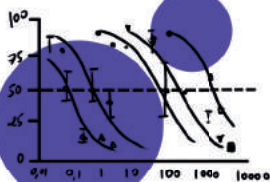


screener

François Noël
Geraldo Xexéo



**Jogo Educativo para o Ensino
do Processo de Descoberta e
Desenvolvimento de Fármacos**

 **screener**

SCREENER

Jogo educacional para o ensino do processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos

François Noël & Geraldo Xexéo

Rio de Janeiro

2021

Screeener: Jogo Educacional para o Ensino do Processo de Descoberta e Desenvolvimento de Fármacos de François Noël e Geraldo Xexéo está licenciado com uma Licença Creative Commons - Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional.

Podem estar disponíveis autorizações adicionais às concedidas no âmbito desta licença em fnoel@pharma.ufrj.br ou xexeo@ufrj.br.



Uma cópia dessa licença pode ser vista em <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

N765

Noël, François.

Screeener: jogo educacional para o ensino do processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos / François Noël; Geraldo Xexéo. – Rio de Janeiro: Ed. dos Autores, 2021.
120 p. : il. ; 21 cm.

Inclui bibliografia.

Acompanha tabuleiro e cartas.

A ISBN 978-65-00-29402-6

1. Farmacologia. 2. Desenvolvimento de Medicamentos. 3. Indústria Farmacêutica. 4. Jogos Educativos. I. Xexéo, Geraldo. II. Título.

CDD615

Ficha catalográfica elaborada pela equipe de Referência da Biblioteca Central do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Sumário

Apresentação	9
Autores	15
Agradecimentos	17
Prefácios	19
Dinâmica do jogo	33
Textos das cartas de tarefa	35
Textos das cartas de Bônus/Revés	55
Textos das cartas de poder	75
Glossário	79
Curiosidades	93
Nome do jogo	95
Nome da moeda	95
Cientistas homenageados nas cédulas	96
Valores das tarefas	100
Histórias reais relacionadas às cartas de poder	103
Instituições Envolvidas	111

Apresentação

SCREENER é um jogo educacional de tabuleiro (*board game*) que mimetiza o processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos dentro de uma indústria farmacêutica, desde a validação de um alvo até o registro do novo medicamento junto à agência reguladora. O jogo foi idealizado para que possa ser jogado de forma individual (autoaprendizagem) ou com a ajuda de um monitor, auxiliando os seis jogadores (ou equipes).

Objetivo

Propiciar um aprendizado lúdico e interativo sobre o longo e custoso processo que leva à comercialização de novos medicamentos, com particular ênfase nas diferentes etapas da fase de descoberta e desenvolvimento pré-clínico.

Meta

Espera-se que, ao final do jogo, os participantes tenham aprendido as diferentes tarefas a serem executadas, para cada uma das etapas que constituem as fases de descoberta e desenvolvimento de fármacos, dentro do quadro regulatório. Espera-se também que os jogadores tenham aprendido ou aperfeiçoado seus conhecimentos quanto aos aspectos práticos dos diferentes tipos de ensaios assim como da terminologia empregada nesta área multidisciplinar.

Público-alvo

O jogo foi idealizado para atender um público constituído de alunos de pós-graduação que atuam nas áreas de farmacologia e química medicinal/farmacêutica, objetivando seu uso em disciplina de pós-graduação. O jogo deve também ser útil para todos os profissionais envolvidos em alguma etapa do processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos bem como para alunos de graduação que se interessam pela área e pretendam ingressar num curso de pós-graduação ou pleitear uma vaga na indústria farmacêutica, no INPI ou na ANVISA, por exemplo.

Breve introdução ao processo de Descoberta e Desenvolvimento de Fármacos

O processo que culmina com a aprovação de um novo medicamento pela agência reguladora é demorado e caro, já que leva em média 11-13 anos e custa em torno de 0,9-1,8 bilhões de dólares (Paul e cols., 2010), com uma probabilidade de sucesso muito pequena, estimada em uma substância aprovada para cada 10.000 – 100.000 substâncias iniciais. Este processo multidisciplinar pode ser didaticamente dividido em duas fases: uma de Descoberta e outra de Desenvolvimento (Paul e cols., 2010; Blass, 2015; Noël, 2019a,b), claramente separadas pela eleição do candidato a fármaco (Blass, 2015; Noël, 2019b), para o qual é solicitada uma autorização para iniciar os estudos clínicos junto à agência reguladora.

Nota-se que existem várias formas de representar a sequência das etapas que caracterizam este processo, não havendo consenso sobre o tema e terminologia, sobretudo no que diz respeito aos estudos ditos “pré-clínicos” (Noël, 2021). Estes estudos são realizados com um protótipo já otimizado e devem ser realizados em laboratórios credenciados pelo uso do manual de Boas Práticas de Laboratório (estudos de toxicologia subcrônica e toxicocinética, por exemplo). Em paralelo a estes estudos em animais, ocorrem a síntese do fármaco em maior escala (*scale-up*) e os estudos de formulação. Esta etapa, que alguns autores preferem chamar de “desenvolvimento pré-clínico” é, às vezes, incluída dentro da fase de desenvolvimento, e não de descoberta, ou mesmo considerada como fase intermediária entre as clássicas fases de descoberta e desenvolvimento. Ademais, é importante frisar que a sequência de tarefas a serem executadas varia dependendo da estratégia de cada

empresa e de cada projeto dentro de uma empresa, sendo comum haver várias tarefas sendo executadas simultaneamente. No jogo SCREENER, optamos por dividir o processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos em 7 etapas durante as quais 29 tarefas devem ser executadas de forma sequencial, conforme o mapa do processo (Fig.1).

Considerando um fármaco clássico (uma pequena entidade química, e não um biofármaco) e a estratégia dirigida para o alvo, a fase de descoberta envolve numerosas etapas desde a validação do alvo molecular até a eleição de um candidato a fármaco, passando pela descoberta de substâncias ativas, geralmente através de um processo de triagem de alto rendimento, escolha de protótipo(s) e otimização deste(s) (Noël, 2019b). Nota-se que o mesmo desfecho pode ser obtido através da estratégia de avaliação fenotípica que se inicia diretamente pela identificação de substâncias ativas sem premissa de qual seria o alvo molecular (Noël, 2019a). Utilizando-se de modelos de complexidade crescente (*in silico*, *in vitro* e, depois, *in vivo*, em animais de laboratório), são averiguadas e aperfeiçoadas características essenciais de eficácia e segurança, assim como farmacocinéticas e farmacêuticas. Após aprovação de solicitação feita junto à agência reguladora (*Investigational New Drug Application*, como é conhecida nos Estados Unidos da América), inicia-se o desenvolvimento, caracterizado pelos estudos clínicos divididos em três fases onde se verifica se o candidato a fármaco é eficaz para o tratamento da doença alvo e suficientemente seguro. Paralelamente a este desenvolvimento clínico se desenvolvem diversos estudos “não clínicos”, em animais, como de toxicologia crônica ou de carcinogenicidade (Andrade e cols., 2016; ANVISA, 2013). De posse de todos os dados, se faz então uma solicitação junto à agência reguladora (chamada de *New Drug Application* nos Estados Unidos da América) visando à comercialização do novo medicamento para uma determinada doença.

Referências

Andrade EL, Bento AF, Cavalli J, Oliveira SK, Schwanke RC, Siqueira JM, Freitas CS, Marcon R, Calixto JB. Non-clinical studies in the process of new drug development – Part II: Good laboratory practice, metabolism, pharmacokinetics, safety and dose translation to clinical studies. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 49(12): e5646, 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20165646>.

ANVISA. Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos. GESEF/ANVISA, Brasília, 31 de janeiro de 2013 – Versão 2.

Blass BE Chapter 1 - Drug Discovery and Development: An Overview of Modern Methods and Principles. Pp.1-34. In: *Basic Principles of Drug Discovery and Development*. ISBN 978-0-12-411508-8, Elsevier Inc., 2015.

Noël F. Descoberta e desenvolvimento de fármacos. Matéria 14 do *Glossário semântico de farmacologia*, 2019a. <https://www.sbft.org.br/glossario-farmacologico/>.

Noël F. Hit, lead, drug candidate / Substância ativa, protótipo, candidato a fármaco. Matéria 13 do *Glossário semântico de farmacologia*, 2019b. <https://www.sbft.org.br/glossario-farmacologico/>.

Noël. F. Estudos pré-clínicos e/ou não clínicos. Matéria 21 do Glossário semântico de farmacologia, 2021. <https://www.sbft.org.br/glossario-farmacologico/>.

Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, Schacht AL. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature Rev. Drug Discov.* 9: 203-214, 2010.

Autores

Conteúdo teórico

François Noël, D.Sc. Professor Titular do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Brasil. Programa de Pós-graduação em Farmacologia e Química Medicinal (PPGFQM).

Concepção e dinâmica de jogo

Geraldo Xexéo, D.Sc. Coordenador do Laboratório de Ludologia, Engenharia e Simulação LUDES, PESC/COPPE, UFRJ, Brasil.

François Noël, D.Sc.

Eduardo Mangeli, M.Sc., doutorando, LUDES, PESC/COPPE, UFRJ, Brasil.

Joshua Kritz, M.Sc., PESC/COPPE, UFRJ, Brasil.

Pedro Vítor Marques Nascimento, graduando, DCC, IM, estagiário no LUDES, PESC/COPPE, UFRJ, Brasil.

Henrique Vermelho de Toledo, graduando, DCC, IM, estagiário no LUDES, PESC/COPPE, UFRJ, Brasil.

Bruno Dantas de Paiva, graduando, Engenharia de computação e informação, estagiário no ICB e LUDES, PESC/COPPE, UFRJ, Brasil.

Felippi Blanchard, graduando, Engenharia de computação e informação, estagiário no ICB e LUDES, UFRJ, Brasil.

Aimêe (Sarang) Mothé, graduanda, Escola de Belas Artes, estagiária no ICB e LUDES, PESC/COPPE, UFRJ, Brasil.

Arte e Design

Aimêe (Sarang) Mothé, graduanda, Escola de Belas Artes, estagiária no ICB e LUDES, PESC/COPPE, UFRJ, Brasil.

Agradecimentos

Agradecemos ao professor Luís Eduardo Menezes Quintas (PPGFQM e ICB-UFRJ) e à professora Simone de Oliveira Gonçalves Bondarczuk (Departamento de Línguas Clássicas, UFRJ) pela cuidadosa revisão do texto, aos Professores Denise Pires de Carvalho (UFRJ), João Batista Calixto (CIEnP) e Carolina Nascimento Spiegel (Instituto de Biologia, UFF) pelos prefácios e ao Doutor Marco Aurélio Martins (IOC-FIOCRUZ) pelo prefácio e chancela da Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental (SBFTE).

Agradecemos à Dra. Alison Bowers (consultora sênior da PAREXEL Consulting) que gentilmente cedeu uma cópia do jogo MeduMAZE™ que ela criou e que foi tão importante como estímulo e inspiração para nossa iniciativa de desenvolver o jogo SCREENER, assim como para inspiração dos textos de algumas cartas.

Agradecemos a Farmanguinhos-FIOCRUZ e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Processo: 427207/2018-5) pelo apoio financeiro para produção do jogo e ao CNPq pelas bolsas de iniciação científica (PIBIC-UFRJ) alocadas aos alunos Aimêe, Bruno, Felippi e Henrique.

Prefácios

Denise Pires de Carvalho

Reitora da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Fiquei muito honrada com o convite para escrever o prefácio desta importante obra idealizada e elaborada por docentes e estudantes da Universidade Federal do Rio de Janeiro. O SCREENER é um jogo educativo de extrema relevância, especialmente para o nosso país que ainda está muito atrasado na área de desenvolvimento de fármacos. Destaco a excelente organização realizada pelo Professor François Noël, do Centro de Ciências da Saúde, que agregou com muito sucesso e de maneira multidisciplinar, pesquisadores, estudantes de graduação e pós-graduação de mais outros três centros da UFRJ (Centro de Letras e Artes; Centro de Tecnologia e Centro de Ciências Matemáticas e da Natureza).

Jogo é um termo do latim “jocus” que significa gracejo, brincadeira, cuja natureza ou finalidade é a diversão, o entretenimento; normalmente uma atividade submetida a regras que definem quem vence e quem perde. No caso do jogo SCREENER, todos os jogadores são ganhadores, não há perdedores reais, porque a aquisição de conhecimento que está prevista durante o jogo terá sempre alto valor educativo.

Durante muitos séculos e até os dias de hoje, vários fármacos vêm sendo utilizados no tratamento de doenças sem que a ciência tenha desvendado completamente os seus mecanismos de ação. Por outro lado, a descoberta de vários mecanismos básicos envolvidos no desenvolvimento das doenças gerou os principais avanços da área biomédica no século XX. Esse conhecimento foi fundamental para a identificação de alvos moleculares envolvidos na ação de fármacos. Neste contexto,

passamos a entender como moléculas naturais ou sintéticas agem no organismo e o desenvolvimento de novos fármacos para a prevenção ou o tratamento de inúmeras doenças foi possível. Diagnósticos mais acurados passaram a ser realizados, o que vem permitindo a identificação cada vez mais precoce das doenças, ou até mesmo a predisposição familiar para desenvolvê-las. Essa etapa inicial, muitas vezes denominada pesquisa básica, ocorre em todo o mundo moderno, no entanto, a transformação deste conhecimento em aplicação ocorre de maneira eficiente apenas nas nações mais desenvolvidas. Fica, portanto, a dúvida se as nações mais desenvolvidas são capazes de produzir alta tecnologia porque são mais ricas, ou vice-versa. Saliento que o desenvolvimento científico e tecnológico gera riqueza, empregos e renda de forma inequívoca. Apesar de haver enorme biodiversidade e possibilidade de descoberta de novas substâncias bioativas no nosso país, nos falta financiamento e há burocracia em excesso, o que impede o avanço nacional nesta e em outras áreas do saber.

As etapas de estudos pré-clínicos ocorrem majoritariamente no ambiente acadêmico, nos institutos de pesquisa e universidades, enquanto as etapas relacionadas ao desenvolvimento industrial dos medicamentos normalmente acontecem em ambiente empresarial. Conseqüentemente, essa relação entre universidades e empresas de base tecnológica são fundamentais para a almejada inovação tecnológica. As universidades públicas brasileiras seguem o modelo de universidades de pesquisa, onde as atividades de ensino, pesquisa e extensão são indissociáveis. Neste ambiente rico e diverso, a geração de conhecimento nas diferentes áreas do saber é próspera, mas ainda ocorre de maneira descompromissada, sem vínculo com o surgimento de produtos.

A chegada deste jogo inédito no país trará a excelente perspectiva de divulgar o conhecimento sobre o desenvolvimento de fármacos, desde a pesquisa básica, pré-clínica, até às etapas de estudos clínicos nas diferentes fases. Esse é um passo importante para a mudança cultural na área de farmacologia básica e clínica no Brasil, com a introdução dessa atividade lúdica e educativa, o SCREENER. Um dos mais importantes cientistas brasileiros da área de farmacologia é homenageado no jogo, o que possibilita e reforça a necessária valorização da ciência nacional.

