Referência Professor Hélio Fraga. 23, 24

**FIOCRUZ** Fundação Oswaldo Cruz. 11

**OMS** Organização Mundial da Saúde. 1, 10

**PAF** Plataforma Agroecológica de Fitomedicamentos. 23–25

# Capítulo 1

## Introdução

Atualmente o processo de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos é considerado, na indústria farmacêutica, como um processo altamente arriscado e, conseqüentemente, custoso. Tal risco requer por parte das empresas uma volumosa aplicação de recursos, compelindo-as a focar em medicamentos que tenham potencial para a comercialização. Doenças que afetam predominantemente populações em situação de vulnerabilidade, mas com baixo potencial comercial, são preteridas durante as etapas de seleção de projetos para a produção de novos fármacos [Feasey et al., 2009, Oliveira, 2018]. Essas doenças que recebem atenção reduzida por parte das instituições, empresas e governos que detêm recursos para inovação em fármacos são ditas como *doenças negligenciadas*.

Doenças negligenciadas são doenças causadas por agentes infecciosos e tem relação com a falta de saneamento básico, água potável, e temperaturas elevadas. Como consequência, as doenças negligenciadas são associadas principalmente aos países tropicais subdesenvolvidos e a populações mais pobres [Feasey et al., 2009, Oliveira, 2018]. Dentre as doenças consideradas negligenciadas estão as leishmanioses.

As leishmanioses consistem em patologias causadas por diferentes espécies de parasitos do gênero *Leishmania* e são consideradas doenças de grande impacto econômico e social pela **Organização Mundial da Saúde (OMS)** [Menezes, 2017]. Os parasitos da *Leishmania* são transmitidos para os humanos através de insetos alados do gênero *Lutzomyia* ou *Phlebotomus* [Oliveira and Ropke, 2016, Silva and de Oliveira, 2016]. As patologias causadas por esses parasitos são divididas em dois grandes grupos de acordo com suas manifestações clínicas: leishmaniose tegumentar e leishmaniose visceral [Silva, 2012, Silva and de Oliveira, 2016].

A leishmaniose tegumentar pode ser dividida em três outros tipos principais: cutânea, com a manifestação de feridas ao longo da pele; muco-cutânea, com manifestações de feridas nas mucosas da boca e nariz; e cutânea disseminada, que acomete os linfonodos de todo o corpo de portadores de leishmaniose cutânea geral-

mente infectados por *L. Amazonensis* [Silva-López, 2012].

A leishmaniose visceral é a manifestação mais grave da doença, causando danos em órgãos internos como o fígado e baço [Silva, 2012, Silva and de Oliveira, 2016].

Existe ainda uma forma de doença cutânea chamada de pós-calazar, geralmente causada pela espécie *leishmania donovani* em casos de complicações no tratamento, cujas lesões diferem da forma clássica cutânea [Silva-López, 2012].

Independente da forma de manifestação clínica, o tratamento mais comum para as leishmanioses é por meio de medicamentos baseados em antimoniais pentavalentes [Menezes, 2017]. Contudo, o uso destes medicamentos pode causar graves danos ao coração, fígado, pâncreas e rins. Devido às formulações intravenosas e intramusculares, a manipulação destes medicamentos também tem como incômodo a necessidade de um profissional de saúde para a sua aplicação, obrigando o paciente a comparecer em uma unidade de saúde constantemente. Recomenda-se, como exemplo, que um paciente com a enfermidade da leishmaniose se apresente por aproximadamente vinte dias consecutivos, várias vezes ao dia, para o tratamento da doença através de aplicação de antimoniais pentavalentes [Duarte, 2010]. Logo, o paciente necessita de internação para seguir com o tratamento, elevando o custo do seu tratamento. Além disso, existem casos em que há resistência de alguns parasitos à medicação, sendo necessária a substituição dos antimoniais pentavalentes por medicamentos ainda mais tóxicos, como a Anfotericina B e a Pentamidina [Menezes, 2017].

Os fitomedicamentos aparecem como uma solução para os inconvenientes dos tratamentos convencionais para leishmanioses, com melhor custo-benefício [Oliveira and Ropke, 2016, Silva and de Oliveira, 2016]. Entende-se por fitomedicamentos aqueles obtidos empregando-se exclusivamente matérias-primas de origem vegetal [Carvalho et al., 2008]. Dentre as espécies vegetais estudadas para tratamento das leishmanioses está a *Crotalaria spectabilis* sp, devido ao poder leishmanicida da planta.

Todavia, são muitas as exigências e etapas que um medicamento deve percorrer até sua aprovação para comercialização [Esteves, 2018, Meneses, 2017]. São exigências aplicadas pelo órgão regulador, que além de buscar a comprovação que o fármaco atingiu o padrão de qualidade requerido, visam a certificação de que o medicamento é eficaz durante o tratamento proposto, com o mínimo de efeitos colaterais. As etapas e exigências atribuídas a inserção de um novo medicamento no mercado acarretam em um processo de desenvolvimento extenso e economicamente arriscado. O alto risco econômico no desenvolvimento de um medicamento dificulta a obtenção de investimentos [Esteves, 2018, Meneses, 2017]. Técnicas de gestão que visem aumentar as chances de sucesso ao final da pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos, reduzindo perdas financeiras, são vistas com aliadas para

redução do risco.

Uma técnica de gestão é a de gerenciamento de projetos. Consiste em uma abordagem de gestão que tem o foco no cliente final e, em decorrência disso, no produto em si. O gerenciamento de projetos utiliza ferramentas que objetivam mapear, modelar e analisar processos de negócios [vom Brocke et al., 2016]. No desenvolvimento de medicamentos o gerenciamento de projetos poderá dar a flexibilidade necessária para adaptações rápidas às mudanças recorrentes ao longo do processo de desenvolvimento de medicamentos.

Em Esteves [2018] técnicas de gerenciamento de projetos foram aplicadas no setor farmacêutico, mapeando as atividades envolvidas e gerando propostas de melhorias para um projeto de P&D de novos medicamentos desenvolvidos em um Laboratório Farmacêutico Oficial, responsável por instituir e ajudar nas políticas governamentais de combate a epidemias e doenças negligenciadas. Pattanaik [2014] analisa a complexidade do gerenciamento de projetos na indústria farmacêutica, apontando que os desafios são maiores nesta indústria, dadas as incertezas do processo de pesquisa, mas que o uso de técnicas de gerenciamento de projetos pode mitigar os riscos inerentes nesse tipo de empreitada.

## 1.1 Objetivo Geral

O presente trabalho tem como objetivo propor um escopo <sup>1</sup> para a obtenção de um lote piloto de bancada de um novo fitofármaco semi-sólido para o tratamento de leishmaniose cutânea a base de extrato de *Crotalaria spectabilis* sp.

## 1.2 Objetivos Específicos

- Levantamento bibliográfico buscando conhecimentos necessários para elaboração do trabalho, tais como conhecimentos sobre gerenciamento de processos, leishmanioses e sobre os fitomedicamentos;
- Levantamento da situação atual de disponibilidade de recursos estruturais para o projeto na Farmanguinhos;
- Levantamento das atividades necessárias para finalização do projeto;
- Mapeamento do processo de pesquisa e desenvolvimento do fitomedicamento.

---

<sup>1</sup>Um escopo consiste na listagem de todas as operações envolvidas em um projeto.

## 1.3 Estrutura

Este trabalho está estruturado em um total de cinco capítulos. O presente capítulo contextualiza o tema que será abordado e apresenta o objetivo do trabalho.

O Capítulo 2 apresenta uma revisão bibliográfica sobre as leishmanioses. Serão abordadas as variações da patologia quanto a manifestação clínica, os tipos de tratamentos e seus efeitos colaterais. Também serão apresentados os fitomedicamentos como alternativa aos medicamentos empregados atualmente no combate à doença e o fitomedicamento a base de *Crotalaria spectabilis* sp, tema do presente trabalho, como uma opção concreta para o tratamento das leishmânias. Ainda neste capítulo serão apresentados os conceitos básicos necessários de gerenciamento de projetos, tendo como foco a etapa de elaboração do escopo do projeto.

No Capítulo 3 será apresentada a metodologia adotada para elaboração deste trabalho.

Em seguida, tem-se no Capítulo 4 os resultados obtidos pela pesquisa retratada neste documento.

Por fim, tem-se o Capítulo 5, onde serão apresentadas as conclusões obtidas ao longo deste trabalho e sugestões de trabalhos futuros.

# Capítulo 2

## Referencial teórico

Neste capítulo apresentaremos uma breve revisão bibliográfica introduzindo conceitos que servirão como base para o desenvolvimento deste trabalho. A Seção 2.1 introduz a patologia denominada leishmaniose, seus vetores de disseminação da doença e manifestações clínicas mais comuns. Na Seção 2.2 são apresentados os pilares de controle da patologia (prevenção, diagnóstico e tratamento). A Seção 2.3 aponta o uso de fitoterápicos como uma alternativa para terapia contra as leishmanioses, em especial para o uso da planta *Crotalaria spectabilis* sp, planta que origina o medicamento tema deste trabalho. A Seção 2.4 apresenta o gerenciamento de projetos como um aliado para o sucesso no processo de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos. A Seção 2.5 conclui o capítulo, apresentando um breve resumo dos principais tópicos discutidos ao longo desse capítulo.

### 2.1 Leishmanioses

As leishmanioses são doenças crônicas, causadas por parasitos intracelulares do gênero *leishmania*, cujo os primeiros relatos foram feitos em 1885 por Cunningham [Basano and Camargo]. Em 1903, Leishman e Donovan, de maneira independente, identificaram um protozoário como o causador da doença após análise de pacientes infectados na Índia. Deve-se a essa descoberta o nome *Leishmania donovani* dado para a espécie de parasito causador da enfermidade [Silva, 2012].

Estima-se que existam ao menos 20 espécies de protozoários<sup>1</sup> causadores das leishmanioses [Rath et al., 2003]. Estes protozoários são flagelados e pertencem ao gênero *Leishmania* da família *Trypanosomatidae* [Silva, 2012]. Os protozoários deste gênero possuem ciclo heteroxênico<sup>2</sup>, necessitando de dois hospedeiros: um hos-

---

<sup>1</sup>Protozoários são micro-organismos eucarióticos geralmente unicelulares e heterotróficos que se alimentam de outros seres vivos.

<sup>2</sup>Os protozoários com ciclo heteroxênico necessitam de dois hospedeiros ou mais para completar seu ciclo de vida.

pedreiro invertebrado e outro vertebrado [Silva, 2012]. O hospedeiro invertebrado do gênero *Leishmania* é um inseto chamado flebotomíneo, do gênero chamado de *Lutzomyia* no Novo Mundo e *Phlebotomus* no Velho Mundo [Silva, 2012]. É através da picada desse inseto que ocorre a transmissão das leishmanioses para um hospedeiro vertebrado que podem ser seres humanos, cães ou raposas [Silva, 2012]. A Figura 2.1 ilustra como ocorre o ciclo deste protozoário dentro dos seus hospedeiros.

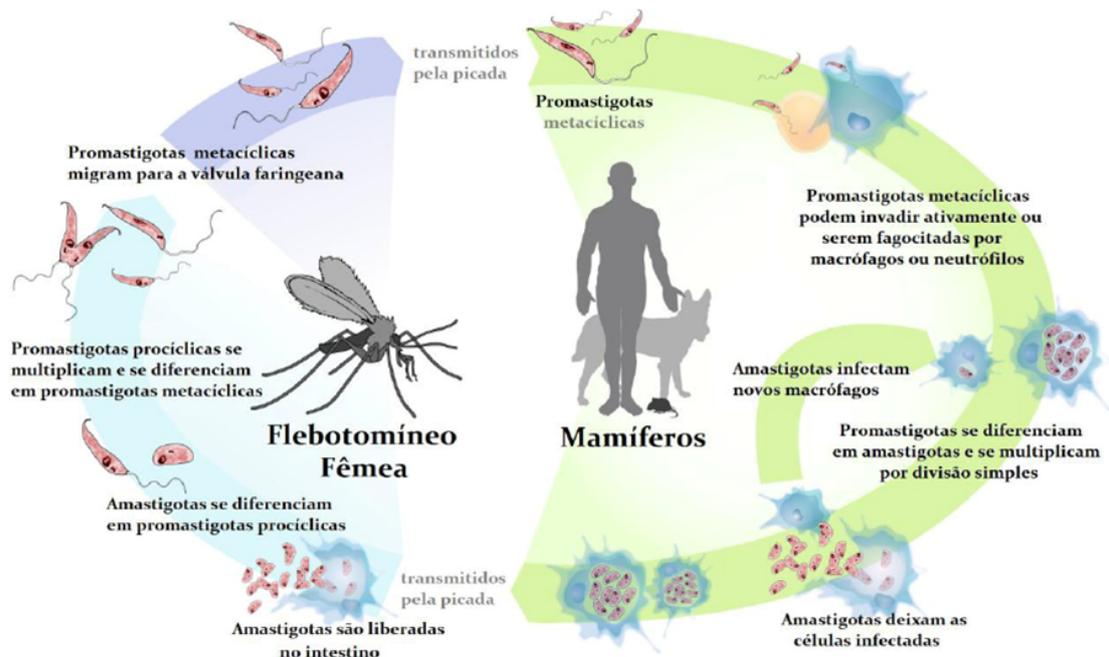


Figura 2.1: Ciclo de transmissão dos protozoários causadores das leishmanioses [Frézard, 2015].

