

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM POLÍTICAS PÚBLICAS, ESTRATÉGIAS E
DESENVOLVIMENTO
INSTITUTO DE ECONOMIA

HELENA ESPELLET KLEIN

**REGULAÇÃO DA INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA NO SUS
E AGENDA DE PESQUISA EM SAÚDE:
O CASO DOS MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS**

RIO DE JANEIRO

2011

Helena Espellet Klein

**REGULAÇÃO DA INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA NO SUS
E AGENDA DE PESQUISA EM SAÚDE:
O CASO DOS MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Política Públicas, Estratégias e Desenvolvimento do Instituto de Economia da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de MESTRE em Ciências, em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento.

Orientadora: Prof^a. Dra. Lia Hasenclever

RIO DE JANEIRO

2011

Helena Espellet Klein

**REGULAÇÃO DA INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA NO SUS
E AGENDA DE PESQUISA EM SAÚDE:
O CASO DOS MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Política Públicas, Estratégias e Desenvolvimento do Instituto de Economia da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de MESTRE em Ciências, em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento.

Banca Examinadora:

Prof^a. Dr^a. Lia Hasenclever, DSc. (IE/UFRJ)
Orientadora

Prof. Dr. Carlos José Saldanha Machado, PhD. (FIOCRUZ)

Prof^a. Dr^a. Cristina de Albuquerque Possas, PhD. (FIOCRUZ)

As opiniões expressas neste trabalho são de exclusiva responsabilidade da autora.

A minha querida irmã Denise,
pela amizade e generosidade infinitas.

AGRADECIMENTOS

Depois de tanto esforço e trabalho, escrever os agradecimentos pode parecer uma das tarefas mais fáceis entre as envolvidas na redação da dissertação de Mestrado. No meu caso, não foi. Não por falta de vontade ou pela dificuldade de encontrar as palavras, mas simplesmente porque são tantos os agradecimentos e tantas as pessoas que me apoiaram ou ajudaram (muitas vezes, sem ter a menor ideia da importância desse apoio), que me deparei com a árdua tarefa de tentar agradecer a todas elas através de um texto simples e que não fosse maior do que alguns dos Capítulos dessa dissertação. Então, foi o que tentei fazer aqui. Infelizmente, tenho certeza de que não fui capaz de incluir todos que merecem os meus agradecimentos nem de traduzir toda a minha gratidão em poucas linhas. Por isso, já adianto as desculpas e prometo fazê-lo pessoalmente assim que conseguir.

Em primeiro lugar, agradeço a minha irmã Denise e aos meus pais, Lisabel e Carlos Henrique. À Denise, dedico também esse trabalho. Impossível dizer em palavras o tamanho da minha gratidão por tudo que fizeram por mim. Resta a vontade de poder retribuir em dobro.

Aos meus amigos, os de longa data e os que fiz durante esse caminho. Todos tiveram um papel fundamental, cada um do seu jeito. Às minhas queridas amigas Ariane Alencar e Monique Fonseca Lima, que me apóiam e compreendem as minhas ausências desde os tempos da Faculdade de Direito. À Camila Pires Alves, amiga de infância, pela paciência e pela ajuda com a Economia. À Jacqueline Thompson, pela amizade que não conhece as barreiras da distância e da falta de tempo. Aos amigos que fiz durante esses anos, especialmente, ao Fernando Porto, que me ajudou e a quem espero ter ajudado com as tarefas do mestrado, e à Julia Paranhos, uma amizade recente no tempo, mas de infância na intensidade. À Leticia Teixeira, pela ajuda e pela paciência para ouvir todas as minhas histórias. Aos meus amigos Ana Müller e Sérgio Salomão, que sempre torceram por mim e pelo sucesso das minhas mudanças.

À minha orientadora, Lia Hasenclever, pela orientação, por tudo que me ensinou numa área completamente nova para mim, pela amizade e pela oportunidade de fazer parte do Grupo de Economia de Inovação do Instituto de Economia.

Ao meu eterno colaborador, Carlos J. Saldanha Machado, que me incentivou a fazer o mestrado e foi o primeiro a me indicar os caminhos da pesquisa.

À Dra. Cristina Possas, pelos comentários na banca de defesa do projeto e por sua disponibilidade todas as vezes que precisei contar com a sua ajuda.

A todos os entrevistados, pela ajuda com as informações necessárias para a elaboração dessa dissertação e pela gentileza com a qual me receberam.

À coordenação, na pessoa da Professora Ana Célia Castro, ao corpo docente e aos funcionários do Programa de Pós-Graduação Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento – PPED/IE/UFRJ.

À Capes e ao Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento (INCT/PPED), pela bolsa de mestrado.

E, finalmente, ao Eduardo, preciso agradecer por tudo e, principalmente, por ter me encontrado no meio do caminho!

“(...) vi o Aleph, de todos os pontos, vi no Aleph a terra, e na terra outra vez o Aleph, e no Aleph a terra, vi meu rosto e minhas vísceras, vi teu rosto e senti vertigem e chorei, porque meus olhos haviam visto esse objeto secreto e conjectural, cujo nome usurpam os homens, mas que nenhum homem olhou: o inconcebível universo.”

Jorge Luis Borges

RESUMO

KLEIN, Helena Espellet. Regulação da incorporação de tecnologia no Sus e agenda de pesquisa em saúde: o caso dos medicamentos antirretrovirais. Rio de Janeiro: PPED/IE/UFRJ, 2011. (Dissertação de Mestrado)

O objetivo nessa dissertação é compreender como e se a regulação da incorporação de novos ARVs, na Política de acesso universal do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, influencia a formação da agenda de pesquisa em HIV/Aids brasileira no sentido de diminuir a dependência tecnológica do país, isto é, estimulando a observação dos efeitos do uso desses medicamentos no sistema de saúde. O método escolhido foi o estudo de caso. Foram utilizados três instrumentos de pesquisa: a pesquisa bibliográfica, a análise de documentos e a pesquisa de campo com realização de entrevistas. Os resultados mostraram que a agenda de pesquisa dos laboratórios nacionais não tem se orientado para a realização de P&D simultâneos à incorporação de ARVs de tecnologia estrangeira, no sistema de saúde. Mantém-se, portanto, a dependência tecnológica. Foi identificada uma fragilidade no arranjo institucional que compõe o sistema nacional de inovação, uma vez que o uso da tecnologia incorporada pelo sistema de saúde não tem influenciado a agenda de pesquisa brasileira e as informações geradas pelo sistema de saúde têm falhado no subsídio a essa agenda. Sobre o papel da regulação da incorporação de tecnologias na diminuição das fragilidades dos elos entre os sistemas de saúde e de produção e inovação, concluiu-se que a escolha do arranjo institucional apropriado para a melhor composição de interesses precisa considerar a articulação entre ambos os sistemas como um todo. Ou seja, a coordenação desses interesses precisa promover a sustentabilidade da Política, com o melhor atendimento possível das necessidades da população, e, ao mesmo tempo, incentivar uma produção nacional de ARVs, se não inovadora, ao menos capaz de produzir genéricos e propor adaptações e melhoramentos nos medicamentos já existentes.

ABSTRACT

KLEIN, Helena Espellet. Regulação da incorporação de tecnologia no Sus e agenda de pesquisa em saúde: o caso dos medicamentos antirretrovirais. Rio de Janeiro: PPED/IE/UFRJ, 2011. (Dissertação de Mestrado)

The purpose of this dissertation is to understand how and whether the regulation of the incorporation of new ARVs, into the universal access policy of the Department of STD, AIDS and Viral Hepatitis, influences the formation of the research agenda on HIV / AIDS in Brazil in order to reduce technology dependence in the country, that is, stimulating the observation of the effects of the use of these drugs in the health system. The method chosen was the case study. We used three research instruments: literature review, document analysis and field research with interviews. The results showed that the research agenda of the national laboratories has not been directed to carry out R & D simultaneously to the incorporation of foreign technology ARVs, in the health system. It remains, therefore, the technological dependence. It was identified a weakness in the institutional arrangement that makes up the national innovation system, since the use of embedded technology by the health system has not influenced the research agenda in Brazil and the information generated by the health system have failed to grant this agenda. On the role of regulating the incorporation of technology in reducing the weaknesses of the links between health system and production and innovation system, it was concluded that the choice of appropriate institutional arrangement for the best interests need to consider the composition of the linkage between the two systems as a whole. That is, the coordination of these interests need to promote the sustainability of the policy, with the best possible care of the needs of the population, and at the same time, encourage domestic production of ARVs, if not innovative, at least able to produce generic and propose amendments and improvements to existing drugs.

LISTA DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS

Figura 1. Tomada e implementação de decisão na incorporação de tecnologias.....	18
Quadro 1. Entrevistados por grupo e ano de realização das entrevistas	33
Quadro 2. Produtores nacionais de ARVs e princípios ativos, 2009	49
Tabela 1. ARVs distribuídos pelo Sus, por ano do início da distribuição, origem e status da patente no Brasil, 1991-2010.....	50
Tabela 2. Investimentos do Decit, incluindo seus parceiros, por tema de interesse e totais, números absolutos e (%), 2002-2010.....	54
Gráfico 1. Consolidado dos Investimentos em Pesquisa & Inovação no Setor Saúde, 2002–2010.....	55
Tabela 3. Investimentos do Decit em pesquisas relacionadas a HIV/Aids e ARVs, incluindo seus parceiros, por tema de interesse e totais, números absolutos e (%), 2002-2010.....	57
Quadro 3. Divisão dos Consensos por grupo a que se destinam, ano de sua elaboração e total de documentos publicados, 1996-2010	69
Quadro 4. Participantes dos Comitês Assessores do Departamento e total de participações, 1996-2010	154
Quadro 5. Classificação do Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford, 2001, adotada pelo Ministério da Saúde e pelo Consenso de 2008	170
Quadro 6. Periódicos com mais de um artigo citado no Consenso de 2008	172
Quadro 7. Conferências, local, ano em que foram realizadas e número de trabalhos citados no Consenso de 2008	174

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
A PROBLEMÁTICA E A DELIMITAÇÃO DO ESTUDO	13
OBJETIVOS GERAL E ESPECÍFICOS	16
<i>Objetivo Geral</i>	16
<i>Objetivos Específicos</i>	16
METODOLOGIA, MÉTODO E INSTRUMENTOS DE PESQUISA	17
<i>O tema e a abordagem teórica</i>	17
<i>O método – estudo de caso</i>	24
<i>Os instrumentos de pesquisa utilizados</i>	29
HIPÓTESES E QUADRO DE ANÁLISE	34
ORGANIZAÇÃO DO ESTUDO	37
PARTE I – CONTEXTO E SISTEMA DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA	39
1. CONTEXTO	40
1.1. O DEPARTAMENTO NACIONAL DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS	40
1.2. A PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS E A PESQUISA EM SAÚDE NO BRASIL	44
1.2.1. <i>Produção nacional de fármacos e medicamentos e de ARVs</i>	44
1.2.2. <i>Agenda nacional de pesquisa em saúde e em ARVs</i>	51
2. O SISTEMA DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS	60
2.1. REGULAMENTAÇÃO SOBRE A PRODUÇÃO E A CIRCULAÇÃO DE MEDICAMENTOS NOVOS E A SUA INCORPORAÇÃO NO SUS	62
2.2. ESPECIFICIDADES DA INCORPORAÇÃO DE ARVs NO SUS	65
2.3. A EVOLUÇÃO DOS CONSENSOS DE TERAPIA	67
2.4. A TRAJETÓRIA DE INCORPORAÇÃO DE ARVs NO SUS	76
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS DA PARTE I	82
PARTE II – O ESTUDO DE CASO: A RELAÇÃO ENTRE A INCORPORAÇÃO DE ARVs E SEU USO E A FORMAÇÃO DA AGENDA DE PESQUISA NO TEMA NO BRASIL	87
4. INCORPORAÇÃO DE ARVs, SEU USO E AGENDA DE PESQUISA	88
4.1. A FORMAÇÃO DOS COMITÊS E O MANEJO DE CONFLITOS DE INTERESSE	88
4.2. METODOLOGIA PARA A ESCOLHA DOS ESTUDOS E DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS QUE SUBSIDIAM AS DECISÕES DOS CONSENSOS	92
4.3. ENSAIOS CLÍNICOS	95
4.4. CARACTERÍSTICAS LOCAIS E EFEITOS ADVERSOS	101
4.5. RELAÇÕES COM OS LABORATÓRIOS NACIONAIS	107
5. PRODUÇÃO E AGENDA DE PESQUISA EM ARVs	111

5.1. PRODUÇÃO DE ARVs E FARMOQUÍMICOS E DEPARTAMENTOS DE P&D	111
5.2. FATORES CONSIDERADOS NA CONSTRUÇÃO DA AGENDA DE PESQUISA EM ARVs.....	116
5.3. PATENTES	124
5.4. PESQUISA E FINANCIAMENTO PÚBLICO	126
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS DA PARTE II	132
CONCLUSÃO	136
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	142
ANEXOS	150
ANEXO 1. QUESTIONÁRIOS.....	151
ANEXO 2. PARTICIPANTES DOS COMITÊS ASSESSORES.....	154
ANEXO 3. ANÁLISE DETALHADA DOS CONSENSOS DE TERAPIA	157

INTRODUÇÃO

A problemática e a delimitação do estudo

O sistema de atenção à saúde incorpora novas tecnologias com o objetivo de atender às necessidades dos seus usuários, difundindo novos medicamentos, tratamentos e equipamentos médicos. A partir da observação dos efeitos da utilização das tecnologias anteriormente incorporadas e das necessidades específicas do sistema de saúde que ainda não foram supridas, as instituições de pesquisa e organizações do sistema produtivo dirigem esforços para o atendimento destas demandas, produzindo novas tecnologias, incluindo produtos melhorados ou inovadores.

Nos sistemas de inovação dos países desenvolvidos (PD), este ciclo se retroalimenta. A indústria influencia a incorporação de tecnologias no sistema de saúde, uma vez que é a responsável principal pelas tecnologias desenvolvidas e produzidas, ainda que conte frequentemente com a parceria de outras instituições, principalmente de pesquisa em saúde. Ao mesmo tempo, o sistema de saúde e seu modelo de regulação para incorporação de tecnologias influenciam a estratégia de capacitação tecnológica das empresas, incluindo o direcionamento da pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos produtos e processos.

Essa influência se deve ao fato de que a indústria depende da aceitação e da difusão da tecnologia pelo sistema de saúde, além desse reunir informações sobre os efeitos provocados pelo uso das tecnologias já incorporadas que podem servir de base para melhorias das antigas tecnologias ou para a definição de novas linhas de pesquisa.

Entretanto, tratando-se dos países em desenvolvimento (PED), a literatura mostra uma fragilidade nos elos que compõem os sistemas de inovação de uma forma geral. Bell e Pavitt (1993) chamaram a atenção para o fato de que esses países não produzem ou produzem pouca tecnologia, sendo praticamente apenas usuários das tecnologias estrangeiras, enquanto o desenvolvimento e a produção de novas tecnologias permanecem concentrados nos PD. Dessa forma, nos PED, há pouca ou nenhuma relação entre a produção e a utilização de tecnologias (ou entre produtores e usuários) e a incorporação de tecnologias, originárias dos PD, ocorre na maioria das vezes sem que haja uma preocupação com sua transferência.

Os autores propõem, então, um quadro conceitual que permite compreender essa deficiência e as diferenças entre as empresas e países inovadores e os meros usuários,

introduzindo os conceitos de capacidade produtiva, capacidade tecnológica e acumulação tecnológica. Bell e Pavitt (1993) argumentam que seria exatamente a falha na identificação entre os dois diferentes tipos de capacidades e a falta de compreensão a respeito da dinâmica da acumulação tecnológica, que é distinta da dinâmica da produção, os principais responsáveis pelo atraso tecnológico nos PED.

No caso do Brasil, as políticas de substituição das importações e de proteção às empresas nacionais, assim como as próprias empresas, falharam no reconhecimento da necessidade (ou mesmo a desconsideraram) de estimular o aprendizado tecnológico - a partir da transferência de tecnologia - decisivo para a mudança técnica. As empresas não investiram em P&D e se concentraram apenas na capacidade produtiva com a mera incorporação de tecnologia estrangeira. Além disso, o fato de a compra de tecnologia pelas empresas nacionais muitas vezes ser feita através de 'pacotes fechados' impossibilitou o aprendizado tecnológico a partir da tecnologia adquirida dos PD.

No caso específico do sistema nacional de inovação em saúde e da indústria farmacêutica nacional é possível verificar claramente o descompasso identificado por Bell e Pavitt (1993) entre a capacidade produtiva e a capacidade tecnológica e de acumulação tecnológica. Embora a indústria nacional tenha capacidade produtiva, há uma percepção equivocada de que essa capacidade por si só permitiria criar novas tecnologias ou mesmo desenvolver melhorias das tecnologias desenvolvidas no exterior sem esforços adicionais de P&D.

Cabe destacar que a capacidade de inovar para atender às especificidades locais ou às novas demandas tecnológicas depende de um duplo movimento: por um lado, a incorporação de novas tecnologias, mesmo que vindas do exterior, exige o investimento simultâneo em P&D para que se adquira a capacidade de aprendizado; e por outro, essa capacidade de aprendizado é que permite que haja acumulação tecnológica capaz de orientar a agenda de pesquisa em direção às novas necessidades ou às especificidades locais informadas pelo uso das novas tecnologias incorporadas. Caso não haja esse duplo movimento, se perde a oportunidade da criação e do desenvolvimento da capacidade para modificar ou criar novas tecnologias, e, portanto, os países ou empresas permanecem como meros compradores e usuários. Pelas mesmas razões, as suas agendas de pesquisa são construídas sem que se levem em conta as necessidades locais para melhorar as tecnologias em uso e gerar novos projetos de P&D. Perpetua-se, assim, o *gap* tecnológico com relação aos PD.

No Brasil, o sistema de atenção à saúde, diante das necessidades de incorporação de novas tecnologias para atender às demandas da população, faz uso principalmente das tecnologias desenvolvidas no exterior, devido à restrita contribuição nacional no campo de novos e melhorados produtos e processos. No âmbito nacional, a ligação entre a produção e a utilização de tecnologia poderia ser feita através da capacidade de modificação dessas tecnologias originárias do exterior, bem como do aproveitamento das observações geradas a partir de sua utilização. Em especial, para responder aos problemas de adesão ou de distribuição, à falta de eficácia ou aos efeitos adversos causados por essas tecnologias em uso. Entretanto, o desenvolvimento dessa capacidade de aprendizado através do uso é raramente estimulado. As instituições de pesquisa e as empresas nacionais não têm sido capazes de alcançar um aprendizado nem de gerar outras inovações, a partir da utilização das novas tecnologias incorporadas, em função dos baixos investimentos em P&D que realizam. Em outras palavras, não aproveitam as observações dos resultados da utilização para o direcionamento da P&D com vistas à obtenção de melhores e novas tecnologias e o país se mantém numa situação de acentuada dependência tecnológica externa.

Para que houvesse a retroalimentação do ciclo observada no sistema de inovação dos PD, seria necessário que as instituições de pesquisa públicas e privadas direcionassem esforços de P&D para adquirir capacidade de aprendizado e construíssem suas agendas de pesquisa levando em conta as necessidades do sistema de saúde. As informações provenientes da utilização das tecnologias incorporadas seriam utilizadas para gerar novas tecnologias que, por sua vez, seriam incorporadas no sistema de saúde, possibilitando que houvesse nova retroalimentação.

Parte-se do princípio de que essa dinâmica da relação entre a produção e a utilização de tecnologias é mediada pelo desenho ou arranjo institucional escolhido para a regulação da incorporação de tecnologia, já que apenas as tecnologias incorporadas podem gerar observações a partir do seu uso. Esse desenho, por sua vez, é o resultado da composição de diferentes interesses dos atores envolvidos nos sistemas de inovação e de atenção em saúde.

A partir destas considerações, apresenta-se, então, o seguinte **problema de pesquisa**: como se dá o elo entre a incorporação de tecnologias, seu uso e a agenda de pesquisa? A retroalimentação entre esses elementos é falha ou o desenho de sua regulação permite uma retroalimentação virtuosa?

Para responder a este problema, se optou pela realização de um estudo de caso que pretende compreender se a regulação da incorporação de novos medicamentos antirretrovirais (ARVs) – todos desenvolvidos por instituições de pesquisa e empresas estrangeiras -, na Política de acesso universal do Departamento de DST¹, Aids² e Hepatites Virais do Ministério da Saúde brasileiro, influencia a formação da agenda de pesquisa em HIV³/Aids no sentido de diminuir a dependência tecnológica do país, no que diz respeito a esses medicamentos, ou, pelo menos, permite a criação de inovações incrementais para a sua adequação. Isto é, como se caracteriza o elo entre a construção da agenda de pesquisa e a incorporação e utilização de tecnologias: como um elo forte, que permite a acumulação tecnológica (aprendizado e geração de novos conhecimentos) e afasta a dependência externa, ou como um elo fraco, que acirra a dependência?

Objetivos Geral e Específicos

Objetivo Geral

Compreender como e se a regulação da incorporação de novos ARVs, na Política de acesso universal do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, influencia a formação da agenda de pesquisa em HIV/Aids brasileira no sentido de diminuir a dependência tecnológica do país, isto é, estimulando a observação dos efeitos do uso desses medicamentos no sistema de saúde.

Objetivos Específicos

1. Analisar o papel dos Consensos de Terapia, na qualidade de mecanismo de regulação da incorporação de novos ARVs no sistema de saúde e instrumento de política pública.
2. Verificar em que tipos de estudos e critérios se baseiam os Consensos de Terapia do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais para subsidiar a decisão de incorporação dos ARVs.
3. Verificar como a agenda de pesquisa brasileira dirigida ao tema HIV/Aids vem sendo construída: como os principais laboratórios nacionais públicos e privados produtores

¹ Sigla para Doenças Sexualmente Transmissíveis.

² Sigla para *Acquired Immunodeficiency Syndrome*, ou, em português, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.

³ Sigla para *Human Immunodeficiency Virus* ou, em português, Vírus da Imunodeficiência Humana.

de ARVs e de seus princípios ativos constroem suas agendas de P&D e como se relacionam com os demais atores envolvidos na P&D, como as universidades, institutos de pesquisa, o Ministério da Saúde e o sistema de saúde.

4. Analisar se os Consensos de Terapia fortalecem ou enfraquecem os elos entre a incorporação de tecnologia e a construção da agenda de pesquisa no sistema nacional de inovação em saúde.

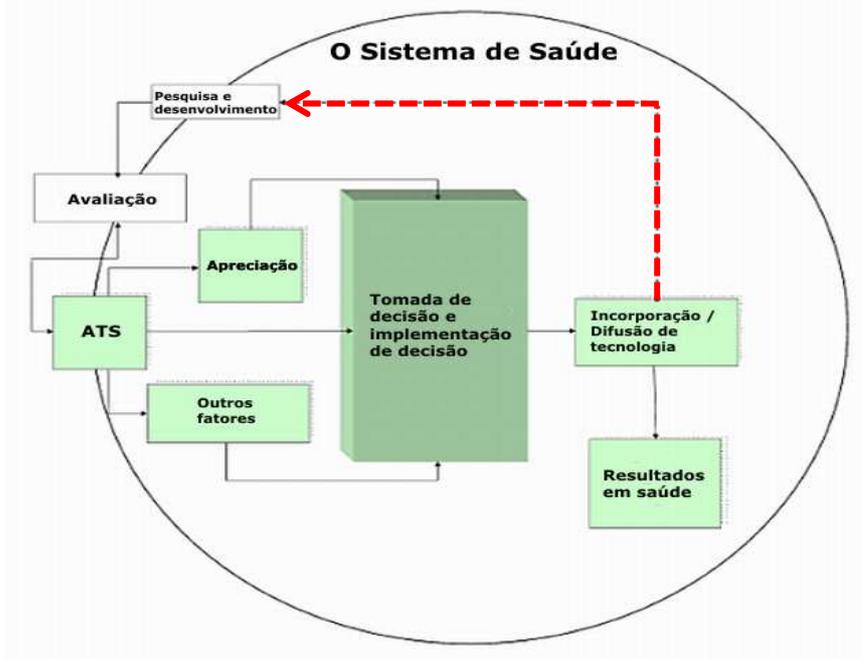
Metodologia, Método e Instrumentos de Pesquisa

O tema e a abordagem teórica

O tema desse estudo é a interação entre os sistemas de atenção à saúde e de produção e inovação em saúde. Como será apresentado, a relação entre esses sistemas é mediada pela regulação da incorporação de tecnologias. Considerando que a regulação interfere nas atividades dos diversos atores que compõem esses sistemas, direcionando-as, criando facilidades ou dificuldades para a sua realização e modificando seus resultados, ela acaba por se tornar a mediadora também dos interesses desses atores. O que se pretende é verificar se a regulação da incorporação de tecnologias tem sido eficiente para resolver os conflitos de interesses direcionando a agenda de pesquisa para o aprendizado tecnológico e para a diminuição da dependência tecnológica observada no país, a partir de um estudo de caso.

A figura 1, adaptada de OECD (2005), mostra os elos que ligam a tomada e a implementação da decisão da incorporação de tecnologias no sistema de saúde, a P&D e a observação dos resultados da utilização das novas tecnologias. A regulação, ao determinar de que forma ocorre a tomada de decisão, acaba por influenciar todo o ciclo evidenciado na figura e apontado como parte do sistema de saúde. No caso desse sistema, a tomada de decisão da incorporação determina os resultados em saúde e influencia o direcionamento da P&D envolvida na produção de novas tecnologias que gerarão novos resultados em saúde.

Figura 1. Tomada e implementação de decisão na incorporação de tecnologias



Fonte: adaptado e traduzido de OECD, 2005, p. 22.

Nota: ATS é a sigla utilizada para avaliação tecnológica em saúde.

Considerando o seu papel de destaque no sistema de inovação em saúde, especialmente quando se trata da indústria farmacêutica, a P&D se encontra especificamente no ponto de inter-relação entre o sistema de atenção à saúde e o sistema nacional de inovação em saúde. Gadelha *et al.*, apontando a particular composição de interesses no sistema nacional de inovação em saúde, o definiram como:

“uma construção econômica, política e institucional para a qual confluem fortes interesses, advindos tanto das estratégias empresariais nas distintas indústrias da saúde e nas instituições de C&T quanto da pressão da sociedade civil pela prestação de serviços de saúde que atendam aos requisitos de acesso, de ações integrais e de equidade” (GADELHA *et al.*, 2003, p.49).

Os mesmo autores situaram o sistema nacional de inovação como localizado “na interseção entre os sistemas nacionais de saúde e os sistemas nacionais de inovação” (GADELHA *et al.*, 2003, p.49).

Uma vez que a definição de sistema nacional de inovação em saúde está apoiada na definição de sistema nacional de inovação, foi preciso delimitar também este último no que diz respeito à abordagem teórica proposta nessa dissertação. São diversas as definições de sistema nacional de inovação apresentadas na literatura científica. Os autores pioneiros na abordagem dos sistemas nacionais de inovação foram Freeman e Lundvall. Suas definições para esses sistemas são respectivamente: “a rede de instituições dos setores público e privado

cujas atividades e interações iniciam, importam, modificam e difundem novas tecnologias” (traduzido de FREEMAN, 1987, *apud* OECD, 1997, p. 10) e *“os elementos e relações que interagem na produção, difusão e utilização de conhecimentos novos e economicamente úteis (...) e estão localizados ou enraizados no interior das fronteiras de um Estado”* (traduzido de LUNDVALL, 1992, *apud* OECD, 1997, p. 10).

Contudo, dada a relevância do aprendizado tecnológico no problema apresentado, este estudo apóia-se na definição apresentada por Patel e Pavitt, que consideram explicitamente o papel desse aprendizado na definição do sistema. Os autores apresentam o sistema nacional de inovação como composto pelas *“instituições nacionais, suas estruturas de incentivo e competências que determinam a taxa e a direção do aprendizado tecnológico (ou o volume e composição das atividades geradoras de mudança) num país”* (traduzido de PATEL; PAVITT, 1994, *apud* OECD, 1997, p. 10).

A importância das inovações e do sistema nacional de inovação para o setor produtivo, que nesse caso é representado pela indústria farmacêutica, fica clara na descrição dessa indústria por Hasenclever *et al.*, como vemos a seguir:

“a indústria farmacêutica caracteriza-se por enorme complexidade institucional, diversidade de segmentos de mercado e produtos, assimetrias de informação entre a demanda e a oferta, alto grau de incerteza dos agentes (produtores, médicos, farmacêuticos, pacientes) quanto às ações e escolhas, externalidades relacionadas com o seu processo de inovação e, finalmente, ampla presença fiscalizadora e regulamentadora do poder público. O principal elemento de concorrência nesse setor é a busca intensiva por inovações” (HASENCLEVER *et al.* 2008, p.199).

Em virtude dessas características, a literatura internacional costuma se referir a essa indústria como *science-based* (baseada em ciência), salientando a importância da P&D e do aprendizado tecnológico para a inovação e, portanto, para a indústria. De acordo com a classificação de Pavitt (1984), as firmas de uma indústria baseada em ciência teriam como suas principais fontes de tecnologia o departamento de engenharia de produção e P&D e, externamente, seus fornecedores e as universidades.

No já mencionado trabalho de Bell e Pavitt, os autores descrevem o setor cujo modelo de mudança técnica é baseado em ciência, como aquele em que o aprendizado tecnológico (ou acumulação tecnológica) provém principalmente de P&D realizados dentro da firma e depende fortemente de conhecimento, habilidades e técnicas vindas da pesquisa acadêmica, sendo direcionado horizontalmente para produtos com tecnologias relacionadas umas às

outras (BELL; PAVITT, 1993, p. 179). Os autores destacam também o papel relevante da engenharia reversa e dos pesquisadores e engenheiros da firma com contatos externos.

Partindo-se desses conceitos e para esclarecer o papel da P&D como ponto fundamental de inter-relação entre os sistemas de atenção à saúde e de produção e inovação em saúde, retoma-se a descrição da interação entre ambos os sistemas e a sua mediação pela regulação da incorporação de tecnologias. Os efeitos dessa regulação na condução da inter-relação entre os sistemas podem ser percebidos justamente através da observação das suas conseqüências no direcionamento da agenda de P&D. A regulação pode estimular a criação de um círculo virtuoso na retroalimentação da P&D a partir das informações locais obtidas pelo uso das tecnologias ou a perpetuação de um círculo vicioso de dependência tecnológica estrangeira, como proposto no problema de pesquisa.

Conforme ilustrado na figura 1, a tomada de decisão, cujo processo é definido pela regulação, permite a incorporação de novas tecnologias no sistema de saúde e, portanto, a sua difusão e a observação dos resultados obtidos através do seu uso. Esses resultados alimentam a agenda de P&D, já que mostram os caminhos a percorrer para a melhoria das tecnologias (efeitos adversos e outras características que precisam ser corrigidas). A P&D, por sua vez, permitirá a criação de novos e melhorados medicamentos e novas evidências clínicas que deverão ser avaliadas, no processo de tomada de decisão, em conjunto com outros critérios julgados pertinentes pela regulação, como, por exemplo, os custos para a sua inclusão no sistema de saúde (OECD, 2005).

Do ponto de vista do sistema de inovação em saúde, a decisão de incorporar determinada tecnologia no sistema de saúde acaba por determinar também a trajetória do desenvolvimento das tecnologias em saúde, já que define aquelas que serão difundidas e as que não serão, determinando o sucesso da invenção, logo, o tipo de inovação desejada pelo sistema de saúde e produzida pelo sistema produtivo e de inovação.

Por conseguinte, como salientam Hasenclever *et al.* (2011), o desenho do modelo da regulação de incorporação de tecnologias no sistema de saúde interfere na capacidade produtiva e tecnológica da indústria nacional. A regulação pode - ao definir e indicar o tipo de inovação de que necessita o sistema de saúde, determinando os critérios em que se baseia o processo de tomada de decisão -, estimular o sistema de produção e inovação em saúde na direção das necessidades locais. Esse círculo virtuoso faz com que seja privilegiado o desenvolvimento de determinados tipos de tecnologias e reduzida a dependência tecnológica

externa, evitando-se a incorporação precoce de tecnologias que não atendem às particularidades tanto do sistema de saúde quanto do sistema produtivo.

A abordagem dos diferentes modelos de regulação da incorporação de tecnologias como fatores de direcionamento da agenda de P&D pública e privada também se apóia nos estudos de Weisbrod (1991 e 1999). Ao tratar do direcionamento da P&D na indústria farmacêutica norte-americana, o autor mostra como a expectativa da indústria em relação à incorporação da tecnologia no sistema de saúde afeta a direção da P&D e, mais do que isso, como a regulação da incorporação, através da determinação das formas de pagamento e reembolso pela utilização das tecnologias, determina o tipo de inovação. Isto é, o tipo de regulação indica se é melhor investir em melhorias triviais com um grande aumento de preços ou se há determinados limites a serem observados e, portanto, se não é viável determinado nível de aumento de preços, privilegiando-se outra lógica na busca pela inovação.

A relevância desse tipo de constatação para o estudo em questão está na peculiaridade da política brasileira de acesso aos ARVs. A distribuição dos medicamentos é feita de forma totalmente gratuita para os pacientes e, portanto, todos os custos são suportados pelo sistema de saúde. Ao incorporar tecnologias estrangeiras desenvolvidas no âmbito de outros sistemas de produção e inovação em saúde, estão sendo incorporadas inovações que seguiram diferentes orientações no que diz respeito ao tipo de resultado pretendido. Nos países em que estas tecnologias são desenvolvidas, o sistema de acesso aos medicamentos pode ser muito diferente (e dificilmente é totalmente gratuito). Nesses países pode haver simultaneamente a decisão de se pagar mais por determinadas tecnologias, com o objetivo de manter o desenvolvimento do sistema produtivo e o estímulo às atividades de P&D. Entretanto, o maior custo do medicamento representará melhorias direcionadas às demandas de saúde locais e permitirá um ganho de bem estar para a sociedade. Este ganho é permitido pela composição de interesses entre o sistema de saúde, os indivíduos e a indústria.

Os critérios escolhidos para a tomada de decisão de incorporação de tecnologias são definidores da articulação entre o sistema de saúde e o sistema de produção e inovação, já que indicarão o caminho a ser tomado no direcionamento da inovação através da influência que exercem na agenda de P&D. As peculiaridades dos sistemas locais de inovação, entretanto, podem contribuir para o enfraquecimento do elo entre os sistemas e para a dependência tecnológica externa. Isso ocorre quando a incorporação de tecnologias se dá sem uma preocupação simultânea de absorvê-la, como desenvolvido a seguir.

Os conceitos de capacidade produtiva, capacidade tecnológica e acumulação tecnológica de Bell e Pavitt (1993, p. 163 a 165) são importantes para o embasamento teórico do problema de pesquisa proposto. As diferenças entre os dois primeiros conceitos mencionados ajudam a compreender o que distingue as empresas e países inovadores dos meros reprodutores. A capacidade produtiva diz respeito aos recursos necessários para produzir bens com determinados níveis de eficiência e combinações de insumos, enquanto a capacidade tecnológica implica acumulação de recursos necessários para gerar e administrar mudanças técnicas, incluindo habilidades, conhecimento e experiência, e estruturas e articulações institucionais. Por sua vez, a acumulação tecnológica ou aprendizado tecnológico é o processo pelo qual os recursos para gerar e administrar mudanças técnicas (capacidade tecnológica) são aumentados ou fortalecidos. À luz desses três conceitos, é possível concluir que, para gerar a capacidade de criar e gerir mudanças técnicas, a dinâmica da produção e transferência do conhecimento técnico-científico exige mais do que, pura e simplesmente, operar a tecnologia já existente. Portanto, a simples aquisição do capital físico e do *know-how* para operá-lo jamais será suficiente para o aprendizado tecnológico (acumulação) envolvido na mudança técnica.

Ainda de acordo com os autores, a difusão pode envolver mais do que a adoção de tecnologia externa e o aprendizado de como operá-la. Ela pode incluir mudanças técnicas incrementais para adequar esta tecnologia a condições específicas e para melhorar o desempenho inicial. Desta forma, pode haver inovação contínua durante o processo de difusão, desde que haja conhecimentos, habilidades e experiências mais profundos do que os necessários para a mera operação da tecnologia já existente (BELL; PAVITT, 1993, p.162). Para tanto, é necessário o investimento em P&D de forma complementar à aquisição de tecnologia. Estes investimentos seriam direcionados para a busca de transformação da tecnologia incorporada na direção sugerida por seu uso (difusão).

Finalmente, para compreender de que forma se dá a composição de interesses presentes na inter-relação entre os sistemas, foram utilizados os conceitos de desenho ou arranjo institucional ou ainda de estruturas de governança.

Como afirmam Van de Ven e Hargrave, entre as perspectivas em que classificaram as teorias acerca da mudança institucional, “*a perspectiva [teórica] do desenho institucional está centrada na criação ou revisão das instituições com o propósito de resolver conflitos ou as injustiças sociais*” (traduzido de VAN DE VEN; HARGRAVE, 2004, p. 262). Ainda segundo

os autores, nessa perspectiva, “*o processo dialético da criação de regras para solucionar conflitos ou se dirigir a casos sem precedente*” tem como resultado a criação “*de novas ‘regras do jogo’ que capacitam e limitam os atores modificando seus direitos, obrigações e papéis*” (traduzido de VAN DE VEN; HARGRAVE, 2004, p. 263). North e sua definição de instituições como “*as ‘regras do jogo’ numa sociedade ou, mais formalmente, as restrições criadas pelo homem, que moldam as interações humanas*” (traduzido de NORTH, 1990, p.3) estão incluídos nessa perspectiva teórica citada por Van de Ven e Hargrave.

As estruturas de governança são definidas por Williamson “*como as estruturas organizacionais dentro das quais a integridade de uma relação contratual é decidida*” (WILLIAMSON, 1985, p.41, tradução nossa). Em outro trabalho, Williamson (1996), ao analisar as proposições de Davis e North (1971), a respeito das diferenças entre “*ambiente institucional*” e “*arranjo institucional*”, propôs reunir as duas ideias para tratar do “*ambiente institucional como um conjunto de parâmetros que, quando modificados, produzem mudanças nos custos comparativos de governança*” (traduzido de WILLIAMSON, 1996, p. 112). Os custos referidos dizem respeito aos custos de transação envolvidos na relação contratual entre as instituições e organizações envolvidas nos sistemas de saúde e de produção e inovação.

A estrutura de governança ideal é aquela que garante a ligação entre esses sistemas, através de transações intermediadas pela regulação, e que permita canalizar tanto os interesses envolvidos nas necessidades de saúde da população, quanto à geração de lucros das empresas e a sustentabilidade orçamentária do sistema de saúde. O arranjo institucional no qual estão inseridas as diferentes organizações que fazem parte do sistema nacional de produção e inovação em saúde é que permitirá ou não a existência de um elo entre os sistemas produtivo e de inovação e de atenção à saúde, através da regulação - em grande parte dependente da terceira parte -, que deve ser desenhada de forma a garantir o desenvolvimento do setor produtivo, sem prejuízo do atendimento das necessidades da população.

Dessa forma, os conceitos de custos de transação e de estruturas de governança foram utilizados para compreender se o arranjo institucional, representado pelo desenho da regulação de incorporação de tecnologias, é uma estrutura adequada para lidar com graus e tipos de poder heterogêneos que compõem o sistema nacional de produção e inovação e o sistema nacional de saúde, tais como as empresas, o governo, as organizações não governamentais (ONGs), os pacientes e os pesquisadores.

O objetivo é verificar se este tipo de estrutura de governança seria adequado para estimular a criação do elo entre os sistemas de saúde e de produção e inovação em saúde e se as mudanças observadas no desenho da governança de incorporação de tecnologia colaboram para a diminuição dos conflitos de interesse e dos possíveis comportamentos oportunistas dos atores.

O estudo de caso, apresentado a seguir, à luz da abordagem teórica mencionada, pretende apontar como as políticas públicas que regulam a incorporação de tecnologias em saúde promovem ou não a interação entre a incorporação de tecnologias estrangeiras, as demandas verificadas no sistema de saúde e a agenda de pesquisa direcionada ao tema HIV/Aids.

O método – estudo de caso

O método utilizado na dissertação foi o estudo de caso. Como explicitado no item anterior, o tema da dissertação é a interação entre os sistemas de atenção à saúde e de produção e inovação em saúde e o papel da regulação na mediação dessa interação. Optou-se pelo estudo das particularidades dos sistemas brasileiros e especificamente pelo caso da incorporação de ARVs e a influência do seu uso na construção da agenda de pesquisa em HIV/Aids.

Nas palavras de Yin,

“os estudos de caso representam a estratégia preferida quando se colocam questões do tipo ‘como’ e ‘por que’, quando o pesquisador tem pouco controle sobre os eventos e quando o foco se encontra em fenômenos contemporâneos inseridos em algum contexto da vida real” (YIN, 2001, p. 19).

O estudo proposto se encaixa exatamente na definição do autor, uma vez que o objetivo pretendido se traduz em examinar como e se a regulação da incorporação de tecnologias influencia a construção da agenda de pesquisa, no sentido de promover a acumulação tecnológica na área e reduzir a dependência tecnológica externa. O controle sobre os eventos, dada a sua natureza qualitativa e subjetiva, não é possível e trata-se, ainda, de uma interação particular em um determinado contexto real. Esse conjunto de características, portanto, indica o estudo de caso como a melhor estratégia de pesquisa.

A escolha desse caso em particular se justifica pelo interesse em verificar características próprias da política brasileira de saúde em HIV/Aids, em virtude do crescente

gasto com ARVs, que tem ameaçado a sustentabilidade da Política de acesso gratuito aos medicamentos e reflete a pouca capacidade tecnológica da indústria farmacêutica nacional na produção de medicamentos mais novos ou melhorados para atender às necessidades da população de interesse.

Além disso, o caso é interessante para o estudo da problemática proposta porque a Política de acesso universal aos ARVs do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais e o próprio Departamento⁴ têm aparecido no cerne de discussões a respeito do sistema de saúde e das políticas de assistência farmacêutica, mas também daquelas que dizem respeito à produção de medicamentos no país, especialmente à produção pública de medicamentos e de genéricos.

Cabe mencionar ainda que a regulação da incorporação de tecnologias no sistema de saúde brasileiro, de forma geral, apenas em 2006 criou um órgão específico e centralizador das demandas promovidas pelos diversos interessados (inclusive as secretarias do Ministério da Saúde) para a tomada de decisão baseada em evidências científicas. Entretanto, no caso selecionado, a formalidade da padronização das terapias em documentos elaborados por especialistas a pedido do Ministério da Saúde (criada por determinação legal no ano de 1996) torna mais fácil, do que nos casos de incorporação de outras tecnologias em saúde, o acesso a documentos que descrevem a fundamentação da tomada de decisão para a incorporação de ARVs. Considerou-se que, para efeitos da compreensão do papel da regulação na interação analisada, a existência dessa regulação e a documentação disponível para todo o período de vigência da Política possibilitam uma riqueza de informações que talvez não fosse possível encontrar em outros casos.

Feitas essas considerações sobre a escolha do método e da sua pertinência para o estudo proposto, segue-se a descrição do caso propriamente dito à luz dos conceitos e abordagem propostos.

Partindo do conceito do sistema de inovação, a interação entre as suas instituições e os seus fluxos de informação, é possível perceber que as instituições e empresas que fazem P&D em saúde interagem com o sistema de assistência em saúde, mediadas pelo modelo de regulação de incorporação de tecnologias.

⁴ A partir deste ponto, a Política de acesso universal aos ARVs do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais e o próprio Departamento serão referidos apenas como 'Política' e 'Departamento', respectivamente.

No caso do sistema de inovação brasileiro e do Departamento, as tecnologias incorporadas são resultado de P&D realizados no exterior pelas empresas multinacionais ou universidades e instituições de pesquisa estrangeiras. Isto é, os ARVs incorporados não são oriundos de esforços de pesquisa nacional e se constata que há pouco investimento na pesquisa necessária para a obtenção da capacidade de absorção e aprendizado a partir da sua incorporação.

Contudo, a interação entre o sistema de produção e inovação em saúde pode ser observada não apenas no sentido que segue da agenda de pesquisa até a incorporação das novas tecnologias disponíveis no sistema de saúde. Nos PD, como visto, essa interação também se observa no sentido oposto, qual seja: as necessidades do sistema de saúde, originárias da incorporação das novas tecnologias, indicam direções para a agenda de pesquisa, gerando produtos e processos novos e melhorados.

Com relação ao caso brasileiro e do Departamento, se pretende identificar em que medida a agenda de pesquisa brasileira em HIV/Aids tem considerado as novas demandas e as condições específicas do sistema de saúde brasileiro na pesquisa de ARVs. Uma vez que os medicamentos estrangeiros são incluídos no rol daqueles distribuídos pelo sistema de saúde e, portanto, são por ele incorporados, podem ser verificados seus efeitos adversos em longo prazo (muitas vezes, não previstos nos estudos clínicos já utilizados como embasamento para a decisão sobre a sua incorporação nos consensos terapêuticos) e o desenvolvimento de resistência a estas novas drogas. Estas conseqüências da utilização das novas tecnologias criam novas demandas e informações para os sistemas de saúde e de produção e inovação.

No que se refere aos medicamentos fornecidos através do sistema público de atenção à saúde, como ocorre com os ARVs, a agenda de pesquisa assume também um importante papel no que se refere ao fortalecimento da política de produção e uso de medicamentos genéricos e a utilização do instrumento da licença compulsória. A formação da agenda de pesquisa na área deve incluir a gestão da propriedade intelectual, em sentido amplo, levando em consideração a existência de patentes estrangeiras dos medicamentos e o tempo de sua vigência, além da preocupação com a capacidade tecnológica necessária para acelerar a introdução de genéricos no mercado. Ao considerar esses fatores no seu direcionamento, a agenda de pesquisa torna a indústria local preparada para a produção dos genéricos dos

medicamentos de tecnologia estrangeira, permitindo a melhor negociação de preços dos produtos e até mesmo o decreto de licenças compulsórias, nos casos de interesse público⁵.

O papel da regulação na dinâmica entre incorporação, uso e produção de tecnologias é crucial para estabelecer um círculo virtuoso de aprendizado tecnológico ou vicioso de dependência tecnológica, como já exposto na abordagem teórica. No Brasil, os mecanismos de regulação da incorporação incluem a regulação das pesquisas, o registro de produtos, a determinação de preços, a formação de consensos terapêuticos ou diretrizes clínicas, e a incorporação e o financiamento pelo Sistema Único de Saúde ou pelo Sistema Suplementar de Saúde.

No caso estudado, trata-se essencialmente da regulação da incorporação de ARVs no sistema de saúde. A importância atribuída aos Consensos de Terapia se deve ao fato de ser este o mecanismo de regulação determinante para a incorporação dos ARVs na Política e, conseqüentemente, no sistema de saúde. A Política tem como objetivo principal oferecer acesso universal e gratuito aos medicamentos indicados nos Consensos de Terapia. A Lei 9.313/96 determinou a obrigatoriedade tanto do acesso gratuito aos ARVs quanto a padronização das terapias (que foi instituída através dos Consensos). O Departamento informa que os Consensos são documentos elaborados por comitês assessores instituídos pelo Ministério da Saúde para este fim e que as recomendações terapêuticas são resultado de comum acordo entre especialistas (segundo informação disponível na página da internet do Departamento⁶).

Esses Consensos, atualmente, se baseiam nos resultados de segurança, eficácia e efetividade dos ensaios clínicos e consideram também o custo-benefício dos novos medicamentos (MINISTÉRIO DA SAÚDE – PN DST/AIDS, 2008, p. 9). Os ensaios clínicos são apresentados em periódicos e bases de dados internacionais e posteriormente analisados pelo Comitê Assessor do Departamento. A partir desta análise, os níveis de evidência e graus de recomendação para cada medicamento são estabelecidos e classificados e os medicamentos são incorporados ou não aos consensos de terapia, que se constituem em guias clínicos de tratamento.

⁵ A título de ilustração, é importante mencionar que, no Brasil, não há produção pública de medicamentos ARVs genéricos e sim de similares, como será explicitado mais adiante. A exceção é o caso do efavirenz genérico, cuja produção se iniciou recentemente após o decreto da licença compulsória das patentes da Merck & Co. e de terem sido vencidas as dificuldades enfrentadas pelo laboratório público que ficou a cargo de sua formulação e produção.

⁶ Disponível em <<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISFB7D5720PTBRIE.htm>>. Acesso em 14/05/2009.

Entretanto, durante os 15 anos de existência da Política (considerando-se como marco de sua criação a promulgação da Lei 9.313/1996), nem sempre foram utilizados os mesmos critérios e metodologia para a escolha dos medicamentos a serem incorporados. As mudanças pelas quais passaram os Consensos já são indicativas de que, mesmo em se tratando de protocolos técnicos para guiar o tratamento de pacientes e as compras de ARVs, existem diferentes orientações possíveis na determinação dos critérios a serem avaliados no processo de tomada de decisão dos Consensos.

