



CT Saúde
Secretaria Técnica
do Fundo Setorial de Saúde

Acessibilidade aos medicamentos

O desafio de vincular ciência, tecnologia,
inovação e saúde no Brasil

Marília Bernardes Marques

Centro de Gestão e Estudos Estratégicos
Ciência, Tecnologia e Inovação

**Acessibilidade aos medicamentos:
o desafio de vincular ciência, tecnologia,
inovação e saúde no Brasil**

ESTUDOS TÉCNICOS DO
CENTRO DE GESTÃO E ESTUDOS ESTRATÉGICOS

**Acessibilidade aos medicamentos:
o desafio de vincular ciência, tecnologia,
inovação e saúde no Brasil**

Marília Bernardes Marques



Brasília, outubro de 2002

CENTRO DE GESTÃO E ESTUDOS ESTRATÉGICOS - CGEE

Presidente

Evando Mirra de Paula e Silva

Diretores

Lúcia Carvalho Pinto de Melo

Marcio de Miranda Santos

Marisa Barbar Cassim

Roberto Vermulm

Marques, Marília Bernardes.

Acessibilidade aos medicamentos : o desafio de vincular ciência, tecnologia, inovação e saúde no Brasil / Marília Bernardes Marques. – Brasília : CGEE, 2002.

100 p. : il. ; 21 cm.

1. Tecnologia – Brasil 2. Saúde – Brasil 3. Inovação Tecnológica 4. Medicamento 5. Ciência 6. Pesquisa Científica I. Título II. Centro de Gestão e Estudos Estratégicos

CDU 5/6:615.3(81)

Sumário

INTRODUÇÃO	7
PARTE I: CONSIDERAÇÕES SOBRE DOENÇAS, CIÊNCIA E INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	13
I.1. Globalização e complexidade na emergência e re-emergência de doenças infecciosas e parasitárias	14
I. 2. Tendência mundial da ciência na pesquisa farmacêutica	25
PARTE II: A AGENDA DE P&D EM FÁRMACOS E MEDICAMENTOS NAS CONTROVÉRSIAS INTERNACIONAIS	35
II.1. A regulação da pesquisa genética e das amostras deDNA no Brasil	38
II.2. A controvérsia Brasil-Estados Unidos sobre direitos de propriedade intelectual (DPI)	43
PARTE III: A AGENDA DE P&D FARMACÊUTICA FACE AO DESAFIO DA EQUIDADE NO ACESSO AOS MEDICAMENTOS NO BRASIL	51
III.1. O papel do Ministério da Ciência e Tecnologia.....	53
III. 2. O papel do Ministério da Saúde	56
III. 3. O papel das empresas farmacêuticas públicas e privadas	58
III. 3. 1 Potencial estratégico de Far-Manguinhos: limitações e possibilidades impostas à dinâmica do conhecimento e à geração de inovações	64
CONCLUSÕES	71
ANEXO QUEM É QUEM EM PESQUISA, DESENVOLVIMENTO, PRODUÇÃO E QUALIDADE EM IMUNOBIOLOGICOS E MEDICAMENTOS NO BRASIL	79

INTRODUÇÃO

NO MUNDO GLOBALIZADO do presente, além das iniquidades sociais, acentuam-se cada vez mais as incertezas financeiras, políticas, militares, climatológicas e ambientais. Conflitos entre interesses públicos e privados, antes não tão aparentes, ganham enorme visibilidade. Nesse contexto, não causa surpresa que um país como o Brasil se veja diante do que parece ser o único caminho para a retomada do crescimento econômico e do desenvolvimento sustentável: o desafio de formular uma política voltada para a inovação tecnológica, com feições próprias e que seja viável. Algo de novo começa a vicejar no bojo dessa expectativa: a vontade política de estabelecer vínculos precisos entre inovação tecnológica e políticas sociais, sobretudo, políticas de saúde. A crescente percepção da importância dessa vinculação se deve, em grande parte, ao aumento verificado, nos últimos anos, na produção endógena de medicamentos genéricos e de medicamentos usados no tratamento do HIV/Aids.

Na verdade, não só no Brasil, mas no mundo contemporâneo, urge avançar na compreensão das relações entre inovação e políticas sociais. O aprofundamento global da iniquidade, tornou imperioso repensar os impactos do progresso técnico sobre o crescimento/desenvolvimento.

Foi na década passada que, dentre as múltiplas demandas sociais não satisfeitas de grandes parcelas da humanidade, ganharia destaque o problema da *acessibilidade* aos medicamentos: os países mais pobres e os em desenvolvimento, compreendendo 80% da população, participam em apenas 20% das vendas farmacêuticas mundiais. Esse padrão torna-se ainda mais infame quando se leva em conta que o mercado farmacêutico global é estimado, para 2002, em US\$ 406 bilhões.¹

A falta de pesquisa e desenvolvimento (P&D) em fármacos e medicamentos essenciais para a grande maioria da população mundial tem sido, enfaticamente, responsabilizada como o elemento-chave no aprofundamento dessa iniquidade: somente 10% da pesquisa global em saúde são dedicados às condições que respondem por 90% da carga global da doença (*the global disease burden*).² A

¹Ver em: <http://www.pharmaportal.com>

dimensão da iniquidade no acesso aos remédios também se expressa nos apenas 0.2 % dos US\$ 60 bilhões (ou mais) do orçamento global anual em P&D farmacêutico que vão para doenças como tuberculose, malária e infecções respiratórias agudas que contribuem com 18% da mortalidade global, por todas as doenças.³

A eclosão da atual epidemia de HIV/Aids no mundo contribui para agravar ainda mais a falta de equidade no acesso aos remédios: das atuais 40 milhões de pessoas infectadas com o vírus HIV, mais de 90% delas vivem nos países em desenvolvimento e nos países mais pobres. Na África, onde, até o presente, estão os países mais afetados, em alguns lugares as taxas de infecção, ainda em crescimento, já alcançam 30% a 40% da população adulta. Desses 40 milhões, apenas cerca de 250 mil indivíduos têm acesso gratuito aos medicamentos anti-retrovirais, sendo 40% deles brasileiros. O problema HIV/Aids foi reconhecido pela primeira vez no país em 1982 e, até o presente, nas faixas etárias entre 15 e 49 anos, cerca de 600 mil pessoas já foram infectadas pelo HIV⁴

O Ministério da Saúde iniciou seu programa de controle da epidemia de HIV/Aids em 1996, incorporando os pilares éticos da Reforma Sanitária Brasileira: acesso e equidade. Desde então, as drogas anti-retrovirais têm sido oferecidas, sem qualquer ônus financeiro, para os atuais 115 mil brasileiros portadores de HIV/Aids. Graças a essa consistente política social, o país reduziu a mortalidade entre as vítimas da Aids em cerca de 50%, também reduzindo as caras admissões hospitalares em aproximadamente 80%.⁵ O custo do denominado “coquetel” sofreu uma redução de 54% entre 1997 e 2001, caindo de US\$ 4.860 mil anuais por paciente para US\$ 2.223 mil. Entre 1994 e 2002, o Ministério da Saúde estima que foram economizados US\$ 2.2 bilhões em hospitalizações e cuidados ambulatoriais.⁶

Nas duas últimas décadas, o Brasil tem sido um participante ativo das principais iniciativas multilaterais direcionadas ao problema da acessibilidade

² Ver em: <http://www.globalforumhealth.org/pages/index.asp>

³ Orbinski J. Health, equity, and trade: A failure in global governance. Campaign for Access to Essential Medicines, Médecins Sans Frontières (mimeografado, s.d.)

⁴ Brasil, Ministério da Saúde. Brasil é vitorioso na briga de patentes. Informe Saúde Ano V N. 138, terceira semana de novembro de 2001.

⁵ Ver em: <http://www.saude.gov.br>

⁶ Ver a matéria “Brasil quer difundir genéricos contra AIDS”, Folha de São Paulo, Folha Cotidiano, São Paulo, 09/07/2002, pág. C 1.

aos medicamentos, o Special Program for Research and Training in Tropical Diseases (TDR), da OMS e o Sistema Regional de Vacinas (Sireva), da Opas. Desde 1999, graças a Far-Manguinhos, passou a participar ativamente também da iniciativa denominada Drugs for Neglected Diseases (DNDI), um movimento inicialmente independente, congregando os “Médicos sem Fronteira” (Médecins Sans Frontières), a OMS e a Fundação Rockefeller, com o propósito de estimular o desenvolvimento e a disponibilidade de drogas para doenças ditas “negligenciadas”. A DNDI tem vínculos estreitos com o TDR e com a Global Alliance for Tuberculosis Drug Development. Esses movimentos estão somando esforços para levar adiante vários projetos de desenvolvimento de drogas que não têm sido completados devido à falta de fundos, de recursos humanos ou ambos.⁷

São esforços colaborativos internacionais que adotam uma perspectiva ética, na qual a expressão “repartição de benefício” (*benefit sharing*) se refere à acessibilidade aos medicamentos em sentido humanitário, de solidariedade, oposto aos de iniquidade e injustiça. Antecipando-se a essas iniciativas, a abordagem dos “medicamentos essenciais” já havia sido introduzida, em 1975, pela Organização Mundial de Saúde (OMS).⁸ Esse conceito marcaria a inflexão em direção à aceitação da política nacional de medicamentos como uma alta prioridade para os países pobres e em desenvolvimento. Para essa agência do sistema ONU, “medicamentos essenciais” são aqueles que devem estar sempre disponíveis, nas formas de apresentação e dosagens apropriadas, para suprir as necessidades básicas de saúde da maior parte da população. Em 1977, a OMS publicaria a sua primeira lista-modelo contemplando 208 medicamentos, então considerados os mais eficazes e seguros contra a maioria das doenças crônicas e infecciosas que acometiam as pessoas em todo o mundo. Vinte anos depois, a OMS divulgou a 10ª versão dessa lista, com 306 remédios, sendo 166 novos produtos e 68 considerados inapropriados, eliminados.

Desde 1975, porém, a iniquidade observada nos padrões de acesso da população mundial aos medicamentos só tem aumentado. O desequilíbrio tem se agravado paralelamente ao aprofundamento do gargalo entre o potencial

⁷Médecins Sans Frontières. Fatal Imbalance. The Crisis in Research and Development for Drugs for Neglected Diseases (disponível em <http://www.accessmed-msf.org>)

⁸Ver o Relatório da Assembléia Mundial da Saúde, de 1975, da OMS.

das drogas farmacêuticas modernas e a capacidade, cada vez mais limitada, dos sistemas nacionais de saúde para assegurar o amplo acesso a elas. Esse é o principal desafio com o qual se confronta o Brasil no presente: colocar a inovação em fármacos e medicamentos a serviço desse projeto solidário. Neste documento, analisaremos esse desafio, focalizando suas múltiplas inserções no cenário internacional e brasileiro do presente.

Desde a última década, diversos esforços visando assegurar o acesso aos medicamentos, aliados à ampliação da capacitação em pesquisa, desenvolvimento e produção farmacêutica, foram realizados pelos Ministérios da Saúde e da Ciência e Tecnologia, ainda que deixando a desejar quanto à articulação de suas ações.⁹ Ambos realizaram investimentos e iniciativas estratégicas para o *take-off* da indústria farmacêutica nacional. Diversas dessas iniciativas serão objeto das considerações deste documento. Seu objetivo é oferecer uma contribuição à melhor compreensão da relação entre inovação farmacêutica e acessibilidade aos remédios, focalizando os múltiplos desafios que se apresentam para o país. Com esse propósito, analisaremos a pesquisa farmacêutica em suas várias facetas: enquanto ciência, mercadoria, processo de intervenção na saúde de seres humanos e benefício social.

O presente documento se divide em três partes. Na primeira, focalizaremos o quadro epidemiológico mundial das doenças infecciosas e parasitárias (DIP). É necessário conhecer as dimensões e as características assumidas por esse grupo de enfermidades, no contexto da globalização. Essa análise nos permitirá dimensionar criticamente o peso da carga sobre a saúde humana, exercida por aquelas doenças para as quais hoje se assinala uma participação decisiva nos rumos futuros da indústria farmacêutica nos países em desenvolvimento: HIV/Aids, tuberculose e os problemas causados por um grupo de parasitas protozoários, representado nas já citadas “doenças negligenciadas”. Estas incluem malária, leishmaniose e Mal de Chagas e afetam três bilhões de pessoas no mundo, a maioria sobrevivendo com menos de US\$ 2 por dia. Não é difícil compreender porque as possibilidades terapêuticas para algumas dessas enfermidades, mun-

⁹ Ver Anexo 1- Análise das Bolsas PQ/CNPq no Tema “Pesquisa, Desenvolvimento, Produção e Qualidade em Imunobiológicos e Medicamentos”, Brasília: CNPq, agosto de 2001 (Disponível em <http://www.cnpq.br/publicações>)

dialmente associadas à pobreza e à indigência, estão ingressando no terreno tradicionalmente ocupado pelas drogas novas para as doenças ditas “da afluência”, tornando-se, elas também, alvos freqüentes de disputas e acusações mútuas envolvendo a pesquisa farmacêutica no, assim chamado, conflito Norte-Sul.

Em seguida, será imprescindível – e inevitável – transitar por temas técnicos para traçar um panorama, ainda que breve e geral, das tendências observadas, neste começo de novo Milênio, na pesquisa farmacêutica. Esse exame se faz necessário considerando que, na indústria farmacêutica, os cientistas exploram as avenidas da descoberta de novas drogas à medida que as oportunidades científicas e tecnológicas se apresentam. Esses pesquisadores têm os olhos voltados para a pesquisa dita “de ponta”, pois a descoberta de novas drogas é um fenômeno modelado pela evolução das disciplinas científicas que compõem a base da pesquisa farmacêutica. Assim, por exemplo, técnicas experimentais modernas para determinação da estrutura de proteínas como a cristalografia e a ressonância magnética nuclear são hoje fundamentais para as conquistas em medicamentos: os inibidores de protease do HIV e alguns inibidores específicos das enzimas renina e ECA, sucessores do anti-hipertensivo Captopril, foram desenvolvidos por planejamento racional baseado na estrutura de seus receptores, ou seja, no marco do paradigma da moderna biologia, que considera que a função de uma proteína é intrinsecamente associada a sua estrutura tridimensional.¹⁰ Parcela expressiva dos cientistas brasileiros tem consciência da importância da relação entre descoberta de novas drogas e os avanços científicos da Era dos Genomas. Para eles, apenas o passo seguinte às descobertas científicas será a avaliação dos resultados obtidos – ou pelo menos a possibilidade de obtenção de resultados significativos – à luz tanto das necessidades de saúde – ou melhor dizendo, médicas – quanto do mercado potencial disponível, para escolher os mais atrativos e levar adiante os estudos posteriores e, por último, efetuar o desenvolvimento tecnológico de produtos e processos.¹¹

Essa primeira parte, abordando pressupostos práticos comuns entre doenças, ciência e indústria, é, portanto, indispensável. Ela nos fornecerá um terre-

¹⁰ Ver JC e-mail de 30 de julho de 2002: Mensagem de Glaucius Oliva, Professor da USP/São Carlos e Diretor do Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural, Cepid/Fapesp

¹¹ Drews J. *Intent and coincidence in drug research: The impact of biotechnology*. Basel, Switzerland: Ediciones Roche F. Hoffmann-La Roche, 1996 p. 27.

no consistente por onde poderemos prosseguir, examinando, na seção seguinte, os debates e controvérsias comerciais e políticos suscitados pela inovação farmacêutica no cenário internacional contemporâneo.

Na segunda parte, focalizaremos a evolução da controvérsia Brasil-Estados Unidos sobre os “direitos da propriedade intelectual” (DPI). Analisaremos também as perspectivas atuais da regulação desses direitos e das tentativas em curso destinadas a relacioná-los ao acesso equitativo aos medicamentos. Consideraremos a problemática relativa à regulação do acesso à biodiversidade, da coleta de amostras de DNA, de inserção estratégica para os rumos futuros da pesquisa farmacêutica.

Na terceira parte, abordaremos o esforço nacional, nas políticas públicas e na sociedade, observando as principais mudanças processadas, na última década, nos seguintes aspectos inter-relacionados: acesso aos cuidados em saúde e construção de capacidade em ciência, tecnologia, inovação e produção em fármacos e medicamentos. O exame do papel dos Ministérios da Ciência e Tecnologia e da Saúde e das empresas públicas e privadas evidenciará como a participação de cada um desses agentes tem se distribuído, no que diz respeito à focalização das prioridades da agenda de P&D, entre fármacos e fitofármacos, fitoterápicos, biotecnologia de aplicação em saúde humana, drogas anti-retrovirais, medicamentos genéricos, similares e novas drogas e procedimentos regulatórios técnicos da qualidade, tais como as normas de GMP (*Good Manufacturing Practices*). Com o propósito de fornecer subsídios para as decisões sobre investimentos e a formulação de diversas políticas públicas e empresariais correlatas, analisaremos alguns aspectos centrais da influência exercida pelo setor público produtor de medicamentos no Brasil. Para tanto, focalizaremos o processo recente, ainda em curso, da transformação dinâmica de um laboratório estatal produtor de medicamentos – Far-Manguinhos – em uma empresa inovadora que, além de assumir um papel cada vez mais estratégico, de alavanca do desenvolvimento endógeno em químico-farmacêutica, farmacêutica e em biotecnologia de aplicação em saúde, também ganhou, em pouquíssimo tempo, posição de liderança no grupo de países em desenvolvimento e menos desenvolvidos, passando a merecer a crescente e inédita atenção em fóruns internacionais expressivos, com cobertura ampla e destacada da mídia do país e do exterior.

PARTE I

CONSIDERAÇÕES SOBRE DOENÇAS, CIÊNCIA E INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

AS COMPARAÇÕES GLOBAIS, regionais e nacionais da distribuição das diversas doenças, quantificando o impacto dos principais fatores de risco sobre a saúde e efetuando sejam projeções sobre o futuro ou elaboradas análises prospectivas, tornaram-se referências cada vez mais estratégicas para o estabelecimento de prioridades para a pesquisa em saúde.¹² Desde meados do século XX, elas revelam que cresceu no cenário mundial a importância de diversos agravos à saúde humana: doenças infecciosas novas, emergentes e re-emergentes; injúrias perinatais; distúrbios nutricionais; lesões traumáticas decorrentes de acidentes e violências; enfermidades crônicas e degenerativas: doença isquêmica do coração, doenças vasculares cerebrais, o câncer, diabetes *mellitus*, depressão e várias outras.

A pesquisa em saúde, sobretudo na conjuntura mundial das três últimas décadas do século XX, experimentou mudanças paradigmáticas, registrando-se avanços científicos e tecnológicos extraordinários, com grande impacto no campo farmacêutico. Foi a introdução na pesquisa em saúde, na prática da medicina e na saúde pública de novos procedimentos, métodos e técnicas moleculares que tornaram possível a caracterização de agentes causadores de um grande número de doenças previamente desconhecidas como a síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), a hepatite C, a erliquiose humana, a síndrome pulmonar por hantavírus, a doença pelo vírus Nipah, entre outras.

Por outro lado, também no último quarto do século XX, sobretudo na década de 1990, observaram-se avanços tecnológicos expressivos em instrumentação, em tecnologias de imagens (vídeo, ressonância magnética de imagens, ultra-som), em tecnologias endoscópicas, no uso de computadores e da robótica, levando à tendência atual de crescente minimização dos procedi-

¹²Michaud C.M.; Murray, C. J. L.; Bloom, B.R., 2001 Burden of disease – implications for future research. *Journal of the American Medical Association*, February 7, 285(5):535-539

mentos cirúrgicos cruentos.¹³ No tratamento da falência de tecidos e órgãos, por lesão ou perda, ocorreram avanços expressivos em órgãos mecânicos artificiais e nas técnicas de transplantes, além dos progressos em imunologia molecular, na engenharia de tecidos, no conhecimento da biologia das células do tronco e em biomateriais, antecipando-se modalidades terapêuticas ainda mais promissoras para as próximas duas décadas.¹⁴

A seguir veremos alguns aspectos centrais desses dois processos, relacionados entre si.

I.1. GLOBALIZAÇÃO E COMPLEXIDADE NA EMERGÊNCIA E RE-EMERGÊNCIA DE DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS¹⁵

Em 1989, a expressão “doenças infecciosas” emergentes foi cunhada a partir da perspectiva da biologia molecular evolucionária do pesquisador americano Joshua Lederberg, 20 anos depois de ter recebido o Prêmio Nobel de Medicina pelas descobertas relativas à recombinação de DNA, ou seja, à transferência de informação, na organização do material genético das bactérias.¹⁶ A noção de emergência passou a ser empregada para exprimir tanto o aumento na incidência das doenças infecciosas e parasitárias (DIP) observado a partir da década de 1970, quanto para antecipar o agravamento dessa tendência na década de 1990 e, inicialmente, referia-se ao aumento na ocorrência de infecções em

¹³Mack M. J. 2001 Minimally invasive and robotic surgery. *Journal of the American Medical Association*, February 7, 285(5):568-572

¹⁴Niklason L. E. & Langer, R. 2001 Prospects for organ and tissue replacement. *Journal of the American Medical Association*, February 7, 285(5):573-576

¹⁵Esta seção é baseada nos seguintes trabalhos anteriores da autora: Marques M. B. Confronting Health Transition Complexity In: *A World in Transition. Humankind and Nature. The green book of "Einstein meets Magritte"*. Ed. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 1999; Marques M.B. The complexity of emerging and re-emerging infectious diseases. Rio de Janeiro, setembro de 2001, Workshop on Healthy Societies and Quality of Life, ALCUE Initiative; Marques M. B. Principais doenças emergentes e reemergentes. Conferência no IV Congresso Estadual de Saúde Pública e Alimentos, 2001, Nova Friburgo, Rio de Janeiro; Marques M.B. Doenças emergentes e reemergentes na abordagem dos serviços clínicos e laboratoriais de referência. Conferência no Simpósio Latino Americano de Pesquisa Interprofissional em Serviços de Doenças Infecciosas, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2000.

¹⁶Drotman P. Emerging infectious diseases: a brief biographical heritage. *Emerging Infectious Diseases*, July-September 1998, 4(3) (disponível em <http://www.cdc.gov/ncidod/eid>)

”seres humanos”, fossem elas novas ou previamente desconhecidas, situações de recrudescimento de infecções conhecidas ou de resistência aos medicamentos disponíveis.

Consideramos que três conclusões gerais foram extraídas desse crescimento: em primeiro lugar, as DIP jamais perderam o título de maiores ameaças à saúde pública da humanidade; segundo, seu crescimento não é um fenômeno restrito aos seres humanos, acometendo numerosas outras espécies animais e vegetais; finalmente, essa evolução tem uma forte dimensão antropogênica, associando-se às profundas transformações sociais, econômicas e culturais verificadas, em escala global, ao longo do século XX, várias delas mais acentuadas ou agravadas nos últimos 30 anos. Algumas dessas situações serão apresentadas a seguir, com a finalidade de fundamentar essas três conclusões.

