Programa Institucional de Bolsas de Iniciação
Científica - PIBIC
EAESP-FGV / CNPq

Estratégias de Investimento em Pesquisa e Desenvolvimento pelas Indústrias do Setor Farmacêutico no Brasil

Relatório Final

de acordo
[orientador]
29/08/2001

Fábio Ricardo Loureiro Sato

Orientador: Prof. Fábio Luiz Mariotto

Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica - PIBIC
EAESP-FGV / CNPq

Estratégias de Investimento em Pesquisa e Desenvolvimento pelas Indústrias do Setor Farmacêutico no Brasil

Relatório Final

Fábio Ricardo Loureiro Sato

Orientador: Prof. Fábio Luiz Mariotto

Dedicatórias

Dedico este trabalho aos meus pais e toda a minha família, que sempre me incentivaram e que possibilitaram a realização deste trabalho.

À todas as pessoas, que diretamente ou indiretamente, me ajudaram a superar as dificuldades encontradas durante a pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Fábio Luiz Mariotto**, pelo apoio, paciência e confiança em mim depositadas.

Ao **CNPq** e ao **NPP** pela oportunidade oferecida de realizar este trabalho.

Às **empresas do setor farmacêutico** que colaboraram com os questionários e entrevistas.

SUMÁRIO

RESUMO 2

INTRODUÇÃO 4

CAP. 1 - CARACTERÍSTICAS DA PESQUISA & DESENVOLVIMENTO DE NOVOS PRODUTOS FARMACÊUTICOS 7

CAP. 2 - BREVE ANÁLISE HISTÓRICA SOBRE A TERAPÊUTICA EM HUMANOS 11

CAP. 3 - HISTÓRIA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA BRASILEIRA 20

CAP. 4 - MODELO DE AVALIAÇÃO DE UM NOVO FÁRMACO PELA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA 24

CAP.5 – MEDICAMENTOS GENÉRICOS E SEU IMPACTO SOBRE A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA BRASILEIRA 37

CAP. 6 - ANÁLISE DOS RESULTADOS OBTIDOS 40

CAP. 7 – CONCLUSÕES 50

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 53

ANEXOS 59

Resumo

O objetivo deste trabalho então foi constatar como está a Pesquisa & Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica brasileira nos dias atuais. Para isso, foi feito uma revisão de literatura, juntamente com o envio de questionário para os laboratórios filiados à ABIFARMA (Associação Brasileira da Indústria Farmacêutica), e entrevista junto aos diretores clínicos cujos questionários se mostraram mais interessantes. Esta metodologia foi a mesma utilizada por Bertero (1972).

A indústria farmacêutica é certamente uma das que mais investem em Pesquisa & Desenvolvimento no mundo, afinal, somente com a descoberta de novas drogas as empresas desse setor conseguirão sobreviver e tornarem-se líderes no futuro.

Infelizmente, a maior parte desse investimento está direcionado aos países ditos desenvolvidos, onde estão situadas as matrizes das indústrias farmacêuticas multinacionais. Desse modo, os países menos desenvolvidos seriam vistos apenas como meros mercados consumidores. Nesse grupo de países, estaria incluído o Brasil, fato este constatado por Bertero em 1972.

De lá até hoje, muitos fatos importantes ocorreram, como o aumento da dimensão do processo de globalização, a diminuição das barreiras alfandegárias brasileiras aos produtos importados, o surgimento de novas drogas, o aumento do número de centros de pesquisa no país, etc.

Neste estudo, descobrimos que atualmente as indústrias farmacêuticas, no Brasil, investem 7,5% do seu faturamento em Pesquisa & Desenvolvimento, número este muito superior aos da década de 70, cujos valores eram inferiores a 1%.

Além desse resultado, pudemos observar que o perfil da Pesquisa & Desenvolvimento também se modificou nesses últimos quase trinta anos. O percentual de pesquisa aumentou em todas as fases dos testes

clínicos, além da realização de novos testes como os epidemiológicos e de farmacoeconomia.

Portanto, realmente houve uma melhora na Pesquisa & Desenvolvimento das Indústrias Farmacêuticas no Brasil, porém ainda estamos longe dos países desenvolvidos, como a Inglaterra, cujo percentual do faturamento investido em Pesquisa & Desenvolvimento pelos laboratórios farmacêuticos atinge 15%. (Osbone, 1999).

Introdução

Publicações recentes demonstram que a Indústria Farmacêutica é uma das que mais investem em Pesquisa & Desenvolvimento no mundo, já que é da descoberta de novos medicamentos que se baseia o progresso dessa indústria, numa economia da informação, como a que estamos vivendo neste momento, além desta estar num mercado altamente competitivo e em constante renovação. (Barbosa, 1999; Raposo, 2000)

Além disso, a evolução científica nesse campo justifica-se também pelo fato de que medicamentos atualmente presentes no mercado podem tornar-se obsoletos ou inativos mediante a mutação de microrganismos sobre os quais eles deveriam agir ou mesmo devido a sua ineficiência frente às novas doenças que vem surgindo com o passar dos tempos. (Korolkovas, 1999)

Os riscos desses investimentos, desse modo, são elevados e o setor estatal pouco atua nessa área, principalmente num país como o Brasil, cujos recursos governamentais são escassos.

Entretanto, é de conhecimento de todos, que possuímos no país grandes centros de pesquisa e um enorme potencial para a descoberta de princípios ativos originados de fontes naturais, e que podem ser a cura para muitas das diversas doenças da atualidade.

Na área farmacêutica, os custos fixos são altos, mas os marginais são baixos. Gasta-se muito dinheiro para a descoberta de uma nova droga, e esse custo, deverá ser amortizado durante a venda desse medicamento durante muitos anos. (Machiline & Amaral Jr., 1998)

Devido a necessidade de grandes investimentos nas etapas de pesquisa, somente as grandes empresas e o governo tem condições de estarem promovendo com sucesso atividades nessa área de Pesquisa & Desenvolvimento.

Infelizmente nosso governo tem pouco poder de investimento na área da ciência e tecnologia e a maioria das grandes indústrias

farmacêuticas instaladas no Brasil são multinacionais, que nos levam a uma total dependência em relação a outros países. (Batista Jr., 2001; Bertero, 1972)

Estudos já realizados na área por Bertero (1972), mostraram que as empresas multinacionais farmacêuticas só realizavam no país atividades relacionadas a testes clínicos, cujos investimentos são bem menores do que em outras etapas do lançamento de um novo medicamento.

Mesmo as indústrias nacionais não apresentavam atividades regulares de pesquisa e desenvolvimento no país, o que ajudava a acentuar nosso grau de dependência com o exterior.

Portanto, é de interesse de toda a sociedade brasileira saber se isso atualmente se alterou e em que estágio de desenvolvimento na área estamos.

Objetivo deste Trabalho e Metodologia Utilizada

Assim, o principal objetivo deste trabalho é diagnosticar se esse panorama da indústria farmacêutica no país, mais especificamente a área de Pesquisa & Desenvolvimento, mudou nos últimos anos.

Para isso, analisaremos como as empresas estão investindo em Pesquisa & Desenvolvimento no Brasil, quanto estão gastando, que projetos estão financiando e em que locais.

Também faremos uma correlação entre essas variáveis das empresas multinacionais instaladas no país com as empresas nacionais.

Assim, com esses dados, poderemos fazer uma análise crítica da situação atual, investigando se a presença das multinacionais no país estão incentivando a pesquisa científica na área farmacêutica ou apenas ajudando a aumentar nossa dependência.

O Projeto de Iniciação Científica sob o tema de "Estratégias de Pesquisa & Desenvolvimento pelas Indústrias do Setor Farmacêutico no Brasil"

iniciou-se em Agosto de 2000. Como proposto inicialmente, foi feito um levantamento de dados a respeito do assunto nos últimos 20 anos, com livros, artigos científicos e de jornal. Essa parte de coleta de dados, durou até o final do mês de setembro.

Durante esse levantamento bibliográfico, procurei pesquisar a respeito de dois assuntos: Pesquisa & Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica propriamente dito, e métodos de avaliação de novos fármacos. Isto porque ainda estava me sentindo um pouco inseguro para estar desenvolvendo um trabalho da área de P&D sem um embasamento teórico de desenvolvimento de novos medicamentos.

Com relação ao questionário, este foi elaborado de forma a ser o mais simples possível, a fim de conseguirmos uma taxa de retorno elevada. Desse modo, iniciei a elaboração do relatório com a identificação da empresa, para depois passar a questionar sobre a área de Pesquisa & Desenvolvimento propriamente dita. Por fim, terminei com a identificação do funcionário que respondeu a pesquisa.

Na parte de Pesquisa & Desenvolvimento, procurei com as questões formuladas, captar quais os tipos de investimento em P & D que a empresa está realizando no país, o quanto e em que locais estão sendo investidos nessa área, além dos resultados obtidos até agora com esses investimentos.

A lista com os endereços para as quais foram enviadas os questionários, foi fornecida pela própria ABIFARMA (Associação Brasileira da Indústria Farmacêutica), e corresponde às empresas associadas a essa entidade, num total de 45 laboratórios farmacêuticos localizados no Brasil.

A listagem dos laboratórios para os quais foram enviados os questionários estão no Anexo A, no final deste trabalho.

Também segue como Anexo B um exemplar do questionários, idêntico aos que foram enviado às empresas farmacêuticas da pesquisa.

Cap. 1 - Características da Pesquisa & Desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos

A ABIFARMA (Associação Brasileira da Indústria Farmacêutica), em suas publicações diz a respeito da importância da pesquisa no setor farmacêutico:

"Enquanto a expectativa média de vida dos medicamentos tende sempre a diminuir, a expectativa de vida do homem aumenta gradativamente e as estatísticas comprovam que esse aumento sistemático gira em torno dos novos remédio descobertos nos últimos anos. Até 1939, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a vida média dos homens, mesmo no países considerados desenvolvidos, girava em torno dos 32 anos. Num curto período de anos – se forem levadas em conta as dificuldades encontradas no terreno científico – essa expectativa subiu para o nível dos 50 anos e hoje há nações que mantêm níveis médios de vida de mais de 65 anos". (ABIFARMA, 1979)

A pesquisa em larga escala, no ramo farmoquímico e farmacêutico, ocorreu mais intensamente nas últimas seis décadas, principalmente, no período pós 2ª. Guerra Mundial.

Quase todo o trabalho de pesquisa teve origem em firmas industrias; a ABIFARMA estima que 90% dos novos medicamentos, nas últimas décadas, originam-se em empresas industriais, 9% em universidades e instituições congêneres e 1% em laboratórios de pesquisa governamental.

Portanto, segundo dados da ABIFARMA, é na indústria privada que se baseia o progresso da pesquisa farmacêutica, fato explicável pelas próprias características dessa importante área do desenvolvimento: o clima altamente competitivo e a renovação da metodologia. A pesquisa no setor farmacêutico oferece riscos elevados que nenhuma entidade estatal pode enfrentar a longo prazo.

É preciso ver com restrições essa conclusão da ABIFARMA, já que uma das funções do Estado é subsidiar o desenvolvimento local, visando também à acumulação local; e as atividades de pesquisa constituem as mais importantes nesse sentido, devendo ter a atuação direta do Estado, ou do capital nacional, por aquele subsidiado, principalmente num setor e país como o Brasil, onde é elevada a dependência tecnológica em relação aos capitais estrangeiros. (Bertero, 1972).

Devido a dificuldade que é criação e lançamento de uma novo medicamento, como pode ser observado no Capítulo "Modelo de Avaliação de um novo fármaco pela Indústria Farmacêutica", somente as empresas de grande porte e entidades estatais tem recursos suficientes para promover, com sucesso, atividades de pesquisa & desenvolvimento de novas substâncias farmacêuticas.

Isto explica o fato de que somente empresas operando em muitos países têm condições de desenvolver pesquisas, já que o mercado localmente normalmente é insuficiente para justificar gastos com essa atividade. Além disso, como as entidades governamentais praticamente são impossibilitadas de atuarem comercialmente em caráter internacional (Por exemplo, a FURP – Fundação para o Remédio Popular do Estado de São Paulo, a FARMANGUINHOS no Rio de Janeiro, ligada a Fundação Osvaldo Cruz e o Instituto Butantã em São Paulo), explica-se, então, o total domínio das multinacionais no setor. Na realidade, a questão básica do problemas de dependência reside não no fato de que somente as multinacionais têm possibilidade de desenvolverem pesquisa de novos medicamento, mas sim no domínio do mercado por relativamente poucas multinacionais de origem localizada em poucos países.

Entra em ciclo, então, um processo em que as empresas pequenas não podem desenvolver pesquisa porque não têm tamanho suficiente para justificar tais gastos e, por outro lado, não crescem porque continuamente as multinacionais estão superando a si próprias,

marginalizando as pequenas empresas locais e nacionais, através do lançamento de produtos mais eficiente e eficazes.

Na realidade, as únicas alternativas que se apresentam para um país como o Brasil, segundo Torres (1982) em que o setor é totalmente dominado pelas empresas estrangeiras, são:

- deixar-se dominar por essas empresas,
- criar condições para que suas pequenas e médias empresas locais tenham condições para crescerem e eventualmente atingirem o porte necessário à sua internacionalização e consequentemente aperfeiçoamento tecnológico que lhes permita desenvolver suas pesquisas próprias,
- criar uma super estrutura de pesquisa, produção e comercialização estatizada, que no caso brasileiro, parece ser inviável pelos elevados investimentos públicos necessários e pelos problemas políticos nacionais e internacionais que certamente seriam provocados.

O fato do escasso investimento em P & D na indústria farmacêutica no país, impede este de dar um salto tecnológico e se igualar aos demais países ditos desenvolvidos. Como disse Quinn, Anderson e Finelstein (1996) : *"Once a company gains a knowledge-based competitive edge, it become ever easier for it to maintain its lead and ever harder for its competitors to catch-up".*

O governo brasileiro acabou adotando uma "terceira-via", diferentemente do que Torres havia proposto, e regulamentou no país os chamados medicamentos genéricos, em agosto de 1999 pela lei No.9787. Essa estratégia dos medicamentos genéricos já vinha com sucesso sendo desenvolvida em países como EUA e Canadá, onde os genéricos representam mais de 40% do mercado. Atualmente, só os hospitais públicos (federal, estadual e municipal) gastam cerca de R$ 2 bilhões por ano. Com os genéricos, o SUS está conseguindo economizar cerca de R$ 800 milhões por ano.

Para ser aprovado, o medicamento genérico precisa ser aprovado nos teste de bioequivalência e biodisponibilidade, para se ter certeza não apenas do mesmo princípio ativo do medicamento de referência, mas também que ele tem a mesma eficácia terapêutica.

Devido a necessidade desses testes antes de aprovada a comercialização no país, a área de pesquisa & desenvolvimento das empresas farmacêuticas no Brasil ganhou impulso. Só o laboratório EMS – Sigma Pharma, de capital totalmente nacional, deve investir cerca de US$ 6 milhões em P & D nos próximos três anos, a fim de colocar cerca de 100 medicamentos genéricos a venda.

A fim de proteger os investimentos de Pesquisa & Desenvolvimento feito por empresas farmacêuticas para desenvolver novos medicamentos, o governo aprovou em 1996 a Lei da Patentes, que dá ao laboratório responsável pelo desenvolvimento da fórmula ou princípio ativo, o direito de comercializá-lo com exclusividade durante 20 anos, ao contrário do que ocorre nos EUA, por exemplo, em que a lei de patentes tem validade de apenas17 anos.