E, portanto, ainda que, atualmente, as evidências clínicas sejam resultados de estudos baseados em critérios de segurança, eficácia e efetividade na utilização das novas tecnologias, a importância a cada um dos critérios de avaliação pode variar segundo a percepção e os interesses dos atores envolvidos na construção dos consensos de terapia. Isto é, mesmo que atualmente seja utilizada uma classificação padronizada dos níveis de evidência, a decisão de incorporação dependerá de como se enxerga a necessidade da utilização de cada medicamento, diante da comparação com outros disponíveis no mercado, da avaliação da sua adequação para as condições da população e do sistema de saúde brasileiros – quando muitas vezes os ensaios clínicos foram realizados exclusivamente em outros países -, e, quando possível, da análise do custo-benefício da substituição por um novo medicamento de outro mais antigo.

Mais do que isso, a atual escolha da utilização de ferramentas da chamada ‘medicina baseada em evidências’ somada às considerações de custo benefício já é em si uma consequência da percepção e da avaliação da metodologia mais adequada para governar o processo de incorporação dos medicamentos pelos envolvidos.

Além disso, as evidências em que se baseiam as decisões de incorporação dependem da aferição dos resultados da utilização de tecnologias criadas segundo uma agenda de pesquisa estrangeira. Essa agenda responde a determinadas situações condicionadas ao momento, ao local e aos agentes que participaram de sua criação, envolvendo percepções e interesses próprios dos envolvidos nos sistemas de inovação em que foram criadas. Essa agenda está, por conseguinte, inserida num contexto institucional diferenciado do brasileiro, que inclui normas e objetivos diversos não só para o financiamento das pesquisas, mas também para o posterior custeio dos medicamentos (público ou privado), assim como seus resultados encontram um ambiente peculiar no que se refere às capacidades de inovação e de produção.

Os Consensos podem, portanto, como mecanismo de regulação, interferir na articulação entre os sistemas de utilização e de produção de tecnologias em saúde, especificamente no caso dos ARVs. As decisões dos Consensos indicam os tipos de tecnologia que o Sus precisa e deseja incorporar, mas limitados pelo arsenal de medicamentos criados para atender aos propósitos de sistemas de atenção e de produção estrangeiros. Sendo assim, os Consensos acabam por inevitavelmente promover a incorporação de tecnologias desenvolvidas sob uma agenda estrangeira, mas abrem a possibilidade de redirecionamento da agenda de pesquisa nacional para atender aos propósitos dos sistemas de atenção e produtivos nacionais a partir da observação dos efeitos do uso dessas tecnologias e da sua adaptação às condições locais.

Os instrumentos de pesquisa utilizados

A pesquisa utilizou três tipos de instrumentos de pesquisa, a saber:

- 1) Pesquisa bibliográfica sobre:
 - i) as características dos sistemas de produção e inovação em saúde;
 - ii) a história da regulação da incorporação de tecnologias em saúde;
 - iii) o caso do Departamento e o papel dos consensos de terapia na incorporação de novas tecnologias;
- 2) Pesquisa de campo, com realização de entrevistas;
- 3) Análise de documentos e das entrevistas.

Com relação à pesquisa bibliográfica, esta incluiu a pesquisa da literatura científica pertinente ao tema e de fontes secundárias, notadamente os bancos de dados e páginas da internet do Departamento e outras divisões do Ministério da Saúde e os documentos dos Consensos de Terapia.

As descrições do histórico institucional do Departamento e das características da produção nacional de medicamentos e especificamente de ARVs também foram baseadas em pesquisa bibliográfica. Nessa pesquisa, realizada nos principais periódicos científicos brasileiros da área e em outros trabalhos de autores que tem se aprofundado no tema, buscaram-se informações sobre a constituição do Departamento e das políticas públicas direcionadas à produção e inovação na área farmacêutica e de ARVs. Buscou-se ainda

identificar os principais atores envolvidos nessa constituição, razão pela qual a pesquisa foi voltada particularmente para trabalhos que pudessem apontar os diferentes grupos de interesses na formulação das políticas.

Quanto ao tema da pesquisa em saúde, optou-se por analisar o tipo de pesquisa e os temas que as políticas nacionais indicam como prioritários e os valores investidos nos mesmos pelo Ministério da Saúde e pelo Departamento. Sendo assim, as fontes escolhidas foram especialmente documentos das políticas nacionais para a pesquisa em saúde e os dados sobre o financiamento de pesquisas disponibilizados pelo Ministério da Saúde e pelo Departamento. O banco de dados 'Pesquisa em Saúde' do Decit e a página da internet do Departamento foram as principais fontes de dados sobre investimentos públicos em pesquisa em saúde, entre os anos 2002 e 2010.

Além disso, a descrição do sistema de incorporação de medicamentos no Sus, de forma geral, foi baseada especialmente no trabalho de Santos (2010). Os dados apontados pela autora foram complementados pela análise das normas jurídicas atualmente em vigor relacionadas ao processo de incorporação.

Quanto à descrição das especificidades do sistema de incorporação de ARVs, esta foi baseada não só na literatura científica encontrada sobre o tema, mas também em dados obtidos através da análise dos documentos dos Consensos de Terapia do Departamento. Foram analisados 8 documentos de Consensos de Terapias (7 deles dirigidos a adolescentes e adultos e 1 apenas a adultos) e 4 Suplementos publicados após a divulgação do Consenso de Terapia de 2008. Estes documentos se referem a todos os Consensos para adultos publicados pelo Departamento (correspondendo ao período de 1996 a 2010).

A pesquisa de campo valeu-se de dois questionários semi-estruturados (reproduzidos no Anexo 1). Apesar de trazer questões específicas, os questionários foram elaborados de forma a permitir que os entrevistados se manifestassem livremente, desde que mantivessem o foco nos temas da dissertação. Para garantir uma maior espontaneidade nas manifestações, a identidade dos entrevistados não é revelada nesse estudo, sendo descritas apenas as características consideradas relevantes para a compreensão da forma de atuação de cada um nos sistemas abordados.

A necessidade de elaboração de dois questionários diferentes foi percebida após a pesquisa bibliográfica ter apontado que os temas abordados - o sistema de incorporação de tecnologias no sistema de saúde e a construção da agenda de P&D - tornavam necessária a

divisão dos possíveis entrevistados em dois grupos. Essa divisão foi baseada no principal tipo de atuação e interesse dos entrevistados nos sistemas de atenção à saúde e de produção e inovação em saúde na construção da agenda de pesquisa.

Inicialmente, foram identificados 2 grupos de interesse principais para a aplicação dos questionários: um formado por atores envolvidos no sistema de incorporação dos ARVs, principalmente os membros dos Comitês que elaboram os Consensos de Terapia, e outro na elaboração da agenda de pesquisa, especialmente os laboratórios públicos e privados relacionados à produção de ARVs.

O primeiro questionário se dirigiu especialmente aos entrevistados envolvidos no sistema de incorporação de ARVs na Política do Departamento. Esse questionário se focou principalmente nos seguintes pontos: i) os critérios de escolha dos estudos e das evidências clínicas que subsidiam as decisões dos Comitês que elaboram os Consensos; ii) como os entrevistados tomam conhecimento desses estudos; iii) se fatores como o(s) país(es) em que se realizam as pesquisas e os ensaios clínicos e os financiadores dos mesmos são levados em consideração na escolha; iv) se são utilizadas análises que envolvem fatores econômicos (do tipo custo-efetividade, custo-utilidade e outros); e v) se a existência de eventuais direitos de patentes tem alguma influência nas decisões.

No caso do outro questionário, as entrevistas foram direcionadas essencialmente às questões envolvendo a elaboração da agenda de pesquisa. Esse questionário tinha como tema principal a formação da agenda de pesquisa em ARVs e em que se baseiam suas prioridades: i) se são consideradas as tendências tecnológicas (análise de documentos de patentes); ii) se são consultados os resultados de estudos clínicos (em especial os realizados no Brasil); iii) se são considerados os efeitos do uso dos medicamentos e a possibilidade de melhorias e quais são as fontes dessa informação; iv) se buscam atender necessidades de mercado e de que tipo e origem; v) se a incorporação de tecnologias de origem estrangeira afeta a orientação da agenda de pesquisa; vi) se é feita a gestão de propriedade intelectual em sentido amplo (acompanhamento das patentes de titularidades de outras instituições/empresas; e vii) se há parcerias, na P&D, com outras instituições.

Uma vez que não seria possível, devido às limitações de prazo e de recursos, entrevistar todos os envolvidos no processo de construção dos Consensos de Terapia, no período entre 1996 e 2010, nem todos os laboratórios produtores de ARVs no Brasil, optou-se por escolher aqueles que fossem considerados mais representativos, configurando-se uma

amostra intencional. Considerando se tratar de uma pesquisa qualitativa, foram realizadas quantas entrevistas se entendeu necessárias para alcançar o objetivo proposto sem que fosse estabelecido um número mínimo ou máximo de entrevistas. No total, foram realizadas 16 entrevistas ao longo do ano de 2010 e no início do ano de 2011.

Com relação aos envolvidos na elaboração dos Consensos de Terapia, foram entrevistadas cinco pessoas que participam e/ou participaram de Comitês Assessores para Terapia Antirretroviral do Departamento. A escolha dos cinco entrevistados se deu a partir da elaboração da lista dos participantes dos Comitês Assessores do Departamento entre os anos de 1996 a 2010 (Anexo 2) e da indicação, por um informante-chave do Departamento, de algumas dessas pessoas capazes de dar informações sobre todo o período de elaboração dos Consensos de Terapia e da sua organização. Três entrevistas foram feitas a partir dessas indicações. Os outros dois entrevistados foram escolhidos a partir da própria lista e de indicações dos primeiros entrevistados. Apenas um dos entrevistados desse grupo não tem formação médica, embora trabalhe na área da saúde coletiva. Outra informação relevante se refere ao fato de dois dos entrevistados terem feito cursos de especialização fora do Brasil (*lato e stricto sensu*, nos Estados Unidos e na Europa)⁷.

Desse grupo de entrevistados, dois ocuparam ou ocupam função de direção no Departamento, sendo que um deles já se afastou do Departamento e o outro permanece no mesmo. Entre os outros três, dois participam dos Comitês Assessores em Terapia Antirretroviral desde o primeiro Consenso de Terapia e o outro desde o ano de 2002.

Ainda com relação ao sistema de incorporação de medicamentos no Sus, foi entrevistada uma pessoa que ocupa uma posição chave na organização do processo de tomada de decisão no Ministério da Saúde.

Foram entrevistados também seis diretores de laboratórios farmoquímicos e farmacêuticos públicos e privados. Destes seis laboratórios, quatro deles são públicos, todos farmacêuticos. Apenas um está ligado à administração federal, enquanto os demais estão ligados a diferentes administrações estaduais (as estruturas jurídicas variam entre fundação pública e sociedade de economia mista). Quanto aos laboratórios privados, um deles é exclusivamente farmoquímico e o outro farmoquímico e farmacêutico. A escolha dos

⁷ Essa informação foi extraída dos currículos lattes dos entrevistados. Disponível em <<http://lattes.cnpq.br/>>. Acesso em 20/07/2011. Foram encontrados, nessa base de informações, currículos de apenas quatro dos cinco entrevistados desse grupo.

laboratórios se deu em função da relevância da sua produção de ARVs ou no processo de organização dos laboratórios públicos e articulação com o Ministério da Saúde.

Foram entrevistadas, ainda, mais duas pessoas ligadas ao Departamento. Uma delas em razão de seu papel fundamental na orientação das pesquisas financiadas pelo Departamento e a outra para a obtenção de esclarecimentos acerca dos sistemas de informações geridos pelo mesmo. Em duas universidades, foram entrevistados também dois professores e pesquisadores ligados à área farmacêutica.

Além das informações coletadas através das 16 entrevistas, foram incluídas, na análise dos dados, informações obtidas em uma reunião realizada, no ano de 2009, com um grupo ligado a uma instituição pública que financia projetos de pesquisa.

Para evitar a identificação dos entrevistados, o relato das entrevistas foi apresentado segundo os códigos mostrados no Quadro 1.

Quadro 1. Entrevistados por grupo e ano de realização das entrevistas

Consensos (A)	
1A_2010	Cientista Social, com especialização em saúde pública
2A_2010	Médico com especialização em medicina preventiva
3A_2010	Médico infectologista
4A_2010	Médico infectologista
5A_2011	Médico infectologista
Laboratórios (B)	
1B_2010	Diretor de laboratório farmacêutico público
2B_2010	Diretor de laboratório farmacêutico público
3B_2010	Diretor de laboratório farmacêutico público
4B_2011	Diretor de laboratório farmoquímico privado
5B_2010	Diretor de laboratório farmoquímico e farmacêutico privado
6B_2011	Diretor de laboratório farmacêutico público
Universidades (C)	
1C_2011	Professor e pesquisador vinculado à universidade pública estadual
2C_2011	Professor e pesquisador vinculado à universidade pública federal
Outros (D)	
1D_2009	Membros de Diretoria de instituição de financiamento
2D_2010	Membro do Departamento ligado à área de financiamento de pesquisas
3D_2011	Membro do Ministério da Saúde ligado à organização do processo de decisão de incorporação de tecnologias
4D_2011	Membro do Departamento ligado à área de sistemas de informações

Nota: A designação 'Diretor' foi utilizada para cargos como: diretor industrial, diretor do departamento de P&D e mesmo diretor presidente. Não foram especificadas essas diferenças, uma vez que dadas as peculiaridades da organização de cada laboratório (especialmente os públicos) seria possível identificar o entrevistado se utilizada a denominação exata do cargo. De qualquer forma, à época das entrevistas, todos os identificados como 'Diretor' ocupavam cargo de direção nos respectivos laboratórios.

Fonte: Elaboração própria.

Hipóteses e quadro de análise

As hipóteses para a realização do estudo foram:

1. Existe uma fragilidade no elo do sistema de produção e inovação nacional que não permite que o uso da tecnologia incorporada pelo sistema de saúde influencie a construção da agenda de pesquisa brasileira.
2. As informações sobre efeitos adversos e resistências geradas pelo sistema de saúde, a partir da incorporação dos ARVs escolhidos pelos consensos de terapia, não têm subsidiado a agenda de pesquisa sobre o tema.
3. Os consensos de terapia, baseados nas evidências clínicas, como mecanismo de regulação, podem diminuir as fragilidades dos elos dos sistemas, não só evitando a incorporação de novos medicamentos, cujos efeitos adversos ainda não são bem conhecidos, mas também aumentando o espaço para a inclusão de modificações incrementais que atendam às necessidades específicas da população brasileira. Essas modificações, além de atenderem às necessidades do sistema de saúde, poderiam também ser favoráveis ao incremento do sistema produtivo local, já que o mesmo teria a chance de inovar e de requerer novas patentes a partir de uma base de conhecimento das tecnologias em uso, mas levando em consideração as peculiaridades locais.
4. O direcionamento da agenda de pesquisa para o desenvolvimento de capacidade tecnológica do sistema de produção e inovação nacional, através da realização concomitante de P&D e da compra de tecnologia estrangeira, tornaria o país mais capaz na produção de genéricos, na negociação de preços e até mesmo no uso de licenças compulsórias de patentes de ARVs.

Para atender o objetivo proposto e verificar a validade das hipóteses levantadas, foi utilizado o seguinte quadro de análise dos dados obtidos através da revisão da literatura, da análise de documentos e das entrevistas

Além dos sistemas nacionais de produção e inovação e das especificidades do sistema de saúde, a revisão da literatura se estendeu sobre os temas especificamente relevantes para o estudo: modelos de regulação de incorporação de tecnologias no sistema de saúde, a construção de agendas de pesquisa e o papel dos consensos terapêuticos (e das evidências clínicas) nesta incorporação e na construção dos elos do sistema nacional de inovação em saúde.

Contudo, diante dos objetivos específicos propostos, os principais instrumentos de pesquisa utilizados foram a análise de dados secundários e a realização de entrevistas.

A análise do contexto em que o problema está inserido incluiu a descrição do histórico institucional do Departamento com o objetivo de identificar os atores e interesses diversos envolvidos e os efeitos dessa diversidade na construção da Política, incluindo a sua manutenção ao longo dos anos.

Ainda com relação ao contexto, foi apresentado o cenário da produção de ARVs no país, com a identificação dos produtores públicos e privados, os medicamentos produzidos e a relação entre a produção interna e a validade das patentes concedidas às tecnologias estrangeiras.

A realização de pesquisa, também considerada parte do contexto, foi analisada segundo o investimento feito pelos laboratórios privados na pesquisa para a inovação, no setor farmacêutico, e segundo as orientações do Ministério da Saúde e do Departamento para a definição de prioridades em pesquisa, considerando-se os pontos estratégicos apontados nos documentos de políticas e valores investidos por tipos de pesquisa específicos.

Quanto à descrição do sistema de incorporação de tecnologias no Sus, procurou-se apresentar brevemente o caminho previsto pela regulamentação sobre a produção e a circulação de medicamentos novos e a sua incorporação no Sus. Essa descrição foi apresentada com base no trabalho de outros autores e incluiu informações obtidas através de uma das entrevistas com um ator-chave nesse processo. Além do caminho indicado na regulação formal, foram apresentadas desconformidades nesse processo apontadas em trabalhos de outros autores, de forma a caracterizar o real processo de incorporação, mas também a evolução do mesmo ao longo do período estudado.

Por sua vez, o sistema de incorporação de ARVs foi objeto de uma descrição e de análise mais bem detalhadas. Além de informações gerais, os documentos dos Consensos de Terapia foram analisados e agrupados segundo grupos identificados a partir da sua leitura. Os grupos foram reunidos de acordo com a semelhança na abordagem dos Comitês da metodologia para a escolha das informações que baseiam as decisões e a existência ou não de considerações sobre os custos dos ARVs recomendados. Na análise de cada grupo de documentos, procurou-se apresentar, quando possível a sua identificação: a metodologia para a escolha das informações em que se baseia a tomada de decisão das recomendações terapêuticas, a modificação nos esquemas terapêuticos e a inclusão de ARVs, os critérios para

a entrada dos pacientes no tratamento, a quantidade e os veículos de publicação dos estudos utilizados e o nível de detalhamento apresentados.

Além disso, considerou-se suficiente a análise dos documentos dos Consensos dirigidos aos adultos e adolescentes, uma vez que as características abordadas se relacionam essencialmente à forma como o Departamento coordena o processo de elaboração dos Consensos ao longo dos anos e, portanto, seguem uma lógica comum para todos os grupos populacionais a que os Consensos se dirigem.

Como dito anteriormente, os Consensos são mecanismos especialmente relevantes para esse estudo, uma vez que através dos mesmos se dá a escolha e a decisão das tecnologias a serem incorporadas no sistema de saúde, com base nos estudos de evidências clínicas que indicam as características de cada uma delas. O objetivo da análise desses documentos é verificar que tipo de tecnologia o sistema de saúde tem demonstrado interesse e necessidade de incorporar. E, ao mesmo tempo, se são utilizados ou se há demanda para utilização de estudos sobre os efeitos dos ARVs na população local, indicando rumos para a agenda de pesquisa no país.

Terminada a análise das fontes secundárias, foi iniciada a análise das entrevistas, que tinham o objetivo de verificar as opiniões de atores-chave sobre a influência da incorporação de novos ARVs e do seu uso na formação da agenda de pesquisa em saúde brasileira.

Como indicado na descrição dos instrumentos de pesquisa os grupos de entrevistados foram divididos entre aqueles mais relacionados à dinâmica da incorporação e uso dos medicamentos (primeiro grupo) e aqueles mais próximos do tema da formulação da agenda de pesquisa (segundo grupo), no que diz respeito aos questionários aplicados.

Após a análise de todo o material de cada grupo, observou-se que as opiniões dos entrevistados mais relevantes para este estudo poderiam ser separadas por temas que não necessariamente coincidiam com as questões apresentadas nos questionários. Observou-se, ainda, que aspectos relacionados à incorporação e à agenda acabaram sendo abordados em todas as entrevistas mesmo que sob diferentes perspectivas. Por esses motivos, para a melhor compreensão da análise das opiniões dos entrevistados optou-se por apresentá-las segundo essa nova divisão por temas⁸.

⁸ Uma das entrevistas não foi incluída nessa divisão uma vez que as informações prestadas pelo entrevistado estavam mais relacionadas à descrição feita no Capítulo 2.

Os temas apontados nas opiniões dos entrevistados do primeiro grupo foram: i) a formação dos comitês e o manejo de conflitos de interesse; ii) a metodologia para a escolha dos estudos e as evidências clínicas que subsidiam as decisões dos consensos; iii) os ensaios clínicos; iv) as características locais e os efeitos adversos; e iv) as relações com os laboratórios nacionais. Com relação ao segundo grupo, os temas foram: i) a produção de ARVs e farmoquímicos e departamentos de P&D; ii) os fatores considerados na construção da agenda de pesquisa em ARVs; iii) as patentes; e iv) a pesquisa e o financiamento público.

As conclusões da análise das entrevistas indicam a percepção dos entrevistados sobre a relação entre a incorporação e o uso dos ARVs e a construção da agenda de pesquisa para o seu desenvolvimento e produção.

Finalmente, através da análise dos documentos e entrevistas, pretendeu-se compreender de que forma a regulação da incorporação de tecnologias em saúde, mais especificamente o mecanismo dos consensos de terapia, é capaz de resolver os conflitos de interesse que se apresentam nos sistemas de atenção à saúde e de inovação em saúde. E, sendo assim, se fortalece ou enfraquece a interação entre a incorporação de tecnologias estrangeiras, as demandas verificadas no sistema de saúde e a agenda de pesquisa direcionada ao tema HIV/Aids e se permitem alavancar a acumulação tecnológica (como na hipótese de BELL; PAVITT, 1993).

Organização do estudo

Essa dissertação está organizada em Introdução, Parte I, Parte II e Conclusões. Como visto, a introdução se dedica à apresentação da problemática, dos objetivos geral e específicos da pesquisa, metodologia e hipóteses.

A Parte I é composta por dois Capítulos e considerações finais. Esses Capítulos se consagram à descrição do contexto em que se insere a problemática e à descrição do sistema de incorporação de tecnologias no Sus, mais especificamente dos ARVs. Essa parte da dissertação corresponde à análise das informações obtidas através de fontes secundárias. Ao final da Parte I, algumas considerações finais sobre o contexto, a regulação e o processo de incorporação de ARVs são apresentadas.

A Parte II, também composta por dois capítulos e considerações finais, se dedica a apresentar os resultados da pesquisa de campo sobre o estudo de caso propriamente dito, no

qual se pretende analisar a relação entre a incorporação de ARVs, seu uso no Sus e a formação da agenda de pesquisa. Nessa parte, são descritas as opiniões dos entrevistados acerca do sistema de incorporação de ARVs no Sus e do processo de formação da agenda de pesquisa, considerando a relação entre incorporação e uso e construção da agenda. Ao final da Parte II, são apresentadas considerações finais sobre o resultado da pesquisa de campo.

Finalmente, são apresentadas as conclusões, que incluem a apresentação das limitações da pesquisa e sugestões para pesquisas futuras.

Parte I – CONTEXTO E SISTEMA DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA

A Parte I se dedica à descrição do contexto em que está inserido o objeto do estudo. Para que se compreenda como a regulação da incorporação de novos ARVs na Política de acesso universal do Departamento influencia a agenda de pesquisa é preciso que se apresente anteriormente como o Departamento e a própria Política se constituíram. Esta descrição é objeto do Capítulo 1. O contexto político e os atores envolvidos nessa construção afetam os seus resultados e mostram o conjunto de interesses e objetivos diversos que foram e precisam ser constantemente articulados para a sua manutenção como uma política pública.

Em se tratando de uma política de assistência farmacêutica, os atores e organizações envolvidos incluem também aqueles que fazem parte do sistema de produção e inovação de medicamentos. O cenário da produção e inovação nacional de medicamentos, em especial dos ARVs, é apresentado também no Capítulo 1. Além da produção propriamente dita, se descreve no mesmo capítulo a política de pesquisa em saúde realizada no país. A sua apresentação é importante para que se possa avaliar, mais adiante, quais são os fatores levados em consideração no momento da construção da agenda de pesquisa em medicamentos ARVs.

O Capítulo 2, por sua vez, apresenta o sistema de incorporação de tecnologias no Sus. Mais especificamente, nesse Capítulo se descreve o processo de incorporação de ARVs no Sus e são analisados os Consensos de Terapia, que constituem o principal instrumento dessa incorporação. A trajetória dos Consensos indica de que forma o processo de tomada de decisão na incorporação de ARVs se modificou ao longo dos anos. Essa descrição é fundamental para que se possa examinar se o direcionamento da agenda de pesquisa é afetado pelas decisões de incorporação de tecnologias.

Ao final da Parte I, são apresentadas considerações finais que envolvem as descrições e as análises feitas em ambos os Capítulos.

1. CONTEXTO

1.1. O DEPARTAMENTO NACIONAL DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS

O Departamento Nacional de DST, Aids e Hepatites Virais é o principal responsável pela compra, distribuição e fixação de diretrizes para a Política de acesso universal de ARVs no Brasil, inclusive no que diz respeito à incorporação de tecnologia.

Embora alguns autores como Loyola (2008) e Marques (2002) identifiquem o ano de 1985 como o ano de criação do Programa Nacional de DST/Aids (através da edição da Portaria 236, de 02 de maio de 1985, do Ministro da Saúde Carlos Correa de Menezes Sant'Anna, que também estabeleceu a sua vinculação à Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária, da Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde), as páginas da internet do Ministério da Saúde e do Departamento e Chequer (2005) indicam que o mesmo foi criado em 1986 (época em que o Ministro da Saúde era Roberto Santos).

De acordo com Loyola (2008), a criação do Programa se deu após a implantação de programas estaduais em 27 estados brasileiros. A autora argumenta que, até meados dos anos 1980, o governo federal entendia que *“a Aids não satisfazia critérios epidemiológicos suficientes para determinar a necessidade de intervenção do sistema público de saúde, em escala nacional”* (LOYOLA, 2008, p.769). Marques (2002) também afirma que as primeiras respostas à epidemia foram dadas por programas em nível estadual, após o crescente número de diagnósticos da doença e da mobilização de grupos sociais, especialmente em São Paulo. Por sua vez, Chequer (2005) acrescenta que a criação do Programa Nacional está inserida num contexto histórico de redemocratização e do movimento sanitário no país. Este autor salienta que se tratava do momento da consolidação da reforma sanitária, no Brasil, com a realização da VIII Conferência Nacional de Saúde e que, cerca de 2 anos depois, seria criado, pela nova Constituição Federal, o Sistema Único de Saúde, resultado desse movimento.

Embora o combate à epidemia tenha sido iniciado pelos Estados, com a proeminência de São Paulo, o Programa Nacional em poucos anos ganhou força institucional e tornou-se poderoso o suficiente para se mover na direção contrária às políticas econômicas neoliberais implantadas no Brasil, nos anos 1990. Mesmo que Loyola (2008, p. 768) argumente que essa força se deve essencialmente ao *“capital político”* de sua primeira coordenadora - Lair Guerra de Macedo -, entende-se que o contexto geral de reforma sanitária e de mobilização no

processo constituinte para garantir a universalidade de acesso foram fundamentais para o resultado obtido.

No início dos anos 1990, o governo do presidente Fernando Collor promoveu uma política de abertura econômica, inclusive com a liberação dos preços dos medicamentos (anteriormente controlados pelo governo federal) e afastou a coordenadora do Programa. Segundo Marques (2002), durante o período de 1990 a 1992, o Programa viveu uma fase de desarticulação com as ONGs e com os programas estaduais. Mas, ainda em 1992 (ano do *impeachment* de Collor), Lair Guerra de Macedo foi reconduzida à coordenação do Programa e teve “*início a compra para distribuição gratuita, em escala nacional, de AZT, que já ocorria em São Paulo, desde 1991*” (LOYOLA, 2008, p. 770). Segundo a página da internet do Departamento, o “*processo para a aquisição e distribuição gratuita de antirretrovirais*” teve início no ano de 1991 e o “*Ministério da Saúde incluiu os procedimentos para o tratamento da Aids na tabela do Sus*” em 1992. Em 1993, se iniciou a produção nacional da zidovudina (AZT). Segundo Maçaira (2005; 2006), o AZT nacional já havia sido desenvolvido e disponibilizado no mercado brasileiro pela empresa privada nacional Microbiológica, nos anos de 1992 e 1993.

Loyola (2008) enfatiza que o combate à Aids envolveu, desde o início da epidemia no Brasil, uma forte participação da sociedade civil, incluindo a de “*Igrejas de diferentes credos, mas, notadamente, da Igreja Católica, bem como de associações profissionais e filantrópicas, intelectuais, juristas, jornalistas, entre outras*” (LOYOLA, 2008, p. 768) e da mídia - em certa medida, pelo fato da doença ter atingido, em seus primeiros anos, principalmente pessoas de classes média e alta e categorias profissionais com acesso aos meios de comunicação. A mesma autora menciona ainda que a posição das ONGs com relação ao Programa passou de inicialmente opositora à crítica e colaboradora. Essa mudança ocorreu a partir do mesmo ano em que se iniciou a distribuição gratuita de medicamentos, em nível nacional, tendo havido uma modificação na posição do Programa acerca da utilização do poder dessas organizações para fazer pressão favorável às suas políticas (LOYOLA, 2008, p. 770), o que coincide com o retorno do grupo de Lair Guerra de Macedo à coordenação do Programa. Chequer (2005) reforça o papel dos acordos feitos com o Banco Mundial para empréstimos ao Programa Nacional na consolidação da participação das ONGs no mesmo. Esses acordos se iniciaram no ano de 1994 e, segundo o autor, incentivavam essa participação.

Somente no ano de 1996, porém, foi editada a lei que garantiu a distribuição gratuita pelo Sus de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de Aids e instituiu a obrigatoriedade por parte do Ministério da Saúde de estabelecer recomendações terapêuticas padronizadas. Como será visto adiante, esta foi uma das primeiras preocupações com a racionalização do uso dos medicamentos. A Lei 9.313/96, também conhecida como Lei Sarney e atualmente em vigor, foi promulgada no fim do mesmo ano em que havia sido aprovada e promulgada a nova Lei de Propriedade Industrial brasileira (a Lei 9.279, de 14 de maio de 1996). Em movimentos opostos, no mesmo ano, foi aprovada a lei em que se modificava o regime de propriedade industrial brasileiro para tornar os fármacos e os medicamentos patenteáveis no Brasil e se aprovou a lei que garantia a distribuição gratuita de ARVs no país.

Cabe enfatizar que, embora a nova lei de propriedade industrial viesse a atender as exigências do Acordo Trips⁹ (sigla, em inglês, para *Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights* ou Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual, na tradução para o português), o Brasil poderia ter optado por atendê-las no prazo de 10 anos após a assinatura do acordo. Além de ter aberto mão desse prazo, o país adotou um mecanismo de proteção à propriedade intelectual mais severo do que os exigidos pelo Trips, o *pipeline*. De acordo com Hasenclever *et al.* (no prelo), o país “adicionalmente, adotou o *pipeline*, um mecanismo que permitiu a concessão de patentes retroativas, que haviam recebido a concessão em outros países e cujos objetos não tivessem sido comercializados”, reduzindo a concorrência de novos ofertantes nacionais de ARVs, uma vez que as patentes conferem um monopólio temporário às empresas que as detêm.

No bojo da redução de concorrência, segundo Loyola (2008), em virtude dos crescentes gastos em ARVs que pressionavam o orçamento do Ministério da Saúde, inclusive com a compra de medicamentos cada vez mais novos, considerou-se “o investimento na fabricação local de medicamentos, por meio dos laboratórios públicos” (LOYOLA, 2008, p.771). A autora faz uma correlação entre as crescentes necessidades orçamentárias para atender aos objetivos do Programa, a posse do Ministro da Saúde José Serra, em 1998, e as políticas de retomada da produção dos laboratórios públicos (embora, a decisão de produção pelos laboratórios públicos de ARVs não patenteados tenha acontecido em 1997). Em 1999, o

⁹ Como explicam Chaves *et al.*, “com a criação da OMC [Organização Mundial do Comércio] em 1994 e com a assinatura do Acordo TRIPS, todos os países membros da Organização foram obrigados a alterar suas legislações nacionais e reconhecer um padrão mínimo de proteção à propriedade intelectual em todos os campos tecnológicos, inclusive o farmacêutico” (CHAVES *et al.*, 2008, p. 175).

então Ministro da Saúde aproveitou-se das circunstâncias que conjugavam a pressão social pelo fornecimento gratuito de medicamentos e o aumento dos gastos do Ministério da Saúde para dar maior visibilidade à proposta de uma política voltada para o fortalecimento da utilização e produção de genéricos.

Portanto, apesar de ter sido criado, essencialmente, como um Programa de assistência às pessoas que vivem com HIV e Aids e para o combate à disseminação da doença, o mesmo acabou sendo objeto das discussões sobre as políticas que envolvem a produção de medicamentos no país e servindo como parte da sustentação para alguns dos discursos que basearam as propostas dessas políticas, como desenvolvido na próxima seção.

Ao longo das décadas de 1990 e 2000, o número de ações do Programa aumentou, não só aquelas relativas à distribuição de medicamentos, mas também as direcionadas à prevenção, informação e ao financiamento de pesquisas. Foram criadas redes nacionais de laboratórios para o monitoramento da carga viral e para genotipagem. Além disso, o número de ARVs disponibilizados pela Política foi se tornando cada vez maior.

Apesar da crescente pressão no orçamento do Ministério da Saúde, gerada pela compra dos ARVs, e das mudanças de governo ao longo dos cerca de 25 anos do Programa, este manteve a sua força política e tornou-se reconhecido mundialmente como uma iniciativa exitosa, tendo recebido inclusive um prêmio da Fundação Bill e Melinda Gates, em 2003. Em 2009, o Programa Nacional de DST e Aids passou a se chamar Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. O Departamento atualmente faz parte da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

Por conseguinte, é possível afirmar que, de fato, a Política de Medicamentos de Aids do Ministério da Saúde tornou-se uma Política de Estado, que conta com a participação ativa da sociedade civil na sua formulação e execução, e acabou por promover, em parte, as discussões sobre a necessidade de se articular as políticas de atenção à saúde e as políticas de inovação e desenvolvimento produtivo. A articulação de interesses de atores sociais diversos passou, ao longo dos anos, a ser reforçada – e por vezes, justificada - pela existência da Política. Esses interesses incluem aqueles de diferentes instâncias do Ministério da Saúde e do sistema de atenção à saúde, agências de fomento a P&D, laboratórios públicos de produção de medicamentos, as empresas farmoquímicas e farmacêuticas privadas nacionais e internacionais, além de grupos organizados da sociedade civil, como já mencionado.

Sobre o alcance e a dimensão da Política de distribuição de medicamentos, o Departamento atende cerca de 200 mil pessoas que recebem regularmente os remédios para tratar a doença¹⁰. A estimativa do número total de pessoas infectadas pelo HIV, no Brasil, em 2009, era de 630 mil¹¹. Embora os números de pacientes em tratamento e de estimativa de pessoas infectadas sejam representativos, o próprio Departamento informa que a epidemia, no país, é concentrada, o que “*significa que a prevalência da infecção na população de 15 a 49 anos é menor que 1% (0,61%), mas é maior do que 5% nos subgrupos de maior risco para a infecção pelo HIV – como homens que fazem sexo com homens, usuários de drogas injetáveis e profissionais do sexo*” (MINISTÉRIO DA SAÚDE - DEPARTAMENTO, 2011a), o que indica o sucesso da política pública adotada no controle da epidemia, principalmente quando comparamos a situação brasileira com a de outros países.

Analisado em grandes traços o histórico institucional do Departamento, a próxima seção tem o objetivo de mostrar o contexto da produção e da inovação dos medicamentos no país, com ênfase nos ARVs.

1.2. A PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS E A PESQUISA EM SAÚDE NO BRASIL

Nesta seção, são descritas a produção de medicamentos e a pesquisa em saúde brasileiras. São mencionadas as políticas nacionais para o desenvolvimento da indústria farmoquímica e farmacêutica e para ciência, tecnologia e inovação (C&T&I) em saúde. As capacidades nacionais na produção de ARVs são apresentadas através da descrição de como ocorre, ao longo dos anos, a produção de ARVs por laboratórios nacionais públicos e privados. A pesquisa é abordada através da análise dos pontos principais da política de C&T&I em saúde e dos investimentos feitos pelo Ministério da Saúde por meio dos seus editais para o financiamento de projetos.

1.2.1. Produção nacional de fármacos e medicamentos e de ARVs

As indústrias nacionais farmoquímica e farmacêutica sofreram grande impacto com as políticas econômicas brasileiras de orientação neoliberal que vigoraram desde o início dos anos de 1990 até o início da década seguinte. A abertura do mercado brasileiro aos produtos importados, incluindo os fármacos e medicamentos, aliada à promulgação de uma nova lei de

¹⁰ Disponível em <<http://www.aids.gov.br/pagina/quais-sao-os-antirretrovirais>>. Acesso em 10/03/2011.

¹¹ Disponível em <<http://www.aids.gov.br/noticia/em-queda-nos-grandes-centros-urbanos-epidemia-cresce-no-interior-do-pais>>. Acesso em 10/03/2011.

propriedade industrial (que introduziu, no país, o reconhecimento de direitos patentários sobre esses produtos e os processos envolvidos na sua produção), resultou no enfraquecimento das empresas nacionais nesses setores, que não se mostraram competitivas em nível internacional.

Paranhos (2010) e Hasenclever *et al.* (2010) citam uma primeira modificação nesse cenário, em 1999, com a promulgação da lei de genéricos, que incentivou o crescimento das empresas farmacêuticas nacionais. Entretanto, Hasenclever *et al.* (2010) acrescentam que, com relação à indústria farmoquímica nacional, no início dos anos 2000, a situação tornou-se ainda pior em razão da concorrência com produtos oriundos da China e da Índia. Estes países passaram a produzir a custos muito baixos, em virtude, entre outras razões, das diferenças nas exigências regulatórias em diversos níveis (inclusive no que diz respeito à legislação de propriedade intelectual).

No início da década de 2000, mais especificamente a partir de 2003, com a mudança de orientação política na administração federal, houve uma importante modificação na avaliação da necessidade da implementação de políticas industriais capazes de reverter o quadro observado no período anterior. De acordo com Hasenclever *et al.* (no prelo), as políticas industriais mudaram seu foco de atuação, incluindo a tentativa de fortalecimento das empresas farmoquímicas e farmacêuticas nacionais e, no caso destes setores, buscando uma maior articulação com as políticas de saúde. A intenção era também privilegiar a inovação como objeto da política industrial, dando destaque ao complexo industrial da saúde (Cis) e privilegiando uma visão sistêmica do processo de inovação. Em 2003, criou-se, em âmbito nacional, a Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (Pitce), e, em 2008, foi elaborada a sua ‘continuação’, a Política de Desenvolvimento Produtivo (PDP). Os autores comentam ainda o fato de que, embora inicialmente se tenha optado por concentrar esforços em setores estratégicos, como os fármacos e medicamentos, essa escolha acabou enfraquecida, na segunda versão da política,

“em favor de políticas horizontais para todo o Cis, como a redução dos preços dos medicamentos para maior acesso da população, a busca de uma nova coalizão entre capital público e privado através das parcerias público-privadas, a redução da dependência externa de importação de insumos e tecnologias, a ênfase na importância da organização das atividades de inovação no setor público e de incentivos para o setor privado” (HASENCLEVER *et al.*, no prelo).

A partir do ano de 2003, portanto, são identificadas políticas industriais, em âmbito nacional, cujo objetivo é fortalecer a capacidade tecnológica das empresas, no país, e não apenas a sua capacidade produtiva.

Após a criação desses marcos e políticas, no final da década de 2000, segundo Paranhos, o conjunto das empresas do setor farmacêutico no Brasil se constituía “*em grande parte por empresas nacionais privadas (Alanac, 2007), localizadas principalmente nos estados da região Sudeste – São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais*”, e, além delas, por “*empresas multinacionais [que] têm historicamente grande participação no mercado brasileiro (...), apesar da redução de sua importância percebida nos últimos anos com o crescimento das empresas farmacêuticas nacionais*” (PARANHOS, 2010, p. 65). A autora acrescenta que, somando-se às empresas privadas, o Brasil contava com “*18 laboratórios farmacêuticos públicos que produzem exclusivamente para o mercado público do Sistema Único de Saúde (Sus), que representa cerca de 30% do mercado brasileiro*” (PARANHOS, 2010, p. 65).

Ainda que se possa perceber algumas mudanças no número e no porte das empresas nacionais, os reflexos das políticas mencionadas, dada a sua recente introdução, ainda não puderam ser avaliados e a situação da indústria nacional sofreu modificações ainda pouco significativas em termos de impacto na balança comercial. O déficit na balança comercial do setor saúde passou de US\$ 700 milhões/ano, no final da década de 80, para US\$ 9,35 bilhões em 2010 (SANTOS, 2011). Segundo a mesma fonte, os setores de fármacos e adjuvantes e o de medicamentos contribuíram para o déficit com cerca de US\$ 1,6 bilhão e US\$ 2,3 bilhões, respectivamente (ou seja, cerca de 17% e de 25% do total do déficit para todo o setor saúde).

Parte da justificativa pode estar no fato de que, apesar do parque industrial brasileiro ser atualmente bem desenvolvido no que diz respeito à capacidade de produção, o mesmo não se observa com relação à taxa de inovação nas indústrias farmoquímicas e farmacêuticas (HASENCLEVER *et al.*, 2010, p. 95). Uma vez que, no Brasil, as principais empresas nacionais estão voltadas para a produção de genéricos e a liderança no setor é ocupada por empresas multinacionais – que mantêm as suas atividades de P&D predominantemente nas suas matrizes –, a capacidade nacional de inovação é ainda considerada baixa.

Quanto à produção de genéricos, o problema não se restringe à suposta falta de interesse nas atividades inovativas por parte destas indústrias, mas também ao fato de que o crescimento da produção destes medicamentos no Brasil continua baseado fortemente na importação dos seus insumos, o que vem colaborando para o aumento do déficit da balança comercial deste setor e para a dificuldade de fortalecimento de empresas nacionais (BARBOSA, 2011).

Quanto aos laboratórios públicos, cuja atividade está mais ligada ao fornecimento de medicamentos considerados essenciais para o Sus, Hasenclever *et al.* (2008) identificaram a realização de atividades de P&D relacionadas principalmente ao desenvolvimento de novas formulações. Entretanto, a inconstância dos recursos públicos para a manutenção dessas atividades foi identificada pelos autores como um dos principais problemas enfrentados por esses laboratórios.

A produção de ARVs no Brasil se insere no contexto da produção dos demais medicamentos e fármacos no país. Assim como no caso dos demais medicamentos, as empresas nacionais produtoras de ARVs sofreram com as políticas de abertura comercial e com a introdução dos direitos de patentes na área farmacêutica. Entretanto, existem algumas peculiaridades na produção de ARVs relacionadas ao fato da distribuição desses medicamentos ser feita gratuitamente pelo Ministério da Saúde e das compras serem centralizadas pelo mesmo.

Como mencionado na seção 1.1, antes do reconhecimento das patentes para medicamentos no Brasil, já havia alguma produção nacional de ARVs. É o caso, por exemplo, da produção de AZT pela empresa privada nacional Microbiológica, a partir do ano de 1992. Porém, as dificuldades pelas quais passaram as empresas nacionais dos setores farmoquímico e farmacêutico, como a já mencionada abertura econômica, também afetaram os produtores de ARVs.

No caso dos ARVs, a peculiaridade de haver apenas um comprador para estes medicamentos, o Ministério da Saúde, provocou o agravamento da situação. A exigência de que a compra fosse feita pelo menor preço apresentado pelos concorrentes, sem consideração especial à origem dos produtos¹², associada ao fato de que os laboratórios públicos foram eleitos, pelo governo federal, como os produtores brasileiros preferenciais de ARVs, tornou a situação muito desfavorável para os laboratórios privados brasileiros (HASENCLEVER *et al.*, no prelo). Os preços dos insumos produzidos na Índia e na China, por razões já mencionadas, passaram a ser muito mais baixos do que os ofertados pelas empresas brasileiras. Este fato prejudicou não só as empresas nacionais do setor farmoquímico, mas também as do setor farmacêutico que, embora pudessem importar os insumos pelos preços mais baixos, não

¹² O que ocorre em virtude das compras públicas serem reguladas pela Lei de Licitações (a lei 8.666/93) e pelas exigências da regulamentação internacional da Organização Mundial do Comércio.

tinham condições de competir com o preço do produto final produzido pelos laboratórios públicos, que estavam disponíveis para a produção em virtude de sua capacidade ociosa¹³.

Com a introdução das novas políticas industriais e de medidas específicas para enfrentar o problema do enfraquecimento dos setores farmoquímico e farmacêutico no país, o governo federal pretendeu, a partir da última década, fortalecer a produção nacional de insumos e medicamentos. Na área dos ARVs, são medidas especialmente importantes: a implementação do modelo de parcerias público-privadas (PPPs, que incluem laboratórios farmoquímicos privados e farmacêuticos públicos para produção de ARVs não patenteados no Brasil)¹⁴ e as exigências de pré-qualificação e registro nacional dos fornecedores de insumos (que buscam introduzir uma maior isonomia no tratamento dispensado a produtores nacionais e estrangeiros).

Considerando a recente criação dessas políticas e medidas, ainda não é possível concluir se elas obterão êxito na promoção do crescimento das empresas nacionais produtoras de ARVs e dos seus princípios ativos. Entretanto, algumas poucas empresas privadas têm apostado nesse mercado e no modelo das PPPs. Lopes (2010) descreve a estrutura do mercado de ARVs no Brasil, no final da década de 2000, como

“formada, pelo lado da oferta, pelos laboratórios farmacêuticos públicos, sendo Farmanguinhos e Lafepe os principais, mas contando também com Furp, Funed, Iquego e Lifal entre aqueles com vendas significativas para o Programa, (...), e algumas poucas empresas nacionais, como a Blanver, Cristália, Globe e Nortec, que produzem medicamentos mais antigos e/ou seus princípios ativos que não estão sob patentes no Brasil. Já os medicamentos patenteados são ofertados pelos laboratórios farmacêuticos multinacionais que não produzem este tipo de medicamento no País e por isso a demanda é suprida pela importação dos mesmos”. (LOPES, 2010, p 155)

O quadro a seguir, retirado do trabalho do mesmo autor, resume a situação dos produtores nacionais de ARVs e princípios ativos.

¹³ Embora, tenha gerado efeitos deletérios para a indústria nacional, é necessário salientar que essas medidas tinham como propósito garantir a sustentabilidade da política de distribuição gratuita de ARVs e o amplo acesso da população.

¹⁴ Estas parcerias serão abordadas no Capítulo 5.

Quadro 2. Produtores nacionais de ARVs e princípios ativos, 2009

ARV	Laboratórios	
	Medicamento	Princípios ativos
Estavudina	Farmanguinhos Lafepe Cristália (versão líquida)	Cristália, Nortec
Efavirenz	Farmanguinhos	Cristália, Nortec
Indinavir	Lafepe Lifal	Nortec
Lamivudina	Iquego Farmanguinhos Lafepe Furp Blausiegel Prodiel Cristália (versão líquida)	Blanver, Cristália, Globe e Nortec
Nevirapina	Farmanguinhos Funed Lifal	Blanver e Nortec
Ritonavir	Cristália	Cristália
Saquinavir	Cristália	Cristália
Zidovudina	Farmanguinhos Lafepe Furp Cristália (versão injetável)	Blanver, Cristália, Globe e Nortec
AZT+3TC	Farmanguinhos Lafepe Iquego Furp Funed	Blanver, Globe e Nortec

Fonte: Lopes (2010, p.165).

Mesmo quando se trata dos ARVs produzidos por empresas brasileiras, a origem da tecnologia é estrangeira no caso de todos os medicamentos distribuídos pelo Sus. A produção de ARVs, por empresas nacionais, só ocorre nos casos em que não houve concessão de patentes no Brasil. No caso do tenofovir, o pedido de patente foi negado, em 2009, e a produção nacional deve se iniciar no ano de 2011 (resultado de uma PPP)¹⁵. Com relação ao abacavir, cujo prazo de validade da patente expirou no ano de 2008, não há ainda produção nacional. O resumo da situação das patentes de ARVs no Brasil também foi apresentado por Lopes (2010) e se encontra na tabela a seguir.

¹⁵ Este caso será abordado no Capítulo 5.

Tabela 1. ARVs distribuídos pelo Sus, por ano do início da distribuição, origem e status da patente no Brasil, 1991-2010

Classe terapêutica/ARV	Distribuição	Origem	Status da patente
ITRN e ITRNt			
• <i>Abacavir</i>	2001	Importado	Vencida
• <i>Didanosina</i>	1993	Nacional	Sem patente
• <i>Didanosina EC</i>	2005	Importado	Concedida
• <i>Estavudina</i>	1997	Nacional	Sem patente
• <i>Lamivudina</i>	1996	Nacional	Sem patente
• <i>Zidovudina</i>	1991	Nacional	Sem patente
• <i>Tenofovir</i>	2003	Importado ¹	Negada
• AZT + 3TC	1998	Nacional	Negada
ITRNN			
• <i>Efavirenz</i>	1999	Imp./Nac.	Concedida ²
• <i>Nevirapina</i>	1998	Nacional	Sem patente
• <i>Etravirina</i>	2010	Importada	Solicitada
IP			
• <i>Atazanavir</i>	2004	Importado	Concedida
• <i>Darunavir</i>	2007	Importado	Solicitada
• <i>Fosamprenavir</i>	2007	Importado	Solicitada
• <i>Indinavir</i>	1997	Nacional	Negada
• <i>Ritonavir</i>	1996	Imp./Nac.	Negada
• <i>Lopinavir/r</i>	2002	Importado	Concedida
• <i>Saquinavir</i>	1996	Nacional	Negada
IF			
• <i>Enfuvirtida</i>	2005	Importado	Solicitada
II			
• <i>Raltegravir</i>	2009	Importado	Solicitada

Fonte: Adaptado de LOPES, 2010, p.64.