A partir do final da década de 1970, contrariando as expectativas otimistas das décadas posteriores à Segunda Guerra Mundial, suscitadas pelas vitórias com as vacinas, antibióticos e programas internacionais de saúde pública, cresceria o reconhecimento do recrudescimento mundial de doenças como malária e tuberculose e aumentaria a perplexidade diante da emergência de doenças infecciosas em populações onde, até então, jamais haviam ocorrido ou eram desconhecidas como o HIV/Aids, as febres hemorrágicas Ebóla, Hantavirus, Marburg, Lassa, a cólera clássica na América do Sul e na África, a cólera devida ao *Vibrio cholerae* O139, a doença de Lyme e outras. No verão de 1999, emergiu, pela primeira vez nos Estados Unidos, um surto do vírus *West Nile* que é endêmico no Oriente Médio e na África Ocidental, chamando a atenção para o fato de que uma infecção pode, após atravessar continentes e mares, em intervalo de dias ou semanas, aparecer pela primeira vez em qualquer ponto do mundo, mesmo que esse local seja a cidade de Nova York e seus subúrbios.

Reconhecida internacionalmente, pela primeira vez, em 1981, a infecção pelo HIV tornou-se a causa de uma pandemia ainda em progresso e que, ao final da década de 1990, afetava 33 milhões de indivíduos e havia causado um número estimado de 14 milhões de óbitos. No Brasil, a partir de 1982, assistiu-se à explosiva evolução do HIV/Aids e que resultou nos quase 180 mil casos oficialmente registrados até 1999, com cerca de 60 mil óbitos para o óbito. Nessa

eclosão, foram inicialmente enfatizadas as mudanças comportamentais. Hoje, sabe-se que as muitas singularidades do HIV, em grande parte ainda desconhecidas, não se associam apenas às diferenças comportamentais: observam-se variações geográficas extremas na prevalência do HIV-1 que circula mundialmente, com diferentes subtipos (formas geneticamente associadas) e inter-subtipos recombinações dominando a epidemia em regiões geográficas particulares.¹⁷ Essa variabilidade representa um obstáculo difícil de superar no desenvolvimento das abordagens terapêuticas e das futuras vacinas específicas.

A África teve inserção central na evolução da atual pandemia de HIV/ Aids que se iniciou tanto em cidades africanas de crescimento rápido – abertas ao mundo exterior – como Kinshasa (República Democrática do Congo) e Abidjan (Costa do Marfim) quanto em vilas localizadas na rota de caminhões.¹⁸ Antes da década de 1970, não há indícios de um número importante de casos de Aids nessas regiões, mas em apenas 30 anos a doença evoluiu para a trágica situação da virada do milênio: na África, viviam 70% dos 40 milhões de infectados pelo HIV em todo o mundo. Em 1998, a Aids já havia causado duas vezes mais mortes do que a malária naquele continente e, no ano 2000, a infecção pelo HIV continuava explodindo, ao contrário do que passou a suceder, desde então, na maioria dos países desenvolvidos, onde a epidemia evolui em patamares constantes.¹⁹

A nova situação epidemiológica mundial, marcada pela emergência e re-emergência das DIP, passou a ser vinculada a um vasto elenco de transformações da modernidade. Associaram-na à expansão e às mudanças internas observadas em atividades econômicas tão variadas quanto indústria de alimentos, aviação comercial, mineração, madeireiras, agricultura e ecoturismo.

Com efeito, nas três últimas décadas, o avião tornou-se um veículo primordial na disseminação internacional de doenças. Nesse período, milhares de pessoas viajaram para regiões de floresta tropical e outros ecossistemas que são

¹⁷ Cohen J. Aids researchers look to Africa for new insights. *Science* 287(5455): 942-943 February 11 2000

¹⁸ Montagnier L. HIV and AIDS: recent data on pathogenesis and therapeutic prospects In: *Proceedings EuroConference/Institut Pasteur Les Virus Emergents. la modification de leur système ecologique*. Paris, 26,27,28 juin 1996.

¹⁹ Balter M Aids now world's fourth biggest killer. *Science* Vo 284 No. 5417 pag. 1101 14 May 1999

habitats naturais de insetos e animais que albergam inúmeros agentes infecciosos desconhecidos.

Novos patógenos transmitidos pelos alimentos emergiram em associação com as mudanças nas práticas agrícolas e nas operações de processamento de alimentos e com a globalização da oferta de alimentos. Ganhou importância um novo grupo de patógenos transmitidos pelos alimentos e pela água e que escapam aos processos usuais de desinfecção, levando à ocorrência de infecções por meio do consumo de alimentos processados centralmente e distribuídos simultaneamente para várias partes do mundo. Um dos agentes mais comuns transmitidos por alimentos parece ser o calicivírus (um vírus semelhante ao Norwalk), que pode passar das mãos não lavadas de um manipulador de alimentos infectado, por exemplo, nos Estados Unidos, para a refeição de um consumidor no Brasil ou em qualquer outra parte do mundo. Nos Estados Unidos, sucederam-se vários episódios: em 1998, cerca de 100 casos e 22 mortes foram atribuídos à infecção por *Listeria*, com a identificação do mesmo *fingerprint* de DNA genético e que foram rastreados até o consumo de refeições produzidas em uma única planta de produção de alimentos. No mesmo ano, um surto de shigelose em vários estados americanos foi atribuído ao consumo de salsa importada. Durante 1997-1998, surtos de cicliose foram associados a produtos contendo alface e manjeriço e a morangos da Guatemala.

Hospedeiros não humanos de aparência saudável tornaram-se perigosos reservatórios de microorganismos agressivos como a *Escherichia coli* O157:H7, capaz de causar a síndrome hemolítico-urêmica, uma infecção severa em humanos, transmitida por alimentos e que pode levar à morte, sem produzir sinais de doença em animais. Um exemplo, na década de 1990, veio de modernos reservatórios aviários e suínos de onde emergiram novas cepas de vírus da influenza, algumas de potencial pandêmico, revivendo os temores da devastadora pandemia de influenza de 1918 que, em menos de um ano, resultou em 20 milhões de mortes. Outros exemplos, também dos Estados Unidos, na década de 1980, uma epidemia de infecção por *Salmonella enteritidis* foi associada ao consumo de ovos de granja; em 1993, um surto grave de infecção por *E. coli* O157:H7, atribuído ao consumo de carne bovina mal cozida, forçou a reestruturação total do processo de inspeção da carne daquele país.

Internacionalmente, observou-se o rápido e dramático agravamento do problema da “resistência” aos antibióticos e o surgimento de cepas da tuberculose multi-resistentes às drogas e da malária resistente. Admitiu-se que os antibióticos, devido ao enorme potencial evolucionário dos microorganismos, necessitavam passar por uma reavaliação do seu valor intrínseco, pois já não mais ofereciam a certeza da vitória e, pior ainda, embora inadvertidamente, favoreceram a seleção de certas mutações, adaptações e migrações que terminaram provocando a emergência, em escala alarmante, de novos agentes patógenos, assim como a aquisição de virulência por microorganismos não patogênicos.²⁰ São exemplos recentes desse padrão de evolução microbiana: a emergência de *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina, no Japão, em 1996 e nos Estados Unidos, em 1997; o reconhecimento de cepas W de *M. tuberculosis* multi-resistentes às drogas, nos Estados Unidos, em 1997; a emergência numa cepa virulenta de influenza aviária, em Hong Kong (1997-98). Ainda mais recente é o crescimento da transmissão de cepas de HIV resistentes às drogas anti-retrovirais atualmente existentes.²¹

Cresceu a ocorrência de infecções oportunistas em indivíduos cujos mecanismos de defesa, imunológica e outras, foram comprometidos pelo HIV/Aids e por tratamentos médicos modernos, como, por exemplo, transplantes de medula óssea ou de órgão sólido, quimioterapia, terapia crônica com corticosteróide, diálise renal e inserção de dispositivos médicos. O HIV e o vírus da hepatite C foram e têm sido disseminados por intermédio de transfusões de sangue não controlado e de produtos derivados do sangue.

A bactéria que causa a doença dos legionários disseminou-se por meio dos modernos sistemas de refrigeração e ventilação. Nos Estados Unidos da América, a crescente suburbanização e a reversão de terras agrícolas para terras ocupadas por florestas secundárias foram mudanças sociais e ambientais que facilitaram o contato entre populações humanas e de animais domésticos com populações de veados infestados por carrapatos infectados com a *Borrelia burgdorferi*, causadora da doença de Lyme e com roedores silvestres infectados pela raiva.

²⁰Lederberg J. & Shope R. E. Preface. In: *Emerging Infections. Microbial Threats to Health in the United States*. Washington, D.C.: National Academy Press, 1992. Pag. v - viii

²¹Cohen J. New Focus: Confronting the limits of success. *Science* 296(5577):2320-2324 June 28 2002

Sabe-se que, desde o século XIX, ocorreram sete pandemias de cólera. A sétima, deu-se na Indonésia, em 1961, e foi causada pelo *Vibrio cholerae* O1 biotipo El Tor. Nos 30 anos seguintes, a cólera disseminou-se para Ásia, África, Oceania e Oriente Médio, com os conflitos armados e a guerra, como a de 1971 entre o Paquistão e a Índia, tendo sido um fator decisivo por causar o deslocamento em massa de populações e milhares de refugiados.²² A chegada da sétima pandemia nas Américas deu-se em janeiro de 1991 e foi também a primeira vez, no século XX, que a cólera se fez presente na América do Sul, atingindo, simultaneamente, várias cidades ao longo da costa do Peru. No Brasil, a cólera foi reintroduzida em 1991, mas já em 1998, as estatísticas oficiais registravam um aumento de quase 100% nos casos de cólera em todos os continentes.

Ao final de 1992, teve início o ciclo do *Vibrio cholerae* O139 na Índia e Bangladesh. Ao final de 1997, a cólera reemergiu na África, especialmente nos países do denominado Chifre da África – Etiópia, Eritreia, Quênia, Tanzânia, Somália, Sudão, Djibouti, Ruanda, Burundi, Uganda – e que vivem uma crise humanitária de proporção jamais vista, com 16 milhões de famintos. Para este que foi o mais recente recrudescimento mundial da cólera, também contribuíram fenômenos naturais como o El Niño, o furacão Mitch e a seca. Apesar desta última ser a principal causa da escassez de alimentos nessa região, as consequências deste fenômeno natural foram muito ampliadas pelos sucessivos conflitos de origem étnica. Acrescentou-se a essa trágica situação o fato de aqueles países passarem a enfrentar o embargo dos países desenvolvidos para seus produtos da pesca, insensíveis ao argumento da Organização Mundial da Saúde de que restrições comerciais não funcionam como medida de controle da cólera.²³

Em 1997, mais de 40% da população mundial vivia em áreas de risco para malária, sendo que os países da África tropical contribuíam com mais de 90% do total da incidência mundial de 300 a 500 milhões de casos clínicos anuais e com a maioria das 1,5 a 2,7 milhões de mortes a cada ano, das quais mais de 90% de crianças menores de 5 anos de idade. Um conjunto de fatores contribuiu para

²²Johnson S. & Shulman S. Infectious Diarrhea. In: *The Biologic and Clinical Basis of Infectious Diseases*. Chapter V. Gastrointestinal Tract Infections, Stanford T. Shulman et al (edits.), 5th ed. Philadelphia, Pennsylvania: W. B. Saunders, 1997. Pag. 235-262

²³Ver em: <http://www.who.org>

o atual recrudescimento mundial da malária: os retrocessos havidos, no início da década de 1970, no bem-sucedido programa, das décadas de 1950 e 1960, de erradicação global da malária, levaram ao aumento gradual da doença em áreas da Ásia e da América do Sul, onde o número de casos já tinha sido consideravelmente reduzido e favoreceram a rápida disseminação da resistência dos parasitas da malária a cloroquina e a outras quinoleínas. Na África Sub-Sahariana e no Sudeste da Ásia é alarmante o aumento na resistência às terapias de primeira e segunda linha (cloroquina, mefloquina, quinina intravenosa na malária cerebral, sulfadoxina-pyrimetamina). No recrudescimento da malária, muito contribuem os conflitos étnicos e religiosos armados, que geram um grande número de refugiados civis, intensificando a migração de populações não imunes para áreas de elevada taxa de transmissão.

Na África, onde a situação da malária é hoje alarmante, o programa de erradicação global sequer chegou a começar mas, no Brasil, houve intensas atividades de combate da década de 1970 e, não obstante, os principais focos de infecção primária, situados na Amazônia, posteriormente vieram a expandir-se para os seus arredores. No Brasil, o crescente número de novas infecções também se associou à expansão de atividades como mineração e agropecuária que favoreceram a migração de adultos jovens para essas regiões, mas diversos outros fatores são implicados: mudanças climáticas; construção de grandes represas aquáticas e de obras de irrigação que originam novos locais favoráveis à proliferação de mosquitos; compartilhamento de equipamentos para injeção de drogas entre usuários-dependentes, favorecendo a emergência de cepas resistentes do agente causal; as elevadas taxas de nascimento, em algumas regiões, com conseqüente aumento da população suscetível abaixo dos 5 anos de idade e, finalmente, mudanças nos hábitos intradomiciliares dos vetores.^{24 25} Hoje, é possível acompanhar a intensidade da transmissão da malária, do risco da malária, utilizando “sistemas de informação geográfica” e a tecnologia de imagens por satélite, podendo ser obtido o mapeamento, no tempo e no espaço, da

²⁴Bastos F.L., Barcellos, C., Lowndes C.M., Friedman S.R. Co-infection with malaria and HIV in injecting drug users in Brazil: a new challenge to public health. *Addiction* 94(8):1165-1174, 1999

²⁵Nchinda T.C. Malaria: a reemerging disease in Africa. *Emerging Infectious Diseases* July-September 1998 4(3) <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/>

malária em todo um continente, como a África, ou em uma região vasta como a Amazônia Legal, com grande potencial para a realização de estudos de antecipação e previsão de epidemias e para o monitoramento do controle.

O Brasil, em 1983, testemunhou o espetacular retorno da dengue e, desde o início do ano 2000, a febre amarela urbana ameaça retornar pois o artrópode vetor *Aedes albopictus* também se expande, aumentando a possibilidade de unificar os ciclos de transmissão silvestre e urbano. Na região das Américas, graças às bem-sucedidas iniciativas das décadas de 1950 e 1960, coordenadas pela Organização Pan-americana da Saúde (Opas), para erradicação do *Aedes aegypti* e prevenção da febre amarela urbana, a dengue epidêmica havia sido reduzida a poucos casos esporádicos, ocorridos em algumas ilhas do Caribe. Esse programa e suas medidas foram, porém, descontinuados oficialmente nos Estados Unidos em 1970 e, em seguida, foram abandonados em outros países. A espécie voltou a disseminar-se e, ao final da década de 1990, a distribuição geográfica do *Aedes aegypti* na região das Américas já era mais ampla do que a distribuição verificada antes do programa de erradicação.

Nas últimas três décadas do século XX, não parou de crescer o número de relatos de doenças nos oceanos, afetando diversos organismos marinhos. Desde a década passada, além de doenças como epidemias virais do mar, também tem havido um aumento na frequência de relatos de florescimento exagerado de algas tóxicas nos oceanos que acometem populações de peixes e outras espécies. Acredita-se que muitos desses episódios infecciosos do mar possam ser associados às alterações climáticas provocadas pela atividade humana. No entanto, ainda é desconhecido o real impacto da doença no mar, mesmo quando são acometidas espécies de importância econômica.

A própria taxonomia da imensa biodiversidade marinha é pouco conhecida e ainda menos se conhece a respeito de fenômenos dinâmicos, intermitentes, efêmeros e limítrofes como são as doenças do mar. Alguns exemplos: as evidências de algumas situações novas em doenças de corais na bacia do Caribe que, na década de 1980, levaram à erradicação de algumas espécies; situações de agentes conhecidos infectando hospedeiros novos ou não previamente reconhecidos, como nas doenças por *morbilivirus* em mamíferos marinhos e na mortali-

dade de focas e baleias causadas pelo vírus da influenza transmitido a partir de aves migratórias e aquáticas. Outro exemplo de mudança de hospedeiro é relatado para o patógeno *Aspergillus sydowii*, um fungo típico do solo, capaz de causar infecções oportunistas em espécies terrestres e que passou a atacar e matar corais. A emergência do fungo como patógeno marinho está sugerindo que o limite terra-mar é uma barreira ineficaz à transmissão de doenças.²⁶

A ação do homem aumenta a carga de microorganismos patogênicos nos oceanos e estuários, sobretudo por meio da descarga de esgotos e do lixo levado pelas chuvas, causando degradação dos habitats e aumento brutal no fluxo de poluentes. A cólera é suficiente para confirmar a hipótese de que do mar podem emergir ameaças à saúde pública. O *Vibrio cholerae* é associado ao *plankton* e as epidemias de cólera associam-se com a temperatura e altura da superfície do mar, com as características das águas mais ou menos turvas e o florescimento de *zooplankton*. Além do *Vibrio*, muitos outros organismos patogênicos – *Aeromonas*, *Clostridium*, *Klebsiella*, *Legionella*, *Listeria* e *Pseudomonas* – também são naturais em estuários e oceanos.

No século XX, tanto a população humana quanto os seus rebanhos animais apresentaram um crescimento que parece ser inexorável e passaram a ter um contato cada vez mais bizarro e estreito. Uma grave consequência observou-se na Europa, quando aquele continente teve que passar a conviver, a partir de 1986, com a emergência do “mal da vaca louca”, como ficou popularmente conhecida a Encefalite Espongiforme Bovina, e o aparecimento das novas variedades humanas desta moléstia (nv Creutzfeldt-Jacob). A descoberta dos *prions* passou a desafiar a compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos nas infecções e parasitismos e, no início do Terceiro Milênio, a Europa confronta-se com a febre aftosa.

A partir da década de 1990, um grande número de documentos passava a sugerir abordagens teóricas e metodológicas inovadoras, integrando diversos

²⁶Harvell C. D., Kim K., Burkholder J. M., Colwell R. R., Epstein P.R., Grimes D.J., Hofmann E.E., Lipp E.K., Osterhaus A. D.M.E., Overstreet R.M., Porter J.W., Smith G.W., Vasta G.R. Emerging marine diseases – climate links and anthropogenic factors. *Science* 285(5433):1505-1510, 3 September, 1999.

campos do conhecimento, na busca da compreensão dos múltiplos aspectos – biológicos, comportamentais, sociais, demográficos, climáticos, ecológicos, econômicos e tecnológicos – e de suas possíveis interações, implicados nos fenômenos da emergência e reemergência^{27 28 29 30}. Também no Brasil, a partir dos meados da década de 1990, diversos autores passariam a ressaltar a necessidade de novas abordagens teóricas da causalidade múltipla, ampliada no tempo e no espaço, e intensificou-se o debate do problema da emergência/reemergência das DIP enquanto alvo prioritário de programas e políticas de saúde pública^{31 32 33 34}. A participação da pesquisa em saúde brasileira no tema ganhou destaque internacional desde meados da década de 1970, graças ao reconhecimento de quatro das cerca de 30 doenças emergentes descritas no período: a febre purpúrica brasileira, causada pelo *Haemophilus aegyptius*; a febre hemorrágica causada pelo vírus Sabiá; a síndrome pulmonar aguda causada pelo Hantavírus; a encefalite causada pelo vírus do Rocio.

A densidade e a atualidade da base científica nacional dedicada à pesquisa no tema das DIP podem ser apreciadas no levantamento realizado pela auto-

²⁷ *Emerging Infections. Microbial Threats to Health in the United States*. Editado por Joshua Lederberg, Robert E. Shope, Stanley C. Oaks, Jr. Institute of Medicine, National Academy Press, Washington, D.C., 1992. 294 p.

²⁸ Federation of American Scientists. FAS responds to growing infectious disease problem with proposed global surveillance and response program. *F. A. S. Public Interest Report* Vol 46, No. 6, Nov/Dec. 1993

²⁹ *Diseases in Evolution. Global Changes and Emergence of Infectious Diseases*. Editado por Mary E. Wilson, Richard Levins e Andrew Spielman. *Annals of the New York Academy of Sciences* Vol. 740 December 15, 1994. 503 p.

³⁰ Center for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Infectious Diseases (NCID) *Addressing Emerging Infectious Disease Threats. A Prevention Strategy for the United States*, Atlanta, Georgia: CDC/NCID, 1994.

³¹ Marques M. B. Doenças infecciosas emergentes no reino da complexidade: implicações para as políticas científicas e tecnológicas. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 11(3):361-388, jul/set., 1995.

³² Barradas R. de C. B. O desafio das doenças emergentes e a revalorização da epidemiologia descritiva. *Informe Epidemiológico do SUS*, Brasília, 8(1):7-15, jan. / março, 1999.

³³ Sabroza P. & Waltner-Toews D. (Editores Convidados) Uma abordagem Ecosistêmica à Saúde Humana: Doenças Transmissíveis e Emergentes Rio de Janeiro, *Cadernos de Saúde Pública* Vol 17 Suplemento 2001

³⁴ Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. *Desafios em Ciência e Tecnologia no Brasil. Emergência e Reemergência de Doenças Infecciosas e Parasitárias*. Brasília: CNPq, 1998. 215 p.

ra para o CNPq, no ano 2000, relativo às bolsas da modalidade Produtividade de Pesquisa.³⁵ As pesquisas incluem metodologias avançadas aplicadas aos mais variados mecanismos moleculares. Entre outras, destacam-se as análises estrutural e funcional de genomas, clonagem molecular, genômica comparativa, geoprocessamento, eco-epidemiologia e modelos matemáticos. Dessas pesquisas resultam aplicações biotecnológicas diversas, tais como construção de bases de dados de DNA (genotecas), uso de biossensores, imunodiagnóstico e desenvolvimento de drogas e vacinas.

Historicamente, conquistas internacionais importantes para a saúde pública estiveram direta e indiretamente associadas aos resultados das atividades científicas e tecnológicas em diversas disciplinas: técnicas de isolamento de vírus foram introduzidas na virada do século XIX; testes sorológicos passaram a ser empregados em 1910 e tornaram-se valiosos recursos no diagnóstico e no controle de muitas DIP como, por exemplo, sífilis e gonorréia; técnicas de cultura de células foram introduzidas na década de 1930; técnicas de coloração negativa para visualização de vírus por microscopia eletrônica tornaram-se disponíveis no início da década de 1960.

Não obstante, é inegável que nos últimos 30 anos, a ciência e a tecnologia, passaram a desempenhar nas DIP um papel ainda mais crucial que o obtido nas vitórias da saúde pública da primeira metade do século XX. A pesquisa biomédica experimentou uma verdadeira revolução a partir da emergência da primeira geração de tecnologias do DNA recombinante, no início da década de 1970: cultura de células de mamíferos, enzimas de restrição e enzimas de reparação para cortar e colar segmentos de DNA, transcriptase reversa para ler RNA de volta em DNA, plasmídeos bacterianos e vetores virais para carregar pedaços de DNA para dentro das células, clonagem para obter quantidades maiores de genes e seus produtos. Ao final da década, surgiram, entre outras invenções, o sequenciamento de DNA e a hibridização *in situ*. A partir de meados da década de 1980, surgiu a terceira geração de tecnologias do gene, um conjunto de ferramentas essenciais para manipular grandes quantidades de DNA – *pulsed-*

³⁵Marques, M. B. *Apreciação Geral e Estratégica da Pesquisa em Saúde no Brasil*. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. Brasília: CNPq, 2000. 118p (disponível em <http://www.cnpq.br/publicações>).

field gel electrophoresis, yeast artificial chromosomes, polymerase chain reaction, sequenciador automatizado de DNA fluorescente – e, com elas, ganharam consistência atividades de mapear e seqüenciar genomas inteiros.³⁶ Os anos 90, além das discussões sobre clonagem, serão lembrados pelos fatos ligados às atividades de decifrar genomas e que culminaram no sequenciamento completo do humano, finalizado em 2000-2001.³⁷

Além de fortalecer a capacidade de rastrear a transmissão de novas ameaças, as novas ferramentas moleculares possibilitaram encontrar novos meios de prevenção e tratamento. Em processo de licenciamento antecipam-se novas vacinas contra infecções por pneumococo e meningocócico, influenza, parainfluenza, vírus sincicial respiratório (VSR) e contra doenças crônicas, por exemplo, úlcera gástrica e câncer de estômago causado pelo *Helicobacter pylori*, câncer cervical causado pelo vírus do papiloma humano e doença reumática do coração que ocorre como seqüela de infecção por *Streptococco* do grupo A. Estão em andamento ensaios clínicos para vacinas de prevenção da infecção pelo HIV/Aids.