A resposta clínica apresentada pelo hospedeiro vertebrado após a infecção pelo protozoário dependerá da espécie do parasita e de seu próprio sistema imune que, por sua vez, está relacionada ao seu perfil genético. Deste modo, existem dois grandes grupos de leishmanioses classificados quanto a sua manifestação clínica: leishmaniose tegumentar, que se subdivide em cutânea ou muco-cutânea; e leishmaniose visceral [Silva, 2012]. A Tabela 2.1 mostra qual o tipo de leishmaniose que cada espécie do gênero *Leishmania* causa, assim como a região epidemiológica da patologia.

A leishmaniose visceral é considerada a manifestação clínica mais grave da doença. Tem caráter sistêmico e afeta principalmente órgãos como fígado, baço e medula óssea. Os sintomas iniciais da leishmaniose visceral incluem o surgimento de feridas no local da picada do mosquito vetor da leishmaniose [Ministério da Saúde, 2006a]. Em um período de dois a oito meses a doença se manifesta e progride causando acessos irregulares de febre, perda de peso, fraqueza, aumento do baço e do fígado, nódulos linfáticos inchados e anemia [Ministério da Saúde, 2006a].

A leishmaniose tegumentar ou ulcerada, por sua vez, não possui níveis altos de

Tabela 2.1: Principais espécies de leishmanias circulantes no Brasil [Silva, 2012]

<b>Espécie</b>	<b>Tipo de leishmaniose</b>	<b>Distribuição epidemiológica</b>
<i>Leishmania (V) braziliensis</i>	Tegumentar (Leishmaniose Muco-cutânea)	Da América Central até o norte da Argentina
<i>Leishmania (V) guyanensis</i>	Tegumentar	América do Sul, restrita à Bacia Amazônica
<i>Leishmania (V) panamensis</i>	Tegumentar	América Central e Costa Pacífica da América do Sul
<i>Leishmania (V) lainsoni</i>	Tegumentar	Norte do Estado do Pará, na Região Amazônica do Brasil
<i>Leishmania (L) mexicana</i>	Tegumentar	México e América Central
<i>Leishmania (L) amazonensis</i>	Tegumentar (Leishmaniose cutânea, leishmaniose cutânea disseminada, leishmaniose visceral)	América Central e parte da América do Sul
<i>Leishmania (L) venezuelensis</i>	Tegumentar	Venezuela
<i>Leishmania (L) chagasi</i>	Visceral	México até o norte da Argentina. Predominante no nordeste brasileiro

letalidade [Silva and de Oliveira, 2016]. Todavia, é considerada uma das infecções dermatológicas mais importantes, devido ao risco de ocorrência de deformidades na pele, estigmatizantes para o doente, com reflexos no campo social e econômico [Silva and de Oliveira, 2016].

Existem três formas clínicas principais da leishmaniose tegumentar: cutânea, muco-cutânea e cutânea disseminada. Na leishmânia cutânea (transmitida por *L. amazonensis*) surgem apenas uma ou poucas úlceras de pele, normalmente encontradas em membros inferiores ou superiores [Ministério da Saúde, 2007]. A enfermidade é distribuída no Brasil pelas florestas primárias e secundárias da região amazônica (Amazonas, Pará, Rondônia, Tocantins e Maranhão). Sua presença amplia-se para o Nordeste (Bahia), Sudeste (Minas Gerais e São Paulo), Centro-oeste (Goiás) e Sul (Paraná) [Ministério da Saúde, 2007].

A leishmaniose muco-cutânea é causada principalmente por *L. braziliensis* e *L. panamensis* e registra mais casos na Bolívia, no Brasil e no Peru [Duarte, 2010]. A doença tem disseminação pelos vasos linfáticos ou por vasos sanguíneos e tem como característica principal a metástase dos tecidos mucosos da boca e do trato respiratório superior [Duarte, 2010].

Outros exemplos de leishmaniose cutânea não tão usuais incluem a cutânea disseminada e a leishmaniose dérmica pós-calazar, complicação da leishmaniose visceral que possui quadro clínico muito variado e tratamento difícil [Zijlstra, 2016].

Muitos trabalhos relatam a pulverização geográfica das leishmânias. A patologia, que era comum em locais próximos de matas e florestas, agora segue avançando para áreas urbanas [Amaro and Costa, 2017]. Essa migração epidemiológica teria sido ocasionada pela mudança de temperatura, com períodos de seca no inverno e umidade no verão, consequência da poluição e do desmatamento. O crescimento urbano desordenado, com migração das populações, sem o avanço do saneamento básico, também pode ter sido a causa do aumento e disseminação das leishmanioses, assim como de outras doenças que tem como vetores mosquitos e moscas [Amaro and Costa, 2017].

## 2.2 Controle das leishmanioses

O controle das leishmanioses depende de diferentes estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento. Entende-se como prevenção a busca pela redução dos vetores das leishmanioses através da eliminação dos reservatórios domésticos (folhas em processo de decomposição, fezes de animais e restos de comida), proteção individual (repelentes, mosquiteiros, telas) e da eutanásia de cães infectados [Bustamante, 2009, Duarte, 2009]. Julga-se necessário a eutanásia dos cães já infectados, mesmo após o tratamento e desaparecimento dos sintomas, devido a capacidade do animal

de reservar o agente da doença e transmiti-lo para o flebotomíneo, disseminando a patologia [Bustamante, 2009, Duarte, 2009]. Em regiões de população em pobreza extrema, a prevenção enfrenta dificuldades de ser implementada devido às péssimas condições ou ausência de saneamento básico [Amaro and Costa, 2017].

As leishmanioses são geralmente diagnosticadas por meio da observação dos sintomas. Para a leishmaniose tegumentar é feito também um levantamento histórico das doenças dermatológicas sofridas pelo paciente, além de uma coleta local através de raspagem ou biópsia de células infectadas para análise do parasito [Duarte, 2010]. Já para a leishmaniose visceral existem muitos métodos de diagnóstico, mas os mais utilizados são os exames sorológicos específicos, como a Imunofluorescência Indireta (IFI) e o Ensaio Imunoenzimático (ELISA), que baseiam-se na detecção de anticorpos específicos [Duarte, 2010].

A respeito do tratamento, a escolha depende do paciente e do tipo de parasito (faixa etária, resposta imunológica do paciente, tipo de manifestação, dentre outros). Porém, na maioria dos casos o tratamento da infecção costuma ser feita por meio de antimoniais pentavalentes [Menezes, 2017]. Esta classe de remédios é utilizada desde a década de 1940 para tratamento das leishmanioses [Menezes, 2017]. Os antimoniais pentavalentes são frequentemente aplicados devido ao melhor custo benefício e ao seu índice terapêutico em relação aos demais [Rath et al., 2003]. Todavia, apresentam graves efeitos colaterais como danos ao coração, fígado, pâncreas e rins, além de estarem disponíveis apenas em formulações intravenosas e intramusculares, requerendo a administração por um profissional de saúde [Menezes, 2017].

Os antimoniais mais utilizados são o antimoniato de meglumina, sob o nome comercial de glucantime, e o estibogluconato de sódio. O antimoniato de meglumina tem sido o medicamento de primeira escolha dentre os antimoniais, por provocar a regressão rápida das manifestações clínicas e hematológicas da doença, bem como a redução dos parasitos viáveis a níveis aceitáveis [Rath et al., 2003]. Devido a sua alta toxicidade, o tratamento, por vezes, é realizado de forma descontínua e em baixas dosagens. Todavia, a administração descontínua ou a dosagem baixa são insuficientes para a eliminação do quadro patológico, possibilitando a ocorrência de falhas na terapia e resistência do parasita a droga [Rath et al., 2003].

O estibogluconato de sódio, outro antimoniato pentavalente, é aplicado frequentemente na terapia da leishmaniose visceral. A droga é aplicada por injeção intravenosa ou intramuscular e pode causar anorexia, náuseas, vômitos, sonolência, icterícia, prurido, pancreatite e trombose [Costa et al., 2003, Deps et al., 2000].

Nos casos em que os parasitos apresentam resistência aos medicamentos antimoniais recorre-se a anfotericina B. Trata-se de um antifúngico isolado da bactéria *Streptomyces nodosus* [Rath et al., 2003]. Apesar de sua alta taxa de sucesso, o medicamento possui alta afinidade com os rins e por isso tem considerável toxi-

cidade, podendo causar febre com tremores, disfunção renal e até morte [Duarte, 2009, Rath et al., 2003]. Uma maneira de reduzir a toxicidade da anfotericina B são as formulações contendo complexos lipídicos, direcionando a ação do fármaco exclusivamente no local desejado. Todavia, o alto custo deste tipo de formulação impossibilita seu uso por populações de baixa renda, que são os maiores consumidores do medicamento [Rath et al., 2003, Silva and de Oliveira, 2016].

A pentamidina também é um medicamento alternativo ao uso dos antimoniais, possuindo efeitos colaterais menos severos. Em decorrência da menor toxicidade, não exige internação do paciente durante o tratamento, além de possuir formulação aerossol e injetável [Phillips and Stanley, 2012]. A pentamidina também tem como vantagem o custo do tratamento menor quando comparado com o custo do tratamento com antimoniais pentavalentes, considerando os gastos diários para internação do paciente em uma unidade de saúde (necessária no tratamento com antimoniais) [Paula et al., 2003]. O mecanismo de ação da pentamidina não está totalmente elucidado, mas sabe-se que exerce uma interferência na síntese de ácido nucleico do parasita inibindo o funcionamento de enzimas essenciais ao mesmo [Costa, 1993]. Porém, foram constatados efeitos colaterais secundários irreversíveis causados pelo tratamento com pentamidina, como a ocorrência do quadro de diabetes mellitus [Bastos et al., 2016]

Outro medicamento efetivo contra a leishmaniose visceral é a paromomicina (aminosidine), um aminoglicosídeo [Rath et al., 2003]. As formulações usadas para tratamento das leishmanioses são a formulação injetável e a oral [Rath et al., 2003, Soares-Bezerra et al., 2004]. As vantagens desse fármaco encontram-se no baixo custo, além da grande possibilidade de combinações com outros tratamentos. A desvantagem dessa terapia é que, para o tratamento com a paromomicina na formulação tópica, existe a possibilidade de ausência de resposta [Santos et al., 2008]. Outra desvantagem são os efeitos colaterais, como a nefrotoxicidade e a ototoxicidade, afetando o oitavo par de nervos cranianos e acarretando em problemas de controle motor. Além disso, não é possível assegurar a disponibilidade da paromomicina, devido a interrupção da produção pelo fabricante original [Blanco and Nascimento-Júnior, 2017, Santos et al., 2008].

Por fim, têm-se a azitromicina, um antibiótico que atua no tratamento de várias infecções fúngicas e bacterianas. No tratamento das leishmanioses esses medicamentos são utilizados como última tentativa devido a sua baixa eficácia [Teixeira et al., 2007].

## 2.3 Fitoterápicos e a leishmaniose

Fitoterápicos são medicamentos obtidos com emprego de extratos de origem vegetal [Oliveira and Ropke, 2016]. Só no período entre 1981 a 2010, 63% dos novos extratos que foram aprovadas como agentes terapêuticos eram fitoterápicos [Silva and de Oliveira, 2016].

Registros do uso de material de origem vegetal para fins terapêuticos confundem-se com os primeiros registros da humanidade. Evidências arqueológicas indicam que durante o período paleolítico, a cerca de 60.000 anos atrás, os seres humanos já faziam uso da medicina herbal [Ferreira et al., 2014]. Existe, por exemplo, registro do uso da erva mil-folhas (*Achillea millefolium*) em 1200 a.C., sendo usada durante a Guerra de Tróia para tratamento de feridas nos soldados [Ferreira et al., 2014].

Civilizações distintas possuíam diversos entendimentos sobre as plantas com alguma ação terapêutica. Algumas civilizações acreditavam que essas plantas atuavam no “corpo astral”, produzindo fenômenos fisiológicos e paranormais [Alzugaray and Alzugaray, 1983] *apud* [Ferreira et al., 2014]. Outras acreditavam que a cura proporcionada pelas plantas medicinais possuía um elemento mágico e sobrenatural [Alzugaray and Alzugaray, 1983] *apud* [Ferreira et al., 2014].

Apesar de todos os indícios do conhecimento da prática da fitoterapia a décadas, sua aplicação só foi oficialmente reconhecida pela OMS apenas em 1978, quando a própria OMS recomendou a difusão mundial dos conhecimentos necessários para o seu uso [Ministério da Saúde, 2006b]. Contudo, no Brasil até meados da década de 1990 inexistia uma regulamentação específica para a classe desses produtos, o que gerou um crescimento desordenado do mercado de fitomedicamentos, sendo um mercado com mais facilidades e menor risco [Oliveira and Ropke, 2016]. Existia também uma compreensão cultural que medicamentos naturais, em oposição a um medicamento sintético, não causariam efeitos adversos à saúde do paciente.