Notas: 1- O início da produção nacional já foi anunciado; 2- Existem patentes concedidas, mas estão sob licença compulsória.

Como reflexo de a produção nacional ser exclusivamente de ARVs sem patentes válidas no Brasil, se observa que os produtores nacionais fabricam apenas ARVs que tiveram sua distribuição iniciada no país na década de 1990 e foram incorporados nos Consensos de Terapia de 1996 e 1999 (a maior parte deles em 1996, exceto o efavirenz e a nevirapina). No caso dos ARVs com patentes válidas, não há produção no país nem mesmo por parte das empresas multinacionais detentoras das patentes¹⁶, que suprem o mercado nacional a partir da importação.

Outra questão importante envolvendo a produção nacional de ARVs se refere ao problema do enquadramento desses medicamentos na classificação de medicamentos

¹⁶ O Ministério da Saúde anunciou, em 2011, um novo modelo de PPPs em que empresas multinacionais detentoras das patentes de dois ARVs deverão transferir tecnologia para que laboratórios públicos passem a produzir esses medicamentos e laboratórios farmoquímicos privados produzam os princípios ativos no Brasil. Contudo, nenhuma dessas parcerias teve início ainda.

genéricos, no caso da produção dos laboratórios públicos. Devido ao sistema de compras de insumos imposto pela lei que regula as licitações, o rastreamento e garantia da qualidade desses materiais exigidos para que o medicamento receba o registro como genérico se torna praticamente inviável. A cada licitação pode haver um novo vencedor e, portanto, um novo fornecedor de princípios ativos para a produção dos ARVs. Por este motivo, entre os ARVs atualmente produzidos pelos laboratórios públicos apenas o efavirenz está registrado como medicamento genérico na Anvisa, sendo os demais classificados como similares. Esta situação decorre da excepcionalidade da situação do efavirenz, que teve a licença compulsória de suas patentes decretada no Brasil e a produção possibilitada por uma PPP, que inclui um consórcio de três laboratórios farmoquímicos privados nacionais como os fornecedores dos princípios ativos.

1.2.2. Agenda nacional de pesquisa em saúde e em ARVs

No mesmo período em que se observam as mudanças das políticas nacionais dirigidas ao desenvolvimento da produção de medicamentos no país, ocorreram iniciativas no sentido de promover um novo direcionamento da agenda de C&T&I para o setor.

Além do lançamento dessas políticas industriais, Paranhos (2010) chama atenção para outros marcos regulatórios e políticas públicas relevantes para os setores industriais ligados à saúde, ainda que não sejam exclusivamente dirigidos a eles. A autora cita a promulgação da Lei de Inovação (Lei 10.973/04) e da Lei do Bem (11.196/05) e a criação de dois Planos de Aceleração do Crescimento (PAC), o PAC de Ciência, Tecnologia e Inovação e o PAC da Saúde (Programa Mais Saúde), ambos em 2007. Todos esses instrumentos, entre outros objetivos, têm a pretensão de alavancar a atividade inovativa no país, através da facilitação da articulação entre os diferentes atores envolvidos no processo inovativo, da introdução de incentivos fiscais e do estabelecimento de diretrizes e planos estratégicos nas áreas de C&T&I e da saúde.

Sobre a falta de atividade inovativa, os dados da pesquisa de inovação tecnológica (Pintec), realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), esclarecem a situação das empresas farmacêuticas no país. De acordo com Hasenclever *et al.* (no prelo), com base nos resultados das pesquisas com dados de 2005, “*as empresas farmacêuticas privadas investiram apenas 1,27% da receita líquida de vendas em atividades de P&D entre 2003 e 2005, considerando atividades internas (0,72%) e externas (0,55%) às empresas*”. Por

outro lado, segundo Gadelha (2011), teria havido uma melhora significativa no investimento feito pelas empresas do setor. O autor indica que, na última Pintec, que considerou dados de 2006 a 2008 e foi publicada em 2010, o percentual relativo às atividades internas de P&D aumentou para 1,44% do faturamento das empresas.

Especificamente no caso da agenda de pesquisa em saúde, duas importantes iniciativas ocorreram: a criação da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS) e da Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde (ANPPS), ambas aprovadas na 2ª Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde, no ano de 2004.

A PNCTIS elencou entre as suas estratégias principais a criação do sistema nacional de inovação em saúde e a construção da ANPPS. Além disso, estabeleceu como fundamental a consolidação do papel do Ministério da Saúde na orientação da P&D para o setor saúde e na articulação dos diversos atores do sistema nacional de inovação em saúde. O documento da PNCTIS indica também estratégias para o setor da indústria farmacêutica em curto, médio e longo prazo e menciona a farmoquímica como área de priorização de investimentos. Sobre a construção da ANPPS, a PNCTIS estabelece as principais diretrizes do processo e acrescenta que o mesmo deve ser liderado pelo Ministério da Saúde, “*em virtude do seu papel estratégico no ordenamento do esforço nacional de Pesquisa em Saúde*” (MINISTÉRIO DA SAÚDE - DECIT, 2008a, p.28).

A ANPPS, aprovada após um amplo debate envolvendo pesquisadores, gestores e a sociedade civil, foi constituída com a intenção de permanecer em constante processo de revisão (GUIMARÃES, 2006). A versão final da Agenda incluiu 24 temas de pesquisa em saúde, são eles: 1. saúde dos povos indígenas; 2. saúde mental; 3. violência, acidentes e trauma; 4. saúde da população negra; 5. doenças não-transmissíveis; 6. saúde do idoso; 7. saúde da criança e do adolescente; 8. saúde da mulher; 9. saúde dos portadores de necessidades especiais; 10. alimentação e nutrição; 11. bioética e ética na pesquisa; 12. pesquisa clínica; 13. complexo produtivo da saúde; 14. avaliação de tecnologias e economia da saúde; 15. epidemiologia; 16. demografia e saúde; 17. saúde bucal; 18. promoção da saúde; 19. doenças transmissíveis; 20. comunicação e informação em saúde; 21. gestão do trabalho e educação em saúde; 22. sistemas e políticas de saúde; 23. saúde, ambiente, trabalho e biossegurança; 24. assistência farmacêutica.

Nota-se que estão, entre os temas, o complexo produtivo da saúde (13), a avaliação de tecnologias e economia da saúde (14) e a assistência farmacêutica (24), que abrangeu o desenvolvimento de medicamentos. A inclusão desses temas indica que houve preocupação com as questões da racionalização da incorporação de tecnologias em saúde e com a relação entre o sistema produtivo e de inovação e o sistema de saúde, associando-se o desenvolvimento da capacidade produtiva e tecnológica nacional à melhoria no atendimento às necessidades em saúde¹⁷.

Com relação à implantação das diretrizes da PNCTIS e da ANPPS, como previsto na primeira, o Ministério da Saúde passou a ocupar um papel fundamental, mais especificamente a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) e o seu Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit). Como no caso da mudança de orientação das políticas industriais, também a partir de 2003, com a modificação na administração federal, foi fortalecido o papel do Ministério da Saúde na orientação da pesquisa em saúde no Brasil (GUIMARÃES *et al.*, 2006). Como explicam Guimarães *et al.*, a nova administração federal entendeu que o papel principal na estruturação do esforço nacional de pesquisa em saúde deveria ser atribuído ao Ministério da Saúde (GUIMARÃES *et al.*, 2006, p. 1778).

O principal motivo pelo qual Guimarães – que foi diretor do Decit, entre 2003 e 2005, e Secretário da SCTIE, entre 2007 e 2010 - concorda que a gestão da pesquisa em saúde deva ser parte das atribuições do Ministério da Saúde é justamente a necessidade de definição de prioridades, aproximando a política de produção e inovação das políticas públicas de saúde (GUIMARÃES, 2006, p. 9).

A SCTIE foi criada em 2003 e a ela foi incorporado o Decit, que já havia sido criado no ano 2000. Embora o Decit já existisse, foi com a criação da SCTIE que a sua função de coordenador do financiamento das pesquisas na área da saúde ganhou força. Segundo a página da internet do Ministério da Saúde:

“A Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde é responsável pela implementação das políticas de assistência farmacêutica, de avaliação e incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde e de incentivo ao desenvolvimento industrial e científico do setor. No âmbito da ciência

¹⁷ Apesar de o tema 13 não contemplar especificamente o desenvolvimento de medicamentos, privilegiando as vacinas, os hemoderivados, os equipamentos e os produtos diagnósticos, o desenvolvimento de medicamentos foi contemplado no tema 24. Além disso, uma busca na base de pesquisas financiadas pelo Decit revelou que essa classificação não é tão rígida, uma vez que, por exemplo, um edital que incluía o desenvolvimento de medicamentos - além de fármacos, equipamentos e kits diagnósticos - estava classificado como parte do tema 13.

e tecnologia, a Secretaria é responsável pelo incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no país, de modo a direcionar os investimentos realizados pelo Governo Federal às necessidades da saúde pública” (MINISTÉRIO DA SAÚDE - SCTIE, 2011).

E, de acordo com Decit, seguindo as orientações da PNCTIS,

“a gestão da pesquisa em saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde (Sus), é da responsabilidade da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, por meio da ação dos seus Departamentos de Ciência e Tecnologia e do Complexo Industrial e Inovação em Saúde” (MINISTÉRIO DA SAÚDE - DECIT, 2008b).

Na estrutura do Ministério da Saúde, portanto, o Decit aparece como responsável principal pelo financiamento de pesquisas, apesar da função estar também designada ao Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde (Deciis), como se verá no gráfico 1 mais adiante.

No caso do Decit, foi criado um sistema de informações, o ‘Pesquisa Saúde’, cujo acesso é público e feito através da internet. De forma a ilustrar o direcionamento dos temas de pesquisa e a importância dos itens destacados na ANPPS como ligados ao desenvolvimento produtivo e à racionalização do processo de incorporação de medicamentos, se apresenta a tabela a seguir elaborada com dados obtidos através do ‘Pesquisa Saúde’.

Tabela 2. Investimentos do Decit, incluindo seus parceiros, por tema de interesse e totais, números absolutos e (%), 2002-2010

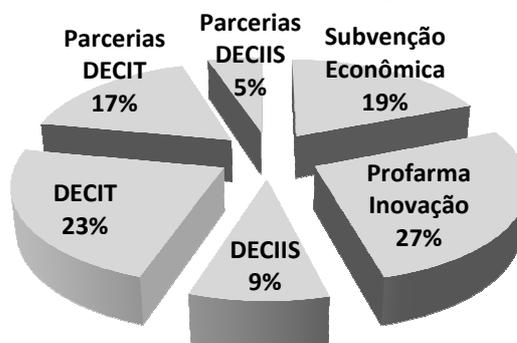
Temas	Editais/contratos	Projetos	Recursos (R\$)
Complexo produtivo da saúde	51 (21,43)	133 (3,45)	180.170.310,40 (25,16)
Aval. tecn. e econ. da saúde	41 (17,23)	274 (7,11)	31.797.873,53 (4,44)
Assist. farmacêutica	57 (23,95)	178 (2,60)	21.254.695,80 (2,97)
Total (24 subagendas)	238 (100)	3.853 (100)	716.093.377,73 (100)

Fonte: Elaboração própria a partir de dados de Pesquisa Saúde (2011).

A partir desses dados, é possível inferir a importância dada ao direcionamento da agenda de pesquisa principalmente para o complexo produtivo da saúde, já que entre os 24 temas da ANPPS, este mereceu cerca de 25% dos recursos investidos pelo Decit e parceiros. Já os temas da avaliação tecnológica e da assistência farmacêutica receberam investimentos substancialmente menores. É possível levantar a hipótese de que os investimentos para o tema da assistência farmacêutica relacionados ao desenvolvimento de medicamentos estejam mais concentrados no Deciis, que é responsável por articular as PPPs para o fortalecimento dos setores farmoquímico e farmacêutico nacionais e pela articulação com os laboratórios públicos.

Segundo Santos (2011), houve um investimento em P&D e inovação no setor saúde entre os anos de 2002 e 2010, de, pelo menos, R\$ 1,8 bilhões. O gráfico abaixo mostra que, deste total, 68% são de origem externa ao Ministério da Saúde.

Gráfico 1. Consolidado dos Investimentos em Pesquisa & Inovação no Setor Saúde, 2002–2010



Fonte: Santos, 2011

Nota: Entre os parceiros do Decit, se encontram, segundo informação do site do Departamento¹⁸: o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), a Financiadora de Estudos e Projetos (Finep), a Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (Unesco), a Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), Fundações de Amparo a Pesquisa e Secretarias Estaduais de Saúde e de Ciência e Tecnologia. Além dos parceiros enumerados, é possível observar que, nesse gráfico, estão incluídos, pelo menos em parte, recursos oriundos do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES), uma vez que foram considerados investimentos realizados através do Programa BNDES de Apoio ao Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (BNDES Profarma). Os parceiros do Deciiis não foram enumerados pela autora e não foi possível obter informação através da página da internet do Ministério.

Pode-se inferir que a soma dos investimentos feitos pelo Decit e parceiros no tema do complexo produtivo da saúde aos demais investimentos apresentados por Santos (2011) - que, em razão de se tratarem de investimentos realizados pelo Deciiis e pela sua natureza (subvenção econômica e Profarma BNDES) forçosamente se relacionam ao complexo industrial da saúde - se aproximaria ao valor do investimento efetivamente relacionado ao Cis.

É importante lembrar que estes números referem-se apenas à parte dos investimentos públicos, uma vez que incluem valores investidos pelos parceiros enumerados quando efetivamente realizam editais conjuntos com o Decit e excluem valores investidos por estes parceiros quando realizam seus próprios editais. É o caso do Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT), da Finep e do CNPq, além de outros recursos investidos pelo BNDES e que não foram incluídos no gráfico, como advertido pela própria autora (SANTOS, 2011).

Desta forma, se pode dizer que, no período entre 2002 e 2010, houve um direcionamento significativo do volume de investimentos públicos para pesquisa e inovação no Cis. Ainda que não se possa, nessa análise, separar o percentual relativo aos investimentos

¹⁸ Disponível em <<http://pesquisasaude.saude.gov.br/bgddecit/>>. Acesso em 17 de junho de 2011.

direcionados exclusivamente ao setor farmacêutico, é possível concluir que este direcionamento beneficia o setor, uma vez que ele é parte relevante do Cis.

O desenvolvimento dos ARVs distribuídos pelo SUS, atualmente, é resultado de P&D realizada fora do Brasil, como visto na seção anterior. Os laboratórios brasileiros tem se limitado a produzir versões similares e genéricas desses medicamentos.

Entretanto, o fato de produzirem similares ou genéricos não impede que as empresas nacionais realizem P&D para o aprendizado tecnológico e para o desenvolvimento de inovações incrementais (com adaptações às necessidades locais ou a melhoria dos produtos já desenvolvidos) ou mesmo radicais, como veremos mais adiante no caso de um dos laboratórios privados nacionais.

Antunes *et al.* (no prelo) identificaram as competências em P&D em ARVs, incluindo pesquisadores em universidades e outras instituições de ciência e tecnologia e o potencial de inovação no Brasil. Com relação aos pesquisadores, os autores encontraram, no Portal de Inovação, do Ministério e Ciência e Tecnologia, 50 especialistas considerados pelos autores como de maior relevância com “*capacitação em síntese e formulação especificamente de ARVs*” e “*em ensaios clínicos, estabilidade de medicamentos, controle de qualidade e biodisponibilidade e bioequivalência*” (ANTUNES *et al.*, no prelo). O maior número de pesquisadores se concentrava na área de síntese de princípios ativos e o menor na área de formulações. Os autores consideraram a hipótese de que os pesquisadores na área de formulações poderiam já estar incorporados às empresas. Por outro lado, é possível levantar outra hipótese, a de que de fato existam poucos profissionais dedicados a essa área no país¹⁹. Antunes *et al.* (no prelo) argumentam também que, embora a Lei de Inovação tenha aberto caminho para que haja uma maior interação entre empresas e universidades, essa interação ainda é incipiente mesmo que tenha se tornado mais efetiva nos últimos anos.

Sobre o potencial de inovação, Antunes *et al.* (no prelo) pesquisaram o número de patentes no mundo relacionadas aos ARVs, nos últimos 15 anos. Dos 1.037 documentos encontrados, apenas 7 depósitos de patentes tinham o Brasil como país de prioridade do pedido (segundo os autores, o país de prioridade pode ser um indicativo de que a tecnologia foi desenvolvida naquele país). Dentre os 7 pedidos, 4 são da empresa nacional privada Cristália e 2 da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz – a instituição pública da qual faz parte o

¹⁹ Um dos entrevistados na pesquisa de campo descrita nos Capítulos 4 e 5 opinou que há uma baixa qualidade das formulações dos ARVs produzidos no país.

laboratório público Farmanguinhos). Os 2 pedidos da instituição pública e 3 dos pedidos da empresa privada se referem a novas formulações, todas referentes a ARVs cujas patentes originais já se expiraram. Entretanto, a Cristália apresentou também um pedido de patente para uma nova composição. Este resultado mostra a pouca capacidade de inovação brasileira em ARVs, mas, ao mesmo tempo, indica que é possível inovar a partir do aprendizado gerado com a P&D simultânea à produção de genéricos.

Ainda sobre o direcionamento dos investimentos em pesquisa para ARVs, realizou-se pesquisa no ‘Pesquisa Saúde’, considerando-se como palavras-chave: HIV, Aids, antirretrovirais, antirretroviral, anti-retrovirais e anti-retroviral, nos campos título, resumo e resultado do projeto. Posteriormente, se eliminaram os resultados repetidos. O resultado está apresentado na tabela 3.

Tabela 3. Investimentos do Decit em pesquisas relacionadas a HIV/Aids e ARVs, incluindo seus parceiros, por tema de interesse e totais, números absolutos e (%), 2002-2010

Temas	Editais/contratos	Projetos	Recursos (R\$)
Complexo produtivo da saúde	3 (5,08)	5 (4,63)	6.902.540,46 (45,88)
Aval. tecn. e econ. da saúde	5 (8,47)	10 (9,26)	1226238,13 (8,15)
Assist. farmacêutica	4 (6,78)	4 (3,70)	414.800,00 (2,76)
Total (24 subagendas)	59 (100)	108 (100)	15.043.731,00 (100)

Fonte: Elaboração própria a partir de dados de Pesquisa Saúde (2011).

Se observa que, no caso do Hiv/Aids e dos ARVs, o volume relativo de recursos investidos pelo Decit no tema do complexo produtivo da saúde foi significativamente maior do que para as pesquisas em geral (45,88% dos recursos investidos no tema contra 25,16% no caso geral, apontado na tabela 2). A diferença também foi substancial no caso do tema da avaliação tecnológica, 8,15% contra 4,44%. Já no caso da assistência farmacêutica, não houve diferença significativa.

A intenção é apenas ilustrar o direcionamento das prioridades de pesquisa para determinados temas da ANPPS. Os investimentos dos parceiros do Decit só foram considerados quando os editais foram elaborados em conjunto com o mesmo. Outros financiamentos são realizados fora destas parcerias. A Finep lançou, por exemplo, em parceria com o MCT e a SCTIE, mas não com o Decit, uma chamada pública, no ano de 2010, para a seleção de “projetos cooperativos entre instituições de pesquisa científica e tecnológica e empresas para o desenvolvimento de fármacos e medicamentos estratégicos para o país”. Esta

chamada incluía uma linha temática contemplando fármacos com atividade antirretroviral, entre eles: efavirenz, ritonavir, lopinavir e atazanavir²⁰.

Ainda com relação à ANPPS, é necessário salientar que a pesquisa em Hiv/Aids não está organizada num tópico especial, mas perpassa tópicos em diversos temas. Os temas são: 4. saúde da população negra; 6. saúde do idoso; 7. saúde da criança e do adolescente; 8. saúde da mulher; 9. saúde dos portadores de necessidades especiais; 14. avaliação de tecnologias e economia da saúde; 17. saúde bucal; 19. doenças transmissíveis. No caso do Hiv/Aids, destaca-se a previsão de realização de estudos de custo efetividade, custo benefício e de eficácia das intervenções e do desenvolvimento de produtos fitoterápicos (todos no tema 19).

Além do Decit, o Departamento é uma fonte importante de recursos para investimento em pesquisas em Hiv/Aids no país. A partir de informações disponíveis na página da internet do Departamento²¹, foi possível contabilizar, entre os anos de 2003 e 2010, o financiamento a 252 projetos de pesquisa, com o volume total de recursos investidos de R\$ 55.797.660,67 (as agências financiadoras mencionadas são a Unesco e o Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime – UNODC).

Embora o volume total de recursos investidos pelo Departamento seja significativamente maior do que aquele investido pelo Decit (cerca de 40 milhões de reais a mais), o que se observa é que as pesquisas financiadas pelo Departamento não se direcionam ao desenvolvimento de tecnologia de medicamentos ARVs. No total de projetos financiados, apenas um deles, apresentado pela Fiocruz no ano de 2005 e cujo título era “Desenvolvimento de tecnologia farmacêutica para a produção de cinco antirretrovirais do coquetel Hiv/Aids”, pareceu caminhar claramente nesse sentido. O investimento foi bastante expressivo, cerca de 11 milhões de reais no universo de 55 milhões totais no período, mas excluindo-se este projeto, as pesquisas envolvendo o desenvolvimento de tecnologias se voltaram especialmente para a área de vacinas²².

Ainda com relação às pesquisas financiadas pelo Departamento, se nota a presença de temas como a co-infecção com doenças negligenciadas, a genotipagem, a adesão e os efeitos

²⁰ Entre as propostas selecionadas estão os seguintes projetos, com respectivos executores e valores aprovados: “Síntese e Verticalização do Processo de Produção dos Anti-Retrovirais Ritonavir e Lopinavir a partir de Intermediário Sintético Comum”, Universidade Estadual de Campinas, no valor de R\$ 2.551.689,00, e “Desenvolvimento e Escalonamento do Fármaco Antirretroviral, de Interesse para o Sus, Fumarato de Tenofovir Desoproxila (FTD)”, Universidade de São Paulo - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, no valor de R\$ 4.798.490,00.

²¹ Disponível em < <http://www.aids.gov.br/pagina/projetos-financiados>>. Acesso em 11 de junho de 2011.

²² Uma busca simples pela palavra ‘vacina’, no título dos projetos, encontrou 25 resultados. Um dos entrevistados ligado ao Departamento corrobora essa afirmação, como será visto no Capítulo 5.

adversos da terapia antirretroviral. Ainda que não seja possível uma avaliação precisa da relevância dos projetos relacionados a esses temas no universo dos projetos financiados, a sua inclusão mostra uma preocupação do Departamento em subsidiar o processo de tomada de decisão, uma vez que os mesmos são também objeto de preocupação dos Consensos de Terapia, como será visto no próximo Capítulo.

Entretanto, apesar dessas necessidades apontadas pelos Consensos, o financiamento de pesquisas pelo Departamento, ao que tudo indica pelas entrevistas realizadas, deve ser dirigido nos próximos anos principalmente às pesquisas operacionais (ligadas a medidas que possam ser postas em práticas pelo Departamento), além do desenvolvimento de uma vacina contra o HIV.

Portanto, na última década, se identificam esforços no sentido de melhorar a capacitação tecnológica das empresas do setor farmacêutico no país, incluindo a criação de políticas públicas com este objetivo e o aumento do financiamento privado para a P&D e a inovação. Contudo, não é possível afirmar que esses esforços tenham se traduzido numa efetiva capacitação tecnológica da indústria nacional, que cresceu principalmente apoiada na produção de genéricos, o que se traduz no crescente déficit da balança comercial no setor.

2. O SISTEMA DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS

Neste capítulo são descritos os principais elementos e atores do sistema de incorporação de tecnologias no Sus, mais especificamente o processo de incorporação de medicamentos e particularmente de ARVs. Este sistema se inclui na análise proposta nesta pesquisa como um dos subsistemas do sistema nacional de inovação em saúde, sendo relacionado à incorporação e utilização das tecnologias. Analisam-se com detalhes as mudanças pelas quais passou a regulamentação de incorporação de tecnologias em ARVs, no período entre 1996 e 2010, e os elementos considerados para o processo de tomada de decisão em incorporação.

De forma geral, a atual regulamentação de incorporação de tecnologias no Sus é resultado de um amplo debate promovido pelo Ministério da Saúde sobre a necessidade de uma gestão racional dessa incorporação. Esse debate parece ter ganhado força, por volta do ano de 2003, com a criação de um grupo de trabalho específico para avaliações tecnológicas em saúde (ATS), no Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde, e com outras discussões, também coordenadas pelo Ministério da Saúde e com a participação de outros setores da sociedade. Estas discussões incluem aquelas para a definição da Política Nacional de Ciência, Inovação e Tecnologia em Saúde (PNCTIS) e para a criação de um órgão responsável por centralizar a decisão de incorporação de tecnologias no sistema de saúde, a Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (Citec). Além de ter resultado na criação deste órgão, em 2006, o debate culminou na estruturação da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats)²³, em 2008, e na aprovação de uma Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PNGTS), em 2010.

No centro do processo que objetiva a racionalização da incorporação está a adoção da medicina baseada em evidências e das ATS como instrumentos norteadores para a tomada de decisão. As evidências científicas e as ATS são mencionadas já no decreto criador da Citec. Posteriormente, a PNGTS as definiu, da seguinte forma:

²³ A rede “*promove a divulgação e a elaboração de estudos relacionados à ATS, como Pareceres Técnico-Científicos - PTC, Revisões Sistemáticas, Avaliações Econômicas, estudos no campo da Gestão de Tecnologias em Saúde e outros*” (REBRATS, 2011). A Rebrats reúne, além das instituições gestoras (Decit, Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde – CONASS e Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS), 15 institutos de ensino e pesquisa e 24 núcleos de avaliação de tecnologias em saúde em hospitais de ensino.

- medicina baseada em evidências: “*uso consciente e minucioso das melhores evidências atuais nas decisões sobre assistência à saúde individual*”, cuja prática “*significa integrar a experiência individual às melhores evidências cientificamente tidas como válidas disponíveis*” (OXMAN *et al.*, 1994 *apud* MINISTÉRIO DA SAÚDE - DECIT, 2010, p. 27); e

- ATS: “*processo abrangente por meio do qual são avaliados os impactos clínicos, sociais e econômicos das tecnologias em saúde, levando-se em consideração aspectos como eficácia, efetividade, segurança, custos, custo-efetividade, entre outros* (GOODMAN, 1998, HUNINK E GLASZIOU, 2001 *apud* MINISTÉRIO DA SAÚDE - DECIT, 2010, p. 26)” e cujo “*objetivo principal é auxiliar os gestores em saúde na tomada de decisões coerentes e racionais quanto à incorporação de tecnologias em saúde*” (PANERAI E MOHR, 1989 *apud* MINISTÉRIO DA SAÚDE - DECIT, 2010, p. 26).

Simultaneamente às discussões acerca do uso de critérios considerados mais sólidos, em termos científicos, na metodologia utilizada para o embasamento da tomada de decisão de incorporação de tecnologias, ocorreu o debate sobre o manejo de conflitos de interesses nos comitês que assessoram o Ministério da Saúde. Após a menção em normas diversas, a abordagem do conflito de interesses foi, finalmente, objeto de uma Portaria específica da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. A Portaria 140, de 20 de agosto de 2009, estabeleceu os critérios para a definição dos conflitos de interesse no caso da constituição de comitês técnicos assessores e definiu o termo de declaração de conflitos de interesses a ser assinado pelos membros desses comitês, criando assim uma padronização na abordagem dos mesmos.

Feitas estas considerações acerca do contexto geral em que se insere a regulamentação do processo de incorporação de tecnologias no Sus, passa-se à sua descrição propriamente dita. Esta descrição, assim como todo este Capítulo, foi baseada principalmente na análise da literatura e de fontes secundárias. As informações obtidas através das entrevistas serão exploradas na Parte II, com exceção daquelas extraídas de uma das entrevistas realizada com o propósito de esclarecer o processo de incorporação de ARVs no Sus e de eventuais menções a esse processo por outros entrevistados.

2.1. Regulamentação sobre a produção e a circulação de medicamentos novos e a sua incorporação no Sus

Para tratar, de forma geral, do processo de produção e circulação de medicamentos e sua incorporação no SUS, foi utilizado principalmente o trabalho de Santos (2010), que descreveu as fases desse processo da forma como estão regulamentadas atualmente. Em se tratando de um panorama com o objetivo de auxiliar na compreensão do caso específico dos ARVs na Política de distribuição gratuita do Departamento, o foco direciona-se aos medicamentos, deixando-se de lado as demais tecnologias utilizadas pelo sistema de saúde.

Segundo Santos (2010, p. 86), a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) “*é o órgão federal responsável pela entrada das tecnologias de saúde no País*”. A lei 9.782, de 26 de janeiro de 1999, criou a Agência e estabeleceu suas competências. Com relação à produção e circulação dos medicamentos no sistema de saúde brasileiro, a Anvisa atualmente

“é responsável pelo registro de medicamentos, pela autorização de funcionamento dos laboratórios farmacêuticos e demais empresas da cadeia farmacêutica, e pela regulação de ensaios clínicos e de preços, por meio da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)” (ANVISA, 2010).

Entre as atribuições mencionadas se insere também a regulação dos ensaios clínicos realizados no país e a Agência tem outras atribuições que não se referem exatamente à incorporação de novos medicamentos, mas estão a eles relacionadas. São exemplos as ações de monitoramento e inspeção dos laboratórios, as de vigilância farmacológica e a regulação da sua propaganda, entre outras.

Quanto ao registro de um medicamento novo, este depende do seu pedido pelo interessado e da comprovação junto à Anvisa da sua eficácia, segurança e qualidade. Parte das avaliações necessárias à concessão do registro é feita por técnicos da Anvisa (análises farmacotécnicas) e parte por consultores *ad hoc* (análises de eficácia e segurança), de acordo com informações da página da internet da agência²⁴.

²⁴ Disponível em

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/medicamentos?cat=Medicamentos+novos&cat1=com.ibm.workplace.wcm.api.WCM_Category%2FMedicamentos+novos%2F56952804f6be639af53bfc894994279%2FPUBLISHED&con=com.ibm.workplace.wcm.api.WCM_Content%2FComo+a+Anvisa+avalia+o+registro+de+medicamentos+novos+no+Brasil%2F7ea2608040552f3889dba989c90d54b4%2FPUBLISHED&showForm=no&siteArea=Medicamentos&WCM_GLOBAL_CONTEXT=/wps/wcm/connect/Anvisa/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Publicacao+Medicamentos/Como+a+Anvisa+avalia+o+registro+de+medicamentos+novos+no+Brasil>. Acesso em 12/03/2011.

Após o registro sanitário do medicamento, é necessário que haja a definição do preço do medicamento pela CMED. A CMED foi criada pelo Decreto 4.766, de 26 de junho de 2003, e é composta por representantes do Ministério da Saúde (que preside o Conselho de Ministros), da Casa Civil da Presidência da República, do Ministério da Justiça, do Ministério da Fazenda e do Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior. A Secretaria-Executiva da CMED é exercida pela Anvisa. As suas atribuições estão também definidas no Decreto:

“[a CMED] tem por objetivos a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor” (BRASIL, 2003, art. 1).

Santos (2010) acrescenta que um dos critérios para a fixação do preço máximo de medicamentos novos se baseia na média do preço fixado em determinados grupos de países (como primeira opção, o grupo: Espanha, Portugal, Itália, Canadá e Austrália, e como segunda opção, caso não haja preço em 2 ou mais desses países, o grupo: Holanda, Bélgica, Irlanda, França e Nova Zelândia). Além disso, para efeitos de atribuição de preço, a CMED divide os medicamentos em categorias diversas que incluem combinações de critérios como o grau de novidade do produto, os benefícios que trazem em comparação à opção anteriormente disponibilizada no mercado, novas associações de princípios ativos, novas apresentações farmacêuticas e genéricos.

Passadas essas etapas, o medicamento pode ser produzido e/ou comercializado no Brasil. Para a sua incorporação no Sus e no Sistema de Saúde Suplementar, porém, é preciso que a mesma seja aprovada pela Citec²⁵. Inicialmente vinculada a Secretaria de Atenção em Saúde, quando da sua criação pela Portaria GM/MS 152, de 20 de janeiro de 2006, a Citec passou, em 2008, a ser vinculada à SCTIE, a partir da publicação da Portaria GM/MS 2.587, de 30 de outubro de 2008.

A Portaria de 2008 também definiu os membros da Comissão, sendo eles: *“representantes, titular e suplente, dos seguintes órgãos e entidades: I - Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - SCTIE; II - Secretaria de Atenção à Saúde - SAS; III - Secretaria de Vigilância em Saúde - SVS; IV - Agência Nacional de Vigilância*

²⁵ Segundo Santos (2010), antes da criação da Citec, no ano de 2006, a incorporação de medicamentos no Sus ocorria de forma mais descentralizada, cabendo a cada Secretaria do Ministério da Saúde decidir pela incorporação daqueles que fossem de interesse dos programas sob sua responsabilidade.

Sanitária - ANVISA; V - Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS. Parágrafo único. A coordenação da CITEC será exercida pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos” (BRASIL, 2008, art. 3º). O fluxo para a incorporação das tecnologias no SUS e Sistema de Saúde Suplementar está definido no Anexo I da mesma Portaria.

As solicitações feitas à Citec para a inclusão ou retirada de medicamentos do Sus podem ser feitas por qualquer interessado²⁶. Mas, cabe ressaltar que as solicitações externas ao Ministério da Saúde (inclusive das empresas produtoras dos medicamentos) têm apenas duas janelas temporais por ano para serem protocolizadas na SCTIE, durante os meses de fevereiro e março e de agosto e setembro. Essa regra não vale para as demandas do próprio Ministério da Saúde que podem ser feitas a qualquer tempo.

A análise de cada solicitação encaminhada à Citec deve ser precedida pela elaboração de um Parecer Técnico-Científico pela Secretaria afeta à incorporação da determinada tecnologia com o apoio técnico do Decit. O mesmo Departamento é o responsável pela definição da modelagem dos estudos de ATS que servirão de base para as decisões da Comissão. Ainda segundo o Anexo I da Portaria de 2008,

“a Citec produzirá recomendações com base no impacto da incorporação da tecnologia no sistema público de saúde e na relevância tecnológica estabelecida com base na melhor evidência científica, obtida por meio de ensaios clínicos e de outros estudos de avaliação de tecnologias de saúde” (BRASIL, 2008, art. 4º, do Anexo I).

Após as recomendações de incorporação terem sido feitas pela Citec, as mesmas devem ser referendadas pelo Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos e encaminhadas ao Ministro da Saúde.

Santos (2010) menciona ainda a Agência Nacional de Saúde Suplementar como instância de incorporação de tecnologias pelos planos privados de saúde. Porém, uma vez que os ARVs são distribuídos gratuitamente pelo Sus e o mercado privado para esses medicamentos é insignificante no Brasil, não trataremos dessa instância.

²⁶ A Citec trata não apenas da incorporação de tecnologias, mas também da sua retirada, além da revisão de diretrizes clínicas, protocolos terapêuticos e assistenciais. Entretanto, para os propósitos da pesquisa, no que diz respeito à Citec, se está tratando apenas da incorporação dos medicamentos, uma vez que, no caso estudado, as recomendações terapêuticas são feitas pelos Comitês Assessores do Departamento.

2.2. Especificidades da Incorporação de ARVs no SUS

A Política de Medicamentos de Aids do Ministério da Saúde foi, desde o seu início, tratada como um caso diferenciado entre as políticas de assistência farmacêutica do Ministério da Saúde. Embora o Programa Nacional de DST e Aids tenha sido criado no ano de 1986 e a distribuição gratuita de ARVs tenha se iniciado em 1992, como visto, a política de garantia de distribuição pelo Sus dos ARVs foi institucionalizada com a publicação de seu marco legal, a Lei 9.313, de 13 de novembro de 1996. A lei, que dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de Aids, também instituiu a obrigatoriedade de elaboração pelo Ministério da Saúde da padronização

“dos medicamentos a serem utilizados em cada estágio evolutivo da infecção e da doença, com vistas a orientar a aquisição dos mesmos pelos gestores do Sistema Único de Saúde” e das “terapias [que] deverá ser revista e republicada anualmente, ou sempre que se fizer necessário, para se adequar ao conhecimento científico atualizado e à disponibilidade de novos medicamentos no mercado” (BRASIL, 1996b, arts. 1º e 2º).

Ao exigir que fosse feita a padronização dos medicamentos distribuídos gratuitamente, a lei 9.313/96 tornou essa padronização, feita através dos Consensos de Terapia, o principal instrumento do processo de tomada de decisão para a sua incorporação na Política e, portanto, no Sus. O Departamento define os Consensos de Terapia como

“documentos que estabelecem recomendações técnicas, em comum acordo entre especialistas, para utilização de medicamentos anti-retrovirais. Essas recomendações advêm de comitês assessores, instituídos pelo Ministério da Saúde: Grupo Assessor de Terapia Anti-retroviral em Crianças, Comitê Assessor para Recomendações de Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Anti-retroviral em Gestantes e Comitê Assessor para Terapia Anti-retroviral de Adultos e Adolescentes” (MINISTÉRIO DA SAÚDE - DEPARTAMENTO, 2009).

O atual fluxo de incorporação de tecnologias no sistema de saúde inclui o exame pela Citec como condição para a incorporação no Sus de medicamentos em geral. As exigências se iniciam pelo registro sanitário do medicamento na Anvisa (precedido da autorização para a realização dos ensaios clínicos, também regulados pela Anvisa, caso sejam feitos no Brasil), seguido da definição de preço pela CMED e, finalmente, pela aprovação da Citec. Ou seja, se o produto não estiver apto a ser produzido ou a circular no país não será sequer examinado pela Citec.

Entretanto, no caso dos ARVs, somadas às exigências para os demais medicamentos está a de inclusão nos esquemas terapêuticos recomendados pelos Consensos de Terapia. A própria legislação que garante a distribuição gratuita dos ARVs também exige que sejam atualizados os Consensos a cada vez que houver novos conhecimentos científicos sobre o tema e que sejam lançados novos medicamentos no mercado. Este fato, por si, já representa uma importante diferença na forma de encarar a urgência na incorporação dos ARVs quando comparados a outros medicamentos e tecnologias.

Um dos entrevistados, ligado diretamente ao processo de tomada de decisão para a incorporação de medicamentos no Sus, explica que o caso dos ARVs é bastante diferenciado dos demais medicamentos. Um dos motivos é o fato de que, com muita frequência, quem apresenta demandas de incorporação de ARVs à Citec é o próprio Departamento. Nos casos de outros medicamentos, as demandas são habitualmente da indústria.

Outra diferença salientada pelo entrevistado é o fato de que o Departamento, em geral, produz as informações necessárias à decisão da Citec para a incorporação ou não de ARVs. Este procedimento é diferente do caso de outros medicamentos demandados por outras áreas do Ministério, nos quais o Decit é acionado pela Citec para produzir as informações ou obtê-las através de terceiros. O próprio Departamento apresenta os estudos que embasam a decisão de incorporar ou não um ARV, mesmo nos casos em que o pedido de incorporação é feito pela indústria.

Fica claro, pelo depoimento do entrevistado, que no caso dos ARVs, em geral, o Departamento já tem uma decisão sobre a incorporação antes mesmo da apresentação do pedido à Citec. Para não haver um lapso entre a inclusão de um ARV no Consenso e a autorização de sua incorporação pela Citec, o que vem ocorrendo é que o Departamento tem procurado fazer com que ambos os processos caminhem simultaneamente. Sendo assim, antes da publicação do novo Consenso, o pedido de incorporação é feito à Citec, já com as informações necessárias à tomada de decisão.

Considerando que o registro sanitário e a determinação de preços não são suficientes para determinar a incorporação de ARVs no Sus e que, mesmo com a criação da Citec, as recomendações de incorporação dos ARVs expedidas por esta Comissão têm sido baseadas na avaliação da sua pertinência pelo Departamento (e, portanto, da sua entrada nas recomendações terapêuticas), conclui-se que o principal mecanismo de regulação da

incorporação dos ARVs no sistema público de saúde são os Consensos de Terapia, logo o seu desenho atual bem como a sua evolução serão objetos de análise neste Capítulo.

É importante salientar que, desde a implantação da Política em 1996 até 2010 (período do estudo), ocorreram mudanças significativas no processo de tomada de decisão para a incorporação dos ARVs e, de forma mais geral, de tecnologias pelo Sus (como descrito anteriormente). Essas mudanças podem ser percebidas claramente pela leitura dos documentos dos Consensos de Terapia, elaborados pelos Comitês Assesores instituídos para este fim pelo Departamento (que serão analisados nas seções seguintes).

As modificações observadas, ao longo dos anos, na regulamentação do processo de tomada de decisão para a incorporação de tecnologias no sistema de atenção à saúde, de forma mais ampla, e no processo de tomada de decisão para incorporação de ARVs, mais especificamente, parecem ter acontecido de forma simultânea. Considerando-se apenas as informações obtidas através da análise dos documentos, parece ter havido uma influência mútua, uma vez que, por vezes, se observa a precedência das mudanças na regulamentação geral e, por outras, das mudanças nos Consensos. Essas mudanças incluem a utilização, como critérios de julgamento, das “melhores evidências científicas disponíveis” e da sua classificação segundo a “classificação de *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*” (indicada em documentos disponibilizados pelo Ministério da Saúde e que também passou a ser utilizada no Consenso de Terapia para adultos, em 2008).

2.3. A evolução dos Consensos de Terapia

Como veremos a seguir, todas as modificações mencionadas anteriormente refletem na organização do processo de incorporação de ARVs no sistema de saúde e, mais especificamente, nos Consensos de Terapia. As Políticas e as normas mencionadas neste Capítulo são resultados de debates que as precederam e que trazem conseqüências também para a organização dos processos de tomada de decisão do Departamento e dos Comitês Assesores.

De certa forma, as mudanças na metodologia utilizada em outros países e em outros *guidelines* acabaram por incentivar discussões no nível nacional. Sendo assim, as mudanças nas políticas brasileiras caracterizam um processo que foi sendo consolidado ao longo dos anos e que acompanhou mudanças em nível internacional. Esse parece ser o caso, por exemplo, da já citada medicina baseada em evidências, uma abordagem para o ensino da

prática médica que, no início dos anos 1990, foi proposta pelo *Evidence Based Medicine Working Group*, da Universidade McMaster no Canadá (EVIDENCE BASED MEDICINE WORKING GROUP, 1992). A própria tabela de níveis de evidência e graus de recomendação utilizada pelo Ministério da Saúde brasileiro é elaborada por um centro estrangeiro, o *Centre for Evidence-Based Medicine*, no Reino Unido. Embora a tabela tenha sido atualizada em 2001, a sua recomendação de uso aparece apenas no Consenso brasileiro de 2008.

Na análise da evolução dos documentos dos Consensos, são consideradas as modificações pelas quais passaram os mesmos, especialmente no que diz respeito à metodologia para a escolha das informações em que se baseia a tomada de decisão das recomendações terapêuticas, da modificação nos esquemas terapêuticos e da inclusão de ARVs, aos critérios para a entrada dos pacientes no tratamento, à quantidade e veículo de publicação dos estudos consultados e ao nível de detalhamento que apresentam os documentos. Uma vez que se trata de descrição extensa e rica em detalhes, optou-se por apresentar a análise detalhada dos documentos e dessa evolução no Anexo 3 e as informações principais nesta seção.

Ainda que tenha havido a distribuição de ARVs e recomendações de tratamentos anteriores à promulgação da Lei (Scheffer, 2008, pg. 93, menciona a existência de recomendações anteriores, desde o ano de 1994), o próprio Departamento indica como primeiro consenso em terapia antirretroviral, o “Guia de Condutas Terapêuticas em HIV/Aids - 1996” (página da internet do Departamento²⁷). Por este motivo, são analisados os Consensos de Terapia publicados pelo Departamento, a partir do ano de 1996, também considerado como marco temporal da institucionalização da Política de distribuição gratuita de ARVs.

Antes da apresentação dos principais resultados da análise dos Consensos propriamente ditos, é necessário fazer algumas considerações sobre os Comitês Assesores. Existem, atualmente, três Comitês/Grupos Assesores do Departamento que trabalham na elaboração dos Consensos de Terapia: o Grupo Assessor de Terapia Antirretroviral em Crianças, o Comitê Assessor para Recomendações de Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Antirretroviral em Gestantes e o Comitê Assessor para Terapia Antirretroviral de Adultos e Adolescentes. Cada um destes Comitês se responsabiliza pela elaboração do Consenso de Terapia direcionado a cada grupo respectivo de pessoas atendidas pela Política: crianças, gestantes e adultos.

²⁷ Disponível em <<http://www.aids.gov.br/tags/tags-do-portal/publicacaoconsenso?page=2>>. Acesso em 20/03/2011.

Entretanto, nem sempre houve a mesma divisão de grupos na elaboração dos Consensos. No primeiro Consenso, as recomendações para todos os grupos foram feitas em um único documento. A partir de 1997, as recomendações eram feitas separadamente para crianças e para adultos em conjunto com adolescentes e com algumas recomendações para gestantes. No ano de 2001, passou a haver um Consenso de Terapia específico para gestantes e, desde o ano de 2008, os adolescentes foram excluídos do Consenso para adultos (tendo sido incluídos no Consenso para crianças em 2009). O quadro 3 mostra as modificações nos grupos a quem se destinam os Consensos ao longo dos anos. Os anos indicados no quadro são os apontados nos títulos dos documentos e não necessariamente o ano de publicação dos mesmos (na maioria dos casos, os Consensos são publicados somente no ano seguinte ao da sua elaboração). O total indica o número de documentos publicados para cada grupo.

Quadro 3. Divisão dos Consensos por grupo a que se destinam, ano de sua elaboração e total de documentos publicados, 1996-2010

Grupos	Anos	Total
Todos os grupos	1996	1
Adultos e adolescentes	1997, 1999, 2000, 2001, 2002/2003, 2004, 2006	7
Adultos	2008	1
Crianças	1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2004, 2006	7
Crianças e adolescentes	2009	1
Gestantes	2001, 2004, 2006, 2010	4
Total	1996 a 2010	21

Fonte: Elaboração própria.

Quanto ao número de pessoas que participaram dos Comitês Assesores desde 1996, apenas o documento do Consenso para crianças do ano de 2004 não traz discriminado o nome dos seus participantes (portanto, foram considerados para esse cálculo somente 20 dos 21 Consensos considerados no quadro 3). Excluíram-se do cálculo pessoas designadas como colaboradores ou exclusivamente como membros do Departamento (quando o nome das mesmas não se encontrava também entre os nomes dos componentes do Comitê). Após essas considerações, chegou-se ao total de 111 pessoas que participaram dos Comitês Assesores, de 1996 a 2010. Embora o primeiro Comitê para adultos tenha sido composto por apenas 12 pessoas, nos anos seguintes, passaram a contar com cerca de 25 pessoas por ano (os Comitês para os Consensos de crianças e gestantes sempre contaram com um número menor de membros). Das 111 pessoas, 24 chegaram a participar de mais um tipo de Consenso, isto é, de Consensos dirigidos a grupos diferentes (incluindo-se o Consenso de 1996 como dirigido a um grupo diferente). Sobre o número máximo de participações, foram encontrados 2 nomes que participaram de 12 Consensos ao todo, 5 que participaram de 9 Consensos e 4 de 8 Consensos. Quanto àqueles que participaram de apenas um Consenso, foram encontrados 45

nomes. Esses números mostram que há certa mobilidade entre os participantes dos Comitês, embora alguns deles se mantenham ao longo dos anos.

Após essa breve consideração sobre a composição dos Comitês Assesores, passamos aos principais resultados extraídos da análise dos documentos dos Consensos (como mencionado anteriormente, a análise detalhada se encontra no Anexo 3). Para avaliar as modificações observadas ao longo dos anos, optou-se por analisar apenas os documentos dos Consensos dirigidos aos adultos e adolescentes (incluindo-se o Consenso de 1996, dirigido a todos os grupos, e o Consenso de 2008, dirigido apenas aos adultos). Essa escolha se justifica pelo fato de que as características que se pretende tratar nesse capítulo, como a metodologia utilizada para a incorporação de ARVs e a escolha da bibliografia, estão associadas à forma como o Departamento coordena o processo ao longo dos anos e obedecem a mesma lógica para todos os grupos a que os Consensos se dirigem. Portanto, não há necessidade de se avaliar diferentes Consensos para o mesmo período de tempo. Sendo assim, a análise dos Consensos para adultos (que são também mais representativos em termos de número de pessoas a quem se dirigem) pode ser considerada suficiente para o objetivo proposto.

A leitura dos documentos permitiu que os mesmos fossem separados em grupos distintos, tendo sido identificadas diferentes fases na abordagem dos Comitês no que diz respeito principalmente à metodologia utilizada para a escolha das informações em que se baseiam os Consensos e à introdução da consideração sobre os custos dos diferentes ARVs, quando há mais de uma alternativa de esquema terapêutico possível. Como mencionado anteriormente, será considerado como ano de criação do Consenso aquele mencionado no título do mesmo e não o ano de sua publicação.

