

Formação de Recursos Humanos para Ciência, Tecnologia e Inovação A Formação em Farmácia - Perspectivas e necessidades da área de medicamentos

Novas Drogas e Patentes

O Brasil é o 10º mercado farmacêutico do mundo em faturamento, com US\$ 4,1 bilhões anuais, estando apenas atrás dos EUA, Japão, alguns países da Europa e México (**Figura 1**). No entanto, cabe ressaltar que, com exceção do Brasil e México, todos esses países possuem política de desenvolvimento de novas drogas e detém a maioria das patentes no mundo. A 10ª posição não significa que a população esteja tendo acesso total ao medicamento. Dos 160 milhões de brasileiros apenas 22 milhões têm condições financeiras de comprar medicamentos gastando mais de 270 reais por ano (**Figura 2**). O mercado brasileiro é dominado por empresas multinacionais e está voltado primariamente para a farmacotécnica. As empresas com capital nacional representam 20% do faturamento no setor com atividades centradas na produção e desenvolvimento de processos, com produtos obtidos por analogia com tecnologia transferida por parcerias internacionais mediante participação financeira ou pagamento de royalties para as empresas portadoras de patentes.

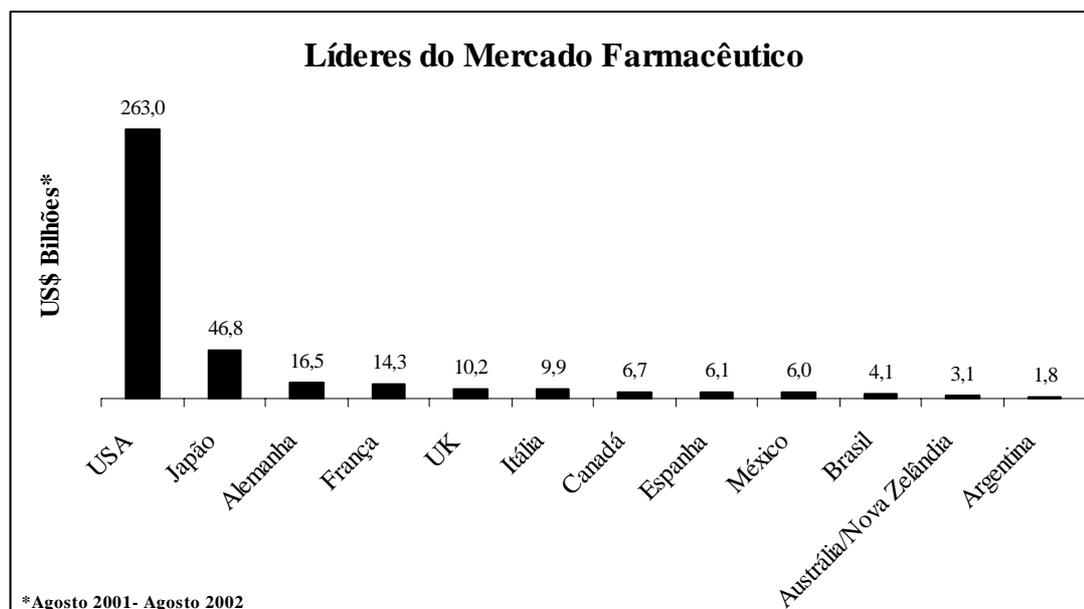


Figura 1. Líderes do Mercado Farmacêutico.