Atualmente, os fitoterápicos vem se destacando como uma inovação na área da saúde como uma alternativa para aumentar o acesso da população de baixa renda a tratamentos diversos, de maneira segura, eficaz e com preços acessíveis.

Como forma de buscar alternativas para melhorar tratamento das leishmanioses, plantas com capacidade leishmanicida estão sendo estudadas para o desenvolvimento de novas drogas. Dentre elas, a planta *Crotalaria spectabilis* sp [Rocha et al., 2005] apresentou potencial para a geração de medicamentos fitoterápicos.

A *Crotalaria spectabilis* sp é uma espécie da família *Fabacea* [Rocha et al., 2005]. As espécies deste gênero são adaptadas ao clima tropical e tem como característica a geração de frutos que, quando secos, abrem-se para liberarem as sementes [Silva-López and Pacheco, 2010].

Plantas da família *Fabacea* são comumente empregadas como adubo orgânico por

permitir a fixação de nitrogênio. Também são utilizadas para a produção de ração animal e para a fabricação de papel, por meio de sua fibra, além do uso no combate de neumatóides no solo [Silva-López and Pacheco, 2010].

Apesar do gênero *Crotalaria* possuir uma grande quantidade de fitotóxicos, a presença de alguns metabólitos secundários presentes no extrato de folhas da espécie *Crotalaria spectabilis* sp provaram ter eficácia antileishmaniana [Silva-López and Pacheco, 2010], através da ação inibidora de proteases do parasito.

Proteases são enzimas que catalisam a hidrólise de proteínas e desempenham funções fisiológicas importantes em micro-organismos, assim como na patologia por eles causada [Silva-López, 2010]. Deste modo, inibidores destas enzimas assumem um papel de agentes antimicrobianos [Silva-López, 2010].

Das proteases estudadas como possíveis alvos no combate ao parasito causador das leishmanioses, a que apresentou melhores resultados foi a serino-protease, dada a sua relevância nas funções fisiológicas das *leishmânias* [Silva-López, 2010].

As serino-proteases são encontradas no interior das células, bem como em seus produtos de secreção. Geralmente são utilizadas pelo parasito na degradação do tecido conjuntivo do hospedeiro, para facilitar sua invasão e disseminação, na assimilação de aminoácidos com fins de síntese de proteínas, peptídeos e outros, na remodelagem do parasito durante a transição de um estágio morfológico para outro, e na ativação de enzimas ou de outras moléculas biologicamente ativas [Silva-López, 2010].

Uma pesquisa concluída na **Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)** aplicou extrato de *Crotalaria spectabilis* sp em cultura da espécie *L. amazonensis*, obtendo a inibição total da protease e resultando na morte do patógeno. Esta pesquisa evidenciou o caráter promissor da *Crotalaria spectabilis* sp no tratamento da leishmaniose.

Diante dos resultados animadores do extrato *Crotalaria spectabilis* sp, um novo fitomedicamento está sendo desenvolvido na **FIOCRUZ**. Trata-se de um fitomedicamento semissólido, em forma de hidrogel termorreversível à base de extrato aquoso de *Crotalaria spectabilis* sp, contendo inibidor de protease com atividade contra serino-protease extracelular de *L. amazonensis*.

## 2.4 Gerenciamento de projetos

O gerenciamento de projetos é definido como a aplicação de conhecimentos, habilidades, ferramentas e técnicas às atividades do projeto a fim de atender ao objetivo que o criou [Esteves, 2018]. Entende-se como projeto um esforço temporário empreendido para criar um produto, serviço ou resultado exclusivo. Portanto possui um início e um fim.

Os projetos podem ser definidos como um processo formado por vários sub-

processos interdependentes ([PMI, 2013] *apud* [Esteves, 2018]). Por sua vez um processo pode ser compreendido como um conjunto de atividades, ordenadas de maneira lógica, realizadas por um grupo de colaboradores, visando a entrega de um produto para um cliente que pode ser externo ou interno ao negócio [Costa, 2009].

Os processos podem ser classificados de inúmeras maneiras. A classificação adotada neste trabalho será a apresentada por [Harrington et al., 1997] *apud* [Costa, 2009]. Nesta classificação, os processos dividem-se em quatro níveis hierárquicos: macroprocesso, subprocessos, tarefas e atividades.

*Macroprocessos* são processos que englobam mais de uma função na estrutura organizacional e sua operação tem um impacto significativo no funcionamento da organização [Costa, 2009].

Um *subprocesso* é uma porção de um macroprocesso que desempenha um objetivo específico dentro do mesmo [Costa, 2009]. Normalmente os macroprocessos são divididos em subprocessos segundo a estrutura organizacional (por setor ou time) ou temporal (bimestre, trimestre).

Todo subprocesso é constituído de um determinado número de *atividades*, ações necessárias para produzir resultados específicos onde algum trabalho é executado [Costa, 2009, Paula et al., 2014].

Por fim, uma *tarefa* é uma ação atômica dentro do fluxo do processo. Uma tarefa representa um trabalho realizado que não pode ser decomposto em um nível mais fino de detalhamento [Paula et al., 2014].

De fato os processos também podem ser divididos, no contexto de processos de gerenciamento de projetos, em cinco grandes grupos que respeitam o ciclo de vida de um projeto [PMI, 2013]:

- Processos de iniciação: refere-se aos processos envolvidos na definição do novo projeto ou de uma nova fase de um projeto existente através da obtenção de autorização para iniciar o projeto ou fase.
- Processos de planejamento: são os processos de definição do escopo do projeto. Um escopo consiste na listagem de todas as operações envolvidas em um projeto. O desenvolvimento do escopo ajuda a definir uma linha de ação para alcançar o objetivo do projeto.
- Processos de execução: são os processos envolvidos efetivamente com o trabalho proposto pelo projeto e definido no planejamento.
- Processos de monitoramento e controle: são os processos que acompanham, analisam e controlam o progresso e desempenho do projeto, identificando necessidade de mudanças no plano e iniciando-as.
- Processos de encerramento: são os processos que finalizam o projeto.

O gerenciamento de projetos é bem aceito no contexto de projetos de pesquisa e desenvolvimento em medicamentos devido a complexidade do projeto. Esta complexidade é causada pelo longo ciclo de vida do projeto, que pode ser observado na Figura 2.2

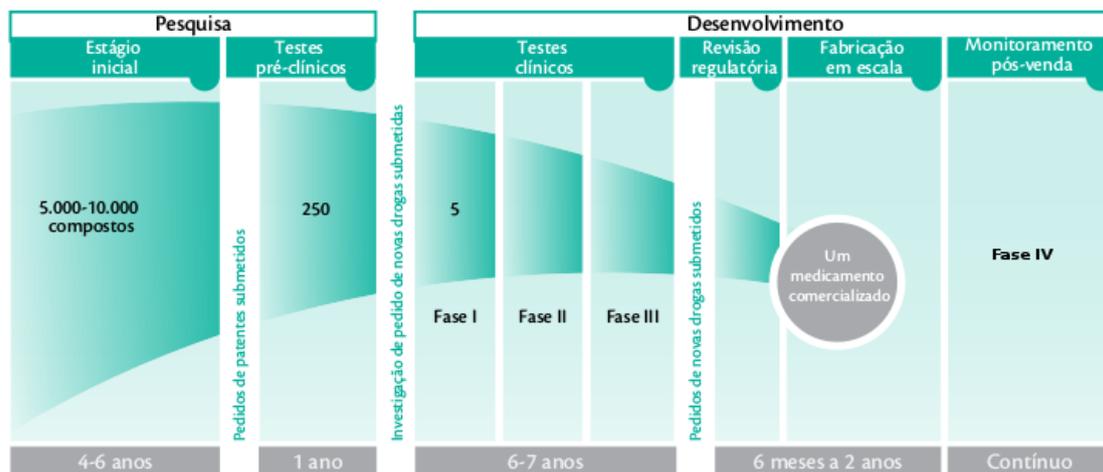


Figura 2.2: Fases de P&D [Meneses, 2017].

Além do longo tempo envolvido no ciclo de P&D, o desenvolvimento de novos medicamentos requer um alto volume de investimento e de mão de obra qualificada, com sólidos conhecimentos científicos e tecnológicos. Além disso, existe um risco associado a incerteza na aprovação por parte dos órgãos regulatórios que sustentam requisitos rigorosos de aprovação.

O gerenciamento de projetos vem como uma forma de minimizar estes riscos no projeto de P&D em medicamentos, através de técnicas de que objetivam mapear, planejar, monitorar e propor melhorias que visem aumentar as chances de sucesso no projeto.

Uma técnica utilizada é a elaboração de um escopo, que consiste na listagem de todas as operações envolvidas no projeto de P&D. Pode-se citar como um exemplo de aplicação o escopo proposto pelo trabalho de [Pizarro, 2003] *apud* [Pinheiro et al., 2006], representado na Tabela 2.2. Este escopo foi feito especificamente para ser aplicado em projetos de novos fitomedicamentos em Farmanguinhos.

Esse escopo sugere atividades necessárias para a o ciclo de vida de um proeto e divide essas tarefas em três grandes grupos: pesquisa básica, pesquisa avançada e desenvolvimento tecnológico. As atividades do grupo de pesquisa básica estão relacionadas aos passos iniciais em laboratório. São as atividades de descoberta do extrato que gera um feito desejado. As atividades de pesquisa avançada envolvem estudos mais avançados que tem relação com a viabilidade do projeto, tais como testes sobre a toxicidade do extrato, efeito farmacológico e disponibilidade da matéria-prima. Por fim, tem-se o desenvolvimento tecnológico que envolve as

Tabela 2.2: Escopo do projetos de desenvolvimento de novos fitomedicamentos [Pizarro, 2003] *apud* [Pinheiro et al., 2006]

Escopo do projeto de desenvolvimento de fitomedicamentos		
Pesquisa básica	Pesquisa avançada	Desenvolvimento tecnológico
		Produção da planta
Levantamento bibliográfico	Avaliação farmacológica <i>in vivo</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estabilidade e melhoramento</li> <li>• Desenvolvimento de mudas padronizadas</li> <li>• Horticultura/cultivo/adubação</li> <li>• Coleta e identificação botânica</li> <li>• Compra de matéria-prima</li> </ul>
		Processamento primário
Coleta	Toxicidade aguda (dose única)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavagem/secagem</li> <li>• Esterilização</li> <li>• Armazenamento</li> </ul>
Prospecção química	Padronização morfológica	Controle da qualidade da matéria-prima
Ensaio farmacológico primário ( <i>in vitro</i> )	Levantamento da disponibilidade da matéria-prima vegetal	Desenvolvimento de formulação
Toxicologia: citotoxicidade	Toxicologia do extrato padronizado: toxicidade aguda (doses repetidas)	Controle da qualidade do produto acabado <ul style="list-style-type: none"> <li>• Controle químico</li> <li>• Controle biológico</li> </ul>
Levantamento da patenteabilidade	Revalidação da viabilidade técnico-econômica	Complementação farmacológica
Avaliação da viabilidade técnico-econômica	-	Complementação toxicológica do extrato padronizado, da substância isolada e do produto
-	-	Ensaio clínicos
-	-	Transferência de tecnologia
-	-	Registro da Anvisa

atividades de formulação, pesquisa clínica e testes farmacológicos e toxicológicos.

Como o escopo sugerido no trabalho de [Pizarro, 2003] *apud* [Pinheiro et al., 2006] foi realizado para o mesmo ambiente onde o projeto do fitomedicamento da *Crotalaria spectabilis* está sendo desenvolvido, a Farmanguinhos, e por ser direcionado para projetos de desenvolvimento de fitomedicamentos, o presente trabalho utilizará o mesmo escopo como base para desenvolvimento de um escopo específico para o projeto.

O escopo é importante para o planejamento do projeto e uso da técnica de modelagem de processos. A modelagem de processos é o ato de representar graficamente um processo. As representações gráficas são elaboradas com diferentes linguagens e notações gráficas [Cerginer, 2017]. O ato de documentar um processo é relevante para facilitar o compartilhamento das informações, e de permitir a compreensão de todos os envolvidos no projeto. A modelagem também permite sugerir melhorias de maneira a elevar as oportunidades de melhoria do mesmo [Cerginer, 2017].

Existem várias ferramentas que permitem a construção de fluxogramas e a modelagem de processos. Dentre elas está o Bizagi. O mesmo é um *software* gratuito que visa facilitar o gerenciamento de processos organizacionais, conferindo também uma maior capacidade de adaptação dos processos [Santos, 2015].

O Bizagi permite a modelagem e a simulação de processos utilizando a linguagem em um formato padrão conhecido como *Business Process Model and Notation (BPMN)*. O *software* permite a publicação dos processos criados em muitos formatos tais como Word, PDF ou formatos de imagem (png, bpm, svg ou jpg), facilitando o compartilhamento com os agentes envolvidos.

A *BPMN* foi desenvolvida pela *Business Process Manager Initiative group (BPMI)* como proposta de notação gráfica padrão para modelagem de processos [de Abreu, 2006]. A *BPMN* consiste na aplicação de uma série de ícones padrão que representam graficamente um processo. Por se tratar de uma notação padronizada, o *BPMN* tende a facilitar o entendimento da realização das colaborações e transações de negócio dentro e entre as organizações, dando maior agilidade às tomadas de decisão dentro da empresa [de Abreu, 2006].