O Primeiro Consenso – 1996

Chamado de Guia de Condutas Terapêuticas em HIV/Aids – 1996, o primeiro Consenso de Terapia, na parte destinada ao tratamento de adultos, não trazia nenhuma informação acerca da origem dos dados em que se basearam as decisões do Comitê Assessor (que, neste ano, foi o mesmo para adultos, crianças e para as recomendações para a redução da transmissão vertical). Isto é, não estavam indicados estudos nem bibliografia que tenham subsidiado as decisões do Comitê. A Portaria de constituição do mesmo apenas indica que ele foi composto para “*estudar e propor soluções técnico-científicas para o cumprimento do disposto nos parágrafos 1º e 2º do Art. 1º da Lei nº 9313/96*” (BRASIL, 1996c, art 1º).

Somente com relação à transmissão vertical, eram mencionados os estudos multicêntricos Protocolos ACTG 076 e ANRS 024, realizados nos Estados Unidos e na França.

Com relação aos ARVs, o Consenso de 1996 incluía entre as suas recomendações oito medicamentos, quais sejam: cinco Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRNs) - AZT, didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), lamivudina (3TC) e estavudina (d4T) – e três Inibidores de Protease (IPs) - indinavir (IDV), ritonavir (RTV) e saquinavir (SQV).

Os Consensos de 1997 a 2000

A partir do Consenso para Adultos de 1997, se observa uma mudança na apresentação da metodologia em que se baseava a escolha dos ARVs. O Consenso de 1997 informava que *“foram considerados todos os trabalhos científicos metodologicamente válidos e publicados em revistas científicas (peer-reviewed), e os resultados de ensaios clínicos apresentados na XI Conferência Internacional de Vancouver, em julho de 1996, IV Conferência em Retrovíroses e Infecções oportunistas em Whashington [sic], em janeiro de 1997, e no Simpósio Internacional de Consenso no Manejo da Infecção pelo HIV, CMV e Hepatites em Nova Iorque, em março de 1997”* (MINISTÉRIO DA SAÚDE - COORDENAÇÃO, 1997, s.p). Já o Consenso de 1999 não apresentava descrição da metodologia utilizada, mas trazia uma lista de referências bibliográficas. A descrição volta a fazer parte do documento no Consenso de 2000, que apresentava a metodologia da seguinte forma: *“para a presente revisão, foram considerados todos os trabalhos científicos metodologicamente válidos e publicados em revistas científicas e os resultados de estudos recentemente apresentados em conferências internacionais”* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2000).

Com relação aos ARVs, houve a incorporação de novos medicamentos apenas nos Consensos de 1999 e 2000 (embora no Consenso de 1997 tenha havido mudança na ordem de preferência de utilização apresentada no Consenso de 1996). Os ARVs incluídos, nesse período, foram: um ITRN – abacavir (ABC) -, três Inibidores de Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos (ITRNNs) - efavirenz (EFZ), nevirapina (NVP) e delavirdina (DLV) - e dois IPs – nelfinavir (NFV) e amprenavir (APV). Embora não houvesse explicitação dos motivos que levaram a essa decisão, no Consenso de 2000, dois ARVs foram excluídos - ddC e DLV (com a ressalva de que esses medicamentos continuariam sendo distribuídos para os pacientes que estivessem utilizando os mesmos).

Mesmo que não tenham características uniformes, os Consensos de 1997 a 2000 foram reunidos em um apenas um grupo, uma vez que se apresentam como uma fase de transição entre o primeiro Consenso – em que não havia praticamente nenhuma informação sobre as fontes consultadas – e os Consensos seguintes. O Consenso de 2000 apresenta uma metodologia que se aproxima da utilizada no próximo grupo de Consensos, mas que não parecia estar consolidada (como no caso da exclusão de medicamentos sem justificativa explícita). Este grupo também pode ser caracterizado pela diferença em relação ao próximo grupo apresentado, que, além de apresentar a mesma metodologia para todos os Consensos, introduz de forma clara a participação da sociedade civil e explicita os mesmos objetivos para os Consensos, entre outras características. A partir de 2001 também, ocorreu a separação entre as recomendações para gestantes, que ganharam o seu próprio Consenso.

Os Consensos de 2001 a 2005/2006

Os Consensos para adultos dos anos de 2001, 2002/2003, 2004 e 2005/2006 traziam a mesma descrição de metodologia: *“o processo de seleção e aquisição de medicamentos e suas indicações de uso, seguem recomendações técnico-científicas baseadas em estudos reconhecidos nacional e internacionalmente, os quais são avaliados e discutidos por renomados especialistas brasileiros integrantes deste comitê. Além disso, foram convidados representantes de organizações não-governamentais, para participarem das reuniões dos comitês, garantindo a participação da sociedade civil nesse processo”* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001, p. 1). Embora a citação se refira ao Consenso de 2001, nos demais anos mencionados, a metodologia escolhida foi a mesma, ainda que houvesse pouquíssimas mudanças na escolha das palavras para a sua descrição. Neste grupo de Consensos pode ser observada a utilização de uma metodologia mais uniforme e consolidada para a escolha dos medicamentos e a ênfase à participação da sociedade civil no processo (introduzindo formalmente, na discussão que incluía especialistas, um novo grupo de interesse).

Além dessa coincidência na metodologia do processo de seleção, esses mesmos Consensos passaram a indicar objetivos que incluíam a orientação dos médicos prescritores, mas também explicitavam outra função do Consenso: *“permitir uma logística para programação, aquisição, distribuição/dispensação e controle dos medicamentos, de forma a garantir que não haja interrupção do tratamento dos pacientes”* (MINISTÉRIO DA SAÚDE,

2001, p. 1). Portanto, se tornou explícita nos Consensos a sua função na tomada de decisão para o planejamento da aquisição de medicamentos.

Além dos medicamentos incluídos no grupo de Consensos anteriores, foram incorporados: no Consenso de 2001, o lopinavir/r (um IP, referido como LPV/r, em que o “r” significa ritonavir, que, nessa combinação, atua como adjuvante farmacológico); no Consenso de 2004, o tenofovir (um ITRN, referido como TDF) e o atazanavir (um IP, referido como ATV); e, no Consenso de 2006, a enfuvirtida (referida como T20, que pertence a uma nova classe de ARVs, os Inibidores de Fusão)²⁸. É importante acrescentar que os Consensos não excluíram explicitamente nenhum medicamento durante esses anos, embora tenha sido modificada a ordem de preferência na sua utilização.

Desse modo, este grupo de Consensos trazia em comum a metodologia que se baseava na discussão por especialistas de ‘estudos reconhecidos nacional e internacionalmente’, embora não indicasse exatamente como eram buscados e selecionados estes estudos. Além disso, apesar desses Consensos apresentarem uma lista crescente de bibliografia consultada, não havia citações e referências aos estudos no corpo do texto, apenas a lista apresentada ao final de cada Consenso.

O Consenso de 2008 e seus Suplementos

Como nos documentos anteriores, no Consenso de 2008 há a informação de que o Comitê considera apenas os medicamentos com registro na Anvisa. Porém, esse Consenso introduziu uma metodologia completamente diferente daquela apresentada nos demais. Além disso, o próprio documento chama a atenção para outras mudanças como a adoção de estratégias de manejo de conflitos de interesse e a ampliação do escopo do Consenso, possibilitada pela divisão do Comitê em quatro subcomitês (MINISTÉRIO DA SAÚDE - PN DST/AIDS, 2008, p. 8). Os custos do tratamento também passaram a ser abordados de forma diferenciada²⁹, sendo apresentados os custos dos medicamentos no caso da comparação entre

²⁸ Segundo Scheffer (2008), o tenofovir e a enfuvirtida foram incorporados antes dos Consensos aqui indicados, através de Notas Técnicas. Hallal *et al.* (2010) indicam que estes medicamentos foram disponibilizados no sistema de saúde nos anos de 2003 e 2005, respectivamente. Entretanto, como o objetivo, nesta seção, é avaliar os Consensos de Terapia, consideraram-se os Consensos em que os mesmos foram citados pela primeira vez como os Consensos de sua incorporação.

²⁹ O Consenso de 2005/2006 foi o primeiro a abordar a questão dos custos dos ARVs, mas apenas como uma informação suplementar. O documento trazia um anexo apresentando o custo do tratamento com os ARVs, no Brasil, em 2006, em dólares americanos. Era indicado o preço unitário e o custo diário e anual do tratamento para cada medicamento.

os esquemas iniciais alternativos de combinação de dois ITRNs, tornando-se um dos fatores considerados no processo da tomada de decisão.

O Consenso de 2008, de forma inédita, dedicou uma seção exclusivamente à descrição da metodologia escolhida para a busca e análise de ensaios clínicos. Esta seção foi intitulada: “Metodologia de análise dos ensaios clínicos de terapia anti-retroviral”. Nesta seção, se encontram explicitados:

- i) as bases de dados escolhidas para a busca das publicações sobre os ensaios: PUBMED e *Cochrane Database of Systematic Reviews*;
- ii) a estratégia de busca: no PUBMED, foram buscados os termos “*antiretroviral agents*”, “*antiviral agents*”, “*randomized controlled trial*”;
- iii) os tipos de ensaios considerados para avaliação: “*sempre que possível, foram considerados os ensaios clínicos randomizados fase III ou IV com tempo de acompanhamento de pacientes não inferior a 24 semanas, com controle ativo ou placebo, envolvendo dois ou mais braços e avaliando terapia tripla, definida como a combinação envolvendo dois Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN) + um Inibidor da Transcriptase Reversa Não-análogo de Nucleosídeo (ITRNN); três ITRN; dois ITRN + um ou mais Inibidor da Protease (IP), associado ou não a ritonavir, e três ITRN, com pelo menos 30 pacientes em cada grupo de tratamento, apresentando infecção crônica pelo HIV*” (MINISTÉRIO DA SAÚDE - PN DST/AIDS, 2008, p.10);
- iv) a exigência de que os trabalhos fossem publicados em revistas científicas baseadas em avaliação pelos pares e de circulação internacional (trabalhos não publicados, mas apresentados em eventos científicos, foram excluídos);
- v) a metodologia de avaliação dos resultados apresentados (proposta por GUYATT *et al.*, 2002 *apud* MINISTÉRIO DA SAÚDE - PN DST/AIDS, 2008, p. 10) e da sua significância (com a descrição completa dos critérios utilizados);
- vi) e a classificação de níveis de evidência e graus de recomendação do Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford, utilizada para classificar as evidências e recomendações apresentadas no Consenso.

A escolha desta metodologia já é suficiente para tornar o Consenso de 2008 completamente diferente dos anteriores. Ao longo do texto e ao fim de cada recomendação acerca da utilização de ARVs nas escolhas de esquemas terapêuticos iniciais, são

apresentados o nível da evidência e o grau de recomendação para determinada conduta. Os níveis de intervenções terapêuticas já realizadas – evidências - vão de 1a até 5 (sendo 1a o nível mais alto) e os graus de recomendação de A até D (sendo A o grau mais alto), segundo a classificação do Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford.

Na análise do conjunto total de referências bibliográficas fica bastante clara a mudança na metodologia usada este Consenso. De forma diferente dos demais Consensos, apenas nove das referências mencionadas já haviam sido utilizadas no Consenso anterior. O número de trabalhos consultados chegou ao total de 297 (mais de três vezes o número de trabalhos consultados no Consenso de 2005/2006). Além disso, as referências bibliográficas passaram a ser indicadas por capítulo e mencionadas no corpo do texto (embasando explicitamente as informações apresentadas) e não apenas como uma listagem de trabalhos consultados ao final do documento. Outra mudança significativa diz respeito ao maior número de trabalhos dedicados ao estudo da população brasileira.

Outra diferença observada diz respeito à mudança do momento de entrada dos pacientes no tratamento. Ao longo dos Consensos anteriores, o marco definido para o momento de entrada foi se modificando, recomendando-se uma entrada cada vez mais tardia. Modificando essa trajetória, o Consenso de 2008 estabelece um momento de entrada dos pacientes no tratamento mais precoce que o Consenso anterior. Essa mudança foi permitida justamente pela utilização da nova metodologia, uma vez que havia estudos que demonstravam a necessidade da introdução dos ARVs em momento anterior ao que se estabelecia previamente.

Com relação aos ARVs, nas opções para o esquema inicial são mencionados oito deles: AZT, 3TC, a didanosina entérica (ddI EC, uma outra forma farmacêutica da ddI), TDF, EFZ, NVP, LPV/r, ATV/r. O “r” se refere à utilização do RTV como adjuvante farmacológico. Todos já haviam sido mencionados em Consensos anteriores. Nas indicações para os casos de falha terapêutica, aparecem outros ARVs, são eles: ABC, d4T, SQV, fosamprenavir/r (outra formulação do amprenavir, que acabou por substituir a primeira, referida como FPV, aqui associada ao RTV), a enfuvirtida e o darunavir (um novo IP). Incluindo o RTV, encontramos, portanto, a recomendação de uso para 15 ARVs. Outros ARVs são citados como utilizados em tratamentos previamente estabelecidos, na descrição de

interações e de posologia e de doses e formas de administração, são eles: IDV e o NFV³⁰. Portanto, a julgar pelo documento do Consenso, no momento de sua publicação, 17 ARVs poderiam ser distribuídos pelo Programa, de acordo com as prescrições dos médicos, embora dois deles não fossem exatamente recomendados.

Com a publicação dos Suplementos I e IV (que complementam o Consenso de 2008), ambos dedicados ao manejo da falha terapêutica, foram incluídos mais dois ARVs na distribuição. São eles: o raltegravir (que faz parte de uma nova classe, os Inibidores de Integrase) e a etravirina (um novo ITRNN). Após a publicação do quarto suplemento ao Consenso de 2008, chega-se, portanto, a uma lista de 19 ARVs incorporados. Os únicos casos de exclusão explícita de ARVs pelos Consensos foram a ddc e a DLV, no Consenso de 2000 (o NFV foi excluído da distribuição, mas sem que houvesse explicitação no Consenso, e o APV acabou sendo substituído por outra formulação, o FPV³¹).

2.4. A Trajetória de incorporação de ARVs no Sus

Após a análise das principais características do processo de incorporação de medicamentos no sistema de saúde e da descrição da evolução dos documentos dos Consensos de Terapia do Departamento, foi possível traçar uma trajetória de incorporação de ARVs no Sus.

O fato de a Política, em cerca de 15 anos, ter passado a ser reconhecida mundialmente como bem sucedida no combate à epidemia, especialmente em se tratando de um país em desenvolvimento, e a conquista da sua perenidade pelo Departamento e pela sociedade civil organizada ajudaram a criar uma institucionalidade própria para ela. Por conseguinte, ainda que faça parte das políticas do Ministério da Saúde, a Política e o próprio Departamento ganharam um peso político e uma independência burocrática que os tornaram incomuns do ponto de vista da tomada de decisão para a incorporação de medicamentos no sistema público de saúde.

No caso do Departamento e da Política, em patamar mais elevado do que as exigências comuns feitas para a incorporação de outras tecnologias, está a inclusão do medicamento no Consenso de Terapia (a padronização determinada pela lei). Scheffer (2008) demonstrou a

³⁰ O NFV acabou sendo excluído da distribuição (LOPES, 2010) e, embora seja mencionado no Consenso de 2008, não está incluído na tabela de custo do tratamento apresentada ao final do mesmo.

³¹ Tanto o NFV quanto o APV continuam na lista de medicamentos distribuídos apresentada na página da internet do Departamento (o FPV não está mencionado, talvez por se tratar de outra formulação do APV).

importância desse instrumento, ao longo dos anos de sua existência, indicando que houve caso em que a inclusão de um medicamento na Política se deu antes mesmo de seu registro sanitário pela Anvisa (o amprenavir) e outros em que essa inclusão ocorreu no período de poucos meses após esse registro. Isto é, a entrada de um ARV no Consenso mostrou-se tão decisiva para a sua incorporação no sistema de saúde que essa incorporação (ao menos, formal) já ocorreu antes mesmo do seu registro na Anvisa ou em período mais curto que o observado para medicamentos para tratamento de outras doenças³².

Scheffer (2008) chama a atenção também para o fato de que os ensaios clínicos acabam por se tornar a porta de entrada de muitos medicamentos no sistema de saúde do país. Ainda que em fase de testes, o medicamento torna-se conhecido da classe médica e disponível para alguns pacientes, o que pode interferir nas pressões pelo seu posterior registro e distribuição, especialmente no caso dos ARVs. O autor chama a atenção para a necessidade de atuação diligente da Anvisa para que esses ensaios sejam realizados com os menores riscos possíveis aos pacientes e com o máximo de garantias que lhes possam ser oferecidas.

Além dos ensaios clínicos em si, o mesmo autor menciona o chamado processo de “acesso expandido”. O acesso expandido é também regulado pela Anvisa (RDC 26, de 17 de dezembro de 1999) e definido como o

“processo patrocinado de disponibilização de produto novo, promissor, ainda sem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVS/MS, que esteja em estudo de fase III em desenvolvimento no Brasil ou no país de origem e com programa de acesso expandido aprovado no país de origem, ou com registro do produto no país de origem, para pacientes com doenças graves e que ameaçam à vida, na ausência de alternativas terapêuticas satisfatórias disponibilizadas no País, sem ônus adicional para o paciente” (ANVISA, 1999).

Ou seja, antes mesmo do registro do medicamento no país, o mecanismo do acesso expandido permite a prescrição e o uso do medicamento em determinados casos mesmo para pacientes que não façam parte dos ensaios clínicos para a sua aprovação.

³² Em alguns casos, a incorporação de novos ARVs ocorreu antes mesmo da publicação do novo Consenso, através da publicação de Notas Técnicas. Essas Notas são publicadas pelo Departamento a cada vez que a incorporação de um ARV é julgada como urgente, em razão das necessidades dos pacientes em falha terapêutica e, por vezes, do número de ações judiciais com base em prescrições médicas, não havendo prazo hábil para aguardar a publicação de um novo Consenso. Esses ARVs são, posteriormente, incluídos nos novos Consensos. No caso do Consenso de 2008, houve também a posterior inclusão de ARVs por meio da publicação de Suplementos ao documento principal.

Além do mencionado a respeito dos registros, sobre o atual fluxo ‘ordinário’ da incorporação dos medicamentos no Sus, há diferenças também no papel dos Consensos e do Departamento nas avaliações feitas pela Citec. Sobre a Comissão, é interessante observar que, desde a sua criação em 2006 até o momento, foram analisados pedidos de incorporação de cinco ARVs. Dos quatro pedidos aprovados, todos foram solicitados pelo próprio Ministério da Saúde (ainda que um também o tenha sido pela empresa produtora do medicamento) e o único indeferido foi solicitado pela empresa produtora exclusivamente. Nos casos em que houve solicitação de incorporação de ARVs, o próprio Departamento se encarregou de fornecer as informações necessárias para a decisão da Citec, conforme informação obtida através das entrevistas. Embora não haja irregularidade na obtenção de informações através do próprio Departamento (já que os pedidos de incorporação devem ser instruídos por informações que subsidiem o processo de tomada de decisão), essa característica o torna diferente dos demais medicamentos. De fato, de acordo com informações obtidas ao longo da pesquisa, é possível dizer que a incorporação é decidida pelo próprio Departamento que leva a decisão para ser ratificada pela Citec, por questões formais (como citado na seção 2.2).

Outra questão importante, confirmada pelo entrevistado ligado ao processo de incorporação de medicamentos no Ministério da Saúde, é o fato de que a tomada de decisão não tem sido subsidiada por avaliações econômicas completas, como previsto inicialmente. Isto ocorre, segundo ele, pela falta de capacitação na área (no Brasil e no mundo) e pelo número insuficiente de pessoas no próprio Ministério para conduzir este tipo de avaliação. No caso da incorporação de ARVs, informações e estimativas de impacto nos custos pela incorporação têm sido apresentadas pelo Departamento, mas não estudos de custo-efetividade nem de custo-utilidade³³. Entretanto, ainda segundo o mesmo entrevistado, estes estudos não seriam tão importantes quando o desempenho esperado de um medicamento a ser incorporado é semelhante a outro que ele pretende substituir, bastando uma comparação de custo unitário. A principal contribuição destes estudos seria nos casos em que há uma melhoria em eficácia ou efetividade do novo medicamento, ao mesmo tempo em que há aumento de custo. A atual tendência é que, caso o aumento de custo não seja extraordinário, se aceite a substituição do medicamento antigo pelo novo.

Outro exemplo que ilustra o tratamento diferenciado dispensado aos ARVs comparados aos demais medicamentos é a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename). A Rename é uma lista elaborada pela Comissão Técnica e Multidisciplinar de

³³ Essa questão será retomada na Parte II.

Atualização da Rename (Comare) do Ministério da Saúde para guiar os estados e municípios nas compras de medicamentos para a assistência farmacêutica básica. Para um medicamento ser incluído na Rename, é preciso haver um percentual determinado de pessoas na população brasileira que necessite desse medicamento e que o custo do mesmo seja acessível (quer dizer, o medicamento tem de ser eficiente, do ponto de vista do custo). Esses critérios caracterizam um medicamento como essencial. Entretanto, conforme informações fornecidas por um dos entrevistados, no caso dos ARVs, a Rename inclui medicamentos distribuídos pelo Ministério da Saúde que não necessariamente preencham esses critérios, por indicação do próprio Ministério. Ainda que isso não interfira nas compras dos estados e municípios, já que os mesmos compram apenas medicamentos para co-morbidades e co-infecções associadas ao HIV e não os ARVs para o tratamento da Aids, essa diferença ilustra a divergência de tratamento para o caso de inclusão dos ARVs no sistema de saúde.

Apesar desse tratamento diferenciado e dessas inconsistências identificadas no processo de incorporação de ARVs no Sus, a análise dos documentos dos Consensos permite identificar uma modificação relevante na trajetória dessa incorporação com uma maior racionalização do processo de tomada de decisão. A principal mudança está na metodologia de escolha e análise dos artigos e trabalhos científicos que embasam as recomendações dos Comitês. Desde o primeiro Consenso, em que não havia a indicação dos critérios de escolha nem da bibliografia consultada, até o Consenso de 2008 e seus suplementos, em que há a descrição completa da metodologia e da bibliografia separada em temas, foi percorrido um longo caminho em direção a uma maior solidez científica (para empregar uma expressão utilizada no documento mais recente) na elaboração das recomendações terapêuticas.

É certo que essa modificação não é exclusiva dos Consensos de Terapia do Departamento, sendo uma trajetória observada nos documentos de políticas e procedimentos do Ministério da Saúde de forma ampla. A prática da medicina baseada em evidências passou a ser cada vez mais adotada em detrimento do apoio exclusivo na experiência individual dos especialistas, não só no Brasil, mas em outros países. A racionalização dos processos de incorporação de tecnologias em saúde, inclusive com a centralização das decisões numa Comissão do Ministério da Saúde também se reflete nas mudanças observadas nas orientações do Ministério, de forma ampla conforme visto na seção 2.1 deste Capítulo, e do Departamento, de forma específica.

Essa primeira modificação também se caracteriza pela introdução da preocupação com os custos dos ARVs nos Consensos e, de forma mais especial, com a avaliação do custo-

efetividade desses medicamentos. Ainda que a motivação para a inclusão do custo, como um dos critérios a serem considerados na tomada de decisão, possa ser a pressão cada vez maior no orçamento do Ministério e o desequilíbrio na balança comercial de medicamentos, esta inclusão pode ser associada à mudança de orientação de metodologia. Essa associação se justifica pelo fato de que a pressão nos orçamentos dos sistemas de atenção em saúde tem sido sentida em diversos países, o que tem incentivado a modificação nos critérios de avaliação das tecnologias a serem incorporadas. É possível inferir que a racionalização dos processos de incorporação e a exigência de justificativas baseadas em conhecimentos científicos mais robustos são conseqüências, pelo menos em parte, da constatação desses problemas, especialmente nos países desenvolvidos. O Brasil, portanto, segue uma tendência que se iniciou em outros países³⁴.

A escolha de bibliografia que trate especificamente das condições locais é outra mudança interessante. É possível se argumentar que no início da epidemia havia poucos trabalhos científicos e não existiam estudos em nível local ou que esses fossem ainda incipientes. Entretanto, com a mudança de metodologia aplicada no último Consenso, se nota que essa impossibilidade talvez existisse nos primeiros anos, mas não durante todo o período em que são mencionados poucos trabalhos com essas características. Essa constatação se deve ao fato de que a inclusão de trabalhos com referências às populações locais está relacionada apenas ao intervalo de tempo entre os Consensos, já que alguns deles já estavam publicados à época de Consensos anteriores. Isto é, o avanço dos conhecimentos científicos permitiu que houvesse mais trabalhos publicados e isso também ocorreu com os trabalhos que tem como tema características da população brasileira, mas a metodologia da busca de trabalhos e a percepção das necessidades específicas locais influenciaram na escolha dos mesmos.

O manejo de conflitos de interesses e a explicitação de falta de unanimidade em algumas decisões (citados no Consenso de 2008 e seu terceiro suplemento, respectivamente) nos permitem concluir que a mesma racionalização levou à busca por uma maior transparência no processo de tomada de decisão permitida pelas mudanças instituídas no sistema de regulação de incorporação de tecnologia. Certamente, essa busca dependeu do reconhecimento de que existem interesses conflitantes nesse processo e seu manejo precisa ser feito através de procedimentos e regras claras. Essa modificação também foi percebida, de forma geral, nas mudanças nas políticas adotadas pelo Ministério da Saúde.

³⁴ A chamada medicina baseada em evidências, como já informado, tem sua origem no trabalho de um grupo de pesquisadores, o *Evidence Based Medicine Working Group*, composto principalmente por pesquisadores vinculados a universidades no Canadá (EVIDENCE BASED MEDICINE WORKING GROUP, 1992).

Além disso, ainda que haja diferenças no tratamento dispensado a outros medicamentos, há que se considerar que, desde a criação da Citec, três dos medicamentos incorporados nos Consensos para adultos (a saber, os três últimos a serem incorporados, o darunavir, o raltegravir e a etravirina) tiveram sua incorporação recomendada pela Comissão³⁵. Houve também o indeferimento da recomendação de incorporação de um ARV (o maraviroque), o que indica que a inclusão de medicamentos nos Consensos e no sistema de saúde não tem se dado de forma automática após o seu registro sanitário no Brasil.

Portanto, apesar de algumas inconsistências identificadas no processo de incorporação de forma mais geral, a evolução nos Consensos indica uma mudança na trajetória de incorporação dos ARVs, de fato, em direção à racionalização dos critérios de decisão, inclusive com a consideração de problemas específicos da população e do sistema de saúde brasileiros.

Outras considerações sobre a formação dos Consensos de Terapia e suas mudanças ao longo do tempo serão feitas no Capítulo 4, a partir das entrevistas realizadas, com vistas à verificação da influência do sistema de incorporação de tecnologia na construção da agenda de pesquisa em ARVs.

³⁵ Além desses três ARVs, houve também a incorporação, avaliada e recomendada pela Citec, do tipranavir (um ARV indicado para o tratamento de pacientes pediátricos e incluído nas recomendações terapêuticas através de Nota Técnica).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS DA PARTE I

A partir das descrições e análises feitas na Parte I, pode-se chegar a algumas considerações finais.

Em primeiro lugar, é possível perceber que o fortalecimento do Departamento - inicialmente Programa - e a manutenção da Política observados ao longo dos seus anos de existência são resultado da articulação de interesses de diversos grupos envolvidos no sistema de saúde e de produção e inovação em saúde. Com relação àqueles que fazem parte do sistema de atenção à saúde, se observa o papel de diferentes grupos representados pela sociedade civil e instâncias do Ministério da Saúde, inclusive o próprio Departamento. Por sua vez, grupos envolvidos mais especificamente no sistema de produção e inovação em saúde tiveram seus interesses considerados e afetados pela composição que mantém o funcionamento da Política, que representa também oportunidades para esses grupos. Eles incluem laboratórios públicos e privados nacionais e multinacionais e ainda instituições de pesquisa e agências de fomento.

Fazendo uma breve retrospectiva da construção da Política, se pode recuperar essa articulação de interesses em linhas gerais. Inicialmente, as necessidades de saúde da população acabaram por pressionar o Ministério da Saúde pela criação do Departamento (à época Programa) e da Política. A sociedade civil teve um importante papel nesse momento, pressionando o governo federal e o sistema de saúde pelo atendimento de suas necessidades. As reformas sanitárias promovidas no país, lideradas por grupos da sociedade e especialmente de médicos que pretendiam implantar um novo modelo de saúde pública, também caminharam no mesmo sentido da criação e fortalecimento do Departamento.

Confrontadas com as mudanças nas políticas econômicas, que iam em direção contrária aos anseios do recém criado Programa, suas lideranças optaram por se aliar à sociedade civil para pressionar o próprio governo federal no sentido de garantir a distribuição universal e gratuita de ARVs. Uma organização internacional (o Banco Mundial) também participou da composição de interesses, uma vez que, ao garantir empréstimos que viabilizavam a existência do Programa, permitia a compra de medicamentos ao mesmo tempo em que exigia a articulação com a sociedade civil. Essa interferência, positiva para garantir o acesso aos medicamentos, acabou por se tornar uma articuladora dos interesses presentes no sistema de saúde com os interesses do sistema de produção e inovação, uma vez que garantia

um mercado para a indústria, tendo em vista não só as necessidades da população, mas também as pressões de uma sociedade civil organizada.

Apesar de, inicialmente, a Política ter fomentado o crescimento de uma indústria nacional de ARVs (com o surgimento de laboratórios privados nacionais produtores desses medicamentos interessados no novo mercado), os interesses da indústria multinacional acabaram por ser incluídos na composição quando da promulgação da nova lei de propriedade industrial brasileira. O acesso universal aos medicamentos se tornou garantido por lei no mesmo ano em que se passou a garantir às empresas multinacionais criadoras das tecnologias dos ARVs o direito de explorar com exclusividade o mercado para aqueles ARVs que ainda não houvessem sido produzidos e comercializados no Brasil.

A garantia de mercado às empresas multinacionais detentoras de patentes acarretou um aumento considerável nos gastos do Ministério da Saúde com ARVs, entre outros medicamentos. Esse aumento e a sustentabilidade da Política foram, então, considerados argumentos para a concentração da produção nacional de ARVs nos laboratórios públicos e pelo discurso favorável à criação de uma política de fortalecimento de produção de medicamentos genéricos no Brasil. Entrou, assim, na composição de interesses o grupo dos laboratórios públicos e também foram reintroduzidos na articulação os interesses de parte do grupo dos laboratórios privados nacionais.

Com relação às políticas nacionais de C&T&I em saúde se observa que os interesses dos diversos grupos envolvidos levam por vezes à pulverização dos investimentos e esforços de P&D. O estabelecimento de políticas de desenvolvimento produtivo e a construção de políticas de C&T&I em saúde ainda que pretendam, num primeiro momento, estabelecer prioridades falham nesse objetivo na tentativa de atender a uma grande diversidade de grupos.

No mesmo sentido, as iniciativas de fomento às pesquisas no tema de HIV/Aids acabam se tornando frágeis no seu direcionamento contando com iniciativas pontuais e não com uma agenda específica. No caso dos recursos centralizados e investidos pelo Ministério da Saúde (mais especificamente da SCTIE), se verifica uma tentativa de direcionamento de esforços para o fortalecimento da capacidade produtiva e tecnológica nos setores farmoquímico e farmacêutico nacional, enquanto os recursos do Departamento são direcionados para outros objetivos (pesquisas operacionais e vacinas). A diversidade de temas de pesquisa é uma estratégia interessante do ponto de vista do sucesso da inovação, mas no cenário de escassez de recursos (característico dos PED) pode levar a uma insuficiência de

recursos nas várias frentes de pesquisa. Além disso, o pouco investimento realizado em P&D pelas empresas nacionais privadas indica que a oportunidade de aprendizado tecnológico a partir da incorporação de tecnologias e da produção de genéricos não tem sido uma estratégia adotada por esse grupo.

Ainda para ilustrar a dificuldade de articulação de interesses, a diversidade de objetivos nos investimentos para a pesquisa feitos pela SCTIE e pelo Departamento repete outra contradição, observada em momento anterior, em que também se verificava a necessidade de articulação dos sistemas de saúde e de produção e de inovação. A busca pela sustentabilidade da Política e pela garantia de acesso acabaram por levar o Ministério da Saúde à opção de viabilizar a produção de ARVs através de laboratórios públicos com a compra de insumos regulada pela lei de licitações. Essa opção tornou ainda mais difícil a situação da indústria farmoquímica nacional, fragilizada pela concorrência internacional em desigualdade de condições regulatórias, e da indústria farmacêutica nacional, que pouco investe em inovação.

Já as políticas de desenvolvimento produtivo buscam fortalecer as empresas farmoquímica e farmacêutica privadas nacionais. Um novo modelo de PPPs foi proposto e criado, então, como o arranjo ideal para solucionar o problema da articulação dos interesses presentes em ambos os sistemas. O modelo, através de contratos de transferência de tecnologia de origem estrangeira para os laboratórios públicos e privados no Brasil, tem a intenção de garantir o acesso aos medicamentos e a sustentabilidade da Política simultaneamente ao desenvolvimento da capacidade produtiva e tecnológica nacional.

Com relação ao papel do desenho da regulação da incorporação de medicamentos no Sus na mediação desses interesses, o Departamento acabou por se tornar participativo (influindo e sendo influenciado) nas discussões sobre as políticas do Ministério da Saúde referentes a essa regulação.

O processo de incorporação de tecnologias no Sus foi sendo modificado ao longo da década de 2000. Conclui-se que essa mudança se deu em direção de uma maior racionalização do processo de tomada de decisão. Esse processo passou a ser subsidiado por evidências clínicas, categorizadas segundo um sistema de valoração que considera apenas os estudos científicos considerados mais 'robustos', com a intenção de se evitar a incorporação prematura de tecnologias que não tenham ainda se mostrado eficazes. Além disso, o Ministério da Saúde tem procurado regular de forma cada vez mais transparente os possíveis

conflitos de interesse envolvidos nesse processo, através de novas regulamentações e critérios para o processo de tomada de decisão³⁶.

No caso dos ARVs, essas mudanças ficam muito claras quando são analisados os documentos dos Consensos de Terapia elaborados pelos Comitês Assessores do Departamento. As modificações na orientação da metodologia utilizada como subsídio para o processo de tomada de decisão geram reflexos nas recomendações terapêuticas e na exposição de motivos para a escolha de cada uma delas. Além disso, o Consenso passou a incorporar informações sobre o custo dos medicamentos recomendados para os esquemas terapêuticos iniciais e sobre co-infecções com doenças que afligem a população brasileira, mas não as populações dos países em que os ARVs são desenvolvidos. A introdução dessas informações reflete o grau de preocupação com as características locais na utilização dos medicamentos, sejam elas de caráter econômico (diante da preocupação com o atendimento do maior número de pessoas possível e com a garantia da sustentabilidade da Política), sejam elas referentes ao perfil epidemiológico da população.

Mesmo que tenha havido esforços significativos na modificação do processo de incorporação dos ARVs no Sus, com a consideração cada vez maior do contexto local, a produção local desses medicamentos continua limitada. Diante da falta de oferta, pela indústria nacional, de medicamentos adaptados às necessidades locais ou mesmo de novos medicamentos, não resta alternativa aos Consensos de Terapia se não a de incorporar medicamentos de origem exclusivamente estrangeira.

De um lado, embora tenha sido identificada certa capacitação técnica nas universidades brasileiras, a produção de ARVs e a capacitação em pesquisa nacionais são ainda incipientes e o potencial de inovação da indústria nacional foi apresentado como insuficiente. As empresas brasileiras se mostraram interessadas apenas na produção de genéricos com pouco investimento em P&D e inovação (exceto no caso de uma empresa privada nacional que depositou pedido de patente para uma nova composição).

De outro, percebe-se uma consolidação de um desenho do sistema de incorporação de tecnologia que é mais transparente e baseado em evidências, mas essas evidências ainda são fundamentadas principalmente em estudos realizados fora do país. Mesmo que se tenha

³⁶ Sobre a formalização do processo de incorporação, cabe dizer que, no ano de 2011, foi promulgada a Lei 12.401, que altera a Lei 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sus. Contudo, a nova lei não foi objeto de avaliação nesse estudo, uma vez que promulgada apenas em abril de 2011 e com entrada em vigor prevista para outubro do mesmo ano, portanto, fora do período temporal abrangido pela pesquisa.

observado a modificação da metodologia que fundamenta a escolha dos estudos para os Consensos, a análise da bibliografia utilizada na sua elaboração parece indicar que permanecem as dificuldades de obtenção de informações específicas para a população brasileira ou para certos tipos de estudo (como os estudos de custo-efetividade e custo-utilidade).

Logo, ainda que a regulação da incorporação de tecnologias tenha se modificado significativamente, se observa uma desconexão entre o sistema de produção e inovação de ARVs e o sistema de incorporação de tecnologias, constatação essa que baseou o argumento da principal hipótese desse estudo.

O estudo de caso realizado aprofundou a verificação dessa hipótese, conforme já explicado na metodologia e será apresentado na Parte II, que apresenta as opiniões dos entrevistados sobre a relação entre a incorporação de ARVs e seu uso e a formação da agenda de pesquisa no Brasil.

PARTE II – O ESTUDO DE CASO: A RELAÇÃO ENTRE A INCORPORAÇÃO DE ARVS E SEU USO E A FORMAÇÃO DA AGENDA DE PESQUISA NO TEMA NO BRASIL

Na Parte II, são apresentados os resultados da pesquisa de campo, que teve como objetivo verificar as opiniões dos entrevistados sobre a influência da incorporação de novos ARVs e do seu uso na formação da agenda de pesquisa em ARVs. Para alcançar este objetivo, foram formuladas questões sobre o sistema de incorporação de ARVs no sistema de saúde, sobre a formação da agenda de pesquisa no tema e ainda sobre a relação entre o uso desses medicamentos e a sua produção, incluindo a P&D realizada no Brasil.

Para a melhor compreensão dos resultados obtidos, as informações foram separadas em dois capítulos diferentes, de acordo com os diferentes temas abordados nas entrevistas. No Capítulo 4, são tratadas as questões que relacionam a incorporação e o uso dos ARVs à agenda de pesquisa. No Capítulo 5, são analisadas as opiniões sobre a construção da agenda de pesquisa relacionada à produção dos ARVs no Brasil.

Nas considerações finais da Parte II, são apontadas conclusões sobre a relação entre a incorporação dos ARVs e a agenda de pesquisa para o seu desenvolvimento e produção a partir das opiniões expostas pelos entrevistados.

4. INCORPORAÇÃO DE ARVS, SEU USO E AGENDA DE PESQUISA

Neste capítulo foram organizados os temas das entrevistas relacionados às questões envolvendo a fundamentação da escolha dos medicamentos no processo de incorporação de ARVs no sistema de saúde e sua influência na construção da agenda de pesquisa de inovação em ARVs.

Os principais objetivos das entrevistas analisadas neste capítulo eram compreender como ocorre a construção dos consensos de terapia, a metodologia utilizada para a escolha dos estudos e as evidências clínicas que os subsidiam (indicando se há influência dos temas de pesquisa estrangeiros na incorporação de tecnologia), se existem evidências produzidas em âmbito nacional e, ainda, se os entrevistados acreditam que há possibilidade de construir uma agenda de pesquisa dirigida a temas de interesse nacional, baseada principalmente em características locais e na observação de efeitos adversos. Os entrevistados se manifestaram também sobre possíveis orientações para a agenda de pesquisa e o papel dos laboratórios nacionais.

Nesse primeiro grupo de entrevistas, foram incluídas predominantemente aquelas realizadas com pessoas que participam e/ou participaram de Comitês Assessores para Terapia Antirretroviral do Departamento e um membro do Departamento envolvido no gerenciamento dos sistemas de informação.

4.1. A formação dos Comitês e o manejo de conflitos de interesse

Um primeiro tema de interesse mencionado nas entrevistas especialmente direcionadas ao tema da incorporação e sua relação com a agenda de pesquisa foi o critério de escolha dos membros dos Comitês Assessores responsáveis pela elaboração dos Consensos e o manejo dos conflitos de interesses.

A análise desse critério de escolha é importante para indicar que tipo de potencial interesse o Departamento considera como inapropriado para os envolvidos no processo de tomada de decisão de incorporação de ARVs. Isto é, se o Departamento procura evitar ou permitir a interferência, nesse processo, dos interesses das empresas farmacêuticas multinacionais, que resultam da organização da agenda de pesquisa a partir de necessidades e circunstâncias particulares de outros países.

Os documentos dos Consensos de Terapia não trazem explícitos esses critérios nem indicam se são considerados possíveis conflitos de interesse dos profissionais que compõem os Comitês. A exceção é o Consenso de 2008, que informa que foram introduzidas estratégias de manejo de conflitos de interesse, mas não explicita quais são estas estratégias e não traz a declaração individualizada de cada membro do Comitê³⁷.

Questionados sobre a escolha dos membros para a composição dos Comitês, quatro dos cinco entrevistados ligados ao processo de incorporação e à formação dos Consensos de Terapia apontaram o manejo de conflitos de interesses como a principal mudança ocorrida ao longo dos anos, embora nem todos sejam unânimes quanto ao grau de importância da utilização desse manejo.

Dois entrevistados, que ocuparam ou ocupam posição de direção no Departamento, consideraram a introdução dessa estratégia de grande importância para evitar a influência indevida da indústria farmacêutica internacional no processo de tomada de decisão para a incorporação de medicamentos nos Consensos de Terapia.

Um dos entrevistados chegou a apontar essa mudança como um dos critérios que diferenciam três etapas pelas quais passaram os Consensos de Terapia (outro critério importante, que também define, segundo ele, a diferença entre essas etapas, é a metodologia de escolha das evidências que baseiam a tomada de decisão e a sistematização de informações – que são tratadas no próximo tema). Esse entrevistado informa que os Consensos passaram pelas seguintes etapas:

- i) de 1996 a 2001/2002, quando os membros do Comitê eram simplesmente escolhidos entre as maiores lideranças brasileiras na área de infectologia (de acordo com o conhecimento disponível à época);
- ii) de 2001/2002 a 2005/2006, quando “(...) *começa a ficar cada vez mais clara (...) a influência que os laboratórios privados exerciam tanto no sentido de promover a incorporação dos medicamentos como de tentar influir no uso do medicamento (...)*” (1A_2010). Segundo o mesmo entrevistado, a indústria começou a entender que o Consenso era a via mais fácil para influenciar a decisão de incorporação de medicamentos. Ao mesmo tempo, o Departamento - na época Programa - entendia que, embora não houvesse má-fé das pessoas envolvidas no processo de tomada de

³⁷ Como ocorre nos *guidelines* franceses, por exemplo (YENI, 2008, 2010).

decisão, existia uma relação muito próxima das mesmas com a indústria. A partir dessa etapa, começou uma mudança:

“(...) muito timidamente, que era começar a pedir para as pessoas declararem o seu conflito de interesse; eu digo que era timidamente porque não se tinha claro ainda o tipo de questão que levava ao conflito (...); [o pedido de declaração] seria mais como um fato político do que um fato objetivo (...)” (1A_2010);

- iii) a fase atual, a partir de 2005/2006, quando se buscou uma “*maior profissionalização desse processo*” (1A_2010).

Sobre o que se identificou como esta última fase, outro entrevistado, que também salienta a importância da abordagem dos conflitos de interesses, informa que

“se estabeleceu uma definição de parâmetros para participar de um Comitê Assessor do Ministério da Saúde. Esses parâmetros, eles incluíam pré-requisitos para a participação para evitar uma triangulação possível entre recomendações do Comitê, Ministério da Saúde e indústria farmacêutica, sendo que o Comitê estabelece as diretrizes para o Ministério da Saúde, que adquire os medicamentos junto à própria indústria. Isso estabelecia uma triangulação que era preciso manejar com cuidado. Estabelecemos que profissionais que obtêm algum tipo de ganho ou lucro com a utilização de ARVs, que realizam consultoria considerada permanente - definida por mais de 12 meses, contrato de consultoria contínua – e fazem parte dos chamados advisory boards, que são os comitês de especialistas da indústria, eram condições que impediam a participação nos comitês. Outros conflitos eram revelados como, por exemplo, ser pesquisador de determinada molécula/medicamento que vai ser incluído ou está incluído, ou ser speaker – dar aulas para a indústria, mesmo que pagas -, ou estímulo a participação em congressos, viagens, reuniões, foram considerados conflitos que deveriam ser explicitados e gerenciados, mas não necessariamente impedimentos para participar do Comitê” (3A_2010).

Este mesmo entrevistado esclareceu que o processo foi realizado de forma transparente junto ao Comitê e que não houve oposições aos critérios escolhidos. Naquele momento, seis membros do Comitê se encaixavam nas definições propostas para possíveis conflitos de interesse impeditivos: três deles preferiram desfazer seus vínculos com a indústria e permanecer no Comitê e os outros três optaram por fazer o oposto. Além disso, acrescentou que, neste momento, foram trazidos mais especialistas para o Comitê, assim como consultores *ad hoc* que pudessem contribuir com a ampliação do escopo do Consenso.

Sobre o resultado da introdução dessas estratégias de manejo, o entrevistado que as explicitou comentou ainda que houve críticas no sentido de que nenhum outro *guideline* fazia

da declaração positiva de possível conflito de interesse um critério para a exclusão da participação (exigindo-se apenas a declaração). O entrevistado contra-argumentou com a consideração de que a política de acesso universal brasileira é portadora de uma peculiaridade (o acesso garantido pelo financiamento público dos medicamentos incorporados, cuja orientação é feita pelo Comitê), que a torna suscetível ao estabelecimento da triangulação que expôs inicialmente. Além disso, com relação à crítica de que esse tipo de exclusão de membros do Comitê tornaria os Consensos mais frágeis (uma vez que excluiria os especialistas mais experientes), o entrevistado apresentou como resultado justamente o oposto do esperado: um documento – segundo ele - mais robusto cientificamente, não identificando essa relação de causa e consequência entre a exclusão de membros com conflitos potenciais e a fragilidade das recomendações. Explica ainda que não há dificuldades no engajamento de bons profissionais, possivelmente em razão de haver certo *status* associado à participação no Comitê.

Outros dois entrevistados que se manifestaram acerca do manejo de conflitos de interesse o indicaram como uma mudança relativamente recente. Um deles mencionou que a principal consequência foi a opção de alguns membros de permanecer no Comitê e de outros de se manter na indústria. Por sua vez, o outro entrevistado acredita que a mudança não resultou numa diferença prática, tendo em vista que as pessoas que deixaram o Comitê usavam o mesmo método de avaliação que as demais e de nunca ter presenciado uma decisão que tenha considerado tendenciosa. Portanto, entende que a mudança está mais relacionada à necessidade de haver uma norma formal que regule a questão do que a uma interferência de interesses considerados inapropriados no processo de tomada de decisão.

Ainda sobre a composição dos Comitês, como já indicado no Capítulo anterior, um dos entrevistados mencionou especificamente a participação da sociedade civil (membros de ONGs), além dos especialistas. Os demais entrevistados se referiram aos membros como especialistas médicos, com experiência na prática clínica e em pesquisa, e gestores, convidados a participar dos Comitês pelo Departamento. Foi salientado também que, embora, tenha havido algumas mudanças, há um grupo mais ou menos homogêneo que segue participando dos Comitês. Entre as inclusões e exclusões de membros, foram mencionados como justificativas para as mudanças os casos que se referem a alguns poucos possíveis conflitos de interesses (como abordado anteriormente) e o fato de terem sido incorporados especialistas em áreas de ‘lacunas’ dos Consensos anteriores ao de 2008, uma vez que, nesse ano, o documento teve seu escopo significativamente ampliado.

4.2. Metodologia para a escolha dos estudos e das evidências clínicas que subsidiam as decisões dos consensos

Os entrevistados deste grupo foram indagados sobre a forma como são escolhidos os estudos e as evidências clínicas que subsidiam as decisões dos Consensos e sobre como os membros dos Comitês tomam conhecimento da existência desses estudos e evidências.

As respostas dos entrevistados permitem concluir que as mudanças verificadas na análise dos documentos decorrem de uma abordagem diferente do Departamento (e do próprio Ministério da Saúde) na questão da avaliação e incorporação das tecnologias no sistema de saúde.

Como indicado no item 4.1, um entrevistado explica que, do seu ponto de vista, os Consensos passaram por três etapas identificadas pelo critério de escolha dos membros do Comitê, mas também pelo conhecimento científico disponível a cada fase e a forma de sistematização das informações utilizadas. As etapas já apontadas se caracterizam por um avanço na direção dessa sistematização, como se segue:

- i) de 1996 a 2001/2002,

“(...) o Consenso era fundamentalmente feito partir da experiência dos profissionais de saúde que compunham o Consenso, ou seja, aquela velha e clássica forma de avaliação de tecnologia, pega-se experts, põe-se numa mesa e se discute qual o melhor medicamento, qual o melhor tratamento (...)” (1A_2010).