Cap. 2 - Breve Análise Histórica sobre a Terapêutica em Humanos

A própria história da terapêutica tem demonstrado, através dos tempos, ser esta uma atividade experimental. Por mais que se conheças anatomia, fisiologia, patologia, farmacologia e outras disciplinas, quando um profissional da área da saúde está diante de um paciente, está diante de um novo mundo a ser descoberto. Os conhecimentos obtidos ao longo dos séculos de experiências, nas mais diversas áreas, com certeza muito ajudarão na descoberta do que se está empreendendo, quando se está diante de um novo paciente. A investigação minuciosa, a observação atenta, a formulação de hipóteses diagnósticas e suas verificações, tornam o cotidiano desse profissional uma eterna experimentação (Carvalho Neto, 1975).

Desde que o homem conseguiu deixar impresso, de alguma forma, sua história, podem-se verificar as experiências deixadas na área da saúde. Experimentam-se novos tratamento em pacientes que apresentassem sintomas incomuns, ou não respondessem aos tratamentos convencionais. Encontramos desde os relatos deixados pelos egípcios e pelos caldeus, em seus desenhos sobre a atividade de seus esculápios. Passando pelas coleções de lei sobre o tema encontrado no famoso Código de Hamurabi; leis que já previam experimentações em seres humanos para minorar-lhes os seus sofrimentos. Curiosamente, pode-se observar neste Código, que havia premiações para os cirurgiões que conseguissem realizar com êxito suas experiências. No entanto, punia, com penas até drásticas, àqueles que não tivessem sucesso, cobrando-lhes multas ou amputando-lhes as mãoes, por exemplo (Vieira, S. 1987).

Até mesmo na Bíblia Sagrada, encontram-se relatos de experimentos realizados em seres humanos. Por exemplo, quando Nabucodonosor, rei da Babilônia, sitiou Jerusalém, ordenou ao chefes de seus eunucos que trouxesse para sua corte alguns "filhos de Israel", de

sangue real, instruídos e de boa aparência, para "serem ensinados nas letras e na íngua dos caldeus". Assim, Daniel, Ananias, Misael e Azarias foram compulsoriamente hospedados na corte do rei. Mas Daniel, possivelmente por razões religiosas, não queria aceitar a comida que lhe era fornecida pelo rei, nem beber de seu vinho. Pediu, então, ao chefe dos eunucos que servisse, a ele e a seus amigos, uma comida mais simples. Mas o eunuco, temendo pela própria cabeça não queria atender a seu pedido. Afinal, uma comida mais simples poderia enfraquecer os hóspedes, o que desagradaria ao rei. Daniel propôs, então, uma experiência. Propôs que o eunuco usasse durante dez dias, nele e em seus amigos, legumes para comer, água para beber e mais nada. E, ao final do experimento, que o chefe dos eunucos avaliasse os resultados, confrontando-os os outros mancebos que viviam na corte comendo e bebendo de tudo o que havia. O eunuco concordou. Ao final dos dez dias, Qual não foi a sua surpresa ao ver que Daniel e seus amigos estavam mais gordos e com melhores semblantes que os outros mancebos da corte. De sorte que o eunuco concordou em manter-lhes a dieta, sem medo de riscos (Vieira, 1987). Claro está, que este experimento nos dias atuais, não teria mais interesse, porém este foi, sem dúvidas, um experimento clínico.

Ainda hoje há grandes controvérsias quando se trata de experimentações fármaco-clínicas em seres humanos. Sendo interessante mencionar, por curiosidade, que, mesmo hoje, os pacientes que concordam em participar de um ensaio fármaco-clínico, aceitam mais facilmente testar novas drogas do que novos métodos cirúrgicos e, ainda, aceitam mais facilmente as drogas por via oral do que por via parenteral. A explicação, como lembra Sonia Vieira em seu livro já citado, talvez seja o fato de que as pessoas imaginem que é mais fácil controlar os efeitos da reação adversa de uma droga administrada por via oral do que por via parenteral.

Não resta dúvidas, que também são baseados em experimentos as evoluções alcançadas nas condutas clínicas em geral. Assim não fosse, e estar-se-ia ainda hoje observando a morte de milhares de pacientes por moléstias, hoje totalmente controladas.

Para se chegar a este estágio de evolução, entretanto, tem-se relatos de certas experiências que não mais se permitem. Por exemplo, nos painéis deixados pelos antigos egípcios podemos observar as trepanações cranianas que seus esculápios realizavam com o intuito de curarem sintomas ou patologias que, acreditavam, estarem ligadas às estruturas cerebrais. Terapêutica como essa, não pode ser mais aceita na atualidade. Há ainda outros relatos de atitudes executadas em tempos não tão longínguos assim, e que hoje são consideradas grotescas. Por exemplo, o de sanguessugas para tratamento de doenças respiratórias e vasculares hipertensivas, como eram usadas no século passado (Carlini,1987). Ainda que em suas épocas fossem levadas a sério, são consideradas, na atualidade, inadmissíveis. Entretanto, de algumas atitudes desta natureza e das observações atentas e mais apuradas de alguns, é que surgiram grandes avanços, principalmente, na área fármaco-terapêutica.

A tudo isso, tem-se associado ainda, o apoio que foi dado por grandes estudiosos que se preocupavam com os estudos de outros pólos do corpo humano. Citamos, por exemplo, como não poderia deixar de ser, os estudos de anatomia deixados por Hipócrates (460 – 375 a.C.) e de Galeno (200 – 129 a.C.) em seus manuscritos, que reais avanços trouxeram à sociedade (Soares, 1987).

A evolução que hoje se experimenta é fruto do espírito pesquisador que sempre acompanhou o ser humano através dos tempos. Podem ser criticados ou criticáveis os modelos empíricos utilizados no passado, mas não se pode negar que foi de experimentar, mesmo que baseado no empirismo, que se chegou a bases mais sólidas em experimentações fármaco-clínicas com muito mais fundamentos e métodos. Pode-se

verificar a coerência, a veracidade e a confirmação de teorias mais solidamente propostas para as pesquisas científicas.

É a partir do século XVII que são encontradas relatos mais específicos de experiências clínicas, da atuação farmacológica de algumas substâncias que já se imaginavam existirem nas frutas. Um exemplo destes experimentos foi a pesquisa para tratamento e posterior prevenção de uma doenças conhecida como escorbuto. Os avanços da física óptica também permitiram, com o desenvolvimento das lentes de aumento, que Robert Hook, em 1665, descobrisse a célula. O desenvolvimento da microscopia possibilitou ao homem conhecer o que lhe era impossível ver a olho "desarmado". O que imaginavam a tanto tempo existir e se tentava descobrir, tornava-se realidade. Existiam seres e partículas tão diminutas que eram imperceptíveis ao olho humano, sem ajuda de lentes de aumento. Ficava provado que, além de sua existência, eles também habitavam em nosso meio ambiente e até mesmo no interior de nosso organismo. Isto veio estimular mais ainda a mente dos cientistas da época, que começaram a ter uma série de interrogações e novas expectativas. Estudos sobre estes diminutos organismos foram sendo cada vez mais aprofundados, no sentido de conhecer-lhes melhor, e quais seriam as suas reais interações com o ser humano.

Foi Claude Bernard, no século XIX (1865), quem primeiro abordou diretamente o assunto das pesquisas de novos métodos terapêuticos, a serem intentados no ser humano, sob o aspecto da ética. Por isso mesmo é que se considera Claude Bernard como aquele que, na era contemporânea, criou a orientação para pesquisas a serem realizadas em seres humanos. Estudioso de fisiologia e já preocupado com o crescimento das experiências realizadas no homem, Claude Bernard procurou estabelecer o que se conhece hoje como o primeiro princípio ético para pesquisas fármaco-clínicas. Dizia ele:

"O princípio da moralidade consiste em nunca executar no homem uma experiência que possa produzir efeitos maléficos de qualquer

espécie, mesmo que o resultado possa ser altamente vantajoso para a ciência, isto é, para a saúde dos outros"

Contudo, é inegável que, utilizar-se seres humanos em experimentos científicos traz benefícios sociais. Entretanto, é preciso admitir que existe um virtual conflito entre o interesse do indivíduo submetido à experimentação, e o interesse do desenvolvimento científico. Há de se recordar que não são apenas apenas os médicos que fazem experimentos com seres humanos. Também os executam os cirugiões-dentistas, os farmacêuticos, os psicólogos, os fisioterapeutas, os nutricionistas,... (Carlini, 1987; Carvalho Neto, 1975; Conti, 1975). Donde pode-se concluir, que esta é uma normatização vigente para todos aqueles que se dediquem às pesquisas científicas.

Em nível mundial, surgem as pesquisas químicas e fármaco-clínicas, no início deste século. O marco inicial de todo o desenvolvimento da indústria farmacêutica ocorreu, sem sombra de dúvidas, com a descoberta da penicilina. A história desta descoberta já é amplamente conhecida. Tudo leva a crer que esta nova e miraculosa substância farmacologicamente identificada, seria útil, benéfica, e que estariam resolvidos todos os problemas de infecção que atacava o ser humano. Mas, ainda que apoiado nessa premissa, com todos os teste *in vitro* e após os teste em animais, ficava o dilema de passar a experimentar em humanos. Se não houvesse o teste no homem, como ter certeza quanto a sua atividade terapêutica?

Nesta época, em vários locais no mundo, onde avançavam no campo das pesquisas farmacológicas de substâncias químicas, inclusive de pesquisas de vacina, já estavam patente a necessidade de serem realizados testes no ser humano, para se estabelecer as reais atividades dos fármacos. As preocupações tornavam-se cada vez maiores porque a descoberta poderia ser um sucesso, mas se fosse um fracasso, uma vida humana estava sendo arriscada.

Começaram a ser aprimorados modelos de experimentações em animais, procurando-se para estudos pré-clínicos aqueles animais, que tivessem funcionamento dos seus órgãos, mais aproximados ao do homem. Hoje sabe-se, no entanto, que por mais similares que sejam estes modelos animais, há um real vácuo entre estes e os seres humanos, isto é, por mais que sejam parecidos, nunca irão substituir o homem nestes testes. Podem, isto sim, ser modelos para que se tenha alguma segurança antes dos estudos serem intentados em humanos. Daí, cada vez mais, os investigadores ou cientistas crêem na necessidade de testarem a aplicação de novas técnicas e novas descobertas, nos próprios seres humanos, uma difícil decisão. Mas, existiam e ainda existem, aqueles que desprovidos de senso científico, lançavam-se a teste empíricos, mesmo terapêuticos, sobre a ação de novos fármacos. Isto, em muito preocupava, e ainda preocupa a comunidade científica. (Lima, 1986).

Foi com o grande desenvolvimento tecnológico a partir da 1ª Guerra Mundial, que alguns governos perceberam as vantagens de investir em suas universidades, em seus centros de desenvolvimento de pesquisas. Notaram que dotando estes centros de condições para que pudessem desenvolver, pudessem pesquisar, testar e evoluir em seus experimentos, com certeza, alcançariam maior grau no desenvolvimento tecnológico-científico, com excelentes benefícios sociais para suas comunidades. Além do que, no campo das pesquisas fármaco-clínicas com novas drogas, estar-se-ia de alguma forma, assegurando que os excessos, bem como os teste humanos indiscriminados fossem evitados, pois, sua realização estaria vinculada a entidades previamente aprovadas, sob o rigoroso controle de todos os interessados, ou seja, a órgãos oficiais e à própria comunidade devidamente esclarecida.

Alguns países como o Reino Unido, França, Itália, Japão e Países Nórdicos, só para citar alguns, investiram enormemente em suas universidades. Criaram fundações científicas nas área biomédica,

permitindo-lhes pesquisar, criar e desenvolver, com liberdade, novas substâncias químicas. Daí nasceram vários fármacos com verdadeiras ações terapêuticas. Através destas fundações, estes próprios governos poderiam comercializar, a outros interessados, suas descobertas e, com isso, conseguindo fundos para serem aplicados em outras investigações ou em outras instiituições.

Também houve nestes países, concomitantemente aos seus avanços técnicos e científicos, a contínua preocupação com a ética de pesquisa. Estas preocupações aumentaram, sensivelmente, no período após a 2ª Guerra Mundial, que acelerou muito estes avanços, mas de maneira inadequada sob o aspecto ético. Após este triste período pelo qual o mundo passou, e quando em Nuremberg os "cientistas" nazistas foram julgados pelas atrocidades cometidas contra a humanidade, criou-se o "Código de Nuremberg", uma tentativa de normatização ética para pesquisas biomédicas que envolvessem seres humanos, a fim de que fossem evitados verdadeiros atos de barbarismo em nome da ciência.

Em 1948, a comunidade científica mundial adotou uma modificação no juramento de Hipócrates que ficou conhecida como "Declaração de Genebra", uma nova normatização, um pouco mais ampla que a divulgada em Nuremberg, para pesquisas biomédicas em que fossem envolvidos seres humanos (Chaves, 1976). Em 1964, uma assembléia realizada em Helsique, na Finlândia, aprovou um texto mais amplo, um pouco mais abrangente que os anteriores, normatizando, tanto metodologicamente quanto eticamente, os ensaios farmacológicos e terapêuticos a serem intentados no homem. Este novo texto passou então a vigorar com as recomendações básicas que orientavam os investigadores responsáveis por estas pesquisas. Esta ficou conhecida como "Declaração de Helsinque" (W.H.O., 1964). Em 1975, em Tóquio, no Japão e depois em 1983, em Veneza, na Itália, esta declaração foi novamente revisada e ampliada. São estas as normatizações metodológicas e éticas que estão vigorando, ainda hoje, mundialmente,

para qualquer ensaio farmacológico ou fármaco-clínico a ser intentado no ser humano.

Como foi citado, não só normatizações ética foram criadas. No mesmo período, em outros locais do mundo, principalmente no Reino Unido, nos EUA (FDA, 1978), Países Nórdicos, por exemplo, foram criados orgãos oficiais especificamente para que instituíssem métodos especiais para pesquisas fármaco-clínicas. Estes seriam os métodos a serem seguidos por todos que desejassem realizar estes tipos de pesquisa. Foram normatizadas todas as fases do desenvolvimento de uma nova droga, de sua descoberta à comercialização.

Segundo definição da Organização Mundial da Saúde (OMS), uma substância química, desenvolvida para uso clínico, em sua descoberta recebe o nome de fármaco, assim permanecendo até que fique provada a sua ação terapêutica. A partir daí recebe o nome de droga (WHO, 1968).

Estas agências específicas, nestes países, passaram a regular todos os processos de pesquisa de um novo medicamento, desde a sua síntese química, na indústria, até sua comercialização, o que elevou os custos dos grandes laboratórios farmacêuticos, mas garantiram qualidade aos consumidores. Os controles são extremamente rigorosos. São exigidos que testes, próprios a cada fase, sejam realizados, utilizado-se metodologia estritamente científica previamente estabelecida. Se todas estas fases, que são longas, não forem devidamente cumpridas, não há liberação para que estas drogas cheguem ao comércio (FDA, 1978).

Como são estas etapas bastante longas e têm de ser cumpridas, algumas industrias farmacêuticas procuram acelerá-las. O modo que encontram para isto foi o de realizar em vários locais distintos, ao mesmo tempo, seu desenvolvimento coordenado, principalmente as etapas fármaco-clínicas, desde que estes sejam permitidas sem que se ultrapasse qualquer uma delas ou mesmo que sejam superpostas.

Os investimentos em pesquisa fármaco-clínicas no Brasil começou a ser feito da década de 60. Entretanto, ainda hoje, poucos são os centros no país que se possa dizer, estejam realmente preparados para desenvolver esse tipo de estudo. Existe ainda uma grande dicotomia entre as instituições que realmente pesquisam cientificamente e o setor privado. Aqueles, sempre olham para estes, como se fossem os vilões da história. Tem-se uma situação bastante difícil. A falta de diálogo franco e sincero ente estas partes leva a grandes impasses, realmente difíceis de serem resolvidos.