Nesses tempos de pandemia por um novo vírus respiratório, a humanidade percebeu a importância desta associação entre a pesquisa fundamental e o aparecimento de produtos, como as vacinas. No início da pandemia pela COVID-19, o genoma do Sars-CoV-2 foi rapida-

mente sequenciado e as proteínas que compõem o vírus foram identificadas, assim como mecanismos que o vírus utiliza para invadir as células humanas. A identificação dessas moléculas, desses alvos, foi fundamental para a possibilidade do desenvolvimento de imunotativos para a prevenção dos casos graves da doença. Todo este conhecimento gerado rapidamente promoveu o desenvolvimento, em tempo recorde, de vacinas com bases tecnológicas diversas: a utilização de proteína viral recombinante como antígeno; a introdução eficaz de nova tecnologia, utilizando RNA que neste caso codifica uma das proteínas virais no organismo humano; além da utilização do vírus atenuado, que corresponde a uma das tecnologias vacinais mais antigas.

No futuro próximo, a ciência será capaz de produzir todo este conhecimento com mais rapidez ainda, com a ajuda da tecnologia. Nosso limite será o tempo necessário para os testes pré-clínicos e clínicos. Há necessidade de diminuirmos esse intervalo entre a descoberta de alvos e o desenvolvimento final do fármaco, até a autorização para a sua utilização clínica. Com a ajuda de organóides, que possivelmente substituirão pelo menos em parte o uso de animais de experimentação, e também com a utilização de inteligência artificial, muito breve poderemos agir mais rapidamente e assim evitar mais mortes.

Nesta era moderna das “ômicas”, se pretende também que o tratamento de doenças seja cada vez mais personalizado. Seremos capazes de prever quais pacientes responderão a determinada medicação e os que não se beneficiarão. Saberemos de antemão os indivíduos nos quais os efeitos colaterais dos fármacos serão mais prováveis e assim por diante. Abre-se uma nova etapa na pesquisa biomédica e conseqüentemente na farmacologia moderna, o que promoverá ainda mais precisão diagnóstica e terapêutica. Todos esses avanços foram possíveis em decorrência da pesquisa fundamental de qualidade e as etapas necessárias para o desenvolvimento de fármacos precisarão se adaptar. Com o lançamento do jogo educativo SCREENER, certamente estaremos mais preparados para ingressar nesse futuro que já faz parte do nosso presente. Parabéns aos autores! Parabéns aos Professores François Noël e Geraldo Xexéo pela brilhante iniciativa.

João Batista Calixto

Professor Titular de Farmacologia da UFSC (aposentado) e diretor do Centro de Inovação e Ensaios Pré-clínicos (CIEnP).

François Noël, professor titular de Farmacologia do Laboratório de Farmacologia e Bioquímica Molecular (ICB-CCS) da UFRJ, em parceria com pesquisadores e alunos de graduação do LUDS (Ludologia, Engenharia e Simulação da COPPE da UFRJ), nos brinda, mais uma vez, com um livro/jogo criativo e descontraído que aborda o complexo processo de descoberta de novos medicamentos, desde as pesquisas básicas iniciais de descoberta e validação de alvos farmacológicos até as etapas finais de estudos clínicos e registro de um novo medicamento nas agências regulatórias.

Trata-se de um jogo de tabuleiro lúdico e muito bem pensado e construído, que permite aos jogadores discutirem todas as etapas de desenvolvimento de medicamentos, enfatizando as tomadas de decisão de continuar ou não o projeto (*GO or NO GO*), conforme este processo é realizado nas empresas farmacêuticas. Os autores deram ao jogo o nome de SCREENER. O jogo define, com muita clareza e com exemplos criativos e relevantes, muitos termos de grande relevância utilizados nos estudos pré-clínicos e clínicos durante o processo de desenvolvimento de medicamentos. Estes aspectos são relevantes, pois essas definições não são usualmente encontradas nos livros textos bem como nos artigos científicos publicados.

O jogo é destinado principalmente aos alunos de graduação, pós-graduação, profissionais das indústrias farmacêuticas, ou mesmo empreendedores interessados na descoberta e desenvolvimento de medicamentos. O objetivo do jogo é a obtenção do registro de um novo medicamento junto a uma agência regulatória como a Food and Drug Administration (FDA). Para atingir o objetivo o jogador deverá cumprir todas as etapas desde as fases iniciais de “Drug Discovery”, selecionar a molécula candidata ao desenvolvimento pré-clínico, realizar todos os estudos de desenvolvimento não clínico (estudos *in vitro* e *in vivo* de segurança e eficácia), realizar com sucesso os estudos clínicos de fase I, II e III e, finalmente ter o dossiê do produto aprovado pela agência regulatória. O jogo é, portanto, um jogo educacional bem estruturado que pode ser jogado de forma individual ou em grupo após ler as instruções

detalhadas que são apresentadas no manual de regras, ou então contar com ajuda de um monitor previamente treinado para executar todas as tarefas.

Faço aqui um parêntese para discutir brevemente o longo e complexo processo de desenvolvimento de novos medicamentos para contextualizar a importância do jogo SCREENER. O mercado farmacêutico mundial movimenta mais de 1,3 trilhões de dólares anualmente, sendo liderado pelos mercados americano e europeu. A descoberta e o desenvolvimento de novos medicamentos requerem a existência de um grupo de pesquisa multidisciplinar e altamente capacitado incluindo químicos, biólogos, farmacêuticos, médicos, engenheiros, advogados, entre muitos outros especialistas. Trata-se, portanto, de um processo extremamente longo (8-12 anos de duração), de altíssimo risco (taxa de sucesso muito baixa), e que exige quantias consideráveis de recursos financeiros (podendo chegar a mais de 2 bilhões de reais para desenvolver um único medicamento). Por isto, as indústrias farmacêuticas que desenvolvem novos medicamentos chegam a investir até 15% do seu faturamento em pesquisa e desenvolvimento (P&D). Nenhuma outra área industrial investe tantos recursos em P&D como a indústria farmacêutica. Em função dos elevados investimentos e da baixa produtividade, poucos países representados principalmente pelos Estados Unidos, alguns países europeus, Japão e, mais recentemente, Coreia do Sul e China, têm capacidade para desenvolver toda a cadeia necessária para desenvolver novos medicamentos (conhecidos como novas entidades químicas).

Em que pese os avanços recentes ocorridos nas áreas da biologia celular, molecular e mesmo com a conclusão do sequenciamento do genoma humano, pouco mudou no processo de desenvolvimento de novos medicamentos. Grande parte das moléculas são descartadas ainda na fase de estudos pré-clínicos, principalmente por problemas de segurança (toxicologia), falta de estabilidade, baixa biodisponibilidade oral, problemas de estabilidade no plasma ou ainda devido às dificuldades de solubilidade. Entre aquelas moléculas que alcançam a fase clínica I, a maior parte falha nos estudos clínicos de fase II-III, principalmente por não atingirem a eficácia clínica desejada. Assim, entre 8 a 25%, em média, das moléculas que atingem a fase clínica I conseguem chegar à fase III. Entretanto, poucas conseguem aprovação pelas agências regulatórias internacionais, em especial pela FDA. Embora as indústrias farmacêuticas mundiais invistam cerca de 160 bilhões de dólares anualmente em P&D, o número de novos medicamentos aprovados pela

FDA nos últimos 20 anos, incluindo tanto as pequenas moléculas como os anticorpos monoclonais, variou entre 21 a 59 novos medicamentos a cada ano. Os motivos para esse baixo desempenho em desenvolver novos medicamentos apesar dos gastos crescentes investidos em P&D são vários: i) as agências regulatórias vem aumentando substancialmente, a cada ano, as exigências regulatórias como a inclusão de novos *guidelines* pré-clínicos e clínicos para comprovar a segurança e a eficácia das moléculas candidatas a medicamentos. Isto aumenta substancialmente os custos de P&D e também a complexidade da cadeia de desenvolvimento de novos produtos; ii) os medicamentos para tratar as doenças mais simples e que envolvem poucos alvos moleculares já foram desenvolvidas; iii) doenças crônicas de alta prevalência e complexidade associadas principalmente ao envelhecimento, como o mal de Parkinson, doença de Alzheimer, diabetes, artrite reumatoide, entre outras, envolvem múltiplos genes e desenvolver medicamentos para as mesmas constitui uma tarefa muito complexa e desafiadora. Talvez, como já acontece em algumas outras doenças, como por exemplo, no tratamento do vírus da AIDS, essas doenças irão necessitar de um coquetel de medicamentos para permitir uma resposta terapêutica satisfatória. Em conjunto, todos esses fatos apontam para um futuro desafiador para as indústrias farmacêuticas. Com a baixa taxa de sucesso e os elevados custos de investimento em P&I, os gastos com desenvolvimentos de novos medicamentos tendem a aumentar expressivamente a cada novo medicamento desenvolvido, podendo atingir valores impossíveis de serem absorvidos pelos países em desenvolvimento, impactando assim, de forma muito preocupante na garantia ao acesso de medicamento essenciais necessários ao tratamento da população, fragilizando os sistemas de saúde pública desses países.

Diante do quadro bastante preocupante discutido acima, há sem dúvida, grande preocupação e interesse em desenvolver ferramentas de inteligência artificial entre outras metodologias, que possam tornar o processo de desenvolvimento de novos medicamentos menos custoso e que possam impactar na redução dos investimentos de recursos financeiros e também dos elevados riscos em função do baixo número de medicamentos aprovados a cada ano. Neste sentido, o jogo SCREENER desenvolvido na forma de jogo lúdico pelo professor François Noël e seus colaboradores da COPPE da UFRJ é muito oportuno e chega a muito boa hora. O Brasil apesar de ter uma economia pujante representando a décima economia mundial e, também pelo fato de possuir o oitavo

ou nono maior mercado mundial de medicamentos, possuir um excelente programa de formação de recursos humanos no seu sistema de pós-graduação, além de contribuir com cerca de 2,7 % da produção científica mundial, infelizmente ainda depende quase que inteiramente da importação de medicamentos acabados e das matérias primas (Ingredientes Farmacêuticos Ativos, IFAs), principalmente importados dos Estados Unidos, países europeus, China e Índia. Nossas universidades, tanto na graduação, como nos programas de pós-graduação, têm muitas deficiências para formar profissionais para atender o mercado de trabalho nas áreas relacionadas ao desenvolvimento de medicamentos. Esta situação nos coloca em uma situação de grande vulnerabilidade tendo em vista a nossa extrema dependência de importação em um setor de alta relevância para a saúde pública no nosso país. Ademais, bilhões de dólares oriundos das nossas exportações de commodities (principalmente produtos agrícolas e minérios) são enviados anualmente ao exterior para o pagamento de importação de medicamentos e IFAs. Esse fato vem causando um aumento crescente no déficit da balança comercial brasileira, e pior, estimula a criação de empregos altamente remunerados nesses países, enquanto que nossos jovens doutores permanecem sem oportunidade de trabalho aqui no Brasil.

Finalizando, cumprimento com entusiasmo o professor François Noël e seus colaboradores da COPPE da UFRJ pela iniciativa pioneira e, porque não dizer, bastante inovadora de nos brindar com um jogo moderno e criativo que permitirá o aprendizado de forma lúdica das várias etapas do complexo processo de desenvolver novos medicamentos. Com certeza, o jogo SCREENER irá preencher uma lacuna muito importante na formação de jovens pesquisadores nas áreas de Química, Farmácia, Farmacologia, Medicina, entre outras, interessados em compreender o longo e custoso processo de desenvolvimento de novos medicamentos. Espero também com entusiasmo, que nossas universidades, nossos cursos de pós-graduação nas áreas relacionadas ao desenvolvimento de medicamentos e as indústrias farmacêuticas possam aproveitar ao máximo os ensinamentos atualizados contidos no jogo SCREENER para treinar profissionais interessados em trabalhar nas indústrias farmacêuticas. Desejo também que o jogo SCREENER possa despertar em nossos jovens o interesse pela inovação tecnológica ainda quase inexistente na área biomédica no Brasil e que eles possam criar suas próprias empresas de base tecnológica (*startups*) tão necessárias ao avanço da inovação tecnológica que o Brasil necessita.

Carolina Nascimento Spiegel

Professora Associada/ Coordenadora Licenciatura em Ciências Biológicas
Departamento de Biologia Celular e Molecular - Instituto de Biologia
Universidade Federal Fluminense

Quem não gosta de aprender se divertindo? É uma quebra de rotina, permite entrar em um outro mundo, há trocas de ideias, socialização e também, claro, aprendizagem. É dentro do mundo da descoberta e desenvolvimento de fármacos que o jogo pedagógico SCREENER nos transporta. Este jogo foi idealizado para ensinar alunos de pós-graduação que atuam nas áreas de farmacologia e química medicinal/farmacêutica, profissionais da área e ainda alunos de graduação. Para aqueles que acham que jogo é importante apenas para crianças e nunca se aventuraram em utilizar em suas aulas de graduação ou mesmo pós-graduação, aconselho que comecem uma leitura pelo Homo Ludens de Huizinga, um dos primeiros estudiosos que traz à tona o jogo como um dos elementos fundamentais da cultura humana. Há muita literatura acerca da importância dos jogos para os diferentes níveis de ensino. O professor François já percebia em sua prática na pós-graduação o potencial dos jogos, pois a disciplina acontecia baseada no jogo de tabuleiro MEDUMAZE™. Porém foi além, a partir da sua experiência pedagógica e grande conhecimento do assunto, deu início a construção de um novo jogo. Assim como o processo até chegar a etapa de comercialização de um fármaco é longo, envolve diversos testes e uma equipe multidisciplinar, o mesmo ocorre com a produção de um jogo. Portanto, o SCREENER é fruto do saber pedagógico criativo do professor François Noël da Farmacologia/ICB que se associou ao professor, pesquisador e desenvolvedor de jogos Geraldo Xexéo da COPPE e sua equipe da LUDES envolvendo alunos da graduação e pós-graduação de Engenharia e Artes, todos da UFRJ. É importante fazer esta menção, sobretudo neste triste momento de nosso país em que a universidade pública vem sendo tão atacada. Diferentes etapas de *playtest* foram necessárias para chegar a este produto final, não apenas com a equipe, mas também com o público alvo do jogo. Mesmo nas difíceis condições impostas pela pandemia, conseguiram ultrapassar a dificuldade de testes presenciais com simulações e testes em tabuleiro virtual. E ainda, com todo cuidado, foram feitos testes presenciais com uma turma de pós-graduação, na qual puderam avaliar diferentes questões relacion-

adas à mecânica, compreensão das regras, design, jogabilidade, percepção de aprendizagem... até chegar a aprovação pelo público alvo e esta versão final.