As notações gráficas *BPMN* podem ser divididas nas seguintes categorias: eventos, atividade, *gateways*, objetos de conexão, artefatos e *swimlanes*. Cada uma dessas categorias será descrita nas seções a seguir.

- Eventos: representa uma ação que ocorre inicializando, finalizando ou ao longo do processo de negócio. Graficamente são representados por círculos, com variações dependendo de seu tipo;
- Atividade: é o trabalho a ser realizado, representado por um retângulo com bordas arredondadas;

- Decisões (*gateways*): define o caminho do fluxo e controla convergência e divergência das ramificações. Representado por um losango;
- Objetos de conexão: representam a ordem das atividades no fluxo do processo. Representado por uma seta;
- Artefatos: não influenciam diretamente o fluxo do processo, porém fornecem informações adicionais.
- *Swimlanes*: utilizadas para organizar e distribuir as atividades. Um *pool* (piscina) representa cada processo e uma *lane* (raia) separa as atividades por atores dentro de um mesmo processo.

## 2.5 Resumo

Neste capítulo realizou-se uma breve revisão bibliográfica dos conceitos relativos a leishmaniose e ao estado atual das terapias de tratamento da mesma.

As leishmanioses, doenças crônicas e parasitárias, podem se manifestar de diferentes formas com consequências distintas:

- *leishmaniose tegumentar*, que gera úlceras na pele (cutânea) e nas mucosas do nariz e da boca (mucocutânea);
- *leishmaniose visceral*, que afeta principalmente fígado, baço e medula óssea, podendo levar a morte.
- *leishmaniose cutânea disseminada*, tem como manifestações iniciais lesões ulcerosas localizadas e depois evolui para múltiplas lesões acometendo diversas regiões do corpo, com frequente acometimento mucoso
- *leishmaniose dérmica pós-calazar*, causa lesões dérmicas.

As leishmanioses são doenças relacionadas a pobreza e péssimas condições ou ausência de saneamento básico. O tratamento é feito principalmente por meio de antimoniais pentavalentes, devido ao baixo custo. Porém, são medicamentos altamente tóxicos e disponíveis apenas em formulações intravenosas e intramusculares, tornando o tratamento arriscado, demorado e doloroso. Alternativas existentes de menor toxicidade possuem custo mais alto, tornando-as inacessíveis às populações de baixa renda.

A proposta do uso de medicamentos fitoterápicos para o tratamento das leishmânias tem como objetivo gerar uma alternativa mais acessível e de menor toxicidade quando comparado as soluções existentes. Neste trabalho será estudado o processo de produção de medicamento fitoterápico baseado no extrato de *Crotalaria spectabilis sp*, devido a sua ação antileishmaniana.

Contudo, o processo de produção de um medicamento, seja fitoterápico ou não, possui riscos econômicos inerentes. Estes riscos podem ser mitigados por meio de uma metodologia que permita a definição e o mapeamento das etapas necessárias para que a produção ocorra com sucesso. O objetivo deste trabalho é mitigar tais riscos por meio de uma metodologia em particular denominada *gerenciamento de projetos*. O próximo capítulo desenvolve alguns dos conceitos introduzidos neste capítulo, apresentando-os como componentes da metodologia que será utilizada ao longo deste trabalho.

# Capítulo 3

## Metodologia

Este capítulo tem como objetivo apresentar a metodologia utilizada ao longo deste trabalho para desenvolver um escopo para a obtenção de um lote piloto de bancada de um novo fitofármaco semi-sólido para o tratamento de leishmaniose cutânea a base de extrato de *Crotalaria spectabilis* sp.

Este capítulo está dividido em quatro seções. Seção 3.1 abordará o método utilizado para descrever as etapas para elaboração do escopo. A Seção 3.2 apresentará o software utilizado para obter o fluxograma do processo, elaborado a partir do escopo do projeto. A Seção 3.3 visa apresentar como foram realizadas as reuniões. Concluindo, a Seção 3.4 discorre sobre como foi realizado o levantamento bibliográfico para a realização do escopo.

### 3.1 Mapeamento de processos

O projeto de desenvolvimento do fitomedicamento semi-sólido do extrato da *Crotalaria spectabilis* sp foi dividido seguindo a proposta no trabalho de [PMI, 2013] *apud* [Esteves, 2018] abordada no Capítulo 2.

O escopo do projeto foi realizado através da modificação do escopo sugerido no trabalho de [Pizarro, 2003] *apud* [Pinheiro et al., 2006] e apresentado no Capítulo 2. As modificações são geradas a partir da consulta dos requisitos regulatórios. Consultou-se a RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC número 26, elaborada pelo órgão regulador **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)**, assim como os guias citados neste documento.

Outra modificação realizada no escopo sugerido no trabalho de [Pizarro, 2003] *apud* [Pinheiro et al., 2006] foi na fase de desenvolvimento tecnológico que sofreu divisões em três grandes etapas: *upstream*, *midstream* e *downstream*<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup>*Upstream* referem-se às etapas que ocorrem a montante da operação principal da empresa. *Downstream* são operações que ocorrem a jusante da operação principal [Lambert et al., 1999]

## 3.2 Software utilizado para obtenção do processos

Utilizou-se o Bizagi como ferramenta para o desenvolvimento de um fluxograma do projeto

## 3.3 Reuniões

Foram realizadas cerca de seis reuniões que visavam compreender a necessidade do projeto de desenvolvimento do medicamento a base da *Crotalaria spectabilis sp* e para mapear as operações já realizadas e as que ainda necessitavam ser realizadas. Todas as reuniões e entrevistas foram registradas em uma memória de reunião.

## 3.4 Levantamento bibliográfico

Para a realização desse trabalho foram utilizados artigos encontrados em buscas realizadas na base de periódicos da Capes, no site do órgão regulatório de medicamentos no Brasil ([ANVISA](#)).

# Capítulo 4

## Resultados e discussões

Neste capítulo são apresentados os resultados obtidos através da metodologia apresentada no Capítulo 3. Na Seção 4.1 são apresentadas as modificações realizadas no escopo proposto por [Pizarro, 2003] *apud* [Pinheiro et al., 2006], de acordo com as reuniões com uma das pesquisadoras autoras do projeto e de acordo com as consultas em periódicos. Entrevistas com os agentes responsáveis para auxiliar são apresentadas na Seção 4.2. A Seção 4.3 discute o fluxograma criado a partir do escopo modificado proposto da Seção 4.1. Por fim, a Seção 4.4 visa apresentar uma síntese dos resultados.

### 4.1 Modificações do escopo

O escopo proposto por [Pizarro, 2003] *apud* [Pinheiro et al., 2006], da Tabela 2.2, sofreu modificações conforme pode ser visto na Tabela 4.1.

A primeira modificação foi a alteração da atividade chamada “Desenvolvimento de formulação” para “Desenvolvimento de pré-formulação”, contida na fase de Desenvolvimento Tecnológico. A alteração foi proposta por considerar que a formulação só é de finalizada no final do processo de P&D, visto que a mesma é passível de alteração de acordo com a performance alcançada ao longo do processo.

Na Tabela 4.1 também pode ser observado que uma nova atividade, chamada de “Produção de Lote de Bancada”, foi listada na fase de Desenvolvimento Tecnológico. Esta etapa é de grande relevância, visto que é o objetivo do presente trabalho. Além disso, a produção dos lotes de piloto de bancada (protótipo) auxiliam no embasamento experimental e científico necessário para a busca da qualidade do produto em escala industrial [YUGUE et al., 2017]. Segundo YUGUE et al. [2017] o uso de protótipos é o segundo recurso mais utilizado pela maioria das empresas farmacêuticas como forma de redução de incertezas. As incertezas são geradas porque alguns processos otimizados em bancadas podem não ser reproduzíveis em escala industrial, acarretando em modificações de propriedades físicas no produto final [Paula

Tabela 4.1: Escopo do desenvolvimento do fitomedicamento a base do extrato da *Crotalaria spectabilis* sp (adaptado de [Pizarro, 2003] *apud* [Pinheiro et al., 2006])

Escopo do projeto de desenvolvimento de fitomedicamentos		
Pesquisa básica	Pesquisa avançada	Desenvolvimento tecnológico
Levantamento bibliográfico	Avaliação farmacológica <i>in vivo</i>	Produção da planta <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estabilidade e melhoramento</li> <li>• Desenvolvimento de mudas padronizadas</li> <li>• Horticultura/cultivo/adubação</li> <li>• Coleta e identificação botânica</li> <li>• Compra de matéria-prima</li> </ul>
Coleta	Toxicidade aguda (dose única)	Processamento primário <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavagem/secagem</li> <li>• Esterilização</li> <li>• Armazenamento</li> </ul>
Prospecção química	Padronização morfológica	Controle da qualidade da matéria-prima
Ensaio farmacológico primário ( <i>in vitro</i> )	Levantamento da disponibilidade da matéria-prima vegetal	Desenvolvimento da pré-formulação
Toxicologia: citotoxicidade	Toxicologia do extrato padronizado: toxicidade aguda (doses repetidas)	Controle da qualidade do produto acabado <ul style="list-style-type: none"> <li>• Controle químico</li> <li>• Controle biológico</li> </ul>
Levantamento da patenteabilidade	Revalidação da viabilidade técnico-econômica	Complementação farmacológica
Avaliação da viabilidade técnico-econômica	-	Complementação toxicológica do extrato padronizado, da substância isolada e do produto
-	-	Produção do lote de piloto de bancada <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escolha da embalagem primária</li> </ul>
-	-	Ensaio clínicos (I,II)
-	-	Produção dos lotes pilotos industriais <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escolha dos fornecedores certificados para produção da matéria-prima</li> <li>• Testes de estabilidade de longa duração e acelerada</li> <li>• Validação do produto acabado</li> <li>• Ensaio clínico III</li> </ul>
-	-	Registro na ANVISA
-	-	Transferência de tecnologia

and Ribeiro, 2001].

Paula and Ribeiro [2001] cita em seu trabalho outro fator contribuidor das incertezas na formulação: a quantidade de estudos que tratam dos problemas existentes na fase de aumento de escala são insuficientes ou não retratam a realidade do produto a ser produzido. Ou seja, o conhecimento empírico e científico adquirido no desenvolvimento da formulação tende a ficar concentrado na empresa ou instituição que participa do desenvolvimento ou mesmo com o profissional que trabalha diretamente com a etapa de formulação. Para minimização dessas incertezas Paula and Ribeiro [2001] também descreve como uma prática comum de empresas multinacionais a realização de testes em equipamentos de bancada, similares aos usados na produção.

Também foi proposta, na Tabela 4.1, a separação da etapa de ensaios clínicos em duas etapas. Os ensaios clínicos da fase I e II ocorrerão após a etapa de produção de “piloto de bancada” e o ensaio clínico da fase III ocorrerá após a produção de lotes pilotos em escala industrial.

Em todas as fases da pesquisa clínica devem ser conduzidas respeitando as boas práticas clínicas e de fabricação [ANVISA, 2015]. Porém a divisão foi proposta devido ao número de participantes envolvidos em cada fase e pelas exigências regulatórias. As fases I e II, por exemplo, envolve cerca de centenas de participantes (Fase I 40 - 100 e Fase II 100-400). Porém a Fase III envolve milhares de participantes exigindo uma quantidade de medicamento em dimensão industrial.

A quarta modificação descrita na Tabela 4.1 foi o acréscimo da etapa de escolha e solicitação da matéria-prima, visto que é recomendado que a matéria-prima seja obtida de um fornecedor que atenda as exigências contidas no Manual de Boas Práticas Agrícolas (BPA) elaborado pelo Ministério da Agricultura ([OMS, 2008]).

## 4.2 Entrevistas

Para a elaboração do escopo e do fluxograma foram realizadas entrevistas com os agentes responsáveis tendo como objetivo auxiliar no processo de mapeamento. Foram realizadas cinco entrevistas ao longo do projeto: três entrevistas na Unidade Farmanguinhos, duas dentro do campus de Manguinhos e uma no campus de Jacarepaguá, uma entrevista no **Campus Fiocruz da Mata Atlântica (CFMA)**, e uma no **Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF)**.

## 4.2.1 Entrevista com os agentes responsáveis da PAF/CFMA

O **CFMA** situa-se no bairro da Taquara em uma área preservada de Mata Atlântica. O espaço era uma grande fazenda de produção agrícola possuindo como principal fonte renda a produção de açúcar. O objetivo da Fiocruz ao adquirir esse espaço e desenvolver o campus era promover uma ocupação sustentável para produção de plantas medicinais para pesquisa.

Uma parte da **Plataforma Agroecológica de Fitomedicamentos (PAF)** está localizada no **CFMA**, onde são realizadas as etapas de identificação botânica, cultivo e processamento primário<sup>1</sup> de plantas medicinais destinadas para pesquisa e desenvolvimento de fitoterápicos.