O pessoal qualificado que existe, nestas instituições, acaba por executarem estudos particulares que podem ser de interesse geral. Mas, partem sempre da premissa errônea que o setor privado, leia-se indústrias farmacêuticas, está sempre a correr atrás do que costumam chamar de bons resultados. Isto é uma verdadeira falácia, e um grande erro pensar-se assim, pois, parece ser bastante primário que se estas têm uma visão capitalista da situação, não irão querer bons resultados desta ou daquela afamada instituição, por mais importante que seja o investigador científico. Isto, apenas, não assegurará a eficácia do medicamento, quando este for usado cotidianamente. A medicação não passará a ser mais ou menos eficaz em virtude do nome desta ou daquela instituição, ou devido à grande sapiência deste ou daquele investigador. Estas críticas, que têm um fundo condenatório aos fins comerciais, acabam por morrer em suas próprias origens. O importante é que parece estar havendo uma linguagem mais comum entre os setores interessados no desenvolvimento das pesquisas científicas no Brasil. Assim, talvez se possa aspirar a novos e melhores caminhos.

Cap. 3 - História da Indústria Farmacêutica Brasileira

Nunca foi escrita história alguma da indústria farmacêutica no Brasil, e o que existe na história da economia brasileira não menciona essa atividade industrial de maneira específica. A literatura a respeito da industrialização brasileira é muito recente. Na verdade, apenas depois dos anos trinta é que esse assunto tornou-se merecedor de atenção. As histórias econômicas brasileiras clássicas, da autoria de Caio Prado Júnior e Celso Furtado, foram escritas a partir de um enfoque econômico. Os autores se preocuparam mais com os ciclos econômicos, tendências mais gerais e com a aplicação de uma estrutura teórica.

Segundo Bertero (1972), Heitor Ferreira Lima dirige seus esforços para o estudo da evolução da industrialização brasileira, dedicando apenas um parágrafo, dentre aproximadamente quinhentas páginas, à indústria farmacêutica. O desenvolvimento da indústria farmacêutica é, como se vê, bastante recente. Suas origens remonta às áreas de fundo de farmácias ou de lojas onde trabalhavam os práticos de farmácia. Lima diz que por volta de 1850, "...havia no Rio de Janeiro um grande número de lojas dirigidas por práticos (boticas), onde não só se aviavam receitas dos médicos, mas também se faziam os próprios remédios, lançando mão de recursos de nossa flora diversificada". (Lima, 1970) A indústria farmacêutica no Brasil evoluiu provavelmente da mesma maneira que nos outros países.

As vendas da indústria farmacêutica nos Estado Unidos mostram que pouco progresso se alcançou até os anos trinta no que se refere à transformação dessa indústria em algo realmente científico. Praticamente nada se sabia dos efeitos químicos das drogas no organismo. As boticas, assim, como as companhias farmacêuticas até a década de trinta lidavam principalmente com substâncias derivadas de organismos vivos. Foi demorado o aparecimento das chamadas drogas sintéticas e semi-sintéticas em escala industrial. As sulfas foram as primeiras. A insulina, o

mais antigo hormônio a ser produzido e comercializado pela indústria farmacêutica, era obtido de glândulas de animais mortos, e o hormônio do crescimento de hipófise de cadáveres. A arrancada da indústria veio com o desenvolvimento de um grande grupo de drogas conhecidas como antibióticos, das quais a penicilina foi a primeira a ser produzida em escala industrial e vendida no início da década de 40.

As indústrias de propriedade de elementos locais, no Brasil, originaram-se muito provavelmente das antigas boticas e eram geralmente negócios dirigidos por famílias, passando de pai para filho. Alguns desses estabelecimentos conseguiram transformar-se em indústrias farmacêuticas de pequeno e médio porte (segundo os padrões brasileiros da época), e lograram manter-se independentes e rentáveis. A "desnacionalização", isto é, o desaparecimento gradativo das companhias de propriedade de brasileiros natos em uma determinado indústria, aconteceu na indústria brasileira de produtos farmacêuticos, quando esta saiu de seu estágio de pré-industrialização para penetrar no das pesquisas farmacêuticas.

As companhias farmacêuticas de propriedade de brasileiros começaram a declinar após a 2ª Guerra Mundial, fato geral observado em outras indústrias.

Antes da entrada maciça de empresas farmacêuticas multinacionais, houve duas ou três décadas em que se deu somente a distribuição de produtos farmacêuticos. Tomando-se um número de cinquenta dos remédios mais vendidos no Brasil no ano de 1968, verifica-se que desse total, apenas dois tinham patentes registradas por elementos nacionais, para fabricação e venda antes da Segunda Guerra Mundial e eram fabricados por companhias brasileiras. Um dos produtos tinha sua licença desde 1918 e o outro desde 1938. Todos os demais 48 produtos pertenciam a empresas multinacionai. (Guedon, 1969)

Nas décadas que precederam a entrada maciça de empresas multinacionais no país, a única fonte possível de mão-de-obra com

qualificação científica era a universidade, e uns poucos institutos de pesquisa. Apesar do tamanho e número das universidades e faculdades, essas não eram utilizadas para pesquisa pela industria farmacêutica, o que em grande parte continua ocorrendo até hoje, apesar de se já conhecer os benefícios que a parceria universidade-empresa pode trazer. A incapacidade de estabelecer ligações com as universidades brasileiras e os institutos de pesquisa do país, foi dada por muitos executivos como motivo para o atraso da indústria farmacêutica nacional. (Ferreira, 1995)

As principais companhias farmacêuticas americanas evoluiram de pequenas farmácias e fábricas, atingindo o estágio de companhias internacionais através do aumento do tamanho do mercado e da descoberta de novos produtos. O investimento sistemático e maciço em Pesquisa & Desenvolvimento na indústria americana foi tardio. As empresas Smith, Kline & French, Wyeth, Squibb, Parke Davis, Eli Lilly, Upjohn, Abbott, G. D. e Searle, só passaram a ter o departamento de P & D instalado em respectivamente: 1920, 1858, 1939, 1889, 1921, 1918 e 1930.

Os responsáveis pela expansão das empresas foram os novos produtos, e não o crescimento da população ou a elevação da renda per capita. O desenvolvimento e a produção de antibióticos foram a principal razão para a vinda das primeiras empresas farmacêuticas americanas para o Brasil.

A entrada de companhias farmacêuticas americanas no Brasil se deu em sua maior parte após a Segunda Guerra Mundial. No fim da década de 60, quase 20 companhias já estavam fabricando seus produtos no país. (Bertero, 1972)

A atividade manufatureira tem um significado especial quando aplicada aos produtos farmacêuticos. O grau de autonomia da subsidiária, que o termo manufatureira traduz, é menor na indústria farmacêutica do que em outros ramos do setor manufatureiro. Quando se

diz que uma companhia automobilística está fabricando carros no país, tem-se imediatamente a impressão de que a subsidiária daquele país em particular está atuando desde os projetos, do minério de ferro e dos fornos, com toda autonomia, e que os carros saem da linha de montagem já prontos para entrar em funcionamento, Isto não é o que acontece com manufaturas na indústria farmacêutica, onde o mais elevado grau de autonomia seria a produção de matéria prima empregada para a fabricação de vários remédios da linha de produção.

As companhias farmacêuticas européias, também vieram para o Brasil após a Segunda Guerra Mundial, porém em menor número que as americanas. (Bertero, 1972)

Com a entrada das grandes multinacionais no país, as pequenas empresas brasileiras farmacêuticas acabaram encerrando suas atividades, já que a competitividade dessas empresas era muito baixa, afinal, que tinha a patentes dos medicamentos inovadores eram as multinacionais.

Desse modo, após a Segunda Guerra Mundial, podemos observar que as indústrias farmacêuticas tomaram o rumo do crescimento que continua até hoje.

Cap. 4 - Modelo de Avaliação de um novo fármaco pela Indústria Farmacêutica

Podemos dizer que após muitos anos, finalmente o Brasil está entrando no circuito da pesquisa clínica de novos medicamentos. Segundo números da Associação Brasileira da Indústria Farmacêutica (ABIFARMA), de 1998 para 1999, o total aplicado pelas empresas em pesquisa clínica e desenvolvimento de novos medicamentos saltou surpreendentes 47,72%, atingindo R$ 120 milhões. A estimativa é que em 2000, o crescimento seja de 20%. Somando somente os projetos das empresas Novartis, Aventis, Pfizer e Roche, eles totalizam cerca de 100 projetos, segundo a Gazeta Mercantil (2000). Entretanto, este montante ainda é pouco, já que no mundo inteiro, se movimenta cerca de R$ 110 bilhões em P&D (Pesquisa & Desenvolvimento) na indústria farmacêutica.

Assim, em razão deste quadro, este artigo tem a intenção de descrever, de maneira objetiva e genérica, um modelo de avaliação de um novo fármaco, que deve ser seguido pelas indústrias farmacêuticas que querem estar realizando pesquisas nessa área.

Há muito tempo o empirismo foi deixado de lado na terapêutica humana. Num passado não muito distante, a saliva era usada como cicatrizante para feridas, a urina para acalmar dores do ventre, o fumo para auxiliar a digestão e no tratamento da asma, entre outros exemplos.

Atualmente, possuímos drogas realmente ativas e seguras para o uso no homem, já que existem organismos nacionais e internacionais que impõem regras para o licenciamento de novos medicamentes, garantindo a qualidade e eficácia dos mesmos.

Legislação

Toda pesquisa a ser realizada em seres humanos deve seguir as normas éticas postuladas na Declaração de Helsinque, de 1964. Seus

principais princípios são: 1) Existência de dados prévios em animais de laboratório, 2) Protocolo a ser examinado por Comitê de Ética em Pesquisa, 3) Qualificação científica do pesquisador, 4) Relação risco-benefício, 5) Respeito ao direito e privacidade do indivíduo, 6) Segurança sobre riscos, 7) Fidelidade aos resultados obtidos e 8) Declaração de obediência às normas éticas (Carlini, 1987).

Existem organismos internacionais, como o *Food and Drug Administration* no EUA, que normatizam eticamente todas as fases de uma pesquisa. Além de normatizá-las por especialidades clínicas, e até por idade, dão atenção especial a crianças e gestantes com seus *guidelines for the clinical evaluation* e os *general consideration for the clinical evaluation*.

Aqui no Brasil, a pesquisa em seres humanos possui uma legislação específica, a Resolução Nº 196 de 10 de outubro de 1996, que trás mais detalhadamente os princípio da Declaração de Helsinque (Varandas *et al, 1998)*.

Em 7 de agosto de 1997, foi promulgado a Resolução Nº 251, que estabelece as normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Esta é a legislação que toda indústria farmacêutica deve seguir ao realizar suas pesquisas, e cujos princípios serão seguidos no modelo de avaliação de fármacos proposto.

Desenvolvimento de Novos Fármacos

Novos fármacos compreendem todas as substâncias químicas de origem sintética, vegetal ou animal ainda não administradas no homem ou mesmo quando já administradas não tenha sua eficácia e segurança ainda de todo conhecidas, para as seguintes indicações terapêuticas (Sertie & Basile, 1988):

- Associação de fármacos conhecidos;

- Novas indicações terapêuticas;
- Alterações na posologia;
- Mudanças nas formas farmacêuticas;
- Fármacos utilizados *in vitro* que podem influenciar diagnósticos e tratamentos.

Segundo definição da Organização Mundial da Saúde, uma substância química desenvolvida para uso clínico, em sua descoberta recebe o nome de fármaco, assim permanecendo até que fique provada sua ação terapêutica. A partir daí recebe o nome de droga (W.H.O., 1968)

É importante citar que quanto às suas origens, as substâncias podem ser de origem natural, sintética ou semissintética (Sartoretto, 1985). As naturais tem origem num dos três reinos conhecidos: vegetal, animal e mineral. As substâncias sintéticas têm suas origens nas manipulações químicas, sendo puramente originárias de síntese laboratorial. Já as semissintéticas são aquelas obtidas de manipulação laboratorial, mas que em algumas de suas fases, geralmente iniciais, houve a contribuição da natureza.

Os fármacos novos são introduzidos na clínica médica através dos seguintes processos: acaso, triagem empírica, extração de princípios ativos de fontes naturais, modificação molecular de medicamentos conhecidos e planejamento racional (Korolkovas & Burckhalter, 1982).

O acaso, como o próprio nome diz, é a descoberta de novos fármacos por simples acidentes que ocorrem no cotidiano dos profissionais da área da saúde. O exemplo clássico foi a descoberta da penicilina pelo escocês Alexander Fleming em 1929. Também existe o caso do metronidazol, droga utilizada no tratamento de *Trichomonas vaginalis* desde a década de 50, mas que em 1962, Schinn observou que mulheres que também tinham GUNA (gengivite úlcero necrosante aguda) apresentavam melhoras significativas após a utilização deste antibiótico (Wannmacher & Ferreira, 1999).

Muitos fármacos foram descobertos pelo processo de triagem empírica, onde são testados diversas possíveis drogas, procurando determinar à atividade farmacológica das mesmas. Este método é muito demorado e oneroso, no entanto, é muito importante para a procura racional de fármacos com ação terapêutica definida.

A extração de princípios ativos de fonte naturais existe desde os primórdios da civilização. Muitas vitaminas, hormônios e antibióticos hoje existentes foram obtidos por este processo. São as ditas substâncias naturais.

A modificação molecular é o processo que normalmente é o mais utilizado e vantajoso para a indústria farmacêutica. Consiste basicamente na mudança estrutural molecular de fármaco com atividade farmacológica bem conhecida, resultando compostos derivados com estrutura análoga ou homóloga ao fármaco protótipo. Por exemplo, temos as penicilinas semi-sintéticas, como a amoxicilina que é derivada da ampicilina, que por sua vez é derivada da penicilina (Andrade, 1999). Essas são as drogas semissintéticas.

Após a administração da droga ao ser humano, são observados quatro aspectos distintos (Zanini & Oga, 1994): estudos de biodisponibilidade, de mecanismo de ação, clínico-terapêuticos e de farmacovigilância. A biodisponibilidade estuda como a droga se comporta no organismo humano em termos de absorção, distribuição e eliminação. Os mecanismos de ação referem-se a qual é a interação da droga com o organismo, como ela age e modifica os sistemas orgânicos. Os estudos clínico-terapêuticos procuram saber qual o valor do uso de drogas no tratamento de doenças e a farmacovigilância faz o acompanhamento para saber quais os eventos que surgem a curto, médio e longo prazo com o uso contínuo do medicamento.

Modelo de Avaliação de Novos Fármacos

Ensaios Pré-clínicos

Antes de serem iniciados os estudos de avaliação de novos fármacos em seres humanos, é obrigatória a realização de uma bateria de ensaios em animais. Esses ensaios são denominados de pré-clínicos.

Entre os estudos pré-clínicos, temos os físico-químicos, onde são determinadas as informações das propriedades físico-químicas do novo fármaco como solubilidade, estabilidade, peso molecular, estrutura química, incompatibilidades,...

Os estudos farmacocinéticos procuram determinar dados como absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Os farmacodinâmicos são testes farmacológicos *in vitro* e *in vivo* (realizados em diferentes espécies animais) com a finalidade de estabelecer o espectro das ações farmacológicas principais e colaterais do novo fármaco. Existe ainda o estudo toxicológico, que procura avaliar a segurança no novo fármaco antes de qualquer ensaio clínico, com relação a possíveis efeitos como toxicidade aguda e crônica, teratogênese, carcinogênese e farmacodependência.

Outro dado importante a ser levado em consideração é o Índice Terapêutico, que expressa a margem de segurança que um determinado fármaco apresenta em relação aos seus efeitos tóxicos e terapêuticos. O índice terapêutico é determinado pelo quociente entre a dose letal (DL50) e a dose efetiva (DE50). O novo fármaco será mais seguro quanto maior for o índice terapêutico.

