

Desenvolvimento de Medicamentos no Brasil: Desafios

The Drug Development in Brazil: Challenges

João B. Calixto & Jarbas M. Siqueira Jr.

Departamento de Farmacologia da UFSC; Florianópolis, SC, Brasil

Este artigo enfatiza o processo de desenvolvimento mundial de medicamentos, dando atenção especial ao cenário das indústrias farmacêuticas brasileiras, no que diz respeito a descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos. Processo este que é longo, custoso e de alto risco, e por estas razões, está basicamente restrito aos países desenvolvidos como os Estados Unidos, Japão e alguns países Europeus. Apesar disso, o Brasil possui um grande mercado de medicamentos, porém esse mercado é quase que completamente dependente da matéria-prima produzida pelas companhias multinacionais de alguns países desenvolvidos (USA) e em desenvolvimento (Índia). No presente artigo, procuramos discutir os recentes avanços e as iniciativas governamentais lançadas nos últimos 10 anos visando estimular a pesquisa e o desenvolvimento do setor farmacêutico brasileiro. Concluímos que o Brasil tem criado, principalmente na última década, a infra-estrutura e as condições básicas que certamente permitirão o estabelecimento de um importante pólo farmacêutico nos próximos anos.

Palavras-chave: indústria farmacêutica, medicamentos, desenvolvimento de novas drogas.

This article focuses on the worldwide drug development process, giving special attention to the scenario of the Brazilian Pharmaceutical Companies, in terms of drug discovery and development. The course of discovering and developing new drugs is long, costly and of high risk, and for that reasons, it is basically restrict to some developed countries such as United States, Japan and a few European countries. Brazil has a great drug market, but this market is almost fully dependent on medicines produced by multinational companies from developed countries. Here, we discussed the recent governmental initiatives to stimulate the research and development of the pharmaceutical sector in Brazil. We believe that Brazil has been implementing, especially in the last decade, the basic support that will certainly permit the establishment of a strong pharmaceutical park in a near future.

Key words: Pharmaceutical industry, drugs, development of new drugs.

Breve Histórico sobre a Origem dos Medicamentos

Desde os primórdios da civilização, a procura pelo tratamento das principais doenças que acometem a humanidade tem sido uma preocupação constante da população. Essa informação é facilmente comprovada pelos inúmeros registros encontrados nas primeiras civilizações que habitaram a terra. Basicamente, os recursos terapêuticos utilizados pelos nossos ancestrais concentravam-se nos recursos da natureza, notadamente nas plantas, animais e minerais.

Com certeza, a principal contribuição para o desenvolvimento da terapêutica moderna foi a utilização das plantas medicinais, inicialmente pelos Egípcios e que depois foi alastrando para outras regiões do mundo. Há registros do uso de muitas plantas medicinais, como a papoula (*Papaver somniferum*), maconha (*Cannabis sativa*), babosa (*Aloe vera*), dentre outras, há milhares de anos antes de Cristo. Contudo, foi somente no século XIX

que se iniciou a procura pelos princípios ativos presentes nas plantas medicinais, criando assim, os primeiros medicamentos com as características que nós os conhecemos atualmente. Friedrich Serturmer em 1806 foi o pioneiro e o primeiro a isolar o alcalóide morfina da papoula, fato que marcou uma busca constante por outros medicamentos a partir de plantas. Em 1824 Pierre-Jean Robiquet isolou a codeína (antitussígeno) também da papoula e em 1848, George Fraz Merck isolou a papaverina desta mesma planta. Outros exemplos importantes de medicamentos isolados de plantas foram a atropina (antagonista muscarínico) isolada da *Atropa beladonna* por Mein em 1831; a cafeína obtida por Runge em 1820 da *Coffea arábica*; digoxina (digitálico) isolada por Claude-Adophe Nativelle a partir da *Digitalis lanata* e o curare (relaxante muscular) isolado por Winstersteiner e Dutcher em 1943 do *Chondrodendron tomentosum*. Entretanto, o marco histórico no processo de desenvolvimento da indústria farmacêutica mundial foi a descoberta da salicina (analgésico e antitérmico) por Rafeale Piria em 1829 a partir da planta *Salix alba*. A partir da salicina foi realizada a primeira modificação estrutural, originando o ácido salicílico em 1839, utilizado no tratamento da artrite reumatóide. A partir do ácido salicílico, Felix Hoffman sintetizou a aspirina (ácido acetil salicílico) em 1897. Nasce então a famosa e poderosa indústria farmacêutica da Alemanha e também a primeira patente que se tem conhecimento na área de medicamento.

Recebido em 20/12/2007

Aceito em 25/01/2008

Endereço para correspondência: Dr. João Batista Calixto. Departamento de Farmacologia – CCB/UFSC – Bloco D – Campus Universitário Trindade. 88.040-900. Florianópolis, SC, Brasil. Tel.; (48) 3721-9491 R. 229 – FAX: (48)32329139. Endereço eletrônico: calixto@farmaco.ufsc.br; calixto3@terra.com.br.

Gazeta Médica da Bahia

2008;78 (Suplemento 1):98-106.

© 2008 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

Outro grande marco no surgimento da indústria farmacêutica moderna foi a descoberta feita pelo iminente médico e pesquisador alemão Paul Erlich (1854 - 1915), prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1908, que estabeleceu o conceito acerca do mecanismo de ação dos medicamentos, que foi fundamental para a criação dos medicamentos sintéticos. Paul Erlich cunhou o seguinte conceito: “*Corpora Non Agunt Nisi Fixate*” – Uma substância química não funcionará a menos que ela seja capaz de se ligar em um sítio específico. A partir das descobertas de Paul Erlich, surgiu nos anos subseqüentes, o conceito relativo aos receptores farmacológicos, que propiciou o desenvolvimento da grande maioria das drogas modernas disponíveis no mercado. Surgiu então a importante definição do termo “Quimioterapia”. Contudo, a enorme contribuição de Paul Erlich para o desenvolvimento da terapêutica moderna, não ficou restrita a esse conceito fundamental. Em 1906, Paul Erlich trabalhando com corantes e em parceria com a Hoechst, decidiu fazer modificações estruturais nos compostos chamados arsenobenzenos. Após sintetizar 606 compostos, descobriu a arsfernamina (também conhecido por composto 606), denominado posteriormente como Salvarsan, utilizado para o tratamento da sífilis. Além disso, Paul Erlich inovou ainda mais, estabelecendo ele próprio, as primeiras noções do que conhecemos hoje sobre a pesquisa clínica, desenhando os primeiros protocolos clínicos para avaliar a eficácia do Salvarsan em diversas clínicas da Alemanha.