O jogo se passa dentro de uma indústria farmacêutica e permite aos alunos, que normalmente trabalham apenas com algumas das etapas do desenvolvimento de um fármaco, experimentem pela primeira vez, o processo como um todo. Os jogadores vivenciam todas as etapas envolvidas na descoberta, estudos pré-clínicos, desenvolvimento dos ensaios clínicos até o registro em uma agência reguladora. E, à medida em que avançam nas etapas, vão se apropriando dos aspectos práticos, dos termos técnicos e da importância de cada etapa. Quem sabe conhecer melhor a interdependência entre as diferentes etapas, propicie aos alunos ressignificarem a importância do processo em que estão envolvidos em suas pesquisas/trabalhos? Ou mesmo permita motivar os alunos a seguirem nesta desafiadora área de desenvolvimento de fármacos ainda tão incipiente no Brasil? A mecânica do jogo que fomenta a discussão, possibilita que alunos de formações e experiências distintas de laboratórios de pesquisa ou indústrias, possam compartilhar conhecimentos. Dentro da dinâmica do jogo, fica implícita a importância da multidisciplinaridade e do caráter colaborativo para o processo do desenvolvimento de fármacos. Diferente de uma sala de aula mais tradicional, no jogo, os alunos assumem papel de protagonista e podem aprender não apenas com o outro, com a mecânica do jogo (uma etapa tem que estar completa para ir para outra), mas também através das diferentes janelas que são abertas para o conhecimento através de QR Codes que podem ser acessados pelos celulares. O professor ou monitor pode fomentar a discussão, tirar dúvidas, mas o conteúdo disponível permite que possa ser jogado sem eles. Cartas de bônus/revés permitem dar maior dinâmica ao processo, inserem elementos surpresas. E ainda há no jogo as Cartas de poder, como as de Espionagem industrial e Advocacia-patentes, que trazem histórias reais relacionadas a essas cartas, mostrando algumas curiosidades sobre o universo da indústria farmacêutica. É importante mencionar as homenagens feitas a pesquisadores importantes da área como o considerado “pai da quimioterapia” Paul Ehrlich que não teria como ficar de fora. Porém, a escolha deste seletivo grupo de pesquisadores busca ressaltar a Ciência no Brasil ao trazer o grande pesquisador brasileiro Sérgio Ferreira e, reparar de certa forma uma injustiça histórica, ao garimpar dentre as poucas mulheres contempladas pelo prêmio Nobel, duas pesquisadoras que contribuíram de forma contundente na história da produção de

medicamentos. Os alunos são convidados a conhecer a história destes pesquisadores que estão representados nas cédulas de dinheiro que entra como uma peça fundamental no jogo, assim como são em uma indústria farmacêutica. Outro caráter essencial é que o movimento de cada jogador afeta o de todos, pois a medida em que cada etapa é vencida por um jogador, todos podem seguir adiante até chegar a etapa de aprovação do fármaco no FDA. Neste sentido é um jogo de certa forma colaborativo. Porém, ganha o jogador que conseguir apresentar mais cartas. Na verdade, ganham todos, aprendendo através deste jogo de tabuleiro em que as aulas se desenrolam de forma mais dinâmica e divertida.

Marco Aurélio Martins

Presidente da SBFTE (2021-2023)

Pesquisador Titular e Chefe do Laboratório de Inflamação

Instituto Oswaldo Cruz-Fiocruz

Rio de Janeiro, Brasil

Não se pode ensinar nada a um homem; só é possível ajudá-lo a encontrar a coisa dentro de si. Galileu Galilei (1564-1642, cientista)

Quando François Noël convidou-me a escrever um dos prefácios do SCREENER, fiquei evidentemente honrado, mas também um pouco apreensivo. Precisaria refletir sobre um tema para mim, até então, pouco familiar - o desenvolvimento de recursos educacionais em Farmacologia com a utilização de jogos. Nesse sentido, o convite foi também um presente. Uma visita rápida aos conceitos e práticas de formas não tradicionais de ensino, levou-me a um universo de tecnologias didáticas inovadoras, as chamadas metodologias de aprendizagem ativa, onde se observa um maior engajamento e melhor desempenho de aprendizado dos estudantes. De fato, nesse campo, ainda pouco explorado no Brasil, há um alto potencial gerador de ferramentas de aprendizagem que têm atuado com muito sucesso na complementação da tradicional sala de aula. Não é trivial envolver alunos de graduação e de pós-graduação, e mantê-los interessados ao ensinar Farmacologia. Ainda mais, quando o contexto é a descoberta de novos medicamentos, medicina farmacêutica e inovação tecnológica - temas de grande complexidade. Cada geração tem suas necessidades e aspirações. O jogo faz parte da cultura da geração atual, que é absolutamente engajada no telefone celular, na troca de ideias, opiniões e na conectividade global. Nessa linha, é estratégico o desenvolvimento de disciplinas de pós-graduação gamificadas, onde as premissas acima são levadas em conta, em procedimentos de aprendizado baseados na interatividade criativa e com foco no aluno, mais do que no instrutor. Nesse formato de curso, se reserva, via de regra, um espaço de destaque para o alto raciocínio e o aprendizado elaborado que, evidentemente, se beneficiam de pré-condicionantes que são a boa fundamentação teórica e a vivência científica de quem coordena a disciplina.

O SCREENER é um jogo educacional para o ensino da atividade de

descoberta e desenvolvimento de fármacos e medicamentos. Ênfase é dada na etapa pré-clínica. É um jogo de tabuleiro da classe dos chamados jogos sérios, idealizado para propiciar um aprendizado lúdico e interativo de um processo que é demorado, de alto risco e cada vez mais caro. A meta é estimular e melhorar a capacitação de estudantes brasileiros de graduação e pós-graduação, além de profissionais da área de medicamentos, nos aspectos e particularidades de suas diferentes fases - da validação do alvo até o registro junto à agência reguladora. Essencialmente, o SCREENER desafia os participantes a competirem um contra um, ou entre equipes, num ambiente de questões contextualizadas nos diferentes tipos de ensaios e etapas da descoberta e desenvolvimento de medicamentos. Conceitos e terminologias comuns, nessa área sabidamente multidisciplinar, são também explorados sob a forma de questionamentos e tarefas, em lances marcados por recompensas, revezes e repercussões financeiras. A moeda do jogo é o ISBEF, numa alusão à sigla SBFTE, acrônimo de Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental. Gertrude Belle Elion, Youyou Tu, Paul Ehrlich e Sérgio Henrique Ferreira são homenageados nas estampas das cédulas do ISBEF.

O SCREENER tem a chancela da SBFTE e faz parte de um conjunto de jogos, vídeos e outros materiais pedagógicos, desenvolvidos no âmbito do Grupo de Trabalho em Iniciativas Educacionais desta sociedade. O pioneirismo do SCREENER em nosso meio é exemplar e inspirador porque trata de necessidade não atendida, e também porque nasce da colaboração multidisciplinar entre especialistas competentes nos campos da Farmacologia, Educação e das Engenharias de Mídias e Aplicativos, em parceria com seus motivados estudantes.

Se não sabes, aprende; se já sabes, ensina. Confúcio (551-479 a.C., filósofo)

Dinâmica do jogo

As regras do jogo e os diferentes componentes são detalhados no “Manual de regras do SCREENER”.

Resumidamente, cada jogador representa uma empresa ou equipe em busca de registro de um novo medicamento. Para isto é necessário cumprir todas as tarefas de cada uma das sete etapas que fazem parte do processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos, como detalhadas no mapa do processo. O objetivo é ter o novo medicamento aprovado pela agência reguladora (FDA).

No total são 29 cartas de tarefa a serem achadas e compradas, que correspondem a tarefas categorizadas em quatro grandes áreas: eficácia, segurança, farmacocinética e farmacotécnica.

Durante o jogo, há circunstâncias nas quais o jogador tem que pegar uma carta, a qual pode ser favorável (carta de bônus), desfavorável (carta de revés) ou “neutra”.

Todas as cartas apresentam um código QR que permite acesso a textos explicativos. As palavras destacadas são termos técnicos cuja descrição é acessível por toque na tela do celular, ou no glossário semântico deste livro.

No início do jogo cada jogador recebe uma carta de poder assim como notas de dinheiro para comprar as cartas de tarefas e pagar multas por eventuais reveses.



Textos das Cartas de Tarefa

A seguir, apresentamos os textos das 29 cartas de tarefa, junto com as informações complementares que podem ser acessadas através dos códigos QR presentes em cada carta, classificadas de acordo com as etapas. As palavras em **negrito** correspondem a termos técnicos explicados no glossário.

1. Identificação de substâncias ativas (*hits*)



● Identificação e validação do alvo ●

“Você foi capaz de identificar um alvo molecular interessante e sua relevância para a doença pretendida foi validada.”

Valor: 8\$

Código QR: Dentro da estratégia de descoberta de fármacos guiada pelo alvo (*target-based drug discovery*), a escolha de um alvo molecular é uma etapa crítica, assim como sua necessária validação, ou seja, deve haver comprovação que a modulação da sua atividade tem benefício relevante para o controle da doença. Nota-se que as indústrias farmacêuticas buscam cada vez mais ensaios fenotípicos, baseados em células, para descobrir substâncias que produzem um determinado efeito, mesmo sem ter ideia do mecanismo de ação e do alvo molecular.

Vide cap. 2.2. Ensaio alvo-dirigido ou fenotípico?, em:

https://www.sbfte.org.br/wp-content/uploads/2019/01/LIVRO_INTEIRO_SBFTE_3.pdf



● Identificação de substâncias ativas (*hits*) ●

“Os ensaios bioquímicos de **triagem de alto rendimento** (*HTS*) identificaram várias substâncias com atividade satisfatória (*hits*), provenientes de diferentes famílias químicas, garantindo uma exploração satisfatória do espaço químico.”

Valor: 10\$

Código QR: O objetivo do processo de triagem é de identificar e selecionar um número ainda grande, mas menor, de substâncias com atividade pelo menos moderada para o alvo escolhido. Idealmente, deve se garantir uma boa diversidade química dentro das substâncias selecionadas a partir do espaço químico (conjunto de possíveis moléculas farmacologicamente ativas, conforme definido na quiminformática).



• Propriedades fisicoquímicas *in silico* •

“A potencialidade de sucesso farmacocinético (*druggability*) de todas as substâncias ativas (*hits*) foi estimada *in silico* (solubilidade e **regra dos cinco de Lipinski**) e os resultados são suficientemente bons para garantir uma primeira triagem.”

Valor: 1\$

Código QR: Como é quase sempre desejável que um medicamento seja administrado por via oral, uma avaliação muito precoce das propriedades fisicoquímicas das substâncias estudadas é feita para selecionar aquelas que não deveriam oferecer problemas de **biodisponibilidade**. Esta avaliação pode mesmo ser feita antes de sintetizar as substâncias, *in silico*, graças a *softwares* especificamente desenvolvidos para este fim.

2. De hits para protótipos (leads)



• Ensaio celular (ou animal) da doença •

“O uso de um modelo celular (ou animal) validado da doença alvo foi utilizado com sucesso como uma segunda triagem para a seleção de substâncias com maior afinidade/potência.”

Valor: 4\$

Código QR: Nota-se que alguns autores consideram que uma substância ativa só poderia ser chamada de **protótipo** se ela tiver efeito em um modelo animal da doença alvo. Um modelo animal ideal deveria possuir validade fenotípica (semelhança de aspectos entre o modelo e a doença), validade de construção (mesmo mecanismo ou estado interno subjacente à doença) e validade preditiva (capacidade de identificar tratamentos terapêuticos para a doença humana).



• Relação Estrutura-Atividade •

“Você conseguiu estabelecer uma boa relação estrutura-atividade, garantindo uma otimização futura de suas substâncias.”

Valor: 6\$

Código QR: A relação estrutura-atividade (REA) é a relação entre a estrutura química e a atividade biológica de uma série de substâncias. Uma análise de REA permite a determinação do conjunto de recursos estéricos e eletrônicos necessários para garantir as interações supramoleculares ideais com um alvo biológico específico e para desencadear (ou bloquear) sua resposta biológica. Uma abordagem matemática da REA (QSAR, acrônimo inglês para *Quantitative Structure-Activity Relationship*) faz uso de modelos que relacionam a estrutura química e a atividade farmacológica de um modo quantitativo para uma série de substâncias.



• Propriedades físicoquímicas *in vitro* •

“Resultados de ensaios *in vitro* de solubilidade, coeficiente de partição e propriedades físicoquímicas *in silico* anteriores permitem filtrar as substâncias ativas (*hits*) de acordo com a **regra dos cinco de Lipinski.**”

Valor: 5\$

Código QR: Apesar dos métodos *in silico* fornecerem valiosas informações de forma rápida e economicamente mais acessível, a solubilidade em água e o coeficiente de partição octanol-água devem ser avaliados experimentalmente (*in vitro*). É considerada muito boa uma solubilidade em água > 100 µM. O coeficiente de partição octanol-água visa avaliar a permeabilidade através da membrana celular fosfolipídica e é expresso em logaritmo da razão entre as concentrações da substância na fase octanólica e aquosa (LogP). Frequentemente, se utiliza o coeficiente de distribuição (LogD), quando a fase aquosa é tamponada para um determinado pH, visando avaliar o coeficiente de partição efetivo em diferentes pHs do trato gastrointestinal.



• Seletividade •

“Os resultados de uma avaliação de seletividade de suas substâncias em um painel de 44 “não-alvos” indicam que seus principais candidatos a protótipos têm uma boa seletividade”

Valor: 4\$

Código QR: Tipicamente, uma primeira avaliação de segurança se faz precocemente como ferramenta para auxiliar na seleção de protótipos. Um painel comum a várias grandes empresas farmacêuticas reúne 44 proteínas, entre receptores, enzimas e canais, cuja ativação ou bloqueio poderia ser fonte de efeito adverso. A avaliação da segurança baseia-se na seletividade que a substância tem para o alvo em relação às proteínas “não-alvos” (*off-target*). Podemos considerar que uma seletividade da ordem de 100 é segura, a qual é medida pela razão entre os valores de **Ki** para “não-alvo” e “alvo”.

<https://www.sbfte.org.br/wp-content/uploads/2018/04/10.-Especificidade-Seletividade.pdf>



● Genotoxicidade *in vitro* ●

“Os resultados do **teste de AMES** indicam que seus principais candidatos a protótipos não são genotóxicos *in vitro*.”

Valor: 1\$

Código QR: A genotoxicidade descreve a propriedade de substâncias químicas que danificam a informação genética dentro de uma célula, levando ou não a mutações. O **teste de AMES** é um dos mais simples e o primeiro teste de genotoxicidade a ser feito.

3. Otimização de protótipos (*leads*)



● Modelo animal da doença ●

“Os resultados com **biomarcadores** indicam excelente eficácia do(s) seu(s) protótipo(s) eleito(s), em um modelo animal validado da doença alvo.”

Valor: 6\$

Código QR: Durante o processo de descoberta, é essencial ter prova de eficácia em algum modelo animal da doença alvo. Um modelo animal ideal deveria possuir validade fenotípica (semelhança de aspectos entre o modelo e a doença), validade de construção (mesmo mecanismo ou estado interno subjacente à doença) e validade preditiva (capacidade de identificar tratamentos terapêuticos para a doença humana). A ausência de modelo animal com boa preditividade é uma das causas da falta de translacionalidade de dados para a clínica, sendo responsável por falhas que ocorrem durante os ensaios clínicos, quando não se repete a eficácia observada em modelos celulares ou animais.



● ADME *in vitro* ●

“Os estudos **ADME** *in vitro* indicam que o(s) seu(s) protótipo(s) eleito(s) possui(em) boa estabilidade em hepatócitos humanos, boa permeabilidade celular (**células CACO-2** ou **MDCK**), bom perfil metabólico com identificação do principal **CYP** envolvido e sem problema quanto à inibição de CYPs relevantes.”

Valor: 4\$

Código QR: Após ter feito uma primeira estimativa de alguns parâmetros farmacocinéticos *in silico*, com *softwares* específicos, tais propriedades são avaliadas em células ainda na fase de seleção de protótipos porque tais métodos *in vitro* são mais rápidos e menos custosos do que os ensaios *in vivo*, em animais de experimentação

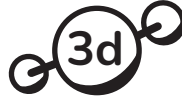


● ADME *in vivo* ●

“Os estudos **ADME** *in vivo* foram realizados em ratos e cães e os dados da administração *i.v.* e oral são consideradas bons.”