Ensaios Clínicos

Após a realização desse estudos pré-clínicos, a droga está liberada para a realização do estudos clínicos em seres humanos.

Toda pesquisa deve ser cuidadosamente planejada antes de ser iniciada, e habitualmente não se admite como cientificamente correto

mudar a observação ou introduzir novos esquemas de posologia no decorrer da pesquisa. A descrição de todos os dados e procedimentos da pesquisa deve ser reunida em um documento, denominado protocolo de pesquisa. No caso de pesquisa de novos fármacos, este protocolo deve ter conter todas as especificações e seguir rigorosamente as normas impostas pela Resolução Nº 251, inciso IV do Ministério da Saúde de 1997 .

Para que a avaliação do novo fármaco seja válida, é necessária a comparação do grupo tratado com um grupo controle. Embora a observação simples de pacientes possa ser extremamente elucidativa e inclusive correta, considera-se sempre necessário a comparação com um grupo placebo. Assim, podemos dizer que todo ensaio de avaliação de numa nova droga é uma comparação. As pessoas que irão ser submetidas ao teste, normalmente são escolhidas através de uma amostragem aleatória.

A comparação entre grupos de voluntários pode ser de dois tipos: Comparação entre pacientes (between patients), onde os diferentes tratamentos são ministrados a diferentes grupos de pacientes; e a comparação inter pacientes (within patients), onde os mesmo pacientes recebem sucessivamente os dois tipos de tratamento. Esta última também é chamada de comparação cruzada.

No estudo cruzado, normalmente o grupo é aleatoriamente dividido, sendo que parte do grupo inicia o estudo recebendo o medicamento em estudo e a outra parte inicia recebendo o placebo. Num certo momento da pesquisa, é feito o cruzamento, com um intervalo para "lavagem" dos efeitos do medicamento.

O efeito placebo é um fenômeno extremamente importante em estudos de avaliação de fármacos, por isso, o paciente não deve saber se o produto recebido era o medicamento experimental ou o placebo. O efeito placebo foi notado pela primeira vez em 1946 por Jellinek, o qual observou que em 199 portadores de cefaléia, 120 obtiveram alívio

ingerindo comprimidos que não tinham, em sua formulação, ingredientes ativos (Sertie & Basile, 1988). Existem dois tipos de placebos: os inertes, compostos de açúcar ou amido, água com açúcar ou solução fisiológica; e os ativos, que contém substâncias ativas em doses subterapêuticas ou administradas por vias inadequadas.

Fases dos Ensaios Clínicos

Os ensaios clínicos são divididos em quatro fases, conforme a legislação determina.

A fase I inclui os primeiros ensaios realizados em voluntários sadios para avaliação preliminar da segurança e toxicidade. A amostra é composta por pequeno número de voluntários adultos normais, excluindo-se mulheres grávidas. Os voluntários são avaliados clinicamente antes e após a administração do novo fármaco em estudo. Normalmente esses voluntários selecionados permanecem nos hospitais ou centros de pesquisa onde a mesma está sendo realizada, excetuando-se os casos de teste de associação de fármacos conhecidos, novas indicações clínicas, novas formas farmacêuticas e fármacos de uso local.

A fase II corresponde ao Estudo Terapêutico Piloto. Nesta fase, são realizados os primeiros ensaios clínicos em reduzido número de voluntários. Os objetivos dessa fase são determinar a dose terapêutica e a formulação ótima do fármaco. Com isso, procura-se obter sólidos antecedentes para a descrição dos estudos terapêuticos ampliados.

A próxima fase é semelhante a fase II, porém o número de pacientes é significativamente maior. É considerada a fase da pesquisa clínica onde é avaliada a segurança e eficácia do fármaco. A amostra maior possibilita a aprovação do uso generalizado do medicamento. Procura-se determinar o resultado do risco/benefício a curto e longo

prazo das formulações do princípio ativo, o valor terapêutico relativo e as possíveis reações adversas.

Com relação a fase IV, existe uma divergência entre autores. Segundo Britto, a fase IV envolveria estudos em vários locais diferentes. Desse modo, procura-se estudar o maior número possível de pacientes, para isso; utilizam-se vários centros de pesquisa ao mesmo tempo, a fim de se poder identificar o maior número possível de paraefeitos, se houver.

Já Zanini e a Resolução Nº 251 do Ministério da Saúde consideram a fase IV como os estudos realizados após o início da comercialização do medicamento, estando ligado normalmente a vigilância pós-comercialização, visando estabelecer o valor terapêutico, o surgimento de novas reações adversas e/ou a confirmação das já conhecidas, e avaliação das estratégias de tratamento. Para Britto, esta seria considerada uma nova fase, a quinta do processo de avaliação de um novo fármaco.

Caso as pesquisas sejam desenvolvidas no sentido de explorar novas indicações, novos métodos de administração ou novas combinações, estas serão consideradas como pesquisa de um novo medicamento.

Uma importante etapa no processo de avaliação de um novo fármaco é a farmacovigilância. Esta inicia-se quando o fármaco é administrado pela primeira vez a um voluntário sadio e persiste durante toda permanência do medicamento no mercado farmacêutico. Seu objetivo principal é tentar descobrir o mais breve possível os efeitos adversos causados pelos fármacos e registrar suas características. Um exemplo do uso dessa farmacovigilância foi o que ocorreu com a talidomida em 1962, onde ela foi retirada do mercado após a constatação que provocava malformações nas crianças cujas mães haviam tomado esta substância.

Tipos de ensaios clínicos

Os ensaios clínicos podem ser divididos em dois tipos: controlados e não-controlados. Os ensaios clínicos não-controlados são os tipos mais simples, onde se administra o novo fármaco a um pequeno número de pacientes, sem grande rigor de seleção de diagnósticos e sem grupo controle. Neste caso, os resultados são pouco confiáveis, por isso este modelo de avaliação não os leva em consideração.

Já os ensaios clínicos controlados podem ser abertos e cego. No ensaio aberto, tanto quem administra como o paciente sabem o medicamento que está sendo administrado. Sua finalidade é identificar as características do fármaco e os seus resultados devem ser confirmados posteriormente através do ensaio cego. Estes, são divididos em simples cego e duplo cego. No simples cego, apenas os pacientes não sabem a medicação administrada, enquanto no duplo cego, tanto o paciente quanto o profissional que administra a droga desconhecem a droga que está sendo administrada.

Os ensaios clínicos do tipo controlados constituem-se na melhor forma de corrigir as eventuais influências tanto do profissional como do paciente nos resultados. No caso do uso do placebo, a observação reflete a eficácia do fármaco em estudo e ainda avalia de forma correta, a incidência real de efeitos colaterais.

Custos de desenvolvimento e avaliação de um novo fármaco

Como no Brasil quase não existe o processo completo de desenvolvimento de um novo fármaco, a maioria dos dados a respeito desse processo vem de outros países.

O elevado custo, entre outro motivos, se deve ao fato de que inicia-se pesquisando em torno de 8.000 a 10.000 moléculas, que levam de 1 a 2 anos para resultarem efetivamente com umas poucas moléculas aproveitáveis. De todas estas, só 20 ou 30 continuam em testes na fase

química durante pelo menos 1 anos. Então, somente 10 a 20 chegam a fase pré-clínica, que levam em torno de 2 anos; daí resultam 4 ou 5, que chegam à fase 1 das pesquisas clínicas. Esta leva, pelo menos, mais 2 anos para ser totalmente cumprida, filtrando somente 2 ou 3, que passam a fase 2. Mais 1 ano de estudos e somente 1 chega à fase 3 que leva ainda mais 1 ou 2 anos para ser totalmente cumprida e daí chegar ao comércio. Somando-se todos estes anos, teremos, no mínimo, 10 anos para o completo estudo de uma nova substância química, para se poder afirmar que ela tem uma atividade terapêutica comprovada. Não se esqueça que estas etapas não terminam aí. Continua-se investindo na fase 4 por mais alguns anos; existem drogas que levam 5 anos ou mais sendo estudadas nesta fase (Costa, 1988).

Estima-se atualmente que o custo de desenvolvimento de um novo medicamente seja de aproximadamente 100 milhões de dólares; e esse valor tende a aumentar ainda mais, pois como ocorre com a exploração de petróleo, onde os locais de acesso mais fácil já estão com suas reservas esgotando, as substâncias cujos efeitos terapêuticos eram conhecidos, já foram testadas e desenvolvidos medicamentos com seu princípio ativo.

Ética nas pesquisas de novos medicamentos com humanos

Certamente este é o assunto mais polêmico a respeito do tema deste artigo. Segundo a Resolução Nº 196 do Ministério da Saúde, a eticidade da pesquisa em seres humanos deveria obedecer a quatro princípios fundamentais: autonomia, beneficiência, não-maleficiência e da justiça e equidade.

A autonomia diz respeito à dignidade humana, onde toda pesquisa só poderia ocorrer após o consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência à participação na pesquisa.

Além disso, todo pesquisador precisa comprometer-se a trazer o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos às pessoas ou grupos participantes da pesquisa. Este é o princípio da beneficiência. Ligado também a isso também, está a questão da não-maleficiência, onde os pesquisadores precisam se comprometer que irão evitar todos os danos previsíveis.

A questão ética mais complicada que envolve a indústria farmacêutica, por questões óbvias, é o princípio da justiça e equidade. Segundo este princípio, toda pesquisa precisa ter relevância social, com vantagens significativas para o sujeito da pesquisa e minimização do ônus para os sujeitos vulneráveis, o que garante a igual consideração dos interesses envolvidos, não perdendo o sentido de sua destinação sócio-humanitária.

A fim de avaliar se toda pesquisa envolvendo seres humanos obedecem a esses princípios éticos, a Resolução Nº 196/96 obriga que os pesquisadores submetam anteriormente seus experimentos a um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), existente nas instituições que realizam esse tipo de pesquisa. Este é constituído por um órgão colegiado com número não inferior a 7 membros. Participam do CEP profissionais da área da saúde, ciências exatas, sociais e humanas e, pelo menos, um membro da sociedade representando os usuários da instituição.

O CEP é responsável pela emissão do parecer ético com relação às pesquisas envolvendo humanos, faz o acompanhamento das mesmas através dos relatórios anuais dos pesquisadores, desempenham papel consultivo e recebem e instauram sindicância em casos de denúncia de irregularidades de natureza ética nas pesquisas.

Com relação a pesquisas com novos fármaco, quem examina os aspectos éticos da pesquisa é a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), órgão vinculado ao Conselho Nacional de Saúde. Ao receber o protocolo de pesquisa, o CONEP tem 60 dias para emitir o seu

parecer. Caso aprovado, ele também é responsável pelo acompanhamento dos estudos.

Conclusão

Como podemos observar, a avaliação de novos fármacos precisa obedecer a rígidas regras impostas por diversos organismos a fim de se tentar maximizar os benefícios para a sociedade e minimizar os malefícios a quem está se submetendo aos testes, independente de religião, nacionalidade, raça, credos políticos ou posição social.

Desse modo, este artigo vem para tentar mostrar de forma sintética todas essas fases que um possível fármaco precisa passar antes de ser aprovado para comercialização.

Felizmente, o que podemos observar no Brasil é que existe um controle muito bom sobre as pesquisas nessa área por parte do governo federal. Entretanto, apesar dos investimentos na área de Pesquisa e Desenvolvimento estarem aumentando nos últimos anos, ele ainda é muito incipiente em comparação aos demais países de primeiro mundo.

Temos desse modo um bom arcabouço jurídico regulamentando as pesquisas, bons pesquisadores de renome internacional e centros de excelência em pesquisa. O que realmente falta no país são políticas de incentivo para a realização de acordos envolvendo instituições de pesquisas públicas e privadas e as indústrias farmacêuticas, principalmente de capital estrangeiro.

Segundo afirmação do presidente da Fapesp (Fundação de Amparo à Pesquisa no Estado de São Paulo) Carlos Brito Cruz, no Brasil, as universidades concentram a maior parte da pesquisa, ao contrário dos países considerados inovadores:

"No Brasil, apenas 11% dos cientistas e engenheiros fazem pesquisa dentro de empresas. A maioria, 73% está em universidades.

Nos EUA (...) 79% dos pesquisadores estão no setor privado e 11% nas universidades".

E ele ainda complementa: "É errado acharmos que será com pesquisas em universidades que o país vai tornar seus produtos mais competitivos".

Entretanto, é preciso levar em consideração que não adianta apenas copiar o que existe no EUA para o Brasil. É preciso observar a estrutura aqui existente, e aproveitá-la, pois o que existe no país é falta de recursos para pesquisa, e não de profissionais qualificados, e estes já estão instalados nas universidades. Porque então não aproveitá-los, já que parte dos recursos proveniente dos lucros da descoberta de novos medicamentos podem ser convertidos para as universidades, atualmente tão financeiramente abaladas.

Para finalizar, um exemplo de que isto é possível, foi o acordo realizado entre o departamento de farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP e Aché Laboratórios Farmacêuticos para o desenvolvimento de um novo antiinflamatório inibidor seletivo de COX-2 que também propicia proteção gástrica. Esse projeto, como afirma o professor Gilberto de Nucci, foi financiado pela Fapesp e pelo laboratório Aché, onde 5% do faturamento com esse novo medicamento vai retornar para a USP na forma de royalties, que serão reinvestidos em novas instalações.

Cap.5 – Medicamentos Genéricos e seu impacto sobre a indústria farmacêutica brasileira

Em conversas informais entre os envolvidos na área farmacêutica, muitos consideram que a pesquisa & desenvolvimento poder ser divida em antes e depois da lei dos genéricos aqui no Brasil.

Em janeiro de 1998, foi sancionada pelo presidente da República Fernando Henrique Cardoso a Lei Nº 9787, também chamada de Lei dos Genéricos, proposta esta do então deputado federal Eduardo Jorge, atual secretário municipal da saúde da cidade de São Paulo. Entretanto, ela só foi regulamentada no final de 1999, onde a partir de então começou a entrar em vigor.

Pela Lei dos Genéricos, todo medicamento deve estampar o nome do seu princípio ativo com uma letra de tamanho no mínimo 50% se comparado com seu nome comercial. Isto permite os consumidores conhecer o princípio ativo do seu medicamento e solicitar um genérico a fim de substituir o medicamento de referência. Desse modo, acabaria os micromonopólios que cada medicamento cria com a patente. Essa lei foi inspirada numa lei semelhante existente nos EUA há mais de 15 anos. Lá, no início, essa lei não teve grande impacto, porém, hoje, os preços caíram quase 40% se comparado com os mesmo reajustados antes da Lei dos Genéricos. Mesmo fenômeno espera-se que ocorra no Brasil.

Na verdade, há muito tempo existe o chamado medicamento similar. Estes eram vendidos com o mesmo nome do medicamento de referência. Entretanto, os consumidores deste tipo de medicamento, não tinha nenhuma garantia de que este tinham o mesmo potencial terapêutico que os de referência.É justamente nesse ponto que a Pesquisa & Desenvolvimento deu um salto nesse setor.

A fim de assegurar que todos os medicamentos de um determinado princípio ativo tenham um mesmo potencial terapêutico, o governo na Lei dos Genéricos, obrigou que todas as empresas farmacêuticas fizessem testes de bioequivalêcia para mostrar que os

genéricos tinham a mesma qualidade e terapêutica do que os medicamentos de referência. É justamente nesse ponto que a Pesquisa & Desenvolvimento deu um salto nesse setor.

O teste de bioequivalência comprova, em linguagem técnica, a farmaco-equivalência do produto em relação ao genérico. (Jóia, 1999) Ou seja, o medicamento deve checar ao local onde ele irá agir na mesma concentração que o de referência, e deve atuar e ter o mesmo poder terapêutico no local que o medicamento que o deu origem.