O entrevistado acrescenta ainda que esse modelo se espelhava na prática internacional e buscava instrumentalizar melhor o governo, responsável pelo acesso aos medicamentos, e os serviços de saúde que os prescreviam. Ainda sobre a escolha dos medicamentos, o entrevistado acrescenta:

“Naquele período, a avaliação de tecnologia [e] a incorporação de tecnologia no Sus não eram termos de sistemáticas muito utilizadas, estava se iniciando. A questão do medicamento inclusive não era nem vista como uma questão, como um objeto principal do cuidado do Sus; acho que o medicamento passa a ser tão central um pouco a partir desse momento (...)” (1A_2010);

- ii) de 2001/2002 a 2005/2006, quando a preocupação com a sustentabilidade do Programa se tornou mais clara. Segundo o entrevistado, a introdução de dois ARVs, o EFZ e o LPV, fizeram com que se percebesse que o problema de aumento de custos experimentado com a introdução dos primeiros IPs (na primeira fase dos Consensos) se repetiria com a contínua introdução de novos medicamentos.

“É quando começa de fato a se ter a noção de que era necessário sistematizar melhor as evidências para subsidiar a decisão dos ‘expertos’, ou seja, chegou aquele momento em que não bastava cada um chegar com a sua experiência, com o seu conhecimento (...)” (1A_2010).

A necessidade de sistematização prévia de informações passou a ser justificada pelo fato de que o conhecimento pessoal dos especialistas não era mais suficiente para embasar a tomada de decisão e também pelo desejo do Ministério da Saúde de ter um controle maior sobre o processo de incorporação dos medicamentos. Além dos pedidos de declaração de conflitos de interesse, foi criado, então, um pequeno grupo, dentro daquele já existente, para sistematizar as informações a serem apresentadas aos demais componentes do Comitê.

- iii) a fase atual, a partir de 2005/2006, é caracterizada por uma sistematização feita por indivíduos de fora do grupo do Consenso.

Sobre esta última fase, que se iniciou em 2006, outro entrevistado esclarece que se trata do momento de transição em direção à melhor – segundo ele - sistematização das informações em que se baseiam os Consensos e à ampliação do seu escopo. O entrevistado explica essa mudança:

“no campo metodológico, nós começamos a estabelecer um processo ainda de transição, mas menos alicerçado na opinião dos experts e mais alicerçado na análise das evidências disponíveis e publicadas. Para isso, construímos fichas de análise crítica, fichas clínico-epidemiológicas dos 80 principais ensaios clínicos envolvendo ARVs para a sua utilização na tomada de decisão. Como eu falei, esse seria um momento de transição, então, isso ainda não ocorreu da forma ideal, mas foi estabelecido esse processo, assim como a classificação de níveis de evidência e graus de recomendação utilizando a classificação de Oxford que era o proposto pelo Ministério da Saúde naquela ocasião.” (3A_2010).

Para isso, o Departamento passou a contar com dois epidemiologistas clínicos que fazem esse trabalho de sistematização. Os Comitês passaram a se basear, nas suas principais decisões, nas evidências clínicas sistematizadas, segundo o método indicado.

Sobre esse processo, ambos os entrevistados já mencionados na descrição desse tema entendem terem sido as mudanças realizadas no Departamento (e nos Consensos) provocadoras do mesmo tipo de mudanças em outras áreas da Secretaria do Ministério da Saúde da qual faz parte e do próprio sistema de saúde. Essas mudanças envolviam a introdução do manejo dos conflitos de interesse (citado por um entrevistado) e da utilização sistematizada das evidências clínicas (citada por ambos).

Entretanto, apenas um dos entrevistados faz uma crítica com relação à sedimentação desse processo. Ele acrescenta que, embora acredite que o Departamento (na época, Programa) tenha sido pioneiro na introdução dessas mudanças, atualmente, o sistema de saúde, como um todo, parece ter evoluído de forma mais rápida nas questões envolvendo o processo de tomada de decisão para a incorporação de medicamentos quando comparado ao processo de incorporação envolvendo a política de acesso aos ARVs.

Os demais entrevistados corroboraram a descrição feita anteriormente. Todos se referem à transição do modelo baseado predominantemente no conhecimento trazido individualmente por cada membro do Comitê para o modelo em que há uma sistematização das evidências pelo próprio Departamento.

Embora todos os entrevistados mencionem essa mudança de forma positiva, para alguns deles esse processo parece ser considerado como uma sistematização com o objetivo principalmente de tornar a discussão mais homogênea, acrescentando que esta foi a principal modificação, já que os membros do Comitê se basearam sempre em evidências científicas, cuja avaliação é necessária à sua prática clínica. Nas palavras de um dos entrevistados:

“Esse processo foi refinado (...). Essa análise de evidências ficava muito por conta de cada membro. Como a grande parte desses membros trabalha em universidades, trabalha com estudos clínicos, tem familiaridade com a literatura científica, era mais ou menos automático, o que a gente fazia na prática clínica você transportava para essa decisão de saúde pública, vamos dizer assim. Mas, agora, nos últimos dois documentos, acho que desde 2007, tem uma metodologia incorporada, tem um epidemiologista clínico que participa do Consenso, que auxilia o Comitê como um todo a fazer essa análise de evidências científicas também. Embora, na verdade, falo por mim e por vários colegas que trabalham na universidade, é um método que a gente já usava na hora de considerar os estudos, os dados. Mas, isso está mais sistematizado” (4A_2010).

Isto é, para alguns dos entrevistados (diferente de outros dois já mencionados), embora seja possível identificar a mudança de metodologia a partir da opção pela análise sistematizada das evidências clínicas, a percepção é de que o processo sempre foi orientado pela observação dessas evidências. O que mudou, de fato, foi a metodologia de escolha das evidências, incluindo as metanálises e revisões críticas. Portanto, se observa uma diferença na percepção dos objetivos pretendidos pelo Departamento ao introduzir as mudanças na metodologia.

Ainda com relação às mudanças observadas nos documentos dos Consensos, alguns entrevistados se referiram à introdução das informações sobre os preços dos ARVs, principalmente, como uma informação adicional para os médicos prescritores. Entretanto, não houve consenso entre os entrevistados sobre o papel da consideração dos preços dos medicamentos na tomada de decisão de incorporação dos ARVs.

4.3. Ensaios clínicos

Questionados sobre os veículos de publicação das evidências científicas consideradas nas avaliações dos Comitês, os entrevistados foram unânimes na resposta. Todos apontaram os periódicos internacionais de renome na área médica, em especial aqueles que publicam resultados de ensaios clínicos. Os entrevistados citaram especialmente o nome de dois desses periódicos: *Lancet* e *The New England Journal of Medicine*.

As publicações dos resultados dos ensaios clínicos foram consideradas a principal fonte de evidências científicas para a tomada de decisão dos Comitês para a incorporação de ARVs. Sobre o tema, os entrevistados foram questionados ainda acerca da relevância, no momento de escolha dos ensaios a serem considerados, dos países em que os mesmos foram realizados e dos seus financiadores.

Sobre os ensaios clínicos disponíveis para a análise da pertinência da incorporação de novos ARVs, as entrevistas indicaram principalmente a percepção geral de uma falta de opção na escolha dos ensaios a serem considerados. Os entrevistados disseram que a maioria dos ensaios é financiada pelas empresas que pretendem lançar um novo medicamento no mercado, uma vez que o seu registro sanitário exige a realização de ensaios que comprovem a sua segurança e eficácia. Segundo os entrevistados, em muitos casos, essa é a única fonte de informação disponível.

Atualmente, os ensaios clínicos considerados preferenciais são os chamados randomizados e duplo cego (em que os participantes são distribuídos de forma aleatória em dois grupos, um que recebe o novo medicamento e outro que pode receber placebo ou o melhor tratamento disponível, e nem os médicos nem os pacientes sabem quais são os pacientes que fazem parte de cada grupo). De acordo com um dos entrevistados, os periódicos mais respeitados internacionalmente têm feito cada vez mais exigências para a publicação dos resultados desses ensaios (envolvendo o próprio desenho dos estudos e as declarações de possíveis conflitos de interesse). Nas palavras de um entrevistado,

“(...) se você vai ao site do Lancet, por exemplo, ou da New England, nos locais de submissão, quando são estudos dessa natureza, tem um conjunto enorme de regras (...), quando é ensaio multicêntrico - estudos de indústria - tem um conjunto de regulação muito grande (...)” (2A_2010).

Porém, ainda que existam exigências cada vez mais rígidas não só das publicações, mas também dos órgãos reguladores dos ensaios e dos registros de medicamentos, o fato desses ensaios serem financiados, na sua maioria, pela indústria farmacêutica exige uma interpretação cuidadosa dos seus resultados, no que diz respeito à tomada de decisão da incorporação de novas tecnologias.

Na opinião dos entrevistados, a análise crítica é fundamental para a decisão, uma vez que estes estudos podem apresentar vieses no sentido de favorecer a empresa detentora da tecnologia e produtora daquele medicamento. Isso fica claro na opinião de vários entrevistados, mas pode ser resumido nas palavras de um deles:

“Nós fazemos uma reflexão de que os ensaios clínicos, como eles são financiados pela indústria farmacêutica - não apenas isso, isso aprofunda -, mas o fato de haver um financiamento da indústria e um interesse de mercado atravessando a questão do tratamento antirretroviral no mundo, isso nos dá margem a avaliar que existem diversos vieses e que existe uma formação de um pensamento hegemônico no campo do tratamento antirretroviral, então, portanto, a necessidade de se fazer uma reflexão crítica (...)” (3A_2010).

Esse viés pode se apresentar na forma como o estudo é desenhado, isto é, a que perguntas ele se propõe a responder acerca daquele determinado medicamento, que metodologia utiliza e a que tipo de comparação o medicamento é submetido. O mesmo entrevistado explica, por exemplo, que, após o caso dos ensaios clínicos para o lançamento do enfuvirtida, houve uma mudança de paradigma na pesquisa clínica e todos os estudos têm sido desenhados para atender inicialmente os pacientes multiexperimentados (aqueles que já utilizaram os diversos medicamentos disponíveis e apresentaram falha terapêutica), considerando-se que, atualmente, já existe um esquema inicial com bastante aceitação no mundo. Após o registro do medicamento para o uso dos pacientes multiexperimentados, é que seriam feitos estudos para analisar se o medicamento é apropriado para o início do tratamento (o que não ocorreu com a enfuvirtida, por ser um medicamento injetável e, portanto, de difícil posologia).

No entanto, outro entrevistado chama a atenção para o fato de que, para a empresa produtora do medicamento, o mais vantajoso seria sempre atingir um mercado maior e,

portanto, conseguir mostrar a superioridade do medicamento em relação àqueles já indicados para o início do tratamento, no que diz respeito principalmente à toxicidade, aos efeitos adversos e à comodidade posológica. Um exemplo de possível viés em casos como este, citado por um dos entrevistados, diz respeito a um efeito adverso. Neste exemplo, um estudo feito para determinar se haveria vantagens na utilização de determinado ARV no esquema inicial de tratamento indicava, entre os seus resultados, que o mesmo provocava menos dislipidemia (um efeito adverso que gera o aumento do nível do colesterol e triglicérides) do que os ARVs mais antigos. Entretanto, a publicação não esclarecia se entre os dois grupos de pacientes (os que receberam e os que não receberam o novo medicamento) havia diferentes recomendações com respeito à dieta alimentar. Ou seja, não havia informações suficientes na publicação para que fosse avaliada a real melhoria trazida pelo medicamento, no que se refere a esse efeito adverso. Mesmo entre os entrevistados que não citam exemplos, há a confirmação da importância da avaliação crítica dos resultados dos ensaios publicados em razão dos possíveis vieses.

Alguns entrevistados identificaram também outro tipo de viés. Além dos vieses no desenho dos estudos e na forma de apresentação das informações, há o viés da publicação em si. Isto é, não existe uma obrigatoriedade de publicação dos resultados de todos os ensaios clínicos realizados. Além disso, os mesmos são submetidos a periódicos científicos que, em geral através da avaliação por pares, julgam se os trabalhos devem ou não ser publicados. Há uma preocupação dos periódicos com o rigor científico, mas também com a adequação ao seu escopo e seu público-alvo, e, portanto, não necessariamente um periódico terá interesse em publicar determinados artigos e resultados.

Atualmente, existe a exigência de que todos os ensaios clínicos, realizados no Brasil, que possam subsidiar o registro sanitário de medicamentos sejam autorizados pela Anvisa. Entretanto, segundo alguns dos entrevistados, no caso de um ensaio apresentar resultados negativos do ponto de vista da empresa que pretendia lançar o novo medicamento, dificilmente esses resultados se tornarão públicos. Isto ocorre porque a empresa não tem interesse em dar publicidade aos seus fracassos e menos ainda em indicar falhas que podem ‘ajudar’ o desenvolvimento de produtos de seus concorrentes. Essa questão é importante quando se trata da realização de estudos multicêntricos, uma vez que, muitas vezes, pode haver pouca geração de conhecimento para aqueles que participam dos estudos apenas na qualidade de centros de pesquisa e não de coordenadores do ensaio, como será explicado mais adiante.

Outro ponto interessante levantado por um dos entrevistados é outro tipo de viés de publicação. Considerando que os resultados são publicados em periódico científicos, segundo ele, é necessário levar em conta que a lógica científica difere significativamente da lógica comercial. De acordo com a opinião do entrevistado, a lógica da metodologia científica é a da confiança na reprodutibilidade do estudo. É a lógica de que a metodologia é descrita pelo autor do estudo para que ela possa ser replicada por outros, obtendo-se os mesmos resultados. Segundo o entrevistado, há uma boa-fé nesse sentido, uma vez que o objetivo do cientista está relacionado àquilo que é considerado um êxito científico. Entretanto, quando se trata de empresas que objetivam o lucro com a venda de seus produtos, tal lógica não poderia ser aplicada. O entrevistado entende que há uma diferença importante: *“tem a lógica da ciência, que é estabelecida na confiança da reprodução, enquanto a lógica comercial é baseada no ocultar e dar informação parcial, então, uma ética entra em choque com a outra ética”* (1A_2010).

Por isso, conclui-se que a avaliação pelo Comitê apenas de medicamentos já registrados é tão importante, uma vez que o papel da regulação, no ponto de vista do mesmo entrevistado, é do Estado, através da agência reguladora, que deve exigir a produção e a apresentação de todas as informações necessárias para a avaliação da segurança e da eficácia dos medicamentos. Essas informações é que podem dar conta da totalidade de informações necessárias para a avaliação do medicamento e não apenas aquelas publicadas nos periódicos internacionais.

Ainda sobre os ensaios clínicos, todos os entrevistados mencionaram a participação do Brasil como um importante centro de realização desses estudos. Um dos entrevistados acrescenta que o país participa desses ensaios, há muito anos, como um dos centros de estudos multicêntricos, no caso dos ARVs, e cita o ensaio clínico do IDV, um dos primeiros IPs criados, realizado no Brasil em 1995/1996. Sobre a participação como centro, o entrevistado pondera:

“(...) esse não é um mundo em que não se tenha que entrar, mas tem que se estar atento aos conflitos de interesse que estão colocados e, nesse sentido, todas as salvaguardas éticas e os cuidados que tem que se tomar com relação ao desenho, condução, transparência” (2A_2010).

Por outro lado, foi dito pela maioria dos entrevistados que os ‘serviços’ (setores dos hospitais e outras unidades de atendimento) em que os ensaios clínicos são realizados no país se portam de fato como prestadores de serviço e não como parceiros ou colaboradores em um

estudo científico. Ou seja, o que acontece é que estes ‘serviços’ são convidados a participar dos estudos e recebem um pagamento pelo recrutamento dos pacientes e pelo seu tratamento, quer dizer pelos serviços prestados, mas não participam do desenho desses ensaios. Sendo assim, os pacientes são recrutados e recebem os medicamentos gerando resultados para o centro coordenador do ensaio, mas a capacitação dos médicos e pesquisadores brasileiros se desenvolve apenas no que diz respeito à parte operacional da realização dos estudos. Com relação ao desenho dos mesmos (o que inclui as ‘perguntas a serem respondidas’ por aquele ensaio, à metodologia escolhida e outros critérios que verdadeiramente os definem) e a análise dos dados, não há praticamente nenhum ganho para a capacitação da pesquisa brasileira. De acordo com um dos entrevistados,

“(...) existe uma característica que se assemelha à prestação de serviços, alguns centros clínicos acabam incluindo pacientes em projetos multicêntricos, entretanto não têm acesso aos dados primários, não tem acesso aos bancos de dados e análise desses dados. Portanto, caracterizando muito mais uma produção de conhecimento por parte da iniciativa privada, da indústria farmacêutica, das multinacionais, do que, de fato, a geminidade da produção de conhecimento pelos pesquisadores” (3A_2010).

Narrando o mesmo problema, outro entrevistado chegou a se referir, nessa situação, a esses profissionais como “*tocadores de protocolo*” (5A_2011). Para ilustrar a situação, foi também citado por outro entrevistado um caso em que um pesquisador brasileiro, que havia participado em um dos centros no Brasil de um ensaio clínico multicêntrico patrocinado por uma empresa multinacional, quando questionado durante apresentação de seu trabalho em um congresso internacional, necessitou recorrer aos pesquisadores da empresa para que estes respondessem às questões.

Ainda que a produção e a apropriação do conhecimento por parte dos pesquisadores e médicos brasileiros sejam limitadas quando estes participam de ensaios patrocinados pela indústria farmacêutica internacional, a falta de recursos para os ‘serviços’ e pesquisas é apontada como um dos motivos que os fazem aceitar a participação nesses termos. Para um dos entrevistados, uma vez que o valor recebido pela prestação de serviços é bastante alto (sendo bem maior do que os custos efetivos do estudo), ele acaba pagando por outras pesquisas e necessidades dos ‘serviços’.

Fica estabelecida, então, uma relação em que as empresas multinacionais ganham por realizar seus estudos a custos menores do que aqueles necessários para um estudo num país desenvolvido, uma vez que estudos realizados em centros localizados em países menos

desenvolvidos costumam ser mais baratos. Assim como ganham também com a introdução precoce daquele medicamento em mercados relevantes, como é o caso do Brasil, já que acabam por levar ao conhecimento dos prescritores e pacientes um medicamento novo antes mesmo da aprovação do seu registro no país.

Outro entrevistado se refere a uma certa perversidade nessa relação, uma vez que entende que muitos ensaios clínicos de fase III em determinados centros são também utilizados mais como “*indutores de mercado*” do que para os propósitos a que deveriam servir, uma vez que os medicamentos já estariam “*praticamente aprovados*” (3A_2010). A função principal da realização de certos ensaios nesses centros é a de introduzir uma pressão pela incorporação do medicamento naqueles países, ainda que reconheça que há uma demanda legítima por parte dos pacientes.

Em suma, com relação aos vieses de realização das pesquisas, os entrevistados argumentam que nem todas as informações que o Comitê gostaria e/ou precisaria ter acesso em certos casos estão disponíveis nas publicações dos ensaios clínicos ou na literatura médica. Nesses casos, estariam incluídas as ‘perguntas a que os ensaios clínicos não têm interesse em responder’. Em diversas situações não há, por exemplo, estudos de efetividade, de custo-efetividade, de avaliação dos efeitos de utilização da combinação de um número menor de medicamentos e do momento correto de se iniciar o tratamento. Essas lacunas estão associadas, de acordo com a percepção dos entrevistados, principalmente à falta de interesse da indústria em patrocinar essas pesquisas, uma vez que seus resultados não contribuiriam para a geração de lucros tão substanciais para as empresas.

Um exemplo de falta de interesse na realização de estudos é especificamente citado por dois entrevistados: o caso de estudos sobre a possibilidade de se utilizar apenas dois medicamentos plenamente ativos nos esquemas de resgate (diferente da recomendação da utilização de três medicamentos feita, hoje, em outros países). A partir da opinião dos entrevistados, pode-se concluir que, uma vez que, em teoria, não há interesse de nenhuma das empresas em demonstrar que um esquema de tratamento com um número menor de medicamentos já existentes poderia ser melhor, essa é uma necessidade e uma oportunidade de realização de estudos no Brasil e que vai ao encontro das atuais preocupações com a sustentabilidade da Política.

O caso dos estudos direcionados ao melhor momento para o início do tratamento envolve questões semelhantes, isto é, esse tipo de estudo foi citado como de improvável

objeto de interesse da indústria, uma vez que não envolve lançamentos de novos medicamentos. Segundo um dos entrevistados, seria lançado, ainda em 2010, outro edital pelo Decit, com o objetivo de se iniciar a estruturação de uma coorte prospectiva brasileira para analisar o melhor momento para o início do tratamento. Essa é uma questão importante, pois como mencionado, provavelmente esse tema não será objeto de estudos financiados por empresas e a decisão do melhor momento para o início da terapia afeta diretamente o êxito do tratamento dos pacientes e a questão do custo-efetividade desse tratamento.

Um dos entrevistados entende que há consenso sobre a necessidade de se construir uma rede de pesquisa clínica no Brasil para que seja criado um modelo próprio para estudos de custo-efetividade e sejam respondidas às perguntas que são de interesse do sistema de saúde, incluindo o Comitê Assessor do Departamento. Este entrevistado informa que há uma parceria dentro do Ministério da Saúde, através da SCTIE (e do Decit), que reúne a Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), o Instituto de Tecnologia em Saúde (Iats), representantes do Comitê Assessor e de centros de pesquisa clínica no Brasil.

Os estudos de efetividade e de custo-efetividade serão tratados no item 4.4, uma vez que, pelo fato de envolverem os efeitos da utilização na prática dos ARVs, foram percebidos por mais de um entrevistado como possibilidades de realização de estudos relacionados à prática local e à existência do Sus. O fato de haver um sistema de saúde público que, neste caso específico, concentra muitas informações dos pacientes pode ser considerado como uma característica local que gera oportunidades e até mesmo necessidades de se fazer pesquisas em âmbito nacional e local (em decorrência não só do desafio de se manter a sustentabilidade da Política, mas também de se atender o princípio da integralidade do cuidado presente como princípio norteador do Sus).

4.4. Características locais e efeitos adversos

Os entrevistados foram questionados sobre a existência de características locais que representassem uma janela de oportunidade para a realização de P&D no sentido da capacitação nacional para a criação de inovações ou melhorias nos medicamentos que atendessem de forma mais adequada o sistema de saúde brasileiro e as pessoas que vivem com HIV/Aids no país. Foram reunidas no mesmo tema as opiniões sobre a observação e a sistematização de dados sobre efeitos adversos provocados pelo uso dos ARVs como subsídios para a capacitação em P&D nacional simultânea à incorporação de tecnologia

estrangeira. Nessa seção, são mencionados as oportunidades e avanços nesse sentido, mas também os problemas apontados nas opiniões dos entrevistados.

Alguns entrevistados entenderam que os estudos de efetividade (com a consideração dos efeitos reais dos medicamentos após a sua introdução no sistema de saúde) e custo-efetividade (em que se analisa se o aumento do custo de um medicamento novo em relação ao antigo é proporcional ao ganho na sua efetividade) são adequados para verificar as características locais e também os efeitos adversos. Esses estudos foram mencionados como relacionados a este tema, provavelmente porque poderiam estar diretamente envolvidos com a utilização de dados provenientes do sistema de saúde local a serem obtidos a partir da utilização dos ARVs incorporados.

Sobre os estudos de efetividade e de custo-efetividade, um dos entrevistados opinou sobre a falta desses estudos, relacionando-a ao fato de que os mesmos não são interessantes para a indústria, devem ser feitos no âmbito do sistema de saúde e de que é preciso um prazo maior de uso do medicamento para a verificação de certos tipos de efeitos. Outro entrevistado acredita que estudos sobre efeitos adversos mais graves passem pelos mesmos problemas. Segundo o primeiro, é necessário

“(...) ampliar a nossa capacidade de fazer pesquisa dentro do Sus, de ter uma agenda própria e de avaliar aspectos de efetividade e de custo-efetividade, de incorporação da tecnologia, que não virão dos ensaios clínicos randomizados, porque essa não é a agenda da indústria. A agenda da indústria é fazer um estudo que mostre que o produto dela funciona com o grau x, y, z, de eficácia, com o grau x, y e de segurança para ser aprovado pela agência e isso vira uma questão de marketing por outro lado, agora vou vender meu produto. Aí, na lógica do capitalismo está ok, é legítimo, esse é o papel dela. Então, se você quer ter outras evidências que olhem isso de outra forma, cabe aos governos, às universidades fazer isso. E no caso brasileiro, em que existe o Sus, cabe ao Sus ter mecanismos de avaliação de tecnologia para saber o que incorpora e o que não incorpora” (2A_2010).

Já o segundo entrevistado fala mais especificamente sobre os estudos sobre efeitos adversos mais graves:

“(...) isso não é interesse nem do desenvolvimento [de medicamentos] por laboratórios nacionais nem dos internacionais, isso é de interesse fundamentalmente da saúde pública, então só poderia ser feito pelo sistema de saúde e aí eu acho que há uma carência” (1A_2010).

Sobre a existência de características locais diferenciadas, outro entrevistado acrescenta que, de fato, costuma haver diferenças entre as populações que participam dos ensaios clínicos e as populações que farão uso do medicamento:

“Então, essa é uma coisa que vem de uma discussão anterior, que é a de que até que ponto as pesquisas clínicas refletem a população dos países. Isso diz respeito a todos os países, especialmente os países do hemisfério sul e os asiáticos. Os asiáticos têm condições biológicas diferentes, seja por metabolismo ou por tamanho, estatura etc. O Brasil, por exemplo - um exemplo simples - é o país que historicamente mais vem tratando pessoas que fazem uso de drogas (com a terapia antirretroviral). Rapidamente, esta é uma população que é excluída dos ensaios clínicos de desenvolvimento de novos [medicamentos]. Então, sem dúvida a população do estudo não é a mesma população da vida real num país como o Brasil, o perfil da população é diferente” (3A_2010).

Outro entrevistado esclarece sua opinião sobre o tema, discordando, porém, que haja peculiaridades locais:

“O problema do ensaio clínico é que ele é feito para demonstrar eficácia e segurança, não adianta você querer fazer eficácia em usuário de drogas, porque tem ‘n’ fatores que não vão medir adequadamente o resultado. Então, um estudo para usuário de drogas só é feito depois, é como os para grávidas e os pediátricos” (5A_2011).

Esses argumentos parecem reforçar a posição de que determinadas questões não serão respondidas por ensaios clínicos realizados pela indústria, quando a mesma deseja obter a aprovação do registro de um novo medicamento, indicando a necessidade de outros estudos além dos financiados pelas empresas produtoras dos medicamentos.

Dois dos entrevistados mencionaram dois editais realizados pelo Departamento, em parceria com o Decit do Ministério da Saúde e com o Ministério da Ciência e Tecnologia, que resultaram na aprovação de dois projetos justamente com a intenção de atender a essas demandas. Esses dois projetos têm os seguintes objetivos: o primeiro pretende fazer um estudo retrospectivo de toxicidade dos ARVs (coordenado por um professor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo), e o segundo tem o propósito de avaliar os efeitos reais da introdução de três dos mais novos ARVs incorporados na Política (coordenado por um médico do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e assessor do Departamento).

Outro entrevistado menciona também a realização do primeiro projeto indicado pelos entrevistados citados acima como um fato positivo (acrescentando ainda a participação do

CNPq no financiamento para a ampliação do mesmo com o aumento do número de locais abrangidos no estudo).

Um dos entrevistados menciona editais nacionais direcionados a este tipo de pesquisa também citados por outros dois entrevistados, como será descrito mais adiante. Mas, além deles, fala especificamente do Programa Pesquisa para o Sus (PPSUS), um programa em que recursos do Ministério da Saúde, através do Decit, são repassados para fundações de amparo à pesquisa estaduais (as Faps, na sigla em que são conhecidas) e para que sejam publicados editais em parceria com as secretarias estaduais de saúde, com o objetivo de financiar pesquisas de temas de interesse do Sus e promover a descentralização destas pesquisas³⁸. Essa poderia ser uma forma de financiamento e incentivo para a realização desses estudos.

Outro entrevistado esclarece que, para a tomada de decisão de incorporação de tecnologia, atualmente, há uma avaliação de impacto econômico feita pelo Departamento e fora dos Consensos. Mas, acrescenta que, embora se esteja trabalhando nessa direção, não são feitos estudos de custo-efetividade, uma vez que ainda não se conseguiu definir uma modelagem para os mesmos. Nesse ponto, se mostra uma oportunidade de direcionamento da pesquisa com a realização de estudos financiados pelo poder público, com o objetivo não de promover a aprovação de novos medicamentos, mas de verificar a sua efetividade. Através desse financiamento, poderia se incentivar o desenvolvimento da capacidade técnica para esse tipo de estudo no Brasil. Assim, se poderia construir uma capacidade técnica e científica no país para a realização de pesquisas que respondessem a perguntas de interesse do Departamento e do Ministério da Saúde, de forma geral.

Além disso, ainda que não se trate de dados de efeitos adversos, um dos entrevistados, ligado aos Consensos, acrescentou que os dados sobre a supressão de carga viral e níveis de linfócitos T CD4+ são centralizados pelo Departamento, ao menos para os pacientes que usam a rede pública para a realização desses exames. O entrevistado estima que esses pacientes correspondem a mais de 50% dos pacientes que recebem ARVs no país. Estes dados também poderiam, em tese, ser utilizados para pesquisas envolvendo a utilização dos ARVs, mesmo que de forma pontual.

Sobre os sistemas de informação, um entrevistado, ligado à Unidade do Departamento que cuida destes sistemas (Informação e Vigilância Epidemiológica), informou que existem

³⁸ As informações sobre o PPSUS foram obtidas através da página da internet <<http://portal2.saude.gov.br/sisct/login.cfm>>, consultada em 22/04/2011.

sistemas que geram informações de rotina (para o Ministério da Saúde), não apenas para HIV/Aids, mas também para outras doenças, em âmbito nacional, e sistemas próprios do Departamento. Os sistemas mais amplos são: o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) e o Sistema de Informações sobre Mortalidade (Sim). O primeiro reúne, além de informações sobre outras doenças, notificações de casos de Aids em adultos e crianças, gestantes que são HIV positivo e crianças expostas. Já o segundo traz dados sobre mortalidade, incluindo as suas causas. Por sua vez, os sistemas específicos do Departamento são: o Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral (Siscel) e o Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom)³⁹. Através desses sistemas, é possível obter informações sobre todos os testes de contagem de linfócitos e carga viral feitos na rede pública e acompanhar toda a distribuição de ARVs. Com a combinação de informações de todos esses sistemas, é possível ter um bom controle da epidemia no país, já que, mesmo que se algumas vezes se deixe de fazer a notificação obrigatória ou os exames sejam feitos na rede privada, no momento em que houver necessidade do uso de ARVs, necessariamente, haverá um registro (os ARVs são sempre obtidos através do sistema público de distribuição).

Segundo o entrevistado, além dos dados obtidos através desses sistemas, o Departamento realiza, a cada quatro anos, pesquisas em que são aplicados questionários para se obter dados sócio-econômicos e comportamentais, além de testes laboratoriais, com conscritos (jovens que se apresentam ao serviço militar obrigatório) e parturientes. Também são feitas pesquisas desse tipo envolvendo grupos populacionais mais vulneráveis.

Ainda que todos esses dados sejam utilizados para a elaboração de boletins epidemiológicos anuais, os sistemas fazem o acompanhamento por cada paciente individualmente e os dados são sigilosos. Mesmo que não haja um sistema do próprio Departamento visando à observação de efeitos adversos, há uma possibilidade de se associar ambas as informações para uma verificação dos efeitos dos ARVs - sempre se resguardando o direito ao sigilo dos indivíduos -, tendo em vista que são acompanhadas as variações nas taxas de linfócitos e o uso dos medicamentos.

³⁹ Segundo a página da internet do Departamento, há também um Sistema de Informação para Rede de Genotipagem. De acordo com o Departamento, este sistema “foi desenvolvido para suprir o projeto de implantação da Rede Nacional para Genotipagem do HIV-1 (Renageno) em pacientes com falha terapêutica aos antirretrovirais. Este sistema armazena informações geradas a partir dos exames realizados para futuras análises e serve como ferramenta de acompanhamento dos referidos exames para Médicos de Referência em Genotipagem e laboratórios credenciados” (MINISTÉRIO DA SAÚDE – DEPARTAMENTO, 2011b).

Embora se identifiquem essas possibilidades e avanços na direção da realização de estudos que atendam às necessidades brasileiras e façam o acompanhamento dos efeitos da introdução dos ARVs no sistema de saúde, alguns entrevistados apontam problemas na realização das pesquisas e aproveitamento das informações. Esses problemas são identificados, principalmente, com relação aos estudos de efetividade e a possibilidade de utilização de dados do próprio sistema para a observação dos efeitos adversos.

Com relação ao já mencionado projeto cujo propósito é verificar os efeitos colaterais dos ARVs, um dos entrevistados acrescenta que a realização do estudo - que utiliza a revisão dos prontuários dos pacientes que usam o sistema público de saúde em determinados centros - vem esbarrando num obstáculo provocado pela relação entre os 'serviços' que atendem os pacientes e a indústria. Diante dos valores pagos pela indústria, se tornou mais difícil recrutar profissionais para participar de estudos financiados com recursos públicos. Isso ocorre porque, nesses casos, os valores pagos pela realização da pesquisa são menores do que aqueles pagos pela indústria para a inclusão dos 'serviços' nos ensaios clínicos. O entrevistado salienta que não se trata de má-fé dos pesquisadores, mas de um reflexo do fato de que os volumes de recursos oferecidos pelas empresas (maiores do que os necessários para a realização das tarefas relativas aos ensaios clínicos) acabam por suprir outras necessidades dos 'serviços' não atendidas pelos volumes de recursos públicos disponíveis.

Existe também a percepção por parte do entrevistado no sentido de que talvez, no caso dos ensaios clínicos, fosse necessário propor algum tipo novo de regulamentação (uma vez que o Estado também acaba sendo um co-financiador destes ensaios, que utilizam a infraestrutura e os profissionais dos serviços de saúde). Mas, ao mesmo tempo, se deve ter cuidado para não se acabar por excluir o Brasil dos centros participantes de estudos multicêntricos, pois sempre haverá outros países em que os estudos poderão ser realizados. A solução, do ponto de vista do entrevistado, parece estar ligada ao investimento do próprio Estado na capacitação dos profissionais para a elaboração e participação nos ensaios clínicos para que essa capacitação deixe de ser feita principalmente pela indústria.

Outro problema citado é a dificuldade de sistematização de informações. Um entrevistado menciona que faltam profissionais dedicados exclusivamente à reunião e à sistematização dos dados dos pacientes que recebem os medicamentos, uma vez que os médicos muitas vezes atuam como professores, pesquisadores e no cuidado aos pacientes, ficando sobrecarregados. Além disso, se trata de uma função que exige uma qualificação específica e, portanto, necessita de profissionais dedicados a ela.

Ainda com relação a problemas na sistematização de dados, especificamente para o acompanhamento dos efeitos adversos, como já mencionado, não há sistema de acompanhamento desses efeitos no próprio Departamento. O sistema de informações utilizado para a coleta de tais informações é o da farmacovigilância, cuja responsabilidade é da Anvisa.

Entre as opiniões dos entrevistados sobre este sistema, estão posições diferentes. Um dos entrevistados disse que o país tem um sistema assim como o de outros países, que esses efeitos são bem descritos (na agência norte-americana responsável por eles, a *US Food and Drugs Administration – FDA*, e na Anvisa) e quando há problemas com um determinado medicamento, “*a coisa acende a luz vermelha e mais ou menos é acionado o mecanismo*” (5A_2011). Este entrevistado vê o problema dos efeitos adversos mais como um problema individual a ser tratado com a modificação do esquema terapêutico de cada paciente.

Sob um ponto de vista diferente, outro entrevistado argumenta que, no Brasil, a sistematização e o controle centralizados desses efeitos são muito difíceis, não só pelos vieses comuns aos relatos de efeitos adversos, mas também pela falta de um sistema agregado. Ele cita o fato de que a maioria das farmácias, por exemplo, não tem esse sistema (os dados poderiam ser coletados nas consultas médicas, mas também nas farmácias). A opinião sobre a dificuldade de sistematização dos dados também foi expressa por um entrevistado ligado a uma universidade. Segundo ele, a notificação dos efeitos adversos é muito importante para saber se há peculiaridades locais. Apesar disso, há uma precariedade na farmacovigilância brasileira, talvez por falta de pessoal no órgão responsável, a Anvisa. Para o mesmo entrevistado, o fato de o prescritor, que notifica a existência de um efeito adverso não receber nenhum retorno do órgão e nem ter acesso a outras notificações, tem um efeito negativo sobre a organização do sistema e o incentivo à notificação⁴⁰.

4.5. Relações com os laboratórios nacionais

Estão reunidas nesta seção as opiniões dos entrevistados sobre as possibilidades dos laboratórios nacionais utilizarem as informações obtidas através da observação dos efeitos do uso de ARVs desenvolvidos com tecnologia estrangeira para o desenvolvimento de seus próprios produtos.

⁴⁰ No caso do relato desses dois entrevistados sobre a sistematização de dados sobre efeitos adversos, eles não se referem apenas aos ARVs, mas aos medicamentos em geral.

O papel dos laboratórios públicos no atendimento às necessidades específicas brasileiras foi mencionado por mais de um entrevistado. Embora um dos entrevistados tenha dito que já existiram projetos para o desenvolvimento de doses fixas combinadas, que expressavam necessidades identificadas pelo Departamento, numa iniciativa conjunta com um laboratório federal, esses produtos não chegaram a ser produzidos. Para responder à questão sobre o porquê de não haver uma relação mais direta entre a pesquisa a ser feita nos laboratórios nacionais, inclusive o público federal, e as necessidades do Departamento, utilizando-se como exemplo as doses fixas combinadas, este entrevistado respondeu:

“Na minha opinião, falta uma harmonização do processo de coordenação desse circuito. Hoje, os laboratórios nacionais também têm uma lógica do lucro. Então (...), o único que é federal é Farmanguinhos, os demais são estaduais, existem questões também políticas que eventualmente influenciam na dificuldade de haver uma coordenação da rede de laboratórios públicos e privados nacionais que produzem ARVs” (3A_2010).

O entrevistado disse que já ocorreram iniciativas nesse sentido, que elas existem ainda e que sua tendência é no sentido de estabelecer a coordenação mencionada, mas acrescentou também que parte da dificuldade de estabelecê-la se deve ao fato de haver interesses financeiros divergentes mesmo por parte dos laboratórios públicos.

Sobre os problemas relacionados com os laboratórios públicos, outro entrevistado explica que o interesse pela produção de ARVs genéricos⁴¹ por parte dos laboratórios públicos se deve ao fato de que eles contribuem para a receita destes laboratórios, devido à elevada margem em relação aos custos, e acabam financiando outras linhas de produção (como será visto mais adiante, a importância da produção dos ARVs para o financiamento dos laboratórios públicos também foi citada por dois dos entrevistados ligados a esses laboratórios).

O mesmo entrevistado informa também que, durante algum tempo, o Departamento discutiu essa questão com o Ministério da Saúde, porque entendia que um dos motivos dos genéricos de ARVs produzidos por estes laboratórios serem mais caros do que os de outros produtores era justificado pelo fato de que eles acabavam por custear a produção de outros produtos. A questão do papel dos laboratórios nacionais, especialmente os públicos, no desenvolvimento tecnológico também é abordada pelo entrevistado:

“Acho que tem duas coisas nesse meio: a indústria farmacêutica brasileira passou por um processo de desmantelamento. E aí, a capacidade de resposta é muito pequena, muito, muito pequena. E

⁴¹ Embora o entrevistado se refira a ARVs genéricos, de fato, atualmente seriam similares.

quem poderia fazer a diferença são os laboratórios estatais. Mas, os laboratórios estatais estão até o ‘último fio de cabelo’ para fornecer medicamentos básicos. A demanda existente é fornecer medicamentos para a atenção básica, é garantir a universalidade de alguns medicamentos no sistema de saúde. Daí, para sair para uma plataforma um pouco mais estratégica, tem uma capacidade um pouco mais limitada. E não é só isso, nos laboratórios nacionais estatais, os recursos existentes são fundamentalmente para custeio e para investimento naquilo que é necessário para melhorar a produção deles. Para o desenvolvimento tecnológico são inexistentes” (1A_2010).

O entrevistado entende ainda que a função precípua desses laboratórios deveria ser a de regulação e não a de suprir as demandas de medicamentos do sistema público. Ou seja, eles deveriam atuar de forma estratégica. Segundo ele, essas demandas deveriam ser supridas com a utilização do poder de compra do Estado, enquanto os laboratórios públicos deveriam estar voltados para o desenvolvimento tecnológico e para subsidiar o Estado com informações necessárias nas negociações de compras de medicamentos (já que, segundo ele, para se saber o custo da produção de um medicamento, não seria necessário produzi-lo em grande escala).

Dois entrevistados se referiram também aos limites da tecnologia e do conhecimento no que diz respeito, por exemplo, à criação de medicamentos mais eficientes e de maior comodidade posológica (que refletiriam necessidades não só locais, mas universais).

Com relação à capacidade nacional para a criação de novos medicamentos, os entrevistados, de forma geral, pareceram não acreditar nessa possibilidade em virtude da fragilidade dos laboratórios nacionais. Apesar disso, um deles disse não acreditar que as universidades brasileiras estejam muito aquém de outras no mundo no que diz respeito à capacidade para o desenvolvimento tecnológico, faltando apenas o aumento no investimento nessa capacidade. Por sua vez, outro entrevistado disse que, embora não haja, hoje, capacidade de desenvolvimento de produtos nem nas universidades nem na indústria brasileira, o “lado clínico já está pronto” no país (2A_2010).

Quatro entrevistados mencionaram as patentes dos laboratórios estrangeiros como barreiras à pesquisa e ao desenvolvimento de inovações por parte dos laboratórios nacionais. A lógica do lucro privado foi questionada por alguns, quando se trata do uso das patentes para incentivar inovações no campo da saúde, uma vez que ela entraria em confronto com a necessidade de acesso aos medicamentos.

Estes entrevistados mostraram também ter conhecimentos acerca do Acordo Trips e de que existem salvaguardas que podem ser utilizadas para permitir o acesso aos medicamentos

em certos casos (principalmente a licença compulsória). Um entrevistado citou especificamente, a diferença entre as políticas indiana e brasileira de propriedade intelectual, no que diz respeito ao prazo para a introdução das exigências do Acordo nas legislações nacionais, argumentando que este seria um dos motivos pelos quais a indústria brasileira não tem capacidade de inovar no setor farmacêutico, além do fato de não haver investimentos suficientes.

5. PRODUÇÃO E AGENDA DE PESQUISA EM ARVS

Neste capítulo foram analisadas as entrevistas dos atores escolhidos por serem tomadores de decisão no processo de produção e formação da agenda de pesquisa em ARVs. Foram incluídas as entrevistas, principalmente, dos laboratórios farmoquímicos e farmacêuticos nacionais ligados à produção de ARVs, uma vez que os laboratórios são os principais envolvidos na construção de uma agenda direcionada à capacitação tecnológica para o desenvolvimento de medicamentos e a criação de inovações e melhorias (simultânea à introdução de novas tecnologias estrangeiras no sistema de saúde). Entre os laboratórios se encontram: um laboratório farmoquímico privado, um laboratório farmoquímico e farmacêutico privado e quatro laboratórios farmacêuticos públicos (um federal e três estaduais).

Além dos laboratórios, foram incluídos nesse grupo dois pesquisadores e professores de universidades, um membro do Departamento ligado diretamente à área de financiamento para pesquisas e uma instituição pública que financia projetos.

Diferente do caso do primeiro grupo de entrevistados, as questões dirigidas ao segundo grupo envolvem principalmente os fatores que interferem na organização da agenda de pesquisa. Como explicitado anteriormente, o objetivo principal era observar se os atores (e as organizações das quais fazem parte) entendiam haver relação entre a incorporação de tecnologia, a observação dos efeitos do seu uso e a construção de uma agenda de pesquisa nacional voltada à capacitação científica e tecnológica, especificamente na área dos ARVs.

Optou-se novamente pela divisão da análise de acordo com os temas que foram abordados nas entrevistas, levando-se em conta o tema central de interesse: quais fatores são considerados na formação da agenda de pesquisa do laboratório ou instituição, especificamente no caso dos ARVs, e como são escolhidas as prioridades para essa agenda.

5.1. Produção de ARVs e farmoquímicos e Departamentos de P&D

Neste item, são apresentados apenas os dados coletados através das entrevistas com os representantes dos laboratórios públicos e privados, uma vez que se trata da produção dos ARVs e da existência e do tamanho dos Departamentos de P&D em cada um deles.

É importante salientar que o grupo se mostrou bastante heterogêneo, como será visto a seguir. As informações sobre a organização da produção dos ARVs, por laboratórios

nacionais, são importantes para a compreensão de como se organiza a P&D desses laboratórios, já que os mesmos só se interessam em pesquisar e desenvolver ARVs que serão comprados pelo Ministério da Saúde e demonstraram pouco interesse em exportar ARVs (com exceção de um laboratório privado).

Sobre a produção de ARVs e insumos farmacêuticos ativos (Ifas), observou-se que os laboratórios entrevistados, tanto públicos quanto privados, têm a sua produção limitada a medicamentos de tecnologia antiga. Foram citados como já produzidos pelos laboratórios entrevistados os seguintes ARVs: 3TC, AZT, a combinação AZT + 3TC, ddI, IDV, d4T, SQV, RTV, NVP e EFZ. Com exceção da NVP e do EFZ, incluídos no Consenso de Terapia de 1999, todos os demais ARVs foram incluídos como opção de tratamento já no primeiro Consenso de Terapia do Departamento (no ano de 1996).

O EFZ, único dentre esses ARVs com patentes em vigor no Brasil, teve a sua produção iniciada, em 2009, por um laboratório público, em virtude do decreto de licença compulsória das suas patentes no país, em 2007 (com o fornecimento do Ifa garantido por um consórcio formado por 3 laboratórios farmoquímicos nacionais). A limitação da produção de ARVs mais modernos pela existência das patentes de titularidade de empresas multinacionais será abordada mais adiante.

Ainda de forma a contextualizar a importância dos ARVs mencionados, foi analisada a recomendação de uso dos mesmos pelo Consenso de Terapia de 2008. Dos ARVs citados, a combinação AZT + 3TC e o EFZ estão mencionados, neste Consenso, entre os ARVs que compõem os esquemas preferenciais para início do tratamento. A NVP também está incluída no esquema inicial, porém no esquema alternativo. O 3TC, além de presente na combinação do esquema preferencial, está também mencionado nos esquemas alternativos em combinação com outros ARVs e o RTV está indicado como adjuvante farmacológico em ambos os esquemas iniciais, preferencial e alternativo. O SQV aparece como opção de resgate e a d4T como última opção nos casos de intolerância ao AZT. O IDV não aparece como recomendado pelo Consenso de 2008, mas também não foi excluído explicitamente das possibilidades de prescrição e continua sendo distribuído pelo Ministério da Saúde. Portanto, dos 19 ARVs atualmente distribuídos pelo Ministério, nove são ou já foram produzidos pelos laboratórios entrevistados.

Embora, não estivesse ainda sendo produzido à época das entrevistas, o TDF (incluído no Consenso de 2004) foi citado por três laboratórios como o próximo ARV a ser produzido

por laboratórios nacionais. Segundo os entrevistados, o Ifa já estava sendo produzido por dois laboratórios privados nacionais no Brasil, sendo que um deles estava aguardando apenas o deferimento do registro para a comercialização, enquanto o medicamento propriamente dito seria produzido por um laboratório público e outro privado. Cada entrevistado se referiu a laboratórios diferentes, mas todos mencionaram as PPPs como viabilizadoras da produção do TDF, no país. O tema das PPPs será desenvolvido mais adiante.

Sobre a decisão de produzir ARVs, os laboratórios foram unânimes em afirmar que a mesma está diretamente relacionada às demandas do Ministério da Saúde. Entre os laboratórios públicos, os entrevistados deixaram claro que a decisão de produzir ou não determinado ARV depende também da negociação envolvendo o Ministério da Saúde e os demais laboratórios públicos, cabendo um papel especial ao laboratório público federal (a produção de metade da demanda dos ARVs é reservada a ele, segundo um dos entrevistados de outro laboratório público). A produção dos ARVs é, portanto, ‘repartida’ entre os laboratórios de acordo com a sua capacitação técnica e com as necessidades do Departamento (indicadas não só pelos Consensos, mas também pelas prescrições médicas), e, ainda, definida por critérios políticos. Um dos laboratórios públicos entrevistados, por exemplo, já foi produtor de ARVs e deixou de sê-lo por razões ligadas à orientação política do Estado a que está vinculado, segundo um dos entrevistados.

Os entrevistados citaram também mudanças na organização da produção relacionadas à intenção de racionalização desta organização. Dois entrevistados, diretores de laboratórios públicos, descreveram a introdução da produção de ARVs nos laboratórios públicos como uma espécie de ‘tábua de salvação’ desses laboratórios. A necessidade da produção de ARVs para o atendimento das necessidades da política de acesso universal foi vista por vários destes laboratórios como uma oportunidade de produzir medicamentos de maior valor agregado do que aqueles direcionados à atenção básica.

Como já mencionado a respeito do processo de incorporação de ARVs, a receita gerada por estes medicamentos acabou por ajudar a financiar a produção de outras linhas de produtos. Embora se possa imaginar que a lógica que governa a produção dos laboratórios públicos seja diferente daquela dos laboratórios privados (a do lucro), o fato é que os públicos, caracterizados pelos mais diversos estatutos jurídicos, acabaram por também precisar demonstrar resultados financeiros satisfatórios e manter algum grau de sustentabilidade para justificar a sua existência. Nas palavras de um entrevistado:

“Nós somos tratados em alguns momentos - pelos sindicatos de trabalhadores, pelos órgãos de controle, pelo próprio governo e órgãos do governo – como se fossemos público e, às vezes, não, somos tratados como privado. E a briga pelo mercado é ‘privada’, a gente compete com os outros laboratórios em pé de igualdade. É claro que ser público também tem suas vantagens” (6B_2011).