Nas primeiras décadas do século XX, surgem ainda, embora de forma não planejada (*serendipitous observations*), outras descobertas importantes de alguns medicamentos que marcaram a história da humanidade. Entre outros, pode ser mencionado a descoberta da sulfonamida, e mais tarde da penicilina por Alexander Fleming em 1928. A produção em escala industrial da penicilina pela Pfizer foi uma das maiores contribuições da indústria farmacêutica para a terapêutica durante a segunda guerra mundial, evitando assim a morte de milhares de pessoas.

Outro grande marco para o surgimento da indústria farmacêutica moderna foi o entendimento de que o sucesso nesta área dependia de um trabalho conjunto entre vários profissionais, incluindo biólogos, médicos, químicos, etc. No intervalo entre a primeira e a segunda guerra mundial esse conceito foi estabelecido, surgindo a necessidade de realizar estudos pré-clínicos em animais para analisar o mecanismo de ação de um novo composto e principalmente o seu possível efeito tóxico (segurança). Um acidente ocorrido nos Estados Unidos onde 76 pessoas morreram envenenadas após o uso da sulfonamida contendo 72% de dietilglicol como solvente, levou Ceiling e Cannon (1938) a sugerir os princípios básicos para a realização dos ensaios clínicos para novos medicamentos, o que culminou com o estabelecimento do Código de Nuremberg, válido até hoje. Estabeleceu-se a partir daí o conceito sobre a utilização de voluntários para a realização dos estudos clínicos e, por conseqüência, a necessidade de se criar os comitês de ética em pesquisa

clínica. Ficou estabelecido que antes de ser administrada ao ser humano, qualquer nova droga deveria apresentar as seguintes características:

- Composição química, método de preparação e o grau de pureza bem estabelecidos;
- Testes de toxicidade aguda e prolongada por doses repetidas (segurança) em diferentes espécies animais;
- Realização de completa análise patológica em diversos órgãos animais, especialmente nos rins e fígado;
- Conhecimentos acerca da sua absorção, excreção, concentração nos tecidos, etc;
- Possível interação com outras drogas e alimentos.

Surgiam assim, os estudos clínicos conhecidos hoje como de fase I, II e III necessários para a avaliação da segurança e da eficácia de um novo medicamento. Paralelamente, foi criado nos Estados Unidos em 1906, o “*Food and drug act*”, que mais tarde foi transformado na Agência Americana para o Controle de Alimentos e Medicamentos (FDA), que nesta ocasião analisava os medicamentos somente quanto ao seu grau de pureza e o padrão de qualidade. Em 1951 o FDA passou a definir que algumas drogas não atendiam a necessária segurança para uso humano, e estabeleceu que os medicamentos deveriam ser usados somente sob prescrição médica. Entretanto, o grande acidente ocorrido em vários países do mundo com o uso clínico da talidomida utilizada durante os primeiros meses da gestação, que resultou no nascimento de milhares de crianças com ausência de vários membros (focomegalia), levou a FDA em 1962 a estabelecer que antes do uso clínico ou da realização de propaganda de uma nova droga, o fabricante deve provar não somente a sua eficácia, mas principalmente a sua segurança. A partir dessa nova decisão da FDA, a maioria dos países passou a adotar esses mesmos critérios e os medicamentos passaram por um rigoroso processo de análise, antes da sua aprovação e posterior uso clínico.

O Mercado Brasileiro, o Mercado Mundial e a Produção de Medicamentos

A partir da segunda guerra mundial, surge a indústria farmacêutica em vários países da Europa e, sobretudo, nos Estados Unidos. A indústria farmacêutica passa a utilizar os recursos da química sintética para aumentar o arsenal terapêutico. Surgem as grandes corporações farmacêuticas multinacionais, sediadas em poucos países, principalmente nos Estados Unidos, Japão, Alemanha, Suíça, Inglaterra e França. Uma forte e estreita interação entre as principais indústrias farmacêuticas, as universidades de vários países e institutos de pesquisas da Europa e Estados Unidos passou a ser firmada, iniciando a partir daí, o conceito moderno empregado para a descoberta e o desenvolvimento de novos medicamentos baseados em:

- Descoberta de alvos terapêuticos;
- Desenho e seleção da molécula líder para o alvo pretendido;

- Otimização da molécula líder;
- Desenvolvimento do candidato ao desenvolvimento;
- Finalmente, a descoberta do medicamento.

Para realizar com sucesso todas essas etapas, as grandes indústrias farmacêuticas mundiais, além das parcerias realizadas com as universidades, passaram a construir centros próprios de pesquisas onde trabalham milhares de renomados pesquisadores de todas as áreas envolvidas no desenvolvimento de uma nova droga. Para agilizar esse processo, a indústria passou a utilizar os recursos da química combinatória, e a realizar testes totalmente controlados por robôs de alta capacidade, capazes de testar mais de 1 milhão de amostras a cada ano. Esse fato, ao mesmo tempo em que reduziu em parte, o tempo da descoberta de novas drogas, fez com que os custos de desenvolvimento de um novo medicamento aumentassem expressivamente (DIMASI *et al.*, 2003). Além disso, a limitação na descoberta de novos alvos farmacológicos, fez com que o desenvolvimento de novos medicamentos reduzisse substancialmente nos últimos anos. Assim, de cada 30.000 moléculas sintetizadas, 20.000 (66,7%) entram na fase de estudos pré-clínicos, 200 (0,67%) entram na fase I de estudos clínicos; 40 (0,13%) passam para a fase II, 12 (0,04%) entram na fase III e somente 9 (0,027%) são aprovados pelos órgãos regulatórios. É importante mencionar ainda que apenas 1 medicamento aprovado (0,003%) satisfaz o mercado, e em função disso, traz retorno para a indústria que o desenvolveu.