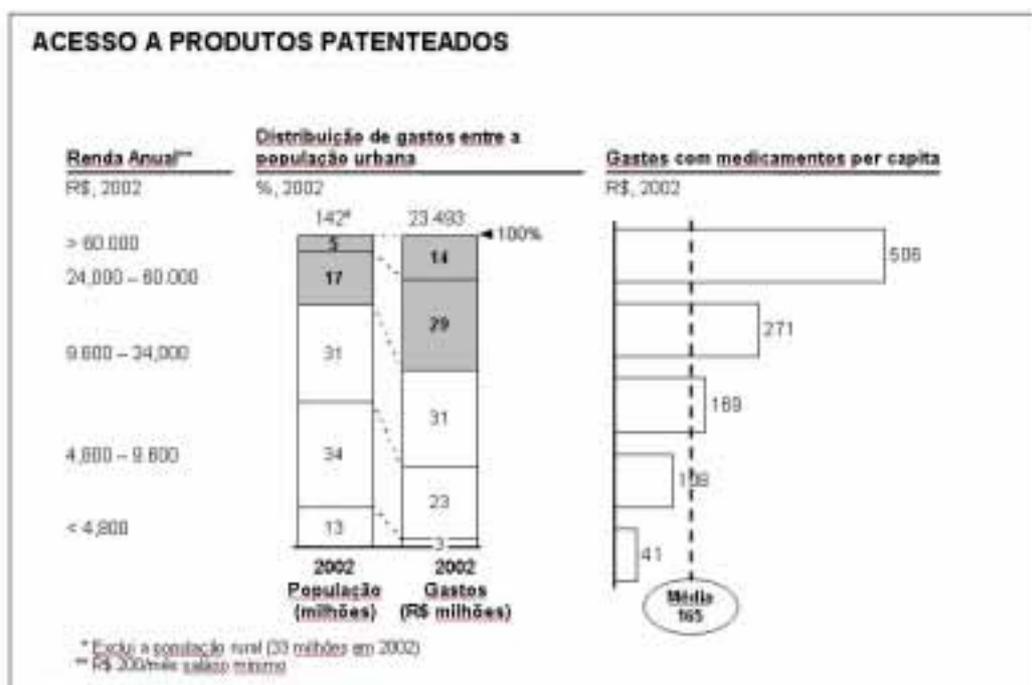


Figura 2. Acesso a produtos patenteados.

As projeções da figura 3 e 4 mostram que a América do Norte, Europa e Japão responderam a 80% do mercado farmacêutico mundial em 2002 (com um total de US\$ 406 bilhões), enquanto a África, a América Latina e o Oriente Médio, que representam 80% da população mundial responderam por apenas 20% do mercado farmacêutico.

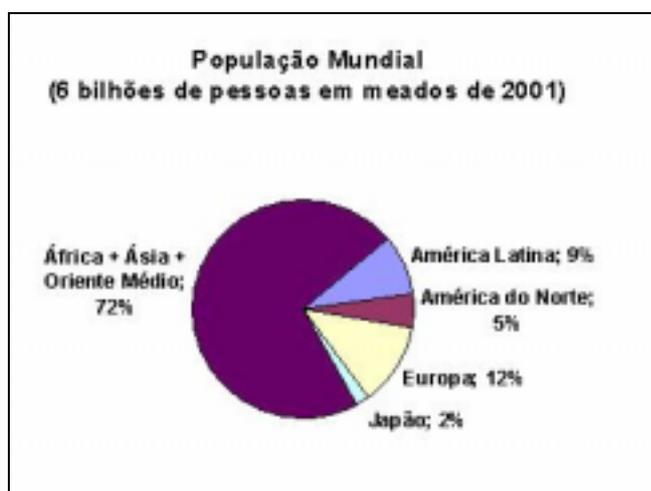


Figura 3. Mercado Mundial de Medicamentos.