Outro entrevistado relata a mesma situação conflituosa, em que em alguns momentos se sente tratado como laboratório público e, em outros, como laboratório privado. Dada a variedade de estatutos jurídicos e vinculações dos laboratórios públicos, não se pode generalizar e argumentar que esta seja uma contradição que atinja a todos eles. Entretanto, a lógica de produção dos ARVs pelos laboratórios públicos foi afetada por essa ambigüidade presente na forma de organização da produção pelo Ministério da Saúde⁴².

Um reflexo dessa situação é relatado por um dos entrevistados. Ele argumenta que, em virtude do interesse dos laboratórios públicos em produzir ARVs, por vezes um mesmo medicamento era produzido por cerca de oito laboratórios⁴³. Consequentemente, um produto que potencialmente geraria uma boa receita acabava gerando prejuízo com a perda dos ganhos de economia de escala. Atualmente, segundo o entrevistado, essa situação já está mais bem organizada pelo Ministério da Saúde em parceria com os próprios laboratórios e optou-se por restringir a produção de um mesmo ARV a dois ou, no máximo, três laboratórios públicos (de acordo com ele, não optar por apenas um produtor é uma questão de segurança).

Ainda sobre a questão da definição da produção de cada laboratório público, outro entrevistado entende que, apesar de, no final da década de 1990, os ARVs terem representado uma fonte de receita interessante para os laboratórios públicos, a modificação contínua dos esquemas terapêuticos, com a introdução de cada vez mais produtos patenteados (inclusive pela alteração da lei de propriedade industrial brasileira), tornou essa produção menos atraente para os laboratórios públicos. Essa situação parece ser especialmente importante para o laboratório federal, que costumava ser o grande fornecedor de ARVs para o Ministério da

⁴² Os laboratórios públicos não são todos federais e, portanto, nem todos estão submetidos às decisões do governo federal na escolha dos produtos a serem produzidos. Contudo, no caso dos ARVs, o fato de o Ministério da Saúde ser o único comprador lhe permite tomar a decisão de como organizar a produção pública desses medicamentos (e, por consequência, interferir significativamente na organização da produção privada).

⁴³ Outro entrevistado, ligado a uma universidade, também narrou a mesma situação, embora não especificamente no caso dos ARVs e sim no caso dos medicamentos essenciais (direcionados à atenção básica). Segundo este entrevistado, que participou de um grupo de trabalho constituído para verificar se havia uma coerência entre os medicamentos indicados na RENAME e aqueles produzidos pelos laboratórios públicos, o resultado encontrado foi o mesmo descrito na produção dos ARVs: diversos laboratórios desnecessariamente produzindo o mesmo medicamento, enquanto outros medicamentos listados não eram produzidos por nenhum laboratório. O entrevistado acrescentou, ainda, que, em sua opinião, esses laboratórios produziam uma diversidade grande demais de produtos cada um, sem nenhuma justificativa coerente.

Saúde. De acordo com o mesmo entrevistado, ao mesmo tempo em que os ARVs foram perdendo seu valor agregado, a produção foi sendo distribuída entre os demais laboratórios públicos.

À época da realização das entrevistas, os dois laboratórios privados entrevistados se encontravam em diferentes situações no que diz respeito à importância da produção dos ARVs para os laboratórios. Um deles dependia fortemente das compras de Ifas para a produção de ARVs para a sua manutenção, especialmente das compras de um dos laboratórios públicos (cerca de 60% do seu faturamento era obtido através dessas compras). Por sua vez, o outro laboratório privado tinha uma produção mais diversificada e as compras governamentais relacionadas aos ARVs representavam apenas cerca de 5% de seu faturamento total. Apesar dessa diferença, ambos viam os ARVs como uma boa oportunidade de gerar faturamento e, no caso de um desses laboratórios, como objeto de possíveis inovações incrementais e radicais brasileiras.

Com relação à produção dos Ifas para a produção de ARVs, um dos entrevistados argumentou que a necessidade de baixar os custos dos ARVs para manter a sustentabilidade da Política terminou por indiretamente levar à preferência pela compra dos Ifas importados. Esses Ifas, concordam os entrevistados vinculados aos laboratórios, são importados, na sua grande maioria, de empresas localizadas na Índia e na China, que vendem seus produtos a preços bem mais baixos que os laboratórios nacionais. Mesmo no caso da atual produção nacional de Ifas, incentivada pela política de PPPs para a verticalização da produção de medicamentos no país, o que as empresas nacionais têm produzido são apenas as últimas etapas do processo de síntese, mantendo a compra de intermediários de empresas indianas e chinesas.

Com relação à existência e tamanho dos departamentos de P&D dos laboratórios, as respostas foram bastante variadas. Um dos laboratórios públicos revelou que não possui departamento de P&D e que utiliza o instrumento das transferências de tecnologia quando entende necessária a introdução de uma tecnologia nova (e, atualmente, no caso dos ARVs, não tem nenhum plano neste sentido). Um laboratório farmoquímico privado (com 85 empregados) e outro laboratório público (que tem cerca de 600 empregados, incluindo a rede de farmácias ligada ao laboratório) contam com departamentos de P&D compostos por 4 empregados, sendo que o primeiro utiliza também os serviços de outra empresa privada que presta assessoria na área de P&D. Outro laboratório público, que tem um quadro de cerca de

800 funcionários (incluindo servidores e terceirizados) conta com 33 pessoas ocupadas especificamente na área de P&D. E, finalmente, o outro laboratório privado tem um total de 156 empregados no seu departamento de P&D, num universo de 2.200 funcionários.

5.2. Fatores considerados na construção da agenda de pesquisa em ARVs

Além de obter espontaneamente dos entrevistados respostas acerca dos fatores considerados na construção da agenda de pesquisa em ARVs, buscou-se verificar se certos tipos de informação e dados são utilizados como subsídio para a tomada de decisão. Essas perguntas mais específicas visavam principalmente verificar se são consideradas, no momento de construção da agenda, as informações geradas: (i) pelos ensaios clínicos realizados para o registro dos medicamentos, (ii) pelo uso de tecnologias estrangeiras incorporadas ao sistema de saúde nacional, incluindo informações sobre efeitos adversos, e (iii) pelos documentos de patentes relacionadas a estas tecnologias.

Na análise das entrevistas, optou-se por não se fazer uma divisão pelas perguntas apresentadas no questionário, uma vez que os resultados mostraram que as opiniões dos entrevistados ligados aos laboratórios convergem para um mesmo ponto: a importância das decisões do Ministério da Saúde na repartição da produção dos ARVs entre os laboratórios públicos, que se refletem também na organização da produção dos laboratórios privados.

Os laboratórios públicos entrevistados, quando fazem P&D nesta área, tomam decisões preponderantemente após haver negociação com o Ministério da Saúde sobre o papel de cada laboratório na produção nacional dos ARVs (cuja organização foi explicada no item 5.1). A diferença principal entre os laboratórios públicos e privados, no caso da organização da P&D, é que, em alguns casos, os últimos procuram se adiantar às decisões do Ministério da Saúde no que diz respeito a ARVs que podem ser produzidos como genéricos no país. Por este motivo, optou-se por dividir o tema entre as opiniões expressas pelos entrevistados dos laboratórios públicos e privados nesta seção.

As opiniões dos professores universitários, do membro do Departamento ligado diretamente à área de financiamento para pesquisas e as informações coletadas na reunião realizada na instituição pública que financia projetos serão tratadas principalmente no item dedicado ao financiamento público da pesquisa.

Laboratórios públicos

É preciso salientar que, no caso dos laboratórios públicos entrevistados, parece não haver expectativa de êxito - e, portanto não haver direcionamento da P&D neste sentido - na criação de inovações na área dos ARVs. Mesmo as inovações incrementais em medicamentos que não estejam sob proteção de patentes não aparecem como objetivos claros perseguidos por estes laboratórios. Eles parecem estar voltados apenas para a produção de similares de ARVs, atualmente também de genéricos, e seu desenvolvimento se inicia a partir do momento em que as patentes não se mostram mais como um empecilho para esta produção (por motivos diversos).

Nas palavras de um dos entrevistados, o processo para o início do desenvolvimento ocorria da seguinte forma:

“Quando da necessidade de um novo medicamento, seja com a licença compulsória ou com a ‘queda’ da patente, o Ministério da Saúde, o Programa de DST/Aids, chama os laboratórios oficiais e diz que precisa (...). A partir dessa necessidade do Ministério da Saúde, os laboratórios oficiais se candidatavam e começavam a desenvolver internamente o produto.” (3B_2010).

Segundo este entrevistado, atualmente, o processo é diferente, pois a política mais recente do Ministério da Saúde é a de transferência de tecnologia através das PPPs. O entrevistado cita a Portaria MS 978, de 16 de maio de 2008, que estabelecia a lista de produtos estratégicos, no âmbito do Sistema Único de Saúde, considerando o desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde⁴⁴. Segundo ele, para os produtos desta lista, em vez de o laboratório buscar o desenvolvimento do medicamento de forma isolada, deve ser realizado um acordo de transferência de tecnologia, que inclui um laboratório público e um laboratório farmoquímico – que não precisa ser nacional, mas que precisa produzir o Ifa no Brasil – e pode incluir o detentor da tecnologia.

Outro entrevistado reforça a visão de que há, antes de qualquer decisão de produção pelos laboratórios públicos (e, portanto, de P&D em ARVs), uma negociação envolvendo os

⁴⁴ O anexo da Portaria MS 978, que incluía genericamente os ARVs, foi substituído pela Portaria MS 1.284, de 26 de maio de 2010. O novo anexo inclui como produtos estratégicos especificamente os seguintes ARVs: ATV, darunavir, EFZ, enfuvirtida, LPV, raltegravir, RTV e TDF. Apenas os dois últimos não tem patentes válidas ou pedidos de patente ainda em exame no Brasil (o EFZ tem patentes válidas, mas foi decretada a sua licença compulsória).

laboratórios públicos que estão reunidos na Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil (Alfob)⁴⁵ e o Ministério da Saúde. De acordo com este entrevistado:

“Essa rede [a Alfob] tem trabalhado muito no conceito de rede de laboratórios públicos oficiais e, sendo rede, não importa, o importante é o Sus - qualidade, atendimento, acesso – e, entre nós, a gente se acomoda, evidentemente com o beneplácito do Ministério da Saúde. (...) A gente faz isso de uma maneira compartilhada, a gente tem as nossas conversas, evidente, tem uma política de dar musculatura a todos os laboratórios, a gente de forma nenhuma trabalha de maneira a haver canibalismo entre os laboratórios públicos. A gente entende que precisa fortalecer a rede como um todo. Então, a gente conversa um pouco, mas ajusta isso com o Ministério que é quem faz os convênios. Em relação a ARVs, normalmente o que ocorre é o seguinte: 50% da demanda dessas drogas, o Ministério dedica ‘de cara’ à Farmanguinhos, que é o laboratório do Ministério, a gente não briga por isso. E, depois, os outros 50% são divididos entre os laboratórios estaduais” (6B_2011).

O que se percebe através das opiniões dos entrevistados é que, diante deste sistema de organização da produção de ARVs pelos laboratórios públicos, estes laboratórios tendiam a aguardar a decisão que resultava da negociação com o Ministério da Saúde para, então, iniciarem seus projetos para o desenvolvimento dos produtos. Mais de um entrevistado afirmou que chegar à formulação de um ARV genérico é um processo que dura cerca de dois anos (o que se verificou, de fato, no caso do EFZ). Pode-se concluir, portanto, que após a decisão do Ministério, o medicamento produzido pelo laboratório público levaria aproximadamente esse prazo para estar disponível para a distribuição gratuita (esse prazo pode ser reduzido se houver transferência de tecnologia por outro laboratório).

No período da realização das entrevistas, o modelo das PPPs citado pelos entrevistados era usado apenas para a produção do EFZ, no caso dos ARVs. Mas, como se tratou de licenciamento compulsório das patentes, não houve transferência de tecnologia pelo proprietário das patentes. Como mencionado em outros casos, embora já houvesse sido identificada a potencial capacidade de produção pelo laboratório federal, o efetivo desenvolvimento da formulação pelo mesmo parece ter sido iniciado somente após o decreto da licença compulsória.

⁴⁵ Segundo a página da internet da Alfob, os seguintes laboratórios fazem parte da Associação: Biomanguinhos, Funed, Furp, Lafergs, Instituto Butantan, Iquego, IVB, Lafepe, Lifal, LPM, Lepemc, Laqfa, LQFE, LFM, Nuplam, Lifesa, LTF, FFOE, Farmanguinhos, Hemope e CPPI. Disponível em <<http://www.alfob.com.br/oqealfob.htm>>. Acesso em 10 de maio de 2011.

Entretanto, ainda na época das entrevistas, já haviam sido anunciadas pelo Ministério da Saúde, novas PPPs para a produção de outro ARV genérico, o TDF. Neste caso, a produção do genérico seria permitida, não por uma licença compulsória, e sim pelo indeferimento do pedido de patente pelo INPI (confirmado administrativamente após interposição de recurso pelo interessado, em 2009, e, atualmente, *sub judice*⁴⁶). Mais uma vez, não se tratava de transferência de tecnologia pela empresa multinacional produtora do medicamento de referência e sim de uma parceria entre os laboratórios públicos e privados para o desenvolvimento do medicamento genérico.

Entre os entrevistados, mais de um laboratório mostrou expectativa em participar das parcerias para a produção do TDF e afirmou estar desenvolvendo ou planejando o desenvolvimento do Ifa ou do ARV (com diferentes laboratórios parceiros). O anúncio feito pelo Ministério da Saúde⁴⁷, em 2009, indicava duas PPPs para a produção do TDF: Funed-Blanver-Nortec (o primeiro um laboratório público e os outros dois privados) e Farmanguinhos-Globe (o primeiro um laboratório público e o segundo privado). Como se observa, se mantém a divisão da produção do medicamento por laboratórios públicos e do Ifa por laboratórios privados.

Segundo material veiculado na internet⁴⁸, a produção do primeiro lote do TDF genérico, no país, será realizada, no primeiro semestre de 2011, pelos parceiros Funed-Blanver-Nortec, enquanto a outra parceria para a produção do TDF envolve os laboratórios público Lafepe e privado Cristália (que ainda estariam desenvolvendo o medicamento).

As notícias veiculadas e as informações coletadas nas entrevistas parecem indicar a mesma forma de atuação no que diz respeito ao desenvolvimento dos ARVs: após a expiração da patente ou o pedido de patente ser negado no Brasil, se efetivam as atividades direcionadas ao desenvolvimento do ARV genérico. Para ilustrar, segue transcrição de trecho da notícia da página da internet da Funed (com trecho destacado):

“De acordo com a chefe da Divisão de Desenvolvimento Farmacotécnico e Biotecnológico da Funed, Sílvia Fialho, desde que a patente do medicamento expirou, em 2009 [sic], a direção da Funed

⁴⁶ Informação obtida através da página da internet do INPI. Disponível em <<http://pesquisa.inpi.gov.br/MarcaPatente/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=540869&PesquisaPorTitulo=&PesquisaPorResumo=&PesquisaPorDepositante=&PesquisaPorInventor=&PesquisaPorProcurador=>>>. Acesso em 13 de maio de 2011.

⁴⁷ Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=124&CO_NO_TICIA=10058>. Acesso em 13 de maio de 2011.

⁴⁸ Disponível em <<http://funed.mg.gov.br/noticias/generico/>>. Acesso em 13 de maio de 2011.

priorizou o desenvolvimento do Tenofovir. ‘Desde então, toda a equipe vem trabalhando, em parceria com os laboratórios Blanver e Nortec, no projeto. Depois de meses de estudos e testes, solicitamos o registro do medicamento junto à Anvisa e, agora, estamos aptos a produzir’, disse Sílvia Fialho.’ (FUNED, 2011)

As futuras parcerias para produção de outros ARVs, baseadas em transferência de tecnologia⁴⁹ a partir dos laboratórios multinacionais detentores das patentes – em vigor ou com pedidos sob exame no Brasil – ainda não haviam sido anunciadas nem firmadas à época da realização das entrevistas. Por este motivo, não se pretendeu avaliar possíveis mudanças geradas pela introdução deste novo modelo na construção da agenda de pesquisa dos laboratórios públicos e privados nacionais.

Sendo assim, observou-se que, no caso dos laboratórios públicos entrevistados, o direcionamento da agenda é muito mais no sentido da capacitação para a produção de ARVs genéricos do que para a capacitação tecnológica – que incluiria a possibilidade de introdução de melhorias nos medicamentos já existentes ou de criação de inovações na área.

Laboratórios Privados

A principal diferença em relação aos laboratórios públicos parece estar no fato de que os privados tentam se adiantar à decisão do Ministério da Saúde trabalhando no desenvolvimento de Ifas ou ARVs que podem ser produzidos como genéricos no país e cuja produção nacional acreditem que será objeto de demanda do Ministério.

Dentre todos os entrevistados, apenas um dos laboratórios privados pareceu, de fato, se antecipar à expiração das patentes e interessado no investimento em inovações incrementais e radicais para os ARVs. Este laboratório não apenas investe em P&D e inovações, como já conseguiu produzir algumas delas (que dependem, ainda, de registro sanitário). Portanto, este laboratório não toma decisões quanto à construção de sua agenda de pesquisa com base exclusivamente nas expectativas com relação às decisões do Ministério da Saúde, como será visto mais adiante.

Com relação aos laboratórios privados, verificou-se uma grande diferença entre os entrevistados, explicada, em parte, pela natureza de suas atividades. Sendo um dos

⁴⁹ A saber, foram anunciadas, em abril de 2011, PPPs para a produção nacional dos ARVs: ATZ (pelos laboratórios Farmanguinhos, Nortec e Bristol Myers) e Raltegravir (pelos laboratórios Lafepe, Nortec e Merck, Sharp & Dohme). De acordo com informações disponíveis em <http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=124&CO_NO_TICIA=12393>. Acesso em 13 de abril de 2011.

laboratórios privados exclusivamente farmoquímico, as características de sua P&D, segundo o entrevistado, não estão relacionadas a informações obtidas através de ensaios clínicos para o registro de medicamentos nem através da observação dos resultados da introdução dos ARVs no sistema de saúde, justamente em decorrência do fato de não produzir medicamentos, mas somente Ifas. O entrevistado argumenta que a empresa utiliza, principalmente, como subsídio para a sua P&D, o estudo de documentos de patentes para introduzir modificações próprias nos processos. Entretanto, quando se trata dos dois Ifas que vende para a produção de ARVs por laboratórios públicos, o entrevistado informou que foram feitas transferências de tecnologia para que o laboratório pudesse produzi-los. Com respeito ao Ifa para um ARV mais antigo, esclareceu que parte da tecnologia foi transferida por uma empresa nacional que produzia o medicamento e deixou de fazê-lo e outra parte foi transferida por uma empresa chinesa. No caso do outro Ifa (para a produção de um ARV introduzido no Consenso três anos depois do primeiro), parte do desenvolvimento foi feito por uma empresa nacional especializada em assessoria e outra parte por uma empresa chinesa. No caso dos dois Ifas para ARVs, optou-se pelo modelo de transferência de tecnologia. De forma geral, o entrevistado explicou que, no laboratório em questão, o que ocorre é o seguinte:

“A gente tem uma linha de pesquisa que é pesquisa pura mesmo: o cara ‘pega uma patente’, estuda a patente, tenta fazer o produto e, com o conhecimento que ele tem, mudar alguma coisa para melhor. A outra é a seguinte: se você tem pressa, você compra uma tecnologia - que nem nós fizemos com o [Ifa para o segundo ARV]. Você tem uma fábrica que faz, que é o maior produtor mundial de [Ifa para o segundo ARV], nós fomos lá [China], fizemos um acordo comercial para comprar o intermediário e, no preço do intermediário, você está pagando a tecnologia” (4B_2010).

Já o outro laboratório privado se mostrou muito diferente dos demais entrevistados, no que diz respeito à construção da agenda de pesquisa e aos objetivos que pretende alcançar com a P&D. Uma das diferenças é que, segundo o entrevistado, independente da decisão que os laboratórios públicos e o Ministério da Saúde venham a tomar com relação à produção de ARVs, o laboratório (farmoquímico e farmacêutico) dirige parte da sua P&D para o aprendizado de como produzir muitos dos ARVs - e respectivos Ifas - que não tenham patentes válidas no Brasil.

Isto não significa que, atualmente, o laboratório produza todos eles e sim que está preparado para fazê-lo caso haja mercado nacional (neste caso, apenas compras públicas) para a venda dos seus produtos. Nas palavras do entrevistado: *“A decisão de produzir passa pelo*

Ministério também, é ele que gera a demanda e a gente corre atrás” (5B_2010). Além de investir no desenvolvimento dos ARVs genéricos, o entrevistado acrescenta que o laboratório também se antecipa no caso de alguns ARVs com patentes ainda válidas, mas cujo prazo de expiração esteja se esgotando no Brasil. No item 5.3, será tratada mais especificamente a questão de como as patentes são vistas ou não como entraves às pesquisas.

Contudo, o principal diferencial desse laboratório não diz respeito apenas a essa antecipação no desenvolvimento de produtos que já não tenham patentes válidas ou deixarão de tê-las em breve. Mais importante é o fato de que, associado a esse desenvolvimento, o laboratório procura inovar nas formulações para introduzir melhorias nos ARVs já criados por outros laboratórios, segundo o entrevistado. E, ainda segundo o entrevistado, essas inovações não são triviais, exigindo um aprendizado tecnológico anterior: *“Essas inovações de formulações são tão complexas quanto de novas moléculas”* (5B_2010). E sobre as inovações de forma geral, ele acrescenta: *“É copiando que se aprende a fazer uma coisa diferente. (...) A arte começa na imitação e termina na inovação, como já dizia aquele Nobel de Química. Como é que você vai inovar, se você nem fez nada de igual? Fica difícil”* (5B_2010). No caso deste laboratório, portanto, é possível perceber a clara associação feita pelo entrevistado entre o aprendizado necessário para o desenvolvimento das formulações próprias dos produtos já existentes e a capacidade de inovar nesses produtos.

Perguntado sobre as inovações criadas pelo laboratório, na área de ARVs, o entrevistado citou três casos diferentes. Duas delas são inovações incrementais, especificamente inovações nas formulações de dois ARVs que já não possuem patentes válidas no Brasil. Para os dois ARVs em questão, as novas formulações permitirão a redução do tamanho das cápsulas dos medicamentos e a eliminação da cadeia de frio para o transporte e o armazenamento. As modificações devem facilitar a adesão ao tratamento e o armazenamento e transporte dos medicamentos, diminuindo seus custos. No caso de um destes ARVs, foi observada também uma melhora na biodisponibilidade do medicamento⁵⁰. Nos dois casos, o laboratório aguarda o registro sanitário das novas formulações, sendo que, com relação à melhoria da biodisponibilidade, são exigidos novos testes clínicos que comprovem esta melhoria. Também em ambos os casos, o laboratório depositou pedidos de

⁵⁰ A lei 6.360/76 (modificada pela lei 9.787/99, conhecida como Lei dos Genéricos) define a biodisponibilidade, em seu art. 3º, inciso XXV: *“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”* (BRASIL, 1976, art. 3º).

patentes no INPI e em escritórios de patentes de outros países (foram citados, a Índia, a China, os EUA e o escritório europeu, tendo sido alguns dos pedidos já concedidos).

A terceira inovação mencionada pelo entrevistado é a criação de um novo IP. Ou seja, além de melhorar as formulações dos ARVs que podem ser produzidos como genéricos, o entrevistado informou que o laboratório desenvolveu um novo ARV, tendo criado uma molécula inovadora. Embora pareça haver grande expectativa do entrevistado com relação a este novo medicamento (o mesmo teria apresentado melhor valor de concentração inibitória média – IC₅₀ – para o vírus selvagem do que os IPs atualmente disponíveis no mercado), o medicamento ainda se encontra na fase dos estudos pré-clínicos e, portanto, ainda não há confirmação da segurança nem da eficácia na sua utilização. Neste caso, também existem pedidos de patentes em diversos países (com alguns já concedidos).

Sobre o tipo de informação que subsidia a construção da agenda de pesquisa do laboratório privado que se mostrou inovador, o entrevistado indicou como fontes os documentos de patentes (também para prospecção tecnológica), as principais bases de dados científicas e as páginas da internet do Ministério da Saúde e da Anvisa.

Os resultados de ensaios clínicos não foram apontados como fonte de informação para a P&D do laboratório. Seriam, de acordo com o entrevistado, informações importantes para subsidiar o desenho dos ensaios clínicos a serem realizados pelo laboratório, mas não para a introdução de melhorias de produtos já existentes nem para a criação de novos produtos.

Com relação às informações geradas pelo sistema de saúde, foram apontadas as já mencionadas páginas da internet do Ministério da Saúde e da Anvisa. Quando perguntado sobre a consulta dos resultados clínicos da incorporação de ARVs no sistema de saúde, o entrevistado afirmou que os consulta por serem divulgados pelo Ministério da Saúde. Nas palavras dele:

“Esses dados são abertos. (...) Em base de dados, por exemplo, o Ministério da Saúde mesmo tem todos esses dados, é fácil acessar, é dado público. No próprio site do DST/Aids, você sabe o memento, sabe quais são as drogas que são aprovadas, sabe as características de cada fármaco, tem a noção da farmacovigilância, quais os produtos, que tipo de reações adversas ocorrem. Porque elas são padrões, as reações adversas quase sempre estão relacionadas a parte gastrointestinal, principalmente desvios bioquímicos, tipo bilirrubina, muito ligado ao fígado. (...) Esses dados são reações adversas dos pacientes brasileiros. Um trabalho extensivo que fazem, até mesmo para poder indicar o tipo de tratamento, porque o vírus ele muda de um lugar para outro (...)” (5B_2010).

Entretanto, ainda que o entrevistado opine no sentido de que o laboratório utiliza informações específicas para o contexto brasileiro, o que parece ocorrer é que são acompanhadas as informações sobre os medicamentos que são divulgadas de forma compilada. Diante dos resultados observados nas entrevistas a respeito do processo de incorporação desses medicamentos – que mostram que há poucas informações específicas sobre efeitos adversos na população brasileira –, mesmo as informações divulgadas pelo Ministério e pela Anvisa parecem ser, como indicado pelo próprio entrevistado, “padrões”⁵¹. As inovações criadas pelo laboratório, na área dos ARVs (cápsulas menores e um novo IP), também parecem ir neste sentido, sendo potencialmente de interesse do mercado mundial e não apenas local. Obviamente, esta não é uma característica negativa, do ponto de vista da inovação, apenas parece indicar um caminho diferente daquele da utilização de informações essencialmente locais, porque trata de uma necessidade observada independentemente das características locais e busca atingir o mercado mundial⁵².

5.3. Patentes

Pretendeu-se verificar se as patentes são consultadas como fontes de informação para a acumulação tecnológica e para a criação de inovações incrementais para a promoção de melhorias e adaptações dos ARVs a possíveis necessidades e especificidades locais. Apenas o laboratório público federal e os dois laboratórios privados fizeram menções às patentes especificamente como fonte de informação para o direcionamento da agenda de P&D.

Por outro lado, observou-se que, no que diz respeito à possibilidade de antecipar a sua P&D à expiração das patentes, especialmente para o desenvolvimento das formulações para os genéricos, as posições de dois entrevistados ligados aos laboratórios explicitamente se dividiram em dois campos. Talvez não seja possível extrapolar estas posições para todos os laboratórios públicos e privados, mas ela indica uma área de relevância para a discussão sobre o direcionamento da agenda, especialmente no caso dos laboratórios públicos que parecem predominantemente iniciar o desenvolvimento dos genéricos de ARVs apenas após terem sido sanadas todas as dúvidas relativas a não existência de direitos proprietários sobre as tecnologias.

⁵¹ Sobre a sistematização de informações sobre efeitos adversos, ver seção 4.4.

⁵² É importante considerar também que, dada a característica de incerteza dos resultados da P&D e do processo inovativo, não é possível extrair a partir do produto (resultado) uma conclusão exata sobre o tipo de informação utilizado para a sua criação.

Antes de expor a opinião dos entrevistados, é preciso esclarecer que, mesmo quando existe patente concedida, a lei de propriedade industrial brasileira permite que atos sejam praticados “*por terceiros não autorizados, com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas*” (BRASIL, 1996a, art. 43, II). E, somando-se a essa permissão a lei brasileira autoriza ainda

“atos praticados por terceiros não autorizados, relacionados à invenção protegida por patente, destinados exclusivamente à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente, após a expiração dos prazos estipulados no art. 40 [que determina os prazos de vigência de patentes e de modelos de utilidade]” (BRASIL, 1996a, art. 43, VII).

As duas limitações aos direitos de patente estão previstas no Acordo Trips e foram acolhidas pelo legislador pátrio, sendo conhecidas como exceção experimental e exceção bolar, respectivamente. Isto é, a lei permite que se faça P&D envolvendo produtos e processos patenteados e que os interessados se adiantem à expiração das patentes na realização dos testes necessários para o registro de um medicamento genérico a ser comercializado no futuro.

Entretanto, um dos entrevistados, ligado a um laboratório público, claramente expressou a preocupação com o início das pesquisas para o desenvolvimento de genéricos antes da expiração das patentes de propriedade dos laboratórios multinacionais. Este entrevistado argumentou que os laboratórios nacionais, como não são detentores dos direitos de patente dos ARVs, precisam aguardar vinte anos para iniciar suas pesquisas (prazo de duração das patentes). Sendo assim, os laboratórios que não detêm os direitos de patentes das tecnologias não teriam como inovar competindo com aqueles que as desenvolveram inicialmente e estão vinte anos à frente nas pesquisas. Ele acrescentou que, por isso, as pesquisas, nos laboratórios públicos, se iniciam apenas após a expiração da patente, a decretação da licença compulsória ou da transferência de tecnologia negociada com os detentores das patentes.

O mesmo entrevistado disse ainda que, para que se criem novas moléculas, é preciso que seja feita pesquisa básica e esta é feita nas universidades e não nos laboratórios. Segundo ele, os pesquisadores nas universidades brasileiras até descobrem novas moléculas, mas ainda não decorreu prazo nem foram investidos recursos suficientes para que se chegue a potenciais produtos nacionais.

No outro campo, se encontra a opinião de um dos entrevistados ligado a um laboratório privado. Ele deixa claro que o laboratório se prepara antecipadamente à expiração das patentes para a produção de genéricos, citando exemplos concretos. Portanto, este laboratório não considera que as patentes impeçam a pesquisa necessária ao aprendizado. Além disso, um laboratório diferente daquele em que um medicamento foi originalmente desenvolvido pode ser capaz de criar um segundo uso para o mesmo. Neste ponto, o entrevistado opina que permitir que existam ou não patentes de segundo uso no país é uma questão política, uma vez que para empresas que investem em inovação este pode ser um caminho interessante, mas que poderia ser prejudicial às empresas que se preocupam exclusivamente com a produção de genéricos.

Um dos professores universitários entrevistados opinou no mesmo sentido que o entrevistado do laboratório privado, argumentando que as empresas estrangeiras fazem pesquisa antes da expiração das patentes e que não há nenhum impedimento. Ainda em sua opinião, apenas recentemente empresas no Brasil começaram a usar esta estratégia. Para o entrevistado, este não é um problema de falta de capacidade técnica dos laboratórios no país, mas de falta de capacidade gerencial (principalmente para a gestão de projetos) e de planejamento.

5.4. Pesquisa e financiamento público

Com relação às opiniões dos entrevistados ligados às universidades sobre a orientação da agenda de pesquisa em ARVs, foi observado um distanciamento entre as necessidades percebidas e pesquisas realizadas nessas instituições e o desenvolvimento e a produção nos laboratórios públicos. Embora a opinião desses entrevistados tenha divergido acerca da capacidade técnica desses laboratórios, suas opiniões convergiram no sentido de que seria necessário que houvesse um direcionamento mais efetivo da produção dos laboratórios para os caminhos apontados pelas universidades e pela assistência farmacêutica.

Sobre a orientação da agenda de pesquisa na universidade, um dos professores universitários, que trabalha na área de formulações, deixou claro que esta agenda é direcionada principalmente pelos interesses dos professores e pesquisadores e não por editais de agências de fomento ou diretrizes de pesquisa formuladas pelo governo. Em suas palavras (se referindo também ao exemplo de uma pesquisa de tese feita sob a sua orientação envolvendo um dos ARVs distribuídos):

“Como eu sou uma pessoa que lida lá na ponta, na formulação, eu preciso trabalhar esses elementos da formulação. Então, é preciso que haja uma necessidade, uma demanda, um diagnóstico para que a gente diga que isso aqui nós precisamos desenvolver. (...) A gente estuda os ARVs e identifica um problema, este fármaco pode apresentar um problema de dissolução, de capacidade tamponante, porque isso é muito importante para a formulação. E a gente costuma pegar os produtos e fazer um trabalho de diagnóstico. Que foi o que aconteceu aqui. Então, nisso aqui a gente já tinha um conhecimento técnico e já sabia que isso poderia apresentar um problema. E vou te dizer uma coisa: os produtos no Brasil são muito mal formulados, então, quando a gente acha que pode haver algum problema, em geral, a gente acha esse problema” (1C_2011).

Com relação às eventuais diretrizes para pesquisas do Ministério da Saúde ou de agências de fomento, como o CNPq, o entrevistado opina que não se observa uma organização de demandas vindas destes órgãos, ao menos na área de formulações. Em sua opinião, esse desencontro está relacionado, principalmente, ao fato de que para que houvesse essa demanda seria necessário o reconhecimento, pelo governo, de que há problemas de qualidade na produção de ARVs no Brasil. Sendo assim, não se faz um diagnóstico das necessidades por receio de que os resultados sejam negativos (além do fato de que isso poderia prejudicar a imagem da Política e do Departamento).

Perguntado sobre o interesse dos laboratórios especificamente num trabalho de tese que apontou problemas na formulação de um dos ARVs produzido por diversos laboratórios no país, o entrevistado disse que, embora os resultados tenham sido publicados e que a tese tenha apontado propostas de melhorias na formulação, nunca foi procurado por nenhum deles. O entrevistado salienta que realiza projetos em parcerias com empresas privadas da área farmacêutica, mas que não é procurado por laboratórios públicos e nem realiza essas parcerias na área de ARVs também por falta de parceiros interessados. Ou seja, este não é um problema particular de falta de interesse por parte do entrevistado em parcerias ou mesmo de dificuldade de realizá-las.

Sobre os editais para o financiamento das pesquisas, o entrevistado argumenta que estes parecem ser muito pontuais, sem um direcionamento para as necessidades reais (até mesmo pela falta de um diagnóstico como já apontado). Em sua opinião, sem este direcionamento e sem o controle dos prazos estabelecidos e da utilização dos equipamentos adquiridos com os recursos dos financiamentos e da exigência mais concreta na apresentação dos resultados das pesquisas, os recursos continuarão sendo gastos sem êxito no fortalecimento da capacidade de P&D nacional. O entrevistado sugeriu ainda que fossem

lançados editais que promovessem parcerias entre as universidades e os laboratórios públicos, especialmente para a capacitação técnica e gerencial dos últimos (durante a entrevista, foram citadas as necessidades de capacitação na área de formulações e de ensaios de diferentes tipos e na área gerencial).

Outra necessidade apontada pelo entrevistado, que, do seu ponto de vista, não tem sido objeto de editais ou de preocupação do Ministério da Saúde, são as formulações para uso pediátrico. O entrevistado argumenta que não haveria nenhum problema em desenvolver novas formulações para os medicamentos com uso pediátrico já aprovado. Também não se trata de um problema de alta complexidade tecnológica, segundo o outro professor entrevistado, que apontou a mesma necessidade. As formulações poderiam ser adaptadas para crianças, o que melhoraria a adesão ao tratamento (um exemplo seria fazer comprimidos efervescentes com um sabor mais atraente). O primeiro entrevistado salienta que existe uma iniciativa muito tímida neste sentido, mas nenhuma política ou editais específicos.

Outro entrevistado ligado à universidade e à área de assistência farmacêutica acrescentou que, do seu ponto de vista, “*o que falta, hoje, na área de ARVs são formulações novas e não medicamentos novos*” (2C_2011). Segundo este entrevistado, os medicamentos existentes dão conta do tratamento, mas os custos do mesmo poderiam ser reduzidos, se fossem desenvolvidas novas formulações. O ideal seria que houvesse formulações líquidas que permitissem um maior controle da dosagem, além do maior conforto para os pacientes pediátricos, idosos e aqueles que estão hospitalizados recebendo a medicação através de sondas, por exemplo. Para o entrevistado, o custo para que uma empresa faça apresentações diversas em comprimidos seria muito alto (inclusive pelos custos regulatórios impostos pela Anvisa). Por isso, o desenvolvimento de uma solução oral, com uma apresentação em que se garantisse um determinado número de miligramas a cada determinado número de mililitros, é a melhor opção em termos de redução de custos. Para o Ministério da Saúde, esta seria a melhor escolha, uma vez que, em se permitindo a utilização da dosagem exata para cada paciente, não haveria desperdício (como há, por exemplo, no caso de comprimidos partidos para ajuste de dosagem).

Ainda do ponto de vista deste entrevistado, um dos laboratórios públicos está capacitado para desenvolver as novas formulações (não há uma grande dificuldade em termos da tecnologia necessária). Ele acrescentou que, por ocasião da elaboração de uma edição da *Rename*, membros da Comissão responsável pela Relação estiveram nesse laboratório para

justificar a necessidade de produção de formas farmacêuticas mais adequadas à posologia de alguns ARVs.

É possível perceber que, na opinião desse mesmo entrevistado, o principal problema é a falta de canais de comunicação entre os envolvidos na assistência farmacêutica, no Ministério da Saúde (de uma forma mais ampla) e nos laboratórios (se aproximando da opinião de um dos entrevistados do grupo dos Consensos, que disse acreditar haver uma falta de harmonização na coordenação dos envolvidos). Diante desta necessidade, o entrevistado concluiu que o que falta para que haja uma melhor articulação entre as necessidades da assistência farmacêutica e a produção dos medicamentos é a criação de uma Comissão do Ministério da Saúde (composta por subcomissões para cada grupo terapêutico) que possa indicar as necessidades do sistema de saúde e identificar as novas formulações necessárias. De acordo com ele, para as empresas privadas também seria interessante, já que para os medicamentos com patentes expiradas não haveria impedimentos à produção e haveria um mercado garantido (de acordo com o entrevistado, a indústria também não sabe o que acontece no cotidiano, ou seja, as necessidades desse mercado nacional). Segundo ele, “*se isso for feito, todo mundo vai se beneficiar: a população, o Ministério e a indústria*” (2C_2011). E sugere:

“(...) poderia ser feito um piloto para se introduzir essas formulações novas e ver o quanto se obteve de racionalização do uso desse medicamento, o quanto aumentou a adesão e o quanto diminuiu o custo. Aí sim, seria o trabalho ideal para mobilizar a indústria farmacêutica para produzir. Então, partiria do Ministério: vou criar essas formulações novas e vou distribuir” (2C_2011).

Sobre o financiamento público para a P&D na área dos ARVs, é importante destacar que um membro do Departamento (especificamente vinculado à unidade de pesquisa) esclareceu que os recursos destinados à pesquisa para medicamentos foram todos concentrados pelo Ministério da Saúde (mais especificamente pela SCTIE), que realiza editais em parceria com o BNDES e a Finep para financiamentos de pesquisas em fármacos. As pesquisas financiadas pelo Departamento estão mais voltadas ao desenvolvimento de vacinas, um tipo de tecnologia completamente diferente dos fármacos⁵³. Ainda assim, a mesma pessoa entende – como já mencionado nas opiniões de outros entrevistados – que não há uma agenda

⁵³ Um dos entrevistados ligado aos Consensos lembrou que o processo de erradicação de doenças não costuma estar associado à criação de medicamentos. A erradicação está mais comumente relacionada a “*intervenções biotecnológicas mediadas por vacinas*” (2A_2010) ou a melhoria das condições de sanidade.

de pesquisa na área definida de forma concreta. Segundo ela, o que existem atualmente são financiamentos pontuais destinados ao laboratório federal, que tem maior capacidade técnica. O mesmo entrevistado defende a necessidade de se criar uma política como aparato de Estado, se articulando melhor as instituições envolvidas na P&D e na produção de medicamentos, incluindo a participação dos laboratórios privados no processo, e propondo a criação de uma Comissão Interministerial. O CNPq, por exemplo, poderia ser o responsável por uma indução estratégica, uma vez que há um grande volume de recursos, mas o governo vem falhando no direcionamento dos investimentos.

Outro entrevistado vinculado ao Departamento enfatizou que as pesquisas financiadas pelo mesmo se dirigem, além do desenvolvimento da vacina, principalmente a pesquisas operacionais (que indicam medidas que podem ser postas em prática pelo Departamento, como, por exemplo, a melhor forma de diminuir um tipo de prevalência detectado em determinada região). Mas, como sugerido por um entrevistado ligado a uma universidade, disse que já houve iniciativas do Departamento com relação à solicitação de determinadas apresentações de medicamentos à indústria, especialmente as referentes às posologias infantis.

Sobre editais para o financiamento de pesquisas, um dos laboratórios privados citou especificamente uma chamada pública da Finep. Trata-se da Chamada Pública 4/2010 (parceria entre o MCT/Finep/Ministério da Saúde/SCTIE/Departamento de Economia da Saúde) para a seleção de projetos envolvendo “*instituições de pesquisa científica e tecnológica e empresas para o desenvolvimento de fármacos e medicamentos estratégicos para o país*” (FINEP, 2010), já mencionada no Capítulo 1. A primeira linha temática do edital era justamente dirigida a “*fármacos com atividade antirretroviral para o tratamento da Aids – efavirenz, ritonavir, lopinavir e atazanavir – obtidos a partir da síntese química e que busquem a verticalização do processo de produção (da síntese ao escalonamento)*” (FINEP, 2010). Segundo o entrevistado, este é um exemplo de financiamento disponível para a P&D necessária ao processo de verticalização da produção dos ARVs.

O outro laboratório privado citou várias fontes de financiamento público, embora não necessariamente direcionadas aos ARVs. Entre os órgãos de fomento citou a Finep, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), o CNPq e o BNDES e informou que os recursos obtidos são principalmente na forma de bolsas para a fixação de recursos humanos e para a compra de material de consumo.

Com relação aos laboratórios públicos, as opiniões se concentraram principalmente na precariedade dos recursos destinados às atividades de P&D. A principal questão a esse respeito parece estar ligada às opiniões dos entrevistados sobre os problemas enfrentados pelos laboratórios públicos na gestão dos recursos humanos. Na opinião de um dos entrevistados, parte do problema está no valor da remuneração paga aos profissionais, que, após ganharem experiência, deixam o laboratório público em busca de maiores salários no setor privado. Outros entrevistados mencionaram os entraves para a contratação e demissão de pessoal (a exigência de realização de concursos públicos e a dificuldade de lidar com a estabilidade dos servidores). Essas dificuldades prejudicam a agilidade dos laboratórios e a possibilidade dos mesmos se prepararem para o desenvolvimento dos ARVs genéricos antes da expiração das patentes (pela incapacidade de fazer movimentos rápidos, segundo um dos entrevistados).

Ainda a respeito do financiamento da P&D nos laboratórios públicos é preciso salientar que a mesma também depende, por vezes, de recursos obtidos através de editais de pesquisa. Embora esse fato seja amplamente conhecido, em reunião realizada, no ano de 2009, numa das instituições públicas financiadoras de projetos ficou claro que, na primeira fase do principal programa dirigido ao financiamento da modernização do parque industrial farmacêutico nacional e da sua adequação às normas de regulação sanitária, os laboratórios públicos ficaram impedidos de concorrer.

Diante das necessidades observadas no setor, porém, uma segunda fase do programa, já direcionada, em parte, à inovação, passou a incluir os laboratórios públicos. Entretanto, antes que houvesse investimentos nestes laboratórios, se entendeu que deveria ser elaborado um diagnóstico das suas necessidades. Apenas após a realização desta etapa, poderão ser disponibilizados recursos para financiar melhorias em gestão, capacitação e desenvolvimento de produtos nesses laboratórios. Por outro lado, foi salientado que a instituição pode financiar atividades de P&D nos laboratórios públicos através de recursos de um fundo já existente.

Sobre as parcerias com instituições de ciência e tecnologia, três laboratórios públicos entrevistados afirmaram que as procuram, embora dois deles não as utilizem especificamente na área de ARVs e, entre eles, um não costuma fazer parcerias na área de P&D. Quanto aos laboratórios privados entrevistados, um deles disse estar tentando viabilizar uma parceria na área com uma universidade, enquanto o outro nomeou diversas instituições com as quais costuma pôr em prática parcerias para a P&D (embora, não necessariamente na área de ARVs).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS DA PARTE II

A partir da análise feita nos capítulos que compõem a Parte II, pode-se apontar algumas considerações finais acerca das opiniões dos entrevistados sobre a relação entre a incorporação de ARVs no sistema de saúde e seu uso e a construção da agenda de pesquisa no tema.

Em primeiro lugar, é possível perceber que o processo de tomada de decisão para a incorporação de ARVs se modificou ao longo dos anos em virtude da percepção do Departamento e do Ministério de Saúde de que deve ser evitada, nesse processo, uma interferência inapropriada dos interesses dos laboratórios multinacionais, principais responsáveis pela produção de novas tecnologias. Há, portanto, o reconhecimento, mesmo que não necessariamente explícito, do papel da regulação da incorporação de tecnologias na composição de interesses que permeiam os sistemas de saúde e de produção e inovação em saúde. A mudança na metodologia de escolha das publicações e informações que subsidiam as decisões do Comitê Assessor parece indicar claramente este reconhecimento e a intenção de introduzir critérios objetivos de valoração dos estudos e de consideração das necessidades nacionais.

Tendo em vista que os ensaios clínicos realizados para a aprovação do registro de novos ARVs e patrocinados pelas empresas multinacionais costumam ser as únicas fontes de informação no período imediatamente após a criação dos medicamentos, resta aos Comitês Assessores avaliar esses estudos de forma crítica, ao mesmo tempo em que precisam lidar com as necessidades ainda não supridas da população. Dessa forma, mesmo que se pretenda evitar uma influência exagerada das multinacionais no processo de incorporação, as necessidades urgentes da população exigem a avaliação o mais breve possível da pertinência da incorporação de novos medicamentos. Contudo, se observa que as modificações no processo de tomada de decisão têm feito com que essas decisões mais urgentes se reservem para os casos de ARVs dirigidos às necessidades dos pacientes multifalhados e, mesmo nesses casos, se tem procurado evitar a incorporação precoce de medicamentos na Política. O objetivo é principalmente garantir a segurança desses pacientes, mantendo ainda a sustentabilidade da Política e a garantia de acesso universal aos ARVs.

Por outro lado, também se nota a falta de estudos realizados no país com o propósito de avaliar as condições locais e os efeitos do uso de medicamentos criados sob uma interferência das necessidades de saúde dos PD. Mesmo com o decorrer de um período maior

de tempo após a criação dos medicamentos, a falta de dados produzidos localmente e por outros atores que não os laboratórios multinacionais, assim como fragilidade dos laboratórios nacionais em termos de inovações, tornam mais difícil a particularização das decisões para o caso brasileiro. Há uma percepção de que certas questões não serão respondidas por ensaios clínicos realizados pela indústria, que deseja principalmente obter a aprovação do registro de novos medicamentos, e outros estudos precisam ser realizados por instituições de pesquisa e no próprio sistema de saúde, devendo ser financiados com recursos públicos.

São enumeradas iniciativas nesse sentido já em curso, com o incentivo a pesquisas que possam fornecer esses dados, além de sugestões de direcionamento da agenda de pesquisa nacional para atender às necessidades do Comitê Assessor. Entre as iniciativas e sugestões estão: o direcionamento das pesquisas para as áreas de lacunas observadas pelo Comitê Assessor (inclusive com a utilização de metanálises), os estudos de efetividade e custo-efetividade e de observação de efeitos adversos. Entretanto, os entrevistados citam problemas observados para a realização dessas pesquisas no país, como a falta de um modelo específico para esses estudos, a dificuldade de sistematização de dados, que inclui a falta de pessoal capacitado e disponível para essa tarefa, e até mesmo a interferência da indústria multinacional, que acaba por ocupar os ‘serviços’ de saúde com a realização de tarefas voltadas para os estudos multicêntricos, dos quais, muitas vezes, os pesquisadores brasileiros não têm acesso aos dados agregados.

Com relação à P&D para a capacitação tecnológica e a criação de inovações incrementais e introdução de melhorias associadas às condições locais, foram observadas diversas dificuldades. Inicialmente, a relação entre a incorporação de medicamentos de tecnologia estrangeira e a construção de uma agenda direcionada à capacitação técnica não parece estar clara para os laboratórios.