Acima de qualquer outro setor, a indústria farmacêutica mundial é a que mais investe em pesquisa, desenvolvimento e inovação (P,D&I), cerca de 20% do seu faturamento das vendas, contra 6% da indústria eletrônica, 5% das indústrias de telecomunicações e 4% da indústria automobilística (KALIL, 2007). Por causa disso, e principalmente em função do longo tempo de desenvolvimento, dos altos custos e dos riscos envolvidos no desenvolvimento de um novo medicamento (estimado atualmente em mais de 1 bilhão de dólares), essas pesquisas ficam restritas a poucos países desenvolvidos. Os Estados Unidos são os líderes absolutos com cerca de 35% das descobertas mundiais, seguido do Japão 19%, Alemanha 10%, França 9%, Reino Unido 7% e Suíça 5%. Esse quadro vem alterando ligeiramente nos últimos anos, mas a contribuição desses países no desenvolvimento de novos medicamentos continua muito semelhante. Os dados da Figura 1 mostram que apesar dos custos crescentes para desenvolver uma nova droga, a quantidade de novas entidades químicas aprovadas mundialmente vem decrescendo marcadamente a cada ano, estabilizando em torno de 18 novas drogas em 2005 e 2006. Para 2007, esse quadro não demonstra sinais de alterações (FRANTZ, 2005; OWENS, 2007). Tal fato, fez com que os investimentos em P&D por parte das grandes indústrias farmacêuticas mundiais passassem de cerca de 2 bilhões de dólares na década de 1980, para mais de 40 bilhões de dólares atualmente. Isso explica, pelos menos em parte, o grande aumento dos preços observados para os novos medicamentos. Os dados da Tabela 1 mostram que as

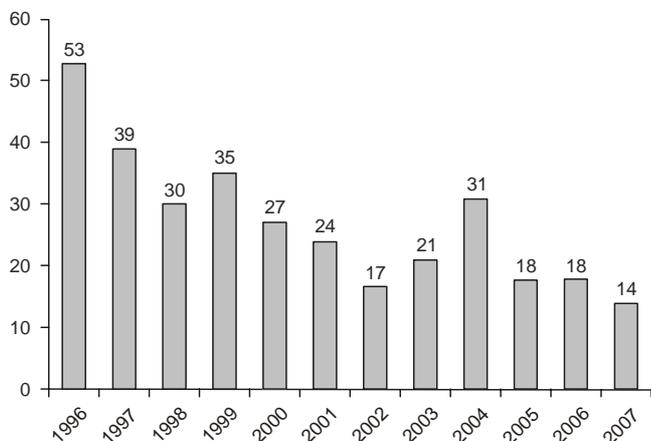
principais indústrias farmacêuticas mundiais detêm uma parcela considerável do mercado mundial, que em 2006 foi cerca de 643 bilhões de dólares, com estimativa de crescimento de 5-6% para 2008. Por causa dos aumentos crescentes dos gastos necessários para se desenvolver novos medicamentos inovadores, associados aos elevados riscos envolvidos no processo, cada uma dessas grandes empresas necessita lançar a cada ano entre 1 a 3 novas entidades químicas, e ainda mais, é necessário que esses produtos atinjam vendas superiores a 1 bilhão de dólares anualmente (blockbuster). Esse fato tem levado a fusão das grandes corporações farmacêuticas mundiais, visando minimizar custos e maximizar seus lucros (FRANTZ, 2006).

As principais razões responsáveis pelas falhas no desenvolvimento de novos medicamentos são: baixa biodisponibilidade 39%; ausência de eficácia (29%), detecção efeitos tóxicos 21%; razões de mercado 6% (VENKATESH, S.; LIPPER, R.A., 2000). Quanto mais avançada for a fase de descontinuidade de um projeto de P&D na área de desenvolvimento de novos medicamentos, maiores serão os prejuízos para a empresa. Em função disso, muitas indústrias farmacêuticas estão fazendo grandes esforços visando encontrar novos usos para os medicamentos já aprovados e/ou tentando rejuvenescer outros. A lista de descoberta para novos usos dos medicamentos disponíveis no mercado é bastante grande e vem aumentando a cada ano (ASHBURN, T.T.; THOR, K.B., 2004). Merece ser também ressaltado o grande número de novas drogas que saíram do mercado durante a fase IV, principalmente por razões de segurança. Somente nos Estados Unidos entre 1999 a 2002, foram retiradas do mercado 17 medicamentos, fato que aumenta ainda mais os custos e os riscos no desenvolvimento de novos medicamentos (PREZIOSI, 2004).

Atualmente, todos os medicamentos conhecidos podem ser enquadrados em cerca de 500 alvos moleculares, sendo que os relacionados com as proteínas G contribuem com cerca de 45%, seguido pelas enzimas (28%), hormônios (11%), receptores nucleares e DNA (4%), canais iônicos 5% e alvos ainda não conhecidos (7%) (GROOM, C.R.; HOPKINS, A.L., 2002).

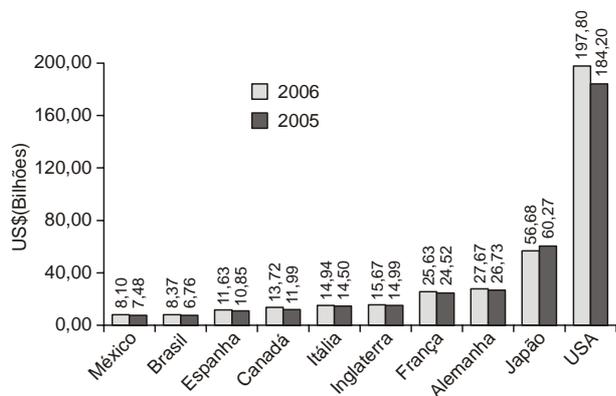
O mercado brasileiro de medicamentos pode ser considerado expressivo, levando-se em conta que uma parcela importante da população brasileira (cerca de 50%), ainda não tem acesso aos mesmos por falta de recursos. Tendo em vista que o Brasil encontra-se em um processo de crescimento, o aumento do PIB e a distribuição da renda podem causar aumentos significativos neste mercado. Os dados da Figura 2 mostram que o Brasil ocupa um posição de destaque (9º colocado) no mercado mundial de medicamentos, sendo comercializados em 2006 mais de 8 bilhões de dólares neste setor (IMS, 2006). É interessante observar que para 2008, o IMS Health prevê o crescimento de 12% a 13% para os sete países chamados "pharmerging" (Brasil, China, México, Coreia, Índia, Rússia e Turquia), podendo alcançar US\$ 85-90 bilhões, o que poderá representar cerca de 25 % do total em vendas de todo o mundo.