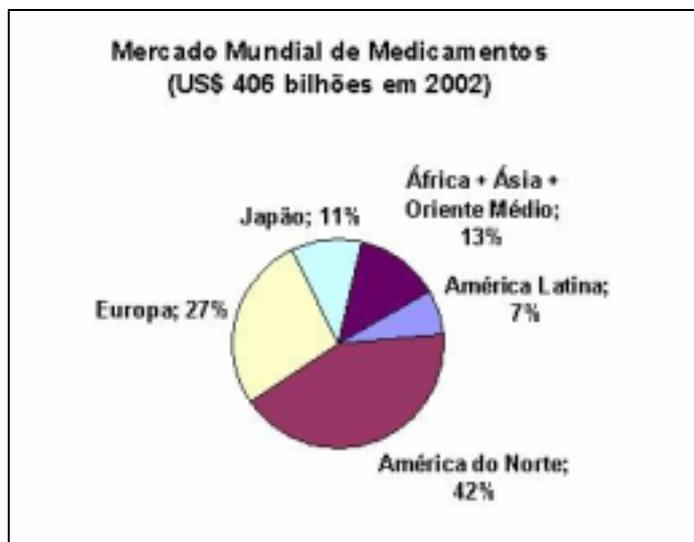


Figura 4. População Mundial em meados de 2001.

Com poucas exceções de grupos isolados, não existe no país grandes investimentos em pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos medicamentos. As empresas multinacionais investem em P&D de novos princípios ativos principalmente nas matrizes. No Brasil, estes investimentos estão crescendo apesar de ainda serem muito pequenos em relação às necessidades. Segundo a Abifarma, os investimentos em P&D saltaram de cerca de US\$ 35 milhões em 1995 para pouco mais de US\$ 60 milhões em 1999. Considerando que empresas farmacêuticas de ponta investem hoje algo em torno de US\$ 1 bilhão ou mais, estes investimentos ainda são modestos.

Este panorama é crítico na medida em que todas as empresas farmacêuticas mundiais realizam vultuosos investimentos em P&D como parte essencial de sua estratégia competitiva, visando o constante lançamento de novos produtos, condição fundamental para manter sua parcela no mercado e conquistar outras. Gastos com P&D chegam até a 20% do faturamento das empresas do setor. O Brasil perde a oportunidade de participar do mercado farmacêutico mundial globalizado de bilhões de dólares anuais por não investir no desenvolvimento de novos produtos.

Os aspectos históricos da falta de definição de uma cultura de investimento em P&D de novos fármacos no País estão relacionados com problemas de ordem estrutural, como a carência

de recursos humanos qualificados para trabalhar em pesquisa nos laboratórios das empresas, institutos e universidades, a falta de política industrial que incentivasse essas atividades e a falta de uma política científica e tecnológica que orientasse o desenvolvimento da ciência.

Além disto, a pesquisa e desenvolvimento de novos princípios ativos requerem alta tecnologia e investimentos vultuosos a longo prazo. Estes valores podem chegar à ordem de aproximadamente US\$ 350 milhões e prazos de 10 a 15 anos de pesquisa. O desenvolvimento de uma nova droga é um processo de alto risco, pois somente uma pequena minoria das moléculas candidatas a medicamentos (1 em cada 20.000 moléculas) consegue chegar a ser utilizada na clínica terapêutica.

Atualmente, a indústria farmacêutica está entre os setores industriais mais lucrativos (Fortune,500,2001), indicando que o alto custo da P&D de fármacos não constitui necessariamente uma barreira para um retorno significativo. Ainda mais, as grandes empresas tendem a gastar mais com marketing e publicidade que com P&D. Apesar do elevado custo, o motor da indústria farmacêutica mundial está no desenvolvimento de novos medicamentos. Ele é o que permite aos países e as empresas gerar riqueza e emprego em um negócio muito competitivo e contribui, desta forma, para o bem estar da população com produtos mais eficazes e seguros que os existentes. O potencial de mercado para cada nova droga lançada é de US\$250 milhões a US\$ 1 bilhão. Além disto, o sistema de patentes é um importante catalisador de novas tecnologias e empresas e promove o desenvolvimento econômico ao fomentar as atividades comerciais que se traduzem em criação de empregos e no desenvolvimento de recursos humanos, bens e serviços. Antes de mais nada, gerar uma patente significa poder e independência de uma nação, ou seja possuir o conhecimento de gerar novas drogas é uma estratégia fundamental para um país que pretende ser soberano, capaz de enfrentar o desafio de melhor assistir a seus pacientes, incluindo os portadores de “doenças negligenciadas”, assim denominadas em função de uma política equivocada para a geração de novos medicamentos.