Apesar dos avanços da ciência e tecnologia, cabe enfatizar que a abordagem epidemiológica e terapêutica das DIP ainda continua negligenciada, internacionalmente, como analisaremos a seguir.

I. 2. TENDÊNCIA MUNDIAL DA CIÊNCIA NA PESQUISA FARMACÊUTICA ³⁸

Nos últimos 150 anos, desenvolveram-se as bases científicas da ação das plantas medicinais, existindo uma inegável continuidade entre o uso de remédios modernos delas derivados e as noções arcaicas – o conhecimento tradicional – sobre o manuseio das doenças. O crescimento da pesquisa farmacêutica moderna derivou do desenvolvimento das ciências naturais, em especial da

³⁶Judson H. F. A history of the science and technology behind gene mapping and sequencing . In: *The Code of Code. Scientific and Social issues in the Human Genome Project*. Daniel J. Kevles & Leroy Hood (editors), Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, p. 37-80, 1993

³⁷Para a retrospectiva completa, consultar o encarte: A History of the Human Genome Project, Special News Section Editor, *Science* 291(5507), February 16 2001.

³⁸As análises desta parte foram retiradas de *Opportunities for medical research in the 21st century* número especial, com diversos artigos publicados no *Journal of the American Medical Association*, February 7 2001, 285(5): 533-534 e compilados por Natan, D.G. ; Fontanarosa, P.B.; Wilson J.D.

química e, posteriormente, da farmacologia e da fisiologia. Nas primeiras décadas do século XX, a indústria farmacêutica tornou-se o agente principal na pesquisa de novas drogas, participando da descrição das mesmas, da sua produção com critérios de qualidade e, até mesmo, respondendo pelos testes clínicos. Seria, por exemplo, somente depois que ensaios clínicos demonstraram, em 1944, a efetividade da estreptomicina contra bactérias gram-negativas, como a *Mycobacterium tuberculosis*, que essa conquista assegurou a base necessária para a terapia multidroga da tuberculose-doença em humanos. A história da pesquisa farmacêutica em antibióticos comprova como muitas vezes a exploração de resultados de pesquisa, que resulta em achados acidentais valiosos – *serendipity* – é dependente da experiência acadêmica e baseia-se em conceitos científicos.³⁹ A partir da década de 1970, a indústria farmacêutica passou a sofrer as influências, cada vez mais intensas, da biologia molecular. Atualmente, o “desenho racional de drogas” contra o câncer é um campo de intensas pesquisas: futuras drogas candidatas, assim como estratégias de tratamento mais racionais, deverão derivar do conhecimento dos produtos de genes que participam no comportamento agressivo de um dado tumor e muitas vacinas contra tumores já estão entrando em fase de ensaios clínicos. Hoje, no Brasil, enzimas recombinantes de parasitas já são utilizadas na triagem de extratos naturais na busca de compostos específicos para doenças endêmicas.⁴⁰

Novas intervenções em medicina incluem proteínas recombinantes, anticorpos monoclonais, peptídeos e um grande número de pequenas moléculas orgânicas emergem como candidatas a drogas terapêuticas.⁴¹ A genética molecular revolucionou a abordagem dos microrganismos, revelando sua fantástica capacidade para evoluir, adaptar-se e desenvolver resistência às drogas, de modo dinâmico e imprevisível.⁴²

³⁹O sentido do termo *serendipity* pode ser equiparado ao da expressão “atirar no que vê e acertar no que não vê”. *Serendipity* é na pesquisa farmacêutica em geral, um elemento fundamental na descoberta de novas drogas.

⁴⁰Ver a nota de rodapé número 10.

⁴¹Bumol T.F. & Watanabe, A. M. 2001 Genetic information, genomic technologies, and the future of drug discovery. *Journal of the American Medical Association*, February 7, 285(5):551-555

⁴²Korber B., Muldoon, M., Theiler J., Gao F., Lapedes A., Gupta R., Hahn B., Wolinsky S., Bhattacharya T. Timing the origin of the HIV-1 pandemic. *Proceedings of the 7th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections*, San Francisco, CA, 2000

Espera-se que essa nova realidade da pesquisa em saúde internacional contribua para reverter o quadro atual marcado pelo desinteresse da indústria farmacêutica, sendo praticamente nulo, no presente, o investimento privado em novas vacinas e drogas antimalária e para diversas outras DIP, ditas “negligenciadas”.

Algumas dessas doenças são consideradas negligenciadas porque as opções de tratamento medicamentoso são inadequadas ou inexistentes e/ou o mercado potencial dos remédios específicos não é suficiente para atrair rapidamente uma resposta do setor farmacêutico privado. Por sua vez, os novos medicamentos para essas doenças, todas de elevada gravidade e que afetam predominantemente os pobres – malária, tuberculose, doença de Chagas, leishmanioses e a tripanossomíase africana (*sleeping sickness*) – são considerados medicamentos negligenciados. São negligenciadas também do ponto de vista dos governos de muitos países, nos quais o peso de sua participação na mortalidade geral (*burden of disease*) não encontra correspondência nos orçamentos das políticas de saúde.

Considera-se que serão necessárias cerca de 20 a 30 novas drogas para assegurar, no longo prazo, o controle do atual recrudescimento das doenças negligenciadas causadas por esse pequeno grupo de protozoários parasitas. Para alcançar esse objetivo serão necessários entre US\$ 4 a US\$ 6 bilhões, investidos ao longo de 10 a 20 anos, ou seja, meros US\$ 0,10 por cidadão do mundo, anualmente. Trata-se, portanto, muito mais, de coordenar esforços internacionais de pesquisa, fazendo com que as pessoas e as organizações certas trabalhem de modo integrado. A OMS estima que apenas a malária é suficiente para diminuir o crescimento econômico da África em mais de 1% ao ano.⁴³ Justifica-se, portanto, a prioridade da pesquisa no tema das doenças negligenciadas.

A ciência do genoma está injetando novo otimismo à pesquisa dos protozoários parasitas responsáveis por essas doenças. O genoma do *Plasmodium falciparum*, o mais letal dos parasitas da malária, já foi completado. Esse conhecimento fornecerá chaves essenciais para acelerar o desenvolvimento de novas drogas para malária, mais efetivas e, acredita-se, mais baratas, além de potentes

⁴³World Health Organization (Geneva), *Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development*. Report of the Commission on Macroeconomics and Health, WHO, December 2001. (disponível em <http://www.who.org>)

recursos preventivos e diagnósticos.⁴⁴ Dentro de 1 a 2 anos, estarão completados os estudos dos genomas de *Leishmania major*, *Trypanosoma brucei*, *T. cruzi* e *Plasmodium vivax*. A expectativa também é de que o *Anopheles gambiae*, o mosquito que é o principal responsável pela disseminação da malária na África, venha a ser o primeiro inseto vetor a ter o seu genoma sequenciado.⁴⁵ Os aspectos funcionais desses genomas demorarão mais, mas já estão em andamento.

No desenvolvimento de novas e aprimoradas drogas antiprotozoários, diferentes abordagens estão sendo adotadas: análogos da artemisina, um anti-malárico natural derivado da medicina tradicional chinesa; demonstração da eficácia das amino-quinoleínas, até mesmo contra a malária resistente a cloroquina; potencial de inibidores de protease em *T. cruzi*. Também a abordagem das estruturas de cristal de certas substâncias se revela promissora.⁴⁶

No presente também vão sendo desvendadas as bases moleculares de muitas das influências hereditárias sobre as doenças crônicas e degenerativas como hipertensão, câncer e as principais doenças mentais, com profundas implicações na prevenção, diagnóstico e terapêutica. Assim, na última década foram identificados genes envolvidos em diversos distúrbios como distrofias musculares, hiperlipemias e alguns cânceres, e enormes progressos são observados na elucidação das bases genéticas de doenças multigênicas complexas como o *diabetes mellitus* e a doença de Alzheimer.⁴⁷ Com as novas tendências científicas da medicina, diversas doenças crônicas – como *diabetes mellitus* tipo 1, algumas neoplasias e condições cardiológicas – passaram a ter associação reconhecida com agentes infecciosos. Para diversas outras doenças crônicas – doença de Crohn, colite ulcerativa, artrite reumatóide, *sprue* tropical, lúpus eritematoso sistêmico e outras – as causas permanecem desconhecidas, apesar de evidências sugestivas de etiologia infecciosa, em decorrência de inadequações nas diversas técnicas e métodos disponíveis até o presente.⁴⁸

⁴⁴Pennisi E. Malarial genome comes into view. *Science* 286(5443): 1263-1264, 12 November 1999

⁴⁵Balter M. Gene sequencers target malaria mosquito. *Science* 285(5427): 508-509 23, July 1999

⁴⁶Para uma revisão completa e recente dos avanços em drogas para o combate de parasitas protozoários, consultar Gelb M. H. & Hol W.G. Drugs to combat tropical protozoan parasites. *Science* 297(5580):343-344 19 July 2002.

⁴⁷Kaji E. H. & Leiden J.M. 2001 Gene and stem cell therapies. *Journal of the American Medical Association*, February 7, 285(5):545-550

O envelhecimento populacional aumenta o número de pacientes com doença aterosclerótica crônica, podendo aumentar muito o número de pacientes idosos com insuficiência cardíaca que requerem hospitalização. A doença vascular aterosclerótica se manifesta nas alterações das coronárias, cérebro-vasculares e da circulação vascular periférica, colocando desafios importantes para a pesquisa em saúde.⁴⁹ Novas terapias para insuficiência cardíaca crônica são uma prioridade e deverão derivar de “pesquisas de mecanismos regulatórios cardíacos. As perspectivas para a “predição de riscos” foram muito aumentadas com o sequenciamento do genoma humano, estando em início o processo de elucidação das variações genéticas essenciais, subjacentes à predisposição para desenvolver essas doenças multifatoriais. Indivíduos em risco poderão ser identificados em uma idade precoce e receber regime preventivo individualizado. O conhecimento dos “mecanismos básicos da angiogênese” é fundamental, uma vez que o procedimento terapêutico principal da doença aterosclerótica é a revascularização da situação oclusiva. A pesquisa busca, portanto, novas estratégias de tratamento com fatores do crescimento angiogênico que permitam a revascularização não invasiva de órgãos afetados.

Nas duas últimas décadas, ocorreram expressivos avanços na pesquisa sobre a natureza bioquímica das células cancerosas e das respostas dos órgãos e tecidos normais ao câncer.⁵⁰ No presente, emerge continuamente uma detalhada compreensão molecular dos processos de “transdução de sinal, apoptose e angiogênese” e dela derivarão as bases de futuros procedimentos de atenção e prevenção do câncer. Os avanços da ciência do câncer partem do fato dele ser devido, em grande parte, ao comportamento inapropriado adquirido ou herdado de genes envolvendo os vários caminhos da “transdução de sinal celular”. Estes influenciam toda a economia da célula (proliferação, sobrevivência, utilização de energia etc), assim como as vias embrionárias normalmente acionadas no desenvolvimento de órgãos e na operacionalização de certas funções órgão-específicas.

⁴⁸ Relman D. A. The search for unrecognized pathogens. *Science* 284(5418):1308-1310, 21 May 1999

⁴⁹ Lefkowitz R.J. & Willerson J.T. 2001 Prospects for cardiovascular research. *Journal of the American Medical Association*, February 7, 285(5):581-587

⁵⁰ Livingston D.M. & Shivdasani R. 2001 Toward mechanism-based cancer research. *Journal of the American Medical Association*, February 7, 285(5):588-593

A compreensão da natureza molecular dos eventos específicos da “transdução de sinal” enriqueceu imensamente a pesquisa do câncer na atualidade. Por exemplo, muitos tumores humanos apresentam o controle da proliferação celular prejudicado em função de defeitos em uma via específica da “transdução de sinal” ligada ao gene da suscetibilidade ao retinoblastoma. O produto deste gene é uma proteína complexa que opera bloqueando a transcrição de outros genes codificadores de proteínas promotoras da progressão do ciclo da divisão celular. O processo da rápida morte celular, conhecido como “apoptose”, derivou do reconhecimento de que as células possuem um programa que controla a duração da sua vida. Durante o desenvolvimento, o tamanho do órgão obedece a um controle rígido do número de células que inclui a morte por “apoptose” das células em excesso. Muitas células tumorais humanas proliferam porque adquirem mecanismos moleculares de resistência para apoptose e que resultam de defeitos em uma via da “transdução de sinal”.

O estudo da angiogênese forneceu a primeira explicação para a capacidade invasiva e de originar metástases das células tumorais durante sua proliferação: elas induzem a proliferação das células endoteliais, que formam pequenos vasos, que infiltram o tecido, que contém a célula tumoral, assegurando o crescimento do tumor e a invasão. Os sinais moleculares que emanam das células tumorais induzindo o desenvolvimento de vasos, incluem peptídeos específicos, como o fator de crescimento da célula endotelial vascular e o fator de crescimento do fibroblasto. Estes fatores possuem o potencial de envolver a célula endotelial para promover ou para suprimir sua proliferação e sobrevivência e desempenham um papel central na “angiogênese tumoral”. Hipóteses relativas a este processo poderão viabilizar o desenvolvimento experimental de “inibidores com atividade anti-angiogênica e anti-tumoral”.

A genética é a disciplina que tem fornecido as melhores hipóteses relativas ao comportamento das células do câncer e uma vasta gama de oncogenes e de *locus* tumor-supressores. Alguns genes humanos tumor-supressores são envolvidos com a manutenção da integridade/estabilidade do genoma, incluindo-se o controle do número de cromossomos. Células de muitos tumores exibem defeitos na capacidade de manter a estabilidade do genoma, tais como cromossomas em excesso, cromossomos anormais ou ambos. As células

cancerígenas podem ganhar com a perda de controle da estabilidade do genoma, podendo conseguir novas mutações que potencializam seu poder neoplásico. Já é possível estabelecer a estrutura do gene e a expressão gênica e assim categorizar tumores humanos, individualizando-os segundo o mecanismo molecular que os sustenta. Esta prática assegurou a capacidade para estimar prognósticos diferentes para pacientes com um mesmo tipo de câncer, por exemplo, leucemia aguda. O sequenciamento do genoma humano e, no futuro, de todo o RNA mensageiro, tornará possível sondar a expressão de todos os genes humanos em uma dada célula tumoral. Assim, por exemplo, já é possível caracterizar as células da leucemia aguda com relação à célula de origem (linfóide ou mielóide) com base nesta abordagem.

O sucesso no diagnóstico do câncer depende da presença de um número suficiente de células tumorais para permitir o reconhecimento anatômico. Novas tecnologias têm facilitado a análise clínica de pacientes, com base em um número pequeno de células cancerosas. Em adição à visualização direta de tumores, de exames citológicos de fluidos e análise patológica de material de biópsia, hoje os métodos radiológicos e nucleares *de scanning* já são ferramentas padrão no diagnóstico do câncer. Estes avanços estão implicando no aumento das demandas de “radioisótopos e de rádio-farmacos”, que, no Brasil, são atendidas pelo sistema da CNEN. Os métodos de tomografia computadorizada e de ressonância magnética de imagem aumentaram em muito o grau de detalhamento anatômico e a precisão na detecção de tumores. Lesões antes não detectáveis, mesmo na cirurgia, são agora comumente reconhecidas sem a necessidade de procedimentos invasivos. Ainda assim, os limites para o reconhecimento de lesões são da ordem de milhões a bilhões de células e não há como detectar precocemente a maioria dos tumores, com poucas exceções como o câncer cervical *in situ* e alguns cânceres de pele.

Outras conquistas se traduzem em uma grande variedade de métodos imunológicos e de biologia celular (de base bioquímica de coloração celular) e, menos comumente, de métodos citogenéticos ou de genética molecular. O maior conhecimento dos mecanismos moleculares, como o dos defeitos na “transdução de sinal”, e a crescente caracterização genética individualizada de células tumorais, acoplados com novas metodologias de imagem, incluindo-se

“métodos óticos e nanotecnologias”, viabilizarão métodos de detecção precoce do câncer, baseados em números menores de células cancerosas e de caracterização do seu potencial invasor e/ou metastático.

As doenças neurológicas e psiquiátricas requerem avanços nas neurociências para sua elucidação, prevenção e tratamento.⁵¹ Diversos progressos técnicos têm melhorado os métodos para identificar regiões cerebrais envolvidas durante os vários tipos de atividade cognitiva, para traçar conexões entre as partes do cérebro, para visualizar neurônios individuais em preparações de cérebro vivo, para registrar as atividades dos nervos e de canais iônicos simples e os receptores para vários neurotransmissores.

Os avanços mais expressivos nos últimos 20 anos vieram da aplicação ao sistema nervoso da genética molecular e da biologia celular molecular. A descoberta do distúrbio monogênico responsável pela doença de Huntington e a compreensão da sua patogênese podem oferecer um novo paradigma para esclarecer os distúrbios poligênicos, muito mais complexos, responsáveis por enfermidades psiquiátricas como a esquizofrenia, doença maníaco-depressiva e distúrbios *borderline* da personalidade. Um novo grau de cooperação entre neurologia e psiquiatria deverá resultar desses progressos, especialmente no tratamento de pacientes com doenças como autismo, retardo mental, distúrbios cognitivos associados a Alzheimer e Parkinson.

Diabetes mellitus (DM) refere-se a um grupo de distúrbios que são semelhantes na elevação dos níveis de açúcar no sangue, sendo que as duas modalidades mais comuns, ambas poligênicas e com participação de fatores ambientais conhecidos, são a diabetes de tipo 1 (antes designada de DM insulino-dependente ou diabetes juvenil) e diabetes tipo 2, a mais comum.⁵² A diabetes tipo 1 decorre da destruição autoimune das células *Beta* do pâncreas, secretoras de insulina. No tipo 2, a obesidade é provavelmente o fator de risco de maior contribuição na elevação da incidência. Além do DM contribuir substancial-

⁵¹ Cowan W. M. & Kandel E.R. Prospects for neurology and psychiatry. *Journal of the American Medical Association*, February 7, 285(5):594-600

⁵² Olefsky J.M. Prospects for research in diabetes mellitus. *Journal of the American Medical Association* February 7, 285(5):628-632

mente para a mortalidade, suas diversas complicações – retinopatia diabética, que é uma causa importante de cegueira em adultos, doença renal diabética, amputações de membros, doença cardíaca, derrame cerebral, problemas especiais durante a gestação e malformações congênitas, que elevam a morbimortalidade perinatal – impõem uma sobrecarga enorme à mortalidade. Diversas áreas de pesquisa oferecem oportunidades para avanços expressivos em DM 1 e 2 nos próximos 25 anos: a identificação dos componentes genéticos influenciará a compreensão dos mecanismos da doença e de suas complicações, favorecendo a prevenção (testes de diagnóstico preditivo e prevenção das complicações, prevenção da obesidade), o tratamento (transplantes de células da ilhota pancreática, melhores drogas antidiabetes) e a cura funcional do DM.

Finalmente, cabe mencionar que a medicina transfusional tornou-se um campo amplo e multidisciplinar, indo muito além dos problemas de captação e armazenamento de sangue.⁵³ Nos últimos 25 anos ocorreram avanços como a produção de fatores recombinantes de coagulação, o isolamento e armazenamento de populações de células do tronco para transplantes e a caracterização genética de antígenos de grupos sanguíneos. A implementação de testes formulados a partir de ácidos nucleicos na seleção de doadores tem contribuído para reduzir o risco de transmissão da hepatite B e C e de HIV; a pasteurização e o tratamento com solvente-detergente permitem eliminar o risco de transmissão de hepatite e HIV via concentrados de fatores de coagulação e outros produtos derivados do plasma.

A sofisticação e a abrangência alcançada pela pesquisa em doenças genéticas, crônicas e degenerativas no Brasil também pode ser apreciada no levantamento, antes mencionado, realizado pela autora para o CNPq.⁵⁴ As metodologias utilizadas englobam, entre outros, os estudos genéticos moleculares, a genética genômica e estudos pós-genômicos, avaliação de proto-oncogenes; descrevem-se mecanismos funcionais diversos como apoptose, desmielinização, carcinogênese; procedimentos avançados são considerados, tais como a terapia gênica *ex-vivo* e as aplicações da genética genômica em medicina.

⁵³Silberstein L. & Toy, P. 2001 Research opportunities in transfusion medicine. *Journal of the American Medical Association*, February 7, 285(5):577-580

⁵⁴Ver nota de rodapé número 35

PARTE II

A AGENDA DE P&D EM FÁRMACOS E MEDICAMENTOS NAS CONTROVÉRSIAS INTERNACIONAIS⁵⁵

AS DIFICULDADES no acesso, ainda que não exclusivamente, em boa parte decorrem dos preços elevados dos remédios. Nos anos 90, a discussão internacional sobre a iniquidade recorrentemente convergiu para as alegadas influências negativas dos direitos de propriedade intelectual (DPI) – especialmente patentes – sobre os preços dos medicamentos, impedindo o acesso aos menos privilegiados.⁵⁶ Tornou-se inquestionável que, para o setor farmacêutico, as patentes são uma ferramenta valiosa, ainda que sendo imprecisa a determinação da sua participação nos retornos financeiros dos esforços em inovação.

Exaustivamente, as estatísticas de patentes foram e ainda são reafirmadas como os indicadores mais diretos da capacidade inovadora de uma nação. No entanto, tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento, até o presente, o tema geral de como os DPI se relacionam com crescimento econômico não é completamente compreendido, apesar das muitas análises já realizadas recorrendo a abordagens “antes e depois”, para saber como as atividades econômicas e tecnológicas reagem “em resposta” às mudanças no regime de patentes.⁵⁷

Ainda na década de 1990, seguindo por outra via argumentativa mas que, igualmente, fluiria para as implicações éticas das patentes, também o tema do *benefit sharing* – a equidade no compartilhar os resultados ou benefícios derivados das atividades de pesquisa e desenvolvimento e da produção correlata de

⁵⁵Esta seção foi, em grande parte, extraída das análises da autora apresentadas na *3rd. International DNA Sampling Conference: Ethical, Legal, Social Issues*, Montréal, Canada, September 5-8, 2002, na palestra *Pharmaceutical patents and benefit-sharing: evolution of drug accessibility in Brazil since the 1980's*. (no prelo).

⁵⁶Watal J. Access to essential medicines in developing countries: does the WTO's TRIPS Agreement hinder it? *Science, Technology and Innovation Discussion Paper N.8*, 2000. Center for International Development, Harvard University, Cambridge, MA, USA.