Esse teste de bioequivalência segue os mesmos princípios que os testes para desenvolvimento de um novo princípio ativo, como demonstrado no capítulo anterior, porém, com a diferença que já conhecemos qual a droga para tratar tal doença. Mesmo assim, os custos desses teste variam de US$ 40 mil a US$ 100 mil por medicamento. Se um medicamento existe em três dosagens, será necessário três testes de bioequivalência. O mesmo vale se o medicamento tiver três formas farmacêuticas, por exemplo, comprimido, drágea e suspensão. (Andrade, 1999)

Os mais afetados com essas medidas, foram os pequenos laboratórios farmacêuticos que produziam medicamentos similares. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), regulamentou que a partir de 23 de Janeiro de 2000, não poderiam mais ser vendidos os medicamentos de referência como genéricos, sem os testes recomendados pela Lei dos Genéricos. Como eles não tem condições financeiras de estarem realizando os teste de bioequivalência, eles só tem duas soluções: encerram suas atividades ou são vendidos aos grandes laboratórios.

Focando-se na área de Pesquisa & Desenvolvimento, a Lei dos Genéricos ao impor os testes de bioequivalência, possibilitou um grande fluxo de investimento das empresas farmacêuticas em P & D.

Por exemplo, uma das primeiras empresas a estar investindo em genéricos foi a multinacional Knoll, que começou a se preparar para

entrar nesse ramos ainda em 1991, quando o projeto de lei dos genéricos foi apresentado ao congresso. A estratégia adotada pela empresa foi o lançamento de uma linha independente de medicamentos genéricos, a Basf Generix, assim como já ocorre nos países europeus com a maioria das industrias farmacêuticas. Só a Knoll investiu deste 1999, quase US$ 120 milhões em testes de medicamentos genéricos. Hoje, a linha Basf Generix corresponde a quase 10% do faturamento da empresa, porém, seus executivos esperam que em pouco tempo, esse percentual se eleve para 25%.

Entretanto, nenhuma empresa farmacêutica brasileira investiu tanto na área de genéricos como a EMS-SIGMA Pharma, segunda maior indústria farmacêutica brasileira, atrás somente dos Laboratórios Aché. Foram mais de US$ 60 milhões nesses últimos anos só para a área de medicamentos genéricos.

Desse modo, podemos concluir que muitos se beneficiaram da Lei dos Genéricos. A indústria farmacêutica que ganhou um novo nicho de mercado; a área de Pesquisa & Desenvolvimento do país que recebeu grande aporte financeiro para os testes de bioequivalência de suas filiais no país; o governo, cujo gasto anual em medicamentos pelo SUS gira em torno de R$ 2 bilhões, e com os genéricos, conseguiu reduzir seus gastos em R$ 800 milhões; e a população em geral, que atualmente obtêm medicamentos genéricos até 200% mais barato que os de referência (a média gira em torno de 20%, segundo a FIPE – Fundação Instituto de Pesquisas Econômicas).

Cap. 6 – Descrição e Análise dos Resultados Obtidos

Como inicialmente planejado, foi realizado uma pesquisa, através do envio de cartas e entrevistas, junto aos laboratórios brasileiros procurando determinar exatamente como está a Pesquisa & Desenvolvimentos dos mesmos no Brasil.

Os questionários foram enviados para os 45 laboratórios associados à ABIFARMA (Associação Brasileira da Indústria Farmacêutica) no início do mês de Janeiro de 2001. Foram enviados em envelope branco tipo ofício (114x229 mm), junto com uma carta de apresentação, que segue em anexo com os demais documentos no final do relatório.

Algumas cartas chegaram após uma semana da postagem, entretanto, as últimas chegaram após já ter passado mais de dois meses. Esses dados estão dentro do padrão esperado normalmente em marketing direto, onde 7% das respostas de mala direta são recebidas na primeira semana, 50% do total de respostas são recebidas nas primeiras quatro semanas e o restante nas próximas seis semanas. (Stone e Wyman, 1986).

A taxa de retorno foi de 13,33%, o que também está dentro dos padrões, segundo Las Casas (2000), onde é previsto algo em torno de 10%. Entretanto, é preciso se considerar que quando trabalhamos com Marketing Direto, a lista utilizada é normalmente de consumidores com um perfil e poder aquisitivo semelhantes, o que não ocorre com os laboratórios associados à ABIFARMA, onde existem empresas com grande potencial de investimento, enquanto às menores se restringem a produtos que não necessitam de grandes quantias de dinheiro para serem investidas. Desse modo, o valor obtido até que foi bem satisfatório.

Quanto ao controle acionário da empresa, a grande maioria das empresas que responderam ao questionário eram multinacionais (

83,33%). Isto mostra que ainda a grande maioria das empresas farmacêuticas que investem em pesquisa e desenvolvimento são de capital estrangeiro, e portanto, obedecem a uma lógica de investimento de suas matrizes. Entretanto, podemos dizer que ocorreu um avanço nos investimento nessa área, se considerarmos que na década de 70, este valor era próximo a zero (Bertero, 1972), e hoje esse valor atinge 16,67%.

As empresas podem ser divididas claramente em três grupos quanto ao controle acionário: americanas, européias e brasileiras. As empresas européias são as mais maiores e mais tradicionais, tanto no mercado brasileiro, quanto a nível mundial. Como exemplo, temos Novartis (Suiça), Boehringer Ingelheim (Alemanha), Hoffmann La Roche (Suiça) e Glaxo Smith Kline (Reino Unido). No grupo americano, estão as empresas farmacêuticas, que na sua maioria, foram criadas no início do século XX e se desenvolveram principalmente após a 2ª Guerra Mundial. Neste grupo, temos a Bristol Myers Squibb e a Eli Lilly.

A perspectiva é que nos próximo anos a participação brasileira tenda a aumentar, porém o quadro geral não deve ser alterado, pois Pesquisa & Desenvolvimento na indústria farmacêutica continua a ser algo elitista, exclusivo de empresas com grande faturamento, que no caso são as multinacionais. Dentro do cenário nacional, se destacam por terem capital exclusivamente brasileiro a Aché, Biosintética e Cristália (Golçalves, 2000).

Os dados de faturamento das empresas participantes da pesquisa confirmam o que foi acima dito. A média de faturamento foi de R$ 363 milhões, valores estes que estão no patamar de faturamento de outras grandes empresas como Microsoft (R$ 390 milhões), Andrade Gutierrez (R$ 310 milhões) e Gillette (R$ 320 milhões). Entretanto, como em outros setores, existe uma grande variação na questão de faturamento no setor farmacêutico. Enquanto gigantes como Novartis (quase R$ 1.000 milhões) e Roche (R$ 500 milhões) possuem altíssima receita

operacional bruta, outras empresas como a Hoechest (R$ 50 milhões) e União Farmacêutica (R$ 65 milhões), consideradas empresas de médio porte, tem dificuldades para conseguir manter um setor de pesquisa dentro de sua estrutura organizacional.

As empresas farmacêuticas podem ser consideradas empresas enxutas quanto ao número de empregados. Na pesquisa, em média, essas empresas possuem 950 empregados, cuja riqueza criada por empregado seria de RS 382 mil anuais. Comparando esses valores com de outros setores, observaremos que realmente a produtividade do setor farmacêutico é muito elevada (R$ 79 mil para automotivo, R$ 49 mil para Plásticos e Borracha e R$ 47 mil para Varejo).

Infelizmente ainda não existe pesquisa básica sendo desenvolvida pelas empresas do ramo farmacêutico. O mesmo resultado foi encontrado por Bertero (1972). Desse modo, continuamos na dependência de investimento estatal nessa área. Entretanto, com a abertura de novas expectativas com a pesquisa no campo da genética, é possível que em breve, esse quadro se reverta. Instituições como o Instituto Ludwig, ligado ao Hospital do Câncer - A. C. Camargo e o Centro de Estudo do Genoma Humano, da Fapesp e do Instituto de Biociências da USP, já chamam a atenção de empresas privadas devido a sua significativa colaboração dada para o mapeamento do genoma humano.

Em quatro anos, o Brasil saiu da estaca zero para ser um dos países líderes na parte de sequênciamento do genoma, sendo o primeiro país a sequênciar um patógeno vegetal, a *Xilella fastidiosa*, que rendeu ao país a capa da revista Nature, uma das mais prestigiadas no mundo científico. Esse projeto estava previsto para durar três anos, e foi concluído em apenas dois. Do orçamento previsto de US$ 15 milhões, só foram gastos US$ 11 milhões. Só nessa linha de pesquisa em genética, o país possui 100 laboratórios e mais de 700 pesquisadores envolvidos. (Duarte & Darrigrandi, 2001)

Em conversa com Ricarto Bretani, presidente do Instituto Ludwig no Brasil, ele se mostrou ao mesmo tempo feliz e preocupado com esse recente avanço na área da pesquisa genética no país. Segundo ele, o país atualmente produz 1% de toda pesquisa publicada em revistas internacionais, a mesma proporção que a Coréia do Sul, país este integrantes dos chamados "tigres asiáticos". Mas, enquanto os coreano conseguem 1% dos registros no departamento de patente dos EUA, os brasileiros conseguem apenas a quinta parte disso. Bretani afirma que esse quadro precisa mudar, pois a patente é uma forma de proteção para os investidores, e uma maior quantia de investimento só irá vir para o Brasil se esses fatos mudarem.

Uma passo nessa direção foi dados em 1996, quando foi aprovada a chamada "Lei de Patentes" (Lei Nº 9.276), que concedia o direito exclusivo à uma empresa de explorar comercialmente um novo medicamento por 20 anos após seu registro.

Ainda com relação à biotecnologia, esse mesmo fenômeno que hoje ocorre no país, se deu no final da década de 80 nos EUA.
Só o governo americano investirá US$ 3 bilhões em 15 anos no consórcio mundial do genoma humano. Entretanto, não foi só o governo que passou a se envolver com o assunto. O principal marco da iniciativa privada foi o projeto iniciado em 1990, em Rockville, Maryland, por Craig Venter e William Haseltine, respectivamente do National Institute of Health e de Harvard. Usando a potência de supercomputadores, em menos de 10 anos eles conseguiram sequenciar todos os gens do genoma humano (utilizando-se inclusive de dados do consórcio internacional entre países para a pesquisa do genoma). O problema é que ambos não sabem, e continuarão a não saber por um longo período, qual a função de cada porção genética. Então do que adianta tudo isso? A principal razão do projeto é que Craig e Haseltine estão tratando de patentear todos os seus dados de forma que, literalmente, algum dia eles poderão deter os direitos legais de uma grande quantidade de

conhecimentos para a manipulação do genoma humano. E muitas empresas farmacêuticas estão investido milhões de dólares para ter acesso a esses dados. Só esse fato, fez com que as ações das empresas farmacêuticas e da própria Celera Genomics (empresa de Craig e Haseline) disparassem na Bolsa de Valores de Nova York (Castells, 2000).

Com relação à Formulação de Novas Substâncias, 33,33% das empresas realizam esse tipo de pesquisa. Isso demonstra que, apesar desse crescimento ter começado a pouco tempo, as empresas farmacêuticas tem cada vez dado mais atenção, ou seja, investimento, para estudos que procuram descobrir novas substâncias que no futuro pode vir a serem novos princípios ativos para novos medicamentos.

Já a pesquisa para a Formulação de Novos Produtos, só 16,67% da empresas a realizam. Podemos inferir desse dado que apesar de algumas das empresas que aqui estão para descobrirem novas substâncias, ao conseguir atingir seus objetivos, elas levam essas substâncias para centros de pesquisas localizados fora do país para pesquisas melhor as aplicações dessa nova substância e a criação de possíveis novos medicamentos.

O mesmo percentual de empresas envolvidas na Formulação de Novos Produtos é encontrado para os Testes Toxicológicos e Farmacológicos, pois estes teste são feitos quase que simultaneamente com os primeiros. Isto porque ao descobrir um possível medicamento (com uma ou mais substâncias ativas), é preciso rapidamente verificar a toxicidade e mecanismos farmacológicos de ação, pois caso sejam tóxicos para o organismo, a pesquisa acaba sendo aos poucos abortada.

Os testes clínicos estão sendo praticados por 100% das empresas que responderam ao questionário, enquanto em 1972, 95,8% das empresas do setor faziam tal tipo de pesquisa. Atualmente os teste clínicos são obrigatórios até mesmo para empresas que só produzem genéricos (isto é, só produz produtos cujo princípio ativo e formulação já

tenham sidos desenvolvidos por outras empresas), pois a lei 9.787 de 1999 obriga a realização dos chamados testes de bioequivalência para adquirirem a licença para a produção do respectivo medicamento genérico.

Dentro dos testes clínicos, a Fase I, aquela que envolve pequeno número de voluntários sadios para avaliar preliminarmente a segurança e a toxicidade do fármaco, só é feito por 16,67%, pois são a continuação natural dos Testes Toxicológicos e Farmacológicos. Não precisam ser feitos em todos os países onde o medicamento será produzido, mas apenas como continuação do protocolo de pesquisa.

Os Testes clínicos de Fase II são os primeiros estudos terapêuticos pilotos, com um número reduzido de doentes. Estes são feitos por 50% dos laboratórios que participaram do questionário. Nessa etapa, normalmente começa a ocorrer a difusão da pesquisa de um novo medicamento no mundo, e o Brasil entra nessa também, pois é preciso verificar a ação de tal fármaco frente a diversas etnias, antes de iniciar a seu comercialização.

Após esses testes restritos a um pequeno número de doentes, é necessário estender a pesquisa para grupos maiores de pessoas, onde chegamos à chamada Fase III. Como poderia-se esperar, 100% das empresas estavam envolvidas nessa etapa de pesquisa clínica, pois para lançar um medicamento no mercado nacional, a empresa farmacêutica normalmente precisa realizar alguns teste com as pessoas doentes daqui, e estes teste acabam se englobando na chamada fase III da pesquisa com um novo fármaco.

A Fase IV é a chamada farmacovigilância, que será feita após o lançamento do produto em busca de novas indicações e principalmente, reações adversas. Estas são feitas por 83,33% das empresas. Neste ponto, é preciso ser um pouco crítico com os dados. Isto porque o restante, simplesmente após ter lançado o produto, não estão preocupadas com as possíveis novas contra-indicações que possam

surgir. Estar atenta aos efeitos de seus produtos nos organismos das pessoas é uma responsabilidade de toda empresa deve ter, não só do setor farmacêutico, como em todos os demais.