Nos laboratórios públicos, embora haja iniciativas em P&D, estas parecem estar mais associadas à produção de genéricos e as decisões parecem ser tomadas apenas após a expiração das patentes dos medicamentos, portanto, com certo atraso diante do permitido pela legislação de propriedade intelectual. Existem iniciativas para o desenvolvimento de novas formulações, por exemplo, mas de forma bastante pontual e concentrada em um dos laboratórios. Não se percebe, portanto, diante das opiniões dos entrevistados, que haja um direcionamento da P&D para o aprendizado tecnológico a partir da incorporação de medicamentos de tecnologia estrangeira. Mesmo quando os laboratórios públicos se referem às transferências de tecnologia para a produção local de genéricos de ARVS, não parece haver

nenhuma expectativa ou mesmo planejamento no sentido de introduzir modificações nos ARVs que permitam a sua adequação ao contexto local. O novo modelo de PPPs a ser implementado, que incluirá a transferência de tecnologia por parte das empresas multinacionais detentoras de patentes para os laboratórios públicos, talvez venha a introduzir mudanças nesse sentido.

Quanto aos laboratórios privados, a situação pareceu ser diferente em um deles, que procura inovar, mas, mesmo nesse caso, as inovações estão direcionadas a necessidades observadas em nível mundial e não local, ainda que sejam importantes também para os PED. Por outro lado, o exemplo desse laboratório é muito importante para demonstrar que é possível a geração local de inovações em ARVs, mesmo que em competição com as empresas multinacionais. E, mais importante ainda, esse laboratório produz genéricos de ARVs e o entrevistado confirma que foi a partir do aprendizado tecnológico, com a realização de P&D simultânea à capacitação para a produção de genéricos, que se criou a capacitação e acumulação tecnológica que permitiram a criação de inovações na área.

Ainda assim, a pouca disponibilidade de dados sobre as conseqüências reais do uso dos medicamentos no sistema de saúde e a falta de um direcionamento estratégico dos recursos públicos disponibilizados para pesquisas na área pode ser uma das razões pelas quais não se percebe um esforço significativo dos laboratórios no desenvolvimento de medicamentos inovadores ou melhorados de acordo com as necessidades locais. Vários entrevistados citaram o fato de que os editais são pontuais e não tem um direcionamento estratégico, tanto com relação às necessidades de informação para os tomadores de decisão no processo de incorporação quanto para aqueles envolvidos na construção da agenda de pesquisa dirigida à capacitação tecnológica.

A necessidade de criação de uma estrutura de governança ou de um novo arranjo institucional para articular os interesses dos atores envolvidos na incorporação, na P&D e na produção de ARVs – diferentes instâncias do Ministério da Saúde, órgãos de fomento e laboratórios – aparece, sob formas diferentes, mais de uma vez, nas opiniões dos entrevistados. Alguns entrevistados sugerem que falta uma coordenação ou uma harmonização desses interesses, com a identificação das necessidades do sistema de saúde e a orientação dos esforços do sistema de produção e inovação em saúde. As necessidades de formulações pediátricas e líquidas são citadas como exemplos de necessidades não supridas pelas empresas multinacionais, que também não tem sido objeto de esforços concretos e organizados da P&D nos laboratórios nacionais. Determinados entrevistados chamam a

atenção para o papel dos laboratórios públicos como potenciais fornecedores dessas necessidades, já que elas não têm sido atendidas pelos privados, e para a necessidade de se discutir o seu papel no sistema de produção e inovação em saúde. A lógica que direciona as atividades desses laboratórios não pode ser a mesma que dirige os laboratórios privados e, por conseguinte, as restrições a eles impostas pelo ordenamento jurídico e a organização da sua P&D e produção também são questões levantadas pelos entrevistados, no que diz respeito à organização do sistema de produção e inovação nacional em saúde.

CONCLUSÃO

Essa dissertação abordou o tema da inter-relação entre os sistemas de saúde e de produção e inovação em saúde. Com base na literatura sobre os sistemas nacionais de inovação, mais especificamente sobre a importância das suas “*instituições nacionais, suas estruturas de incentivo e competências*” no direcionamento da acumulação tecnológica (PATEL; PAVITT, 1994, *apud* OECD, 1997, p. 10), e sobre o papel da regulação na orientação da P&D e na difusão das tecnologias nesses sistemas, partiu-se do pressuposto de que a relação entre os sistemas abordados é mediada pela regulação da incorporação de tecnologias ao sistema de saúde.

Como apontado por OCDE (2005), a tomada de decisão para a incorporação de tecnologia no sistema de saúde acaba por definir a difusão de determinadas tecnologias (entre aquelas criadas pelo sistema de produção e inovação), que geram certos resultados em saúde e influenciam o direcionamento da P&D envolvida na produção de novas tecnologias, que deverão gerar novos resultados em saúde. A regulação da tomada de decisão interfere, portanto, em todo o ciclo de criação e difusão de tecnologias em saúde e de geração de resultados em saúde.

Por sua vez, a relação entre a orientação da P&D e a acumulação tecnológica (ou entre a não realização de P&D e a dependência tecnológica externa) mostrou-se uma relação não virtuosa. A presença de um círculo virtuoso dos efeitos observados a partir dos usos das tecnologias incorporadas e a orientação da P&D para a criação de novas tecnologias mais adequadas às necessidades locais, permitindo a acumulação tecnológica, depende da composição de interesses promovida pela regulação. Da mesma forma, a criação de um círculo vicioso, em que não há relação entre os efeitos observados a partir da incorporação de tecnologias de origem estrangeira e a definição da agenda de P&D nacional, acirrando a dependência tecnológica externa, também pode ser fruto do desenho da regulação que fracassou na composição ideal dos interesses – uma composição com o objetivo de constituir um sistema nacional de inovação em saúde com organizações e instituições bem articuladas e equilibradas entre os interesses da saúde e da indústria farmacêutica.

O caso estudado procurou lançar luz sobre a questão, examinando-se especificamente a regulação da incorporação de ARVs no Sus e a construção da agenda de pesquisa no tema. Retoma-se o objetivo geral proposto: compreender como e se a regulação da incorporação de novos ARVs, na Política de acesso universal do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, influencia a formação da agenda de pesquisa em Hiv/Aids brasileira no sentido de

diminuir a dependência tecnológica do país. Em outras palavras, se estimula a observação dos efeitos do uso desses medicamentos no sistema de saúde e permite que haja uma evolução para a maior capacitação tecnológica no sentido de atender a essas demandas.

As duas primeiras hipóteses levantadas se confirmaram após a realização da pesquisa. A pesquisa de campo mostrou que a agenda de pesquisa dos laboratórios públicos e privados preponderantemente não tem se orientado para a realização de P&D simultânea à incorporação de ARVs de tecnologia estrangeira no sistema de saúde. Sendo assim, não se realiza a acumulação tecnológica, como previam Bell e Pavitt (1993) no caso dos PED. Confirmou-se que, de fato, existe uma fragilidade no elo do sistema nacional de inovação, já que o uso da tecnologia incorporada pelo sistema de saúde poderia ser uma influência decisiva na agenda de pesquisa brasileira e, ainda, que as informações sobre efeitos adversos e resistências geradas pelo sistema de saúde têm falhado no subsídio a essa agenda.

Sobre a terceira hipótese, qual seja, o papel da regulação da incorporação de tecnologias (no caso estudado, representada principalmente pelos Consensos de Terapia do Departamento) na diminuição das fragilidades dos elos entre os sistemas, conclui-se que a análise do arranjo institucional apropriado para a melhor composição de interesses nesse sentido precisa incluir também como foco de atenção a construção da agenda de pesquisa. Isto é, a avaliação da articulação dos sistemas de saúde e de produção e inovação como um todo.

Para que se garanta a existência de um círculo virtuoso que diminua a dependência tecnológica externa é preciso que haja um arranjo institucional que consiga aliar e coordenar os interesses do Departamento de DST e Aids e do Ministério da Saúde, da sociedade civil, dos laboratórios públicos e privados nacionais e dos órgãos de fomento a pesquisa nesse sentido. Ou seja, a coordenação desses interesses precisa promover a sustentabilidade da Política, com o melhor atendimento possível das necessidades da população e com o incentivo a uma produção nacional, com alguma perspectiva, se não inovadora, ao menos capaz de acompanhar a indústria farmacêutica mundial com a capacitação para a produção de genéricos e para a proposição de adaptações e melhoramentos nos medicamentos já existentes.

Conclui-se que essa composição de interesses inclui certamente os Consensos de Terapia, mas muito provavelmente não se limita a eles. Isso ocorre, em parte, porque os Consensos de Terapia atualmente se baseiam em evidências clínicas e estudos publicados e validados segundo critérios reconhecidos internacionalmente. Essas evidências e estudos são escolhidos de acordo com uma metodologia de classificação das melhores evidências, segundo níveis de recomendação, que busca justamente orientar o processo de tomada de

decisão para que este seja baseado apenas em evidências científicas consideradas sólidas e eliminar os possíveis vieses na elaboração e publicação dos resultados dos estudos. Ainda que haja espaço para alguma subjetividade na formação dos Consensos, para que houvesse, por parte deles, uma margem maior de opção na tomada de decisão seria necessária a realização de estudos: i) de cunho econômico, como de custo-efetividade e custo-utilidade; e ii) sobre as condições locais particulares, como as características da população local, em termos de perfil epidemiológico. Como verificado na pesquisa de campo, atualmente, esses estudos não existem em quantidade razoável para embasar as decisões de incorporação e, portanto, representam uma oportunidade e uma necessidade para o direcionamento das pesquisas realizadas no país.

Embora a regulação da incorporação de tecnologias tenha se modificado ao longo do período abordado na pesquisa, com o objetivo de se impedir o máximo possível a interferência indevida das empresas multinacionais no processo de tomada de decisão, não há como se evitar a incorporação dos ARVs produzidos por elas no sistema de saúde. Por conseguinte, há inevitavelmente alguma influência dos interesses da indústria estrangeira na tomada de decisão dos Comitês, uma vez que a indústria brasileira não participa do desenvolvimento das novas tecnologias e a agenda para a criação dos ARVs acaba por ser orientada por circunstâncias distantes das características brasileiras. Weisbrod (1991 e 1999) havia alertado para o fato de que a agenda de P&D das empresas depende do contexto de regulação de incorporação de tecnologias em que se inserem os produtores das tecnologias. No caso estudado, as tecnologias incorporadas são criadas num contexto completamente diverso do brasileiro, que prevê a distribuição gratuita e universal dos ARVs.

Quer dizer, é claro que existem diferentes tipos de regras para regular a incorporação de tecnologias⁵⁴ e a escolha entre esses tipos pode ser decisiva nos resultados da articulação dos interesses. Mas, como no Brasil não há indústria nacional que influencie a rota de desenvolvimento das tecnologias, as margens de escolha dos Comitês na formação dos Consensos de Terapia são reduzidas diante das opções de medicamentos que se apresentam a eles (especialmente no atual sistema).

É preciso considerar que, no Brasil, a ‘pressão’ da indústria pela incorporação de novos ARVs no sistema de saúde não é feita por empresas nacionais (que participem do sistema nacional de inovação). Então, a composição de interesses no momento da

⁵⁴ A Rename é um exemplo de utilização de critérios diferentes para a decisão de inclusão de medicamentos no sistema de saúde.

incorporação de tecnologias tem um caráter diferente daquele que se observa nos países em que as tecnologias são criadas e nos quais as formas de resolução desses conflitos acabam por ‘moldar’ a P&D feita pelas empresas. No Brasil, a pressão dos interesses da indústria estrangeira pela absorção precipitada de uma tecnologia estrangeira poderia inibir o desenvolvimento de produtos genéricos e do aprendizado tecnológico pelas empresas nacionais.

Entretanto, esse não parece ser o caso, uma vez que a indústria nacional, salvo raras exceções, não faz P&D simultânea à incorporação de tecnologia estrangeira mesmo com a atual regulamentação que visa impedir essa incorporação precoce (não se verifica, portanto, o direcionamento da pesquisa previsto na quarta hipótese). Além disso, os produtos incorporados acabam por não excluir os antigos nos Consensos (mesmo que os novos possam ser considerados preferenciais em alguns casos), deixando espaço para que a indústria nacional venha a suprir parte significativa das necessidades da Política.

Com relação aos interesses da indústria nacional, há ainda um complicador. Essa não é uma categoria homogênea no caso estudado, se considerarmos que os laboratórios responsáveis pela produção dos ARVs no Brasil são, na sua maioria, públicos e não privados. Haveria, então, um potencial conflito não só governo/indústria ou privado/público, mas também governo/governo ou público/público, em razão da disputa entre os laboratórios públicos pela produção dos ARVs. A mediação desse conflito é feita pelo Ministério da Saúde que, como único comprador dos ARVs e principal articulador do financiamento público de P&D para o desenvolvimento desses medicamentos no país, ‘divide as tarefas’ entre os laboratórios públicos, influenciando também na organização da produção dos laboratórios privados.

Não se pretendeu analisar se a decisão, pelo governo federal, de organizar a produção dos ARVs através dos laboratórios públicos é a melhor decisão em termos de arranjo institucional. Em todo o caso, essa decisão existe e o que se observou é que esses laboratórios não vêm fazendo (e não se exige ou se dispõe de recursos para que façam) P&D para o aprendizado tecnológico a partir da incorporação de medicamentos de origem estrangeira no sistema de saúde e da observação dos efeitos do seu uso (talvez com exceção do laboratório federal que faz P&D, principalmente, para novas formulações). O arranjo institucional precisaria, portanto, resolver uma certa incompatibilidade observada na realização do tipo necessário de P&D para o desenvolvimento de medicamentos e a regulação da estrutura

financeira, jurídica e de recursos humanos dos laboratórios públicos. A limitação da dotação orçamentária e a legislação de compras públicas e de contratação de pessoal foram apontadas como problemas para a produção de ARVs genéricos e para a realização de atividades contínuas de P&D nesses laboratórios.

Ou seja, há também um conflito de interesses a ser manejado no momento de decisão da produção dos ARVs genéricos e, portanto, na decisão de quem pode adquirir capacidade produtiva e de quem tem interesse na aquisição de capacidade técnica. É preciso avaliar como o arranjo institucional pode incentivar os laboratórios privados a optarem por desenvolver capacitação técnica para produzir produtos e inovações, quando a decisão de compra e, conseqüentemente, a organização da produção são feitas pelo Ministério da Saúde.

A priori, não se considera fundamentalmente essa organização por parte do Ministério da Saúde uma má escolha e se observou que ela não necessariamente impede que as empresas privadas nacionais procurem inovar (como no caso de um dos laboratórios privados entrevistados na pesquisa de campo). Mas, é necessário, então, que se redefina o papel da P&D realizada nos laboratórios públicos e dos investimentos nesse sentido. Quanto ao papel que cabe às empresas privadas nessa organização, o que se observou é que, no novo modelo das PPPs, proposto pelo Ministério da Saúde, se prevê que elas produzirão os farmoquímicos (enquanto os medicamentos continuarão sendo produzidos pelos laboratórios públicos). Nesse caso, é preciso estabelecer uma regulação que permita que essas empresas possam competir com as empresas farmoquímicas chinesas e indianas (algumas iniciativas tem sido tomadas nesse sentido, especialmente para garantir a isonomia tributária e sanitária entre as empresas nacionais e estrangeiras nas compras públicas).

Diante das conclusões e das limitações observadas nesse estudo, pode ser proposto um novo objeto para estudos futuros, qual seja, a identificação do melhor arranjo institucional para a composição de interesses que precisa ser feita para modificar a situação de dependência tecnológica estrangeira observada no país. Algumas questões de pesquisa podem ser propostas, como: dadas as tecnologias disponíveis e a atual margem de escolha dos Consensos, como aliar os interesses do sistema de saúde (nesse caso, da Política de distribuição gratuita de ARVs) àqueles da indústria nacional, direcionando seus esforços de P&D (o que inclui o papel do Ministério da Saúde nesse direcionamento, uma vez que ele é o responsável pelo maior volume de recursos públicos investidos na pesquisa na área)? Quais são os conflitos que se apresentam e qual é o arranjo institucional capaz de mediá-los? Como

tornar, de fato, essas relações parte de um sistema e como superar o modelo de políticas e ações descoordenadas?

Outra questão importante a ser analisada para a compreensão do melhor desenho para o arranjo institucional é a do atual papel centralizador do Ministério da Saúde. É o Ministério quem decide o que incorporar e quando, o que pesquisar (já que os recursos destinados aos financiamentos das pesquisas são oriundos predominantemente desse Ministério) e quem produzirá os medicamentos. O Ministério da Saúde tem interesses em reduzir os gastos com as compras de medicamentos, para garantir o acesso universal, ao mesmo tempo em que coordena um dos laboratórios públicos produtores de ARVs (ainda que indiretamente). Sendo assim, poderia ser o próprio Ministério a organização responsável por promover a articulação da incorporação dos ARVs e do uso e da agenda de pesquisa?

Finalmente, cabe registrar que essas reflexões são específicas do caso estudado e que as relações entre os sistemas de produção e inovação e de saúde nacionais são muito variadas e específicas em cada área e programa de saúde. Portanto, merecem novos estudos que considerem as especificidades de cada caso.

A principal contribuição desse estudo foi mostrar que existe espaço para uma maior coordenação de esforços para ampliar a sustentabilidade dos programas de saúde, no que diz respeito à produção de medicamentos, através de uma política coordenada de acumulação tecnológica entre os vários agentes intervenientes. No caso específico, por um lado, o sistema de incorporação tecnológica dos medicamentos avançou no sentido de aumentar a profissionalização e a racionalização do processo de tomada de decisão dessa incorporação. Por outro lado, a construção da agenda de pesquisa local ainda deixa muito a desejar no sentido de ampliar a capacitação tecnológica dos laboratórios públicos e privados e sustentar o processo de tomada de decisão da incorporação tecnológica dos novos medicamentos ao sistema de saúde.

Referências Bibliográficas

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. *RDC nº 26, de 17 de dezembro de 1999.*

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. *Medicamentos.* Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/medicamentos>>. Acesso em 16 nov 2010.

AIDS CLINICAL TRIALS GROUP - ACTG. *About ACTG.* Disponível em <<https://actgnetwork.org/about-actg>>. Acesso em 15 mar 2011.

ANTUNES, A.; GUSMÃO, A.; MENDES, F.; GALERA, P.; CARTAXO, R. Competências e desafios para uma maior oferta de antirretrovirais no Brasil. In: LAROUZÉ, B. *et al.* (Org). *O acesso aos antirretrovirais nos países do sul: 20 anos após a introdução da terapia antirretroviral*, no prelo.

BARBOSA, M. Genérico eleva déficit comercial da saúde. *Folha de São Paulo*, São Paulo, 26 maio 2011. Caderno Mercado. Disponível em <<http://www1.folha.uol.com.br/fsp/mercado/me2605201103.htm>>. Acesso em 27 maio 2011.

BELL, M.; PAVITT, K. Technological Accumulation and Industrial Growth: contrasts between developed and developing countries. *Industrial and Corporate Change*, vol. 2, n. 2, p. 157-210, 1993.

BRASIL. Lei 6.360 de 23 de setembro de 1976. *Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências.*

BRASIL. Lei 9.279 de 14 de maio de 1996a. *Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial.*

BRASIL. Lei 9.313, de 13 de novembro de 1996b. *Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS.*

BRASIL. Portaria Gabinete do Ministro/Ministério da Saúde de 4 de dezembro de 1996c. *Guia de Condutas Terapêuticas em HIV/Aids – 1996.*

BRASIL. Decreto 4.766, de 26 de junho de 2003. *Regulamenta a criação, as competências e o funcionamento da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.*

BRASIL. Portaria do Gabinete do Ministro/Ministério da Saúde 2.587 de 30 de outubro de 2008. *Dispõe sobre a Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde e vincula sua gestão à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.*

CHAVES, G. C.; VIEIRA, M. F.; REIS, R. Acesso a medicamentos e propriedade intelectual no Brasil: reflexões e estratégias da sociedade civil. *Sur, Revista Internacional de Direitos Humanos*, v. 5, n.8, p. 170-198, 2008.

CHEQUER, P. *Aids Vinte Anos: esboço histórico para entender o Programa Brasileiro, 2005*. Disponível em <http://sistemas.aids.gov.br/congressoprev2006/20_anos_do_PN.htm>. Acesso em 10 mar 2011.

DAVIS, L. E.; NORTH, D. C. *Institutional Change and American Economic Growth*. Londres: Cambridge University Press, 1971.

EVIDENCE BASED MEDICINE WORKING GROUP. Evidence-Based Medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*, v. 268, n. 17, p. 2420-2425, Nov. 1992.

FINANCIADORA DE ESTUDOS E PROJETOS - FINEP. *Chamada Pública MCT/Finep/MS/Sctie/Des – AT – Fármacos e Medicamentos – 4/2010: Seleção pública de projetos cooperativos entre instituições de pesquisa científica e tecnológica e empresas para o desenvolvimento de fármacos e medicamentos estratégicos para o país*. Disponível em <http://www.finep.gov.br/fundos_setoriais/acao_transversal/editais/F%C3%A1rmacos%20I-CT-Empresa%202010.pdf>. Acesso em 18 jun 2011.

FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS - FUNED. *Funed vai produzir 1º genérico*. Disponível em <<http://funed.mg.gov.br/noticias/generico/>>. Acesso em 13 maio 2011.

GADELHA, C.A.G. A Perspectiva do Complexo Industrial da Saúde: o desenvolvimento industrial e científico do setor e rumos para a assistência farmacêutica. *Seminário Valor Econômico: Perspectivas do Setor Saúde no Brasil*, São Paulo, 2011. Disponível em <<http://www.interfarma.org.br/site2/images/carlos%20gadelha.pdf>>. Acesso em 19 jun 2011.

GADELHA, C.A.G.; QUENTAL C.; FIALHO, B.C. Saúde e inovação: uma abordagem sistêmica das indústrias da saúde. *Cadernos de Saúde Pública*, vol. 19, n. 1, p. 47-60, 2003.

GUIMARÃES, R. Pesquisa em saúde no Brasil: contexto e desafios. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 40, n. esp, ago., p. 3-10, 2006.

GUIMARÃES, R.; SANTOS, L. M. P.; ANGULO-TUESTA, A.; SERRUYA, S. J. Defining and implementing a National Policy for Science, Technology, and Innovation in Health: lessons from the Brazilian experience. *Cadernos de Saúde Pública*, v.22, n.9, p. 1775-1785, set. 2006.

GUYATT, G. H.; DRUMMOND, R. *Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice*. Chicago, IL: American Medical Association, 2002.

HALLAL, R.; RAVASI, G.; KUCHENBECKER, R.; GRECO, D., SIMÃO, M. O acesso universal ao tratamento antirretroviral no Brasil. *Tempus*, vol. 4, n.2, p. 53-65, 2010.

HASENCLEVER, L.; FIALHO, B. C.; OLIVEIRA, M. A.; OLIVEIRA, E. A.; SILVA, H. F.; BERMUDEZ, J. A. Z. Diagnóstico e papel dos laboratórios públicos na capacitação tecnológica e atividades de P&D da indústria farmacêutica brasileira. In: BUSS, P. M.; CARVALHERO, J. R.; CASAS, C. P. R. (Org.). *Medicamentos no Brasil: inovação e acesso*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2008, p. 199-234.

HASENCLEVER, L.; FIALHO, B., KLEIN, H.; ZAIRE, C.. *Economia industrial de empresas farmacêuticas*. Rio de Janeiro: E-Papers, 2010, 194 p.

HASENCLEVER, L.; PARANHOS, J.; MELO, L. M.; CORIAT, B. Diffusion and incorporation of technology into the health system: problems and inequities. In: Andreas PYKA, A.; FONSECA, M. G. D. (Org.) *Catching Up, Spillovers and Innovation Networks in a Schumpeterian Perspective*. Berlim: Springer, 2011, p. 235-255.

HASENCLEVER, L.; PARANHOS, J.; KLEIN, H.; CORIAT, B. Reflexo das políticas industriais e tecnológicas de saúde brasileiras e a produção e o fornecimento de ARVs genéricos pós 2005. In: LAROUZÉ, B. *et al.* (Org.) *O acesso aos antirretrovirais nos países do sul: 20 anos após a introdução da terapia antirretroviral*, no prelo.

LOPES, R. Sustentabilidade do Programa Nacional de DST/Aids: análise da capacidade de oferta e preços dos medicamentos antirretrovirais. 2010. 226p. *Dissertação* (Mestrado em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento). Instituto de Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.

LOYOLA, M. A. Medicamentos e saúde pública em tempos de Aids: metamorfoses de uma política dependente. *Ciência & saúde coletiva*, v.13, supl., p. 763-778, 2008.

MAÇAIRA, L.. *Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades*. XIII Encontro Nacional de ONGs de Hepatites Virais, Curitiba, 3/09/2005. Disponível em <http://www.abifina.org.br/arquivos/abf_publicacoes/Capacidade.ppt>. Acesso em 11 mar 2011.

MAÇAIRA, L. A capacitação produtiva brasileira para anti-retrovirais. *Abifina Informa*. Edição 216, mar 2006. Disponível em <<http://abifina.org.br/informaNoticia.asp?cod=94>>. Acesso em 11 mar 2011.

MARQUES, M. C. C. Saúde e poder: a emergência política da Aids/HIV no Brasil. *História, Ciências, Saúde - Manguinhos*. v.9, supl, pp. 41-65, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV – 1999. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/services/DocumentManagement/FileDownload.EZTSvc.asp?Docum>

entID={B199181F-EC43-4F07-8336-DBFD61CCBE30}&ServiceInstUID={B8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174}>. Acesso em 17 mar 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV – 2000. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/services/DocumentManagement/FileDownload.EZTSvc.asp?DocumentID={DC42EC22-F818-4F52-B517-B1433CC822CB}&ServiceInstUID={B8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174}>>. Acesso em 17 mar 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV – 2001. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/services/DocumentManagement/FileDownload.EZTSvc.asp?DocumentID={2841CFBF-B57C-4E79-94B1-D3DB41883A77}&ServiceInstUID={B8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174}>>. Acesso em 17 mar 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV – 2002/2003. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/services/DocumentManagement/FileDownload.EZTSvc.asp?DocumentID={60045BEB-F9E0-4BA7-ACF9-66CC5AB43831}&ServiceInstUID={B8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174}>>. Acesso em 17 mar 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. COORDENAÇÃO NACIONAL DE DST/AIDS - COORDENAÇÃO. SECRETARIA DE PROJETOS ESPECIAIS DE SAÚDE. Consenso sobre terapia anti-retroviral para adultos e adolescentes infectados pelo HIV – 1997. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7B0156AD35-12E1-4BAD-A24F-A8AACAF8BFA2%7D/recomenda%20terapia%20adultos%20adolescentes%20infectados%201997.pdf>>. Acesso em 17 mar 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA – DECIT, SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. *Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde*. Brasília, Ministério da Saúde, 2008a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA – DECIT, SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. Pesquisa em saúde no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 42, n. 4, pp. 773-775, 2008b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA – DECIT, SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS- SCTIE. *Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde*. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. DEPARTAMENTO NACIONAL DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS - DEPARTAMENTO, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISFB7D5720PTBRIE.htm>>. Acesso em 14 maio 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. DEPARTAMENTO NACIONAL DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS - DEPARTAMENTO, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV 2008: Suplemento II - Critérios para início do tratamento antirretroviral. Brasília: Ministério da Saúde, 2010a. Disponível em <

MINISTÉRIO DA SAÚDE. DEPARTAMENTO NACIONAL DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS - DEPARTAMENTO, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV- 2008: Suplemento III - Tratamento e prevenção. Brasília: Ministério da Saúde, 2010b. Disponível <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/publicacao/2007/suplemento_consenso_adulto_01_24_01_2011_web_pdf_13627.pdf>. Acesso em 01 mar 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. DEPARTAMENTO NACIONAL DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS - DEPARTAMENTO, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV- 2008: Suplemento IV - Manejo da Falha Terapêutica, Critérios de Indicação de Etravirina para Pacientes Experimentados em Terapia Antirretroviral. Brasília: Ministério da Saúde, 2010c. Disponível <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/publicacao/2007/suplemento_consenso_adulto_01_24_01_2011_web_pdf_13627.pdf>. Acesso em 01 mar 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. DEPARTAMENTO NACIONAL DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS - DEPARTAMENTO, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. *Aids no Brasil*. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/pagina/aids-no-brasil>>. Acesso em 10 mar 2011a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. DEPARTAMENTO NACIONAL DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS - DEPARTAMENTO, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. *Sistema e Informação para Rede de Genotipagem (Sisgeno)*. Disponível em <<<http://www.aids.gov.br/pagina/sistema-e-informacao-para-rede-de-genotipagem-sisgeno> >. Acesso em 24 maio 2011b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. PROGRAMA NACIONAL DE DST E AIDS – PN DST/AIDS, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. *Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV: 2004*. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. Disponível em <

MINISTÉRIO DA SAÚDE. PROGRAMA NACIONAL DE DST E AIDS – PN DST/AIDS, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. *Recomendações para Terapia Anti-*

retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV: 2005/2006. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/services/DocumentManagement/FileDownload.EZTSvc.asp?DocumentID={4DCB5AD4-ED63-4C8B-B90F-190920435EB2}&ServiceInstUID={B8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174}>>. Acesso em 17 mar 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. PROGRAMA NACIONAL DE DST E AIDS – PN DST/AIDS, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. *Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV: 2008*. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/services/DocumentManagement/FileDownload.EZTSvc.asp?DocumentID={C0E346F9-C259-4496-9D0F-6E5F9B9298FB}&ServiceInstUID={B8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174}>>. Acesso em 17 mar 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. PROGRAMA NACIONAL DE DST E AIDS – PN DST/AIDS, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. *Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV 2008: Suplemento do Capítulo 8 - Manejo da falha terapêutica*. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/services/DocumentManagement/FileDownload.EZTSvc.asp?DocumentID={B5F9F46C-6B3A-4ABD-99BE-3C038D9BFD0B}&ServiceInstUID={B8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174}>>. Acesso em 17 mar 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS - SCTIE. *Apresentação*. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=30420>. Acesso em 17 jun 2011.

NORTH, D. C. *Institutions, Institutional Change and Economic Performance*. Cambridge University Press, 1990.

OECD - ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. *National Innovation Systems*. Paris: OECD Publishing, 1997.

OECD - ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. *Health technologies and decision making. The OECD Health Report*. Paris: OECD Publishing, 2005.

PARANHOS, J. *Interação entre empresas e instituições de ciência e tecnologia no sistema farmacêutico de inovação brasileiro: estrutura, conteúdo e dinâmica*. 2010. 337p. *Tese* (Doutorado em Economia). Instituto de Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.

PAVITT, K. *Sectoral Patterns of Technical Change: toward a taxonomy and a theory*. *Research Policy*, v. 13, p.343-373, 1984.

PESQUISA SAÚDE [base de dados na Internet]. Brasília, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Disponível em <<http://pesquisasaude.saude.gov.br/bdgdecit/>>. Acesso em 17 jun 2011.

REDE BRASILEIRA DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - REBRATS. Disponível em <<http://200.214.130.94/rebrats/index.html#>>. Acesso em 21 jun 2011.

SANTOS, I. C. G. P. Perspectivas e Desafios para o acesso a ARVs no Brasil: produção local e transferência de tecnologia no Brasil. *Apresentação*. São Paulo, Fundação Getúlio Vargas, 2011. Disponível em <<http://www.patentes.org.br/media/file/seminario%20abril%202011/Apresenta%C3%A7%C3%A3o%20FGV%20-%202029%20de%20abri%20de%202011.pdf>>. Acesso em 20 jun 2011.

SANTOS, V. C. C. As análises econômicas na incorporação de tecnologias em saúde: reflexões sobre a experiência brasileira. 2010. 132p. *Dissertação* (Mestrado Profissional em Saúde Pública). Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2010.

SCHECHTER, M.; STRUCHINER, C. J.; HARRISON, L. H. Protease inhibitors as initial therapy for individuals with intermediate risk of HIV disease progression: is more necessarily better? *AIDS*, v. 13, n.1, p.97-102, 1999.

SCHEFFER, M. C. Aids, tecnologia e acesso sustentável a medicamentos: a incorporação dos anti-retrovirais no Sistema Único de Saúde. 2008. 238p. *Tese* (Doutorado em Medicina Preventiva). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

VAN DE VEN, A. H.; HARGRAVE, T. J. Social, technical, and institutional change: a literature review and synthesis. In: POOLE, M. C.; VAN DE VEN, A. H. (Org) *Handbook of organizational change and innovation*. New York: Oxford University Press, 2004, 259-303.

WEISBROD, B. The health care quadrilemma: an essay on technological change, insurance, quality of care, and cost containment. *Journal of Economic Literature*, v. 29, n.2, p. 523-552, 1991.

WEISBROD, B. Mixed signals: public policy and the future of health care R&D, *Health Affairs*, v. 18, n.2, p. 112-125, 1999.

WILLIAMSON, O. E. *The economic institutions of capitalism*. New York: The Free Press, 1985.

WILLIAMSON, O. E. *The mechanisms of governance*. New York:Oxford University Press, 1996.

YENI, P. (Coord) Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH: recommandations du groupe d'experts, rapport 2010. Paris: Ministère de la Santé et des Sports, 2010. 417 p. Disponível em: <<http://www.sante.gouv.fr>>. Acesso em 20 jul 2010.

YENI, P. (Coord) Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH: recommandations du groupe d'experts, rapport 2008. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 2008, 412 p. Disponível em: <<http://www.sante.gouv.fr>>. Acesso em 20 jul 2010.

YIN, R. *Estudo de caso: planejamento e métodos*. Porto Alegre: Bookman, 2001.

ANEXOS

ANEXO 1. Questionários

GRUPO: CONSENSOS DE TERAPIA

Dissertação de Mestrado: Regulação da incorporação de tecnologia no Sus e agenda de pesquisa em saúde: o caso dos medicamentos antirretrovirais.

Helena Espellet Klein (aluna do Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento / IE /UFRJ)

Orientadora: Prof. Lia Hasenclever (Instituto de Economia/UFRJ)

- 1. Informações gerais sobre o entrevistado:** Nome, nacionalidade, idade, formação acadêmica e experiência profissional, vinculação institucional, de quantos Consensos participou e em quais e em que anos, posição no Comitê Assessor. Como se tornou parte do Comitê e por que o deixou, se for o caso.
- 2. Consensos de Terapia:**
 - a) Como são escolhidos os estudos e as evidências clínicas que subsidiam as decisões dos consensos?
 - b) Como tomam conhecimento desses estudos e evidências clínicas?
 - c) O(s) país(es) em que se realizam a pesquisa e os testes clínicos e os financiadores dos mesmos são levados em consideração na escolha daqueles a serem considerados?
 - d) São utilizadas, como subsídio para as decisões do Comitê, análises que envolvam fatores econômicos ligados à incorporação dos medicamentos no sistema de saúde (do tipo custo-efetividade, custo-utilidade e outros)?
 - e) A existência de eventuais direitos de patentes sobre os medicamentos recomendados influencia as decisões de recomendação?

GRUPO: AGENDA DE PESQUISA

Dissertação de Mestrado: Regulação da incorporação de tecnologia no Sus e agenda de pesquisa em saúde: o caso dos medicamentos antirretrovirais.

Helena Espellet Klein (aluna do Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento / IE /UFRJ)

Orientadora: Prof. Lia Hasenclever (Instituto de Economia/UFRJ)

1) Informações gerais sobre o laboratório: Ano de fundação, natureza jurídica, número de empregados (em que regime jurídico), capacidade de produção, medicamentos antirretrovirais (quais, em que quantidade - valores e unidades - e clientes), tamanho do departamento de P&D (pessoal).

2) Agenda de pesquisa: Como é formada a agenda de pesquisa da instituição/laboratório? Especificamente no caso dos medicamentos antirretrovirais, quais são os fatores considerados e como são escolhidas as prioridades?

a) Para sua formação são consideradas as tendências tecnológicas?
Se consultam documentos de patentes, em que áreas especificamente? Em que Escritórios de Patentes?

b) São consultados os resultados de estudos clínicos (fases I, II, III e/ou IV)?
Se consultam, quais são as fontes de informação que costumam ser utilizadas? Esses estudos são realizados no Brasil?

c) São considerados os efeitos do uso já feito dos medicamentos e a possibilidade de melhorias do medicamento e no uso do mesmo? Quais são as fontes? Quais são os periódicos (*journals*), Congressos, repositórios?

Existe alguma forma sistemática de divulgação/consulta às informações geradas pelo sistema de saúde, de forma geral?

Os resultados clínicos obtidos através da utilização dos medicamentos já incorporados ao sistema de saúde são levados em consideração? Eles estão disponíveis? De que forma?

d) Se buscam atender necessidades de mercado, quais são os principais tipos de demanda? São demandas do Ministério da Saúde? Exportação?

- e) A incorporação de tecnologias de origem estrangeira (medicamentos antirretrovirais) pelo sistema de saúde afeta a orientação da agenda de pesquisa (necessidade de P&D simultânea, observação dos resultados)?

- f) É feita uma gestão de propriedade intelectual em sentido amplo (acompanhamento das patentes de titularidades de outras instituições/empresas)? Ela interfere diretamente na construção da agenda? São 2 pontos: além das indicações de tendências tecnológicas, há a preparação para a expiração de patentes de outros titulares (por exemplo, para a produção de genéricos).
Em que medida a expectativa de licenciamento compulsório influencia a agenda de pesquisa (por exemplo: Kaletra, Efavirenz)? Ou a proximidade de expiração de patentes?

- g) Há parcerias, na P&D, com universidades ou grupos de pesquisa de outras instituições? Públicas ou privadas?

ANEXO 2. Participantes dos Comitês Assesores

Quadro 4. Participantes dos Comitês Assesores do Departamento e total de participações, 1996-2010

	Nome	Total de participações
1	Adauto Castelo Filho	7
2	Alberto Beltrame	1
3	Alberto José da Silva Duarte	4
4	Alexandre Grangeiro	2
5	Alexandre Lemgruber Portugal d' Oliveira	3
6	Ana Lúcia Ribeiro de Vasconcelos	3
7	Anastácio de Queiroz Souza	4
8	André Villela Lomar	7
9	Antônio Zuliani	1
10	Aroldo Prohmann de Carvalho	5
11	Arthur Olhovetchi Kalichman	7
12	Beatriz Grinsztejn	8
13	Betina Durovni	9
14	Breno Riegel Santos	7
15	Caio Rosenthal	1
16	Carlos Mello de Capitani	1
17	Carmem Lúcia Oliveira da Silva	5
18	Celso Ferreira Ramos Filho	9
19	Claudia Boeira da Silva	1
20	Conceição Aparecida Accetturi	1
21	Cristine Ferreira	1
22	Daisy Maria Machado	2
23	Davi Everson Uip	6
24	Déa Susana Miranda Gaio	4
25	Denise Arakaki	2
26	Denize Lotufo	1
27	Dirceu Bartolomeu Greco	7
28	Doris Bergmam	3
29	Eduardo Campos de Oliveira	2
30	Edvaldo da Silva Souza	9
31	Eliana Mortorano Amaral Freitas da Silva	1
32	Elisa Cazue Sudo	1
33	Elsa Regina Justo Giugliani	1
34	Érico Antônio Gomes de Arruda	4
35	Esau Custódio João Filho	1
36	Fabrcia Lins	1
37	Fernando Ernesto Cárdenas	1
38	Frederico Rangel Araújo	5
39	Geraldo Duarte	2
40	Guido Carlos Levi	7

41	Helaine Maria Besteti Pires Mayer Milanez	3
42	Heloísa Helena de Sousa Marques	9
43	Helvécio Bueno	1
44	Ivaneide Ferreira da Costa	1
45	João Silva de Mendonça	9
46	João Batista Marinho de Castro Lima	1
47	Jorge Andrade Pinto	8
48	Jorge Figueiredo Senise	2
49	José Araújo Lima Filho	1
50	José Luiz Andrade Neto	7
51	José Marcos de Oliveira	1
52	José Ricardo Pio Marins	1
53	Josué Nazareno de Lima	2
54	Loreta Bulamarqui	3
55	Marcelo Vianna Vettore	1
56	Márcia Cavalcante Vinhas Lucas	1
57	Márcia Cristina Rachid de Lacerda	8
58	Márcia Maria Ferrairo Janini Dal Fabbro	7
59	Marcos Machado D'Hippólito	3
60	Marcos Tadeu Nolasco da Silva	2
61	Maria Anice Saboia Fontenele e Silva	2
62	Maria Beatriz Dreyer Pacheco	1
63	Maria Luiza Bezerra Menezes	1
64	Maria Teresa da Costa Oliveira	1
65	Maria Zilda de Aquino	1
66	Mariângela Batista Galvão Simão	5
67	Marina Keiko Kwabara Tsukumo	1
68	Marinella Della Negra	8
69	Marinice Coutinho Midley Joaquim	1
70	Mario Scheffer	1
71	Mauro Schechter	6
72	Mie Okamura	2
73	Mônica Jacques de Moraes	3
74	Monique Gonçalves Silva	1
75	Nelson Diniz de Oliveira	1
76	Nêmora Tregnago Barcellos	2
77	Nilo Galvão	2
78	Norberto Rech	2
79	Norma de Paula Motta Rubini	7
80	Olavo Munhoz Leite	3
81	Orival Silva Silveira	4
82	Paulo Feijó Barroso	4
83	Paulo Roberto Teixeira	1
84	Pedro José de Novais Chequer	2

85	Rachel Pereira Baccarini	2
86	Regis Kreitchmann	1
87	Ricardo Hugo da Silva e Oliveira	6
88	Ricardo Kuchembecker	1
89	Ricardo Pio Marins	2
90	Ricardo Sobhie Diaz	1
91	Robério Dias Leite	1
92	Roberto Badaró	6
93	Ronaldo Campos Hallal	2
94	Rosa Maria de Souza Aveiro Ruocco	1
95	Rosalie Kupka Knoll	2
96	Rosana Del Bianco	12
97	Sabino Manda	2
98	Samantha França	1
99	Sandra Fagundes Moreira da Silva	5
100	Sandra Maria Martins	2
101	Silas Paulo Resende Gouveia	1
102	Silvia Aparecida Domingues de Almeida	1
103	Solange Dourado de Andrade	1
104	Susie Andries Nogueira	2
105	Tânia Lago	1
106	Unai Tupinambás	1
107	Valdiléa Gonçalves Veloso dos Santos	12
108	Valeria Cavalcanti Rolla	1
109	Valéria Saraceni	4
110	Vicente Amato Neto	4
111	Wellington Da Silva Mendes	1

Fonte: Elaboração própria.

Nota: O documento do Consenso de Terapia para crianças do ano de 2004 não foi incluído, uma vez que não traz discriminado o nome dos seus participantes. Foram excluídas da lista pessoas designadas como colaboradores ou exclusivamente como membros do Departamento (quando os nomes das mesmas não se encontravam também entre os nomes dos componentes do Comitê).

ANEXO 3. Análise detalhada dos Consensos de Terapia

Este anexo traz a descrição detalhada da evolução dos Consensos de Terapia entre os anos de 1996 e 2010. São destacadas as modificações pelas quais passaram os documentos dos Consensos, especialmente no que diz respeito à metodologia para a escolha das informações em que se baseia a tomada de decisão das recomendações terapêuticas, a modificação nos esquemas terapêuticos e a inclusão de ARVs nos mesmos, critérios para a entrada dos pacientes no tratamento, na quantidade e veículo de publicação dos estudos consultados e no nível de detalhamento que apresentam os documentos.

O Primeiro Consenso - 1996

A Portaria do Ministério da Saúde/Gabinete do Ministro de 4 de dezembro de 1996 constituiu a Comissão Técnica no âmbito do Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. Em 17 de abril de 1997, foi publicado, então, o primeiro Consenso de Terapia Antirretroviral do Departamento.

Chamado de Guia de Condutas Terapêuticas em HIV/Aids – 1996, o primeiro Consenso de Terapia, na parte destinada ao tratamento de adultos, não trazia nenhuma informação acerca da origem dos dados em que se basearam as decisões do Comitê Assessor (que, neste ano, foi o mesmo para adultos, crianças e para as recomendações para a redução da transmissão vertical). Isto é, não estavam indicados estudos nem bibliografia que tenham subsidiado as decisões do Comitê. A Portaria de constituição do mesmo apenas indica que ele foi composto para “*estudar e propor soluções técnico-científicas para o cumprimento do disposto nos parágrafos 1º e 2º do Art. 1º da Lei nº 9313/96*” (BRASIL, 1996c, art 1º).

Segundo Scheffer (2008, p. 93), antes do Consenso de 1996, era recomendada, como terapia inicial, a monoterapia com zidovudina (AZT) e, apenas em caso de falha terapêutica, era recomendado o uso de dois ARVs. Embora não haja descrição no documento, o autor acrescenta que as recomendações do ano de 1996 baseavam-se em “*duas grandes pesquisas que ‘sepultavam’ a monoterapia com zidovudina: o ensaio americano ACTG 175 (Aids Clinical Trials Group 175) e o ensaio euro-australiano Delta*” e informa também que “*foram incorporados ainda os indícios a favor da inclusão dos inibidores de protease nas combinações anti-HIV*” (SCHEFFER, 2008, p. 93). Ainda segundo o mesmo autor, o *Aids Clinical Trials Group* é “*uma associação de pesquisadores e instituições coordenada pelo*

*NIH [National Institutes of Health, agência de pesquisas médicas do governo norte-americano], que tinha como objetivo facilitar a pesquisa clínica sobre Aids*⁵⁵ (SCHEFFER, 2008, p. 57).

Entres as opções de ARVs indicadas para a dupla terapia, que passou a ser recomendada, estavam as combinações AZT mais didanosina (ddI) ou zalcitabina (ddC) ou lamivudina (3TC), nessa ordem de preferência. Todos esses medicamentos são classificados como Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN). Mas, no caso de pacientes graves, com ou sem tratamento prévio, ou com intolerância ao AZT ou ddI, poderia ser utilizado, além de 2 ITRN ou apenas do AZT, um Inibidor de Protease (IP). Entre os medicamentos dessa, à época nova, classe terapêutica, o Consenso indicava a utilização do indinavir (IDV), do ritonavir (RTV) e do saquinavir (SQV). Além disso, para os casos de intolerância ao AZT, o Consenso recomendava o uso de estavudina (d4T), outro medicamento da classe dos ITRN. Portanto, o Consenso de 1996 incluía entre as suas recomendações os seguintes medicamentos: AZT, ddI, ddC, 3TC, d4T (entre os ITRNs) e IDV, RTV, SQV (entre os IPs), no total de 8 ARVs diferentes.

Outra questão importante se refere à entrada dos pacientes no tratamento. No Consenso de 1996, essa entrada deveria ocorrer, no caso dos pacientes assintomáticos, quando os linfócitos T CD4+ chegassem a 500/mm³. Os pacientes sintomáticos deveriam receber tratamento sempre. Essa é uma informação importante, pois, como veremos no decorrer da análise, esse número vai se modificando ao longo dos anos, o que significa que a entrada dos pacientes no tratamento passa a ocorrer cada vez mais tarde (exceto no caso do Consenso de 2008).

Além dessas indicações, o Consenso de 1996 trazia ainda recomendações terapêuticas para o tratamento de infecções associadas.

Com relação à transmissão vertical, o Consenso indicava como base para as suas recomendações os estudos multicêntricos Protocolos ACTG 076 e ANRS 024, realizados nos Estados Unidos e na França. Quantos aos medicamentos indicados, não havia nenhum além dos já mencionados. Não houve acréscimo de nenhum medicamento também com relação ao tratamento pediátrico. Não foram mencionados estudos e, pelo contrário, foi indicado o uso de

⁵⁵ A página da internet da associação informa que a mesma existe desde o ano de 1987 e é responsável pela criação e financiamento (com fundos do NIH) da maior rede de médicos e pesquisadores especializados e de unidades terapêuticas para testes clínicos em Aids no mundo, inclusive com unidades em países com recursos limitados (ACTG, 2011).

alguns medicamentos, mesmo diante da falta de estudos mesmo em nível internacional (essa recomendação foi feita acompanhando-se o que era feito em outros países e em razão da falta de opções terapêuticas)⁵⁶. Nas recomendações para as crianças apareciam menções aos possíveis efeitos adversos dos ARVs e recomendações terapêuticas para infecções associadas.

Os Consensos de 1997 a 2000

A partir do Consenso para Adultos de 1997, se observa uma mudança na apresentação da metodologia em que se baseava a escolha dos ARVs. O Consenso de 1997 informava que “*foram considerados todos os trabalhos científicos metodologicamente válidos e publicados em revistas científicas (peer-reviewed), e os resultados de ensaios clínicos apresentados na XI Conferência Internacional de Vancouver, em julho de 1996, IV Conferência em Retrovírus e Infecções oportunistas em Washington [sic], em janeiro de 1997, e no Simpósio Internacional de Consenso no Manejo da Infecção pelo HIV, CMV e Hepatites em Nova Iorque, em março de 1997*” (MINISTÉRIO DA SAÚDE - COORDENAÇÃO, 1997, s.p). Além disso, esse Consenso trazia uma lista de referências bibliográficas que incluíam ensaios clínicos do *Aids Clinical Trials Group* (realizados nos Estados Unidos) e o estudo Concorde I (realizado na Inglaterra e na França), que, segundo Scheffer (2008), apresentavam resultados diferentes no que diz respeito à eficácia da utilização precoce da zidovudina em pacientes assintomáticos, sendo que o estudo norte-americano recomendava a utilização mais precoce.