Figura 1. Novas moléculas aprovadas pelo FDA no período de 1996-2007.



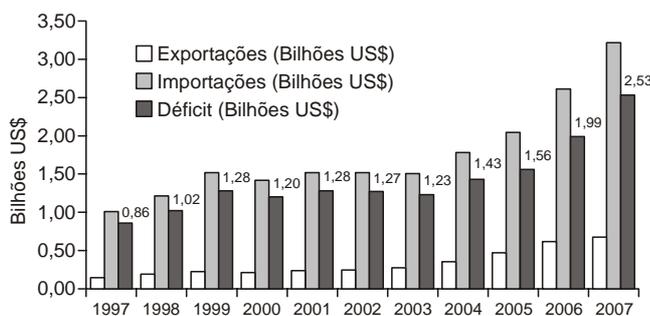
Fonte: FDA.

Figura 2. Os Dez maiores mercados mundiais de medicamentos. Valores em bilhões de dólares. Notar que o Brasil subiu uma posição em relação a 2005.



Fonte: IMS Retail Drug Monitor 2006.

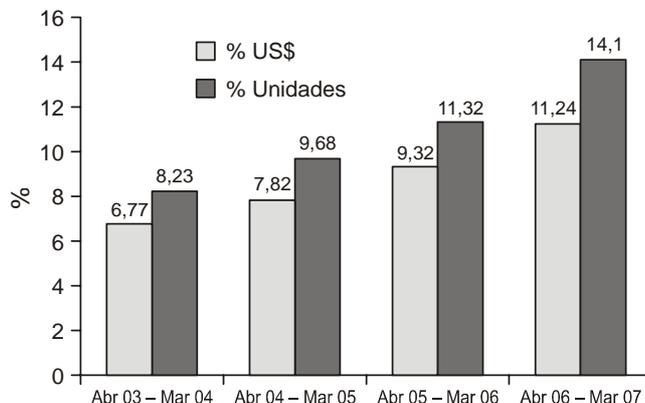
Figura 3. Exportações, importações e déficit relacionado aos produtos farmacêuticos (capítulo 30 da NCM) no período de janeiro a novembro de 2007. Valores em Bilhões de dólares.



Fonte: MDIC/Secex/Sistema Alice Adaptado de FEBRAFARMA/Depto. de Economia

(*) Período: Janeiro a Novembro de 2007

Figura 4. Evolução da participação de medicamentos genéricos no mercado brasileiro. Os dados apresentados são referentes à porcentagem do valor total de vendas em dólares e porcentagem de unidades vendidas.



Fonte: PróGenéricos.

Tabela 1. Participação das dez maiores indústrias farmacêuticas mundiais.

Ranking	Companhia	US\$ (Bilhões) global	% do mercado global
1	Pfizer	45,08	7,01
2	GlaxoSmithKline	37,00	5,75
3	Sanofi-Aventis	35,64	5,54
4	AstraZeneca	25,74	4,00
5	Novartis	23,53	3,66
6	Merck	23,43	3,64
7	Johnson & Johnson	23,27	3,62
8	Roche	19,30	3,00
9	Wyeth	15,68	2,44
10	Eli Lilly & Co.	14,82	2,30

Fonte: Valores baseados nos rendimentos referentes a 2006 (CONTRACTPHARMA, 2008).

Apesar disso, a indústria farmacêutica de capital nacional brasileira ainda é bastante incipiente, sendo considerada uma indústria de transformação. Os dados da Tabela 2 mostram que apenas 7 (sete) empresas nacionais figuram entre as 20 maiores indústrias farmacêuticas instaladas no Brasil (IMS, 2007). Assim, a grande maioria dos insumos farmacêuticos e de alguns medicamentos acabados é importada dos principais países desenvolvidos e/ou de países em desenvolvimento (China, Índia, Israel e Coreia). Esse fato tem causado um crescente aumento no déficit comercial da balança de pagamentos no setor farmacêutico. Os dados sumarizados na Figura 3 revelam que em 2006 esse valor atingiu aproximadamente 2 bilhões de dólares, e em 2007 este valor ultrapassou os 3 bilhões de dólares (FEBRAFARMA, 2008). Para equilibrar esse déficit comercial, grande parte das

Tabela 2. Em destaque: Indústrias farmacêuticas de capital nacional.

Top 20 Indústrias farmacêuticas no Brasil			
Ranking	Companhia	US\$ (milhões)	%
1	EMS Pharma	767,4	6,89
2	Sanofi-Aventis	723,9	6,50
3	Aché	627,1	5,63
4	Medley	610,8	5,48
5	Novartis	485,5	4,36
6	Pfizer	395,3	3,55
7	Eurofarma	379,9	3,41
8	Bayer Schering Ph.	365,0	3,28
9	Boehringer Ing	297,8	2,67
10	Nycomed Pharma	269,8	2,42
11	Janssen Cilag	261,9	2,35
12	Dorsay Monange Ind. Ftca.	247,8	2,22
13	Roche	245,8	2,21
14	Astrazeneca	226,3	2,03
15	Mantecorp IQ Farm.	225,2	2,02
16	Biolab-Sanus Farma	198,5	1,92
17	Merck Sharp Dhome	198,5	1,78
18	Merck	192,6	1,73
19	Bristol Myer Squib	188,1	1,69
20	GlaxoSmithKline	177,5	1,59

Fonte: IMS Health (até Jun/07).

exportações brasileiras (especialmente de produtos não industrializados) é utilizada para cobrir as despesas de importação de produtos farmacêuticos. Tal fato pode ser considerado bastante preocupante, pois os medicamentos constituem um bem essencial para a população, sendo considerado por muitos uma área muito sensível e mesmo de segurança nacional para os países. Qualquer descontinuidade na disponibilidade externa dos mesmos e/ou no processo de importação poderia causar conseqüências imprevisíveis para o Brasil. Para mais detalhes sobre indústria farmacêutica brasileira, especialmente o mercado e cadeia produtiva ver: Palmeira Filho & Pan (2003) e Capanema & Palmeira Filho (2007).