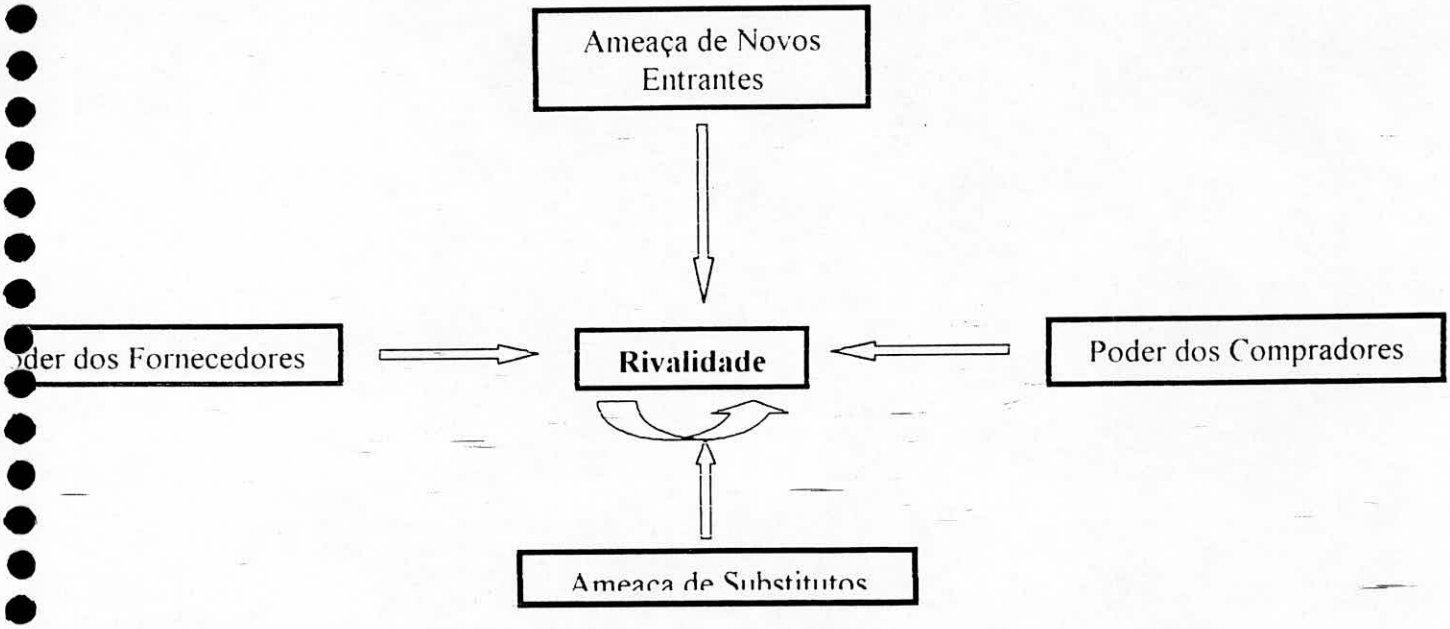
Os grandes laboratórios também estão investindo em novos teste, como os estudos epidemiológicos e de farmacoeconomia, a fim de determinar mercados onde eles não estarão vendendo seus produtos, mas também onde estarão investindo em Pesquisa & Desenvolvimento. Por exemplo, os investimento em medicamentos para o Sistema Cardiovascular, cuja vendas anuais no mundo alcançam US$ 43 bilhões, ou para o Sistema Nervoso Central, com vendas na ordem de US$ 35 bilhões, são muito maiores do que para a descoberta de drogas para uma doença rara não crônica, típica de países pobres (Vilardaga e *Knapp, 2001*).

Infelizmente este dilema estará sempre presente na indústria farmacêutica. Ao mesmo tempo que ela investe a fim de descobrir novas drogas que possam melhorar as vidas das pessoas, elas estarão sempre investindo com o olho no retorno posterior que ela dará para as empresas. Será então que possíveis portadores de doenças raras estarão predestinados a conviverem para sempre com tais problemas pois os grandes laboratórios não irão investir nessa doenças sem um retorno financeiramente adequado?

Aqui se encontra a grande jogada, tanto para esses doentes, como para os pequenos e médio laboratórios. Segundo Collins e Ghemawat (1999), a rivalidade no setor farmacêutico é limitada pela proteção de patentes, pela diferenciação dos produtos e pela falta de substitutos eficazes. As barreiras de entrada são muito altas: os entrantes potenciais precisam gastar centenas de milhões de dólares na pesquisa de novos medicamentos e submeter-se a um processo de aprovação que por vezes leva anos; também deve efetuar investimentos significativos em marketing e vendas. Historicamente, os fornecedores e compradores não desfrutaram de condições para comprimir os lucros setoriais. No lado da

demanda, os pacientes carecem de informações suficientes para a avaliação dos medicamentos concorrentes, e muitos tem uma demanda permanente, afinal precisam de medicamentos de uso contínuo para doenças crônicas, como a Hipertensão Arterial. A Rivalidade dentro do setor e a ameaças de substitutos são insignificantes, já que os medicamentos estão na maioria dos países enquadrados dentro da Lei de Patentes, que no caso americana, tem duração de 17 anos nos EUA e 20 anos no Brasil. Assim, são criados como que micromonopólios para cada nova patente concedida para o laboratório que a desenvolveu (Caves e Porter, 1979).

Se analisarmos os dados acima dentro do modelo das 5 forças de Michael Porter (Porter, 1980; 1989; 1990; 1998), poderemos observar que realmente a indústria farmacêutica tem toda uma estrutura setorial que favorece lucros elevados para quem consegue se estabelecer nesse mercado.



Fonte: Porter, 1980

E como ficam os pequenos e médios laboratórios e portadores de doenças raras nesse contexto. Segundo Bastianelli, Eckhardt e Teirlync (2000), os grandes laboratórios só irão investir em substâncias que no futuro irão dar elevados lucros, como medicamentos para doenças

crônicas comuns na população, doenças que afetam pessoal com poder aquisitivo elevado, como depressão, obesidade,... , e ao conseguir a patente, nenhum outro laboratório poderá produzir esse produto sem a autorização do que possui a patente. Isso torna esse mercado claramente oligopolista. A saída para os pequenos e médio laboratórios seriam então estar investindo em doenças que afetam um menor número de pessoas, porém que tenham uma etiopatogenia semelhante, como o Mal de Alzheimer, de Parkinson e de Huntington, que são doenças neurodegenerativas.

Um dos dados mais importantes que considero dessa pesquisa, se refere ao percentual que efetivamente está sendo investido no Brasil em Pesquisa & Desenvolvimento pelas empresas farmacêuticas. Segundo dados coletados, a média do faturamento que era aplicado no Brasil em P & D foi de 7,15%, o que na média corresponderia a aproximadamente R$ 26 milhões por empresa. Em termos mundiais, infelizmente esse valor ainda é pequeno. Por exemplo, a nível mundial, a média é de 13,5%, e em países de grande tradição como a Inglaterra, esse gasto é na média 15%. Na Inglaterra, o gasto diário em P & D na indústria farmacêutica é estimado em US$ 9,5 milhões (Osborne, 1999).

Se compararmos esses valores com os obtidos na década de 70, observaremos que o Brasil até que conseguiu uma boa evolução na área. Segundo dados do Instituto de Desenvolvimento Econômico e Gerencial, em 1974 os gastos em P & D, em relação ao faturamento, eram de 0,94%; em 1975, de 0,85%; em 1976, de 0,82% e em 1977, de 0,74%. Portanto, o Brasil não só conseguiu reverter essa tendência de queda no investimento, como também deu um significativo salto nos valores gastos.(IDEG, 1979)

Nos departamento de Pesquisa & Desenvolvimento das empresas do setor farmacêutico se emprega, segundo dados dos questionários, em média, 19,8 pessoas. Se realizarmos um teste estatístico para verificar a correlação entre as variáveis número de pessoas empregadas no

departamento de P & D e o total investido nessa área, não encontraremos correlação. Pelo teste de correlação de Person, o valor de r = 0,3987, para 4 graus de liberdade, com probabilidade de correlação (H 0) de 43,68%.

Isto ocorre, pois muitas empresas farmacêuticas acabam contratando empresas especializadas em realizarem ensaios clínicos, as chamadas CRO (Contract Research Organizations), como a Quintiles Transnational, que opera no Brasil há mais de três anos. Assim, os laboratórios não precisam manter dentro do seu quadro de funcionários, empregados extremamente especializados, que ganham altíssimos salários. Normalmente nessas CRO, os profissionais ganham por participante da pesquisa. A média por participante na fase I, a mais perigosa e que necessita uma atenção intensiva do profisisonal, é de US$ 2.000, segundo dados da Sociedade Brasileira de Profissionais em Pesquisa Clínica. (Teixeira, 2001)

Portanto, num panorama geral, observamos que o Brasil conseguiu obter bons avanços na área de Pesquisa & Desenvolvimento, apesar que ainda há muito o que crescer para chegar ao patamar dos países desenvolvido. Como é de conhecimento de todos, possuímos aqui toda uma estrutura para pesquisa que não deixa nada a desejar para os grandes centros de pesquisa mundial, e parece que as grandes empresas farmacêuticas já perceberam isso. A expectativa é que os gastos nessa área de um salto importante nos próximos anos.

A Segunda parte dos questionários e as entrevistas eram voltadas para dados mais específicos sobre as empresas participantes do projeto. Um relatório com as partes mais interessantes das entrevistas estão no Anexo D.

Cap. 7 – Conclusões

Como podemos observar pelos dados acima expostos, o setor de Pesquisa & Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica brasileira se modificou nesses últimos vinte anos.

O país deixou de ser apenas um mercado consumidor dos produtos desenvolvidos nas matrizes, para passar a ser um agente ativo nesse processo de desenvolvimento de novas drogas, mesmo que os lucros aqui gerados em sua grande maioria se dirijam para as matrizes localizadas nos países ditos desenvolvidos.

Com o avanço da Pesquisa & Desenvolvimento no país, parte dos lucros que antes eram integralmente remetidos para as matrizes, passam agora a ser reinvestidos no país, incentivando a pesquisa científica.

Como anteriormente comentado, temos aqui no país pessoas e locais altamente qualificados para estarem gerando pesquisas de primeira linha, porém, não temos investimento.

O pesquisador brasileiro, assim como o restante da população, acabou se acostumando com o governo atuando como o principal investidor nessa área, parte em razão da herança de tantos anos com governos populistas e que tinham a idéia que investimento, principalmente na área da saúde, como é a indústria farmacêutica, seria obrigação estatal, e o setor privado deveria exercer apenas papel secundário.

Assim, com a crise dos governos intervencionistas, a pesquisa no Brasil, que já era escassa, se tornou ainda mais rara, devido a falta de investimento. O papel de investidor nessa área nos EUA, assim como em outros países desenvolvidos, logo foi assumido pelo setor privado, o que deu continuidade à evolução científica na área.

Como não tínhamos indústrias farmacêuticas nacionais com potencial de investimento, passamos a ficar dependente das empresas multinacionais, como foi constado por Bertero na década de 70. Nessa época, os ditos países de terceiro mundo eram vistos apenas como

mercados consumidores potenciais, e investir em Pesquisa & Desenvolvimento neles seria ato de insanidade, tendo em vista o elevado risco desse tipo de investimento.

Felizmente podemos constatar que todo esse panorama está se modificando com os dados aqui obtidos na pesquisa. Entretanto, ainda temos pouco investimento na área farmacêutica por parte das empresas nacionais, demonstrando nossa dependência na pesquisa das empresas multinacionais.

Vários fatores nesses últimos anos acabaram incentivando a Pesquisa & Desenvolvimento no setor farmacêutico brasileiro. Uma delas foi a lei de Patentes que passou a proteger a propriedade intelectual do setor, dando exclusividade de 20 anos para os novos princípios ativos, o que é uma forma de proteger o investimento privado nessa área.

Outros importante marco foi a Lei dos Genéricos, que aumentou a competitividade na área, obrigando as grandes empresas a aumentarem suas pesquisas para a descoberta de novas drogas, pois após o término da patente, qualquer empresa poderia produzir o mesmo medicamento de referência, com o atestado do Ministério da Saúde que este teria o mesmo potencial terapêutico que o original. Para obter esse atestado do Ministério da Saúde, as empresas produtoras de genéricos estavam obrigadas a realizar testes de bioequivalência, o que aumentou os investimentos em P & D das mesmas.

Também temos o incentivo devido ao fato do Brasil estar se destacando em algumas áreas de pesquisa, como o setor da biotecnologia, o que atraiu recursos externos para o país. Além disso, o país está se tornou referência na produção das drogas do chamado "Coquetel anti-HIV", sendo o programa brasileiro de distribuição desses anti-retrovirais reconhecido pela ONU. Instituições públicas como a Farmanguinhos e a Fiocruz produzem esses medicamentos a um preço até 70% inferior aos cobrados pelas multinacionais, o que permite o país distribuir essas drogas para quase 100.000 portadores do HIV, e reduzir

as mortes por AIDS em 50%. (Pena, 2001) Entretanto, a produção desses medicamentos vai contra a lei das patentes, o que fez as grandes multinacionais farmacêuticas entrarem com um processo contra o Brasil na Organização Mundial do Comércio (OMC) no início do ano 2001.

Portanto, a conclusão é que realmente os investimentos em Pesquisa & Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica brasileira vêm crescendo nos últimos anos, hoje já atingindo um patamar de 7,5% do faturamento, ainda abaixo dos índices dos países desenvolvidos, onde se localizam as matrizes dessas empresas, porém, valor este superior aos encontrados em tempos passados.

O perfil das pesquisas nessa área também se modificou, onde atualmente podemos encontrar aqui no país, todas as fases dos testes clínicos, pesquisas de novas substâncias, testes toxicológicos e farmacológicos, entre outros. Infelizmente, as empresas farmacêuticas ainda pouco investem na pesquisa básica, porém, talvez com o tempo isso se altere, tendo em vista as possibilidades de ganhos financeiros nessa área, como ocorre com empresas de biotecnologia nos EUA.

Como sugestão para novas pesquisas, fica a importância de estarmos verificando dentro de alguns anos como evoluiu o panorama da Pesquisa & Desenvolvimento da Indústria Farmacêutica brasileira. Também poderia ser feita uma pesquisa sobre os investimentos das farmacêuticas, porém, do ponto de vista dos pesquisadores e centros de pesquisas espalhados pelo país, onde os questionários seriam enviados para esses centros.

Referências Bibliográficas

1. ABIFARMA. *Perfil da Indústria Farmacêutica.* Rio de Janeiro: ABIFARMA, 1979.
2. ANDRADE, E. D. *Terapêutica Medicamentosa em Odontologia.* São Paulo: Artes Médicas, 1999.
3. BARBOSA, Marta. A melhor: Bristol Myers Squibb. *Exame.* p. 178-180, jun. 1999
4. BASTIANELLI, Enrico, ECKHARDT, Jurg, TEIRLYNC, Olivier. Pharma: Can the middle Hold? New York: *The McKinsey Quartely*, p. 117-127, Number 1, 2000
5. BATISTA Jr, Paulo Nogueira. *A economia como ela é.* 2ª ed. São Paulo: Ed. Boitempo, 2001.
6. BERTERO, Carlos O. *Drogas e Dependência no Brasil: estudo empírico da teoria da dependência; o caso da indústria farmacêutica.* Nova . Iorque: Cornell University, 1972. (Tese, Doutorado, Administração).
7. CARLINI, E. A. *Pesquisas Fármaco-Clínicas no Brasil: Ética e Normatização.* São Paulo: Guanabara. 1987.
8. CARLINI, Elisaldo de Araújo Lima. Pesquisas fármaco-clínicas no Brasil: ética e normatização, São Paulo, Editora Ave Maria, 1987.
9. CARVALHO NETO, Eduardo. Pesquisa Clínica – Regulamentação e responsabilidade. A Folha Médica, Rio de Janeiro, 71 (1): 101-102, 1975.
10. CASTELLS, Manuel. A Sociedade em Rede. Rio de Janeiro: Editora Paz e Terra. 2000.
11. CAVES, Richard, PORTER, Michael E. Market Structure, Oligopoly and Stability of Market Shares. *Journal of Industrial Economics.* Jun 1979, 26: 289-313.

12. COLLINS, David; GHEMAWAT, Pankaj, *Análise Setorial: Compreendendo a estrutura e a dinâmica do setor.* In The Portable MBA in Stategy. John Wiley & Sons, New York:1994

13. CONTI, Luiz Miguel Zangari. Planejamento do ensaio clínico terapêutico – considerações gerais. A Folha Médica, Rio de Janeiro, 71 (6): 699 – 700, set. 1975.

14. COSTA, S. B. *O gerenciamento de pesquisas fármaco-clínicas no Brasil.* São Paulo: FGV/Escola de Administração de Empresas,1988. 347p. (Dissertação, Mestrado, Administração Hospitalar e de Sistemas de Saúde).