A falta de opções terapêuticas ou tratamentos mais adequados para a doença do sono, leishmaniose, doença de Chagas, malária e tuberculose, classificadas como doenças negligenciadas, é o resultado de falhas do mercado e da política pública. É preciso buscar estratégias para resolver esta questão, pois apesar dos avanços no conhecimento das bases moleculares e celulares das patologias, o desenvolvimento de novas drogas para estas doenças avança a passos lentos.

Para demonstrar que o mercado orienta seus movimentos em direção ao lucro, nos últimos 25 anos somente 15 drogas foram aprovadas para o tratamento de doenças negligenciadas (sendo 2 destas para tuberculose) apesar destas doenças representarem 12% das enfermidades no mundo. Ao mesmo tempo, 179 drogas foram aprovadas para o tratamento de doenças cardiovasculares, que correspondem a 11% das enfermidades totais. Além disso, das 1.393 novas drogas aprovadas entre 1975 e 1999, apenas 13 (1%) eram especificamente indicadas para doenças tropicais, sendo que a Organização Mundial de Saúde incentivou a pesquisa de 6 destas drogas.

Em estudo realizado pelo grupo de Saúde Pública da Universidade de Harvard em 2001, em que foram analisados os investimentos de 11 das 20 maiores empresas farmacêuticas do mundo em doenças negligenciadas mostraram que oito das onze empresas não investiram nada em P&D em doenças extremamente negligenciadas e apenas duas empresas informaram gastos em malária. Cinco destas empresas investiram recursos para P&D para o tratamento da tuberculose, uma das quais dedicara mais de 15% de seu orçamento de P&D em doenças infecciosas à tuberculose e à malária. Por outro lado, sete empresas gastaram menos que 1%. Em resumo, como podemos observar na tabela abaixo, os investimentos do setor privado nesta área são mínimos (**Tabela 1**).

Tabela 1. Número de Empresas (entre as 11 respondentes) orientadas para o desenvolvimento de drogas para doenças negligenciadas.

Doenças	Número de empresas com algum gasto em P & D	Seleção, estudo de viabilidade (screening) Triagem	Desenvolvimento Pré-Clínico ou Clínico	Lançamento de Produto nos últimos 5 anos
Doença do Sono	0	0	0	0
Doença de Chagas	1	0	1	0
Leishmaniose	1	0	1	0
Malária	2	1	2	2
Tuberculose	5	4	3	1
Outras doenças infecciosas (inclui doenças viróticas, bacterianas e fúngicas)	9	N/A	8	6

Metodologia: A pesquisa foi realizada com as 20 maiores empresas farmacêuticas da Europa, do Japão e dos Estados Unidos examinando os recursos destinados às doenças infecciosas e os recursos específicos destinados a doenças negligenciadas em particular. NA – não avaliado

O argumento mais comumente apresentado pelas indústrias farmacêuticas para justificar o baixíssimo investimento em medicamentos para as enfermidades infecciosas tropicais é o alto custo comparado com uma pequena expectativa de retorno financeiro. No entanto, apesar de alguns estudos estimarem que os custos para desenvolver uma nova droga poder ser significativamente menor que os US\$ 350 milhões referidos anteriormente, provavelmente entre US\$ 30-50 milhões, os medicamentos destinados às doenças negligenciadas não atingem os alvos comerciais das indústrias cujas vendas mínimas devem estar em torno de US\$ 200 – 300 milhões por droga desenvolvida por ano.

Este quadro não causa nenhuma surpresa, uma vez que nos últimos anos o principal investidor em P&D de drogas tem sido o setor privado. Assim, os valores de venda é que definirão as prioridades de pesquisa. Desta forma, não podemos esperar que a solução para este problema venha do setor privado mas principalmente de ações governamentais que tem a responsabilidade final de assegurar o atendimento das necessidades básicas de saúde. Para que o governo seja capaz de superar esta barreira é preciso se apoiar em grupos com tradição no desenvolvimento de novas moléculas ou seja, gerar novas drogas para as doenças negligenciadas não tem como objetivo principal gerar uma nova patente, mas sim assegurar autonomia política para garantir o tratamento de patologias que não despertam os interesses econômicos das grandes corporações farmacêuticas.