⁵⁷Kotabe M. The impacts of foreign patents on national economy: a case of the United States, Japan, Germany and Britain. *Applied Economics* 1992, 24: 1335-1343.

bens, sejam estes remédios, cosméticos ou alimentos – destacou-se em meio às discussões sobre “bioprospecção e biopirataria”, suscitadas pela coleta de amostras de espécimes biológicos diversos. As preocupações atuais, quase que exclusivamente, aludem ao modo desregulado com que, atendendo aos mais variados propósitos de pesquisa científica e/ou comerciais, têm sido coletados tanto o material genético, quanto o conhecimento tradicional a ele associado (*traditional knowledge*) e desenvolvido pelas comunidades locais e os grupos indígenas.

Fossem essas amostras extraídas de plantas, animais, microorganismos ou espécimes humanos, passaram a ser denominadas do mesmo modo: amostras de DNA (*DNA sampling*). Essa designação uniformizada favoreceu a abordagem da informação genética como simples molécula química, adotada pelos escritórios de patentes de alguns países. Essa tem sido a interpretação do Escritório de Patentes dos Estados Unidos da América (USPTO) e o Escritório Europeu de Patentes (EPO) sempre tratou as seqüências de DNA que codificam as proteínas como moléculas químicas que preenchem os requisitos essenciais do “patenteável”.

A argumentação que sustenta tal ponto de vista considera, em primeiro lugar, que não se trata de simples descoberta uma vez que o isolamento e a caracterização (purificação) de um fragmento de DNA são processos que implicam na separação da molécula do seu ambiente natural. Assim, a molécula isolada aporta uma novidade e o processo que levou a ela requereu criatividade e inventividade. Em segundo, seu isolamento e caracterização não constituem, por si só, procedimentos não éticos. Em terceiro, tais fragmentos satisfazem o requerimento do “ter potencial de aplicabilidade industrial”, o que inclui a agricultura (agronegócios) e a saúde humana (os biofármacos, como as vacinas, os testes diagnósticos, os antibióticos e, em especial, os fitofármacos). Por último, é compatível com uma das duas cláusulas pétreas dos direitos de propriedade intelectual: a obrigatoriedade do acesso público às informações (*disclosure*). A outra cláusula, como sabemos, é o direito de monopólio.

A Convenção da Diversidade Biológica (CDB), desde 1992, ainda que focalizando a política de equidade (*benefit sharing*) como um tema a ser definido pelas legislações nacionais, tem sido considerada uma fonte impulsionadora

de justiça em todas as partes do mundo. Sobre *benefit sharing* a CDB diz o seguinte:

O Artigo 15(7) instrui as partes a “tomar medidas legislativas, administrativas ou políticas... com o objetivo de compartilhar de modo justo e equitativo os resultados da pesquisa e desenvolvimento e os benefícios derivados da utilização comercial e outra dos recursos genéticos com a parte contratante que fornece tais recursos”. O acesso deve ser antecedido pelo “consentimento informado” da parte que fornece os recursos e por termos mutuamente acordados.

O Artigo 8(j) compele as Partes a “respeitar, preservar e manter os conhecimentos, inovações e práticas dos indígenas e das comunidades locais incorporando estilos de vida tradicionais ...e encoraja o compartilhamento equitativo dos benefícios derivados da utilização de tais conhecimentos, inovações e práticas”⁵⁸

A CDB define material genético como “qualquer material de planta, animal, origem microbiana ou outra contendo unidades funcionais de hereditariedade” e recurso genético como “material genético de valor real ou potencial”. De acordo com a CDB, a expressão “diversidade biológica” compreende recursos genéticos, organismos ou partes deles, populações e qualquer outro componente biótico de ecossistemas, com utilidade real ou potencial ou valor para a humanidade. No entanto, a Convenção não menciona direitos de propriedade intelectual (DPI) sobre o acervo de conhecimentos tradicionais relativos aos recursos genéticos, para as comunidades locais e indígenas.

Enfoque diferente adota a Organização Mundial do Comércio (OMC). O Acordo Relativo aos Aspectos Comerciais dos Direitos de Propriedade Intelectual – Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights (Trips) – não reconhece a contribuição do conhecimento tradicional ou a necessidade de repartir benefícios, tampouco contemplando qualquer referência explícita ao material genético. O Artigo 27.3 (b) do Trips, estabelece, a respeito da patentabilidade de formas de vida, o seguinte: “*members may exclude plants, animals other than*

⁵⁸Ver em: <http://wcmc.org.uk/biodiv/briefs>; para mais informação sobre a CDB, ver: <http://www.senebiodiv.org>

*microorganisms, and essentially biological processes for the production of plants or animals other than non-biological and microbiological processes. However, members shall provide for the protection of plant varieties either by patents or by an effective 'sui generis' system or by any combination thereof".*⁵⁹

Em resumo, podemos dizer que as controvérsias suscitadas pela falta de equidade na acessibilidade aos medicamentos e aos recursos genéticos, ambas associados aos alegados impactos negativos das patentes sobre a saúde pública, têm alimentado diversas disputas comerciais e políticas Norte-Sul.

II.1. A REGULAÇÃO DA PESQUISA GENÉTICA E DAS AMOSTRAS DE DNA NO BRASIL

As controvérsias sobre os direitos de propriedade intelectual e a biodiversidade ganharam relevância cada vez maior pela importância crescente que os fitofármacos e fitoterápicos passaram a adquirir, desde a década passada, no panorama farmacêutico mundial. Atualmente, mais de cem fármacos são produzidos a partir do cultivo, extração e isolamento de princípios bioativos. O Quadro 1 apresenta alguns exemplos expressivos de fitofármacos.

Até 1945, o Brasil manteve uma legislação restritiva da Propriedade Industrial, protegendo produtos e processos farmacêuticos. Depois de 1945 (Decreto-Lei 7.903, de 28/08/1945), foi introduzido um novo regime, flexível, excluindo dessa "privilegiabilidade" as invenções cujo objeto fossem substâncias ou produtos alimentícios e medicamentos, matérias ou substâncias obtidas por meios ou processos químicos. A legislação brasileira, portanto, deixaria de reconhecer patentes de produtos químico-farmacêuticos. Após 1969 (Decreto-Lei 1.005, de 21/10/1969), tornou-se ainda mais flexível, vindo a suspender também a "privilegiabilidade" de processos, abolindo, assim, completamente, patentes para a área farmacêutica. Quase 30 anos depois, seria aprovada a nova Lei de Patentes no. 9.279, sancionada em 14 de maio de 1996, não só introduzindo novamente patentes para produtos e processos farmacêuticos, como estendendo os mesmos direitos de privilégio aos microorganismos transgênicos. Estes

⁵⁹ Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights, Including Trade in Counterfeit Goods, Dec. 15, 1993. (disponível em <http://www.wto.org>)

últimos passaram a ser considerados como sendo passíveis de receber patentes, conquanto invenções, ou seja, que satisfaçam os requerimentos de novidade, inventividade e utilidade industrial, não sendo uma óbvia descoberta. No novo regime brasileiro, as patentes não são concedidas para formas superiores de vida. O Brasil possui, portanto, uma Lei de Patentes que é absolutamente coerente com o que estabelece o TRIPS, no Artigo 27.3(b), anteriormente citado.

Quadro 1. Exemplos de Fontes Naturais de Fitofármacos e Usos Terapêuticos*

Vegetal	Fármaco	Uso terapêutico
<i>Atropa belladonna</i>	Atropina	Oftálmico
<i>Chinchona calisava</i>	Quinina	Antimalárico
Esporão de Centeio	Nicergolina	Arteriosclerose
<i>Rawolfia ternifolia</i>	Reserpina	Antiadrenérgico
<i>Catharantus roseus</i>	Vincamina	Vasodilatador cerebral
	Vincristina	Antineoplásico
<i>Colchicum autumnale</i>	Colchimina	Gota
<i>Curare</i>	Alcurônio	Relaxante muscular
<i>Pilocarpus jaborandi</i>	Pilocarpina	Antiglaucomatoso
<i>Cumarina</i>	Warfarina	Anticoagulante
<i>Cassia sena</i> e <i>C. Angustifolia</i>	Sene	Laxante
<i>Artemisia vulgaris</i>	Artemisina	Antimalárico

* Modificado de Queiroz, M., apresentação feita no Seminário "Futuro da Indústria Farmacêutica" da Gazeta Mercantil, São Paulo, junho de 2002

Desde 1992, após a assinatura da Convenção da Diversidade Biológica (CDB), o país promove uma mudança substantiva na política para o meio ambiente. Nesse período, políticas públicas dirigidas à conservação e ao desenvolvimento sustentado na Região Amazônica foram introduzidas e as percepções e atitudes da sociedade para com a proteção ambiental mudaram radicalmente. Houve um crescente reconhecimento de que a efetividade – o valor de uso – dos recursos biológicos é, em parte, derivada do conhecimento tradicio-

nal (*traditional knowledge*) sobre plantas medicinais de que dispõem os povos indígenas e as comunidades locais.

Vimos anteriormente que as três principais assertivas da CDB são: a conservação da diversidade biológica, o uso sustentado de seus componentes e o compartilhar eqüitativo dos benefícios derivados da utilização dos recursos genéticos, por meios tais como o acesso apropriado aos recursos genéticos, a transferência apropriada de tecnologias relevantes e o financiamento apropriado. Todas as partes se obrigam a facilitar a troca de informações, a promover a cooperação científica e a tratar adequadamente a biotecnologia e a distribuição de seus benefícios. A CDB requer que as partes reconheçam a propriedade dos materiais genéticos pelos países ou empresas. No entanto, as linhagens de células que tenham sido coletadas em um país, antes da aplicação da Convenção, devem ser consideradas como propriedade do país que agora deposita o material (as denominadas coleções *ex situ*, por exemplo, bancos genéticos e jardins botânicos) e os doadores – povos e países – terão que pagar para ter acesso futuro ao seu material doado, bem como a qualquer inovação médica dele derivado.

“O estatuto da patente sempre se norteou pelo princípio segundo o qual um elemento natural não é patenteável porque é uma descoberta e não uma invenção”. No entanto, como vimos, quando são considerados os resultados da genética molecular, a distinção se os genes, fragmentos de genes e seqüências genéticas expressas são invenções – moléculas químicas – ou descobertas passou a constituir, na década, a controvérsia central na discussão internacional sobre os direitos de propriedade intelectual. A clivagem tradicional entre esses dois conceitos passou a ser posta em questão. Essa confusão sobre o objeto da apropriação – a informação genética, ou os genes – manifesta-se nas interfaces entre interesses públicos e privados. Assim, por exemplo, a comercialização de tecidos humanos e produtos deles derivados geraria conflitos de interesses entre os países tendo como ponto central a possibilidade ou não de um compartilhamento justo, eqüitativo, dos lucros resultantes.⁶⁰

⁶⁰Marques M.B. *Desafios à interação entre Ciência e Direito no Brasil*. Poços de Caldas, Minas Gerais: Revista da Unifenas, Edição comemorativa, p. 18-26, 2001

No Brasil as atividades de bioprospecção tornaram-se alvos crescentes de apreensões e esperanças.⁶¹ O ministro do Meio Ambiente declarou, em 1999, que cerca de 20.000 extratos naturais eram retirados ilegalmente (pirateados) a cada ano, provendo informação genética para potenciais produtos farmacêuticos e outros, pelos quais, devido à natureza ilegal de sua retirada, o Brasil estaria deixando de receber *royalties*.⁶²

Em decorrência dessas preocupações, o país passou a experimentar um intenso processo político em torno da proteção e regulação do acesso ao seu rico patrimônio de recursos genéticos. Paralelamente ao uso cada vez mais difuso da palavra “patrimônio”, na sociedade e no governo, caminhar-se-ia para uma predominância de opiniões favoráveis ao patenteamento da Vida, interpretando os recursos naturais e genéticos como *commodities*, dotados de inestimável valor econômico. Um número crescente de cientistas brasileiros se manifestaria afirmando que o país já teria alcançado o nível científico e a capacidade tecnológica necessários para explorar os recursos genéticos e que, por este motivo, deveriam ser protegidos por DPI. Atualmente, o acesso não regulado às amostras de DNA humano tem sido uma preocupação crescente sobretudo dos geneticistas, devido às potenciais consequências negativas para os esforços nacionais na pesquisa genética.^{63 64}

É inegável que, 10 anos após a assinatura da CDB, o Brasil dispõe de um arcabouço legal moderno, regulando o acesso ao patrimônio genético e houve avanços expressivos na discussão do tema do *benefit sharing*. Um conjunto de leis e normas tem sido formulado nos últimos anos, focalizando de modo fragmentado os temas tão complexos quanto relacionados do acesso aos recursos genéticos, biossegurança e bioética. Entre outros, o Projeto de Lei do Senado no. 306; a Medida Provisória do governo federal no. 2.186 de 2001; a Resolução no. 196, de

⁶¹A palavra “bioprospecção” descreve atividades de coleta e rastreamento (*screening*) de material biológico para fins comerciais tais como novos remédios, sementes e cosméticos.

⁶²Ver outros casos de “biopirataria” no Brasil em Erdos J.E. Current legislative efforts in Brazil to regulate access to genetic resources. 1999 December. (Disponível em: <http://www.sustain.org/biotech/library>)

⁶³Marques MB. Em busca de um fórum nacional para a bioética na política pública brasileira. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 1996; 12(4): 443-454.

⁶⁴Marques M. B. A Ciência da Vida rumo ao Século 21: significado para o Brasil. Saúde em Debate, Rio de Janeiro, 2000, maio/ago., 24: 69-81.

10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde, das normas da pesquisa envolvendo seres humanos.⁶⁵ Analisar essa legislação escapa, porém, ao escopo do presente documento. Reconhece-se que, embora, até o presente, não existam grandes bases de dados genéticos populacionais, o país caminha rapidamente nessa direção. Urge, portanto, definir um instrumento legal apropriado para, mais do que regular o acesso ao DNA humano, assegurar a sua integralidade, evitando estigmas e abusos e a proteção da confidencialidade.⁶⁶ Ressalte-se assim, que, mais do que os alegados riscos à pesquisa genética, tal urgência se impõe pelos possíveis impactos para as políticas de saúde e de acesso aos medicamentos.

Pode-se dizer que, com relação ao tema do *benefit sharing*, a tendência predominante no Brasil, até o presente, é favorável à primazia dos interesses públicos, na acessibilidade das maiorias pobres, seja em se tratando de produtos farmacêuticos derivados de recursos genéticos, seja no caso dos cultivos agrícolas alimentares. Observa-se um crescente reconhecimento de que, para assegurar o compromisso de compartilhar benefícios, é necessário equilibrar as disputas entre interesses públicos e privados.⁶⁷ No entanto, contraditoriamente, tal como sucede nas disputas internacionais, esse equilíbrio tende a ser cada vez mais difícil de viabilizar, dado o poder de monopólio conferido pelas patentes. À medida que instituições e/ou pesquisadores brasileiros patenteiem mais resultados científicos e que se os reconheça direitos de propriedade sobre os conhecimentos tradicionais – de índios e comunidades locais – a tendência será o aumento de conflitos internos entre interesses públicos e privados. Argumentamos, assim, que a seguinte dúvida permanece em aberto: enquanto “patrimônios da Nação” devem ou não os recursos genéticos – e o conhecimento científico deles derivados – ser protegidos pelas regras dos direitos de propriedade intelectual?

Não é fácil fazer prevalecer os interesses públicos no acesso aos remédios, como a seguir veremos.

⁶⁵ Ver em: <http://www.datasus.gov.br>

⁶⁶ Marques, MB. Brevets pharmaceutiques et accessibilité des médicaments au Brésil. *Revue Internationale de Droit Economique. Numéro spécial: Brevets pharmaceutiques, innovations et santé publique* 2000; XIV(1): 97-107.

⁶⁷ May TD and Mazan KD. Legal issues in sharing the benefits of biodiversity prospecting. *Journal of Ethnopharmacology* 1996, April 5; 1(1-3): 93-109.

II.2. A CONTROVÉRSIA BRASIL-ESTADOS UNIDOS SOBRE DIREITOS DE PROPRIEDADE INTELECTUAL (DPI)

De 1988 a 1996, um tema recorrente nas controvérsias comerciais entre o Brasil e os Estados Unidos foi o da exclusão legal da proteção por patentes para produtos farmacêuticos que, até então, prevalecera em nosso país. O Brasil negou por tanto tempo a proteção dos DPI para esses produtos sob a alegação de que as patentes enclausurariam o país na dependência tecnológica e criariam um sério problema de saúde pública, ao tornar os preços dos remédios proibitivos. Foi durante esse período que as alegadas conseqüências dos DPI para a acessibilidade aos medicamentos tornou-se um destacado argumento político.

No nível multilateral, pela primeira vez, foram ultrapassados os limites do campo tradicional do comércio durante a Rodada Uruguai do GATT (General Agreement on Trade and Tariffs), lançada em 1986 e concluída em 1993: os Estados Unidos deflagraram a negociação dos aspectos do comércio relacionados aos DPI, estimulando outros países desenvolvidos a fazer o mesmo. O Trips (Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights), de 1994, é parte do Ato Final da Rodada Uruguai.⁶⁸ O principal objetivo desse acordo era harmonizar, globalmente, as leis nacionais de patentes, estendendo DPI aos produtos e processos farmacêuticos e derivados da biotecnologia aplicada à saúde humana, bem como à ampliação do escopo e duração da proteção. O Trips, buscando fortalecer os DPI por toda parte, com o propósito de promover o comércio mundial, introduziu padrões mínimos muito mais restritivos do que os contemplados pelas legislações existentes na maioria dos países em desenvolvimento.

Durante esse período, tornou-se evidente que os EUA focalizavam os DPI como uma prioridade em sua política comercial: com base na *Section 301*, do *Trade and Tariff Act* de 1974, expandido em 1984, passaram a usar alguns procedimentos tais como a suspensão do tratamento preferencial e práticas de retaliação. Pela primeira vez, os Estados Unidos penalizaram o Brasil pela manutenção de sua legislação, considerada muito flexível, para produtos farmacêuticos.^{69 70}

⁶⁸Ver nota de rodapé número 47.

⁶⁹Tachinardi, MH. *A Guerra das Patentes: O Conflito Brasil x EUA sobre propriedade intelectual*. Rio de Janeiro: Paz e Terra, 1993; p. 67.

Em 1996, foi aprovado um novo regime brasileiro para os DPI (Lei 9.279), estendendo patentes aos produtos e processos farmacêuticos e para os microorganismos transgênicos que satisfaçam aos requerimentos de novidade, inventividade e utilidade industrial e que não sejam óbvias descobertas. Patentes não são concedidas para formas superiores de vida. Essa Lei é coerente com o que estabelece o Artigo 27.3(b) do Trips, com relação à controversa questão da “patentabilidade” de formas vivas.

Em resposta à nova Lei, que também provê proteção patentária no *pipeline* e importação paralela limitada, o governo americano deslocou o Brasil da *Priority Watch List* para a *Watch List*, mais branda. Apesar das significativas pressões externas, a reforma do sistema de DPI brasileiro não foi uma mera resposta às mesmas.⁷¹ Ao contrário, sua aprovação foi um processo longo e difícil, no qual os conflitos de interesse entre diversos grupos nacionais foram persistentemente confrontados e mediados.

Desde o começo dessa controvérsia, o Brasil, cada vez mais, tem considerado o avanço tecnológico crucial nas suas estratégias de desenvolvimento, embora reconhecendo que a solução para a maior parte de suas necessidades em saúde pode ser encontrada em tecnologias convencionais e que são de domínio público. A aceitação do patenteamento da biotecnologia emergiu como uma decisão política crucial: por um lado, considerava-se que um salto para o novo paradigma tecnológico era viável e essencial para assegurar o desenvolvimento do país; pelo outro, o patenteamento poderia restringir o intercâmbio de informações científicas e tecnológicas estratégicas para vários setores econômicos e também poderia limitar a aplicabilidade social dos resultados científicos, especialmente no interior do setor saúde.

Durante esse período, os aspectos éticos e sociais do “patenteamento da Vida” foram conduzidos para o ponto central das controvérsias. Acesso aos recursos genéticos, tal como definido pela Convenção da Diversidade Biológica

⁷⁰Nogués, J. Patents and pharmaceutical drugs: understanding the pressures on developing countries. *Journal of World Trade* 1990 December; 24(6): 81-104.

⁷¹Marques MB. *Patenting Life: Foundations of The Brazil-United States Controversy*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1993; Health Policy Series (13):77.

ca, de 1992, bem como as necessidades e interesses dos indígenas e comunidades locais – *benefit sharing* – ganharam crescente presença dentro da disputa. Muitas lideranças científicas alegaram que a tendência internacional progressiva rumo à propriedade privada da vida traria impactos deletérios decisivos, principalmente para as atividades científicas de universidades e instituições de pesquisa brasileiras.

Em síntese, o longo período de debate tornou evidente a complexidade do processo de negociação, o poder dos *lobbies* e a incerteza que cerca o patenteamento da biotecnologia e da pesquisa genômica. Durante essa controvérsia, os argumentos expressavam receios quanto às potenciais conseqüências negativas para a P&D dos esforços visando a harmonização dos regimes de DPI, após o Trips. Representantes de ambos países focalizaram os DPI em tecnologia como um elemento essencial para assegurar o desenvolvimento industrial e a competitividade, traduzindo os interesses da indústria farmacêutica e de biotecnologia.⁷²

O primeiro estudo disponível para os primeiros três anos do período posterior à introdução de patentes farmacêuticas restritivas no Brasil, baseado em análises de dados sobre número e tipo de patentes e importações, sugeriu uma tendência predominantemente negativa na dinâmica endógena do setor farmacêutico.⁷³ Não se pode, entretanto, excluir a possibilidade de uma reversão dessa tendência nos próximos anos, em correspondência com o fortalecimento, ainda incipiente, da capacidade de P&D da indústria farmacêutica nacional, redirecionada, no presente, para a produção de medicamentos genéricos de qualidade e para as novas drogas para doenças negligenciadas.

Após 1999, dois fatos importantes impuseram uma mudança de rumos nos debates sobre o acesso aos medicamentos e sobre *benefit-sharing* no cerne da controvérsia Brasil-EUA:

⁷² Marques M.B. Brazil-US controversy on the impact of patenting in biotechnology: some relevant questions for pharmaceuticals. *Science and Public Policy*. 1994, June 3; 21:165-172.

⁷³ Bermudez J.A. Z, Epsztejn R, Oliveira MA, Hasenclever L. O Acordo Trips da OMC e a Proteção Patentária no Brasil: Mudanças Recentes e Implicações para a Produção Local e o Acesso da População aos Medicamentos. Rio de Janeiro: Fiocruz/ENSP, 2000; 132 págs.

O primeiro foi a Lei do Medicamento Genérico no. 9.789, de 1999. Desde então, os esforços brasileiros específicos de P&D de fármacos para doenças negligenciadas, a chegada dos medicamentos genéricos no mercado e a provisão de remédios menos caros para HIV/Aids assumiram posição central nas disputas. Medicamentos genéricos são cópias quimicamente idênticas de drogas de marca que podem ser comercializadas quando expiram as patentes ou outros direitos exclusivos de comercialização e que, tipicamente, são vendidos a preços consideravelmente menores, em diversos países do mundo. A Inglaterra foi responsável pela primeira experiência com genéricos: logo após a 2ª. Guerra Mundial, face à escassez intensa, o governo decidiu cancelar todas as patentes e assim pôde assegurar a produção interna e o acesso aos remédios. Nos Estados Unidos e na Alemanha a proporção dos genéricos sobre o total de medicamentos à venda alcança 40%, e no Reino Unido, 37%. No mercado brasileiro esta proporção está crescendo gradualmente, desde o início da Lei 9.789.