Valor: 4\$

Código QR: Por força da legislação internacional, estudos farmacocinéticos avaliando estas propriedades devem ser efetuados em duas espécies animais, sendo que uma não pode ser roedor. Estes estudos são geralmente feitos em ratos e cães, quando se estabeleça o perfil da evolução temporal da concentração plasmática após administração por via oral e intravenosa.



● Citotoxicidade ●

“Seus protótipos estão livres de citotoxicidade quando testados em hepatócitos humanos e numa célula relevante para a doença alvo.”

Valor: 1\$

Código QR: O teste de citotoxicidade *in vitro* é fundamental para selecionar/filtrar as substâncias dentro do processo de descoberta de fármacos. Atualmente, há dois tipos principais de ensaios de citotoxicidade adaptáveis para **triagem de alto rendimento** (HTS). Esses métodos medem a viabilidade celular através de ensaios bioluminescentes de ATP ou a citotoxicidade através de enzimas liberadas no meio de cultura, como a enzima lactato desidrogenase (LDH, acrônimo do inglês *Lactate DeHydrogenase*).

Idealmente, a substância em teste não deveria ter efeito citotóxico em concentração 50 vezes maior do que o **CE₅₀** para efeito alvo, tanto em células hepáticas (Hep G2) como numa célula relevante para a doença alvo. Hep G2 (ou HepG2) é uma linhagem celular imortal derivada do tecido hepático de um adolescente com um carcinoma hepático.



● Toxicidade aguda ●

“Você concluiu o primeiro teste de toxicidade com sucesso, usando um protocolo de escalonamento de dose que leva à determinação da dose máxima tolerada (**MTD**: *Maximum Tolerated Dose*) em rato e em um animal não roedor.”

Valor: 5\$

Código QR: Historicamente, as informações de toxicidade aguda, como o MTD, eram obtidas a partir de estudos de toxicidade de administração única (3 doses, em animais diferentes) em duas espécies de mamíferos, utilizando a via de administração a ser usada na clínica e a via parenteral, havendo observação dos animais durante 14 dias após o tratamento. Contudo, essas informações podem ser obtidas a partir de estudos mais flexíveis de escalonamento de dose

ou de estudos DRF de curta duração (*DRF: Dose Range Finding*).

As doses limites para estudos de toxicidade aguda, subcrônica e crônica de 1000 mg/kg/dia para roedores e não roedores são consideradas apropriadas.

Referência: M3(R2) Nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals (FDA, ICH, 2010).



● Genotoxicidade *in vitro* ●

“Os dados do ensaio com linfoma murino *in vitro* (**MLA: Murine Lymphome Assay**) indicam que seu protótipo não é genotóxico.”

Valor: 1\$

Código QR: Os testes de genotoxicidade são realizados ao longo do processo de descoberta de fármacos, sendo cada vez mais preditivos do potencial mutagênico de uma substância no ser humano, iniciando-se geralmente com teste em bactérias (**teste de AMES**) e depois em células de mamíferos (*in vitro e in vivo*).



● Desenvolvimento farmacêutico e *scale-up* ●

“O desenvolvimento farmacêutico terminou após a confirmação de boa solubilidade e estabilidade do fármaco. A síntese em larga escala foi realizada com sucesso e tem a quantidade de princípio ativo suficiente para os estudos pré-clínicos *in vivo*.”

Valor: 4\$

Código QR: À medida que os ensaios se sofisticam, passando de testes *in vitro* para testes em animais de experimentação, as necessidades de quantidades de substância teste aumentam, passando de poucos miligramas para dezenas (ou centenas) de gramas, exigindo uma síntese em escala cada vez maior, necessitando de adaptação quanto à rota e condições de síntese. Há também necessidade de desenvolver uma forma farmacêutica adequada para fazer testes pré-clínicos em condições de boas práticas de laboratório (**BPL**), que será a mesma a ser utilizada durante os ensaios clínicos.

4. Eleição de candidato a fármaco

4a

● Excreção e identificação de metabólitos *in vivo* ●

“O balanço de excreção e a identificação dos metabólitos foram realizados com sucesso em ratos e cães.”

Valor: 3\$

Código QR: Estes estudos usando os protótipos marcados radioativamente visam avaliar o destino total do material relacionado à substância teste: distribuição tecidual, rotas de excreção (urina e fezes) e, com análises adicionais, vias metabólicas. Definir as vias de excreção de forma quantitativa e identificar os metabólitos é mais um aspecto importante da farmacocinética, inclusive porque há exigência legal de avaliar a farmacodinâmica dos metabólitos detectados em humanos, caso sejam diferentes ou em maior proporção do que os metabólitos presentes em estudos com animais.

4b

● Distribuição tecidual *in vivo* ●

“O balanço quantitativo da distribuição tecidual foi concluído, em duas espécies animais (roedor e não roedor).”

Valor: 1\$

Código QR: O estudo com administração do protótipo marcado radioativamente serve também para definir o tropismo da substância teste e dos seus metabólitos nos diferentes órgãos, podendo ajudar na interpretação e previsão de efeitos adversos e toxicidade.



• Toxicidade subcrônica e toxicocinética •

“Os estudos de toxicidade subcrônica e de toxicocinética foram concluídos dentro das boas práticas de laboratório (BPL), em duas espécies.”

Valor: 6\$

Código QR: Geralmente se usa um período de 4 semanas nesta fase (vide tabela abaixo), quando doses diárias diferentes são administradas a diferentes grupos de animais (pelo menos 10 animais/grupo), por via oral. Deve-se usar a mesma formulação a ser empregada para tratar indivíduos durante os estudos clínicos.

Nota-se que a duração dos estudos toxicológicos exigidos para registro é variada e maior do que a duração dos estudos necessários para permitir o início dos estudos clínicos. Estes estudos para registro poderão ser feitos paralelamente aos estudos clínicos, sendo divididos em subcrônicos (3-6 meses) e crônicos (9 meses).

Duração do ensaio clínico	Duração mínima recomendada para estudos toxicológicos de doses repetidas para apoiar os ensaios clínicos	
	Roedores	Não roedores
Até 2 semanas	2 semanas	2 semanas
Entre 2 semanas e 6 meses	Igual duração do ensaio	Igual duração do ensaio
>6 meses	6 meses	9 meses

Referência: M3(R2) Nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals (FDA, ICH, 2010).



• Genotoxicidade *in vivo* •

“O teste de genotoxicidade *in vivo* foi concluído sem nenhum problema.”

Valor: 1\$

Código QR: O teste do micronúcleo (MNT) seria o terceiro teste de genotoxicidade, após os testes *in vitro* (teste de AMES e MLA). Sendo um teste *in vivo*, ele é mais completo, pois pode detectar efeitos que dependem de processos ativos, como biotransformação (metabolização), farmacocinética e reparo do DNA, ausentes *in vitro*.



• Toxicologia reprodutiva 1 •

“A avaliação de toxicidade reprodutiva foi concluída, dentro das boas práticas de laboratório.”

Valor: 3\$

Código QR: Os testes de toxicologia reprodutiva são dos mais rigorosos aplicados pela FDA e ocorrem em boa parte durante os estudos clínicos. Geralmente, a avaliação do potencial teratogênico e o teste de fertilidade feminina são os primeiros e se iniciam antes do IND, terminando durante o estudo clínico de fase 1.



• Segurança *in vivo* •

“ Os ensaios de segurança *in vivo* foram concluídos dentro das boas práticas de laboratório (BPL), sem evidência de problema no sistema cardiovascular, função pulmonar e comportamento geral. ”

Valor: 7\$

Código QR: Os estudos de segurança (*Safety pharmacology*) visam identificar efeitos farmacodinâmicos indesejáveis sobre funções fisiológicas, que não são identificados nos clássicos estudos toxicológicos pré-clínicos. Estes estudos são conduzidos em condições de boas práticas de laboratório (BPL) e avaliam o sistema cardiovascular (SCV), o sistema nervoso central (SNC) e a função pulmonar. Para o SCV, usa-se ratos ou cães, acompanhados por telemetria. Para o efeito do candidato a fármaco sobre o SNC são avaliados o comportamento, a coordenação motora, a atividade locomotora e a nocicepção. A função pulmonar é avaliada por meio de vários parâmetros em um pletismógrafo.



• Desenvolvimento de formulação •

“O desenvolvimento farmacêutico foi concluído, com geração de material pronto para o início dos estudos clínicos, após solicitação de um **IND** junto à **FDA**.”

Valor: 7\$

Código QR: Esta etapa é essencial e deve estar terminada em tempo para assegurar medicamentos em quantidade suficiente para os ensaios clínicos de fase 1 e 2, pelo menos. A qualidade da formulação a ser usada nos ensaios clínicos tem que ser aprovada pelo FDA.



Investigational New Drug Application (IND)

Parabéns, você conseguiu preparar toda a documentação para entregar seu pedido de **IND** à **FDA**. A reunião ocorre sem problemas e respostas claras são fornecidas às suas perguntas. Você pode iniciar os estudos clínicos.

Código QR: Para merecer pegar esta carta, você deve ser capaz de resumir as principais etapas e tarefas que tivemos que realizar antes de fazer um pedido IND. Caso os outros jogadores e o monitor julgarem que sua resposta é insuficiente, a carta será colocada no mapa do processo, mas não entrará na sua conta.

5. Ensaio clínico de fase 1



• Ensaio clínico de fase 1 •

“Os resultados deste estudo com voluntários sadios indicam que seu candidato a fármaco é seguro, só apresentando efeitos adversos leves (comuns: 1-10%) e outros moderados, mas incomuns (0,1-1%). Ademais, os dados farmacocinéticos foram condizentes com os experimentos realizados em cães.”

Valor: 10\$

Código QR: Os estudos clínicos de fase 1 são conduzidos em um número pequeno (20-80) de voluntários, geralmente sadios. São estudos não controlados, nem cegos, realizados com várias doses e que duram em torno de 4 semanas.

O principal objetivo é de fazer uma avaliação preliminar da segurança do novo fármaco no ser humano. O segundo objetivo é de estabelecer o perfil farmacocinético deste novo medicamento no ser humano.

6. Ensaio clínico de fase 2



• Ensaio clínico de fase 2 •

“Seu candidato a fármaco mostrou ser mais eficaz do que o fármaco padrão usado como controle, sem apresentar maior problema de segurança. Após esta prova de conceito de eficácia com pacientes, você decide prosseguir e iniciar logo os estudos de fase 3, assim como os estudos de toxicologia que restam.”

Valor: 15\$

Código QR: O ensaio clínico de fase 2 é um estudo terapêutico piloto utilizando um pequeno grupo de pacientes (100-300), sendo do tipo controlado e duplo-cego. Geralmente, este estudo é dividido em duas etapas: a primeira (fase 2A) é uma prova de conceito, onde se comprova algum efeito terapêutico, enquanto que a segunda (fase 2B) serve para refinar a curva dose-efeito.

O principal objetivo é de demonstrar eficácia. O segundo objetivo é de avaliar a segurança de curto prazo, em pacientes com uma determinada enfermidade.



● Toxicidade subcrônica (3-6 meses) ●

“O seu candidato a fármaco confirmou as expectativas de baixa toxicidade e os resultados dos ensaios não clínicos de toxicidade subcrônica (3-6 meses) foram considerados muito bons.”

Valor: 6\$

Código QR: Os estudos toxicológicos exigidos para registro são realizados em duas espécies (sendo uma, não roedor). Se a previsão de uso clínico for maior do que 2 semanas, estudos de toxicologia subcrônica de 3 ou 6 meses são iniciados durante os ensaios clínicos de fase 1 e terminados durante os ensaios da fase 2 (tabela abaixo).

Duração do tratamento	Duração mínima recomendada para estudos toxicológicos de doses repetidas para apoiar o registro	
	Roedores	Não roedores
Até 2 semanas	4 semanas	4 semanas
Entre 2 e 4 semanas	3 meses	3 meses
Entre 1 e 3 meses	6 meses	6 meses
>3 meses	6 meses	9 meses

7. Ensaio clínico de fase 3



• Ensaio clínico de fase 3 •

“Parabéns, os resultados do seu estudo multicêntrico, controlado e randomizado, comprovaram definitivamente que seu novo medicamento tem eficácia e segurança suficientemente boas para receber o seu registro pela FDA, só faltando os últimos testes de toxicidade.”

Valor: 18\$

Código QR: O ensaio clínico de fase 3 é um estudo terapêutico ampliado, envolvendo grupos grandes e variados de pacientes (1000-5000) em diferentes centros e países (estudos multicêntricos).

O principal objetivo é de avaliar o risco-benefício (eficácia e segurança) a curto e longo prazo. O segundo objetivo é de estabelecer o valor terapêutico absoluto e relativo e de registrar tipo e perfil das reações adversas mais frequentes. Os estudos clínicos controlados e randomizados são realizados em condição de mascaramento (*blinding*) e constituem a base da medicina baseada em evidências. Geralmente, o grupo controle recebe um tratamento padrão (um medicamento de referência usado como comparador).



• Toxicologia reprodutiva 2 •

“Você completou o estudo não clínico de toxicologia reprodutiva. Os resultados indicam que seu medicamento não teve efeito sobre a fertilidade masculina nem sobre o bom desenvolvimento pré- e pós-natal.”

Valor: 6\$

Código QR: Os testes de avaliação do efeito do medicamento sobre a fertilidade masculina assim como sobre o desenvolvimento pré- e pós-parto dos filhotes e a função materna constituem os últimos dados de toxicologia reprodutiva, podendo ser iniciados durante a fase clínica 1 e terminados durante as fases clínicas 2 e 3.



• Toxicidade crônica •

“Parabéns, os resultados dos testes não clínicos de toxicidade crônica foram satisfatórios, não evidenciando problema durante o uso crônico do seu medicamento.”

Valor: 6\$

Código QR: Os estudos toxicológicos exigidos para registro são realizados em duas espécies (sendo uma, não roedor). Se a previsão de uso clínico for maior do que 3 meses, estudos de toxicologia crônica de 6 ou 9 meses são iniciados durante os ensaios clínicos de fase 1 e terminados durante os ensaios de fase 2 para ter os resultados durante os ensaios de fase 3 (tabela abaixo).

Duração do tratamento	Duração mínima recomendada para estudos toxicológicos de doses repetidas para apoiar o registro	
	Roedores	Não roedores
Até 2 semanas	4 semanas	4 semanas
Entre 2 e 4 semanas	3 meses	3 meses
Entre 1 e 3 meses	6 meses	6 meses
>3 meses	6 meses	9 meses



• Carcinogenicidade •

“Com este resultado indicando não haver problema de carcinogenicidade, você pode finalizar a documentação necessária para solicitar um NDA junto à FDA.”

Valor: 4\$

Código QR: Os estudos não clínicos de carcinogenicidade são normalmente realizados durante as fases 2 e 3 do desenvolvimento clínico, utilizando apenas uma espécie de roedor, geralmente ratos, e podem durar até 2 anos. Estes estudos são obrigatórios para medicamentos a serem usados de forma crônica (> 6 meses).



New Drug Application (NDA)

Parabéns, você conseguiu aprontar toda a documentação para entregar seu pedido de NDA à FDA. Você conseguiu finalizar o dossiê com toda a documentação necessária para justificar seu pedido de registro de medicamento novo (NDA).

Código QR: Para merecer pegar esta carta, você deve ser capaz de resumir as principais etapas e tarefas que tivemos que realizar antes de fazer um pedido NDA. Caso os outros jogadores e o monitor julgarem que sua resposta é insuficiente, a carta será colocada no mapa do processo, mas não entrará na sua conta.