Mas os problemas do Brasil não se resumem a doenças infecciosas e parasitárias. Pelo contrário, apesar destas ainda representarem um problema de saúde pública significativo, a principal causa de morbidade, mortalidade e despesas são as doenças crônico degenerativas que consomem gastos vultuosos. Uma das alternativas para minimizar os custos destes medicamentos e torná-los mais acessíveis à população é a política de produção dos medicamentos genéricos. Todavia, esta política é limitada. A produção de genéricos contribui para a redução dos preços de medicamentos, no entanto, não acrescenta valores no que diz respeito ao desenvolvimento de novos conhecimentos e tecnologias para a produção de novas moléculas e patentes. Ademais, até o momento não existem evidências claras de que melhorou de forma significativa o acesso ao medicamento das populações mais carentes. Como podemos observar na figura 4, o percentual no faturamento com a venda de produtos patenteados está em ritmo de crescimento, cuja curva ascendente deverá ser incrementada mais ainda em função de novas descobertas que virão com o desenvolvimento biotecnológico. Verifica-se assim, que no mercado nacional, em 1997, os

produtos patenteados representavam somente 0,1% do faturamento, enquanto que os similares representavam 99,9%. Com o aparecimento dos genéricos em 2001, estes passaram a contribuir com 3,3% do faturamento, enquanto que os produtos patenteados cresceram para 6,5%. A projeção para 2005 é que os produtos com patentes representem 20% das vendas, ou seja, em 08 anos este seguimento crescerá em torno de 200 vezes. É difícil fazer uma projeção de 20 a 50 anos, mas certamente esta parcela de gastos com medicamentos patenteados crescerá ainda mais.