A Lei de Patentes brasileira (No. 9.279/96) em seu Artigo 68 prevê “licenciamento compulsório e fabricação local” de remédios, em caso de emergências de saúde pública, como na presente epidemia de Aids. Os custos crescentes dos remédios para tratamento da Aids, que têm sido patenteados por empresas americanas, foram o motivo alegado pelo Brasil para recorrer a esses expedientes. Dito de outra forma, o principal argumento do Brasil foi a elevação, pelas patentes, dos preços dos remédios, muito acima do poder aquisitivo da maioria dos indivíduos HIV positivos dos países em desenvolvimento e mais pobres.⁷⁴

No ano 2001, o tema acessibilidade aos medicamentos explodiu no cenário internacional, impulsionado pelas discussões sobre as conseqüências do Trips para a saúde pública. O Brasil e outros países em desenvolvimento consideram a provisão de salvaguardas sob licença compulsória e importações paralelas como sendo instrumentos políticos cruciais de flexibilidade no atendimento das necessidades de saúde pública^{75 76}. Sob a licença compulsória, uma

⁷⁴ Preços mais altos em até 200-300% para remédios com patente, incluindo aqueles para tratamento da Aids, têm sido verificados em países em desenvolvimento onde tais patentes se tornaram válidas após o Trips.

⁷⁵ A provisão da importação paralela permite aos governos importar produtos farmacêuticos mais baratos, o que torna as drogas disponíveis a um preço mais acessível. Não sendo viável

autoridade nacional concede a um produtor local o direito a fabricar um produto patenteado e o produtor local deve pagar a justa compensação (*royalty*) ao detentor da patente. Um pequeno grupo de países em desenvolvimento, como o Brasil, tem capacidade para produzir medicamentos genéricos para o mercado interno. Para os países menos desenvolvidos, que não possuem capacidade local, a licença compulsória deve cobrir as importações de um produtor de custos mais baixos, baseado em um terceiro país.⁷⁷

A interpretação do governo americano da licença compulsória tem sido muito restritiva, ameaçando processar os países que tentem usar tal provisão. Em maio de 2000, o governo americano iniciou uma disputa contra o Brasil na Organização Mundial do Comércio (OMC) porque a Lei de Patentes deste último requer produção local (*local working*) como uma condição para a exploração de direitos de exclusividade sobre patentes. Em fevereiro de 2001, em um painel da OMC contra o Brasil, os EUA questionaram o Artigo 68 da Lei 9.279/96, considerando-o em desacordo com o seguinte aspecto contemplado pelo Artigo 27.1 do Trips: *patents shall be available and patent rights enjoyable without discrimination as to the place of invention, the field of technology and whether products are imported or locally produced.*⁷⁸

Pouco tempo depois, entretanto, em junho de 2001, os Estados Unidos decidiram retirar a acusação apresentada na OMC contra o Brasil, pois, a verdade é que o Acordo Trips prevê flexibilidade aos governos para satisfazer necessidades sociais, permitindo que estes concedam, em circunstâncias particulares, tais como emergências nacionais, tratamento de exceção aos direitos do portador de patentes.⁷⁹

Durante 2001, eventos sucessivos deram enorme visibilidade a um número de vitórias brasileiras durante a controvérsia focalizando medicamentos anti-Aids: após o anúncio, pelo Ministério da Saúde, da intenção – não concretizada

a fabricação local do produto, a importação paralela pode ser o único meio de assegurar o acesso a drogas indispensáveis.

⁷⁶Barbosa ALF. A licença compulsória. Rio de Janeiro, 2002 abril; 11p. [monografia]

⁷⁷WHO. Ver Nota 75 acima, p. 90.

⁷⁸WTO. Ver Nota 59, acima.

⁷⁹Ver em: WTO Fact Sheet April 2001, Trips and pharmaceutical patents (disponível em <http://www.wto.org>)

– de conceder licença compulsória para drogas anti-retrovirais, os preços foram reduzidos no país em mais de 40%. A Comissão das Nações Unidas para os Direitos Humanos aprovou uma declaração definindo o acesso aos remédios como uma questão de direitos humanos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) aprovou a proposta brasileira considerando o acesso aos medicamentos para Aids como um direito humano fundamental. Os países membros da OMC decidiram – após pressão do Brasil – incluir na agenda da 4ª. Sessão da Conferência Ministerial de Doha, no Qatar, uma Declaração Sobre o Acordo Trips e a Saúde Pública. Finalmente, os 142 países membros aprovaram uma declaração em Doha dando um voto de confiança de que o Trips não prevalecerá sobre as prioridades de saúde pública.

O segundo fato relevante foi observado durante a 3ª Conferência Ministerial da OMC, em Seattle (EUA). O grupo africano, apoiado por um grupo de 11 países em desenvolvimento, apresentou uma proposta de emenda ao Artigo 27.3(b) do Trips, com base na ausência no Acordo de referências à conservação, uso sustentado e *benefit-sharing* no acesso aos recursos biológicos. No entanto, a Conferência evoluiu para um final não conclusivo. Posteriormente, o Brasil sugeriu ao Conselho do Trips que, para atender os propósitos das patentes, o Artigo 27.3(b) deveria receber uma emenda para incluir: o requerimento da identificação da fonte do material genético; o conhecimento tradicional (*traditional knowledge*) relacionado, usado para obter aquele material; evidência de *benefit-sharing* justo e equitativo; evidência de “consentimento informado” prévio pelo governo ou pelas comunidades indígenas para a exploração do material em questão. O Brasil também sugeriu que a revisão do Artigo 27.3(b) deveria resultar na preservação da flexibilidade dos membros para decidir quanto ao mais efetivo sistema *sui generis* de proteção de variedades de plantas. As sugestões brasileiras enfatizaram a necessidade de vincular o Artigo 27.3(b) ao tema do desenvolvimento, considerando especialmente os países em desenvolvimento e os temas éticos da patentabilidade de formas vivas.⁸⁰ Em fevereiro de 2000, o Conselho Geral da OMC decidiu que o processo de revisão do Acordo Trips deveria levar em consideração os aspectos sugeridos pelo Brasil.

⁸⁰Raghavan C. Brazil wants ‘microorganism’ defined, opposes ‘broad patents’ *South-North Development Monitor*, 2000. (Disponível em: <http://www.sunsoline.org>)

Sem dúvida, essas foram duas importantes vitórias para os países em desenvolvimento e menos desenvolvidos, em uma década de evolução das disputas comerciais sobre a acessibilidade aos remédios e o *benefit sharing* no plano internacional. Em suma, desde a conclusão do Acordo Trips, em 1994, as alegadas conseqüências dos DPI, para os países em desenvolvimento e os menos desenvolvidos ricos em biodiversidade, ganharam ênfase crescente, ocupando lugar central entre os impedimentos ao acesso aos medicamentos essenciais – sendo, muitos deles, plantas medicinais – pelas parcelas populacionais mais pobres. Durante esse período, instrumentos políticos tais como licenciamento compulsório de tecnologia patenteada ou uso governamental, importação paralela e controle de preços e importações se tornaram disponíveis sob o Trips para reduzir os efeitos adversos – ou perversos – dos DPI sobre o acesso aos medicamentos essenciais. Após a Declaração de Doha prevaleceu o compromisso de que o Trips não pode se sobrepor a prioridades de saúde pública.

Vimos, portanto, que as discussões internacionais das duas últimas décadas, de modo recorrente, convergiram para alegadas influências negativas dos DPI sobre o acesso aos medicamentos. Atualmente, porém, é amplamente reconhecido que, mesmo sem patentes, ainda assim seria difícil para as populações mais pobres do mundo adquirir tais remédios.⁸¹ A grande vitória alcançada foi o fato de que, doravante, os *policy-makers* persistirão na tentativa de ajustar as regras internacionais dos DPI para assegurar que os interesses públicos e privados sejam balanceados de modo socialmente equitativo e aceitável (para a Indústria).⁸²

A seguir, analisaremos o tema da acessibilidade aos medicamentos. Veremos que, até o momento, esse ainda é um imenso desafio para os *policy-makers* brasileiros: o *benefit-sharing* de produtos farmacêuticos afeta diretamente pelo menos 81 milhões de cidadãos que gastam menos de US\$ 19 *per capita* anualmente, incluindo os 701 mil índios do Brasil.⁸³

⁸¹ Attaran A, Gillespie-White L. Do patents for anti-retroviral drugs constrain access to AIDS treatment in Africa? *Journal of the American Medical Association* 2001; 286:1886-1892

⁸² Duffield G. Are patent rules compatible with access to essential medicines in developing countries? (Disponível em: <http://scidev.net/articles> em 23/04/2002)

⁸³ Ver a Nota 88 em: Schwartzman S, Castro MHM, Coutinho M, Rodrigues PS, Silva RLM. Ciência, Tecnologia e Interesse Público. 2001; 162 p. [monografia]

PARTE III

A AGENDA DE P&D FARMACÊUTICA FACE AO DESAFIO DA EQUIDADE NO ACESSO AOS MEDICAMENTOS NO BRASIL

O BRASIL FOI CLASSIFICADO, em 1999, pelo Banco Mundial como um país de renda média superior (*upper middle-income country*), com o 8º PNB e o 72º PNB *per capita* e com uma população de 170 milhões de habitantes, 81% deles vivendo em áreas urbanas. Entre 1991 e 2000, enquanto a população total cresceu 15%, a indígena cresceu cerca de 138% e o país agora possui 701 povos indígenas, formando 225 culturas e 180 idiomas, habitando 12% do território.⁸⁴

O perfil das condições de saúde mostra a sobreposição de uma carga de doenças associadas com a pobreza e um crescente número das, assim denominadas, “doenças da afluência”: doenças infecciosas e parasitárias já não respondem pela maior parte dos óbitos, mas as doenças não-comunicantes – cardiovasculares, câncer e traumas – explicam cerca de 60% do total de mortes.⁸⁵

Apesar da persistência de alguns números ruins, os indicadores nacionais de saúde têm estado registrando um firme progresso, desde a última década. O melhor exemplo é o coeficiente de mortalidade infantil: tendo alcançado, em 1990, 48 óbitos para cada mil nascidos vivos, declinaria para 29,6 óbitos para cada mil nascidos vivos em 2000. Para os povos indígenas, a mortalidade infantil ainda é 50% superior à média nacional, mas decresceu cerca de 21% no período 1991-2000.

Na década de 1990 ocorreu uma substancial redução no coeficiente de fertilidade total e houve acentuado crescimento da parcela de adultos e de pessoas idosas na população total. O acelerado processo de envelhecimento em curso está aumentando os gastos financeiros do país com medicamentos, cuidados médicos e hospitalizações. O gasto total em saúde *per capita* alcançou US\$ 308 no período entre 1995 e 1999, ultrapassando os níveis do Chile e da Costa Rica, países com bons indicadores de saúde.

⁸⁴Ver em: <http://www.ibge.gov.br>

⁸⁵Ver em: <http://www.saude.gov.br>

Na década passada, amadureceu no país o reconhecimento dos direitos de assistência à saúde, incluindo os medicamentos essenciais, como direitos humanos. A Constituição Brasileira de 1988 já havia incorporado essa percepção ética e, desde então, na análise das políticas de saúde, acesso e equidade tornaram-se conceitos centrais e associados^{86 87}. Não obstante, no ano 2000, o Brasil ocupou o lugar 125 no relatório da OMS, baseado em critério para comparar as performances gerais dos sistemas nacionais de saúde de diversos países.⁸⁸ Apesar de pesquisadores brasileiros terem refutado aspectos metodológicos desse relatório e da equipe do Ministério da Saúde ter expressado preocupações quanto às conseqüências políticas de tal *ranking*, ele continuou sendo amplamente divulgado.⁸⁹

Reconhece-se que, além da crescente acessibilidade aos cuidados em saúde, como vacinas e medicamentos essenciais, também contribuíram para o bom desempenho alcançado nos indicadores de saúde as diversas mudanças macroeconômicas e políticas observadas, especialmente aquelas posteriores à estabilização monetária de 1994, com a expansão das práticas democráticas e do acesso à educação básica.

Apesar dessas tendências positivas, o padrão brasileiro de distribuição de renda permanece profundamente injusto, nivelando-se ao dos mais pobres países africanos. O mercado farmacêutico brasileiro – com vendas anuais superiores a US\$ 10 bilhões – situa-se no *ranking* dos maiores mercados do mundo, entre o quinto e o décimo quinto posto, dependendo da fonte. O perfil dos consumidores brasileiros de medicamentos é altamente concentrado: o grupo acima de 10 salários mínimos, representando 15% da população do país, conso-

⁸⁶ Giovanella L & Fleury S. Universalidade da atenção à saúde: acesso como categoria de análise. In: Política de Saúde: o Público e o Privado. Eibenschutz C. Editor. Rio de Janeiro: Fiocruz; 1996. p. 177-198.

⁸⁷ Reis C.O.O. Desigualdades no acesso aos serviços de saúde. In: Brasil: Radiografia da Saúde. Negri B & Di Giovanni G editors. Campinas (São Paulo): UNICAMP. IE; 2001. p. 579-585

⁸⁸ World Health Organization (Geneva). The World Health Report: Health systems: improving performance. Geneva: WHO. 2000. (Disponível em <http://www.who.org>)

⁸⁹ Almeida C, Braveman P, Glod MR, Szarcwald CL, Ribeiro JM, Miglionico A et al. Methodological concerns and recommendations on policy consequences of the World Health Report 2000. The Lancet 2001; 357(9269): 1692-1697. (Disponível em <http://www.thelancet.com>)

me 48% do mercado, com gastos anuais de US\$ 193.4 *per capita*; o grupo entre 4 e 10 salários mínimos, correspondendo a 34% da população, consome 36% do mercado e gasta US\$ 64.15 *per capita* anualmente; o grupo com ganhos entre 0 e 4 salários mínimos que representa 51% da população brasileira, consome 16% do mercado e gasta US\$ 18.95 *per capita*.⁹⁰ Esse padrão iníquo nos mostra quão desafiadora ainda é a meta de assegurar a acessibilidade universal aos medicamentos no Brasil.

É reconhecido que as políticas de redução de preços apenas aumentariam o consumo dos grupos de renda superior e média. Preços de mercado têm pequena influência sobre as taxas de consumo dos grupos de menor renda: mesmo diante de uma significativa redução de preços, rendas de nível muito baixo tornam o consumo de remédios uma conquista muito difícil. Tal quadro demanda, portanto, políticas públicas consistentes visando a produção de medicamentos essenciais e a assistência farmacêutica. A ação governamental necessária deve ser seletiva: para o grupo de menor renda, somente os tratamentos eficazes e seguros e oferecidos sem custo, podem assegurar resultados positivos.⁹¹ A dimensão desse desafio não o torna invulnerável a intervenção de políticas públicas competentes. O exemplo maior vem do fato de o país estar sendo excepcionalmente bem-sucedido em assegurar plena acessibilidade e equidade no tratamento do HIV/Aids, como veremos nas próximas seções.

III.1. O PAPEL DO MINISTÉRIO DA CIÊNCIA E TECNOLOGIA

O Ministério da Ciência e Tecnologia, desde a década de 1980, por intermédio do CNPq e da Finep, promoveu um conjunto de projetos de P&D em biomedicina, especialmente em busca de resultados tecnológicos e sociais derivados da biotecnologia de aplicação em saúde humana.

Na década de 1990, a nova biotecnologia relacionada com a saúde passou a ser mencionada, no jargão das análises econômicas, como “nicho”, como

⁹⁰Schwartzman S, Castro MHM, Coutinho M, Rodrigues PS, Silva RLM. Ciência, Tecnologia e Interesse Público. 2001; Nota 8, p. 40. [monografia] 162 p. AIR Brasil.

⁹¹Frenkel J. O mercado farmacêutico brasileiro: a sua evolução recente, mercados e preços. In: *Brasil: Radiografia da Saúde*. Negri B & Di Giovanni G editores. Campinas (São Paulo):Unicamp. IE, 2001; pág. 171.

“janela de oportunidade” para o país. Isso se justificava porque, com efeito, nos últimos dois séculos, o Brasil esteve contribuindo para o pool internacional de avanços em biomedicina e um bom exemplo foi comprovação da associação entre a doença de Chagas e o seu agente, no começo do século XX. Podemos dizer que o quadro epidemiológico brasileiro, com suas doenças endêmicas e epidêmicas, jamais deixou de oferecer oportunidades para as atividades locais de P&D em vacinas, soros, anti-toxinas, bio-reagentes, fármacos, plantas medicinais, bio-inseticidas para controle de vetores.

Recentemente, os pesquisadores brasileiros somaram vitórias importantes aos esforços internacionais de sequenciamento de genomas. A primeira iniciativa bem-sucedida, envolvendo mais de 200 cientistas, é a denominada rede Onsa (Organization for Nucleotide Sequencing and Analysis) da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) que, em 2000, completou o sequenciamento da bactéria *Xylella fastidiosa*, relevante para o setor de agricultura, colocando o país entre os líderes nos estudos da genômica⁹². Em 2002, a rede de 160 cientistas, atuando em 25 laboratórios de todo o País, sequenciou o genoma completo da *Chromobacterium violaceum*. Trata-se de um microorganismo encontrado na região Amazônica, produtor potencial de antibióticos e agentes antifúngicos. Outros exemplos a mencionar são a rede de 170 cientistas trabalhando em 47 instituições envolvidas em pesquisa pós-genômica, em busca de novas drogas, reagentes diagnósticos, uma nova vacina para tuberculose, a rede do Genoma Humano do Câncer, liderada pelo Instituto Ludwig para a Pesquisa do Câncer, em São Paulo, e os grupos de pesquisa genética envolvidos com o Projeto do Genoma Humano^{93 94 95 96}.

É compreensível que a crescente capacidade na moderna biotecnologia relativa à saúde tenha estado acompanhando, passo a passo, a crescente impor-

⁹² Ver em: <http://www.fapesp.br/onsa>

⁹³ Ver em: Plataforma Lattes, acesso em: <http://www.cnpq.gov.br>

⁹⁴ Salzano F.M. Public health in the First and Third World: challenges and perspectives *Ciência & Saúde Coletiva* 2002; 7(1):7-16.

⁹⁵ Koifman S. Genética, biologia molecular e saúde pública: perspectivas de sua integração no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva* 2002; 7(1):25-27.

⁹⁶ Pena S.D. and Azevêdo E.S. O Projeto Genoma Humano e a Medicina Preditiva: Avanços Técnicos e Dilemas Éticos. In: Costa SIF, Garrafa V, Oselka G (editores). *Iniciação à Bioética*. Brasília: Conselho Federal de Medicina; 1998. p. 142-143.

tância que o Brasil passou a conferir aos seus ricos recursos biológicos. O Brasil se localiza no topo da lista de 17 países que concentram três quartos da biodiversidade mundial. É estimado que em seus diversos ecossistemas estão 22% de todas as espécies do mundo.

Nos últimos anos, diversos gestores dos setores saúde e C&T passaram a enfatizar a descoberta e o desenvolvimento de fitofármacos, e de fitoterápicos ou plantas medicinais para doenças negligenciadas. Um levantamento recente no tema “Pesquisa, Desenvolvimento, Produção e Qualidade em Imunobiológicos e Medicamentos” – efetuado pela autora, para o CNPq e referente às bolsas de Produtividade em Pesquisa em andamento no ano 2000 – comprova a abrangência, a relevância social e o elevado grau de atualização alcançado pela pesquisa farmacêutica acadêmica no Brasil (Anexo 1). Esse levantamento permitiu observar a participação expressiva de pesquisas dedicadas à descoberta de substratos ativos em um número grande de plantas medicinais e animais peçonhentos.⁹⁷ Não obstante, até o presente, o país registrou apenas 300 plantas medicinais, que representam menos de 10% do total estimado para os ecossistemas brasileiros. Atualmente, todas as modalidades de atividades de bioprospecção são realizadas no país.⁹⁸ Algumas delas são realizadas em redes de pesquisa que fazem seu *screening* em ecossistemas brasileiros como o Cerrado e a Mata Atlântica.

Cada vez mais, a bioprospecção é vista como “nicho”, como “janela de oportunidade” para o desenvolvimento econômico do País. Foi sob a inspiração dessa interpretação que, progressivamente, como vimos, os temas “bancos de dados e coleções de recursos genéticos” têm sido incorporados nas políticas públicas de ambiente, saúde e ciência, dando impulso ao debate sobre *benefit-sharing* e à regulação da coleta de amostras de DNA no país⁹⁹.

O Brasil possui atualmente cerca de 300 indústrias de biotecnologia, em todas as áreas, sendo cerca de 20% aplicadas à saúde¹⁰⁰. Aproximadamente 20%

⁹⁷ Ver também supra Nota 35

⁹⁸ Ver em: <http://www.mma.gov.br>

⁹⁹ Elisabetsky E and Costa-Campos L. Medicinal plant genetic resources and international cooperation: the Brazilian perspective. *Journal of Ethnopharmacology* 1996; 51: 11-120.

¹⁰⁰ Ver em: <http://www.biominas.org.br>

são filiais de empresas transnacionais e estas controlam cerca de 30% do mercado brasileiro de biotecnologia.¹⁰¹

Para o futuro, aguarda-se pelos estímulos que decorrerão da implementação da Lei da Inovação do Ministério da Ciência e Tecnologia que, entre outros objetivos, visa aumentar, em todos os setores produtivos, o número de parcerias público-privado e o número de cientistas trabalhando em laboratórios de P&D das indústrias locais.

A perspectiva com relação ao fomento público de projetos de P&D em farmacêutica é de crescimento nos próximos anos, sobretudo graças aos Fundos Setoriais. Assim, já para o ano de 2001, foram beneficiados projetos envolvendo fármacos, fitofármacos, fitoterápicos e medicamentos, a maior parte com recursos do Fundo Verde-Amarelo e do Fundo de Infra-Estrutura. Observa-se a prioridade que foi conferida ao temas seguintes: regulação (bioequivalência, ensaios de proficiência e gestão tecnológica), medicamentos genéricos, plantas medicinais, doenças crônicas (câncer) e neurodegenerativas (Alzheimer). O valor total desses projetos representa aproximadamente R\$ 10 milhões.

III. 2. O PAPEL DO MINISTÉRIO DA SAÚDE

No Brasil, a inédita explicitação de uma Política Nacional de Medicamentos (Portaria 3.916, de 1998, Ministério da Saúde) foi inspirada nas recomendações da OMS, compreendendo, entre outras, as seguintes diretrizes e prioridades: a promoção do uso racional de medicamentos, a revisão da lista de medicamentos essenciais – a Relação Nacional de Medicamentos (Rename), que havia sido revista pela última vez em 1982 – diversos ajustes nas práticas das farmácias, a produção de medicamentos essenciais, desenvolvimento científico e tecnológico, além de várias medidas de regulação¹⁰².