Textos das cartas de Bônus/Revés

Os textos destas 58 cartas são apresentados classificados por etapas e tipo de evento (Bônus ou Revés). As palavras em **negrito** correspondem a termos técnicos explicados no glossário.

1. Identificação de substâncias ativas (*hits*)



Eficácia - Validação do alvo

“Você recebe a notícia de que a validação do seu alvo foi confirmada em *camundongos knockdown*”

Efeito: Jogue de novo.

Planejamento

“Antes de iniciar o projeto de descoberta de fármacos, você está executando uma **análise FOFA** para verificar a posição estratégica do seu projeto no cenário global”

Efeito: Ganhe 2 \$ se você for capaz de elaborar uma análise confiável (os outros jogadores e o monitor vão julgar se você sabia o que é uma análise FOFA, ANTES de acessar o Código QR).

Eficácia - Estrutura do receptor

“A estrutura do receptor alvo é determinada por cristalografia de raios-X. Isso permite uma abordagem mais focada para a seleção das suas substâncias.”

Efeito: Ganhe 2\$.



Segurança - Seletividade

“Você recebe os resultados de um painel de segurança realizado no CEREP-EUROFINS (SafetyScreen44). O **Ki** da sua substância mais ativa para o seu alvo é 0,1 μM . O **Ki** para os não alvos está acima de 10 μM , exceto três, para os quais o **Ki** é 0,3; 1; e 2 μM .”

Efeito: Perde 1\$.

Farmacocinética - Propriedades físicoquímicas

“Durante o processo de seleção de **hits**, você recebe os resultados de um painel de propriedades físicoquímicas realizado *in silico* e suas substâncias mais ativas não cumprem duas da **regra dos cinco de Lipinski**.”

Efeito: Perde 1\$, se não conseguir relativizar esses dados (os outros jogadores e o monitor vão julgar se sua resposta, ANTES de acessar os links, é convincente).

Eficácia - Ancoramento molecular

“Durante a triagem *in silico* da sua quimioteca usando a técnica de **ancoramento molecular** (*docking*) para um modelo de receptor construído por homologia com um subtipo do receptor alvo, é publicada a primeira descrição do seu receptor cristalizado com um antagonista, em alta resolução (1,5 Å).”

Efeito: Perde um turno porque você precisa validar um novo modelo de *docking*.

Eficácia - Afinidade

“Suas substâncias não se ligam ao receptor alvo e/ou não mostram atividade.”

Efeito: Perde um turno e 5\$.

2. De hits para protótipos (leads)



Segurança - Mutagenicidade

“O teste de AMES está completo e os resultados são negativos.”

Efeito: Ganhe 2\$.



Segurança - Mutagenicidade

“O resultado do teste de mutagenicidade (**teste de AMES**) fracamente positivo é motivo de preocupação. Você tem que avaliar cuidadosamente as evidências experimentais”

Efeito: Perde 1\$.

Segurança - Cardiotoxicidade

“O teste **hERG** mostra um alto potencial de arritmia cardíaca.”

Efeito: Perde 5\$.

Segurança - Metabólitos

“Seus **hits** demonstram atividade em um ensaio de captura de glutatona, indicando o potencial de formar metabólitos reativos.”

Efeito: Perde 2\$.

Problema técnico

“Parte de suas substâncias ativas adere ao vidro. Os resultados coletados até agora podem ter sido comprometidos.”

Efeito: Perde um turno para repetir os experimentos.

Eficácia - Modelo celular

“Os dados obtidos em modelo celular relevante para a doença alvo não reproduziram os resultados positivos obtidos nos primeiros ensaios (*screening* baseado em alvo molecular, *in vitro*).”

Efeito: Devolva uma carta tarefa que você tinha adquirido.

3. Otimização de protótipos (*leads*)



Farmacocinética - Interação medicamentosa

“Os ensaios de farmacocinética *in vitro* mostram que há um baixo potencial para interações medicamentosas”

Efeito: Ganhe 2\$.

Desenvolvimento farmacêutico - Síntese

“Os químicos medicinais forneceram mais substâncias em um prazo mais curto do que o planejado, permitindo o teste de novos derivados do protótipo.”

Efeito: Jogue de novo.

Farmacocinética - Interação medicamentosa

“Seus protótipos não são inibidores ou substratos de Pgp.”

Efeito: Ganhe 2\$.

Estratégia

“Você licenciou um protótipo de outra empresa, que está dois anos à sua frente em termos de desenvolvimento”

Efeito: Jogue de novo e ganhe 2\$.



Bônus ou Revés



Farmacocinética - Metabolização

“O estudo de farmacocinética *in vitro* revela que o seu **protótipo** (*lead*) é metabolizado pelo CYP2C19 e CYP2D6 humano (meia-vida *in vitro* inferior a 20 min)”

Efeito: Perde 1\$ se você não souber contextualizar ou ganhe 1\$ dependendo das suas explicações ANTES de acessar os links (os outros jogadores e o monitor vão julgar sua resposta).



Revés



Farmacocinética - Interação medicamentosa

“Os ensaios *in vitro* demonstram que o seu protótipo é um potente inibidor das enzimas do citocromo P450 CYP3A4 e CYP2C19.”

Efeito: Perde 2\$.

Segurança - Mutagenicidade

“O teste de micronúcleo (MNT) em camundongo mostra inequivocamente que sua substância é mutagênica. Você tem que selecionar outras famílias de protótipos.”

Efeito: Perde um turno e 10\$.

Segurança - Toxicidade

“Foi demonstrada uma elevada toxicidade em rato após a administração pela via de administração pretendida.”

Efeito: Perde 10\$.

Farmacocinética - Distribuição

“Você descobriu que seu protótipo possui 99% de ligação às proteínas plasmáticas”

Efeito: Perde 2\$.

Segurança - Pureza

“Uma nova impureza é identificada na substância ativa e ela pode ser **mutagênica**. Você precisa investigar e realizar estudos extras.”

Efeito: Perde um turno.

Farmacocinética-Biodisponibilidade

“Você realiza um estudo farmacocinético precoce em ratos. Sua formulação não é **biodisponível**. ”

Efeito: Perde 5\$.

4. Eleição do candidato a fármaco



Estratégia - Farmacogenética

“A pesquisa farmacogenética sugere uma nova abordagem para o estudo de sua doença de interesse, facilitando a identificação de **biomarcadores** para as fases clínicas.”

Efeito: Ganhe 5\$.

Farmacocinética - Biodisponibilidade

“Seu protótipo é 80% **biodisponível**, é excretado inalterado na urina de ratos e cães e tem uma meia-vida preditiva de dosagem uma vez ao dia.”

Efeito: Jogue de novo

Interação medicamentosa

“Você concluiu o **estudo toxicocinético** inicial. Reconhecendo que há um potencial para interações medicamentosas, você prepara proativamente um programa abrangente de estudos para abordar esta questão no início do desenvolvimento.”

Efeito: Ganhe 2\$.

Segurança - Toxicocinética

“Os resultados do **estudo toxicocinético** com roedores e não roedores projetam uma boa margem de segurança para a exposição humana.”

Efeito: Ganhe 3\$.

Legislação - Oportunidade

“A **ICH** emite uma nova diretriz sobre um dos principais atributos do seu produto. Ao incorporar informações desta orientação em seu programa de desenvolvimento, você estará pronto para resolver esta questão no seu pedido **IND**.”

Efeito: Ganhe 2\$.



Farmacocinética - Distribuição

“Experiências de autorradiografia de corpo inteiro do rato indicam excelente exposição do tecido cerebral ao material relacionado às suas substâncias.”

Efeito: Decida se isso é bom (e ganha: 5\$) ou ruim (e aí perde: 5\$) para o seu protótipo, dependendo do seu projeto (os outros jogadores e o monitor vão julgar se sua resposta é convincente).



Desenvolvimento farmacêutico - Síntese

“Seu protótipo é amorfo e você precisa encontrar uma boa forma cristalina antes de realizar a formulação para estudos em humanos.”

Efeito: Perde 2\$.

Desenvolvimento farmacêutico - Isomerismo

“Seu material de partida é um racemato, mas para economizar tempo você não investigou a pureza enantiomérica dele antes de iniciar o ensaio de segurança animal. Os resultados dos primeiros estudos com ratos são drasticamente diferentes dos estudos posteriores em cães. Após meses de investigação, você conclui que houve uma lenta interconversão do isômero ativo para uma forma isomérica tóxica.”

Efeito: Perde um turno.

Planejamento - Patente

“Seu protótipo selecionado para ser validado como candidato a fármaco já está coberto pela patente de outra empresa.”

Efeito: Perde um turno e 10\$.

Fiscalização - BPL

“Uma carta de aviso da **FDA** é enviada para uma das suas principais empresas contratadas para estudo dentro das regras de **BPL**. Reavalie seu pacote de dados de segurança animal para determinar se você precisa repetir algum estudo.”

Efeito: Perde 2\$.

Problema técnico

“Relatórios de estudos terceirizados são recebidos sem dados individuais dos animais.”

Efeito: Perde um turno.

Desenvolvimento farmacêutico - Síntese

“Atrasos na fabricação do seu protótipo significam que você perdeu uma boa oportunidade de realizar um estudo pré-clínico em uma empresa terceirizada.”

Efeito: Perde 2\$.

5. Ensaio clínico de fase 1



Planejamento - Oportunidade

“Sua doença de interesse é reconhecida como uma área de alta necessidade médica não atendida (*unmet medical need*). Isso aumenta a probabilidade de as agências reguladoras concordarem com um plano de desenvolvimento criativo.”

Efeito: Ganhe 5\$.

Planejamento – Biomarcador

“Um novo teste de diagnóstico para um **biomarcador** de interesse é aprovado e lançado. Você pode incorporar esse teste aos estudos clínicos planejados, em vez de desenvolver seu próprio ensaio.”

Efeito: Ganhe 2\$.



Segurança - Alerta

“Um paciente do seu estudo de segurança em andamento (fase 1) morre inesperadamente do que parece ser um evento relacionado ao medicamento. Você alerta todas as agências reguladoras e realiza uma nova meta-análise de seus dados para determinar se isso representa um evento de segurança.”

Efeito: Perde um turno.

Fiscalização - BPL

“A inspeção de pré-aprovação do seu local de fabricação pela **FDA** corre mal e várias violações de **BPL** são observadas.”

Efeito: Perde 5\$.

6. Ensaio clínico de fase 2



Segurança - Oportunidade

“Um de seus concorrentes para o mesmo alvo anunciou que interrompeu o ensaio clínico na fase 1 devido à toxicidade hepática inesperada.”

Efeito: Ganhe 5\$.



Fiscalização - Alerta

“Uma carta de aviso da **FDA** é enviada para uma de suas principais **CRO** de estudo em condições de **BPL**. Reavalie seu pacote de dados de segurança animal para determinar se você precisa repetir algum estudo.”

Efeito: Perde um turno.

Planejamento - Concorrência

“Uma nova técnica cirúrgica ambulatorial foi desenvolvida e reduz drasticamente a necessidade de sua terapia medicamentosa. Suas previsões de mercado foram reduzidas em 70%.”

Efeito: Perde 10\$.

Eficácia - Falha

“Seu estudo de fase 2 indica que seu candidato a fármaco está quase sem eficácia, quando comparado ao medicamento clássico usado como comparador. Volte para reiniciar os estudos clínicos com seu segundo candidato a fármaco.”

Efeito: Perde um turno e 5\$.

7. Ensaio clínico de fase 3



Registro - Rotulagem

“A FDA chama você para uma reunião presencial para concordar com a rotulagem final.”

Efeito: Ganhe 1\$.

Registro - Prioridade

“A FDA concorda com sua proposta de que este produto fornece um benefício terapêutico importante em uma necessidade médica não atendida (*unmet medical need*). Você obtém o status de revisão prioritária.”

Efeito: Jogue de novo.

Registro - FDA

“ Haverá uma reunião do Comitê Consultivo da FDA para discutir se este produto deve ser aprovado. Você trabalha até dois meses para se preparar. A reunião vai bem.”

Efeito: Ganhe 5\$.



Segurança - Alerta

“Após 6 meses de estudo multicêntrico de fase 3, os relatórios do Brasil indicam uma frequência e intensidade mais altas de efeitos adversos, compatíveis com o que é esperado para um problema de superdosagem.”

Efeito: Perde 2\$.

Eficácia - Desafio

“Seu produto apenas demonstrou uma eficácia marginal em comparação com outras terapias disponíveis quando usado sozinho, mas quando administrado em combinação com outro medicamento não aprovado, a eficácia foi melhorada em 50%. Determine como e quando você buscará a aprovação para a combinação.”

Efeito: Perde 5\$.

Desenvolvimento farmacêutico - Insumos

“Fusões e aquisições afetam sua cadeia de suprimentos para excipientes e você precisará registrar um fornecedor alternativo imediatamente após o lançamento do produto.”

Efeito: Perde 2\$.

Segurança - Alerta

“Os fármacos comercializados da classe química a qual pertence o candidato a fármaco que você submeteu para aprovação, são retirados de repente do mercado com base em um aumento da incidência de eventos com risco de vida após 18 meses de uso contínuo. Você deve realizar estudos adicionais antes que seu produto possa ser aprovado.”

Efeito: Perde um turno.

Eficácia - Concorrência

“Um produto concorrente é aprovado com indicação semelhante, mas para uma faixa etária mais ampla do que a incluída em seus estudos clínicos.”

Efeito: Perde 5\$.

Planejamento - Falha

“O revisor médico deseja receber cópias eletrônicas de todos os Formulários de Relato de Caso para pacientes que se retiraram de três estudos clínicos concluídos há cinco anos. Eles estão disponíveis apenas em papel.”

Efeito: Perde 2\$.

Segurança - Planejamento

“Você concorda em conduzir um estudo de segurança pós-aprovação em larga escala em pacientes para investigar uma possível alerta de segurança dos ensaios de fase 3. Você deve ajustar seu plano clínico de fase 3B para garantir que o orçamento esteja disponível.”

Efeito: Perde 5\$.

Eficácia - Concorrência

“O produto de um concorrente é aprovado com um regime de dosagem e eficácia mais favoráveis do que você possui na documentação que você submeteu à **FDA**. Você tem que planejar estudos adicionais a serem realizados após o registro para poder competir.”

Efeito: Perde 5\$.

Eficácia - Farmacogenética

“As evidências ficam disponíveis a partir de estudos concluídos desde a submissão regulamentar e salientam que o medicamento é menos eficaz em alguns pacientes do que em outros e que a diferença pode ter um componente genético. Você vai precisar planejar uma futura investigação após o registro.”

Efeito: Perde 2\$.

Eficácia - Problema

“A **FDA** não pode reproduzir seus resultados principais de desfecho de eficácia para o seu principal ensaio de fase 3 usando os conjuntos de dados fornecidos no seu **NDA**. Um erro de programação é descoberto, as tabelas são produzidas novamente e o desfecho de eficácia primário para o seu medicamento não é melhor que o placebo.”

Efeito: Você abandona o jogo já que teria que recomeçar desde a etapa 5 (ensaio clínico de fase 1) com outro candidato a fármaco.

Registro – Bula

“A **FDA** reescreveu a seção de eficácia clínica em seu rascunho da bula. Isso afetará seus planos de lançamento de material promocional.”

Efeito: Perde 2\$.

Textos das Cartas de poder

Apresentamos a seguir os textos das 6 cartas de poder, classificadas por ordem alfabética.



Advocacia-patentes

“Você possui na sua equipe um advogado muito experiente em assuntos de patentes e conhecedor dos ritos da FDA.”