As últimas atividades, lavagem e secagem não são realizadas com todos os pedidos. Depende da parte de interesse da planta pelo solicitante: seca ou natural. A atividade de lavagem, por exemplo, só é realizada quando a parte interessada é a raiz. Caso o contrário a mesma é dispensada para evitar o surgimento de fungos devido a umidade. A tarefa de secagem é realizada apenas quando o pedido é da planta seca. A planta é seca até um teor de 15 de umidade

Nesta unidade situada na Taquara, o entrevistado era um engenheiro botânico. O mesmo relatou que a **PAF** tem função de prestação de serviço, atendendo principalmente aos pesquisadores internos da Farmanguinhos, a instituição **FIOCRUZ** e aos parceiros das Redes Fito.

Quando perguntado como ocorria a solicitação da planta pelo pesquisador à **PAF**, o entrevistado relatou que todo o processo de solicitação de matéria-prima vegetal junto à **PAF** do **CFMA** ocorre por e-mail através do preenchimento de um formulário de solicitação de serviço e cadastro de projeto contido na intranet. O prazo de entrega do pedido é de até três meses. O entrevistado disse que a capacidade da **PAF** é de até 200 kg por espécie.

Considerando que para cada 100g de folhas de *Crotalaria spectabilis* é possível obter 2,835g de fitomedicamento, para obtenção de 5kg de fitomedicamento, quantidade prevista para o lote de piloto de bancada, seriam necessários 126kg de *Crotalaria spectabilis*. Desta forma a **PAF** teria capacidade de atender ao pedido de matéria-prima para produção do lote piloto.

Quando questionado sobre a ação tomada quando o solicitante precise de uma quantidade maior que 200kg, o entrevistado relatou que a **PAF** tem uma relação de parceiros confiáveis capazes de produzir a planta de interesse seguindo as especificações passadas a mesma. Toda a negociação financeira é feita diretamente

---

<sup>1</sup>Processamento primário compreende as etapas de preparação da matéria-prima para a extração do insumo farmacêutico. No caso de plantas, seleção das folhas, pesagem, lavagem e secagem.

com o solicitante. A PAF se restringe apenas a conectar o prestador de serviço ao solicitante.

O entrevistado também foi questionado sobre como são feitos os melhoramentos na planta buscando privilegiar as substâncias de interesse. O entrevistado então relatou que o fluxo de informações entre os pesquisadores da PAF e os pesquisadores solicitantes da matéria-prima é mínimo. A baixa interação entre esses profissionais dificulta, conforme relatado pelo entrevistado, qualquer tipo de melhoramento e reduz a PAF a uma simples prestadora de serviço, restringindo apenas às práticas sustentáveis em detrimento de uma abordagem mais específica alinhada com os objetivos de cada pesquisa.

Também foi abordado o tema das Boas Práticas Agrícolas. Quando perguntado se a PAF atendia ao programa de Boas Práticas Agrícolas elaborado pelo Ministério da Agricultura o entrevistado respondeu positivamente. Todavia o mesmo ressaltou a superficialidade das práticas relatadas no documento, ressaltando de forma genérica a proibição do uso de qualquer tipo de agroquímico. O entrevistado entende que a PAF vai além do no manual de Boas Práticas Agrícolas, pois adota práticas não mencionadas no mesmo, mas que são consideradas importantes para a segurança do cultivo, tais como a identificação do ambiente de origem da planta mãe, garantido mudas com o mesmo padrão genético.

Dentro das exigências do programa de Boas Práticas Agrícolas estão aquelas relacionadas ao transporte da matéria-prima vegetal. O transporte deverá ser realizado em veículos limpos, higienizados e que mantenham a refrigeração durante todo o trajeto, quando for o caso. Foi direcionado ao entrevistado o questionamento se a PAF atendia a estas exigências. O entrevistado disse que sim pois eram necessidades simples. Por exemplo, quando a matéria-prima vegetal está seca, não é necessário refrigeração. Para as plantas frescas, a entrega é feita logo após a coleta na primeira hora da manhã para evitar a deterioração do produto. As situações em que existe a necessidade de refrigeração não são comuns, pois são evitadas pelos próprios solicitantes, visto que geram aumento nos custos.

#### **4.2.2 Entrevista com os agentes responsáveis da PAF/CRPHF**

O CRPHF, Centro de Referência Professor Hélio Fraga, pertence à Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP/Fiocruz) e é uma instituição nacional de referência do SUS para tuberculose e outras pneumopatias. O CRPHF também abriga temporariamente a outra parte da PAF, onde ocorre o processamento secundário<sup>2</sup> da matéria-prima oriunda da PAF do *campus* do CFMA.

---

<sup>2</sup>São todas etapas envolvidas diretamente na extração do insumo farmacêutico.

A entrevistada foi uma tecnóloga em Saúde Pública que atua como coordenadora da PAF. Ao tomarmos conhecimentos das etapas de processamento da matéria-prima que chega da unidade da PAF da Taquara, foi direcionado a entrevistada o questionamento se quais tipos de extração eram realizadas nesta unidade. A mesma respondeu que a maior parte das extrações são a quente. Deste modo, não seria possível seguir com a extração da planta *Crotalaria spectabilis*, visto que o princípio ativo do seu extrato é uma proteína.

Segundo a entrevistada, a unidade da PAF, situada na CRPHF, tem previsão de mudança para o *campus* do CFMA, visando assim melhorar a interação das duas unidades. A entrevistada disse ainda que a unidade criando um setor de desenvolvimento tecnológico de fitomedicamentos em andamento. Com este setor a unidade pretende auxiliar pesquisadores na formulação dos fitomedicamentos. Quando perguntada se a unidade seria capaz de produzir, em escala de piloto de bancada, um fitomedicamento semissólido a entrevistada disse que não pois o setor ainda não obteve a certificação de Boas Práticas de Fabricação. A mesma disse ainda que muitos dos primeiros equipamentos existentes no novo setor são doados e voltados para medicamentos na forma sólida. Todavia existe pretensão e um esforço para que o setor obtenha o certificado e tenha os equipamentos para o desenvolvimento da formulação do medicamento nas três formas.

Por fim, a entrevistada também confirmou o que o entrevistado da unidade PAF, situada no CFMA a respeito da relação da PAF com os solicitantes. A mesma disse que a unidade é uma prestadora de serviço e não tem conhecimento sobre a aplicação da matéria-prima fornecida por eles, de modo a trabalhar no melhoramento do produto

### **4.2.3 Entrevista com agentes responsáveis no Laboratório de desenvolvimento Farmanguinhos Jacarepaguá**

O Laboratório de desenvolvimento de produtos fica situado no Complexo Tecnológico de Medicamentos do Instituto de Tecnologia Em Fármacos da FIOCRUZ (Farmanguinhos).

A entrevistada foi uma pesquisadora que relatou que a unidade funciona como apoio para pré-formulação de novos medicamentos e para suporte no *scale up*, adaptando a formulação para o aumento de escala. O local conta com alguns equipamentos similares aos utilizados em escala industrial, porém em menor escala.

A entrevistada relatou que é necessário que eles saibam detalhes do produto para ajudar na formulação do produto. Quando perguntado se a unidade seria capaz de produzir um lote piloto de bancada para um fitomedicamento semissólido, a mesma relatou que não. A entrevistada respondeu que a unidade ainda não possui

o certificado de Boas práticas de fabricação, necessário para a produção desse lote. Além disso, a mesma relatou que a unidade atende somente aos medicamentos na forma sólida, visto que é a necessidade interna maior. A mesma ainda ressaltou a Fiocruz não possui uma linha de produção de medicamentos líquidos ou semi-sólidos e por isso a demanda de suporte para o desenvolvimento de medicamentos nessa forma é baixa. A entrevistada ainda citou a existência de outra unidade de desenvolvimento de medicamentos voltada para fitomedicamentos, porém a unidade também atendia apenas aos fitomedicamentos na forma sólida e também não possui certificações necessárias.

Por fim, a entrevistada, quando perguntada se teria alguma previsão de adequação da unidade para atender as demandas de produção de lotes experimentais para as diversas formas farmacêuticas, a entrevistada disse que não existiam previsões para essas adequações.

#### **4.2.4 Entrevista com profissionais de laboratórios localizados no *campus* Manguinhos**

No *campus* de Manguinhos estão as unidades de produção de produtos naturais e uma parte da unidade de Farmanguinhos. Foram realizadas duas entrevistas com profissionais que trabalham diretamente com o processamento primário e secundário da planta.

Com a primeira entrevistada, foram feitos questionamentos a respeito de como são feitas solicitações de matérias-primas para pesquisas. A entrevistada enfatizou a obrigatoriedade de se ter fornecedores que tenham certificação de Boas Práticas Agrícolas, elaborado pelo Ministério da Agricultura, visto que é uma exigência da **ANVISA**. A entrevistada disse que muitos dos pesquisadores acabam por comprometer o projeto por não apresentar previamente um estudo de disponibilidade da matéria-prima, considerando ter fornecedores certificados e que possam entregar a quantidade necessária.

Com a segunda entrevista foram feitos questionamentos a respeito do processo secundário da matéria-prima. A entrevistada participou diretamente do processamento da *Crotalaria spectabilis* sp. Quando perguntado como ocorria o recebimento da planta pela **PAF**, a entrevistada relatou que a planta sempre chega pela manhã e, por vezes, por efeito da temperatura, a planta chega um pouco danificada. É então feita uma nova seleção no laboratório para dar início ao processo.

A segunda entrevistada disse que logo após a seleção a planta é lavada e triturada. A existência da operação de lavagem do vegetal antes da operação de trituração ocorre somente quando a matéria-prima vegetal tem o processamento secundário realizado no *campus* de Manguinhos. Como visto na Seção 4.2.1, quando

o processamento secundário da planta é feito na **PAF**, a operação de lavagem só existe quando o interesse for as raízes da planta. Do contrário exclui-se a operação de lavagem da planta.

A entrevistada também relatou dificuldades de manter a textura ideal da planta triturada ao se utilizar o triturador para moagem. A mesma disse que a planta aceita apenas o uso de pistilos. Esta informação acarreta em um impedimento do processamento primário da planta ser realizado na **PAF**, visto que na unidade de trituração é realizada por moinho de bolas .

Por fim, a entrevistada relatou o tempo necessário para o processamento da planta. A mesma disse que apenas para recebimento seleção, pesagem, lavagem e secagem destina-se um dia. a trituração e trituração são feitos no dia seguinte.

### 4.3 Elaboração do fluxograma

A partir do escopo modificado descrito na Tabela 4.1 fluxogramas foram elaborados utilizando a linguagem **BPMN**. O fluxograma representado na Figura 4.1 considera todos os processos sugeridos na Tabela 4.1 como sendo pertencentes ao macroprocesso de execução do projeto, considerando a divisão em cinco macroprocessos sugerida por [PMI, 2013] e apresentada na Seção 2.4: iniciação, planejamento, execução, controle e finalização. Considerou-se os processos da Tabela 4.1 inseridos no macroprocesso execução devido aos mesmos estarem envolvidos com a obtenção do produto principal do projeto, o fitomedicamento.

Conforme pode ser visto na Figura 4.1 sugere-se que o macroprocesso da execução inicia-se pelo envio do planejamento de projeto realizado pelo gerente de projeto. Como observado pelo trabalho de [Esteves, 2018], o planejamento que deve ser usado para execução de um projeto de pesquisa é uma junção do planejamento interno de cada setor envolvido no projeto. O gerente de projetos então define o escopo a ser seguido e elabora um cronograma do projeto. O macroprocesso de execução então se inicia com a divulgação dessas informações para todas as partes envolvidas

Após o repasse dessas informações iniciasse o subprocesso da pesquisa básica citado na Figura 4.1. Na Figura 4.2 é possível ver com mais detalhes que este subprocesso compreende as etapas de descoberta e conhecimento do princípio ativo do novo fitomedicamento. A etapa de pesquisa básica se inicia com a busca de investimentos. Esse investimento pode ser da própria instituição ou de outras agências de fomento a pesquisa. Com isso inicia-se as tarefas de levantamento bibliográfico, identificação botânica e prospecção química da planta de interesse. De modo resumido, a identificação botânica consiste em coletar amostras representativas da planta e com isso coletar dados do local da coleta, tais como habitat (bioma), altitude e coordenadas geográficas, e coletar características principais da planta, como