A bibliografia utilizada compreendia, além dos ensaios clínicos já referidos, artigos publicados: nos anais da III Conferência em Retrovírus e Infecções oportunistas, realizada em Washington (EUA), em 1996, pelo *Centers for Disease Control* (do Departamento do governo norte-americano de saúde), pelo *The Medical Journal of Australia*, pelo *Lancet*, pelo *The New England Journal of Medicine*, pelo *Annals of Internal Medicine*, pelo *Antiviral Therapy* (o periódico da *International Society of Antiviral Research*), pela *Science*, pela *Nature*, pela *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, pelo *The Journal of Infectious Diseases* e pelo periódico *Clinical Infectious Diseases*.

Embora não tenha havido a inclusão de novos medicamentos, quando comparamos o Consenso de 1997 ao de 1996, se observa a modificação na ordem de preferência na

⁵⁶ A limitação de opções terapêuticas para crianças foi abordada na Parte II.

utilização de determinados medicamentos. Além disso, a tripla terapia com 1 IP aparece como opção nos casos em que a taxa de T CD4+ é menor do que 200/mm³.

A carga viral passou a ser um dos critérios para a avaliação da entrada no tratamento em conjunto com a taxa de T CD4+. Os pacientes assintomáticos com taxa menor que 500/mm³, quando apresentassem carga viral maior do que 30.000 cópias/ml, já deveriam receber os ARVs (dupla terapia).

O Consenso de 1997 trazia também, pela primeira vez, a definição de combinações inaceitáveis de ARVs, a descrição dos efeitos adversos para cada um desses medicamentos, a padronização dos critérios de identificação de falha terapêutica (que autorizam a modificação do esquema de tratamento com a substituição de medicamentos) e recomendações para quimioprofilaxia após a exposição ocupacional ao HIV. Outra novidade introduzida neste Consenso foi a apresentação de um resumo que facilitava a sua leitura e aplicação.

Embora no Consenso de 1999 não existisse apresentação de metodologia, ele também não se assemelhava, nesse critério, ao de 1996, estando mais próximo ao de 1997, já que apresentava uma lista de referências bibliográficas. Ainda que essa lista fosse menor do que a do Consenso anterior, ela incluía artigos publicados nos periódicos *AIDS*, *Journal of the American Medical Association – Jama* e *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, além dos já citados *The New England Journal of Medicine* e *Annals of Internal Medicine* e do *Morbidity and Mortality Weekly Report* (publicados pelos anteriormente citados *Centers for Disease Control*).

Sobre as referências citadas⁵⁷, é importante mencionar que, embora todas tenham sido publicadas em periódicos internacionais, elas incluíam um artigo publicado, em 1999, no periódico internacional *AIDS*, em co-autoria de 2 autores brasileiros⁵⁸ (com vinculação institucional ao Hospital Universitário da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ e à Universidade Estadual do Rio de Janeiro - Uerj) e outro estrangeiro (com vinculação à uma universidade norte-americana). Esse artigo foi citado em todos os Consensos para adultos a partir de 1999 até 2006 e tratava da comparação entre esquemas terapêuticos com e sem a inclusão de IPs (feita através da utilização de um modelo matemático para comparar dados

⁵⁷ Não foi feita uma leitura aprofundada de toda a bibliografia citada nos Consensos, em virtude de serem textos técnicos da área médica e não se tratar de uma análise desse tipo. Entretanto, alguns trabalhos são mencionados de forma a ilustrar diferenças observadas na escolha das publicações que basearam os Consensos ao longo dos anos.

⁵⁸ O critério utilizado para estabelecer a 'nacionalidade' dos pesquisadores foi a localização da instituição a que estivessem vinculados, com o objetivo de verificar a 'nacionalidade' da pesquisa e não exatamente dos pesquisadores.

publicados em outros estudos). Os autores recomendavam cautela na introdução dessa classe de medicamentos no tratamento de pacientes em estado menos avançado da doença, uma vez que outras estratégias apresentavam resultados iguais ou melhores, não havia comprovação de que os IPs alcançassem resultados mais eficazes na terapia inicial e a sua introdução precoce poderia afetar a sua eficácia numa fase posterior do tratamento. Além disso, os IPs apresentavam mais problemas de adesão, havia menos dados disponíveis sobre sua segurança em longo prazo e outros estudos mostravam que os IPs apresentavam maior risco do aparecimento de alguns efeitos adversos (SCHECHTER *et al.*, 1999).

Com relação aos medicamentos, o Consenso de 1999 avaliava que, apesar de já possuir registro no Brasil, o abacavir (ABC, um novo ITRN) não deveria ser incorporado ao Sus, uma vez que não havia ainda comprovação de seus benefícios (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1999). Nesse Consenso foram incluídos, além dos medicamentos já indicados anteriormente, os seguintes Inibidores de Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos (ITRNN): efavirenz (EFZ), nevirapina (NVP) e delavirdina (DLV). Foi incluído também um novo IP: o nelfinavir (NFV). Os esquemas terapêuticos recomendados mantiveram os IPs como opções de medicamentos para o esquema inicial, mas introduziram os ITRNN como opções preferenciais para pacientes assintomáticos com maiores taxas de T CD4+ e menor carga viral.

Portanto, até o Consenso de 1999, dos 13 ARVs registrados no Brasil (como informado pelo documento), 12 estavam incorporados pelos Consensos, uma vez que nenhum havia ainda sido excluído e outros 4 passaram a fazer parte do rol de opções em 1999, sendo que apenas o ABC não havia sido incluído. Desde o Consenso de 1999, os Consensos informam que são avaliados pelo Comitê os medicamentos com registro no país até a data da reunião para a formação do Consenso.

Quanto ao critério para entrada no tratamento, o Consenso de 1999 continuava trazendo a combinação da contagem de linfócitos T-CD4+ associada aos níveis de carga viral. O critério foi modificado de forma a deixar para o médico a decisão de iniciar o tratamento para pacientes com T-CD4+ maior do que 350 células/mm³ e que apresentassem carga viral baixa.

Informações como combinações inaceitáveis de ARVs, descrição de seus efeitos adversos, critérios para caracterização da falha terapêutica e recomendações para evitar a transmissão vertical do HIV também estavam presentes no Consenso de 1999.

No Consenso de 2000, a metodologia passou a ser apresentada da seguinte forma: “para a presente revisão, foram considerados todos os trabalhos científicos metodologicamente válidos e publicados em revistas científicas e os resultados de estudos recentemente apresentados em conferências internacionais” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2000). A lista da bibliografia consultada aumentou para 36 referências, sendo que 15 delas eram as já citadas no Consenso de 1999. O que ocorreu, de fato, foi a inserção de outras 21 referências. Essas novas referências passaram a incluir páginas da internet do Serviço de Aids da Universidade Johns Hopkins (EUA), do Medscape-HIV/Aids (serviço que reúne informações médicas, incluindo artigos científicos e outros materiais), do *HIV/Aids Treatment Information Service* (do Departamento de Saúde do governo norte-americano) e do Departamento de Saúde da França. Foram incluídas 2 publicações em língua diferente da inglesa: a do já citado Departamento de Saúde da França (recomendações terapêuticas) e a do periódico *Enfermidades Emergentes* (artigo sobre interações entre ARVs e medicamentos para tuberculose). Além disso, foram incluídos um artigo sobre pesquisa feita em um país africano (Zimbábue, embora publicado no *Journal of Infectious Diseases*) e os *Guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy* da *British HIV Association* (BHIVA), indicando uma maior diversidade não só de publicações, mas também da procedência das publicações, dos autores e dos dados utilizados.

Foram também acrescentados às referências materiais de 2 Conferências (a *12th World AIDS Conference*, realizada na Suíça, em 1998, e a *7th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections*, realizada nos EUA, em 2000) e artigos dos periódicos *Archives of Internal Medicine* e *Clinical Infectious Diseases*.

Nesse Consenso foram incorporados mais 2 ARVs: o ABC, um ITRN usado como opção em alguns esquemas iniciais e que havia sido deixado de fora do Consenso anterior, e o amprenavir (APV), um IP utilizado como opção para casos de falha terapêutica. Dois ARVs foram excluídos, ddC e DLV, embora não houvesse explicitação dos motivos que levaram o Consenso a essa decisão (havia também a ressalva de que esses medicamentos continuariam sendo distribuídos para os pacientes que estivessem utilizando os mesmos).

Sobre o momento de entrada no tratamento, se mantiveram as recomendações anteriores, incluindo a de que caberia ao médico avaliar se o paciente assintomático com T CD4+ entre 350 e 500 células/mm³ e carga viral baixa deveria iniciar o tratamento, ainda que não houvesse comprovação do benefício do tratamento nesses casos.

Com relação à inexistência de dados, foi mencionado que até o momento não havia dados que permitissem atribuir mais valor a esquemas com ITRNN ou IP (associados a 2 ITRN). Ainda havia a recomendação de esquemas duplos, mas a maioria dos esquemas recomendados já era composta de 3 medicamentos. Foram apresentadas informações sobre apresentação, posologia e interação com alimentos dos ARVs, além dos outros tipos de informações já mencionadas em outros Consensos (como efeitos adversos, caracterização da falha terapêutica e outros).

Os Consensos de 1997 a 2000 foram reunidos em um apenas um grupo, uma vez que mesmo que não tenham características uniformes, se apresentam como uma fase de transição entre o primeiro Consenso – em que não há praticamente nenhuma informação sobre as fontes consultadas – e o Consenso de 2001. O Consenso de 2000 apresenta uma metodologia que se aproxima da utilizada no próximo grupo de Consensos, mas que não parecia estar consolidada (como no caso da exclusão de medicamentos sem justificativa explícita). Este grupo também pode ser caracterizado pela diferença em relação ao próximo grupo apresentado, que, além de apresentar a mesma metodologia para todos os Consensos, introduz de forma clara a participação da sociedade civil e explicita os mesmos objetivos para os Consensos, entre outras características, como veremos a seguir. A partir de 2001 também ocorreu a separação entre as recomendações para gestantes, que ganharam o seu próprio Consenso.

Os Consensos de 2001 a 2005/2006

Os Consensos para adultos dos anos de 2001, 2002/2003, 2004 e 2005/2006 traziam a mesma descrição de metodologia: *“o processo de seleção e aquisição de medicamentos e suas indicações de uso, seguem recomendações técnico-científicas baseadas em estudos reconhecidos nacional e internacionalmente, os quais são avaliados e discutidos por renomados especialistas brasileiros integrantes deste comitê. Além disso, foram convidados representantes de organizações não-governamentais, para participarem das reuniões dos comitês, garantindo a participação da sociedade civil nesse processo”* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001, p. 1). Embora a citação se refira ao Consenso de 2001, nos demais anos mencionados a metodologia escolhida foi a mesma, ainda que houvesse pouquíssimas mudanças na escolha das palavras para a sua descrição. Neste grupo de Consensos pode ser observada a utilização de uma metodologia mais uniforme e consolidada para a escolha dos

medicamentos e a ênfase à participação da sociedade civil no processo (introduzindo formalmente, na discussão que incluía especialistas, um novo grupo de interesse).

Além dessa coincidência na metodologia do processo de seleção, esses mesmos Consensos passaram a indicar objetivos que incluíam a orientação dos médicos prescritores (para a prescrição de ARVs, com base em “*estudos clínicos metodologicamente válidos*”, e ainda para o que não prescrever por falta de avaliação ou pela possibilidade de prejuízos ao paciente), mas também explicitavam outra função do Consenso: “*permitir uma logística para programação, aquisição, distribuição/dispensação e controle dos medicamentos, de forma a garantir que não haja interrupção do tratamento dos pacientes*” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001, p.1). Portanto, se tornou explícita nos Consensos a sua função na tomada de decisão para o planejamento da aquisição de medicamentos.

Com relação à bibliografia consultada, o que se observa nos Consensos de 2001 a 2005/2006 é que há uma sobreposição de bibliografias e, portanto, o que ocorre é que a lista vai se tornando cada vez mais extensa, pois vão se somando outros trabalhos aos consultados nos anos anteriores. Há também a exclusão de algumas publicações, mas em número muito menor do que os acréscimos. Mesmo na bibliografia do Consenso de 2001, em que são encontrados 38 trabalhos, 23 deles já faziam parte da bibliografia do Consenso de 2000 (que contava com 36 trabalhos, no total). E o mesmo se observa nos anos seguintes:

- no Consenso de 2002/2003, dos 63 trabalhos consultados, 36 já haviam sido consultados no Consenso de 2001;
- no Consenso de 2004, dos 74 trabalhos mencionados, 61 já haviam sido citados no Consenso de 2002/2003;
- e no Consenso de 2005/2006, 72 dos 90 trabalhos reunidos faziam parte da lista dos consultados para o Consenso de 2004.

Essa informação é importante, pois, até o Consenso de 2005/2006 (inclusive), o método de escolha e julgamento da pertinência da bibliografia dependia principalmente da avaliação e informações dos especialistas reunidos pelo Comitê. O Consenso de 2008 trouxe uma mudança crucial nessa metodologia, que acarretou a consulta e a utilização de uma bibliografia formada quase que completamente por trabalhos nunca citados nos Consensos anteriores. Além disso, essa diferença não decorre apenas do intervalo de 2 anos desde o último Consenso, como acontecia em boa parte dos casos de acréscimos e modificações dos trabalhos consultados durante os Consensos mencionados neste grupo.

Ainda sobre a bibliografia, desde o Consenso de 2000, foram incluídos artigos de diversas fontes:

- dos periódicos *The Journal of the American Board of Family Medicine*, *The Aids Reader*, *Infections in Medicine*, *Current Infectious Disease Reports*, *HIV Clinical Trials*, *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* e *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*;
- trabalhos publicados e apresentados nas seguintes Conferências: *8th. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, realizada, em 2001, em Chicago (EUA); *XIV International AIDS Conference*, realizada, em 2002, em Barcelona (Espanha); *3rd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV*, realizada, em 2002, em Washington (EUA); *International Congress on Drug Therapy in HIV Infection*, realizada, em 2002, em Glasgow (Escócia); *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, realizada, em 2002, em San Diego (EUA); e *Conference Retroviruses and Opportunistic Infections*, realizada, em 2003, em Boston (EUA);
- e de outras fontes como as organizações *The United States Pharmacopeial Convention* e a *World Health Organization* e a publicação na internet *HIVandHepatitis.com*.

É importante salientar que os Consensos incluídos neste grupo utilizaram como fontes de informações diversos *guidelines* do próprio Ministério da Saúde brasileiro, mas também de outras organizações, principalmente da BHIVA (uma associação de profissionais envolvidos no tratamento do HIV e doenças relacionadas, no Reino Unido), dos *Centers for Disease Control and Prevention* (um dos componentes do Departamento de Saúde do governo dos EUA), do próprio Departamento de Saúde do governo norte-americano, do Ministério da Saúde da França e da publicação na internet *HIVandHepatitis.com*.

Com relação aos ARVs, a partir do Consenso de 2001, a terapia dupla deixou de ser recomendada para os esquemas iniciais (passou a ser considerada subótima) e os esquemas mais indicados se tornaram aqueles que conjugavam 2 ITRN com 1 ITRNN, embora se mantivesse a opção de conjugação com 1 IP. Os ITRNN foram considerados de mais fácil adesão e causadores de menos efeitos adversos do que os IP.

Passou a haver também uma divisão em esquemas preferenciais e alternativos, com opções de medicamentos de primeira e segunda linha (isto é, de primeira e segunda escolha). Segundo o Consenso de 2005/2006, “o potencial de adesão aos esquemas terapêuticos, a potência e a tolerância aos medicamentos foram os principais parâmetros considerados”

nessa classificação (PN DST/AIDS, 200 MINISTÉRIO DA SAÚDE – PN DST/AIDS, 2007, p. 14). Ao longo dos consensos estudados, houve modificações no que eram consideradas drogas de primeira e segunda escolha, mas manteve-se um amplo leque de opções. Além dos medicamentos incluídos no grupo de Consensos anteriores, foram incorporados: no Consenso de 2001, o lopinavir/r (um IP, referido como LPV/r, em que o “r” significa ritonavir, que, nessa combinação, atua como adjuvante farmacológico); no Consenso de 2004, o tenofovir (um ITRN, referido como TDF) e o atazanavir (um IP, referido como ATV); e, no Consenso de 2006, a enfuvirtida (referida como T20, que pertence a uma nova classe de ARVs, os Inibidores de Fusão)⁵⁹. É importante acrescentar que os Consensos não excluíram explicitamente nenhum medicamento durante esses anos, embora tenha sido modificada a ordem de preferência na sua utilização.

Sobre a entrada no tratamento, o Consenso de 2001 introduziu a seguinte recomendação - e os demais a mantiveram: a de que caberia ao médico avaliar se o paciente assintomático com T CD4+ entre 200 e 350 células/mm³ deveria iniciar o tratamento, ressalvados os casos em que não fosse possível realizar exames com a periodicidade necessária (também havia a observação de que quanto mais próxima de 200 chegasse a contagem de T CD4+ e maior fosse a carga viral, mais indicada seria a entrada no tratamento com ARVs). Pacientes assintomáticos com taxa de T CD4+ maior do que 350 células/mm³ não deveriam ser tratados e assintomáticos com taxa de T CD4+ menor do que 200 células/mm³ e sintomáticos deveriam sempre ser tratados. Essas recomendações se baseavam especialmente no fato de que não haveria comprovação de benefícios com a entrada mais precoce no tratamento.

O Consenso de 2001 trouxe também a inclusão de regras para a utilização dos novos (à época) testes de genotipagem, que têm como objetivo identificar mutações do HIV e verificar a sua resistência aos ARVs. Em 2001, embora fosse identificada a potencial relevância destes testes para a escolha do melhor esquema terapêutico para os pacientes, o Consenso alertava que “*os dados disponíveis até o momento não permitem a definição de seu real papel na avaliação dos esquemas terapêuticos anti-retrovirais*” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001, p.8). Ainda assim, o Consenso de 2001 informava que o Ministério da Saúde

⁵⁹ Segundo Scheffer (2008), o tenofovir e a enfuvirtida foram incorporados antes dos Consensos aqui indicados, através de Notas Técnicas. Hallal *et al.* (2010) indicam que estes medicamentos foram disponibilizados no sistema de saúde nos anos de 2003 e 2005, respectivamente. Entretanto, como o objetivo, nesta seção, é avaliar os Consensos de Terapia, consideraram-se os Consensos em que os mesmos foram citados pela primeira vez como os Consensos de sua incorporação.

(através da Coordenação do Programa) estava iniciando a implantação da Rede Nacional de Genotipagem (Renageno) “*com o objetivo de detectar a ocorrência de resistência genotípica do HIV-1 aos antirretrovirais e selecionar a terapia de resgate mais adequada nos pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde*” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001, p.8). O Consenso estabelecia também os critérios a serem preenchidos pelos pacientes para que tivessem acesso a esses testes.

Nos Consensos seguintes, se observa que os Comitês continuaram acompanhando a publicação dos resultados de ensaios clínicos e a Renageno foi implantada e expandida (contando com os chamados Médicos de Referência em Genotipagem que deveriam auxiliar os médicos dos pacientes na interpretação dos resultados dos testes). No Consenso de 2005/2006, se identificou a consolidação e recomendação do uso dos testes em guias terapêuticos de outros países e, no caso do Brasil, se manteve a recomendação de utilização nos casos específicos de falha terapêutica. Conforme informação da página da internet do Departamento⁶⁰, o algoritmo brasileiro para os testes de genotipagem já havia sido lançado, em 2004, na Universidade de John Hopkins, nos EUA. Esse algoritmo, que é atualizado continuamente, se constitui em uma série de regras para a interpretação dos resultados dos testes de genotipagem.

Sobre a revisão dos Consensos, todos os Consensos para adultos de 2001 a 2005/2006 faziam referência à revisão periódica conforme o avanço do conhecimento médico-científico. Porém, o Consenso de 2005/2006 - diferente dos anteriores - trazia explicitamente a possibilidade de divulgação, através de Notas Técnicas, da incorporação de novos ARVs aos esquemas terapêuticos e à distribuição (e a compra) antes mesmo da definição de um novo Consenso, mas mantendo-se a consulta ao Comitê Assessor.

Aliás, o Consenso de 2005/2006 trazia outra diferença importante em relação aos anteriores. No Consenso de 2001, a combinação AZT+3TC já era citada como uma das combinações recomendadas de 2 ITRN, e, com o passar dos anos, se tornou a combinação preferencial entre os medicamentos dessa classe. Os Consensos de 2004 e 2005/2006 a mencionavam como a dupla de ITRN de primeira escolha. A diferença está no fato de que, embora, na redação do texto do Consenso de 2005/2006, a justificativa para a preferência seja o “*perfil favorável de toxicidade de ambos ITRN, a facilidade de adesão à combinação e a larga experiência com ela*” (MINISTÉRIO DA SAÚDE - PN DST/AIDS, 2007, p. 25), no

⁶⁰ Disponível em <<http://www.aids.gov.br/pagina/historia-da-aids>>. Acesso em 12/03/2011.

quadro em que se indicam as vantagens e desvantagens de cada escolha, uma das vantagens mencionadas para essa combinação é o seu baixo custo. A menção ao custo é feita também quando se considera a substituição do AZT pelo TDF.

O Consenso de 2005/2006 é, portanto, o primeiro a introduzir a questão do custo como um dos critérios de avaliação na escolha dos ARVs. O documento trazia um anexo apresentando o custo do tratamento com os ARVs, no Brasil, em 2006, em dólares americanos. Era indicado o preço unitário e o custo diário e anual do tratamento para cada medicamento.

Adicionalmente, o Consenso de 2005/2006 trazia, pela primeira vez, a recomendação expressa de notificação à Anvisa dos efeitos adversos observados na utilização dos ARVs, especialmente no caso da recém introduzida enfuvirtida. Embora a recomendação fosse tímida no caso dos efeitos de outros ARVs (expressa num quadro anexo), ela incluía a menção à página da internet da Anvisa indicando a acessibilidade da notificação.

Este grupo de Consensos trazia em comum, deste modo, a metodologia que se baseava na discussão por especialistas de “estudos reconhecidos nacional e internacionalmente”, embora não indicasse exatamente como eram buscados e selecionados estes estudos. Além disso, apesar desses Consensos apresentarem uma lista crescente de bibliografia consultada, não havia citações e referências aos estudos no corpo do texto, apenas a lista apresentada ao final de cada Consenso.

Ademais, ao longo destes anos, houve a introdução de novos medicamentos, sem que tenha havido a exclusão explícita de nenhum anteriormente indicado (embora fossem introduzidas restrições ao uso de alguns deles como, por exemplo, no caso do NFV, que passou a ser indicado como primeira opção apenas para gestantes).

Quanto às diferenças mencionadas, no caso do Consenso de 2005/2006, apesar de uma delas ser especialmente relevante – a apresentação do custo dos ARVs -, as mesmas são menos significativas do que aquelas apresentadas com relação ao Consenso de 2008. O Consenso de 2005/2006 apresenta a mesma metodologia do grupo em que foi incluído, assim como a significativa maior parte da bibliografia em comum com o mesmo.

O Consenso de 2008 e seus Suplementos

Como nos documentos anteriores, no Consenso de 2008 há a informação de que o Comitê considera apenas os medicamentos com registro na Anvisa. Porém, esse Consenso introduziu uma metodologia completamente diferente daquela apresentada nos demais. Além disso, o próprio documento chama a atenção para outras mudanças como a adoção de estratégias de manejo de conflitos de interesse e a ampliação do escopo do Consenso, possibilitada pela divisão do Comitê em 4 subcomitês (MINISTÉRIO DA SAÚDE - PN DST/AIDS, 2008, p. 8). Os custos do tratamento também passaram a ser abordados de forma diferenciada, tornando-se um dos fatores considerados no processo da tomada de decisão.

O Consenso de 2008, de forma inédita, dedicou uma seção exclusivamente à descrição da metodologia escolhida para a busca e análise de ensaios clínicos. Esta seção foi intitulada: “Metodologia de análise dos ensaios clínicos de terapia anti-retroviral”. Nesta seção, se encontram explicitados:

- vii) as bases de dados escolhidas para a busca das publicações sobre os ensaios: PUBMED e *Cochrane Database of Systematic Reviews*;
- viii) a estratégia de busca: no PUBMED, foram buscados os termos “*antiretroviral agents*”, “*antiviral agents*”, “*randomized controlled trial*”;
- ix) os tipos de ensaios considerados para avaliação: “*sempre que possível, foram considerados os ensaios clínicos randomizados fase III ou IV com tempo de acompanhamento de pacientes não inferior a 24 semanas, com controle ativo ou placebo, envolvendo dois ou mais braços e avaliando terapia tripla, definida como a combinação envolvendo dois Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN) + um Inibidor da Transcriptase Reversa Não-análogo de Nucleosídeo (ITRNN); três ITRN; dois ITRN + um ou mais Inibidor da Protease (IP), associado ou não a ritonavir, e três ITRN, com pelo menos 30 pacientes em cada grupo de tratamento, apresentando infecção crônica pelo HIV*” (MINISTÉRIO DA SAÚDE - PN DST/AIDS, 2008, p.10);
- x) a exigência de que os trabalhos fossem publicados em revistas científicas baseadas em avaliação pelos pares e de circulação internacional (trabalhos não publicados, mas apresentados em eventos científicos, foram excluídos);
- xi) a metodologia de avaliação dos resultados apresentados (proposta por GUYATT *et al.*, 2002 *apud* MINISTÉRIO DA SAÚDE - PN DST/AIDS, 2008, p. 10) e da sua significância (com a descrição completa dos critérios utilizados);

- xii) e a classificação de níveis de evidência e graus de recomendação do Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford, utilizada para classificar as evidências e recomendações apresentadas no Consenso.

A escolha desta metodologia já é suficiente para tornar o Consenso de 2008 completamente diferente dos anteriores. Ao longo do texto e ao fim de cada recomendação acerca da utilização de ARVs nas escolhas de esquemas terapêuticos iniciais, são apresentados o nível da evidência e o grau de recomendação para determinada conduta. Os níveis de intervenções terapêuticas já realizadas – evidências - vão de 1a até 5 (sendo 1a o nível mais alto) e os graus de recomendação de A até D (sendo A o grau mais alto), segundo a classificação do Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford reproduzida a seguir.

Quadro 5. Classificação do Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford, 2001, adotada pelo Ministério da Saúde e pelo Consenso de 2008

Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford (Maio 2001)	
Nível	Intervenções terapêuticas
1a	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com homogeneidade
1b	Ensaios clínicos randomizados individuais com intervalos de confiança estreitos
1c	“Séries tudo ou nada”
2a	Revisão sistemática de estudos observacionais com homogeneidade
2b	Estudo de coorte incluindo ensaio clínico randomizado de baixa qualidade (ex. < 80% de seguimento)
2c	Pesquisas de desfechos outcomes e estudos ecológicos
3a	Revisão sistemática de estudos de casos-e-controles com homogeneidade
3b	Estudos individuais de casos-e-controles
4	Série de casos ou coortes ou estudos de casos-e-controles com problemas metodológicos
5	Opinião de especialistas sem revisão crítica explícita, ou baseada na fisiologia, ou em princípios
Graus de Recomendação	
A	Estudos nível 1 consistentes
B	Estudos nível 2 ou 3 consistentes ou extrapolações a partir de estudos nível 1
C	Estudos nível 4 ou extrapolações a partir de estudos nível 2 e 3
D	Estudos nível 5 ou estudos inconsistentes ou inconclusivos de qualquer nível

Fonte: Ministério da Saúde - PN DST/AIDS (2008, p. 12, quadro produzido por Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes e Martin Dawes, a partir de novembro de 1998).

Essa classificação é utilizada no Consenso de 2008 apenas para as seções especificamente dirigidas à abordagem inicial do adulto infectado pelo HIV e imunizações, aos critérios para o início do tratamento e à escolha do esquema inicial.

Em outras seções, os quadros-resumo não apresentam os níveis de intervenção e recomendação. Porém, outra importante mudança observada no Consenso de 2008 está na apresentação da bibliografia, de forma geral. As referências bibliográficas passaram a ser indicadas por capítulo e mencionadas no corpo do texto (embasando explicitamente as

informações apresentadas) e não apenas como uma listagem de trabalhos consultados ao final do documento.

Na análise do conjunto total de referências bibliográficas fica bastante clara a mudança na metodologia usada este Consenso. De forma diferente dos demais Consensos, apenas 9 das referências mencionadas já haviam sido utilizadas no Consenso anterior. Além disso, o número de trabalhos consultados chegou ao total de 297 (mais de 3 vezes o número de bibliografias consultadas no Consenso de 2005/2006). Ainda que metodologia explicitada acima se refira apenas à análise de publicações de resultados de ensaios clínicos, é possível perceber a mudança de orientação na escolha e busca da bibliografia em todas as seções e capítulos do documento. Diferente do que ocorria, na maior parte dos casos, nos outros Consensos, as modificações na lista de publicações escolhidas não se devem apenas ao intervalo de tempo entre eles, uma vez que entre os artigos incluídos se encontram diversos trabalhos com datas de publicação anteriores aos demais Consensos. Outra alteração relacionada ao aumento do número de trabalhos consultados foi a já citada ampliação do escopo do documento, possibilitada pela divisão do Comitê em 4 subcomitês e, portanto, à maior especialização de cada subcomitê.

O quadro a seguir mostra os nomes de todos os 27 periódicos consultados para a elaboração do Consenso de 2008 que tiveram mais de um artigo citado. Encontram-se entre eles 2 periódicos brasileiros, a Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical e a Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. A grande quantidade de periódicos denota a extensão da pesquisa realizada para a elaboração do Consenso.

Quadro 6. Periódicos com mais de um artigo citado no Consenso de 2008

	Periódico	Artigos citados
1	<i>AIDS</i>	41
2	<i>JAIDS - Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes</i>	20
3	<i>Clinical Infectious Diseases</i>	18
4	<i>The New England Journal of Medicine</i>	16
5	<i>Lancet</i>	14
6	<i>The Journal of Infectious Diseases</i>	9
7	<i>Annals of Internal Medicine</i>	6
8	<i>Obstetrics & Gynecology</i>	6
9	<i>Gynecologic Oncology</i>	5
10	<i>Hepatology</i>	5
11	<i>JNCI - Journal of the National Cancer Institute</i>	5
12	<i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i>	4
13	<i>Antiviral Therapy</i>	4
14	<i>International Journal of Cancer</i>	4
15	<i>JAMA - The Journal of the American Medical Association</i>	4
16	<i>AIDS Care</i>	3
17	<i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i>	3
18	<i>Archives of Internal Medicine</i>	3
19	Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical	3
20	<i>The Journal of Virology</i>	3
21	<i>Infectious Disease Clinics of North America</i>	2
22	<i>Journal of Medical Virology</i>	2
23	Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo	2
24	<i>The American Journal of Medicine</i>	2
25	<i>The Journal of Hepatology</i>	2
26	<i>The Journal of Immunology</i>	2
27	<i>The Lancet Infectious Diseases</i>	2
	TOTAL	190

Fonte: Elaboração própria.

Além dos listados no quadro 6, foram mencionados 59 periódicos com apenas 1 artigo consultado (2 deles brasileiros): *Acta Cytologica*; *AIDS and Behavior*; *AIDS Patient Care and STDs*; *AIDS Research and Therapy*; *AIDS Reviews*; *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*; *American Cancer Society*; *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*; *American Review of Tuberculosis*; *American Society of Hematology*; *Annals of Oncology*; *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*; *Blood*; *British Journal of Cancer*; *British Medical Journal*; *Bulletin of the New York Academy of Medicine*; *Cancer*; *Chest*; *Clinical Drug Investigation*; *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*; *Clinical Microbiology Reviews*; *Clinical Pharmacokinetics*; *Current Medical Research and Opinion*; *Current Opinion in Infectious Diseases*; *Drug Metabolism and Disposition*; *Drugs*; *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*; *European Journal of Clinical Pharmacology*; *Frontiers in Bioscience*; *HIV Medicine*; *International Journal of STD & AIDS*; *Intervirolgy*; *Jornal Brasileiro de Pneumologia*; *Journal of Clinical Microbiology*;

Journal of Clinical Virology; Journal of Gastroenterology and Hepatology; Journal of General Virology; Journal of Microbiological Methods; Journal of Viral Hepatitis; Journal of Viral Hepatology; Kinetoplastid Biology and Disease; Memórias do Instituto Oswaldo Cruz; Nature; Oncology (Williston Park, N.Y.); Qualitative Health Research; Retrovirology; Science; Seminars in Oncology; Social Science & Medicine; The Indian Journal of Medical Research; The Journal of Biological Chemistry; The Journal of Clinical Investigation; The Journal of General Internal Medicine; The Journal of Reproductive Medicine; The Lancet Oncology; Thorax; Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene; Transfusion; Virus Research.

Apenas para ilustrar a modificação no tipo de bibliografia consultada para a elaboração do Consenso de 2008, foi feita uma busca, nos títulos dos artigos publicados em periódicos listados em todos os Consensos, pelas palavras ou radicais: “Brasil”, “brasil”, “Brazil”, “brazil”. Os resultados demonstram a mudança ocorrida:

- nos Consensos de 1997 a 2001, não foi encontrado nenhum resultado (no ano de 1996, não havia lista de bibliografia consultada);
- nos Consensos de 2002/2003 e 2004, apenas 1 artigo foi citado (o mesmo nos 2 Consensos);
- no Consenso de 2005/2006, somente 1 dos artigos preenchia os critérios de busca;
- no Consenso de 2008, foram encontrados 15 artigos que satisfaziam o critério escolhido, sendo que o mais recente deles havia sido publicado em 2006 e todos os demais em anos anteriores.

Ainda que limitada, essa ilustração mostra que o critério de busca de informações para o embasamento das decisões do Consenso foi modificado, tornando a busca mais abrangente e acarretando a inclusão de artigos que, embora publicados à época dos Consensos anteriores e aplicados à realidade brasileira, não haviam sido selecionados⁶¹. Foram consultadas ainda, para a elaboração do Consenso de 2008, 2 teses de doutorado e 1 dissertação de mestrado defendidas, nos anos de 2003 a 2005, em universidades brasileiras e com estudos relacionados à população brasileira ou local.

⁶¹ Essa busca não pretendeu esgotar a pesquisa de artigos que fazem referência à população brasileira, mas apenas ilustrar a mudança na metodologia de consulta e avaliação de artigos para elaboração do Consenso de 2008. Para que fosse feita uma busca mais completa seria necessária a leitura de todos os artigos e ainda a busca por informações adicionais, já que aqueles que se referem a ensaios clínicos multicêntricos, por exemplo, não necessariamente indicam os países em que os mesmos foram realizados. Diante das limitações impostas à busca, optou-se por abordar através das entrevistas o tema dos locais em que são realizados os estudos em que se baseiam os artigos.

São mencionados também 17 trabalhos apresentados em Conferências internacionais listadas no quadro a seguir.

Quadro 7. Conferências, local, ano em que foram realizadas e número de trabalhos citados no Consenso de 2008

	Conferências	Local	Ano	Trabalhos
1	<i>13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections</i>	Denver (EUA)	2006	4
2	<i>14th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections</i>	Los Angeles (EUA)	2007	3
3	<i>XVI International AIDS Conference</i>	Toronto (Canadá)	2006	2
4	<i>12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections</i>	Boston (EUA)	2005	2
5	<i>10th European AIDS Conference</i>	Dublin (Irlanda)	2005	1
6	<i>7th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection</i>	Glasgow (Escócia)	2004	1
7	<i>11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections</i>	São Francisco (EUA)	2004	1
8	<i>10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections</i>	Boston (EUA)	2003	1
9	<i>40th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America</i>	Chicago (EUA)	2002	1
10	<i>9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections</i>	Seattle (EUA)	2002	1
TOTAL				17

Fonte: Elaboração própria.

Outras fontes foram mencionadas como: Portarias e guias do Ministério da Saúde brasileiro, *guidelines* e relatórios da Organização Mundial da Saúde e do Departamento de Saúde do governo norte-americano, a base de dados Cochrane e os já referidos *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence* e o guia para a prática da medicina baseada em evidências publicado, em 2002, por Guyatt e Drumond (esses dois últimos serviram de base para a análise dos ensaios clínicos). Uma comunicação da empresa Bristol-Myers Squibb também foi incluída.

Sobre os critérios para o início do tratamento, o Consenso de 2008 entendeu que deveria haver um início mais precoce do que o estabelecido nos Consensos anteriores para pessoas assintomáticas: “*o tratamento deve ser recomendado em indivíduos assintomáticos, com contagem de linfócitos T-CD4+ (LT-CD4+) entre 200 e 350/mm³*” (MINISTÉRIO DA SAÚDE - PN DST/AIDS, 2008, p. 35). A intenção é evitar a piora dos níveis de T-CD4+ dessas pessoas e o nível de evidências encontrado (2b) permitiu a modificação desta recomendação, uma vez que havia estudos que demonstravam a necessidade da introdução dos ARVs em momento anterior ao que se estabelecia previamente.

Com relação aos ARVs, diante da avaliação dos ensaios disponíveis, o Consenso conclui pelo esquema inicial 2 ITRN+1ITRNN, como preferencial, e pelo esquema inicial

2ITRN+1IP/r, como alternativo. Sobre a combinação de 2ITRN preferencial, o Consenso esclarece que a combinação AZT+3TC foi considerada a melhor, não somente em virtude de ser a mais estudada, ter resposta equivalente a outras combinações, ser bem tolerada e apresentar uma maior comodidade posológica, mas também em razão de ter o menor custo quando comparada a outros ARVs da mesma classe, “*o que fortalece a sustentabilidade do acesso universal ao tratamento*” (MINISTÉRIO DA SAÚDE - PN DST/AIDS, 2008, p. 38). Essa é uma questão importantíssima na diferenciação deste Consenso. A preocupação com a sustentabilidade da Política aparece de forma explícita e o custo diário do tratamento com os ARVs é discriminado na mesma tabela que demonstra as combinações preferenciais e alternativas para os esquemas iniciais. O Consenso de 2005/2006 trazia informações sobre os custos, mas estes foram mencionados apenas de forma tímida e num anexo que apresentava os custos por ARV. Isto é, o Consenso de 2008 dá à questão dos custos uma maior visibilidade e parece ter a intenção de influenciar a prescrição também no sentido de racionalizar os gastos com a compra dos medicamentos. Há também uma tabela com o custo, em US\$, do tratamento com os ARVs, apresentando o preço unitário dos medicamentos e o custo diário e anual do tratamento, em 2008.

Nas opções para o esquema inicial são mencionados 8 ARVs: AZT, 3TC, a didanosina entérica (ddI EC, uma outra forma farmacêutica da ddI), TDF, EFZ, NVP, LPV/r, ATV/r. O “r” se refere à utilização do RTV como adjuvante farmacológico. Todos já haviam sido mencionados em Consensos anteriores. Nas indicações para os casos de falha terapêutica, aparecem outros ARVs, são eles: ABC, d4T, SQV, fosamprenavir/r (outra formulação do amprenavir, que acabou por substituir a primeira, referida como FPV, aqui associada ao RTV), a enfuvirtida e o darunavir (um novo IP, antes referido como TMC114). Incluindo o RTV, encontramos, portanto, a recomendação de uso para 15 ARVs. Outros ARVs são citados como utilizados em tratamentos previamente estabelecidos, na descrição de interações e de posologia e de doses e formas de administração, são eles: IDV e o NFV⁶². Portanto, a julgar pelo documento do Consenso, no momento de sua publicação, 17 ARVs poderiam ser distribuídos pelo Programa, de acordo com as prescrições dos médicos, embora 2 deles não fossem exatamente recomendados. Os únicos casos de exclusão explícita de ARVs pelos Consensos continuaram a ser a ddc e a DLV, no Consenso de 2000 (o NFV foi excluído da

⁶² O NFV acabou sendo excluído da distribuição (LOPES, 2010) e, embora seja mencionado no Consenso de 2008, não está incluído na tabela de custo do tratamento apresentada ao final do mesmo.

distribuição, mas sem que houvesse explicitação no Consenso, e o APV acabou sendo substituído por outra formulação, o FPV⁶³).

Sobre a incorporação do darunavir, se deve acrescentar que, apesar da mesma ter ocorrido de fato antes do Consenso de 2008, por meio da publicação de uma Nota Técnica, este ARV teve a sua incorporação aprovada pela Citec. Este foi o primeiro caso entre os ARVs que fazem parte da Política. A sua incorporação foi solicitada à Citec, em 2007, pela própria Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (a qual está vinculado o Departamento, na época, Programa), e aprovada no mesmo ano.

A enfuvirtida e o darunavir são tratados pelo Consenso como drogas especiais e sua prescrição deve ser reservada a casos bastante específicos. Em ambos os casos, os altos custos são mencionados como um fator (aliado a outros) que deve motivar a restrição da prescrição, exigindo um maior controle da mesma pelo Departamento.

Ainda no Consenso de 2008, são consideradas as evidências científicas para julgar a utilidade dos testes de genotipagem. O Comitê conclui pela utilização desses testes para auxiliar na escolha de terapias de resgate, mas, considerando que existem poucos estudos que não sejam destinados a verificar a eficácia de novas drogas (e, portanto, não necessariamente destinados a pacientes em primeira ou segunda falha e sim àqueles que são portadores de vírus multirresistentes), sugere que os médicos consultem os Médicos de Referência em Genotipagem e outros profissionais mais experientes para tirar dúvidas acerca de sua interpretação. Sobre a utilização dos testes para indicação dos esquemas iniciais de tratamento, o Consenso atribui o pior nível de evidência e o menor grau de recomendação nesses casos. O Comitê entendeu que as características locais dispensam a indicação desses testes, *“uma vez que não é suficientemente conhecida a prevalência de resistência primária em nosso meio”* (MINISTÉRIO DA SAÚDE - PN DST/AIDS, 2008, p. 44). O Consenso menciona ainda que para que houvesse essa recomendação seria necessária a comprovação de sua necessidade através da realização de análises de custo-efetividade.

Outra modificação introduzida no Consenso de 2008 é a inclusão de recomendações para o manejo da co-infecção no caso de doenças endêmicas como leishmaniose, doença de Chagas e malária. Essa inclusão indica a preocupação com as características locais e com as doenças que acometem regiões do interior e mais pobres do Brasil.

⁶³ Tanto o NFV quanto o APV continuam na lista de medicamentos distribuídos apresentada na página da internet do Departamento (o FPV não está mencionado, talvez por se tratar de outra formulação do APV).

Após a publicação do Consenso de 2008 até o ano de 2010, foram lançados 4 Suplementos para atualização de alguns de seus capítulos, são eles:

- i) Suplemento do Capítulo 8 - Manejo da Falha Terapêutica: novos critérios de indicação de darunavir, raltegravir e enfuvirtida;
- ii) Suplemento II - Critérios para Início do Tratamento Antirretroviral (atualização das páginas 34-36);
- iii) Suplemento III - Tratamento e prevenção;
- iv) Suplemento IV - Manejo da Falha Terapêutica: critérios de indicação de etravirina para pacientes experimentados em terapia antirretroviral.

O documento do primeiro Suplemento explicita que, diante dos esforços para a ampla renovação no Consenso de 2008 e da sua “*maior solidez científica*” (MINISTÉRIO DA SAÚDE – PN DST/AIDS, 2009, s.p.), as atualizações das suas recomendações seriam feitas através de Suplementos.

O primeiro Suplemento, especificamente dedicado ao manejo da falha terapêutica, incorpora mais um ARV à lista dos recomendados: o raltegravir. Esse ARV faz parte de uma nova classe, os Inibidores de Integrase. Assim como o darunavir, o raltegravir teve a sua incorporação aprovada pela Citec (em 02/10/2008) após pedido do Departamento e da empresa que o produz, a MerckSharp & Dohme. O Suplemento cita 2 ensaios clínicos financiados pela empresa, cujos resultados foram publicados num artigo no periódico *New England Journal of Medicine*, e menciona que um deles incluiu pessoas que vivem na América do Sul.

No Suplemento, que trata das recomendações para a utilização dos ARVs darunavir, raltegravir e enfuvirtida, é mencionado outro trabalho, este publicado no periódico *Reviews in Antiviral Therapy*. Além disso, há a menção aos custos, além de características que levam à dificuldade de adesão e as reações adversas, na recomendação para que a enfuvirtida seja mantida como última opção entre esses 3 ARVs reservados ao manejo das falhas. Com a inclusão do raltegravir, a lista de 17 ARVs, mencionada ao fim da análise do documento do Consenso de 2008, chega à 18 ARVs.

O Suplemento II trata da modificação dos critérios para determinar o início do tratamento. Essa mudança se baseia nos resultados de 2 grandes estudos de coortes (com a complementação da análise de resultados de 2 outros estudos). O próprio documento expõe as limitações encontradas na metodologia aplicada aos estudos realizados. Entretanto, devido às

conclusões a que o Comitê chegou através da análise dos novos dados, foram recomendadas mudanças que acarretam uma entrada mais precoce para determinados grupos de pacientes assintomáticos. Além dos sintomáticos, gestantes e assintomáticos com taxa de CD4 menor que 350 células/mm³, o Comitê decidiu pela recomendação de tratamento para assintomáticos com taxa de CD4 entre 350 e 500 células/mm³ em determinadas situações: “*nefropatia do HIV; idade > 55 anos; co-infecção HBV e/ou HCV; risco cardiovascular elevado, neoplasia, carga viral > 100 mil cópias/ml*” (MINISTÉRIO DA SAÚDE - DEPARTAMENTO, 2010a, p. 23). Nesse Suplemento as indicações são feitas utilizando-se o nível de evidência e o grau de recomendação, como no documento principal. São mencionadas 13 referências bibliográficas, incluindo artigos publicados em 6 periódicos (todos já mencionados como fontes de artigos para o Consenso de 2008: *Archives of Internal Medicine, Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, The Journal of Infectious Diseases, The Journal of the American Medical Association, Lancet, The New England Journal of Medicine*), um trabalho apresentado em conferência internacional (a *Interscience Conferencoe on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, realizada em 2009, em São Francisco – EUA) e *guidelines* do Departamento de Saúde do governo norte-americano.

Por sua vez, o Suplemento III traz, principalmente, recomendações acerca da prevenção da transmissão do HIV, nos casos das pessoas que vivem com HIV e que desejam ter filhos, da profilaxia pós-exposição ocupacional e de violência sexual.

Esse documento inclui 70 referências bibliográficas. Entre elas estão artigos de 16 periódicos diferentes, são eles (entre parênteses está o número de artigos publicados no periódico que foram consultados, quando há mais de 1):

- i) *AIDS ans Behavior, AIDS* (6), *Annals of Internal Medicine, Clinical Infectious Diseases, Clinical Microbiology Reviews, Hepatology, HIV Medicine, Infection, JAIDS - Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* (2), *The Journal of Infectious Diseases, Journal of Medical Virology, JAMA - The Journal of the American Medical Association* (2), *Lancet* (3), *The New England Journal of Medicine* (8), entre os periódicos já citados no Consenso de 2008, e
- ii) *American Journal of Epidemiology, American Journal of Infection Control, Annals of Epidemiology, Revista da Associação Médica Brasileira, Bulletin des Médecins Suisses, Fertility and Sterility, Human fertility, Human Reproduction* (3), *International Journal of Epidemiology, Medicina Clínica, Scandinavian Journal of*

Infectious Diseases, Sexually Transmitted Diseases (3), entre os periódicos que ainda não haviam sido citados.

Entre os artigos publicados nos periódicos, que incluem o periódico brasileiro Revista da Associação Médica Brasileira, 2 citavam o Brasil no título. Além disso, foram consultados diversos documentos do Ministério da Saúde brasileiro, incluindo Portarias e Manuais, e uma tese de doutorado defendida, no ano de 2010 em Campinas, sobre o acesso a serviços para pessoas com HIV no Brasil.

Guidelines da Organização Mundial de Saúde, material do Departamento de Saúde norte-americano e um relatório de uma Conferência realizada na *Harvard School of Public Health* (Boston, EUA) também foram citados. Para esse Suplemento se observa que foram consultados diversos *guidelines* internacionais.

O Suplemento explicita, pela primeira vez nos documentos dos Consensos, a falta de unanimidade entre os membros do Comitê em relação a algumas recomendações, indicando as discordâncias ocorridas durante o processo de tomada de decisão, dando uma maior transparência a esse processo.

O último Suplemento, assim como o primeiro, traz recomendações sobre o manejo da falha terapêutica passando a incorporar mais um ARV nas recomendações do Consenso, chegando-se então à 19 ARVs incorporados. Trata-se da etravirina, um novo ITRNN, recomendado em casos específicos de resistência a outros ITRNN (após realização de teste de genotipagem). A etravirina também teve sua incorporação aprovada pela Citec, em março de 2010, após pedido da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde. O Suplemento menciona 2 ensaios clínicos realizados para a aprovação da utilização do novo medicamento e indica os critérios de uso e efeitos adversos observados. A lista de referências inclui 12 artigos publicados em periódicos, 5 trabalhos apresentados em eventos científicos internacionais (realizados no Canadá, México, Escócia, Espanha e EUA, entre os anos de 2006 e 2009) um documento de autoria da empresa *Tibotec Therapeutics* (que comercializa a etravirina nos EUA) e o documento do Consenso de 2008.

Os periódicos citados foram 7: *AIDS* (com 4 artigos citados), *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *Clinical Infectious Diseases*, *The Journal of Virology*, *Lancet* (com 3 artigos citados), *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *Journal of Medicinal Chemistry* (os 2 últimos não haviam sido mencionados no Consenso de 2008). Nenhum dos artigos mencionava o Brasil no título.