Poder: Esta carta permite que você atrase um concorrente na hora dele submeter um pedido à FDA (IND ou NDA), o fazendo perder uma rodada.



Cientista excepcional

“Você possui na sua equipe um cientista muito famoso na área do projeto, lhe ajudando a resolver problemas espinhosos.”

Poder: Esta carta permite que você troque uma carta de Revés por uma de Bônus.



Espionagem industrial

“Você possui na sua equipe um especialista em proteção de rede, o tornando imune à espionagem industrial (*hacker*).”

Poder: Esta carta o torna imune a um revés.



Investidor parceiro

“Você possui um investidor externo parceiro de longa data e disposto a aportar dinheiro a qualquer momento.”

Poder: Esta carta permite que você pegue uma carta tarefa com 50% de desconto.



Marketing

“Você possui na sua equipe um departamento de marketing muito competente e com grande acesso às mídias.”

Poder: Esta carta permite que você dobre o valor que porventura receberá de uma carta de bônus.



Rede de contatos

“Você possui uma rede de empresas parceiras permitindo rápida terceirização de tarefas.”

Poder: Esta carta permite que você jogue duas vezes na mesma rodada, por uma vez.

Glossário

Neste glossário, listamos todas as definições de termos que se encontram nas cartas de tarefas e/ou cartas de bônus/revés e que podem ser acessadas através de links nos textos dos Códigos QR. Os 36 termos são listados por ordem alfabética.

ADME

O termo ADME é um acrônimo das palavras Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção, propriedades que determinam o perfil farmacocinético de um fármaco.

Análise FOFA

A análise FOFA (acrônimo das palavras Forças, Oportunidades, Fraquezas e Ameaças; SWOT, em inglês) é uma ferramenta de análise bastante popular no âmbito empresarial que pode ser empregada na avaliação de qualquer projeto. Forças e oportunidades são aspectos positivos em relação aos concorrentes de origem interna ou externa do projeto, respectivamente, enquanto que fraquezas e ameaças são aspectos negativos de origem interna ou externa do projeto, respectivamente (vide Figura).

	Fatores Positivos	Fatores Negativos
Fatores Internos	Forças (Strengths)	Fraquezas (Weakness)
Fatores Externos	Oportunidades (Opportunities)	Ameaças (Threats)

Ancoramento molecular

O ancoramento molecular (*docking*) é um método de modelagem molecular muito usado no planejamento racional de fármacos baseado na estrutura do receptor. Devido à sua capacidade de prever a conformação de ligação de pequenas moléculas no receptor (macromolécula), é possível estimar a afinidade relativa de ligação entre estas duas moléculas usando, por exemplo, funções de pontuação (*score*).

Biodisponível - Biodisponibilidade

Uma substância é dita biodisponível quando possui boa biodisponibilidade, ou seja, quando boa parte é absorvida e disponível na circulação sistêmica. Na realidade, de forma moderna e regulatória, a biodisponibilidade é um conceito mais complexo que define não somente a extensão como também a cinética com a qual um fármaco chega à circulação sanguínea sistêmica.

https://www.sbfte.org.br/wp-content/uploads/2019/09/4_BIODISPONIBILIDADE.pdf.

Biomarcadores

Um biomarcador é um indicador de algum estado ou condição biológica, que pode ser mensurável objetivamente. Os biomarcadores são frequentemente medidos e avaliados para examinar processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica. O fato de ter um biomarcador validado pela sua relevância clínica facilita e frequentemente acelera a avaliação quantitativa de desfechos primários e secundários dos ensaios clínicos. Como exemplo, podemos citar uma medida da glicemia para avaliar a eficácia de um fármaco hipoglicemiante usado para tratar a diabetes do tipo 2.

https://www.sbfte.org.br/wp-content/uploads/2020/11/20_Biomarcador.pdf

BPL

As Boas Práticas de Laboratório (de onde vem o acrônimo BPL) constituem um sistema de qualidade implantado no laboratório e relacionado tanto a processos e condições organizacionais com o intuito de planejar, organizar, monitorar e registrar a rotina dos procedimentos ali realizados. Trabalhar em condição de BPL significa atender a um criterioso padrão de qualidade e de reprodutibilidade, de acordo com Procedimentos Operacionais Padrão (os famosos POPs), validados e auditados por uma agência reguladora.

Camundongos *knockdown*

É um modelo animal cuja expressão de um gene específico é reduzida (redução de até 70%), contrariamente ao camundongo *knockout*, onde o gene é completamente silenciado. O objetivo é de induzir alterações patológicas, como câncer, para servir como modelo animal de doença no qual substâncias podem ser testadas. A técnica de RNA de interferência (siRNA) é a mais tradicional para obter um animal *knockdown*.

CE₅₀

A concentração efetiva média (CE₅₀) é a concentração de uma substância que causa 50% da resposta máxima. Quando a resposta é uma diminuição e não aumento de uma função, certos autores usam alternativamente o parâmetro CI₅₀.

Células CACO-2

Linhagem de células heterogêneas de adenocarcinoma epitelial humano colorretal. Quando cultivadas em condições específicas, as células tornam-se diferenciadas e polarizadas, de modo que seu fenótipo, morfológicamente e funcionalmente, se assemelhe aos enterócitos que revestem o intestino delgado. Quando cultivadas em monocamada confluyente em um filtro especial (por exemplo, Transwell), as células se diferenciam para formar uma monocamada de células epiteliais polarizadas que fornece uma barreira física e bioquímica à passagem de íons e pequenas moléculas. Este modelo é amplamente utilizado em toda a indústria farmacêutica para prever a absorção de fármacos administrados por via oral, pois foi demonstrado haver boa correlação entre a permeabilidade aparente *in vitro* (P-app) nas monocamadas de CACO-2 e a fração absorvida *in vivo* (fa).

Células MDCK

As células MDCK (do acrônimo inglês para *Madin-Darby Canine Kidney*) são de uma linhagem celular de rim de cão da raça Madin-Darby. Estas células são cada vez mais utilizadas pela indústria farmacêutica em vez das células CACO-2 por crescer mais rapidamente em cultura e serem mais propícias para transfecção, com glicoproteína P, por exemplo,

permitindo avaliar se o fármaco é transportado por esta bomba de efluxo. Desta forma, estas células MDCK normais e transfectadas permitem fazer uma avaliação mais completa da permeabilidade celular avaliando o papel da difusão passiva e dos mecanismos de efluxo.

CI₅₀

A concentração inibitória média (CI₅₀) é a concentração de um inibidor enzimático, ou de um antagonista de receptor, ou de um ligante (ensaio de *binding* de competição) que reduz a atividade enzimática, resposta do agonista ou ligação do radioligante, respectivamente, em 50%.

Nota-se que os valores do parâmetro CI₅₀ são influenciados pelas condições experimentais (como a concentração do substrato, do agonista ou do radioligante), havendo necessidade de correção para obter o valor da constante de inibição (**Ki**).

CRO

Uma CRO (acrônimo do inglês Contract Research Organization) é uma empresa que fornece suporte na forma de serviços de pesquisa terceirizados por contrato. No caso de descoberta e desenvolvimento de fármacos e medicamentos, as CRO podem fornecer serviços como desenvolvimento biofarmacêutico, desenvolvimento de ensaios biológicos, comercialização, pesquisa pré-clínica, pesquisa clínica, gestão de ensaios clínicos e farmacovigilância.

CYP

As enzimas citocromo P450 (CYP) formam uma superfamília de mais de 50 enzimas responsáveis pela oxidação de grande número de fármacos, os tornando geralmente mais polares, hidrossolúveis e, portanto, excretados pelos rins.

As três CYPs mais importantes em termos de metabolização de fármacos são as CYP3A4, CYP2D6 e CYP2C19. A variabilidade genética (polimorfismo) nessas enzimas (sobretudo CYP2D6 e CYP2C19) pode gerar diferenças de respostas entre etnias ou mesmo indivíduos de uma mesma população, sendo objeto de estudo da Farmacogenética. As CYPs podem ser inibidas ou induzidas por xenobióticos (fármacos, fito-

terápicos ou mesmo alimentos), resultando em interações medicamentosas clinicamente significativas que podem causar reações adversas imprevistas ou falhas terapêuticas. Neste aspecto, a CYP3A4 é a mais crítica por ser a principal enzima metabolizadora de fármacos.

DRF

Este acrônimo (do inglês *Dose Range Finding studies*) corresponde aos estudos investigativos de toxicidade que estimam a dose máxima tolerada (MTD) através de escalonamento de doses, quando doses cada vez maiores são administradas. A administração pode ser diária durante curto período de tempo, tipicamente 14 dias. Estes estudos servirão para estabelecer as doses a serem usadas no estudo seguinte quando doses repetidas do fármaco serão administradas (toxicidade subcrônica, em condições de Boas Práticas de Laboratório (BPL)).

Ensaio de fase 1

Os estudos clínicos de fase 1 são conduzidos em um número pequeno (20-80) de voluntários, geralmente saudáveis. São estudos não controlados, nem cegos, realizados com várias doses e que duram em torno de 4 semanas.

O principal objetivo é de fazer uma avaliação preliminar da segurança do novo fármaco no ser humano. O segundo objetivo é de estabelecer o perfil farmacocinético deste novo medicamento no ser humano.

Ensaio de fase 2

O ensaio clínico de fase 2 é um estudo terapêutico piloto utilizando um pequeno grupo de pacientes (100-300), do tipo controlado e duplo-cego. Geralmente este estudo é dividido em duas etapas: a primeira (fase 2A) é uma prova de conceito, onde se comprova algum efeito terapêutico, enquanto que a segunda (fase 2B) serve para refinar a curva dose-efeito.

O principal objetivo é de demonstrar eficácia. O segundo objetivo é de avaliar a segurança de curto prazo, em pacientes com uma determinada enfermidade.

Ensaio de fase 3

O ensaio clínico de fase 3 é um estudo terapêutico ampliado, envolvendo grupos grandes e variados de pacientes (1000-5000) em diferentes centros e países (estudos multicêntricos).

O principal objetivo é de avaliar o risco-benefício (eficácia e segurança) a curto e longo prazo. O segundo objetivo é de estabelecer o valor terapêutico absoluto e relativo e de registrar tipo e perfil das reações adversas mais frequentes.

Estudo toxicocinético

É um estudo onde se avalia a farmacocinética de um protótipo durante os estudos pré-clínicos de toxicologia animal, com o objetivo de descrever a exposição sistêmica alcançada em animais e sua relação com o nível da dose e o curso temporal do estudo de toxicidade.

FDA

A FDA (acrônimo do inglês *Food and Drug Administration*) é a agência reguladora dos Estados Unidos da América, correspondendo a nossa ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

hERG

O hERG é um gene que codifica a proteína Kv11.1, subunidade alfa de um canal de íons potássio. Esse canal iônico (às vezes simplesmente denominado 'hERG') medeia a corrente IKr repolarizante no potencial de ação cardíaco e sua inibição é responsável por arritmias cardíacas (*torsades de pointes*).

Hit (substância ativa)

Uma substância ativa (*hit*) produz atividade reproduzível acima de um limite pré-definido (por exemplo, algum limiar em termos de valor de CI_{50}) em algum ensaio biológico (como ensaio de *binding* ou

de inibição enzimática) e cuja identidade estrutural foi estabelecida. Este tipo de substância provém geralmente de **triagem de alto rendimento** ou outros ensaios primários relativamente extensos (como ensaios de alto conteúdo em cultura de célula). As substâncias ativas inicialmente identificadas em um processo de triagem são raramente fármacos comercializáveis, pois possuem geralmente afinidade somente moderada pelo alvo, sem a desejada seletividade e sem as propriedades farmacocinéticas apropriadas.

https://www.sbft.org.br/wp-content/uploads/2019/12/13.-Hit_Lead.pdf

ICH

ICH é o acrônimo do inglês *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*. Este Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano é único em reunir as autoridades reguladoras e a indústria farmacêutica para discutir aspectos científicos e técnicos dos produtos farmacêuticos e desenvolver diretrizes. As diretrizes da ICH são aplicadas por um número crescente de autoridades reguladoras.

IND

O IND (acrônimo do inglês *Investigational New Drug application*) é o pedido feito junto à FDA solicitando autorização para iniciar os estudos clínicos e deve conter informações sobre três aspectos:

- Estudos de farmacologia e toxicologia animal;
- Informações sobre a fabricação (composição e fabricação do medicamento);
- Protocolos clínicos e informações sobre os investigadores clínicos.

Ki

O Ki é a constante de equilíbrio de dissociação do fármaco para o alvo.

No caso de receptores, o Ki é medido em experimento de *binding*, sendo, portanto o inverso da afinidade (quanto menor o valor de Ki, maior é a afinidade). Este valor é obtido em experimento de competição, onde a substância teste compete com uma substância de referência, marcada radioativamente, para a ocupação do receptor de interesse.

No caso de enzimas, o Ki é medido em ensaios de cinética enzimática quando se avalia a relação entre concentração do inibidor e inibição da atividade enzimática.

Nos dois casos, o valor do parâmetro obtido experimentalmente (CI_{50}) é corrigido pela concentração de radioligante ou de substrato usado no teste para obter a constante Ki.

https://www.sbfte.org.br/wp-content/uploads/2019/01/LIVRO_INTEIRO_SBFTE_3.pdf

MLA

O ensaio de linfoma de camundongo (MLA, acrônimo do inglês *Mouse Lymphoma Assay*) faz parte de uma bateria de testes projetados para detectar o potencial efeito mutagênico de uma substância. Células heterozigotas em timidina quinase ($TK^{+/-}$) são expostas a uma substância química (TFT) que causa a inibição do metabolismo celular e interrompe a divisão celular. As células que se tornam deficientes em $TK^{-/-}$ após mutação induzida por uma substância teste são resistentes aos efeitos citotóxicos do TFT e proliferam para formar colônias, mesmo na presença de TFT.

MTD

A dose máxima tolerada (MTD, acrônimo do inglês *Maximal Tolerated Dose*) é definida como a maior dose que produz um nível de toxicidade “aceitável” ou a dose mais alta que a maioria dos animais (ou pacientes) pode tolerar, geralmente produzindo toxicidade de grau 3 ou maior em menos de 33% dos animais (ou pacientes).

Diversos parâmetros são usados para esta avaliação, como sinais clínicos, alterações do peso corporal, do consumo de alimentos, morbidade e mortalidade. Além disso, análises hematológicas e bioquímicas, e até uma análise histopatológica dos órgãos-alvo são geralmente feitas para determinar melhor a toxicidade entre as doses testadas.

https://www.sbfte.org.br/wp-content/uploads/2021/07/23.-MTD_NOAEL.pdf

MTT

O ensaio MTT é um ensaio colorimétrico quantitativo e sensível para avaliar a atividade metabólica celular; ele mede a redução do MTT, um corante tetrazólio, em formazan insolúvel de cor purpúrea, pelas mitocôndrias de células viáveis. Desta forma, o ensaio MTT é muito usado para avaliar a proliferação celular, mesmo que de forma indireta.

Mutagênica (Substância)

Uma substância mutagênica causa mutação nas células expostas, ou seja, provoca um dano na molécula de DNA que não é reparado no momento da replicação celular, e é passado para as gerações seguintes.

NDA

O NDA (acrônimo do inglês *New Drug Application*) é o pedido feito junto à FDA solicitando o registro de um novo medicamento.

A documentação exigida deve incluir tudo o que aconteceu durante o processo de descoberta e desenvolvimento, quais são os ingredientes do medicamento, os resultados dos estudos em animais, os testes clínicos, como o fármaco se comporta no organismo e como o medicamento é fabricado, processado e embalado, inclusive detalhes da bula.