A Aprovação da Lei de Patentes e o Surgimento dos Medicamentos Genéricos no Brasil

Em 1997, em função da pressão exercida pelos países desenvolvidos e detentores das tecnologias para desenvolver novos medicamentos inovadores, o governo brasileiro aderiu ao Acordo de Propriedade Intelectual (Trips) e passou a reconhecer a lei de patentes (Lei 9.279). Entretanto, a aprovação dessa lei não foi associada com a introdução de políticas públicas compensatórias, necessárias para a proteção do setor farmacêutico nacional, naquela época, totalmente dependente de cópia de produtos fabricados nos países desenvolvidos.

Entre outros aspectos, a aprovação da lei de patentes, deixou de contemplar:

- O estabelecimento de uma política industrial para o setor farmacêutico nacional;
- O apoio de políticas de incentivo às áreas de P&D para o setor farmacêutico;
- Não foi levada em consideração a pouca experiência do setor farmacêutico nacional na área de P&D e, sobretudo, a pouca experiência sobre a interação das empresas farmacêuticas brasileiras com as universidades e centros de pesquisa;
- A completa ausência de infra-estrutura e de pessoal qualificado em propriedade intelectual no Brasil;
- Finalmente, não foi priorizada a formação de recursos humanos especializados, especialmente na pós-graduação, em áreas prioritárias da cadeia de medicamentos, como a Propriedade Intelectual, Toxicologia, Farmacologia Clínica, Farmacocinética, Tecnologia Farmacêutica, e tantas outras necessárias ao desenvolvimento da área de medicamentos.

Certamente, todos esses fatos listados acima contribuíram para dificultar o desenvolvimento do setor farmacêutico no Brasil, especialmente para as atividades relacionadas com a P,D&I. Entretanto, um fato relevante surgiu em fevereiro de 1999 em decorrência da aprovação pelo Congresso nacional da lei que regulamentou a comercialização dos medicamentos genéricos (Lei 9.787). Sem dúvida nenhuma, esse fato em si, foi um grande estímulo para o desenvolvimento da indústria farmacêutica nacional, permitindo a partir daí, o surgimento de grandes empresas nacionais dedicadas quase que exclusivamente a comercialização dessa classe de medicamentos. Ainda decorrente da aprovação da lei de genéricos no Brasil, foi à necessidade premente de apoiar à criação de centros dedicados a pesquisa clínica, especialmente aqueles voltados para o desenvolvimento de estudos de bioequivalência, muitos deles apoiados pelo Ministério da Saúde. Não há dúvida que os medicamentos genéricos constituem hoje uma realidade no Brasil, ocupando uma parcela expressiva e sempre crescente do mercado nacional de medicamentos. Os dados da Figura 4 mostram a evolução dos medicamentos genéricos no Brasil nos últimos anos. O aumento do mercado dos medicamentos genéricos contribuiu também para permitir a participação de mais empresas brasileiras de capital nacional nesse setor. Atualmente, 4 empresas brasileiras dominam o mercado dos medicamentos genéricos: EMS-Sigma Pharma (31%), Medley (29%), Aché (10%), Eurofarma (9%), outras empresas (21%) (IMS, 2006). Contudo, houve sem dúvida, uma falha estratégica por parte do governo e das empresas farmacêuticas interessadas em explorar esse setor, por não ter estimulado paralelamente e, com a mesma intensidade, o surgimento da indústria de farmoquímicos no Brasil. Essas indústrias deveriam ser capazes de sintetizar em grande escala esses princípios ativos já desprotegidos do privilégio de patente pelas indústrias responsáveis pelo seu desenvolvimento. Em função disso, o

Brasil passou a depender totalmente da importação dessas matérias primas de vários países, especialmente da Índia, China, Israel e Coréia.

É importante ressaltar que a Índia somente veio a reconhecer a lei de patentes em medicamentos em 2006. A ausência de estímulo ao desenvolvimento de farmacoquímicos no Brasil causou, e ainda vem causando grandes dificuldades para necessária fiscalização das fábricas produtoras dessas matérias primas, condição essa indispensável para o estabelecimento do controle de qualidade dessas matérias primas e, conseqüentemente dos próprios medicamentos acabados. Esse fato ainda vem causando alguns problemas para a credibilidade dos medicamentos genéricos junto a parcela considerável da população brasileira.

Pesquisas e Desenvolvimento de Medicamentos a Partir de Plantas no Brasil

O Brasil possui a maior biodiversidade do mundo, compreendendo mais de 50.000 espécies de plantas superiores (20-22% do total existente no planeta), mais de 500 espécies de mamíferos, cerca de 3.000 espécies de peixes, mais de 1.500 espécies de pássaros, mais de 500 espécies de anfíbios e milhões de espécies de insetos e microorganismos. Em função disso e, sobretudo pela grande tradição do uso das plantas medicinais pela medicina popular no Brasil, o interesse pelos estudos das propriedades medicinais das plantas, vem sendo explorado extensivamente pelos pesquisadores brasileiros e, mais recentemente, pela indústria farmacêutica, interessada em desenvolver novos medicamentos.

O interesse pelos medicamentos derivados de plantas, também conhecidos como fitoterápicos ou fitomedicamentos, tem aumentado expressivamente em todo o mundo, em especial nos países desenvolvidos, notadamente em alguns países da Europa e nos Estados Unidos. Estima-se que o mercado mundial dessa classe de medicamentos já atinja a casa dos 20 bilhões de dólares anualmente (CALIXTO, 2000). Por outro lado, os compostos derivados de plantas são atualmente empregados na terapêutica moderna, além de terem um papel relevante para síntese de algumas moléculas mais complexas. Cerca de 30% dos medicamentos disponíveis a terapêutica, são derivados direta ou indiretamente de produtos naturais, notadamente das plantas. Em algumas doenças como o câncer, os medicamentos derivados de plantas chegam a 60% (NEWMAN et al., 2002; CLARDY, J.; WALSH, C., 2004; BOLDI, 2004; KOEHN, F.E.; CARTER, G.T., 2005).