A análise do Ministério da Saúde requer a recuperação de algumas de

¹⁰¹Carvalho A . P. de *Biotechnology in Brazil*. Trabalho apresentado na Mesa Redonda “Strategic perspectives in Brazil-India Relations: the Biotechnology Sector”, Rio de Janeiro, 12 de janeiro de 1996. (mimeografado)

¹⁰²Brasil, Diário Oficial da União n. 215-E, Seção 1, p. 18-22, Novembro 10, 1998 Portaria N. 3916/GM (Outubro 30, 1998).

suas ações no passado recente. Durante o período de 50 anos de lei de direitos intelectuais flexíveis, sem patentes, houve esforços do governo, sobretudo por meio da Ceme, visando desenvolvimento tecnológico endógeno de fármacos e de produtos fitoterápicos. Graças ao apoio dado à Companhia de Desenvolvimento Tecnológico de Campinas (Codetec/Unicamp) foram geradas 40 tecnologias de processo, priorizando os produtos da Rename¹⁰³. Na verdade, a Rename foi uma estratégia da Ceme para assistência farmacêutica, focalizando as compras das secretarias estaduais de saúde nos medicamentos essenciais. Podemos dizer que a Ceme chegou a fazer uso, ainda que questionável, de um certo poder de compra de que dispunha.

São várias as razões conjunturais sinalizadas para os reveses na experiência da Ceme, como as pressões de representantes de interesses comerciais e diplomáticos estrangeiros e as críticas ao caráter “estatizante” do modelo. A insuficiência dos recursos e a descontinuidade no financiamento dos projetos de desenvolvimento tecnológico reduziram a Ceme a mera intermediadora – da compra e distribuição de remédios – terminando por sucumbir em meio às denúncias de corrupção nas licitações. Seria, porém, depois da abertura comercial no início dos anos 90 (período Collor) que o projeto Ceme de desenvolvimento endógeno de fármacos estratégicos para a Rename se tornaria inviável, vindo a ser encerrado posteriormente, já sob a vigência da nova lei de propriedade intelectual.

Ainda que a experiência da Ceme tenha se dado em conjunturas passadas, muito diferentes nos aspectos éticos e político do momento que o país atravessa, ela fornece elementos importantes para refletir sobre as razões do fracasso de um modelo de indução da P&D, capitaneado pela burocracia, com base em uma agência que centraliza decisões que vão das estratégicas de P&D à produção industrial, às compras, armazenamento e distribuição, em âmbito do Ministério da Saúde. Inserida em um ministério cuja função precípua não é formular política industrial e apesar dos descaminhos e dificuldades que enfrentou para gerir suas ações, a presença da Ceme na cena da política nacional de saúde, além do apoio financeiro às atividades de P&D, também serviu para

¹⁰³ Fiuza E. P. S. & Lisboa M. De B. Bens credenciais e poder de mercado: um estudo econométrico da indústria farmacêutica brasileira. Texto para Discussão No. 846, Rio de Janeiro, novembro de 2001, pág. 20. (Disponível em: <http://www.ipea.gov.br>)

sinalizar a eficácia potencial do poder de compra do setor público para intervir no processo da inovação tecnológica, por meio da constituição de uma carteira de empresas para levar adiante projetos específicos, selecionados pela sua inserção estratégica na cadeia produtiva de fármacos e medicamentos. Na perda da experiência, ainda hoje considerada valiosa, da Codetec, alguns autores indicam como fator relevante sua opção equivocada de clientela para os projetos, com predomínio de empresas farmacêuticas e de pequeno porte¹⁰⁴.

O fato é que, desde a extinção da Ceme, o Brasil não voltou a ter um projeto estratégico, de desenvolvimento tecnológico na área de fármacos até o momento em que, a partir de 1996, o Ministério da Saúde passou a investir na produção interna de versões mais baratas de drogas anti-retrovirais e implementou sua política de genéricos.

Em nenhum desses casos, o propósito foi ou é o de “formular e implementar uma política industrial em farmacêutica”, mas visavam prover terapias combinadas para um grande número de pacientes, a um custo que não ultrapassasse o orçamento nacional de saúde e baixar os preços dos remédios. Não existe registro de que o Ministério da Saúde tenha explicitado a idéia de utilizar a política de saúde como alavanca da política de desenvolvimento da indústria farmacêutica no Brasil. O Ministério da Saúde não chegou a articular diversas políticas visando o desenvolvimento da indústria nacional farmoquímica, farmacêutica e biotecnológica. Suas iniciativas, em última instância, visam fortalecer a assistência farmacêutica em âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). No entanto, graças a elas, podemos dizer que as bases para uma política industrial promissora estão lançadas. É o que veremos a seguir.

III. 3. O PAPEL DAS EMPRESAS FARMACÊUTICAS PÚBLICAS E PRIVADAS

Para prosseguir analisando o papel das empresas farmacêuticas, torna-se necessário recordar, de modo sintético, os quatro estágios que compõem a cadeia produtiva/tecnológica/comercial em química fina.¹⁰⁵ O primeiro estágio é

¹⁰⁴ Queiroz S. & Gonzáles A. J. V. Mudanças recentes na estrutura produtiva da indústria farmacêutica. In: *Radiografia da Saúde no Brasil*. Negri, B. & Giovanni, G. (editores), Campinas, SP:Unicamp.IE, 2001, páginas 123-155.

a pesquisa e desenvolvimento (P&D) de um novo princípio ativo ou fármaco (no caso da indústria farmacêutica) que é a substância com ação terapêutica ou farmacêutica. Normalmente, processa-se pela síntese química de uma nova substância ou por extração de princípios ativos de fontes naturais, como plantas medicinais ou animais (hormônios e venenos, por exemplo). A partir dos conhecimentos científicos e tecnológicos de um número muito grande de disciplinas dos campos da química, física, biologia, toxicologia, farmacologia, farmácia, medicina e outros, busca-se identificar uma nova droga que seja ativa sobre determinado alvo terapêutico e desenvolvê-la por meio de experimentos específicos. A geração de uma nova substância ativa ocorre seja por triagem empírica (acaso), por modificações moleculares em substâncias conhecidas, por extração de fontes naturais, ou por síntese planejada. Uma vez identificada, a substância é submetida a testes de eficácia, toxicidade e a estudos farmacotécnicos. Antes do seu lançamento comercial, avalia-se a eficácia clínica em pacientes humanos e em voluntários. Seguem-se: o segundo estágio, da produção industrial (*scale up*) do fármaco, no qual o componente tecnológico mais complexo é o controle de qualidade e o terceiro estágio, da fabricação de especialidade farmacêutica (medicamento). O quarto estágio é o marketing e a comercialização de medicamentos.

Da geração de novas drogas com ação farmacêutica, ao controle de qualidade e aos ensaios regulatórios (de bioequivalência e biodisponibilidade), as atividades de P&D conformam, portanto, uma malha complexa de atividades, nas quais são implicados diversos campos do conhecimento e de disciplinas.

Antes de analisar o papel das empresas farmacêuticas públicas e privadas no Brasil, no presente, devemos retornar à década de 1980, hoje, avaliada positivamente em matéria de política industrial ou, pelo menos, plena de medidas de governo indutoras da produção farmo-química brasileira.¹⁰⁵ Uma dessas medidas, de cunho protecionista e de ordenamento do mercado, foi a Portaria no. 4, de 3/10/1984, iniciativa conjunta dos Ministérios da Saúde e Indústria e Comércio. Por intermédio dela, o governo federal estabeleceu uma reserva de

¹⁰⁵ Frenkel J.; Reis J. A. ; Araújo Jr. J.T.de; Naidin, L.C. Tecnologia e Competição na Indústria Farmacêutica Brasileira. Rio de Janeiro, novembro, 1978. 211p. (mimeo.)

¹⁰⁶ Idem pág. 132

mercado para fármacos fabricados localmente, proibindo importações e procurava evitar projetos concorrentes. Já mencionamos a iniciativa do projeto Codetec. Em poucos anos, as importações de fármacos caíram e ampliou-se o grau de “verticalização” de etapas de síntese química, paralelamente ao aumento da produção endógena de fármacos e do número de empresas.

No final daquela década, alguns importantes decretos governamentais estabeleceriam novas regras para o setor industrial brasileiro, nos conteúdos da denominada Nova Política Industrial (NPI), não sem gerar fortes controvérsias no âmbito das comunidades científica, tecnológica e empresarial nacionais.¹⁰⁷ Sua edição foi simultânea à etapa final da promulgação da nova Carta Magna brasileira, que estabeleceu a diferenciação entre empresas de capital nacional e estrangeiro. Segundo diversos especialistas em política industrial, a NPI representou o resultado de um processo histórico de conscientização crescente sobre a importância do desenvolvimento tecnológico e da necessidade de dotar o Estado de instrumentos para atuar no campo da política industrial e da política tecnológica, tendo em conta o esgotamento da estratégia de desenvolvimento anteriormente adotada pelo país, de substituição de importações.¹⁰⁸

Os decretos diversos tratavam de incorporar as características do paradigma tecnológico contemporâneo, falando em “complexos industriais” – conjuntos que englobam várias indústrias, cuja dinâmica é interdependente, em parte, em decorrência de laços tecnológicos, possuindo, portanto, uma base técnica comum, podendo, inclusive, ultrapassar limites setoriais. Foram concebidos os “programas setoriais integrados” cuja idéia central era a articulação de um conjunto de indústrias interdependentes com as necessárias atividades de desenvolvimento tecnológico e de formação de recursos humanos, combinando, pela primeira vez na história do país, uma política industrial e uma política tecnológica.¹⁰⁹ Previa o recurso ao poder de compra do Estado como “alavanca” do desenvolvimento científico, tecnológico, industrial e social do País,

¹⁰⁷ Decreto N. 96760/88, relativo à Nova Política Industrial; Decretos N. 96758 e 96759, referentes às Zonas de Processamento de Exportações (ZPE)

¹⁰⁸ Fiocruz/NEP – Seminário “A Nova Política Industrial: Perspectivas para as Instituições Governamentais de Pesquisa Tecnológica”. Rio de Janeiro: Fiocruz-NEP, Série Política de Saúde N. 6, 1988.

¹⁰⁹ Idem. Ver a exposição de Fábio Erber sobre a Nova Política Industrial.

recorrendo a índices de nacionalização de produtos e levando em conta a capacitação tecnológica das empresas produtoras como condições para obter financiamentos e incentivos. Privilegiavam-se as indústrias de alta tecnologia (de investimento proporcional substantivo em P&D). Por meio de tarifas, a competição – tida como um elemento importante de incentivo à modernização e à capacitação tecnológica das empresas – seria estimulada. As universidades e as instituições de pesquisa teriam a oportunidade de se colocar do lado da “oferta” de tecnologias e serviços, de participar de consórcios criativos e de tomar decisões racionais, de longo prazo, para inserir-se no ponto mais conveniente de cadeias de desenvolvimento tecnológico, dentre as opções mais adequadas ao desenvolvimento nacional. De fato, no início da década de 1990, a universidade fez do paradigma tecnológico contemporâneo um tema de reflexões aprofundadas, que resultaria uma certa minimização dos riscos para a pesquisa básica.¹¹⁰

No começo dos anos 90, o discurso oficial considerava conceitos como os de qualidade, produtividade e competitividade: em 26 de junho de 1990, o governo Collor anunciava a sua nova Política Industrial e de Comércio, que, em seus princípios gerais, manifestava a intenção de rever o Código Brasileiro de Propriedade Industrial (Lei no. 5.772, de 21 de dezembro de 1971), ampliando seu escopo para estender a proteção da patente aos produtos e processos farmacêuticos. Essas políticas e outras discussões, com o *impeachment* Presidencial, não chegaram a ser implementadas ou foram interrompidas, permanecendo, porém, a liberalização do comércio de bens e serviços e a desregulamentação da economia, idéias essas que já vinham se consolidando desde o cenário político da segunda metade da década de 1980. Como já mencionamos anteriormente, a evolução do tema da propriedade industrial que caminhou para a aprovação, em 1996, de um novo regime de patentes para a área farmacêutica. As conseqüências de todos esses processos foram marcantes ao longo da década passada: a progressiva diminuição da demanda interna de

¹¹⁰Ver: Marques M.B. *A Reforma Sanitária Brasileira e a Política Científica e Tecnológica Necessária*. Rio de Janeiro: Fiocruz/NEP, Série Política de Saúde N.8, 1989, pág 20; Marques, M. B. *Saúde e Política Industrial*. Jornal do Brasil, Seção Opinião, pág. 9, Rio de Janeiro, 24 de setembro de 1990; Marques M. B. *Ciência e Modernização Tecnológica*. Jornal do Brasil, Seção Opinião, Rio de Janeiro, 30 de novembro de 1990

fármacos, os reconhecidos impactos negativos sobre as empresas do setor e o aumento contínuo dos preços dos medicamentos.

Não obstante, pode-se afirmar que o Brasil possui atualmente um extenso e bem desenvolvido setor produtor de medicamentos, embora a indústria químico-farmacêutica doméstica apresente importantes lacunas. No começo da década de 1990, 1.264 remédios eram fabricados por 177 empresas e 400 laboratórios. Atualmente, o setor é formado por 480 empresas, entre produtores de medicamentos, indústrias farmoquímicas e importadores, e são comercializados 5.200 produtos, com 9.200 apresentações. A produção doméstica de remédios é, em sua maior parte, concentrada nas etapas finais da fabricação de apresentações comerciais. Apesar de 80% desses laboratórios pertencerem a brasileiros, contribuem com apenas 25% das vendas farmacêuticas. A indústria doméstica é dependente, em mais de 80%, da importação de matérias-primas.

Desde 1999, após a aprovação da Lei no. 9.789, a política de genéricos tem conferido intenso dinamismo à indústria farmacêutica no país. Novos incentivos financeiros e políticos foram canalizados pela expansão dessa política e, além dos laboratórios produtores oficiais, o esforço de atender à demanda crescente de medicamentos genéricos no mercado brasileiro também passou a mobilizar dezenas de laboratórios privados. Fábricas em ampliação, parcerias entre empresas e fusão ou aquisição de empresas passaram a caracterizar uma efervescência, um quadro de mudanças aceleradas no panorama industrial setorial no Brasil.¹¹¹

Dada a veloz expansão do mercado de genéricos, o Ministério da Saúde, através da Anvisa, passou a enfatizar a qualidade desses produtos e, com ótica sanitária, exerce a função de regulação, exigindo testes de bioequivalência e biodisponibilidade para o registro desses produtos. Novos investimentos federais – por meio do BNDES, da Finep e dos Fundos Setoriais – e estaduais, passaram a ser canalizados para assegurar o necessário apoio financeiro. Aumenta, também, a tendência da indústria pressionar pela queda da carga tributária sobre remédios. É inegável que esse processo significa, para aquelas em-

¹¹¹Para uma apreciação geral recente da expansão dos remédios sem marca ver “Medicamentos Genéricos”. Suplementos *Jornal do Brasil*, de 21 de maio e de 20 de agosto de 2000.

presas nacionais que investirem em P&D e produção de medicamentos genéricos, a abertura de uma janela de oportunidade excepcional e que implicará na sua acentuada expansão.

Por outro lado, as mudanças verificadas na indústria farmacêutica brasileira estão também dando indicações de que as empresas produtoras de genéricos podem vir a ser decisivas na produção doméstica dos fármacos que utilizam para produzi-los, uma vez que o custo do princípio ativo é crucial na estratégia competitiva da firma. Vislumbra-se, assim, um cenário favorável para uma política de substituição competitiva de importações.¹¹²

Analisamos anteriormente o quanto acessibilidade aos medicamentos ainda é um desafio gigantesco para o Estado brasileiro, afetando pelo menos 81 milhões de cidadãos que gastam menos de US\$ 19 *per capita* anualmente. Acresce que a demanda pública e estratégica a ser assegurada pelo Ministério da Saúde hoje extrapola os limites do mercado interno de medicamentos. Em julho de 2002, na XIV Conferência Mundial de Aids, realizada em Barcelona, o Ministério da Saúde lançou o Programa de Cooperação Internacional para Ações de Prevenção e Controle do HIV/Aids para outros países em desenvolvimento.¹¹³ Com a destinação de R\$ 2,5 bilhões, esse programa visa garantir o acesso de medicamentos anti-retrovirais e ampliar ações de prevenção em Aids em países menos favorecidos, especialmente da África, Ásia, América Latina e Caribe: “Paralelamente à questão interna, o Brasil tem empreendido grandes esforços com o objetivo de ampliar o acesso aos medicamentos em todo o mundo. É indispensável lembrar que o Brasil, há dois anos, vem oferecendo a transferência de tecnologia para a produção de anti-retrovirais para outros países em desenvolvimento, oferta esta que tem sido reiterada diretamente aos governos de vários países da região. Devemos notar que até o momento, passados dois anos, nenhum país tomou qualquer iniciativa diante dessa proposta. Vale

¹¹² Ver, por exemplo, Magalhães L.C.G de, Safatle L. P., Leal J.C., Tomich F. A., Silveira F.G.da, Áurea A.P. Evolução, tendências e características das importações e exportações de farmoquímicos e medicamentos: análise da balança de comércio exterior da indústria farmacêutica brasileira, 1990-2000. (Convênio 1706/2000 Ministério da Saúde/Ipea/Anpec). Instituto de Pesquisa econômica Aplicada – Ipea, Diretoria de Estudos e Políticas Setoriais, Nota Técnica.

¹¹³ Disponível em <http://www.aids.gov.br>

a pena lembrar também que o protagonismo brasileiro foi fundamental para uma série de conquistas em benefício da saúde pública em escala global...”

É importante ressaltar que o “protagonismo” mencionado, em grande parte, decorreu da boa atuação de Far-Manguinhos na P&D e produção de fármacos e medicamentos anti-retrovirais e de novas e melhores drogas para doenças negligenciadas e que vem assegurando ao Ministério da Saúde a viabilização de sua decisão política na esfera das relações internacionais, de efetuar transferência de tecnologia para produção de anti-retrovirais para países pobres e em desenvolvimento.

III. 3. 1 POTENCIAL ESTRATÉGICO DE FAR-MANGUINHOS: LIMITAÇÕES E POSSIBILIDADES IMPOSTAS À DINÂMICA DO CONHECIMENTO E À GERAÇÃO DE INOVAÇÕES

Como vimos anteriormente, desde a extinção da Ceme, o Brasil não voltou a ter um projeto estratégico de desenvolvimento tecnológico na área de fármacos e medicamentos, até o momento em que, a partir de 1996, o Ministério da Saúde passou a investir na produção interna de versões mais baratas de drogas anti-retrovirais. No entanto, fazer política industrial por meio de laboratórios estatais e empresas privadas não parece ter sido o objetivo principal do Ministério da Saúde e, até o presente, não o é, pelo menos explicitamente. A seguir veremos que a evolução do estágio de P&D em fármacos e medicamentos de Far-Manguinhos tem tido o propósito exclusivo de contribuir para assegurar a acessibilidade aos medicamentos no país, como no caso das terapias combinadas antiretrovirais, para um grande número de pacientes, a preços acessíveis e a um custo total que não ultrapasse o orçamento nacional de saúde. Não visa outros mercados que não o do Sistema Único de Saúde.

Nas seções anteriores vimos como certas atividades de P&D e a fabricação doméstica de fármacos e medicamentos – anti-retrovirais, similares, genéricos e/ou essenciais – e desenvolvidas no país, a partir da segunda metade da década de 1990, tornaram-se decisivas quando chegou o momento do Ministério da Saúde assegurar uma posição suficientemente forte, com relação ao governo dos Estados Unidos e a algumas das maiores indústrias farmacêuticas interna-

cionais, para forçar a queda dos preços, considerados abusivos, para drogas anti-retrovirais, com e sem patentes vigentes, comercializadas no Brasil.

Foi, de fato, a partir de meados da década de 1990 que essas atividades começaram a se reavivar, imprimindo uma nova dinâmica à P&D farmacêutica no Brasil, mas a produção doméstica de drogas anti-retrovirais teve início um pouco antes, com o AZT (zidovudine) sendo produzido, já em 1993, por uma empresa privada, do setor fármaco-químico. Em menos de dez anos, em 2002, o Brasil produz 56% das drogas anti-retrovirais que necessita, já tendo atingido o estágio da inovação em moléculas patenteáveis. Os laboratórios públicos que fabricam anti-retrovirais são: Far-Manguinhos, no Rio de Janeiro, vinculado à Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), do Ministério da Saúde; Fundação para o Remédio Popular (Furp), de São Paulo; Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (Lafepe); Fundação Ezequiel Dias (Funed), de Minas Gerais; Indústria Química do Estado de Goiás (Iquego); Instituto Vital Brasil, do Estado do Rio de Janeiro.

A vinculação à Fundação Oswaldo Cruz oferece vantagens e obstáculos ao desenvolvimento institucional de Far-Manguinhos. Por um lado, Far-Manguinhos possui uma condição privilegiada, cercado de um contexto acadêmico expressivo, voltado prioritariamente para a pesquisa e o ensino de pós-graduação em doenças infecciosas e parasitárias e para a saúde pública, compartilhando a mesma localização geográfica com Bio-Manguinhos – laboratório produtor de vacinas bacterianas e virais e *kits* para diagnóstico – e com o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), a principal referência da Rede Brasileira de Laboratórios de Saúde Pública. Pelo outro, dificuldades organizacionais de ordem diversa criam barreiras significativas ao *take-off* de Far-Manguinhos. Os principais problemas institucionais enfrentados por Far-Manguinhos são: restrições para a execução orçamentária, dificuldades para contratar pessoal, uma cultura institucional que não raro gera interrupções e outros entraves à produtividade, baixos salários e falta de preparo dos quadros de nível médio.¹¹⁴ Não obstante, segundo informações esparsas disponíveis, Far-Manguinhos é, atualmente, o principal laboratório público

¹¹⁴De acordo com Eloan Pinheiros, a diretora de Far-Manguinhos, entrevistada pela revista República, Fevereiro 2002; Ano 6 n. 64. (disponível em: <http://www.primeiraleitura.com.br>)

produtor de medicamentos, respondendo por 30% ou mais das drogas usadas no país.^{115 116}

Não existem, porém, informações mais precisas quanto a *market share*, que permitam estimar a participação da Far-Manguinhos no mercado brasileiro total de produtos farmacêuticos e o percentual correspondente ao mercado governamental ou oficial, desconhecendo-se também a dimensão de sua participação atual no mercado das Américas e no mercado mundial. Igualmente, inexistem informações quanto ao *market share* por classe de produtos, por produtos novos e similares. O dinamismo e a expansão crescente de sua produção transparecem no fato de que, em 1990, a fábrica produzia apenas três medicamentos e hoje cerca de 60 produtos compõem sua carteira, e com mais de 70 produtos já registrados. Far-Manguinhos fabrica medicamentos similares, não produzindo genéricos.¹¹⁷

Foi a partir de 1993 que a área de produção de Far-Manguinhos passou a experimentar um processo de modernização e expansão contínuo e que assegura que sua atual capacidade instalada seja superior a 1 bilhão de unidades farmacêuticas, compreendendo cápsulas, bisnagas e comprimidos.¹¹⁸ A ocupação da atual capacidade produtiva é de cerca de 80%, com grande elasticidade, ou seja, é variável conforme o *mix* de produtos correntes, sendo que a fábrica não depende de fontes externas para aumentar a produção, quando solicitada.

Dois são os principais fatores que afetam de modo positivo o desempenho de Far-Manguinhos. O primeiro, é o fato da fábrica possuir o estágio da P&D bem desenvolvido. O segundo, é a integração da P&D e da produção às necessidades das políticas de saúde.