15. DUARTE, Soraia; DARRIGRANDI, Isabel. Genoma Humano – na fronteira do conhecimento. *América Economia*. São Paulo(212): 35-37, Julho 2001.

16. DUMBLETON, John H. Management of high-tecnology research and development. Amsterdã: Elservier, 1986

17. F.D.A. Guidelines for the clinical evalutions. US Department of Health, education and welfare. Washington, 1978.

18. FERREIRA, S. H. Indústria & Universidade e o desenvolvimento de novos medicamentos. *Revista USP*. São Paulo (25): 100-105, Março/Maio 1995.

19. FRENKEL, Jacob. *Tecnologia e Competição na Indústria Farmacêutica.* Rio de Janeiro: Guanabara, 1978.

20. FURTADO, Celso. *Formação Econômica do Brasil.* São Paulo: Companhia Editora Nacional., 1980.

21. GONÇALVES, Majó. A Saúde vai bem, Obrigado. Melhores e Maiores. P. 180-183. Junho, 2000.

22. GUEDON, Philippe, *Problemas da Indústria Farmacêutica Brasileira.* Boletim Informativo da Academia Brasileira de Medicina Militar, Setembro, 1969

23. IDEG – Instituto de Desenvolvimento Econômico e Gerencial, 1979. *Brasil: A indústria farmacêutica – sua evolução no quadriênio 1974/77 – 2ª Pesquisa Econômica – Março/79*. Rio de Janeiro: Abifarma.

24. JÓIA, Sônia. O Transe da Indústria Farmacêutica. *Rumos,*São Paulo, Dezembro 1999.

25. KIEHL, Luis F. Lançamento de um novo produto na indústria farmacêutica: um exemplo específico. Revista de Administração de Empresas, Rio de Janeiro, v. 13, n. 3, p. 141-150, jul/set. 1973.

26. KNAPP, A. Brasil entra no circuito da pesquisa clínica. *Gazeta Mercantil,* São Paulo, 2 jun. 2000. P. C-1

27. KOROLKOVAS, A. *Dicionário Terapêutico: obsolescência e morte de medicamentos*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1999, p. 25-26.

28. KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. *Química Farmacêutica.* Rio de Janeiro: Guanabara, 1982.

29. LAS CASA, Alexandre Luzzi. Marketing de Varejo. São Paulo: Editora Atlas, 2000.

30. LIMA, Darcy e. Ensaios Clínicos. Boletim de Farmacologia Clínica e Terapêutica, Rio de Janeiro, I (1): 3 – 4, 1986.

31. LIMA, Heitor Pereira. *História Politico-econômica e Industrial do Brasil*. São Paulo: Companhia Editora Nacional, 1970.

32. MACHLINE, Claude; AMARAL Jr., José Bento. Avanços Logísticos no Varejo Nacional: o caso das redes de farmácias. *RAE*, v. 38, n. 4, p. 63-71, out/dez 1998.

33. MINISTÉRIO DA SAÚDE, *Resolução Nº 196 de 10 de Outubro de 1996.*

34. MINISTÉRIO DA SAÚDE, *Resolução Nº 251 de 7 de Outubro de 1997.*

35. OSBORNE, John Pharmaceutical R & D Spending Expands at Record Pace. *R & D Magazine* Setember, 1999, p.14-16

36. PENA, Sérgio Danilo. O diabo não faz remédio. *Exame Negócios*, Abril, 2001, p. 64-66

37. PERILLO, Eduardo Bueno, AMORIM, Maria Cristina. Novo Round da disputa governo e setor farmacêutico. *Gazeta Mercantil,* São Paulo, 17 jan. 2001. P. A-3

38. PORTER, Michael E. *A Vantagem Competitiva das Nações*. Rio de Janeiro: Editora Campus, 1990.

39. PORTER, Michael E. *Competição – Estratégias Competitivas Essenciais*. Rio de Janeiro: Editora Campus, 1998

40. PORTER, Michael E. *Estratégia Competitiva – Técnicas para análise das indústrias e da concorrência*. Rio de Janeiro: Editora Campus, 1980

41. PORTER, Michael E. *Vantagem Competitiva – Criando e sustentando o desempenho superior*. Rio de Janeiro: Editora Campus, 1989

42. PRADO JÚNIOR, Caio. *História Econômica do Brasil*. Rio de Janeiro: Editora Brasiliense., 1979.

43. QUINN, J. B.; ANDERSON, P.; FINKELSTEIN, S. Making the most of the best. *Harvard Business Review*, v.74, n. 2, p. 71-80, Mar./Apr. 1996.

44. RAPOSO, Patrícia. Verbas para ciência e tecnologia podem dobrar. *Gazeta Mercantil*. São Paulo, , p. A-9,19 mai. 2000

45. SARTORETTO, J. N. *Como nascem e se desenvolvem os novos medicamento*. 2ª edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,1985.

46. SERTIE, J., BASILE, A. Princípios Gerais de Avaliação de Fármacos. In: VALLE, A. *Farmacologia Integrada*. 3ª ed. São Paulo: Guanabara. 1988. Cap. 2, p. 17-23.

47. SMITH, Harry A., JOEL, Stephan. Marketing pharmaceutical services. New York: Coons Editors, 1992.

48. SOARES, Carlos Augusto Senne et all. Conselho de Liquorologia. Revista Brasileira de Patologia Clínica, Rio de Janeiro, 23 (3): 90 – 98, 1987.

49. STONE, Bob, WYMAN, John. Successful telemarketing: opportunity and techiques for incresing sales and profits. Illinois: NTC, 1986. P. 654

50. STUDT, Tim. Pharmaceutical R & D Forecast to Reach Record Levels in 1999. *R & D Magazine.* January, 1999, 62-63

51. TAPON, Francis, THONG, Mona. Research collaborations by multinational research oriented pharmaceutical firms: 1988-1997, *R & D Management.* 3: 1999, p.219 -231

52. TAVARES, André C. Mercado Farmacêutico: um panorama da década de 80. Revista de Administração Pública, Rio de Janeiro, v. 25, n. 2, p. 40-56, abr/jun. 1991.

53. TEIXEIRA, Mônica. Multinacional já atua há três anos em São Paulo. *Folha de São Paulo.* 18 fevereiro, 2001. p. A25.

54. TORRES, Noberto A. *Patentes como instrumento de aumento da dependência tecnológica e econômica: estudo da indústria farmacêutica.* São Paulo: FGV/Escola de Administração de Empresas de São Paulo, 1982. (Dissertação, Mestrado, Administração)

55. VARANDAS, E. T. (Org.). *Pesquisa em Seres Humanos: Normalização para apresentação de protocolos.* Recife: UPE, 1998.

56. VIEIRA, Sonia e HOSSNI, Willian Saad. Experimentação com seres humanos, 1ª edição, São Paulo, Editora Moderna, 1987.

57. VILARDAGA, Vicente. Genéricos fazem cerco aos remédios tradicionais. *Gazeta Mercantil,* São Paulo, 8 jan. 2001. P. C-1

58. VILARDAGA, Vicente, KNAPP, Laura. Patentes Milionárias movem indústria farmacêutica. *Gazeta Mercantil,* São Paulo, 7 mai. 2001. P.C-1

59. VILARDAGA, Vicente, RIBEIRO, Marili. Laboratórios fazem a propaganda das doenças. *Gazeta Mercantil,* São Paulo, 11 jun. 2001. P. C-1

60. WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. *Farmacologia Clínica para Dentistas.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,1999.

61. WORLD HEALTH ORGANIZATION (W.H.O.) *International monitoring of adverse reactions to drugs.* Technical report series, number 140, Genebra: Ago. 1965.

62. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Principals for the clinical evaluation of drugs. Thecnical report series, number 403, Genebra, 1968.

63. ZANINI, A. C.; OGA, S. *Farmacologia Aplicada*. São Paulo: Atheneu Editora. 1994.

Anexo A

Lista dos Laboratórios Associados à ABIFARMA

1. **Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.**
   Rua Michigan , 735
   04566-905 - São Paulo - SP
   FAX: 55 (11) 536-7072 - FONE: 55 (11) 536-7000

2. **Asta Médica Ltda.**
   Rua Santo Antônio , 184 - 19º And.
   01314-900 - São Paulo - SP
   FAX: 55 (11) 3106-4549 - FONE: 55 (11) 233-6806

3. **Astra/Zeneca Brasil Química Farmacêutica Ltda.**
   Rod. Raposo Tavares, Km 26,9
   06700-000 - Cotia - SP
   FAX: 55 (11) 7922-2574 - FONE: 55 (11) 7923-1200

4. **AVENTIS PHARMA S.A.**
   Av. das Nações Unidas, 18001
   04795-900 – São Paulo, SP.
   Fax: 55 (11) 5694-4204 – Fone: 55 (11) 5694-4000

5. **Laboratórios Baldacci S/A**
   Rua Pedro de Toledo, 519/520
   04039-031 - São Paulo - SP
   FAX: 55 (11) 549-4371 - FONE: 55 (11) 549-3222

6. **Bayer S/A**

Rua Domingos Jorge, 1100

04779-900 - São Paulo - SP

FAX: 55 (11) 548-0485 - FONE: 55 (11) 5694-5166

7. **Instituto Biochimico Ltda.**

Rodovia Presidente Dutra – km 310

27580-000 - Itatiaia - RJ

FAX: 55 (24) 355-0088 - FONE: 55 (24) 351-8999

8. **Biosintética**

AV. ENG. LUIZ CARLOS BERRINI - 550 - 10º andar

04571-000 SÃO PAULO - SP

FAX.: 55 (11) 5561-2072 - FONE.: 55 (11) 5561-2416

9. **Boerhringer Ingelheim do Brasil Química Farmacêutica Ltda**

Av. Maria Coelho Aguiar,215-Bl. F-3ºand

05805-000 - São Paulo SP

FAX: 55 (11) 3741-1678 - FONE: 55 (11) 3741-2181

10. **Bristol-Myers Squibb Brasil S/A**

Rua Carlos Gomes, 924

04743-002 - São Paulo - SP

FAX: 55 (11) 882-0151 - FONE: 55 (11) 882-2000

11. **Byk Química e Farmacêutica Ltda.**

Rua do Estilo Barroco, 721

04709-011 - São Paulo -SP

FAX: 55 (11) 5183-4361 - FONE: 55 (11) 5188-4400

12. **Laboratório Catarinense S. A.**

Rua Dr. João Colin,1053

89204-001 - Joinville - SC

FAX: 55 (47) 451-9090 - FONE: 55 (47) 451-9000

13. **Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**

Av. Paoletti, 363

13970-000 – Bairro Nova Itapira – Itapira/SP.

FAX: 55 (19) 3863-9510 - FONE: 55 (19) 3863-9500

14. **Farmalab Inds. Quims. e Farms. Ltda.**

Av. Brig. Faria Lima, 1811 - 12º andar

01452-001 - São Paulo - SP

FAX: 55 (11) 813-0500 - FONE: 55 (11) 867-0012

15. **Laboratório Americano de Farmacoterapia S.A. - FARMASA**

Rua Sena Madureira, 328

04021-000 - Vila Clementino - SP

FAX: 55 (11) 572-0202 - FONE: 55 (11) 5084-0495

16. **Farmoquimica S. A.**

Av. Luiz Carlos Prestes , 410 - sala 208

22775-030 - Rio de Janeiro - RJ

Fax: 55 (21) 430-95279 - Fone: 55 (21) 430-9609

17. **Laboratórios Ferring Ltda.**

Alameda dos Guaramonis - 332

04076-012 São Paulo

Fax: 55 (11) 5051-0948 - Fone: 55 (11) 5051-5233

18. **Glaxo Wellcome S. A.**

Av. Viúva Cláudio, 300

22710-571 - Rio de Janeiro - RJ

FAX: 55 (21) 444-2124 - FONE: 55 (21) 445-1661

25. **Merck Sharp & Dohme Farm. Ltda.**

Rua Alexandre Dumas, 2510

04717-004 - São Paulo - SP

FAX: 55 (11) 5181-7165 - FONE: 55 (11) 5189-7700

26. **Produtos Farmac. Millet Roux Ltda.**

Praia de Botafogo - 440 25º andar

20251-250 - Rio de Janeiro - RJ

Fax: 55 (21) 266-5188 - Fone: 55 (21) 539-0608

27. **Minancora & Cia Ltda.**

Rua do Principe, 449

89201-001 - Joinvile - SC

FAX: 55 (47) 433-2731 - FONE: 55 (47) 433-3185

28. **Nature´s Plus Farmacêutica Ltda. - EMS**

Rua Com. Carlo Mário, 450

09720-470 - São Bernado do Campo - SP

FAX: 55 (11) 4339-1861 - FONE: 55 (11) 4339-5488

29. **Quim. e Farm. Nikkho do Brasil Ltda.**

Rua Jaime Perdigão, 431

21920-240 - Ilha do Governador - RJ

FAX: 55 (21) 393-1343 - FONE: 55 (21) 393-4266

30. **Akzo Nobel Ltda. - Divisão Organon Brasil**

Rua João Alfredo, 353

04747-900 - São Paulo - SP

FAX: 55 (11) 246-0305 - FONE: 55 (11) 522-9011

31. **Pasteur Merieux Soros & Vacinas S. A.**

Rua do Rocio, 351 - 10 andar

04552-905 - São Paulo - SP

FAX: 55 (11) 829-5803 - FONE: 55 (11) 3048-0400

32. **Laboratórios Pfizer Ltda.**

R. Alexandre Dumas, 1860

04717-904 – Chácara Sto. Antônio, SP.

FAX: 55 (11) 5185-8250 - FONE: 55 (011) 5185-8400

33. **Pharmacia & UpJohn Ltda.**

Av. Nações Unidas, 12.995 4º and.

04578-000 - São Paulo -SP

FAX: 55 (11) 5508-3005 - FONE: 55 (11) 5508-3000

34. **Procter & Gamble do Brasil & Cia**

Av. Maria Coelho Aguiar, 215 bloco E 4º andar

05805-000 - São Paulo - SP

FAX: 55 (11) 848-0250 - FONE: 55 (11) 848-0423

35. **Produtos Roche Quim. e Farmc. S/A**

Av. Engenheiro Billings, 1729

05321-900 - São Paulo - SP

FAX: 55 (11) 869-4856 - FONE: 55 (11) 819-4566

36. **Sanofi Syntelabo Ltda.**

Av. Brasil , 22.155

21670-000 - Rio de Janeiro - RJ

FAX: 55 (21) 450-1148 - FONE: 55 (21) 450-8300

37. **Schering do Brasil Quim. e Farm. Ltda.**

Rua Cancioneiro de Évora, 255/339/383

04708-010 - São Paulo - SP

FAX: 55 (11) 5181-9939 - FONE: 55 (11) 5183-4611

38. **Ind. Quim. e Farmac. Schering-Ploug S. A.**

Rua Antônio das Chagas, 1623

04714-002 – Chácara Sto. Antônio - São Paulo - SP

FAX: 55 (11) 5188-5157 - FONE: 55 (11) 5188-5151

39. **Searle – Monsanto do Brasil**

Rua Independência, 715

01524-001 - Cambuci - SP

FAX: 55 (11) 274- 0169 - FONE: 55 (11) 3340-1817

40. **Serono Prods. Farmac. Ltda.**

Al. Arapoema, 480

06460-000 - Barueri - SP

FAX: 55 (11) 421-3471 - FONE: 55 (11) 421-3319

41. **Smithkline Beecham Brasil Ltda.**

Av. Comandante Guaranys , 447

22775-610 Jacarepagua - RJ

FAX: 55 (21) 445-5656 - FONE: 55 (21) 444-0000

42. **Laboratórios Stiefel Ltda.**

Rua Prof. João Cavalheiro Salem, 1081

07243-580 - Guarulhos - SP

FAX: 55 (11) 6480-1597 - FONE: 55 (11) 6404-8000

43. **Warner Lambert Farmacêuticos Ltda.**

Rua dos Ingleses, 569

01329-904 - São Paulo - SP

FAX: 55 (11) 3059-1074 - FONE: 55 (11) 3059-1000

44. **Laboratório Wyeth-Whitehall Ltda.**

Rua Alexandre Dumas, 2200

04717-004 - São Paulo - SP

FAX: 55 (11) 5181-9013 - FONE: 55 (11) 5180-0700

45. **Zambom Laboratórios Farmacêuticos Ltda.**

Rua Descampado, 63 - Vila Vera

04296-090 - São Paulo -SP

FAX: 55 (11) 6946-1073 - FONE: 55 (11) 6946-7011

Anexo B

Modelo de Questionário Enviado às Indústrias Farmacêuticas

Informações Gerais

Razão Social:_____

O Controle do capital da empresa é: **( ) Nacional**
( ) Estrangeiro

Se estrangeiro, qual a origem? _____

Faturamento aproximado da empresa em 1999 : _____

Número de Funcionários : _____

Pesquisa & Desenvolvimento

Indique quais atividades de Pesquisa & Desenvolvimento a empresa desenvolve no Brasil:

Atividades de P & D	
Pesquisa básica	
Formulação de novos produtos	
Pesquisa de novas substâncias (fármacos)	
Testes toxicológicos e farmacológicos	
Testes Clínicos:	
Fase 1	
Fase 2	
Fase 3	
Fase 4	

Outros (especificar):	

Qual a porcentagem do faturamento a empresa dedica para P & D no Brasil?