Em um levantamento realizado no período entre 1984 a 2004, através do site *Web of Science*, Calixto (2005a) revela que poucas áreas de pesquisa cresceram tanto no Brasil, baseado no número de trabalhos publicados em periódicos internacionais, como as pesquisas com plantas. As publicações brasileiras na área de plantas passaram de 24 entre 1984-1986 para 1.431 entre 2002-2004, um crescimento de 60 vezes. O Brasil é o líder absoluto das publicações internacionais na área de plantas na América Latina (41,6%).

Em função desse enorme progresso nas pesquisas realizadas na área de plantas no Brasil, observa-se nos últimos 10 anos um interesse crescente pelas indústrias farmacêuticas nacionais em estabelecer parcerias com universidades e centros de pesquisa com o objetivo de desenvolver fitomedicamentos com comprovação científica quanto a eficácia, segurança e qualidade, baseado em estudos pré-clínicos e clínicos, conforme estabelecido na RDC ANVISA 48/2004. Na Tabela 4 estão listadas algumas indústrias farmacêuticas nacionais e algumas universidades que estão realizando parcerias visando o desenvolvimento de fitomedicamentos no Brasil.

Ao contrário dos enormes investimentos, dos altos riscos e longo tempo de desenvolvimento de uma droga inovadora (nova entidade química), que como já comentado está restrito a algumas indústrias multinacionais sediadas em poucos países desenvolvidos, o desenvolvimento de um fitomedicamento com comprovação científica de segurança, eficácia e qualidade demanda muito menos recursos e conseqüentemente menores riscos (CALIXTO, 2000).

O desenvolvimento do antiinflamatório tópico Acheflan® (Laboratório Aché), produzido a partir da planta *Cordia verbenácea*, totalmente desenvolvido no Brasil, registrado na ANVISA em 2004 e lançado no mercado em 2005, é um bom exemplo a ser seguido (CALIXTO, 2005a; PASSOS et al., 2007; FERNANDES et al., 2007; MEDEIRO et al., 2007). Desde o seu lançamento em 2005, o produto Acheflan® é o mais prescrito pela classe médica brasileira dentro dos antiinflamatórios tópicos (cerca de 44% das prescrições médicas). Esse fato em si, vem estimulando outras indústrias e atualmente existem algumas indústrias farmacêuticas brasileiras com projetos de P,D&I já em estágios de pesquisa clínica avançada, cujos os medicamentos deverão entrar no mercado nos próximos 2 a 3 anos, ou mesmo antes disso.

Principais Problemas que Dificultam a Inovação na Área de Medicamentos no Brasil

Na Tabela 3 estão listados alguns dos principais problemas que dificultam o processo de inovação no Brasil de maneira geral, e em especial para o desenvolvimento da indústria farmacêutica. Foge dos objetivos do presente artigo abordar em profundidade cada um desses tópicos. Com a participação de vários colegas interessados na pesquisa e no desenvolvimento de medicamentos no Brasil, realizamos em outubro de 2004, em São Paulo, o I Workshop sobre Fármacos e Medicamentos. Os principais gargalos relacionados com o desenvolvimento de medicamentos no Brasil foram debatidos em profundidade por vários especialistas convidados, e o detalhamento completo do evento foi publicado nos Cadernos de Estudos Avançados da Fiocruz (CALIXTO, 2005b). Certamente, a falta de políticas de Estado e, não de Governo, de caráter duradouro e a descontinuidade de programas existentes, têm sido o maior problema para o desenvolvimento e a consolidação do setor farmacêutico no Brasil.

Tabela 3. Dificuldades ao desenvolvimento de P&D no setor farmacêutico brasileiro

-
- Altos custos e riscos do desenvolvimento de novas drogas tradicionais
 - Elevados custos financeiros (juros) e pouca oferta de capital de risco
 - Longo tempo de maturação dos projetos de P&D
 - Falta de divisões formais de P&D no setor industrial
 - Redução do número de empresas nacionais por incorporação às multinacionais/transnacionais
 - Pouca experiência na área de inovação tecnológica
 - Ausência de pesquisadores nas empresas
 - Ausência (até recentemente) de um programa nacional com a participação do governo e suas agências
-

Tabela 4. Alguns exemplos de interação universidade-empresa na área de Fitoterápicos no Brasil.

Empresas		Universidades
Aché	Flora Medicinal	São Francisco
Apsen	Formil	UEM
Biolab Sanus	Herbarium	UFC
BYK	Marjan	UFPR
Cristália	Veleda	UFRGS
Catarinense	Lab. Simões	UFSC
Eurofarma		Unicamp
Farmasa		UNIFESP
Amazônia Fitomed.		USP

Por se tratar de uma área prioritária, e mais do que isso, de segurança nacional, foi criado na década de 70 um órgão estatal chamado Central de Medicamentos (CEME) e vinculado ao Ministério da Saúde, que tinha por objetivos, entre outras funções, propiciar o desenvolvimento do setor farmacêutico no Brasil, especialmente visando atingir em longo prazo, a autonomia brasileira para a fabricação local dos principais medicamentos de interesse nacional. Infelizmente, ao contrário que foi possível atingir nas áreas como a do petróleo, com a Petrobras, com a fabricação de aviões pela Embraer e também com a Embrapa, na área agrícola, a CEME perdeu completamente seus objetivos norteados por ocasião da sua criação, principalmente em função do seu envolvimento indevido pelos setores políticos, fatores que culminaram com sua extinção ainda jovem em 1998.