¹¹⁵ Ver em: <http://www.aids.gov.br/final/biblioteca/drug/drug5.htm>

¹¹⁶ Ver em: <http://www.fiocruz.br>

¹¹⁷ As informações foram obtidas diretamente em Far-Manguinhos e, em grande parte, na entrevista concedida a autora pelo Dr. David Tabak, consultor técnico e diretor do Núcleo de Planejamento e Gestão de Projetos, no mês de setembro de 2002.

¹¹⁸ São produzidos: analgésicos, ansiolíticos, antianêmicos, antibacterianos, antibióticos, anticonvulsivantes, antidiabéticos, antigotosos, antihipertensivos, antiinflamatórios, antimaláricos, antimicóticos, antiparasitários, antiulcerativos, antiviróticos, drogas para doenças do aparelho cardiovascular, corticóides, diuréticos, hansenostáticos, neurolépticos, tuberculostáticos.

O primeiro fator, ou seja, o grau de maturidade atingido pelo estágio da P&D em Far-Manguinhos, pode ser caracterizado pelos aspectos descritos a seguir.”

O número total de funcionários alcançava, em meados de 2002, cerca de 700 pessoas, sendo aproximadamente 200 (cerca de 29%) em posições ou postos de trabalho em P&D. Esse número é revelador do elevado investimento feito nos últimos anos em P&D por Far-Manguinhos e que já mostra resultados altamente promissores. No cotidiano dessa fábrica, realizam-se múltiplas e simultâneas atividades de pesquisa básica, desenvolvimento de produtos por engenharia reversa, produção em escala industrial (*scale up*), formulação e comercialização de especialidades farmacêuticas. Essas atividades, não sendo lineares, se realizam, ao mesmo tempo, para vários medicamentos, sendo peculiares para cada um desses produtos.

O estágio de P&D abarca fármacos, fitofármacos, fitoterápicos e medicamentos e envolve processos de síntese química, extração de produtos naturais, validação de alvos terapêuticos, farmacologia e toxicologia aplicadas, farmacotécnica e planta piloto. A introdução de parcerias mais sistemáticas com grupos externos de pesquisa clínica (biodisponibilidade e bioequivalência) é relativamente recente, datando de 1998, com a introdução da farmacologia aplicada.

O recurso às parcerias em diversas atividades de P&D com grupos acadêmicos de outras unidades técnicas de pesquisa da Fiocruz e das universidades é freqüente em certas áreas, por exemplo, modelagem de moléculas, sempre quando constituam uma opção vantajosa em relação ao investimento para criar uma equipe própria, *in doors*. Na parte de ensaios farmacológicos, por exemplo, em pesquisas em câncer, são muitas as parcerias com grupos acadêmicos e existem pesquisas em rede, envolvendo vários grupos. Não existem plataformas de farmacogenômica “internas”, mas Far-Manguinhos participa, como membro, de eventos dessa natureza, como por exemplo, da iniciativa em malária, coordenada pela OMS e que recentemente respondeu pelo anúncio da conquista final do sequenciamento do *Plasmodium falciparum*.¹¹⁹ Nesse caso, o

¹¹⁹Ver em Nature vol. 419, de outubro de 2002, disponível em <http://www.nature.com/nature/malaria>

envolvimento, ainda que indireto, se dá com grupos estrangeiros de pesquisa genômica, públicos e privados e é mediado pela OMS.

Em grande medida, Far-Manguinhos passou a destacar-se e a distanciar-se tecnologicamente dos demais laboratórios brasileiros públicos produtores de medicamentos, sobretudo a partir de 1996, pelo fato de passar a operar estrategicamente, identificando a plataforma tecnológica, ou seja, os elos da cadeia produtiva. O seu Núcleo de Planejamento e Gestão de Projetos, por intermédio de um sistema de gerenciamento de projetos, assegura que um determinado projeto passe por todas as etapas até chegar ao produto final, o fármaco ou a especialidade farmacêutica. Esse núcleo, além do gerenciamento dos projetos de P&D, faz planejamento estratégico, gestão tecnológica e acompanhamento de contratos. Dedicar-se à promoção e gerência das parcerias público-público e público-privado, bem como aos contratos de transferência de tecnologia e outros acordos de cooperação técnica, além da coordenação da proteção intelectual.

É preciso ressaltar que, além da produção diária de centenas de milhares de medicamentos similares, que sustenta estrategicamente a Política de Medicamentos do Ministério da Saúde, outros resultados do processo de trabalho em Far-Manguinhos são: publicações científicas, patentes no Brasil e no exterior, acordos, convênios e contratos com indústrias e outros laboratórios oficiais. Resultados de pesquisa, invenções ou produtos aguardando – “na prateleira” – para serem oferecidas ao mercado ou que estejam aguardando demandas governamentais são poucos ou mesmo inexistentes, uma vez que a maior parte das pesquisas é voltada ao atendimento de necessidades do Ministério da Saúde. Um exemplo: face à epidemia de dengue, o laboratório desenvolveu um produto bioinseticida (uma patente de vela de andiroba). Nas diversas demandas governamentais que envolvem fármacos importados, muitas vezes Far-Manguinhos é solicitado a fazer o desenvolvimento tecnológico do processo de fabricação do fármaco. Nesses casos, posteriormente, efetua uma parceria com uma empresa nacional do setor farma-químico que vai passar a fabricar o fármaco e a fornecê-lo a Far-Manguinhos. Essa situação favorece a diversificação de produtos e obriga o laboratório a trabalhar em áreas bastante diversas.

O segundo fator que contribui positivamente para o desempenho é a forte integração da produção e da P&D de Far-Manguinhos com sistemas de

saúde nas três esferas de governo, e a seus diversos programas para grupos específicos de doenças, assim como com serviços médicos especializados. Em consequência, o *mix* de produtos da carteira é variável, em função das demandas governamentais, uma vez que todos os medicamentos produzidos são fornecidos pelo Ministério da Saúde ao SUS, bem como pela venda direta para secretarias estaduais e municipais de saúde. Os retornos financeiros são gerados em várias áreas terapêuticas (infecções bacterianas, infecções virais, hematologia, doenças cardiovasculares, doenças reumatológicas, sistema nervoso central, doenças infecciosas e parasitárias e outras), não sendo possível especificar a participação de cada área nos retornos financeiros. No presente, os maiores gastos do Ministério da Saúde correm por conta dos antivirais, produtos de valor agregado bastante superior aos demais produtos da carteira. Em fevereiro de 2002, Far-Manguinhos produziu ou forneceu a tecnologia para a produção de oito das 14 drogas anti-retrovirais utilizadas em HIV/Aids, suas parcerias com entidades públicas e privadas aumentam.¹²⁰

Far-Manguinhos tem assumido um papel cada vez mais decisivo na regulação de preços de medicamentos, pois, o domínio crescente das atividades de pesquisa e de desenvolvimento de tecnologias de produção o habilita, cada vez mais, a abastecer o Ministério da Saúde com argumentos técnicos consistentes, relativos aos custos, importantes na composição dos preços e que são relevantes para as decisões de internalizar ou não a produção no país. Um estudo recente comprovou os resultados espetaculares sobre esses custos da política nacional de medicamentos para Aids no Brasil: no período 1997-2000, estimou-se uma redução de mais de US\$ 200 milhões no custo total da terapia antiretroviral, gerada pela substituição de medicamentos importados por produtos nacionais. Apenas para o ano 2000, a economia gerada pelo início da produção nacional de dois medicamentos (nevirapina e indinavir) foi de mais de US\$ 80 milhões, representando 30% do custo total da terapia ARV naquele ano.¹²¹

Não fazem parte das opções estratégicas de longo prazo, fusões e aquisições com/de outras empresas públicas ou privadas. No entanto, os acordos e

¹²⁰ Osava M. 2001-2002/Brazil's Successful Anti-AIDS Efforts Set to Expand. *World News Interpress Service*. Rio de Janeiro, December 26, 2001. (Disponível em: <http://www.oneworld/ips2/dec01>)

¹²¹ Szwarcwald C. Relatório: Impacto da produção nacional de medicamentos nos custos da terapia antiretroviral no Brasil. 07/03/2001 (mimeografado). Comunicação pessoal.

contratos de prestação de serviços e de transferência de tecnologia com empresas privadas e públicas são numerosos e ocorrem seja para suprir uma determinada tecnologia de que a fábrica não dispõe – por exemplo, de técnicas de micro-cápsulas e de cápsulas moles – seja em sentido contrário, para levar uma tecnologia – por exemplo, em antiretrovirais e vela de andiroba – para outros laboratórios da rede pública ou mesmo para empresas privadas. Um fator que, se não chega a afetar de modo negativo o desempenho de Far-Manguinhos, com certeza cria entraves à expansão do seu *market share* no país e no exterior é a restrição jurídica e política para atuar fora do mercado governamental, mesmo que o demandante proceda, por exemplo, de uma Nação Africana ou da América Central e do Sul. Além do mais, essa restrição para estabelecer interfaces comerciais tem revelado contradições inexplicáveis, pois se aplica a medicamentos mas não ao caso do bioinseticida.

CONCLUSÕES

APÓS PERCORRER NESTE DOCUMENTO os vários aspectos que a questão da acessibilidade aos medicamentos contempla, vemos que diversos elementos nos levam a concordar com alguns autores que consideram que, no Brasil, um sistema de bem-estar social ainda injusto e incompleto se sobrepõe a um imaturo sistema de inovação em saúde.^{122 123}

De fato, esse é o desafio a ser superado. É, entretanto, inegável que o Brasil está no caminho certo. Vimos que os sistemas brasileiros de ciência e tecnologia e de saúde já alcançaram um patamar bastante avançado, possuindo os requisitos quantitativos e qualitativos indispensáveis para a inovação tecnológica em saúde: universidades líderes, institutos de pesquisa tradicionais, um esforço voltado cada vez mais para a valorização científica da biodiversidade, um grande número de indústrias farmacêuticas e biotecnológicas, agências de fomento, agências reguladoras, um arcabouço legal bem desenvolvido e cerca de 26% dos pesquisadores desenvolvendo atividades de pesquisa em biomedicina, boa parte deles já trabalhando em redes cooperativas. Verificamos, também, a importância da recente política pública em medicamentos, de consistência inequívoca. É consenso, porém, que os dois sistemas ainda estão muito distantes de desempenhar o papel de sistemas nacionais inovadores, atuando tradicionalmente quase sem nenhuma articulação, como universos à parte e com participação mínima da P&D no segmento privado.

No presente, já podemos dizer que o país vive um momento favorável, com os conflitos de interesses entre os principais agentes do setor de medicamentos – *health policy-makers*, empresários e cientistas – dispondo de canais de mediação importantes, como o Conselho Nacional de Saúde.¹²⁴ É possível mes-

¹²² Albuquerque E. National systems of innovation and non-OECD countries: notes about a tentative typology. *Revista de Economia Política* 1999; 19(4): 35-52.

¹²³ Albuquerque E & Cassiolato JE. As especificidades do sistema de inovação do setor saúde: uma resenha da literatura como introdução a uma discussão sobre o caso brasileiro. 2000. Disponível em <http://www.fesbe.org>

¹²⁴ Conselho Nacional de Saúde - Diretrizes e Estratégias para a Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico do Setor Farmacêutico. Documento técnico (mimeografado), Brasília, de 7 de novembro de 2001.

mo afirmar que existe consenso quanto à agenda de pesquisa e o desenvolvimento tecnológico em farmoquímica, medicamentos e biotecnologia industrial de aplicação em saúde humana. Nas discussões sobre a agenda de P&D, todos destacam a importância tanto dos novos fármacos, quanto dos fármacos já conhecidos e de medicamentos, todos de elevado interesse social e de expressão estratégica para o país. São incluídos: fitoterápicos, fitofármacos, produtos biotecnológicos (testes diagnósticos, vacinas, soros, componentes do sangue e hemoderivados); medicamentos genéricos; medicamentos similares que apresentem vantagens tecnológicas e de eficácia e segurança comprovadas. No atendimento das demandas de medicamentos essenciais, são enfatizados: antibióticos, fármacos e medicamentos destinados à prevenção e ao tratamento do câncer, diabetes, Aids, tuberculose, malária e outras doenças transmissíveis, como as tripanossomíases e as leishmanioses. São também conhecidas e bem fundamentadas as razões para as atuais prioridades que o Ministério da Saúde estabelece para orientar a produção de medicamentos. São elas: programa de HIV/Aids, programas endêmicos, programa saúde da família, hipertensão, diabetes e medicamentos de alto custo.¹²⁵

Argumentamos que a estratégia de utilizar o poder de compra do Estado na implementação da política de saúde como “alavanca” da política de desenvolvimento da indústria farmacêutica no Brasil, mais do que uma política setorial e social, necessita ser considerada como política de governo. Vimos aqui que o recurso ao poder de compra pode servir, com muita eficácia, como mecanismo de incentivo à P&D e à produção doméstica de fármacos e medicamentos. Cabe aos governos, nas várias esferas e níveis, a responsabilidade de promover, proteger e assegurar o direito das pessoas à saúde e a equidade no acesso aos medicamentos essenciais. Essa responsabilidade deve ser o principal parâmetro orientador da articulação intersetorial e de toda e qualquer parceria público-público e público-privado para o desenvolvimento de novas drogas inovadoras.

Nessa perspectiva, caberia ao Ministério da Ciência e Tecnologia e a outros ministérios o papel de coordenar e promover a articulação de diversas políticas visando o desenvolvimento da indústria nacional farmoquímica e farmacêutica e, em seu cerne, as atividades biotecnológicas de aplicação em

¹²⁵Relatório Estratégico de Far-Manguinhos, 2003

saúde humana (e animal), pública e privada. Cabe registrar a iniciativa, de 10 de abril de 2002, dos Ministérios do Desenvolvimento, Indústria e Comércio exterior, da Saúde e da Ciência e Tecnologia (Nota Técnica Interministerial no. 01/02), por meio das respectivas Secretarias do Desenvolvimento da Produção, de Gestão e Investimento em Saúde e de Política Tecnológica Empresarial, contemplando a proposta de constituição de um Grupo de Trabalho Interministerial para o detalhamento e formatação de uma política industrial para o setor farmacológico e de medicamentos e instalação de um Fórum de Competitividade da Cadeia Farmacêutica.

Ressaltamos, porém, que não se deve perder de vista, pela velocidade com que está se processando, o deslocamento do centro de gravidade da produção farmacêutica em direção ao paradigma do desenvolvimento da P&D na nova biotecnologia. Vimos neste documento como a biotecnologia moderna e a pesquisa genômica se expandiram nas três últimas décadas, aumentando o envolvimento dos recursos genéticos dentro das controvérsias internacionais sobre os direitos de propriedade intelectual (DPI). São procedentes os temores de que o monopólio dos benefícios potenciais que derivarão das atividades científicas da Era Genômica, possa exacerbar, ainda mais, as iniquidades globais em saúde.

Vimos que, atualmente, a situação relativa ao processo de patenteamento na pesquisa genômica está sob intensos questionamentos e avaliações em diversas partes do mundo.¹²⁶ Ficou evidenciado que, no presente, a coleta de amostras de DNA (*DNA sampling*) tornou-se uma das áreas onde a solidariedade e a cooperação internacional são temas cruciais, quando se levam em conta os futuros interesses comerciais envolvidos em aplicações potenciais dos resultados da pesquisa genética.

A nosso juízo, porém, os países ricos em biodiversidade, contraditoriamente, estão se inclinando para uma interpretação, para os recursos genéticos, próxima ao padrão de DPI para substâncias químicas. Por essa via interpretativa, o conceito de *benefit-sharing* derivado dos recursos genéticos terminará sendo

¹²⁶Ver em: *Genomics and World Health Report of the Advisory Committee on Health Research*. World Health Organization, Geneva, 2002 (Disponível em <http://www.who.org>)

reduzido aos aspectos comerciais e às vantagens monetárias (por exemplo, pagamento de *royalty* sobre a venda de produtos) sem um correspondente balanço dos benefícios não-monetários, incluindo treinamento de recursos humanos e acordos de cooperação científica.

A análise da controvérsia Brasil-EUA aqui apresentada fez ressaltar o fato de que, no presente o tema do *benefit-sharing* vai muito além dos interesses particulares das comunidades locais e dos grupos indígenas, em que pese sua relevância e seu conhecimento tradicional em plantas medicinais.

Tomando por base a experiência brasileira, com base na breve revisão aqui apresentada das principais mudanças na política pública, nos últimos dez anos, podemos afirmar, para concluir, que, para os governos dos países em desenvolvimento e menos desenvolvidos, políticas públicas competentes e bem articuladas e regulação centrada na dignidade humana e no *benefit-sharing* – enquanto sinônimo de equidade e justiça para todos – são fundamentais.

É auspicioso constatar que o cenário global atual parece estar criando condições novas, favoráveis a essas discussões. Do mesmo modo que o ambiente global do final da década de 1970 e início da de 1980 favoreceu que o conceito de medicamento essencial se consolidasse, hoje em dia os programas de cooperação para doenças negligenciadas estão expressando processos sociais e políticos mundiais, relacionados aos interesses de países pobres e menos desenvolvidos.¹²⁷ Essas iniciativas solidárias ainda estão evoluindo, mas, sem dúvida, já introduziram mudanças significativas nas perspectivas relativas aos direitos humanos e em saúde, globalmente. No entanto, visando assegurar um panorama geral novo e ampliado para o *benefit-sharing*, especialmente levando em conta as necessidades dos países menos desenvolvidos, consideramos que ainda são requeridas novas formas de colaboração internacional e ações vigorosas do Estado, como na experiência brasileira dos medicamentos genéricos e similares.

Finalizamos reafirmando que, com a sua – ainda incipiente – política de incentivo aos medicamentos genéricos e similares, contemplando o estímulo à

¹²⁷Reich M.R. Essential drugs: economics and politics in international health. *Health Policy* 1987;8:39-57.

P&D e à produção por meio dos laboratórios públicos e empresas privadas, e à regulação, por meio da Anvisa, o Brasil já deu os primeiros passos para ingressar no grupo pequeno de países que além de economizar, a cada ano, alguns bilhões de dólares, também conseguem assegurar, de fato, o acesso amplo ou universalizado a tratamentos eficazes para as respectivas populações.

O crescimento endógeno e virtuoso da indústria farmacêutica tornou-se, assim, indispensável para assegurar a continuidade e a expansão da equidade no acesso aos medicamentos. Considerando que o Brasil, desde meados da década dos 1990, não só tornou-se um *player* ativo nos esforços mundiais na pesquisa genômica, como rapidamente desenvolveu um setor de medicamentos genéricos e similares de alta qualidade, o passo seguinte, a ser dado nos próximos dez anos, é a construção dos elos entre a pesquisa genômica e a pesquisa farmacêutica no país.¹²⁸

¹²⁸World Health Organization (Geneva), *Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development*. Report of the Commission on Macroeconomics and Health, WHO, December 2001. (Disponível em <http://www.who.org>)

ANEXO

**QUEM É QUEM EM PESQUISA, DESENVOLVIMENTO,
PRODUÇÃO E QUALIDADE EM IMUNOBOLÓGICOS
E MEDICAMENTOS NO BRASIL**

QUEM É QUEM EM PESQUISA, DESENVOLVIMENTO, PRODUÇÃO E QUALIDADE EM IMUNOBIOLOGICOS E MEDICAMENTOS NO BRASIL¹²⁹*

INTRODUÇÃO

A presente análise tomou por base o levantamento efetuado no *ProssigaBrasil*, no período junho a julho de 2000, considerando as Grandes Áreas das Ciências Biológicas (menos botânica, zoologia e ecologia) e das Ciências da Saúde e que resultou na publicação do CNPq “Apreciação Geral e Estratégica da Pesquisa em Saúde no Brasil”. Naquela pesquisa, as bolsas PQ foram distribuídas pelos seguintes 8 temas de pesquisa do campo da saúde humana: pobreza, desigualdades sociais e prioridades em saúde; doenças infecciosas novas, emergentes e reemergentes; saúde do idoso e doenças não-transmissíveis; saúde e meio ambiente; acidentes, intoxicações e violências: impactos sobre a sociedade e a população em idade produtiva (saúde do trabalhador); sistemas e políticas de saúde; ciência e tecnologia em saúde; pesquisa, desenvolvimento, produção e qualidade de imunobiológicos e medicamentos. Além destes temas foi introduzida a categoria “sem classificação” que reuniu as bolsas PQ não classificáveis em qualquer dos grupos temáticos referidos com base nas informações disponíveis. Na presente análise, introduzimos algumas modificações nas designações de dois dos temas de pesquisa, sem implicar em qualquer alteração na distribuição das bolsas PQ pelos 8 temas e pelo grupo “sem classificação”. Assim, aqui, a expressão doenças infecciosas -DI corresponde à designação anterior doenças infecciosas novas, emergentes e reemergentes (Diner); doenças genéticas, crônicas e degenerativas (DGCD) corresponde à anterior denominação saúde do idoso e doenças não-transmissíveis.

RESULTADOS

Consideramos, para a presente análise, 1.008 bolsas PQ classificadas nos 8 temas de pesquisa acima referidos. Para proceder à presente análise, os resultados para os temas saúde e meio ambiente (SMA), acidentes, intoxicações e vio-

¹²⁹ Disponível em outubro de 2002 em: <http://www.cnpq.br/publicações>

* A Dra. Marília Bernardes Marques é autora do artigo.

lências (AIV) e saúde do trabalhador (ST) foram agrupados. Do mesmo modo, os temas sistemas e políticas de saúde (SPS) e ciência e tecnologia em saúde (C&TS) também foram agrupados. As tabelas 1 e 2 apresentam a distribuição das 1.008 bolsas PQ classificadas segundo os 8 temas considerados, observando-se que 84 (8.3%) delas foram classificadas no tema PDPQIM. Verifica-se que as 38 bolsas PQ classificadas no tema PDPQIM nas ciências da saúde são todas da área de farmácia. As seguintes áreas das ciências biológicas classificaram 46 (9.81%) bolsas PQ nesse tema: bioquímica, farmacologia, genética, imunologia, parasitologia, microbiologia.

Tabela 1. Ciências da Saúde: Número de projetos das áreas do conhecimento por tema

Área	PDSPS	DIP	DGCD	SMA/AIV/ST	SPS/C&TS	PDPQIM	Total	
							abs	%
Enfermagem	10	4	15	31	5	-	65	12,06
Saúde Coletiva	21	25	19	23	27	-	115	21,34
Farmácia	-	4	5	3	1	38	51	9,46
Medicina	12	51	147	3	8	-	221	41,00
Nutrição	21	-	8	2	1	-	32	5,94
Ed F/Fis-Ter Ocup/Fono	5	-	20	-	-	-	25	4,64
Odontologia	-	15	15	-	-	-	30	5,57
Total (abs)	69	99	229	62	42	38	539	-
(%)	12,80	18	42,49	11,50	7,79	7,05	-	100

Tabela 2. Ciências Biológicas: Número de projetos das áreas do conhecimento por tema

Área	PDSPS	DIP	DGCD	SMA/AIV/ST	SPS/C&TS	PDPQIM	Total	
							abs	%
Parasitologia		63		1		3	67	14,29
Genética		17	36	1	2	9	65	13,86
Bioquímica		32	28		12	11	83	17,70
Farmacologia		5	26		10	15	56	11,94
Morfologia		4	6		3		13	2,77
Fisiologia		1	17		2		20	4,26
Imunologia	1	55	15		1	5	77	16,42
Microbiologia		78	1		2	3	84	17,91
Biofísica		2			2		4	0,85
Total abs	1	257	129	2	34	46	469	
%	0,21	54,80	27,51	0,43	7,25	9,81		100

Nas figuras 1, 2 e 3 e nos quadros 1 e 2 verificamos que 23 das bolsas PQ classificadas no tema PDPQIM são da Universidade de São Paulo, sendo 12 delas da área de farmácia, seguindo-se a Universidade Federal do Rio Grande do Sul, com 11 bolsas PQ, 9 das quais da área de farmácia.