_____%

Qual o número de funcionários envolvidos na área de P & D da empresa no Brasil?

_____ funcionários

Em quais locais a empresa realiza suas pesquisas clínicas?

- _____
- _____
- _____
- _____

Quais foram os principais resultados, nos últimos 5 anos, das pesquisa da empresa no Brasil?

_____

_____

_____

_____

_____

Nome e Cargo da pessoa responsável pelo preenchimento deste formulário:

Nome:_____

Cargo:_____

Anexo C

LEI Nº 9.787/99. , DE 10 DE FEVEREIRO DE 1999.

Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências.

O PRESIDENTE DA REPÚBLICA

Faço saber que o Congresso Nacional decreta e eu sanciono a seguinte Lei:

Art. 1º A Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, passa a vigorar com as seguintes alterações:

"Art. 3º .....

....."

"XVIII – Denominação Comum Brasileira (DCB) – denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária;

XIX – Denominação Comum Internacional (DCI) – denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo recomendada pela Organização Mundial de Saúde;

XX – Medicamento Similar – aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca;

XXI – Medicamento Genérico – medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI;

XXII – Medicamento de Referência – produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia,

segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro;

XXIII – Produto Farmacêutico Intercambiável – equivalente terapêutico de um medicamento de referência, comprovados, essencialmente, os mesmos efeitos de eficácia e segurança;

XXIV – Bioequivalência – consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental;

XXV – Biodisponibilidade – indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina."

"Art. 57 ....."

"Parágrafo único. Os medicamentos que ostentam nome comercial ou marca ostentarão também, obrigatoriamente com o mesmo destaque e de forma legível, nas peças referidas no *caput* deste artigo, nas embalagens e materiais promocionais, a Denominação Comum Brasileira ou, na sua falta, a Denominação Comum Internacional em letras e caracteres cujo tamanho não será inferior a um meio do tamanho das letras e caracteres do nome comercial ou marca."

Art. 2º O órgão federal responsável pela vigilância sanitária regulamentará, em até noventa dias:

I - os critérios e condições para o registro e o controle de qualidade dos medicamentos genéricos;

II - os critérios para as provas de biodisponibilidade de produtos farmacêuticos em geral;

III - os critérios para a aferição da equivalência terapêutica, mediante as provas de bioequivalência de medicamentos genéricos, para a caracterização de sua intercambialidade;

IV - os critérios para a dispensação de medicamentos genéricos nos serviços farmacêuticos governamentais e privados, respeitada a decisão expressa de não intercambialidade do profissional prescritor.

Art. 3º As aquisições de medicamentos, sob qualquer modalidade de compra, e as prescrições médicas e odontológicas de medicamentos, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, adotarão obrigatoriamente a

Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na sua falta, a Denominação Comum Internacional (DCI).

§ 1º O órgão federal responsável pela vigilância sanitária editará, periodicamente, a relação de medicamentos registrados no País, de acordo com a classificação farmacológica da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – Rename vigente e segundo a Denominação Comum Brasileira ou, na sua falta, a Denominação Comum Internacional, seguindo-se os nomes comerciais e as correspondentes empresas fabricantes.

§ 2º Nas aquisições de medicamentos a que se refere o *caput* deste artigo, o medicamento genérico, quando houver, terá preferência sobre os demais em condições de igualdade de preço.

§ 3º Nos editais, propostas licitatórias e contratos de aquisição de medicamentos, no âmbito do SUS, serão exigidas, no que couber, as especificações técnicas dos produtos, os respectivos métodos de controle de qualidade e a sistemática de certificação de conformidade.

§ 4º A entrega dos medicamentos adquiridos será acompanhada dos respectivos laudos de qualidade.

Art. 4º É o Poder Executivo Federal autorizado a promover medidas especiais relacionadas com o registro, a fabricação, o regime econômico-fiscal, a distribuição e a dispensação de medicamentos genéricos, de que trata esta Lei, com vistas a estimular sua adoção e uso no País.

Parágrafo único. O Ministério da Saúde promoverá mecanismos que assegurem ampla comunicação, informação e educação sobre os medicamentos genéricos.

Art. 5º O Ministério da Saúde promoverá programas de apoio ao desenvolvimento técnico-científico aplicado à melhoria da qualidade dos medicamentos.

Parágrafo único. Será buscada a cooperação de instituições nacionais e internacionais relacionadas com a aferição da qualidade de medicamentos.

Art. 6º Os laboratórios que produzem e comercializam medicamentos com ou sem marca ou nome comercial terão o prazo de seis meses para as alterações e adaptações necessárias ao cumprimento do que dispõe esta Lei.

Art. 7º Esta Lei entra em vigor na data de sua publicação.

Brasília, 10 de fevereiro de 1999; 178º da Independência e 111º da República.

FERNANDO HENRIQUE CARDOSO

Anexo D

Informações Relevantes obtidas através de entrevistas junto às Indústrias Farmacêuticas

Merck, Sharp and Dome Farmacêutica Ltda

Dr. Eduardo Franco Motti

Diretor de Pesquisa Clínica

Segundo Motti, a empresa emprega no país atualmente 800 funcionários, distribuídos entre os escritórios administrativos de São Paulo e Campinas e outros cinco regionais nas cidades de Rio de Janeiro, Recife, Curitiba, São Paulo e Campinas.

No Brasil, Merck Sharp & Dohme é formada pelas seguintes divisões:

Divisão Laboratórios de Pesquisa: Essa divisão tem como principal responsabilidade supervisionar, no Brasil, os estudos e projetos de pesquisa científica recomendados pela matriz (EUA) e que envolvem renomadas instituições médicas e hospitalares do país.

Merck Sharp & Dohme é o laboratório farmacêutico que desenvolve maior número de estudos clínicos com novos medicamentos no Brasil, segundo o diretor clínico. Existem, hoje, 43 centros de pesquisas participando de vários estudos, em diferentes áreas da medicina, envolvendo cerca de 1.800 pacientes.

No Brasil, Merck Sharp & Dohme realiza estudos fase II e III, que são as etapas finais para se conhecer a ação dos medicamentos pesquisados nos pacientes. Esses estudos são necessários para a aprovação da droga pelas autoridades sanitárias.

Todos os estudos realizados por Merck Sharp & Dohme são rigidamente controlados. Os pacientes envolvidos são sempre acompanhados por profissionais experientes e capacitados, nos melhores centros universitários do país.

Os estudos clínicos conduzidos atualmente por Merck Sharp & Dohme no Brasil envolvem 13 diferentes drogas, utilizadas no tratamento

da osteoporose, insuficiência cardíaca, diabetes, Aids e outras doenças. Além disso, estão sendo pesquisadas no Brasil formas de facilitar o uso do coquetel contra a Aids, usando todos os medicamentos apenas duas vezes ao dia.

Internacionalmente, Merck & Co., Inc. está conduzindo importantes estudos clínicos na área de vacinas, pesquisando novos produtos e combinações, que podem facilitar os atuais esquemas de vacinação. Nessa área, está sendo realizado no Brasil um estudo que pretende constatar a presença de anticorpos de varicela (catapora) nos adultos, para verificar a necessidade de vaciná-los no futuro.

As pesquisas a respeito da AIDS estão sendo realizadas em São Paulo, Rio de Janeiro, Porto Alegre, Curitiba e Salvador; com relação a osteoporose, em São Paulo, Curitiba e Ribeirão Preto; hipertensão em São Paulo, Goiânia, Porto Alegre e São José do Rio Preto; Doenças Coronarianas e Artrite em São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, Salvador e Porto Alegre; Infecções em São José do Rio Preto e Asma em Porto Alegre, Curitiba e Campinas.

Com relação aos estudos com soropositivos, este foi o maior já realizado fora da Europa e EUA, para o registro do medicamento Crixivan. O mesmo ocorreu com relação a portadores de Artrite Reumatóide, para demonstração da segurança do medicamento Vioxx.

- Divisão de Manufatura:

Essa unidade supre com produtos e serviços as outras divisões da empresa. Ela não tem fábrica própria no Brasil: a Prodome, formada através de uma joint venture entre Merck Sharp & Dohme e o Grupo Achè, fabrica e vende produtos de Merck & Co., Inc sob licença e produz medicamentos para a própria Merck Sharp & Dohme.

- Divisão de Saúde Humana

Responsável pelos produtos farmacêuticos da empresa, realiza pesquisas de mercado, desenvolve estratégias de vendas e marketing, promove o lançamento de novos produtos e responde pela

comercialização e representação dos medicamentos da empresa junto aos distribuidores, médicos e hospitais.

Sanofi – Synthelabo Ltda
Dr. Jaderson S. Lima

Diretor Médico

Esta empresa francesa concentra suas pesquisas em quatro áreas:

a) Avaliação da eficácia e segurança de antiagragantes plaquetários em doenças isquêmicas, nos principais centros médicos e universitários na especialidade de cardiologia.
b) Estudos da atividade e segurança de quimioterápicos em diferentes formas de câncer, realizadas nos principais centros médicos públicos e privados que tratam da especialidade.
c) Estudo de biodisponibilidade, bioequivalência e equivalência farmacêutica em obediência à legislação vigente, realizados em laboratório (universidade pública) credenciado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
d) Avaliação terapêutica (estudo Fase IV) nas áreas de neuropsiquiatria,, cardiologia, medicina interna, trombose e urologia.

Para realizar esses estudos, o laboratório acabou investindo muito em instituições públicas e privadas de pesquisa clínica para modernizar tecnologicamente esses locais, além de fornecer treinamento para os recursos humanos.

Todas essa pesquisas contribuiram para a obtenção de estudos multicêntricos internacionais de Fase IV, com vista ao registro de produtos, não só no Brasil, mas também na Europa e Estados Unidos.

O laboratório também conseguiu com seus trabalhos, várias publicações em periódicos científicos internacionais, além da participação de diversos congressos nacionais e internacionais.

Organon do Brasil Indústria e Comércio Ltda
Dra. Verónica Hughes

Gerente de Pesquisa Clínica Internacional

A Organon está presente no Brasil desde 1940, sendo uma das empresas farmacêuticas pioneiras no país. Em 1969, com o intuito de unir esforços em diversos setores industriais e de pesquisa, a Organon juntou-se a outras companhias; Aku, Koninklijke & Zout, esse grupo denominou-se Akzo .

Em 1994, surgiu a Akzo Nobel, formada através da aquisição pela Akzo das ações de uma empresa sueca chamada Nobel Industries, e agora coordena as atividades de 160 empresas industriais distribuídas em todo o mundo, chegando a contar com mais de 105.000 funcionários.

Segundo Verónika, os processos industriais adotados na Organon da Holanda são seguidos por suas filiais no mundo todo. Isso gera produtos padronizados que podem ser utilizados em vários países. A perfeita prova disso é que muitos produtos fabricados no Brasil são exportados para outros mercados.

A sede da empresa é em São Paulo e possui mais 5 unidades regionais de vendas, localizadas em São Paulo (Capital e Ribeirão Preto), Rio de Janeiro, Recife e Curitiba.

No Brasil, as principais área de atuação da empresa são medicamento para o Sistema Nervoso Central, Ginecologia, Cariovasculares, Terapia de Reposição Hormonal e AIDS, com pesquisas nas cidades de São Paulo, Rio de Janeiro, Poá, Recife, Salvador, Goiânia, Pelotas e Ribeirão Preto.

As instituições de pesquisas ligadas a empresa são: HC-POA, Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Hospital do Servidor Público, Pro-Cardíaco, UFRJ-IPUB, Hospital Albert Einstein, UF Pelotas, UFGO, Clínica Santo Agostinho, Hospital Português e EPM-UNIFESP.

Nos últimos anos, a parte de pesquisa & desenvolvimento na empresa aqui no Brasil ganhou muita importância, aumentando o número de pessoas envolvidas e de estudos clínicos realizados, sendo que a filial brasileira é a responsável por esta parte em toda a América Latina.

Cristália Produtos Químicos Ltda
Dr. Joaquim Anselmo dos Reis

Superintendente Industrial

Dr. Ken Ichi Namba

Gerente de Desenvolvimento de Produtos

Desde a sua fundação, a Cristália sempre teve como principal produtos os anestésicos. Assim, segundo os seus diretores, a competência essencial desta empresa é estar produzindo produtos ligados ao sistema nervoso.

Atualmente concentra seus investimentos em Pesquisa & Desenvolvimento nos Hospitais-Escolas das principais universidades brasileira como USP, UFPR, UFRS, UFRJ e UnB; e nos CET's (Centro de Ensino e Treinamento) ligados à Sociedade Brasileira de Anestesiologia, tendo como foco principalmente estudos clínicos em anestesiologia.

Estes estudos acabaram levando à separação de compostos quirais, com o lançamento de dois novos produtos para a área de anestesiologia (Ketamin S+ e Novabupi), tendo como principais benefícios a menor ocorrência de efeitos colaterais. Também foram sintetizadas novas substâncias e novas formulação para o coquetel anti-AIDS.

Recentemente conseguiu sintetizar uma substância para a hipertermia maligna (processo agudo e fatal que acomete alguns

pacientes durante a anestesia geral), e está desenvolvendo um medicamento com essa substância.

Aventis Pharma Ltda

Dr. Mario José Oliveira

Coordenador de Pesquisa & Desenvolvimento

A empresa realiza pesquisas clínicas Fases II e IV em Hospitais Credenciados pelo CONEP, e aprovadas pelos Comitês de Ética em Pesquisas dessas instituições. O seu foco em pesquisa está em quatro áreas: Antiinfecciosos, onde as pesquisas são realizadas em São Paulo e Rio Grande do Sul; Antiatríticos, com pesquisas em São Paulo, Paraná e Minas Gerais; Metabolismo, em São Paulo, Rio de Janeiro, Goiás, Rio Grande do Sul, Paraná e Minas Gerais. Também realiza estudos com Alergia nos mesmo locais dos estudos do metabolismo, mais Santa Catarina.

Segundo Mario Oliveira, 80% dos estudos realizados pela empresa já foram publicados, sendo que 50% em revistas internacionais.