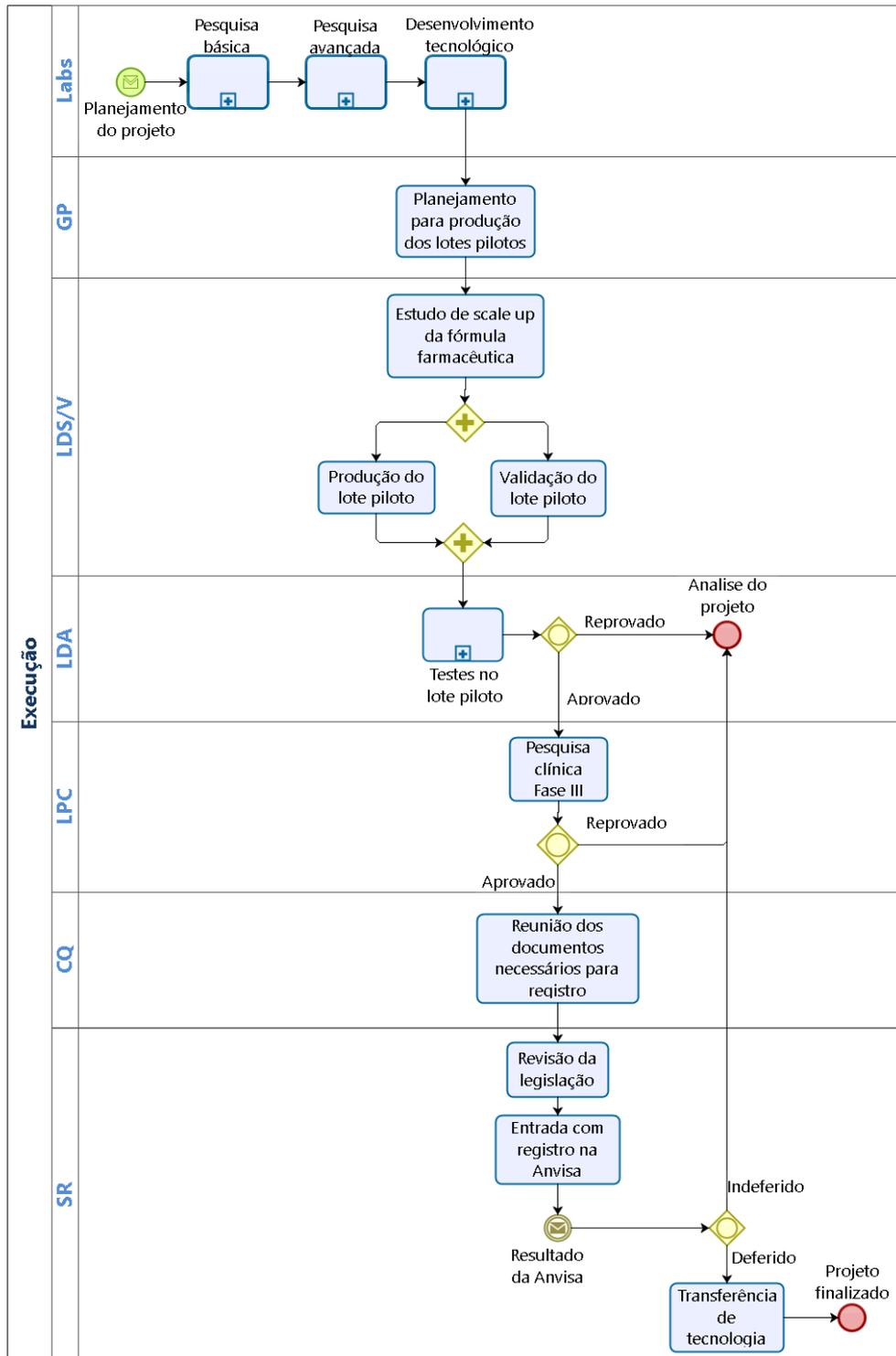


Figura 4.1: Fluxograma do projeto de execução de pesquisa e desenvolvimento do medicamento semi-sólido. **SR**: Setor Regulatório; **CQ**: Controle de Qualidade; **LPC**: Laboratório de Pesquisa Clínica; **LDA**: Laboratório de Desenvolvimento Analítico; **LDS/V**: Laboratório de Desenvolvimento de Semi-sólidos/Validação; **GP**: Gerente de Projetos; **Labs**: Laboratórios.

altura, em caso de arbóreas, diâmetro, posição das folhas e flores, cor das flores (observando, separadamente, cálice e corola) e aroma [Silva et al. \[2010\]](#). A prospecção química refere-se a um estudo minucioso dos componentes químicos contidos na planta [Priberam](#). No caso do extrato da *Crotalaria spectabilis*, é uma análise de seus metabólitos secundários, dentre eles os alcalóides, aminas, flavonóides, polissacarídeos, chalconas, terpenos, rotenóides, taninos condensados e catéquicos, lectinas e outros substâncias que apresentaram ação inibidora de proteases.

Logo em seguida o extrato é submetida a um teste bioquímico usando a *SP de Leishm in vitro*, que geralmente é um teste de inibição. Para o caso de reprovação do extrato, o projeto é reavaliado, mas caso o resultado deste teste forem positivos o extrato é submetido ao teste de toxicidade inicial, que geralmente é a citotoxicidade (contra células normais, promastigotas da leishmania e macrófagos infectados e amastigotas da leishmania) . De mesmo modo, no caso de reprovação da substância ao teste de citotoxicidade o projeto é reavaliado, todavia no caso de aprovação o projeto segue para as etapas seguintes. Como sugerido por [\[Pizarro, 2003\]](#) *apud* [\[Pinheiro et al., 2006\]](#), as etapas finais devem ser tarefas de transição, que permitam avaliar o potencial técnico e econômico do projeto para seguir para o subprocesso seguinte. No subprocesso de pesquisa básica as etapas de transição são a de avaliação da patenteabilidade e avaliação técnico-econômica do projeto.

Conforme pode ser observado na [Figura 4.1](#), caso o produto seja considerado viável, o processo segue para o subprocesso de pesquisa avançada, descrito com maior detalhes na [Figura 4.3](#). Em resumo, a pesquisa avançada propõe a aplicação de mais testes de farmacológicos e de toxicidade. Os primeiros testes em que extrato será submetido são os testes farmacocinéticos. Caso aprovado, o fluxo segue para a realização do teste de toxicidade aguda. Diante de resultados satisfatórios o processo segue para a padronização de marcadores e logo após para a padronização morfológica. Depois o fluxo segue para o levantamento da disponibilidade da matéria-prima vegetal.

Apesar de ser uma etapa de transição e que enriquece o estudo de viabilidade técnica-econômica, a etapa de avaliação da disponibilidade da matéria-prima é sugerida por [Pinheiro et al. \[2006\]](#) para ser realizada antes da execução dos testes toxicidade do extrato padronizada. Como os testes de toxicidade são etapas eliminatórias, caso aprovado o fluxo segue para a etapa de transição que neste caso é a reavaliação dos testes de viabilidade técnico-econômica.

De maneira semelhante aos subprocessos anteriores, conforme pode ser observado na [Figura 4.1](#), caso o produto continue sendo considerado viável após a reavaliação do estudo de viabilidade técnico-econômico, o processo segue para o subprocesso de desenvolvimento tecnológico. Este subprocesso sofreu algumas modificações quando comparado com a o escopo modificado de [Pinheiro et al. \[2006\]](#) ([Tabela 4.1](#)). A

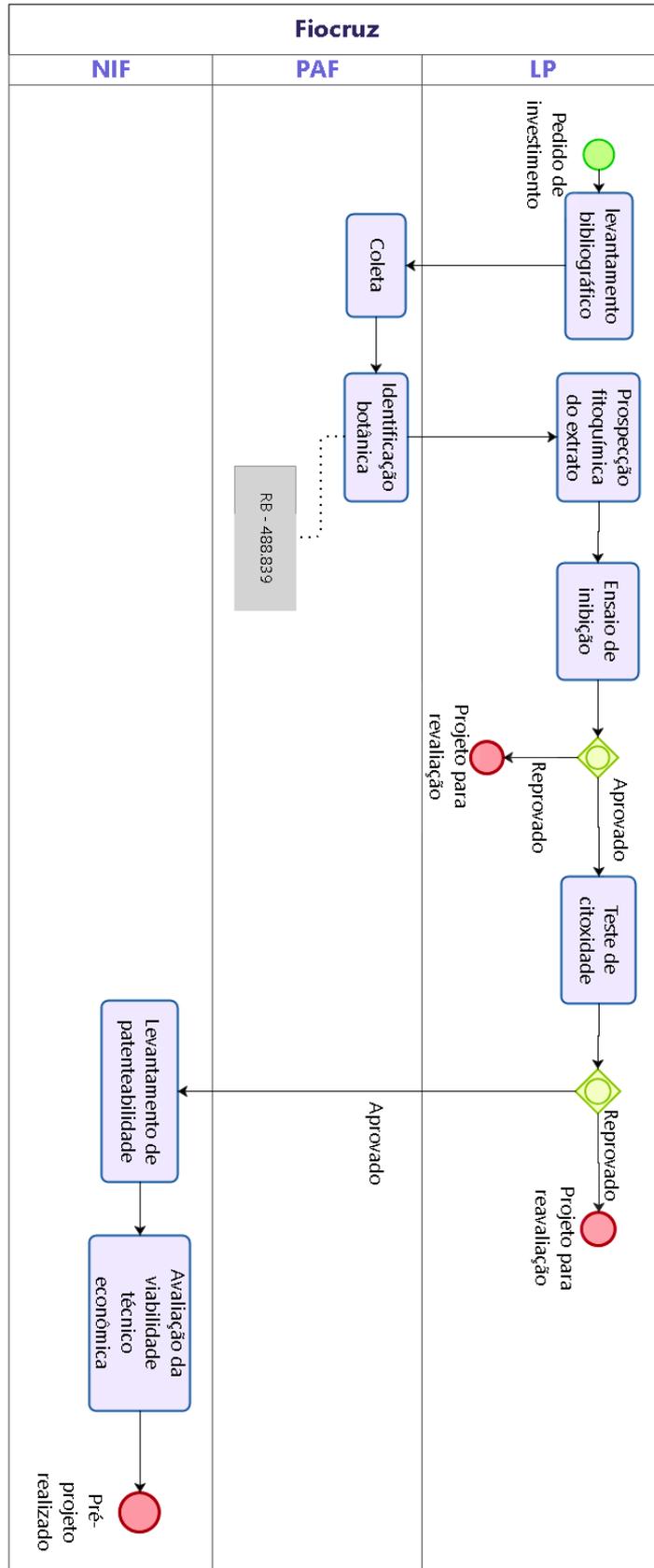


Figura 4.2: Fluxograma do subprocesso de pesquisa básica. **NIF**: Núcleo de Inovação de Farmanguinhos; **PAF**: Plataforma Agroecológica de Fitomedicamentos; **LP**: Laboratório Principal.

diferença está nas operações relacionadas a produção do lote piloto e registro da Anvisa. Estas tarefas não estão incluídas na fase de desenvolvimento tecnológico, visto que são consideradas atividades e subprocessos como uma aplicação do produto obtido da mesma.

Conforme pode ser observado com maior detalhes na Figura 4.4, o subprocesso de desenvolvimento tecnológico se inicia com dois fluxos ocorrendo simultaneamente: o fluxo que se inicia com o desenvolvimento do cultivo da planta em maior escala, segue para o processamento primário da planta, em seguida para o processamento secundário da planta; o outro fluxo contém apenas uma atividade, Desenvolvimento do método analítico para a matéria-prima. Depois o fluxo segue para a fase de controle de qualidade da matéria-prima. Como se trata de uma atividade eliminatória, caso o resultado esteja fora dos padrões desejado, o produto retorna para ajustes na etapa de desenvolvimento do cultivo da planta em maior escala. Caso seja aprovado, o fluxo segue para a etapa de desenvolvimento da pré-formulação e, em seguida, para a etapa de controle da qualidade do produto acabado.

Sendo o produto aprovado na etapa de controle da qualidade, o fluxo segue para a etapa de complementação toxicológica do produto formulado, onde o produto acabado será submetido a outros testes de toxicidade. Obtendo resultados satisfatórios, o produto segue para o subprocesso de lote de piloto de bancada.

O subprocesso de lote de piloto de bancada pode ser visualizado com maior riqueza de detalhes na Figura ???. Como pode ser observado no fluxograma, após a solicitação da produção o processo inicia na etapa *upstream*. Onde estão as atividades e subprocessos relacionados ao processamento da matéria-prima. Nesta etapa o fluxo seguiu para o subprocesso de processamento primário da planta, processamento secundário da planta e controle de qualidade da matéria-prima respectivamente. Quando a matéria-prima atende os padrões de qualidade necessários, o processo segue para dois fluxos que ocorrem em paralelo: a adição de álcool cetosteárilico à água purificada e a associação de Tween 80 à água aquosa de álcool polivinílico e água purificada. Em seguida, as duas soluções são misturadas e ocorre a etapa de adição de água purificada até emulsificação dos excipientes de adesão e filmantes. Esta solução segue então para ser associada à solução de hidroxipropilcelulose de baixa viscosidade sob agitação de 80 RPM e temperatura de 40°C. Depois a solução é submetida a uma atividade de correção do pH para 7 utilizando hidróxido de sódio 1N. Então, o fluxo se direciona para a atividade de adição da alantoína também sob agitação de 80 RPM e temperatura de 40°C até total homogeneidade. Em seguida, o processo continua seguindo para adição do extrato liofilizado sob a temperatura de 25°C. Depois a solução passa para a atividade de gelificação com a adição de solução aquosa de alginato de sódio e para associação do gel à metil e propilparabenos respectivamente. Por fim, o produto final obtido descansa por

24horas e depois segue para o envase finalizando o subprocesso.