NOAEL

Este acrônimo (do inglês *No-Observed Adverse Effect Level*) corresponde à maior dose onde não se observa efeito adverso.

https://www.sbftc.org.br/wp-content/uploads/2021/07/23.-MTD_NOAEL.pdf

Pgp

A Pgp é uma glicoproteína (transportador do tipo ABC) que transporta uma ampla variedade de substratos através de membranas extra e intracelulares. É uma bomba de efluxo (dependente de ATP) presente em muitas células, como células epiteliais no intestino e células endoteliais da barreira hematoencefálica. Desta forma, a Pgp limita a absorção e distribuição cerebral de fármacos que são substratos desta bomba, tendo um papel importante na farmacocinética destes fármacos e na susceptibilidade a interação medicamentosa.

Protótipo (lead compound)

Normalmente, um protótipo é uma substância ativa que demonstra atividade e seletividade apropriadas, relação estrutura-atividade controlável (permitindo sua futura otimização) e tem sua atividade confirmada em um ensaio celular relevante. Desta forma, seria mais apropriado falar em “Identificação de uma substância ativa” e “Descoberta de um protótipo”, pois a passagem de um para outro (*hit-to-lead development*) é um processo racional com participação ativa de químicos e farmacologistas no sentido de melhorar suas atividades, e.g. após estabelecimento de relação Estrutura-Atividade para nortear as modificações estruturais a serem realizadas.

https://www.sbftc.org.br/wp-content/uploads/2019/12/13.-Hit_Lead.pdf

Regra dos cinco de Lipinski

A regra dos cinco de Lipinski é uma regra prática para avaliar se uma substância química com certa atividade farmacológica tem propriedades físicoquímicas que pudessem prever uma boa atividade por via oral em humanos. A regra foi formulada por Christopher A. Lipinski em 1997, com base na observação de que a maioria dos fármacos administrados por via oral são moléculas relativamente pequenas e moderadamente lipofílicas. Para ser ativa por via oral, uma substância não deveria violar mais do que um dos seguintes critérios:

- Não mais do que 5 doadores de ligação de hidrogênio (número total de ligações nitrogênio-hidrogênio e oxigênio-hidrogênio);
- Não mais do que 10 aceptores de ligação de hidrogênio (todos os átomos de nitrogênio ou oxigênio);
- Massa molecular < 500 daltons;
- Coeficiente de partição octanol-água ($\log P$) ≤ 5

Veber propôs outra regra ao verificar que a área da superfície polar (PSA, acrônimo do inglês *Polar Surface Area*) e o número de ligações rotativas tem melhor poder discriminativo para um grande conjunto de substâncias. Segundo este autor, substâncias que possuem, no máximo, 10 ligações rotativas e uma superfície polar não superior a 140 Å teriam boa **biodisponibilidade** oral.

Teste de AMES

Muito econômico, é um dos testes *in vitro* de curta duração mais utilizados para detectar mutagenicidade. Ou seja, se uma substância pode causar mutações no DNA, pode, portanto, ser cancerígena, já que o câncer está frequentemente associado à mutação. No entanto, sabemos que pode haver falsos positivos e falsos negativos. Na prática, coloca-se a substância em placas de Petri junto com várias cepas de *Salmonella typhimurium*, cujo código genético foi modificado para dependerem de histidina para sobrevivência, e de preparação de fígado humano ou de rato para incorporar aspectos do metabolismo de mamíferos. Se a substância teste for capaz de alterar o DNA, a bactéria se multiplica sem a dependência de histidina e a multiplicação das colônias (mutantes) é observada num período de 48 a 72 horas.

Teste do micronúcleo (MNT)

MNT é o acrônimo do inglês *Micronucleus test*. Este teste avalia a formação de micronúcleos em amostras de eritrócitos da medula óssea ou em amostras de sangue periférico de roedores, permitindo identificar possíveis danos citogenéticos, resultando na formação de micronúcleos e alterações cromossômicas.

Triagem de alto rendimento (HTS)

A triagem de alto rendimento ou alta vazão (HTS, acrônimo do inglês *High Throughput Screening*) é um procedimento que faz uso de robótica, software de processamento de dados, equipamentos para manuseio de líquidos e detectores sensíveis, viabilizando a realização rápida de milhares ou milhões de testes. Esta tecnologia é fundamental no *screening* (triagem/seleção) de substâncias ativas dentro do processo de descoberto de fármacos. A técnica de *binding* (https://www.sbfte.org.br/wp-content/uploads/2019/01/LIVRO_INTEIRO_SBFTE_3.pdf) é muito usada para HTS em projetos de descoberta de fármacos guiados pelo alvo, porque se presta bem à robotização.

Curiosidades

Apresentamos a seguir algumas explicações quanto à diversas opções escolhidas para este jogo.

O jogo

Nome do jogo

O nome escolhido para este jogo (SCREENER) foi obtido ao aplicar uma estratégia geralmente usada para escolha de nome de estudo clínico, ou seja, a partir de acronismo de nome descrevendo o estudo em questão.

No nosso caso, **SCREENER** corresponde a um dos possíveis acronismos para “deSCobeRta E dEsvolvimeNto dE fáRmacos”.

Ademais, notem que o termo SCREENing farmacológico é muito usado no processo de descoberta de fármacos, mesmo em português, para designar a triagem primária de grande número de substâncias visando selecionar *hits*, ou seja, substâncias ativas com atividade reproduzível acima de um limite pré-definido (vide glossário).

Nome da moeda

Escolhemos ISBEF como nome de moeda para este jogo, influenciados pela sigla da SBFTE, a Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental, que chancela este jogo.

Cientistas homenageados nas cédulas

Para estampas das cédulas, decidimos homenagear quatro pesquisadores relevantes para o processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos.

Sérgio Henrique Ferreira (1934-2016)

Médico e Doutor em Farmacologia pela USP, Sérgio Ferreira foi um dos pupilos de Mauricio Rocha e Silva, considerado o “Pai da Farmacologia Brasileira”. Sérgio Ferreira isolou do veneno da serpente *Bothrops jararaca* um princípio ativo capaz de potencializar os efeitos farmacológicos da bradiginina. Esta descoberta permitiu o desenvolvimento do anti-hipertensivo captopril, primeiro inibidor da enzima de conversão da angiotensina, por pesquisadores da empresa farmacêutica norte-americana E.R. Squibb & Sons pharmaceuticals, fato que lhe proporcionou a outorga de prêmio pela American Health Association, em 1983. Durante seu pós-doutorado na Inglaterra, Sérgio Ferreira participou ativamente da equipe de pesquisadores liderada pelo prêmio Nobel John Vane que elucidou o mecanismo de ação da aspirina e da participação das prostaglandinas na resposta inflamatória. De 1971 a 1975, trabalhou como diretor de pesquisa da indústria farmacêutica Wellcome, na Inglaterra, onde adquiriu uma rica experiência em Farmacologia aplicada à descoberta de novos fármacos. De volta ao Brasil (USP-RP), descobriu um componente periférico na analgesia da morfina, o mecanismo de ação da dipirona e o papel do óxido nítrico na analgesia, sendo mundialmente reconhecido por estes trabalhos sobre os mediadores da dor inflamatória e o mecanismo de ação dos analgésicos periféricos. Por este perfil de pesquisador translacional, e sua ligação com a SBFTE, Sérgio H. Ferreira mereceu um lugar neste seleto grupo de pesquisadores homenageados neste jogo.

Fonte:

<http://www.revistahcsm.coc.fiocruz.br/morre-o-farmacologista-sergio-henrique-ferreira/>

<https://jornal.usp.br/universidade/morre-o-professor-emerito-sergio-henrique-ferreira/>

https://www.sbfte.org.br/wp-content/uploads/2019/01/LIVRO_INTEIRO_SBFTE_3.pdf

Gertrude Belle Elion (1918-1999)

Elion foi uma das poucas mulheres de sucesso no campo da Química em uma época em que tais ciências eram reservadas aos homens. Durante a década de 1950, Gertrude Elion, juntamente com George Hitchings, desenvolveu um método racional sistemático de produção de medicamentos baseado no conhecimento da bioquímica e das doenças, descartando a abordagem tradicional de tentativa e erro. É por esta contribuição fundamental que ambos receberam o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1988. Partindo do entendimento de que todas as células requerem ácido nucléico para se reproduzir, eles raciocinaram que bactérias e tumores de crescimento rápido requerem ainda mais nutrientes para sustentar o ritmo de crescimento, razão pela qual investigaram maneiras de interromper seu ciclo de vida. Um dos primeiros fármacos produzidos pela dupla foi a 6-mercaptopurina para tratamento de leucemia. Uma das maiores contribuições de Elion foi o desenvolvimento do antiviral aciclovir, aprovado em 1977. Numa época onde se achava impossível desenvolver medicamentos ativos contra vírus, esta prova de conceito abriu o caminho para o AZT, primeiro antiviral para tratar o HIV. Elion passou toda sua carreira no laboratório de pesquisa Burroughs Wellcome, agora GlaxoSmithKline, onde se tornou chefe do Departamento de Terapia Experimental. Este departamento era um mini-instituto, pois continha seções de química, enzimologia, farmacologia, imunologia e virologia, bem como um laboratório de cultura de tecidos.

Fonte:

<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1988/elion/facts/>

<https://www.nobelprize.org/womenwhochangedscience/stories/gertrude-elion>

Youyou Tu (1930-)

Farmacêutica chinesa, Youyou Tu fez toda a sua carreira na Academia Chinesa de Ciências Médicas da China. Na década de 1950, o governo chinês lançou diversos programas para promover as ideias de melhorar os serviços de saúde por meio de uma combinação da medicina ocidental e tradicional chinês. Segundo Youyou Tu, foi esta combinação única que permitiu uma maior exploração da medicina chinesa e sua aplicação por meio de abordagens científicas modernas. Em 1969, Tu foi indicada para chefiar um grupo de pesquisa cuja tarefa era procurar substâncias antimaláricas entre os medicamentos tradicionais chineses. Dentro das inúmeras revisões da literatura médica tradicional chinesa que fez, Tu achou um relato mencionando que a erva Qinghao (o nome chinês para as ervas da família Artemisia) era usada para aliviar as febres da malária. Após ter demonstrado que um extrato desta planta era ativo em modelo animal de malária, Tu experimentou ela mesma os extratos para agilizar a avaliação de segurança, o que permitiu rapidamente passar para um ensaio clínico de fase 2, muito bem sucedido. No início da década de 1970, Tu conseguiu isolar e purificar o princípio ativo, artemisinina, que depois sofreu pequena alteração química para fornecer a diidroartemisinina, ainda mais potente.

Tu recebeu o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 2015 pelas suas descobertas de medicamentos à base de artemisinina que salvaram vidas e melhoraram a saúde de milhões de pessoas.

Fonte:

<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2015/tu/facts/>

<https://www.nobelprize.org/womenwhochangedscience/stories/tu-youyou>

Paul Ehrlich (1854-1915)

Imunologista alemão, Paul Ehrlich é considerado o “Pai da Quimioterapia” pela sua descoberta da arsfenamina, primeira substância sintética capaz de curar uma doença infecciosa (sífilis). Foi graças à empresa químico-farmacêutica alemã, a Hoechst® (hoje, Sanofi-Aventis®), que a descoberta da arsfenamina (Salvarsan®, 1909) e do seu sal mais estável (neoarsfenamina - Neosalvarsan®) foi patenteada e comercializada. Esta descoberta foi o resultado do estudo sistemático de uma grande quantidade de substâncias orgânicas, do uso da química orgânica como ciência, do desenvolvimento de modelos experimentais em animais e de ensaios clínicos para as substâncias selecionadas, o que era inovador para a época. Este caso ilustra também outro aspecto que contribuiu para o sucesso das empresas farmacêuticas alemãs: a relação estreita com professores e estudantes das Universidades.

Ehrlich é também o idealizador do conceito da “bala mágica” (*magic bullet*), que considera haver necessidade de substâncias com um único alvo específico, para tratar uma determinada doença sem que haja efeitos adversos.

Ehrlich obteve o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1918, em reconhecimento do seu trabalho sobre imunidade, notadamente a transferência de soro sanguíneo com anticorpos para tratar e neutralizar a difteria. Paul Ehrlich especulou que as células possuem um tipo de receptor que se liga às substâncias nocivas e depois são eliminados da célula e atuam como anticorpos.

Fonte:

https://www.sbfte.org.br/wp-content/uploads/2019/01/LIVRO_INTEIRO_SBFTE_3.pdf

<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1908/ehrlich/facts/>

Valores das tarefas

A estimativa dos custos relativos para cumprir cada etapa foi baseada nos artigos de Strovel e cols. (2004) e Sertkaya e cols. (2016: estudos clínicos) perfazendo um ajuste dos custos clínicos para que correspondam a aproximadamente 55% do custo total (Paul e cols., 2010).

Nota-se que utilizamos uma escala não linear para atribuição de “valores arbitrários”, por causa de diferenças muito grandes entre etapas realizadas *in vitro* e ensaios clínicos, sendo o valor mais baixo estimado em US\$ 5.000,00 e o mais alto (mesmo corrigido por baixo) estimado em US\$ 2.000.000,00.

Referências

Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, Schacht AL. **How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry’s grand challenge.** *Nature Rev. Drug Discov.* 9: 203-214, 2010.

Sertkaya A, Wong HH, Jessup A, Beleche T. **Key cost drivers of pharmaceutical clinical trials in the United States.** *Clinical Trials* 13(2): 117-126, 2016.

Strovel J, Sittampalam S, Coussens NP, Hughes M, Inglese J, Kurtz A, Andalibi A, Patton L, Austin C, Baltezor M, Beckloff M, Weingarten M, Weir S. **Early Drug Discovery and Development Guidelines: For Academic Researchers, Collaborators, and Start-up Companies.** NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. Sittampalam GS, Grossman A, Brimacombe K, et al., editors. Assay Guidance Manual [Internet]. Bethesda (MD): Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences, 2004. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92015/?report=printable>

Histórias reais relacionadas às cartas de poder

Advocacia - patentes

É de suma importância para as empresas farmacêuticas que elas possam dispor de advogados experientes para os numerosos litígios que ocorrem em função dos direitos patentários, litígios que podem se estender durante anos, envolvendo valores muito importantes de dinheiro. Para ilustrar este ponto, reportamos um caso complicado, mas emblemático, que teve grande repercussão pelos valores e tamanho das empresas envolvidas. Em dezembro de 2016, um júri federal (EUA) decidiu que a empresa Gilead Sciences Inc. deveria pagar à Merck & Co Inc. 2,54 bilhões de dólares no maior caso de violação de patente de todos os tempos, envolvendo o sofosbuvir, princípio ativo de dois medicamentos da Gilead de grande sucesso para o tratamento da hepatite C: o Sovaldi® e o Harvoni®, que é uma combinação de sofosbuvir e ribavirina. A história começa quando a empresa Idenix Pharmaceuticals abriu um processo contra a Gilead alegando que uma das suas patentes guiou o desenvolvimento do sofosbuvir, o que configuraria uma violação de patente. Este processo foi aberto no final de 2013, uma semana antes de a Gilead obter a aprovação do Sovaldi® pela FDA. Seis meses depois, a Idenix foi adquirida pela Merck. Como parte da aquisição, a Merck também herdou o patrimônio contencioso da patente. Por outro lado, a Gilead entrou nesta briga por ter comprado, em 2011, a empresa Pharmasset Inc., que havia descoberto o sofosbuvir em 2007.