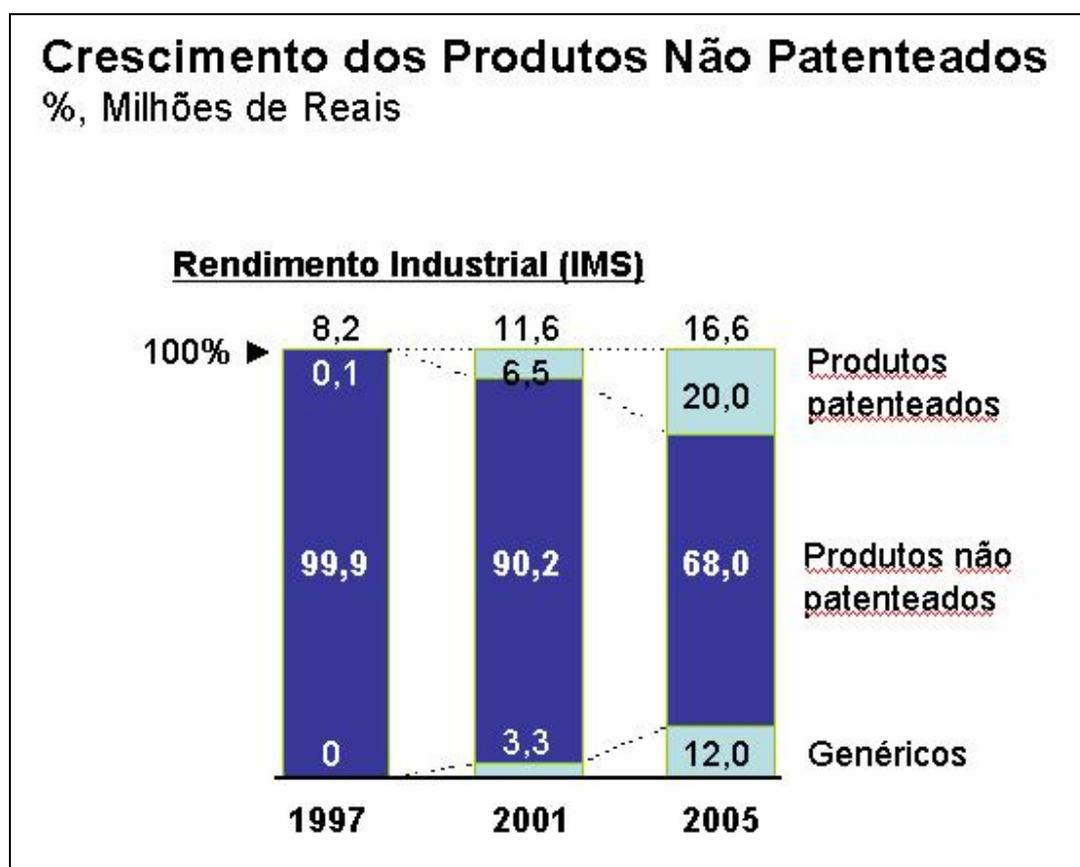


Gráfico 1. Crescimento dos produtos não patenteados.

Desta forma, este quadro mostra que os medicamentos genéricos representam um avanço para a sociedade, mas isoladamente não conseguirá romper as inúmeras dificuldades para garantir o acesso ao medicamento da população brasileira, pois o crescimento dos medicamentos patenteados suprimirá muitas vantagens conseguidas. Neste sentido, não investir para a formação de grupos voltados para a criação de novas drogas e patentes é caminhar na contramão da história do mundo globalizado.

É importante enfatizar um outro problema que é o fato de que o Brasil praticamente não produz mais insumos farmacêuticos. Esta realidade resulta de uma mudança política ocorrida no início dos anos 90 quando foi interrompido o Projeto Fármacos que envolvia o governo (Central de Medicamentos – Ceme), empresas nacionais e institutos públicos de pesquisa visando aumentar a capacitação brasileira no setor através da reprodução de produtos e processos já desenvolvidos em outros países. Assim, em 1991, com a liberação das importações de produtos químicos, grande parte da produção já existente de química fina e especialidades químicas se tornou inviável. Proibir a importação não é solução, por outro lado acabar com a tecnologia de produção de insumos pode ser uma estratégia muito arriscada. Além disso, como poderemos produzir os insumos de uma nova droga se não possuímos grupos fortes em farmoquímica?

O Brasil possui hoje uma dependência tecnológica total em áreas sociologicamente sensíveis como a saúde humana. É uma contradição no Brasil, considerando que temos um patrimônio potencial incalculável, a biodiversidade que tem sido a principal fonte de compostos de partida no desenvolvimento de novos fármacos.

No que se refere aos fitoterápicos a tradição em isolar os princípios ativos responsáveis pela ação terapêutica e conseqüentemente a aquisição de uma nova patente é ainda muito pobre, seja pela falta de investimentos das indústrias farmacêuticas brasileiras em pesquisa e desenvolvimento ou mesmo pela inexistência de uma política de biotecnologia com grandes incentivos para a área. A grande maioria dos fitoterápicos produzidos com plantas nativas está fundamentada apenas no uso popular dessas plantas, mas sem comprovação científica de eficácia e segurança de uso, o que não é aceitável. Esta situação, se não for revertida, fará com que as indústrias nacionais de fitoterápicos, que não se adaptarem aos novos tempos percam sua capacidade de competir e de sobreviver no futuro caracterizado por um mercado dinâmico e de exigências crescentes como, por exemplo, as recentes resoluções da ANVISA que solicitam comprovação de eficácia e segurança dos fitoterápicos comercializados no país. A exemplo do que ocorre com a produção de medicamentos sintéticos, o Brasil corre o risco de, apesar de possuir a maior biodiversidade mundial, tornar-se importador de matérias-primas vegetais e reprodutor de formulações fitoterápicas.