Retornando à Figura 4.4 os lotes de piloto de bancada passam por etapas de controle de qualidade e ensaios clínicos respectivamente. Caso o produto seja aprovado em ambos, o subprocesso de Desenvolvimento tecnológico é finalizado com a obtenção de uma formulação praticamente pronta. De acordo com a Figura 4.1, após o desenvolvimento da formulação o gerente de projetos segue com a tarefa de planejamento para produção do lote piloto industrial. O processo então segue para para o estudo de *scale up* da fórmula farmacêutica que ocorrerá em um laboratório de desenvolvimento de semi-sólidos. Em seguida duas tarefas são realizadas em paralelo: produção de lotes piloto e validação do mesmo. Ambas tarefas também são realizadas pelos laboratórios de desenvolvimento e validação. Depois o Fluxo do processo segue submetendo os lotes a testes pelos laboratórios analíticos e para as tarefas de ensaios clínicos respectivamente. Caso o produto seja reprovado o projeto passa por uma análise. Todavia se o mesmo apresentar resultados satisfatórios o fluxo segue para as atividades regulatórias e de registro. A primeira atividade delas é realizada pelo grupo de controle de qualidade e consiste na reunião dos documentos necessários para o registro do medicamento. A segunda atividade é a revisão da legislação, realizada no setor regulatório. A terceira atividade é a de registro do medicamento junto à Anvisa. Se o pedido for deferido, o fluxo segue para a tarefa de transferência de tecnologia e o processo é finalizado. Se o produto for indeferido ele segue para análise do projeto.

Dentro do macroprocesso de execução do projeto está o subprocesso de desenvolvimento tecnológico, onde ocorre a elaboração da pré-formulação. De acordo com a Tabela 4.1 a operação de obtenção de um lote piloto de bancada de um novo fitofármaco semi-sólido para o tratamento de leishmaniose cutânea a base de extrato de *Crotalaria spectabilis sp* encontra-se na fase de desenvolvimento tecnológico, tornando-se então uma parte relevante para o presente trabalho. Devido a isso, esse subprocesso é representado com maior detalhe na Figura 4.4.

Na Figura 4.4 é possível notar que o desenvolvimento tecnológico se deu em duas etapas: *upstream* e *downstream*. Na parte *upstream* estão as etapas de desenvolvimento da matéria-prima do fitomedicamento e controle de qualidade da matéria-prima. Após o desenvolvimento da pré-formulação está a área *downstream* que refere-se basicamente as atividades posteriores ao processo de produção, tais como desenvolvimento do controle de qualidade e complementação toxicológica.

O fluxo após as etapas *downstream* é direcionado para o subprocesso de lotes de piloto de bancada. Pode-se observar na Figura 4.4 que o subprocesso de produção do lote piloto de bancada possivelmente será realizado em laboratório parceiro situado na UFRJ. A decisão foi tomada após uma entrevista com uma profissional do laboratório de desenvolvimento de produto da unidade de Farmanguinhos em Jaca-

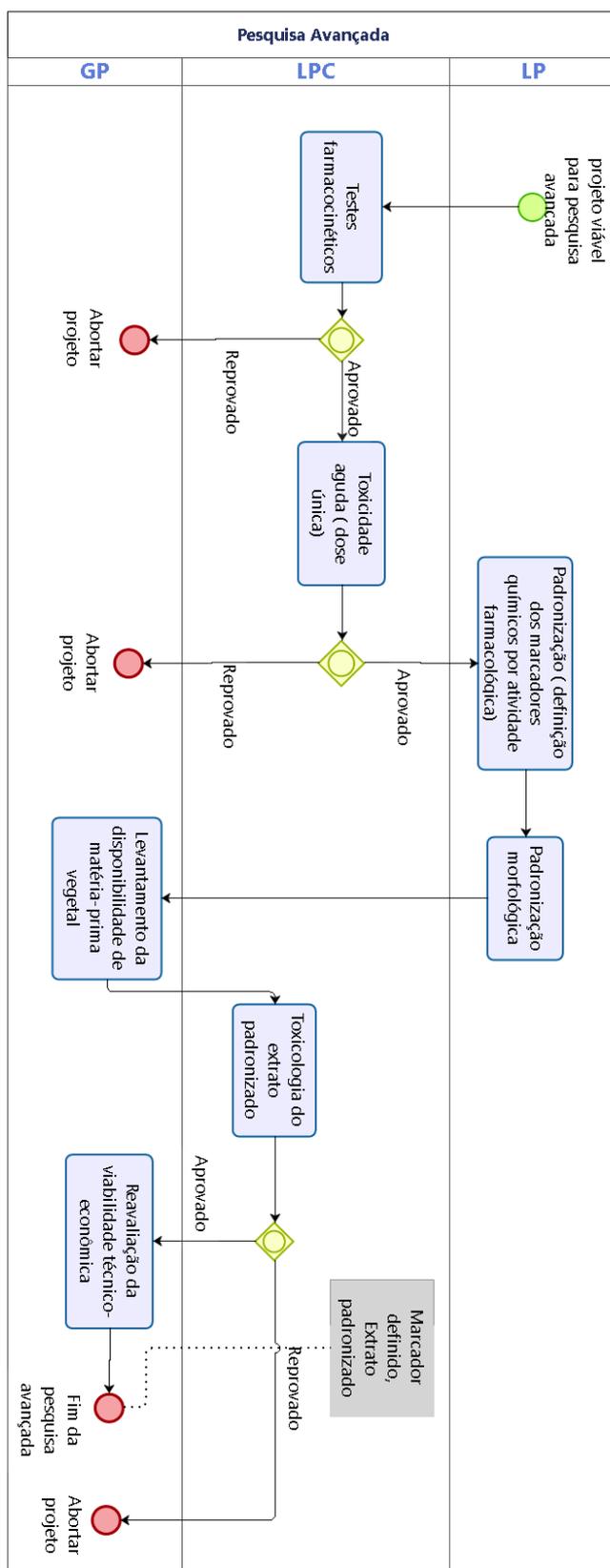


Figura 4.3: Fluxograma do subprocesso de pesquisa avançada. **GP**: Gerente de projeto; **LPC**: Laboratório de Pesquisa Clínica; **LP**: Laboratório Principal.

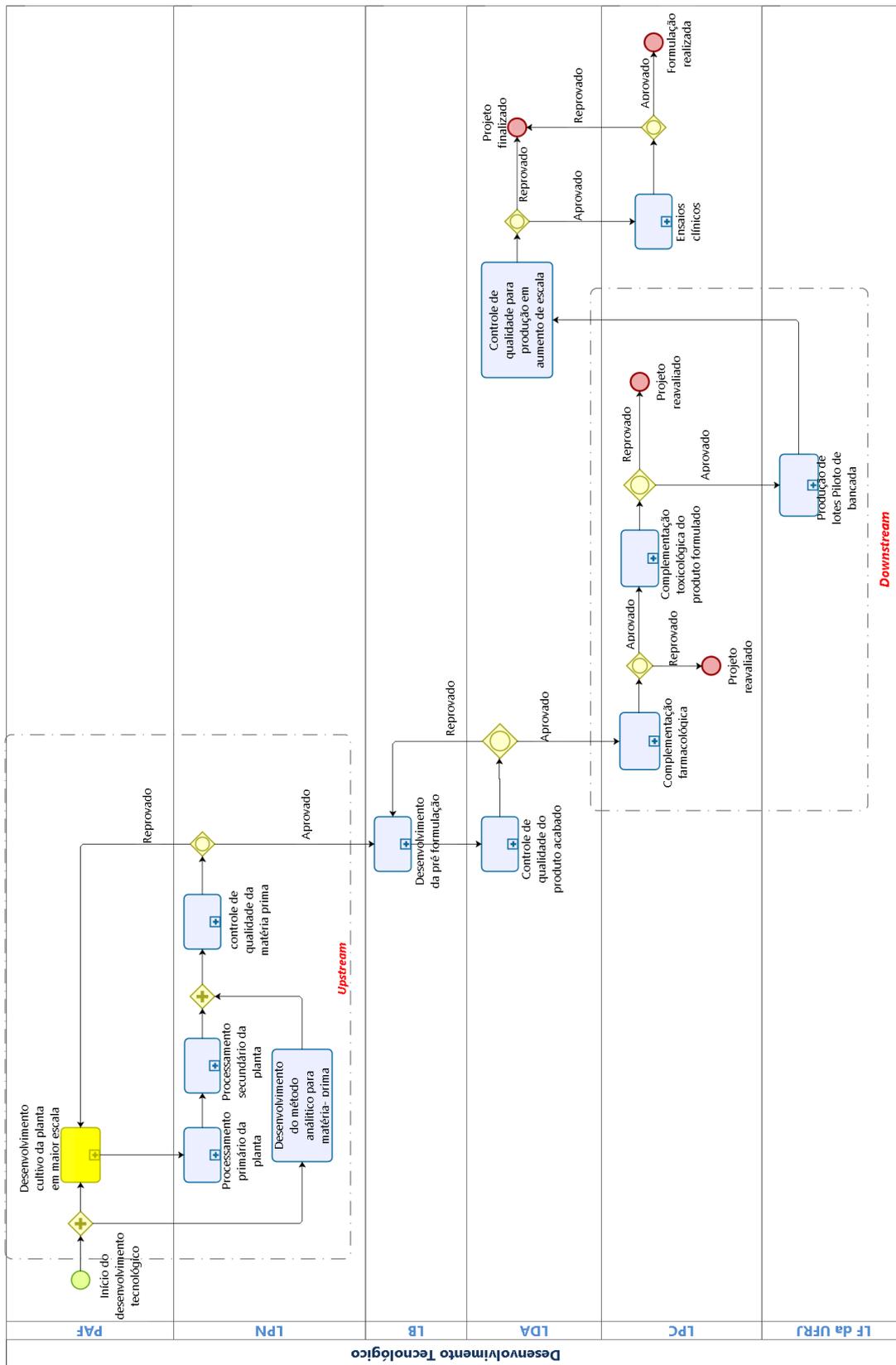


Figura 4.4: Fluxograma do desenvolvimento tecnológico. **LF da UFRJ**: Laboratório Farmacêutico da UFRJ; **LPC**: Laboratório de Pesquisa Clínica; **LDA**: Laboratório de Desenvolvimento Analítico; **LB**: Laboratório de Bioproduto; **LPM**: Laboratório de Produtos Naturais; **PAF**: Plataforma Agroecológica de Fitomedicamentos.

repaguá, onde foi constatado a carência de um laboratório de desenvolvimento de produtos que atenda as certificações exigidas pela ANVISA para destino do lote para testes clínicos nas unidades de Farmanguinhos. Além disso, a instituição Farmanguinhos não possui uma infraestrutura para produção de medicamento com fórmula farmacêutica semi-sólido, o que de certa forma obrigará a busca por parcerias ou mesmo a contratação de serviços que permitam também a fabricação dos três lotes pilotos.

## 4.4 Síntese dos resultados

Neste capítulo foi possível observar que apesar do projeto que envolve o desenvolvimento de um fitomedicamento para leishmaniose cutânea estar migrando para a etapa de produção de lotes pilotos em nível de bancada, existem etapas, anteriores a etapa de lote piloto de bancada, que não foram realizadas. São elas a reavaliação de viabilidade econômica e a análise da disponibilidade da matéria-prima vegetal. Essas etapas não são determinantes para a dar início a produção de lote, todavia sugere-se sua realização, pois são tarefas necessárias para melhor embasar a decisão de continuar com o projeto, tanto em relação a própria Farmanguinhos quanto em relação aos investidores

Observa-se a possibilidade de externalização das tarefas relacionadas a produção de lotes e matéria-primas, visto que a a Fiocruz não possui infraestrutura certificada para produção do lote de piloto de bancada. O mesmo ocorre para a fase de lotes industriais. A infraestrutura para produção de semi-sólidos, forma farmacêutica do novo medicamento, não está desenvolvida.

Seriam necessários mais dados, tais como custo de facilidades, números de projetos que utilizam a infraestrutura da Farmanguinhos e custo sobre a terceirização desse serviço, para afirmar que a carência de infraestrutura para desenvolvimento tecnológicos de novos fitomedicamentos, principalmente para a forma semi-sólida, seria prejudicial no que tange ao custo financeiro dessa fase. Isto porque a externalização de etapas da cadeia de P&D já é notório em muitas empresas como uma forma de adquirir novas competências e reduzir os custos com a inovação.

# Capítulo 5

## Conclusão

Neste capítulo serão apresentadas as conclusões finais do trabalho. Também são apresentadas sugestões de trabalhos futuros como forma de direcionar pesquisas posteriores.

### 5.1 Conclusões

Este trabalho buscou apresentar um escopo da etapa de produção do lote de piloto de bancada de um projeto que já está em andamento no Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos). Este projeto tem como fim a obtenção de um novo medicamento a base do extrato da *Crotalaria spectabilis sp*, na forma semi-sólida, destinado ao tratamento da leishmaniose cutânea. Deste modo, o escopo visa expor quais os produtos que deveriam surgir ao longo do projeto para que o mesmo seja realizado com sucesso e quais os requisitos para sua realização.

O Capítulo 2 mostrou a importância do projeto de obtenção de um novo medicamento para a leishmaniose cutânea, doença negligenciada causadora não somente de danos fisiológicos, mas também de danos sociais ao paciente devido as deformações permanentes causada pela patologia. Todavia, o histórico do uso dos medicamentos atualmente adotados para combater as leishmanioses apresentam efeitos colaterais agressivos e, algumas vezes, irreversíveis. Além disso, há relatos de resistência do patógeno ao medicamento.