A questão regulatória tem sido outra área de contínuas críticas e questionamentos por parte das indústrias farmacêuticas brasileiras. A criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em janeiro de 1999 (Lei 9.782), foi sem dúvida, um grande avanço. Todavia, ao contrário do que foi originalmente idealizado por ocasião da sua criação, a ANVISA deveria estar vinculada ao Ministério da Saúde e funcionar como uma agência semelhante ao FDA nos Estados

Unidos. A criação de uma agência autônoma subordinada ao Senado Brasileiro, fez com que a ANVISA perdesse grande parte dos seus reais objetivos, principalmente quando se refere ao estabelecimento de uma política de Estado de longo prazo na área de Fármacos e Medicamentos e a necessidade do Brasil consolidar o setor farmacêutico nacional, para atingir a independência quanto a produção dos medicamentos essenciais.

As questões relacionadas ao acesso à biodiversidade, que nos últimos 5 anos pouco, ou quase nada avançaram no Brasil, têm criado enormes dificuldades para as empresas farmacêuticas nacionais interessadas em desenvolver medicamentos inovadores a partir de plantas. Igualmente preocupante é a questão da regulamentação dos organismos geneticamente modificados pela Comissão Técnica de Biossegurança (CTNBIO), que ao longo dos últimos anos tem causado sérias restrições para a utilização no Brasil de produtos derivados de biotecnologia.

A aprovação recente da Lei de Inovação (Lei 10.973/04), que ainda necessita de ser adequadamente regulamentada, traz grandes esperanças para os pesquisadores e empresários nacionais de maneira geral, visando criar condições para facilitar e estimular a interação entre as universidades e empresas, e com isso, propiciar o processo de inovação tecnológica no Brasil. Contudo, no atual momento, ainda é bastante modesta a interação das universidades brasileiras e centros de pesquisas com as empresas farmacêuticas. As resistências são múltiplas e as dificuldades ainda estão presentes, apesar dos imensos esforços por parte do governo federal, como por exemplo, com a criação dos fundos setoriais e posterior lançamento dos inúmeros editais para apoiar o desenvolvimento de pesquisa conjunta entre universidades e empresas, incluindo a área farmacêutica. A criação do PROFARMA pelo BNDES em 2004, e sua recente renovação e ampliação, destinado a apoiar a inovação na área farmacêutica e da Saúde em geral, é um fato que merece destaque. Somase a isso, os diversos apoios financeiros por parte da FINEP, CNPq e do Ministério da Saúde visando propiciar o fortalecimento da pesquisa básica e clínica nas áreas relacionadas ao desenvolvimento de medicamentos no Brasil. Finalmente, é também digno de nota, o apoio na forma de subvenção econômica, por parte da FINEP, para estimular as empresas nacionais, bem como a aprovação da Lei do Bem (Lei 11.196/05), que possibilita maiores investimentos das indústrias em P,D&I. Apesar dos enormes esforços realizados pela CAPES e pelo CNPq visando a formação de pessoal qualificado para garantir o fortalecimento e maior competitividade do setor farmacêutico no Brasil, ainda há necessidade de priorizar a formação de pessoal qualificado em várias áreas prioritárias relacionadas ao desenvolvimento de medicamentos, tais como: Toxicologia, Farmacocinética, Química Orgânica, Tecnologia Farmacêutica, Farmacologia Clínica, entre muitas outras. Essas distorções começam a ser reduzidas pelo recente lançamento em março de 2004 de políticas públicas nas áreas relacionadas com a Política

Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE), através das principais agências de fomento à pesquisa. Outro grande desafio a ser vencido seria aumentar o número de pesquisadores nas empresas farmacêuticas, tendo em vista que atualmente ele é muito reduzido. A interlocução entre os pesquisadores e as empresas farmacêuticas de capital nacional, é ainda muito difícil, em grande parte por falta de interlocutores treinados nos melhores programas de Pós-graduação no Brasil ou no exterior. Outra questão crucial seria estimular os investimentos de P,D&I dentro das próprias indústrias farmacêuticas, como já vem sendo de fato tentado nos últimos anos. Esse fato contrasta frontalmente com os grandes investimentos realizados pelas empresas farmacêuticas que atuam nos países desenvolvidos. Os desafios a serem vencidos são ainda imensos, mas o futuro para o setor de P,D&I na área farmacêutica no Brasil, é sem dúvidas muito promissor.

Conclusões e Perspectivas

Como discutido neste artigo, houve no Brasil, especialmente na última década, avanços importantes na área de pesquisa e de desenvolvimento de medicamentos. Dentre outros aspectos, podemos mencionar a consolidação da Pós-graduação brasileira, como uma das melhores do mundo, a aprovação da lei de patentes, a criação da ANVISA, o surgimento dos medicamentos genéricos no final da última década, a criação das FAPs e dos fundos setoriais, o surgimento de várias unidades de pesquisa clínica capacitadas para desenvolver estudos clínicos de medicamentos dentro do padrão FDA, o surgimento do PROFARMA através do BNDES, a aprovação da Lei de Inovação, a criação da Política Industrial Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE), o aumento ainda que modesto da interação universidade-empresa, estabelecimento de política governamental visando incentivar a contratação de doutores nas empresas, a queda dos juros e da inflação, a criação da lei de subvenção econômica para apoiar as empresas na área de inovação, etc. O reflexo direto dessas políticas já começa a ser notado na área de P&D no setor farmacêutico brasileiro. Assim, vários laboratórios de capital nacional começam a investir em P&D, principalmente com apoio dos fundos setoriais e do BNDES. O recente desenvolvimento do medicamento antiinflamatório Acheflan® pelo Laboratório Ache, do Helleva® (análogo do Sildenafil) pela Cristália são exemplos relevantes e que devem ser seguidos pelas demais indústrias farmacêuticas nacionais. Apesar desses avanços, sem dúvidas, da maior relevância alcançados na última década, ainda temos que enfrentar enormes desafios para o estabelecimento de uma política industrial competitiva e sólida em nível mundial na área de Fármacos no Brasil. Entre outros pontos, pode ser mencionado a pouca visibilidade das leis regulatórias na área farmacêutica no Brasil, o que tem limitado os investimentos de P&D no setor farmacêutico nacional. Somam-se a isso, as graves deficiências ainda existentes nos laboratórios de

pesquisa nas universidades e centros de pesquisas nacionais na área de farmacologia pré-clínica, notadamente na área de toxicologia animal e de farmacocinética. A ausência de biotérios de padrão internacional é outro gargalo que necessita ser urgentemente solucionado, pois a qualidade dos animais para pesquisa é uma condição essencial para a acreditação dos laboratórios brasileiros junto aos órgãos regulatórios internacionais. As atuais dificuldades impostas à aquisição no exterior de reagentes e de equipamentos para pesquisa têm propiciado prejuízos irreparáveis para o setor de P&D de maneira geral, e em particular no setor farmacêutico. Esse último aspecto torna nossos laboratórios de pesquisas pouco competitivos quando comparados aos existentes nos países desenvolvidos. A Lei de Inovação aprovada recentemente necessita ser urgentemente regulamentada para facilitar a necessária interação entre as universidades e as empresas.