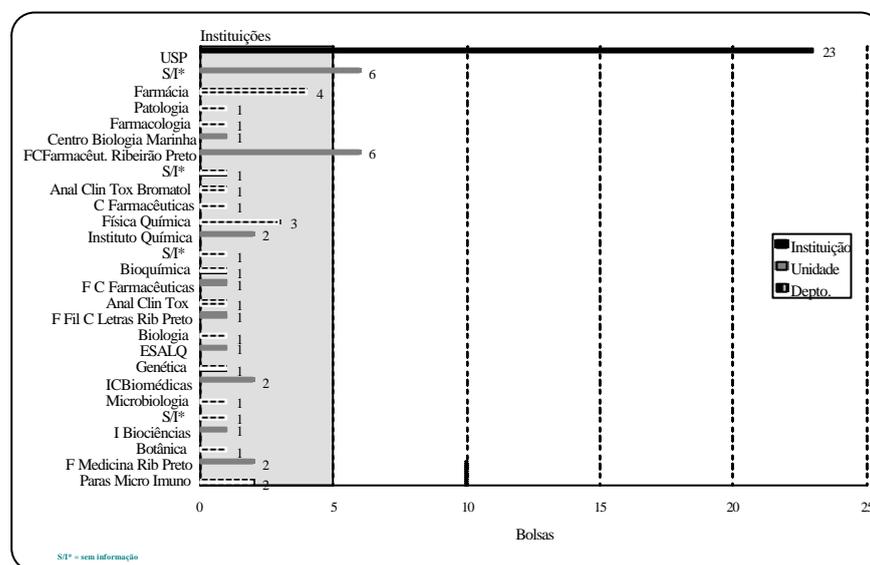


Figura 1. USP: Unidades e Departamentos com Bolsas PQ em PDPQIM

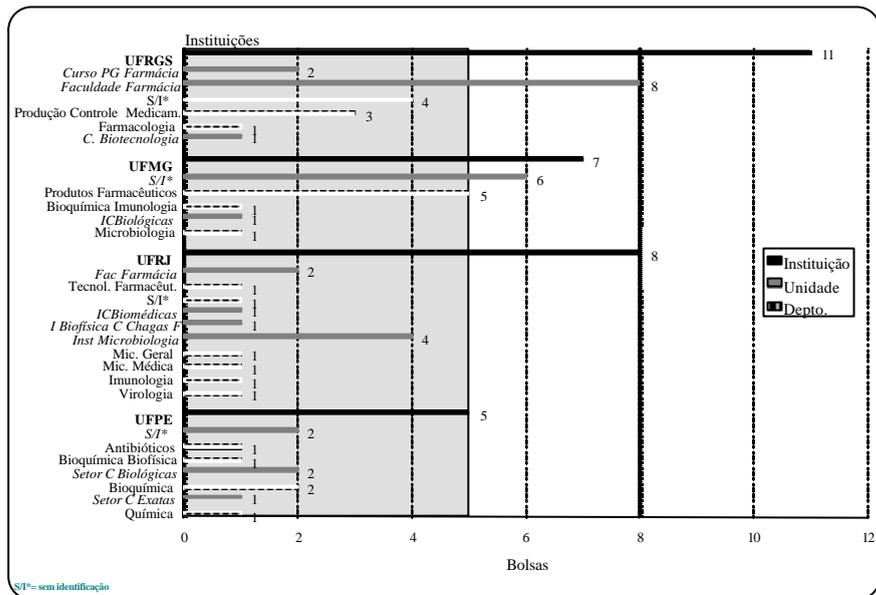


Figura 2. UFRGS, UFRJ, UFMG, UFPE: unidades e departamentos com bolsas PQ em PDPQIM

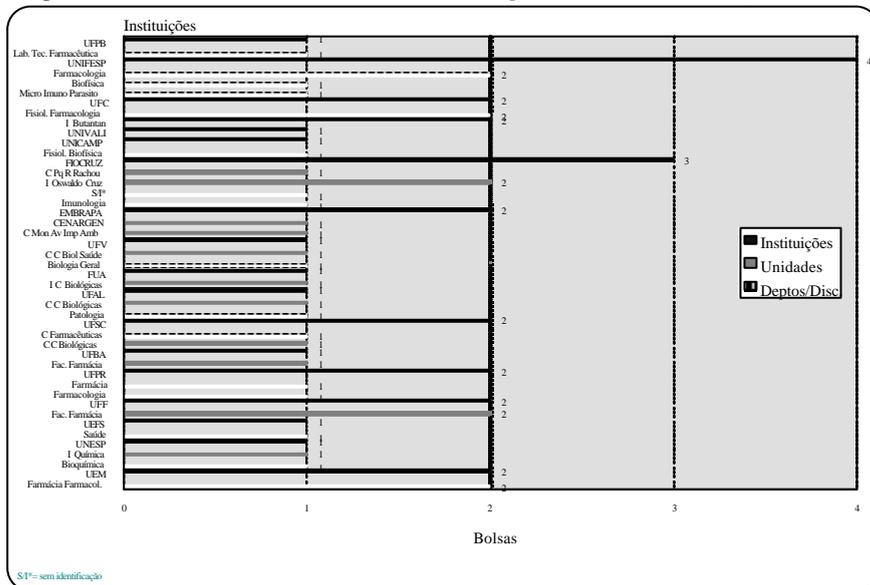


Figura 3. Instituições com 4 ou menos bolsas PQ em PDPQIM

Quadro 1. UFMG, UFRGS, USP, UFPE e UFRJ: Quantidade de Projetos em “Pesquisa, Desenvolvimento, Produção e Qualidade em Imunobiológicos e Medicamentos” das unidades e departamentos, por área do conhecimento

Instituições	Unidades	Deptos/Disc.	Farmácia	FcologiaBiq	Gene	Imun	Micro	Para	Total
UFMG		Produtos Farmacêuticos	5						5
		Bioquímica Imunologia		1					1
	ICB	Microbiologia					1		1
	<i>Total</i>		5	1			1		7
UFRGS		Curso de PG Farmácia	2				1		2
	Fac. Farmácia	S/I*	4						4
		Produção Controle Medicam.	3						3
		Farmacologia		1					1
	C Biotecnologia				1				1
	<i>Total</i>		9	1	1				11
USP	S/I*	Farmácia	4						4
	S/I*	Patologia	1						1
		Farmacologia		1					1
	C Biol Marinha			1					1
	FCFRP	S/I*	1						1
		Anal Clin Tox Bromatol	1						1
		Ciências Farmacêuticas	1						1
		Física e Química	3						3
	Inst Química	S/I*	1						1
		Bioquímica		1					1
	ECF	Anal Clínicas Toxicológicas		1					1
	FFCLRP	Biologia		1					1
	ESALQ	Genética			1				1
	ICBM	Microbiologia			1				1
		S/I*						1	1
	I Biociências	Botânica			1				1
	FMRP	Paras. Micro Imunologia				2			2
	<i>Total</i>		12	2	3	3	2	1	23
UFPE		Antibióticos	1						1
		Bioquímica e Biofísica	1						1
	Setor C Biol.	Bioquímica		2					2
	Setor C Exatas	Química		1					1
	<i>Total</i>		2	3					5
UFRJ	Fac. Farmácia	S/I*	1						1
		Tecnologia Farmacêutica		1					1
	ICBM			1					1
	IBCCF				1				1
	I Microbiologia	Microbiologia geral			1				1
		Imunologia				1			1
		Microbiologia Médica					1		1
		Virologia					1		1
	<i>Total</i>		1	1	1	2	1	2	8
Total			29	5	7	6	3	3	1 54

Quadro 2. Quantidade de Projetos em “Pesquisa, Desenvolvimento, Produção e Qualidade em Imunobiológicos e Medicamentos” das unidades e departamentos, por área do conhecimento, de 18 Instituições

Instituições	Unidades	Deptos/Disc.	Farmácia	Fcologia	Bioq	Gene	Imun	Para	Total
UFSC		Ciências Farmacêuticas	1						1
	CCB			1					1
	<i>Total</i>		<i>1</i>	<i>1</i>					<i>2</i>
UFBA	Faculdade Farmácia		1						1
UFPR		Farmácia	1						1
		Farmacologia		1					1
	<i>Total</i>		<i>2</i>	<i>1</i>					<i>3</i>
UFF	Faculdade Farmácia		2						2
UEFS		Saúde	1						1
UNESP	I Quim. Araraquara	Bioquímica			1				1
UEM		Farmácia Farmacologia	2						2
UFPB		Lab. Tec. Farmacêutica	1						1
UNIFESP		Farmacologia		2					2
		Biofísica			1				1
		Micro Imuno Parasito						1	1
	<i>Total</i>			<i>2</i>	<i>1</i>			<i>1</i>	<i>4</i>
UFC		Fisiologia Farmacologia	2						2
IBU			1	1					2
UNIVALI			1						1
UNICAMP		Fisiologia Biofísica	1						1
FIOCRUZ	C Pq RR		1						1
	IOC	S/I*					1		1
		Imunologia					1		1
	<i>Total</i>				<i>1</i>		<i>2</i>		<i>3</i>
EMBRAPA	CENARGEN				1				1
	C Mon Av Imp Amb					1			1
	<i>Total</i>					<i>1</i>	<i>1</i>		<i>2</i>
UFV	CCBS	Biologia Geral				1			1
FUA	ICB					1			1
UFAL	CCB	Patologia						1	1
Total			9	10	5	4	2	2	32

ESTRUTURA DOS CONTEÚDOS DAS PESQUISAS, SEGUNDO ÁREAS DO CONHECIMENTO:

METODOLOGIAS, TÉCNICAS E PROCESSOS

FARMÁCIA

Estudo: fitoquímicos; de avaliação de flora; dos efeitos; farmacológicos; imunológicos; de potencial quimioterapêutico; de validação de estabilidade; de prazo de validade; de interação de fármacos

Ensaio Biológicos

Avaliação biológica

Modelo: farmacocinético-farmacodinâmico; animal: rato

Método de monocamada de Langmuir

Análise: química; biológica; quantitativa; de superfície de resposta

Desenhos estatísticos multifatoriais

Isolamento, identificação, caracterização: de compostos biológicos; de princípios ativos; de compostos químicos; Busca de substâncias bioativas

Síntese: biológica; de quimioterápicos

Desenvolvimento de sistemas: de liberação controlada (de medicamentos; de fármacos; de antígenos; de formulação; e otimização de comprimidos com extratos vegetais; tecnológico

Fitoquímica

Farmacopéia brasileira

Preservação de plantas medicinais

Utilização de plantas medicinais

Biotecnologia

Fermentação: submersa; semi-sólida

Produção de lipase

Planejamento de fármacos

Controle de qualidade: de produtos bioativos; de medicamentos

Padronização de extratos

FARMACOLOGIA

Extração: animal; vegetal

Validação de plantas medicinais
Estudo: farmacológico; químico; etnobotânico
Estudos comparativos
Ensaio biológico
Modelos biológicos
Métodos de ensaio
Separação por cromatografia
Avaliação: biológica; neuro-farmacológica; neuro-química
Isoformas
Organização genética
Isolamento
Identificação
Síntese
Correlação estrutura química-atividade biológica

BIOQUÍMICA

Técnicas de alta pressão hidrostática
Prospecção de genes
Extração, purificação e caracterização estrutural de: polissacarídeos de líquens
Quimiotipagem
Modificação química de polissacarídeos

GENÉTICA

Genética e melhoramento
Marcadores moleculares
Melhoramento: de cepas; genético de plantas
Engenharia genética
Bioindicadores vegetais
Análise de experimentos de medidas repetidas

IMUNOLOGIA

Anticorpo monoclonal
Técnicas recombinantes, genéticas, vetorizadas

MICROBIOLOGIA

Modelo animal: camundongos gnotobioticos

PARASITOLOGIA

Quimeoterapia experimental
Imunização com plasmídeos
Genes expressos

MECANISMOS ENVOLVIDOS

FARMÁCIA

Simbiose com rizóbios
Otimização
Liberação prolongada

FARMACOLOGIA

Mecanismo molecular
Inibidores
Mediadores
Atividade anti

BIOQUÍMICA

Resposta imune
Enovelamento proteico
Agregação de proteínas
Interação proteína - DNA
Regulação da expressão gênica
Atividade enzimática

GENÉTICA

Recombinação
Mutagênese ambiental
Metabolismo de DNA
Estabilidade gênica
Expressão gênica
Elementos transponíveis

IMUNOLOGIA

Ativação do complemento

MICROBIOLOGIA

Resistência bacteriana
Interação vírus/células
Síntese viral

PARASITOLOGIA

Resposta imune

ALVOS MOLECULARES, CELULARES, ANATÔMICOS, FISIOLÓGICOS, AMBIENTAIS, DOENÇAS, AGENTES E PROCESSOS ASSOCIADOS, GRUPOS POPULACIONAIS

FARMÁCIA

Infecções
Endemias tropicais
Leishmaniose
Leishmaniose cutânea
Tuberculose
Entamoeba histolytica

Pele
Mitocôndria
Estresse oxidativo
Depressão
Envelhecimento cutâneo

FARMACOLOGIA

Dor inflamatória
Dor crônica
Neurônio humano
Hiperalgisia

BIOQUÍMICA

Inflamação
Amiloide sérica
Neutrófilos
Genes de proteínas de reserva
Promotores
Enzimas: proteolíticas; DNA-girase
Bactérias
Substratos fluorescentes
Determinação de atividade biológica
Fungos filamentosos de hábitos termofílicos
Origem vegetal
Sistemas biológicos

GENÉTICA

Genes: de reparo; que codificam quitinases
Instabilidade genética
Bactérias Gram-positivas
Enterobactérias
Flora bacteriana amazônica
Leveduras

Fungos: filamentosos; entomopatogênico; *Metarhizium anisopliae*
Bacteriocinas
Células hospedeiras

IMUNOLOGIA

Diagnóstico imunológico e molecular de doenças infecciosas
Proteção por vacina: tuberculose, malária, leishmaniose
Proteína plasmodial HSP70
Receptor CR1
Doenças infecciosas
Tuberculose
Leishmaniose

MICROBIOLOGIA

Staphylococcus aureus
H. troglodytes
Lesões hepáticas

PARASITOLOGIA

Plasmodium falciparum
Trypanosoma cruzi: formas tripomastigotas, amastigotas
Malária
Doença de Chagas

ELEMENTOS E SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS, PRINCÍPIOS, DROGAS, MEDICAMENTOS, SOLUÇÕES, MEIOS, EXTRATOS E OUTRAS MATÉRIAS PRIMAS

FARMÁCIA

Quimioterápicos potenciais

Novas drogas
Novos análogos artemisínicos
Novos derivados pirazolo (3,4-B) piridínicos
Medicamentos
Cosméticos
Protetores solares
Filtros solares
Vitamina E
Acetato
Formulações: cosméticas; dermo-cosméticas; farmacêuticas
Complexos farmacêuticos
Substâncias ativas
Compostos vegetais com atividade biológica
Produtos bioativos
Metabolitos vegetais bioativos
Produtos naturais
Plantas: brasileiras; medicinais; medicinais brasileiras; aromáticas brasileiras
Flora: brasileira; regional brasileira; antimalárica brasileira; medicinal paraibana; espécies nativas
Extrato: vegetal; seco vegetal; vegetal liofilizado; de raiz; de cascas vegetais; oxidativo; frações de extrato vegetal; fração alcaloídica de extrato hidroalcoólico;
Cucurbitacinas
Penicillium restrictum
Saponinas
Derivados heterociclos pentagonais
Lecitinas
Líquens
Lipossomas
Nanopartículas; Nanocapsulas; Nanoesferas; Micropartículas; Microesferas
Flavonoides
Alcaloides
Combinações de antibiótico:
Antibiótico: beta-lactâmico; inibidor de beta-lactamase
Piperacilina -Tazobactam
Ciclodextrinas
Insulina

Fenólicos
Anti-cancerígenos naturais
Diclofenaco
Diclofenaco sódico
Fosfolipídeos

FARMACOLOGIA

Princípios ativos
Plantas: medicinais brasileiras; medicinais; medicinais do Nordeste; Flora regional
Produtos naturais: biologicamente ativos; bioativados; Compostos bioativos
Extratos brutos
Substâncias: puras; biologicamente ativas
Derivados heterocíclicos funcionalizados
Ácido araquidônico
Peptidases
Peptídeos
Toxinas: marinhas; animais; TX4 (6.1.); Miotoxina
Crotamina
Desidroctronina
Veneno
Novas imidas cíclicas
Novos bioisosteros
Citocinas
Opióides periféricos
Analgésicos periféricos
Novas drogas psicoativas

BIOQUÍMICA

Polissacarídeos de líquens
Carboidratos glicopeptídeos
Glicoproteínas
Glicolipídeos

Girase
Peptídeos
Ácidos nucleicos
Quinolonas
Fármacos tipo quinolonas

MICROBIOLOGIA

Penicilinas sintéticas
Substâncias: naturais; fenólicas e polissacarídicas
Extratos de plantas brasileiras

PARASITOLOGIA

Dolicol
Mevalonato

PLANTAS E ANIMAIS

FARMÁCIA

Stryphnodendron adstringens (martius) coville
Mimosaceae
barbatimão
Cissus sicyoides lennaeus (vitaceae)
Cissampelos sympodialis eich1 (menispermaceae)
Luffa operculata cogn.
Wilbrandia ebracteata cogn.
Espécies de: Ilex; *Eraemanthus (asteraceae)*; nativas de *Asteraceae*; *amaranthaceae*
Pothomorphe umbellata
Amarillydaceae
Pfaffia sp (amaranthaceae) – Ginseng brasileiro
Família myrtaceae
Nectandra Megapotamica (lauraceae)
Labiatae

Hypericum brasiliense

FARMACOLOGIA

Geissospermum laevi (vellozo) baillon

Solanum paludosum moric.

Algas

Animais marinhos

Pele do anfíbio

Serpentes

Aranha: *Phoneutria nigriventer*

Insetos

Wilbrandia ebracteata cogn.

BIOQUÍMICA

Plantas: sementes

Líquens

MICROBIOLOGIA

Plantas brasileiras

PARASITOLOGIA

Plantas das regiões Norte e Nordeste

MENÇÃO GEOGRÁFICA

FARMÁCIA

Estado do Paraná; Região do Trópico Semi-árido da Bahia; Sul do Brasil

FARMACOLOGIA

Nordeste

GENÉTICA

Amazonas

AÇÃO FARMACOLÓGICA/MEDICAMENTOSA E OUTRAS APLICAÇÕES BIOTECNOLÓGICAS

FARMÁCIA

Toxicidade; Hepatotoxicidade

Oxicidade; Citotoxicidade

Prevenção de dano foto-oxidativo

Ação, Atividade: analgésica; anti-cancerígena; anti-inflamatória; anti-parasitária; fitoterapêutica; anti-malarial; anti-oxidante; anti-úlceras; cicatrizante

Imunoquimioterapia

Administração oral e nasal

Tratamento tópico

Efeito hipoglicemiante

FARMACOLOGIA

Atividade: analgésica; anti-inflamatória; anti-agregante plaquetária; anti-secretora ácida; anti-nicotínica; anti-nociceptiva; inseticida

BIOQUÍMICA

Possíveis aplicações biotecnológicas

Bactérias de interesse biotecnológico

Atividades enzimáticas com potencial biotecnológico

Desenvolvimento de ensaios para diagnóstico laboratorial: imunoensaaios quimiluminescentes; reações consumidoras de oxigênio

Desenvolvimento de processos e métodos de síntese de peptídeos

Prospecção de genes de interesse econômico

Determinação: de atividade farmacológica de polissacarídeos; de aplicações

potenciais de polissacarídeos
Potenciais anti-coagulantes, anti-neoplásicos

GENÉTICA

Na indústria de alimentos
Agentes terapêuticos
Padronização, adaptação e desenvolvimento de testes de mutagênese ambiental
Aplicações no desenvolvimento de vacinas
Aplicação potencial em biopreservativos

IMUNOLOGIA

Desenvolvimento: de vacina gênica (tbc); de vacina anti-malária; de vacinas de segunda e terceira geração (recombinantes, genéticas e vetorizadas) (leishmania); de reagente in vivo detector da ativação do sistema complemento; de ensaios imunológicos e moleculares em doenças infecciosas

MICROBIOLOGIA

Ação antiviral
Desenvolvimento de novas drogas e métodos rápidos de diagnóstico; de uma PCR (*H. trogonum*)

PARASITOLOGIA

Obtenção: de novas drogas anti-malárias; obtenção de vacina de DNA (Chagas) plantas com potencial anti-malárico

CONCLUSÃO

Na presente análise, vimos que a maior parte das bolsas PQ classificadas no tema Pesquisa, Desenvolvimento, Produção e Qualidade em Imunobiológicos e Medicamentos refere-se a atividades de pesquisa realizadas nas áreas de farmácia e farmacologia, indicando a liderança das ciências farmacêuticas nesse tema, com grande focalização das pesquisas em conteúdos relativos ao potencial quimio-farmacêutico e ao desenvolvimento tecnológico de fármacos, com grande ênfase em processos biotecnológicos; estes estendem-se da prospecção de substâncias bioativas ao desenvolvimento de produtos de extração animal e vegetal. São mencionados: diversos produtos naturais, espécies de plantas, extratos vegetais e animais. Ênfase observou-se, também, no desenvolvimento de ensaios para diagnóstico laboratorial de doenças infecciosas e na obtenção de drogas e vacinas.

Assim, a estrutura de conteúdos comprovou a centralidade assumida pela noção de “inovação” no conjunto das bolsas PQ no tema Pesquisa, Desenvolvimento, Produção e Qualidade em Imunobiológicos e Medicamentos. A noção de inovação abrange conteúdos relativos a: avaliações de flora, prospecção de genes de interesse econômico, prospecção de plantas medicinais, isolamento, identificação e caracterização de compostos biológicos e de princípios ativos, controle de qualidade de medicamentos e processos industriais diversos, com ênfase na biotecnologia e na produção de fármacos e medicamentos.

A Autora

MARÍLIA BERNARDES MARQUES é médica, com doutorado em medicina, foi professora e pesquisadora da Unicamp e da Fiocruz. Realizou diversos estudos, pesquisas e publicações no campo das políticas de ciência e tecnologia em saúde, além de consultorias prestadas ao Ministério da Saúde, CNPq, Finep e Capes. Foi coordenadora da Comissão Intersetorial de Ciência e Tecnologia do Conselho Nacional de Saúde, membro do Grupo de Trabalho que formulou a Resolução 196 de outubro 1996, das normas éticas da pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep). Atualmente, é secretária técnica do Fundo Setorial de Saúde do CGEE.

Centro de Gestão e Estudos Estratégicos – CGEE
SCN Quadra 2 Bloco A Edifício Corporate Financial Center salas 1002/1003
70712-900 Brasília, DF
Tel: (xx61) 424.9600 / 411.5112 Fax: (xx61) 424.9671
e-mail: editoria@cgee.org.br
URL: <http://www.cgee.org.br>