Em outubro 2019, um tribunal de apelações dos EUA rejeitou de forma definitiva o veredicto que havia dado ganho de causa para a Merck, terminando assim uma briga judicial de três anos.

Fonte:

<https://medcitynews.com/2016/12/gilead-merck-2-54b-patent-infringement-case/>
<https://www.reuters.com/article/us-merck-gilead-patent-idUSKBN1X92QJ>

Cientista excepcional

A qualidade técnica da equipe de pesquisadores envolvidos no processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos é certamente parte importante do patrimônio de uma empresa farmacêutica. Contar com um cientista “fora de série” no comando de um programa pode ser um fator determinante para o sucesso, como ilustraremos a seguir ao falar do “mago” Sir James W. Black, um ícone como farmacologista de sucesso na descoberta de novos fármacos.

Médico de formação, o farmacologista James Black atuou poucos anos como professor universitário, período no qual formulou uma teoria pela qual os efeitos da adrenalina poderiam ser anulados. Em 1958, ele ingressou na empresa Imperial Chemical Industries (ICI) onde inventou o propranolol, primeiro beta-bloqueador de sucesso clínico, que mais tarde se tornou o medicamento (Inderal®) mais vendido do mundo. O propranolol revolucionou o tratamento médico da angina de peito e é considerado uma das mais importantes contribuições para a clínica médica e farmacológica do século XX. Tão importante quanto o sucesso deste fármaco foi o pioneirismo de Black em inventar um método de pesquisa em que novas entidades moleculares eram racionalmente desenhadas e depois sintetizadas em vez do então tradicional método de sintetizar substâncias ao acaso e depois testá-las para descobrir eventuais usos médicos. Em 1964, Black trocou de empresa para poder continuar seus esforços visando novos fármacos para o tratamento da úlcera gástrica, o que ele pôde fazer durante nove anos na empresa Smith, Kline and French Laboratories. Como fruto deste trabalho, Black desenvolveu seu segundo fármaco inovador, a cimetidina, outro fármaco revolucionário por ser o primeiro de uma nova classe de fármacos, os antagonistas seletivos do receptor H₂ da histamina. A cimetidina foi lançada sob a marca Tagamet® em 1975 e logo superou o propranolol para se tornar o fármaco de prescrição mais vendida do mundo.

James Black recebeu o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina, em 1988.

Fonte:

Walker M.J.A. *The major impacts of James Black's drug discoveries on medicine and pharmacology. Trends Pharmacol. Sci.* 32(4):183-8, 2011.

[https://en.wikipedia.org/wiki/James_Black_\(pharmacologist\)](https://en.wikipedia.org/wiki/James_Black_(pharmacologist))

Espionagem industrial

A questão da espionagem se tornou uma preocupação crescente na indústria farmacêutica a tal ponto que os subscritores de seguros globais criaram um departamento farmacêutico inteiro dedicado a proteger seus clientes contra a espionagem corporativa. A espionagem industrial visa obter informações sobre propriedade intelectual e segredos corporativos e coloque em risco tanto pequenas empresas como gigantes da área farmacêutica.

Para ilustrar a realidade desta prática, vale lembrar o caso ocorrido com a empresa Bristol-Myers Squibb (BMS). Em 1997, Hsu Kai-Lo e Chester H. Ho foram presos pelo FBI e confessaram serem culpados de tentar roubar uma determinada tecnologia desenvolvida pela BMS para obter quantidades comerciais de taxol, princípio ativo do seu medicamento paclitaxel®, usado para tratamento do câncer ovariano. O taxol é encontrado originalmente em quantidades mínimas numa espécie ameaçada de conífera (*Taxus baccata*). A BMS tinha investido aproximadamente 15 milhões de dólares americanos para desenvolver um processo permitindo a obtenção de quantidades comerciais de taxol a partir de cultura de células vegetais. Hsu Kai-Lo, com cidadania americana, era diretor técnico da empresa Yuen Foong Paper Manufacturing Company de Taiwan, um conglomerado multinacional. Para avaliar o quanto este tipo de espionagem pode ser deletério para as empresas, foi estimado que as perdas potenciais neste caso pudessem ter sido de bilhões de dólares durante o período de dez anos que a BMS detinha a patente da tecnologia de cultura de células vegetais.

Fonte:

<https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/corporate-espionage-is-real-even-in-the-pharma-industry-0001>

https://www.wrc.noaa.gov/wrso/security_guide/industry.htm

Investidor parceiro

O financiamento por capital de risco (*venture capital*) é uma fonte importante de financiamento para a inovação farmacêutica, especialmente para pequenas empresas, de tal forma que seria uma vantagem se uma empresa já tiver uma rede estabelecida de investidores. Em 2013, o capital de risco financiou empresas privadas de desenvolvimento de medicamentos com cinco bilhões de dólares. Um relatório da Organização da Indústria de Biotecnologia deu pistas importantes quanto a este tipo de financiamento, como prioridade para projetos envolvendo novos fármacos, doenças raras e biofármacos.

No caso de *startups* (empresas emergentes, inovadoras, com modelo de negócios repetível e escalável), um financiamento-semente (*seed funding*), ou seja uma forma de financiamento em que o proprietário de um negócio recebe dinheiro em troca de uma parte do patrimônio de sua empresa, pode ser obtido através de *crowdfunding* ou mesmo de um investidor-anjo, além do tradicional capital de risco.

Fonte:

<https://www.dcatvci.org/11-value-chain-insights/39-pharma-venture-capital-funding-where-is-the-money-flowing>

Marketing

Muitas empresas farmacêuticas gastam mais em marketing do que em pesquisa e desenvolvimento, o que ilustra bem a importância deste setor que pode tanto alavancar as vendas como manchar a reputação da empresa e levar a multas volumosas, como mostrado nos dois exemplos abaixo:

Em 2012, a empresa Abbott Laboratories foi considerada culpada de promover ilegalmente o medicamento Depakote® (divalproato de sódio) para usos não autorizados pela FDA e teve de pagar 1,5 bilhão de dólares. Entre outras alegações, a FDA reportou que a Abbott continuou divulgando o medicamento como eficaz e seguro para idosos mesmo depois de ter sido forçada a parar com os testes em pacientes com demência, por causa de vários efeitos adversos relatados em pacientes mais velhos. Outra alegação da FDA é que a Abbott promoveu o uso do medicamento para tratar esquizofrenia apesar de dois estudos mostrarem que não havia benefícios nesse tipo de tratamento.

Em 2007, a empresa farmacêutica Purdue Pharma L.P. e três executivos da empresa, incluindo o presidente, aceitaram pagar multa de 600 milhões de dólares pela divulgação de informações enganosas sobre o analgésico Oxycontin® (oxicodona), usado para controlar dores severas. A companhia divulgava que a substância tinha menor risco de abuso e dependência em comparação com outros narcóticos quando, na verdade, era tão poderosa quanto a heroína.

Fonte:

<https://super.abril.com.br/saude/as-10-maiores-fraudes-da-industria-farmaceutica/>
Lexchin J. Pharmaceutical company spending on research and development and promotion in Canada, 2013-2016: a cohort analysis *J. Pharm. Policy and Pract.* 11:5, 2018.

Rede de contatos

Em função da baixa produtividade em pesquisa de novos fármacos observada nesta última década, houve reformulação das grandes empresas farmacêuticas quanto ao modelo de negócio, havendo consenso quanto à importância do trabalho em redes colaborativas, paradigma que se tornou um elemento-chave para a inovação no setor farmacêutico. A seguir, vamos ilustrar de forma genérica como as colaborações podem favorecer projetos de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos:

- Garantia de novo financiamento

A colaboração pode ajudar a garantir o acesso ao financiamento ou atrair novos investidores. Isso é extremamente importante na indústria farmacêutica, onde o custo da inovação é muito elevado, o que pode constituir um obstáculo muito grande, sobretudo para uma pequena empresa.

- Acesso a novas tecnologias

A inovação farmacêutica está diretamente atrelada às novas tecnologias. No entanto, o acesso a essa tecnologia pode ser uma barreira difícil de superar, sobretudo para pequenas empresas. Neste caso, estabelecer uma colaboração com uma empresa que tenha esta tecnologia seria uma solução rápida e economicamente mais acessível.

- Superação de barreiras

A colaboração pode ajudar a indústria a encontrar soluções de forma rápida e prática para superar barreiras, como o custo da produção e o treinamento de pessoal. A colaboração pode também facilitar a implantação de ideias inovadoras, mesmo sem abrir mão da individualidade de cada empresa, pois a discussão entre parceiros com experiências diferentes pode dar lugar a ideias novas e com visão de futuro.

- Fortalecimento de áreas de fraqueza

A colaboração com um parceiro de negócio complementar pode ajudar a fortalecer os pontos fracos que toda empresa tem, especialmente as pequenas.

Fonte:

https://pharmafield.co.uk/in_depth/collaboration-is-the-key-to-innovation-in-pharma/

Instituições Envolvidas

Descrevemos a seguir a missão das diferentes instituições que executaram e/ou apoiaram este jogo.

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Pública, centenária e respeitada internacionalmente, a UFRJ é a primeira universidade criada pelo Governo Federal, em 1920.

Presença registrada nas dez melhores posições de diversos rankings acadêmicos na América Latina, a UFRJ conta, hoje, com 176 cursos de graduação e 232 cursos de mestrado e doutorado. Segundo o Ranking Universitário Folha 2019, a UFRJ é a universidade mais inovadora do país, o que se deve também à sua pluralidade: tem mais de 4 mil docentes, 65 mil estudantes, 3 mil servidores que atuam em hospitais e 5 mil técnicos-administrativos.

Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental (SBFTE)

Criada em 14/10/1966, a SBFTE é uma sociedade científica sem fins lucrativos, que tem por objetivo promover e organizar atividades relacionadas à pesquisa e ao ensino em Farmacologia, bem como estabelecer interfaces com as agências de fomento, setores produtivos e agentes da Política Nacional e Internacional da área.

Em 2017, a SBFTE lançou seu programa de Iniciativas Educacionais estimulando e apoiando a confecção e divulgação de materiais educacionais sobre farmacologia. É neste contexto que se enquadra a iniciativa do jogo SCREENER, que ganhou a chancela da SBFTE.

Farmanguinhos – FIOCRUZ

Fundado em 1976, o Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos/ Fiocruz) é uma unidade técnico-científica da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), que atua de forma multidisciplinar nas áreas de educação, pesquisa, inovação, desenvolvimento tecnológico e produção de medicamentos.

Considerado o maior laboratório farmacêutico oficial vinculado ao Ministério da Saúde, Farmanguinhos é mais do que uma fábrica de medicamentos, é um Instituto de Ciência e Tecnologia em Saúde. Além de pesquisar, desenvolver e produzir medicamentos essenciais para a

população brasileira, o Instituto se destaca ainda na luta pela redução de custos de medicamentos, permitindo a ampliação do acesso de mais pessoas aos programas de saúde pública.

Programa de Pós-graduação em Farmacologia e Química Medicinal (PPGFQM)

A missão do PPGFQM é formar recursos humanos com base sólida em Farmacologia e Química Medicinal, com experiência nas etapas do processo de descoberta de fármacos, visando formar egressos capazes de atuar tanto na academia como nos setores governamental e empresarial, ou mesmo como empreendedores, atendendo aspectos específicos da complexa cadeia de inovação em fármacos.

Um dos editores do livro, François Noël, é professor permanente do PPGFQM e chefe do Laboratório de Farmacologia Bioquímica e Molecular do Instituto de Ciências Biomédicas, Centro de Ciências da Saúde, UFRJ.

<http://francoisnoelfarmac.wixsite.com/fnoel>

Programa de Engenharia de Sistemas e Computação, COPPE

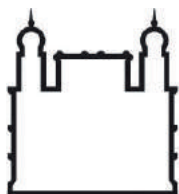
O Programa de Engenharia de Sistemas e Computação (PESC), fundado em 1970, é um dos 13 programas que integram o Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós Graduação e Pesquisa de Engenharia (COPPE). Com 50 anos o PESC se coloca como desafio ser reconhecido como o melhor programa de pós-graduação da América Latina, sendo também reconhecido internacionalmente entre os melhores programas do mundo. Nele foram desenvolvidos o primeiro computador paralelo nacional, o primeiro banco de dados relacional nacional, um sistema de vídeo on-demand utilizado na Universidade Aberta do Brasil, a primeira patente brasileira concedida a um pesquisador de Computação, o primeiro site da World Wide Web no Brasil, um interpretador Prolog utilizado mundialmente e vários outros projetos relevantes tanto para a comunidade científica quanto para a sociedade em geral.

LUDES

O Ludes é o Laboratório de Ludologia, Engenharia e Simulação, do Programa de Engenharia de Sistemas e Computação da COPPE/UFRJ. Nossa finalidade é investigar e construir métodos e ferramentas que contribuam para evolução dos processos de projetar, desenvolver, avaliar e estudar jogos, sejam eles digitais ou de tabuleiro, para entretenimento ou com algum propósito específico, como o aprendizado ou uso empresarial. O aspecto multidisciplinar da pesquisa e do desenvolvimento de jogos faz com que nossos pesquisadores investiguem não só as Ciências Exatas e as Engenharias, mas outras áreas do conhecimento, como o Estudo das Emoções, a Estética e a Narrativa. Saiba mais sobre nosso laboratório em <http://ludes.cos.ufrj.br>



UFRJ

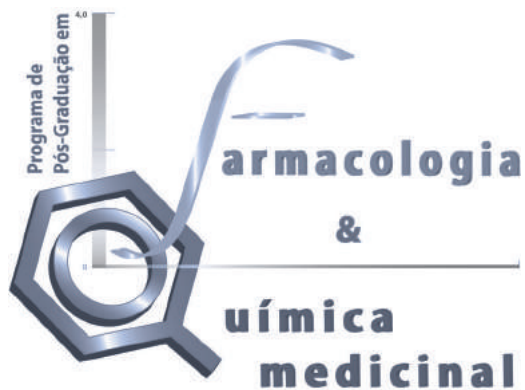


Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz





 **screener**

"No caso do jogo SCREENER, todos os jogadores são ganhadores, não há perdedores reais, porque a aquisição de conhecimento que está prevista durante o jogo terá sempre alto valor educativo."

Denise Pires de Carvalho, Reitora da UFRJ

"O SCREENER é um jogo educacional para o ensino da atividade de descoberta e desenvolvimento de fármacos e medicamentos. É um jogo de tabuleiro da classe dos chamados jogos sérios, idealizado para propiciar um aprendizado lúdico e interativo de um processo que é demorado, de alto risco e cada vez mais caro"

Marco Aurélio Martins, Presidente da SBFTE

"O jogo define, com muita clareza e exemplos criativos e relevantes, muitos termos de grande relevância utilizados nos estudos pré-clínicos e clínicos durante o processo de desenvolvimento de medicamentos"

João Batista Calixto, Diretor do CIEnP

"Diferente de uma sala de aula mais tradicional, no jogo, os alunos assumem papel de protagonista e podem aprender não apenas com o outro, com a mecânica do jogo, mas também através das diferentes janelas que são abertas para o conhecimento através de QR Codes que podem ser acessados pelos celulares"

Carolina Nascimento Spiegel, Instituto de Biologia (UFF)



UFRJ



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



LUDES
Ludologia, Engenharia e Simulação



ISBN: 978-65-00-29402-6

CDL



9 786500 294026