Outro aspecto da maior importância é a necessidade do governo utilizar o poder de compra do Estado para estimular as inovações no setor farmacêutico brasileiro, dando preferência para compra de produtos desenvolvidos por empresas brasileiras. Essa política tem sido utilizada com muito sucesso em vários países desenvolvidos. Além disso, seria desejável que os laboratórios estatais na área farmacêutica existentes no Brasil fossem modernizados, especialmente no que concerne a sua gestão e na contratação de pessoal científico qualificado para estabelecer parcerias efetivas com o setor privado.

Finalmente, é possível concluir com base no exposto neste artigo, que o Brasil está bastante maduro para estabelecer uma política de P&D de médio e longo prazo para o setor farmacêutico. Temos ainda, como enfatizado, importantes desafios a serem vencidos, mas as condições necessárias para superá-los foram ou estão sendo criadas.

Referências

1. ASHBURN, T.T.; THOR, K.B. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov*, 3:673-683, 2004.
2. BOLDI, A.M. Libraries from natural product-like scaffolds. *Curr Opin Chem Biol*, 8: 281-286, 2004.
3. CALIXTO, J.B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). *Braz J Med Biol Res*, 33: 179-189, 2000.
4. _____. I Workshop sobre fármacos & medicamentos. *Cadernos de Estudos Avançados (Fiocruz)*, 2: 59-75, 2005b.
5. _____. Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America: a personal view. *J Ethnopharmacol*, 100: 131-134, 2005a.
6. CAPANEMA, L.X.L.; PALMEIRA FILHO, P.L. Indústria Farmacêutica Brasileira: Reflexões sobre sua Estrutura e Potencial de Investimentos. In: Torres Filho ET & Puga FP (ed), *Perspectivas do investimento 2007/2010*. Rio de Janeiro: BNDES, p. 163-206, 2007.
7. CEILING, E.M.K.; CANNON, P.R. Pathologic effects of elixir sulphanylamide(diethylene glycol) poisoning. *JAMA*, 111: 919, 1938.
8. CLARDY, J.; Walsh, C. Lessons from natural molecules. *Nature*, 432:829-37, 2004.
9. CONTRACTPHARMA. Top 20 Pharmaceutical Companies Report, 2007. Endereço eletrônico:<http://www.contractpharma.com/articles/2007/07/2007-top-20-pharmaceutical-companies-report> (acessado em 06/01/2008).

10. DIMASI, J.A.; HANSEN, R.W.; GRABOWSKI, H.G. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ*, 22:151-185, 2003.
11. FEBRAFARMA: comércio exterior. Acessado em 05/01/2008. Endereço eletrônico: http://www.febrfarm.com.br/divisoes.php?area=ec&secao=co&modulo=arqs_economia.
12. FERNANDES, E.S. *et al.* Anti-inflammatory effects of compounds alpha-humulene and (-)-trans-caryophyllene isolated from the essential oil of *Cordia verbenacea*. *Eur J Pharmacol*, 569: 228-236, 2007.
13. FRANTZ, S. 2004 approvals: the demise of the blockbuster? *Nature Rev Drug Disc*, 4:93-98, 2005.
14. _____. Pipeline problems are increasing the urge to merge. *Nature Rev Drug Disc*, 5:977-979, 2006.
15. GROOM, C.R.; HOPKINS, A.L. The druggable genome. *Nature Rev Drug Disc*, 1:727-730, 2002.
16. IMS Retail drug Monitor, dezembro 2006.
17. _____. junho 2007
18. KALIL, J. Da pesquisa fundamental à pesquisa clínica: como dominar as rotas tecnológicas, criando medicamentos e gerando patentes. In: Rafael Guerra, Buscando uma política de medicamentos para o Brasil. São Paulo: Febrfarm, p. 22, 2007.
19. KOEHN, F.E.; CARTER, G.T. The evolving role of natural products in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*, 4: 206-220, 2005.
20. MEDEIROS, R. *et al.* Effect of two active compounds obtained from the essential oil of *Cordia verbenacea* on the acute inflammatory responses elicited by LPS in the rat paw. *Br J Pharmacol*, 151: 618-627, 2007.
21. NEWMAN, D.J. *et al.* Natural products and derivatives as leads to cell cycle pathway targets in cancer chemotherapy. *Curr Cancer Drug Targets*, 2: 279-308, 2002.
22. OVERINGTON, J.P.; AL-LAZIKAN, B.; HOPKINS, A.L. How many drug targets are there? *Nature Drug Disc*, 5:993-996, 2006.
23. OWENS, J. 2006 drug approvals: finding the niche. *Nature Rev Drug Disc*, 6:99-101, 2007.
24. PALMEIRA FILHO, P.L.; PAN, S.K. Cadeia farmacêutica no Brasil: avaliação preliminar e perspectivas. BNDES Setorial, 18: 3-22, 2003.
25. PASSOS, G.F. *et al.* Anti-inflammatory and anti-allergic properties of the essential oil and active compounds from *Cordia verbenacea*. *J Ethnopharmacol*, 110(2): 323-333, 2007.
26. PREZIOSI, P. Science, pharmacoeconomics and ethics in drug R&D: a sustainable future scenario? *Nature Rev Drug Disc*, 3: 521-526, 2004.
27. VENKATESH, S.; LIPPER, R.A. Role of the development scientist in compound lead selection and optimization. *J Pharm Sci*, 89(2): 145-154, 2000.