Também no Capítulo 2 foi possível compreender que o processo de desenvolvimento inovativo dentro do setor farmacêutico é complexo quando comparado aos demais setores devido ao longo ciclo de vida do projeto, da alta carga financeira e de conhecimento técnico e empírico necessário, além da exigência regulatória que envolve a aprovação de um medicamento novo. As ferramentas de gestão vem para mitigar os riscos inerentes durante o ciclo do projeto.

Dentre as ferramentas de gestão existentes para gerenciar um projeto está a criação de um escopo, objetivo do presente trabalho. Entende-se por escopo de um

projeto a descrição de todas as etapas necessárias para entregar um produto, serviço ou resultado com as características e funções especificadas. O desenvolvimento de um escopo é importante para que se tenha uma dimensão das competências necessárias para finalizar o projeto, sendo uma tarefa básica para a modelagem de um projeto. A modelagem de projeto é outra ferramenta de gestão de projetos que permite uma melhor compreensão do projeto por todas as partes envolvidas e que viabiliza o monitoramento e melhoramento do projeto através de indicadores.

Deste modo um escopo da etapa de produção de lote piloto em nível de bancada foi criada através de reuniões com pesquisadores e alguns profissionais envolvidos no processo de desenvolvimento de um medicamento. Foram também consultados referências bibliográficas para uma compreensão geral do desenvolvimento de novos medicamentos. Após a criação do escopo, fluxogramas do processo foram criados, através da ferramenta Bizagi.

Os resultados foram apresentados no Capítulo 4 e sugerem uma carência na estrutura da Fiocruz para o desenvolvimento tecnológico completo de formulações de fitomedicamentos, principalmente de medicamentos com formulações semi-sólidas, visto que o Instituto de Tecnologias farmacêuticas (Farmanguinhos) está inicialmente com unidades de produção voltadas para formulações sólidas.

## 5.2 Sugestões de trabalhos futuros

Sugere-se como trabalhos futuros, visando a complementação do trabalho:

- A reavaliação da viabilidade técnico-econômica prevista na fase de pesquisa avançada para embasar o sucesso do projeto;
- Realização de mais reuniões para detalhar o processo desde a produção de piloto de bancada até a venda da tecnologia, assim como a validação do processo;
- Estudo de viabilidade técnico-econômico da possibilidade de adaptação e desenvolvimento de facilidades para atendimento de todas as fases de desenvolvimento tecnológico. O objetivo é determinar as vantagens de ter uma estrutura suporte para o desenvolvimento de todas as fases do projeto dentro da Fiocruz.

# Referências Bibliográficas

- D. Alzugaray and C. Alzugaray. *Plantas que curam*, volume 1. Três Livros Fascículos, 1983.
- R. R. Amaro and W. A. Costa. Transformações socioespaciais no estado do rio de janeiro enquanto determinante social da saúde: no contexto das leishmanioses. *Hygeia: Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde*, 13 (26), 2017.
- ANVISA. Resolução da diretoria colegiada número 09. Resolução da diretoria colegiada, Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2015.
- S. A. Basano and L. M. A. Camargo. Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 7:328–337.
- M. M. Bastos, N. Boechat, L. V. B. Hoelz, and A. P. de Oliveira. Quimioterapia antileishmania: Uma revisão da literatura. *Revista Virtual de Química*, 8 (6), 2016.
- V. R. Blanco and N. M. Nascimento-Júnior. Leishmaniose: aspectos gerais relacionados com a doença, o ciclo do parasita, fármacos disponíveis, novos protótipos e vacinas. *Revista Virtual de Química*, 9(3), 2017.
- M. C. F. S. Bustamante. *Caracterização epidemiológica de município sem autotonia para leishmaniose tegumentar americana*. PhD thesis, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 2009.
- A. C. B. Carvalho, E. E. Balbino, A. Maciel, and J. P. S. Perfeito. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18:314–319, 8 2008.
- T. Cerginer. *Tecnologia e inovação como ferramenta de melhoria de processos: uma implementação real na Rede Globo*. PhD thesis, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2017.

- J. Costa, A. M. Garcia, J. Rêbello, K. Guimarães, R. Guimarães, and P. Nunes. Óbito durante tratamento da leishmaniose tegumentar americana com stibogluconato de sódio bp88 (*shandong xinhua*). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 36(2):295–298, 2003.
- J. M. L. Costa. O uso clínico das pentamidinas com especial referência nas leishmanioses. *Acta Amazônica*, 23(2-3):163–172, 1993.
- L. Costa. Formulação de uma metodologia de modelagem de processos de negócio para implementação de workflow. Master’s thesis, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 2009.
- B. L. de Abreu. Uma linguagem para modelagem de processos baseada em semântica de ações. Master’s thesis, Universidade Federal de Pernambuco, 2006.
- P. D. Deps, M. C. Viana, A. Falqueto, and R. Dietze. Avaliação comparativa da eficácia e toxicidade do antimoniato de n-metil-glucamina e do estibogluconato de sódio bp88 no tratamento da leishmaniose cutânea localizada. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 33(6):535–43, 2000.
- C. S. Duarte. Leishmaniose: que futuro nos reserva? Relatório final de estágio mestrado integrado em medicina veterinária, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, 2009.
- C. S. Duarte. Control of the leishmaniasis, report of a meeting of the who expert committee on the control of leishmaniasis. Who technical report series, World Health Organization, 2010.
- A. L. Esteves. Gerenciamento de projetos de desenvolvimento de medicamentos sintéticos em um laboratório farmacêutico oficial brasileiro: proposta para melhoria da gestão a partir da modelagem de um processo padrão. Master’s thesis, Instituto de Tecnologia Em Fármacos, 2018.
- N. Feasey, M. Wansbrough-Jones, D. C. Mabey, and A. W. Solomon. Neglected tropical diseases. *British medical bulletin*, 93(1):179–200, 2009.
- T. Ferreira, C. Moreira, N. Cária, G. Victoriano, J. SILVA, J. Magalhães, et al. Phytotherapy: an introduction to its history, use and application. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 16(2):290–298, 2014.
- F. J. G. Frézard. Lipossomas como sistemas carreadores de fármacos para o tratamento da leishmaniose visceral canina. [http://www.canalciencia.ibict.br/pesquisa/0295\\_A\\_caminho\\_da\\_cura\\_](http://www.canalciencia.ibict.br/pesquisa/0295_A_caminho_da_cura_)

[da\\_leishmaniose\\_viscerar\\_canina.html](#), 12 2015. Último acesso em 21 de outubro de 2018.

- H. J. Harrington, K. Esseling, and V. Nimwegen. *Business Process Improvement Workbook: Documentation, Analysis, Design, and Management of Business Process Improvement*. McGrawHill, 1997.
- D. M. Lambert, J. R. Stock, and J. G. Vantine. *Administração estratégica da logística*. Vantine Consultoria, 1999.
- H. Meneses. *Competências para inovar na indústria farmacêutica brasileira*. Centro de Gestão e Estudos Estratégicos, 2017.
- M. Menezes. Combinação de medicamentos: aposta para as leishmanioses. 10(1): 1–15, 2017.
- Ministério da Saúde. *Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral*. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, 2006a. Série A. Normas e Manuais Técnicos.
- Ministério da Saúde. *A fitoterapia no SUS eo programa de pesquisas de plantas medicinais da central de medicamentos*. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, 2006b.
- Ministério da Saúde. *Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana*. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, 2007. Série A. Normas e Manuais Técnicos.
- A. C. Oliveira and C. Ropke. Os dez anos da política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos (pnpmf) e os principais entraves da cadeia produtiva de extratos vegetais e medicamentos fitoterápicos no brasil. *Revista Fitos Eletrônica*, 10(2):185–198, 2016.
- R. G. d. Oliveira. Sentidos das doenças negligenciadas na agenda da saúde global: o lugar de populações e territórios. *Ciência & Saúde Coletiva*, 23:2291–2302, 2018.
- OMS. Instruções operacionais: Informações necessárias para a condução de ensaios clínicos com fitoterápicos. Série a. normas e manuais técnicos, Ministério da Saúde, 2008.

- A. Pattanaik. Complexity of project management in the pharmaceutical industry. In *PMI Global Congress*, EMEA, Dubai, United Arab Emirates, 2014. Project Management Institute.
- C. d. Paula, J. H. D. Sampaio, D. R. Cardoso, and R. N. R. Sampaio. Estudo comparativo da eficácia de isotionato de pentamidina administrada em três doses durante uma semana e de n-metil-glucamina 20mgsv/kg/dia durante 20 dias para o tratamento da forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana. *Rev Soc Bras Med Trop*, 36(3):365–71, 2003.
- D. C. B. Paula, D. C. Menezes, F. C. Pereira, G. G. Corrêa, J. P. P. Bittencourt, and S. B. Teles. *Modelagem de Processos em Bizagi Modeler*. Secretaria de Estado de Gestão e Planejamento, GO, 2014.
- I. C. d. Paula and J. L. D. Ribeiro. Problemas de scaling up no desenvolvimento de produtos farmacêuticos em empresas brasileiras. *Produto & produção. Porto Alegre, RS. Vol. 5, n. 3 (out./2001), p. 17-32*, 2001.
- M. A. Phillips and S. L. Stanley. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, chapter Chemotherapy of protozoal infections, pages 1419–1442. McGraw-Hill, 12 edition, 2012.
- A. A. Pinheiro, A. C. Siani, J. d. F. Guilhermino, M. Henriques, C. M. Quental, A. P. B. Pizarro, et al. Metodologia para gerenciar projetos de pesquisa e desenvolvimento com foco em produtos: uma proposta. *Rev Adm Publica*, 40(3):457–78, 2006.
- A. P. B. Pizarro. Gestão de projetos. Seminário realizado no MPGC&TS/ENSP/Fiocruz, Junho 2003.
- PMI. *Um guia do conhecimento em gerenciamento de projetos*. Project Management Institute, Inc., Newtown Square, Pennsylvania, EUA., 5 edition, 2013.
- Priberam. Significado prospectar. <https://dicionario.priberam.org/prospectar>. Último acesso em 21 de maio de 2019.
- S. Rath, L. A. Trivelin, T. R. Imbrunito, D. M. Tomazela, M. N. Jesús, P. C. Marzal, H. F. Andrade Junior, and A. G. Tempone. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. *Química Nova*, 26(4): 550–555, 2003.

- L. G. Rocha, J. R. G. S. Almeida, R. O. Macedo, and J. M. Barbosa-Filho. A review of natural products with antileishmanial activity. *Phytomedicine*, 12(6-7):514–535, 2005.
- A. M. d. Santos, E. F. Noronha, L. A. M. Ferreira, C. O. Carranza-Tamayo, E. Cupilillo, and G. A. S. Romero. Effect of a hydrophilic formulation of topical paromomycin on cutaneous leishmaniasis among patients with contraindications for treatment with pentavalent antimonials. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 41(5):444–448, 2008.
- W. L. Santos. Bizagi – modelagem de processo de negócio. <http://cienciacomputacao.com.br/desenvolvimento/bizagi-modelagem-de-processo-de-negocio/>, Agosto 2015. Último acesso em 18 de dezembro de 2018.
- A. F. Silva, A. SANTOS, and M. F. R. Rabelo. Identificação botânica das plantas medicinais. *Plantas medicinais e aromáticas, Informe Agropecuário*, 31: 225, 2010.
- A. Q. Silva. *O papel do polimorfismo da leishmania braziliensis no desfecho clínico e distribuição geográfica das leishmanioses tegumentares por estes parasitos*. PhD thesis, Universidade Federal da Bahia, 2012.
- T. F. Silva and A. B. de Oliveira. Plantas leishmanicidas da amazônia brasileira: uma revisão. *Revista Fitos Eletrônica*, 10(3):339–363, 2016.
- R. E. Silva-López. Proteases de leishmania: novos alvos para o desenvolvimento racional de fármacos. *Química Nova*, 33(7):1541–1548, 2010.
- R. E. Silva-López. Immunocytochemistry of proteases in the study of leishmania physiology and host-parasite interaction. In H. Dehghani, editor, *Applications of Immunocytochemistry*, chapter 13. IntechOpen, Rijeka, 2012.
- R. E. Silva-López and J. S. Pacheco. Genus *Crotalaria* l. (leguminosae). *Revista Fito*, 5(3):43–52, 2010.
- R. J. Soares-Bezerra, L. Leon, and M. Genestra. Recentes avanços da quimioterapia das leishmanioses: moléculas intracelulares como alvo de fármacos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 40(2):139–149, 2004.
- A. C. Teixeira, M. G. Paes, J. d. O. Guerra, A. Prata, and M. L. Silva-Vergara. Low efficacy of azithromycin to treat cutaneous leishmaniasis in manaus, am, brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 49 (4):235–238, 2007.

- J. vom Brocke, S. Zelt, and T. Schmiedel. On the role of context in business process management. *International Journal of Information Management*, 36(3): 486–495, 2016.
- R. T. YUGUE, A. C. A. MAXIMIANO, and R. SBRAGIA. Decisões em projetos de desenvolvimento de novos medicamentos não inovadores. 2017.
- E. E. Zijlstra. The immunology of post-kala-azar dermal leishmaniasis (pkdl). *Parasites & Vectors*, 9(1), 2016.