Para as empresas brasileiras, o investimento em pesquisa e desenvolvimento é uma questão de sobrevivência futura. É importante aproveitar a experiência e as estratégias da

indústria internacional, que realiza parcerias com universidades e centros de pesquisa, e aproveitar os recursos humanos e naturais existentes no País.

As universidades são os centros de excelência para formar os recursos humanos altamente capacitados nas diversas áreas relacionadas à pesquisa e ao desenvolvimento de novos medicamentos como a Farmácia, Química, Biologia, Medicina e etc. Além disso, a universidade, cada vez mais, necessita apresentar resultados práticos que atendam à demanda da comunidade. A descoberta de novas drogas tem um caráter multidisciplinar. Aproveitar a estrutura existente nas universidades, laboratórios e profissionais capacitados, é uma estratégia para atender à necessidade social de desenvolver medicamentos a um custo mais acessível. Entretanto estas associações são ainda tímidas, pois envolve ainda poucos grupos. Alguns exemplos que se seguem representam modelos que devem ser seguidos e ampliados.

A parceria entre a Universidade de São Paulo (USP) e o Aché Laboratórios Farmacêuticos é um exemplo da importância da cooperação entre a iniciativa privada e o meio acadêmico. Estimulados pelo Programa de Inovação Tecnológica da FAPESP, que estimula a parceria entre uma instituição científica e a iniciativa privada, o Laboratório Aché associou-se ao Laboratório de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP e desenvolveram um novo medicamento anti-inflamatório.

Outro exemplo de colaboração entre as universidades e o setor privado foi a parceria entre os pesquisadores do Departamento de Biologia Molecular da Universidade de Brasília e a empresa Bioquímica do Brasil (Biobrás) para o desenvolvimento de insulina humana recombinante. Este processo permitiu fabricar insulina em apenas 30 dias, um terço do tempo necessário para obtê-la pelo método tradicional. Na época, somente quatro empresas no mundo, incluindo a Biobrás, tinham esta tecnologia.

Já o Laboratório Eurofarma financiou o projeto "Definição de Estratégias para Pesquisa e Desenvolvimento de Novos Fármacos no Brasil" durante 1998 e 1999 com o objetivo de identificar projetos e competências no país com potencial para desenvolvimento futuro pela empresa. Vários dos projetos e grupos de pesquisa identificados neste levantamento atualmente recebem financiamento da Eurofarma Laboratórios. Um destes projetos, "Desenvolvimento de Inibidores específicos de COX-2 Humano" conta com a participação de membros do Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural (CBME) do Instituto de Física da USP de São Carlos, junto

com o grupo do Lassbio (Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas da Universidade Federal de Rio de Janeiro (UFRJ).

A empresa indiana Rambaxy que implantou no Brasil uma planta de produção de medicamentos genéricos tem anunciado que um de seus objetivos é também o de se tornar uma empresa baseada em pesquisa com capacidade de descoberta de novas drogas. Para isso, tem como plano investir entre 4 e 6% do seu faturamento em P&D na constituição de um laboratório de pesquisa. Mesmo sendo uma empresa estrangeira, se esta política for realmente implantada o país lucrará se políticas como estas forem concretizadas.

Mas nem sempre é possível estabelecer estas parcerias e é aí que o setor público deve atuar para suprir as lacunas deixadas pelos grandes laboratórios farmacêuticos, cujas prioridades estão majoritariamente voltadas para população com poder de compra. Como exemplo, o Instituto de Tecnologia em Fármacos (Far-Manguinhos), laboratório público da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) vinculado ao Ministério da Saúde, é uma instituição onde a atividade de pesquisa, desenvolvimento e produção de fármacos vem crescendo significativamente nos últimos anos. Far-Manguinhos vendeu cerca de R\$ 8 milhões em medicamentos em 1997. Essa venda saltou para cerca de R\$ 70 milhões em 1999, tendo como destaque os medicamentos anti-retrovirais. A participação dos laboratórios públicos brasileiros na produção adquirida pelo governo federal, que em 1999 estava abaixo de 20%, em 2000, passou dos 50%. O valor da receita de Far-Manguinhos, incluindo venda de medicamentos e orçamento da União, foi de R\$ 109 milhões. No primeiro semestre de 2001, essa receita já atingiu R\$ 79 milhões. Em 2000, os gastos com pesquisa e desenvolvimento tecnológico na Fiocruz representaram 26% das despesas totais em programas da instituição.

Outro projeto que recebeu apoio de instituição governamental foi o de desenvolvimento de vacinas gênicas para a tuberculose coordenado pelo pesquisador Célio Silva da Universidade de Ribeirão Preto, São Paulo (USP). A importância desta vacina e do domínio deste tipo de tecnologia é essencial para o desenvolvimento científico e tecnológico do país. Suas vantagens são múltiplas e certamente atendem as necessidades da realidade brasileira. O impacto sobre o controle das doenças infecciosas que podem ser prevenidas por imunização gênica será, provavelmente, uma das aquisições mais importantes advindas do domínio dessa nova tecnologia. O desenvolvimento de novas vacinas que evitem, num futuro próximo, o aumento

descontrolado de doenças como dengue, hepatite, meningite, malária, esquistossomose, e outras certamente serão de extrema importância para a humanidade.

Ou seja, os exemplos acima demonstraram que os primeiros passos foram dados, mas a caminhada é muito longa e é preciso avançar muito mais, pois os obstáculos são inúmeros. Para se modificar este cenário novas estratégias são essenciais. É indispensável favorecer o crescimento da pesquisa e do processo de formação de recursos humanos e lutar pelo estabelecimento de programas direcionados para a investigação científica e tecnológica na área de P&D de fármacos. É evidente que a necessidade de se estimular a aproximação da indústria farmacêutica com a academia para se tentar constituir um novo modo de pensar que tem como objetivo encorajar projetos empreendedores.

Concluindo, diante deste quadro, é essencial que os vários segmentos envolvidos nesta área passam a trabalhar em conjunto para definir estratégias e traçar a médio e longo prazo planos e metas ambiciosas. É indispensável encorajar o crescimento e o fortalecimento dos grupos já implantados e em funcionamento assim como daqueles em fase de inserção. Ademais, é preciso estimular a criação de novos grupos de preferência distribuídos em todo o país. Está claro a necessidade de se discutir como as ações induzidas, editais, parcerias do governo estadual, federal e privado podem contribuir para o sucesso deste empreendimento.

Referências Bibliográficas

- Couzin J. Bagla P. Report Urges Leeway for Developing World. *Science* 2002; 297 (13): 1791.
- E. Esteve. Propiedad intelectual, patentes y acceso a los medicamentos en los países en desarrollo. *Gac Sanit* 2001; 15 (6): 546-549.
- Henry D. Lexchin J. The pharmaceutical industry as a medicines provider. *Lancet* 2002; 360: 1590-95.
- Loff B. World Trade Organization wrestles with Access to cheap drugs solution. *Lancet* 2002; 360(23): 1670.
- Médicos sem Fronteiras. Desequilíbrio Fatal. A Crise em Pesquisa e Desenvolvimento de Drogas para Doenças Negligenciadas. DND; setembro de 2001.
- Pecoul B. Chirac P. Trouiller P. Pinel J. Access to Essential Drugs in Poor Countries: A Lost Battle? *JAMA* 1999;281 (4):361-367.
- Sechley K. A. Schroeder H. Intellectual property protection of plant biotechnology inventions. *Trends in Biotechnology* 2002; 20 (11): 456-461.
- The Knowledge Factory. *The Economist*. A Survey of Universities. October 4th 1997.
- The Pharmaceutical Industry. *The Economist* February 21st 1998.
- Trouiller P. Torrele E. Olliaro P. White N. Foster S. Wirth D. Pécoul B. Drugs for neglected diseases: a failure of the market and a public health failure? *Trop Med Int Health* 2001; 6 (2): 945-951.
- <http://www.fapesp.br>
- <http://www.fiocruz.br>
- <http://www.who.int/en/>