MÁRIO CÉSAR SCHEFFER

**Aids, tecnologia e acesso sustentável a medicamentos:
a incorporação dos anti-retrovirais no Sistema Único de Saúde**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Medicina Preventiva

Orientadora: Profa. Dra. Ana Luiza D'Ávila Viana

São Paulo

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Scheffer, Mário César

Aids, tecnologia e acesso sustentável a medicamentos : a incorporação dos anti-retrovirais no Sistema Único de Saúde / Mário César Scheffer. -- São Paulo, 2008.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Medicina Preventiva.

Área de concentração: Medicina Preventiva.

Orientadora: Ana Luiza D'Ávila Viana.

Descritores: 1.Síndrome da imunodeficiência adquirida 2.Anti-retrovirais
3.Agentes anti-HIV 4.Tecnologia biomédica 5.Política de saúde 6.Sistema Único de Saúde

USP/FM/SBD-087/08

Dedicatória

*Aos que insistem em dedicar parte
de suas vidas à luta contra a aids.*

Agradecimentos

À professora Ana Luiza D'Ávila Viana, pela orientação precisa,
pela confiança constante, pelo saber compartilhado.

A todos os entrevistados, pela inestimável contribuição.

Ao professor Euclides Ayres de Castilho, pelo incentivo de todas as horas.

Aos professores Moisés Goldbaun, Reinaldo Ayer de Oliveira e
Ricardo Diaz Sobhie, pela pertinência das sugestões.

À Ruth Nagao, pela assistência permanente, a Sérgio Ribas,
pela amizade, a Marcelo Marthe, pelo companheirismo e tolerância,
a minha mãe, Ana Esther, pelo afeto e pela torcida.

A Aureliano Biancarelli, Fernando Fulanetti, Dulce Rocha,
Flávio Guilherme, Flávio Zemella, Marcela Bezelga e
José Humberto de Souza Santos, pela colaboração efetiva.

Ao Programa Nacional de Doenças Sexualmente
Transmissíveis e Aids do Ministério da Saúde, pelo apoio.

Aos colegas do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo,
do Centro Brasileiro de Estudos da Saúde e do Grupo Pela Vidda/SP.

A tese Aids, tecnologia e acesso sustentável a medicamentos: a incorporação dos anti-retrovirais no Sistema Único de Saúde contou, para sua execução, com o apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq.

A tese está de acordo com *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Serviço de Biblioteca e Documentação. Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo. 2ª ed., 2005, São Paulo.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
METODOLOGIA	9
PARTE I	
CONCEITOS E DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	27
1. TECNOLOGIA EM SAÚDE	28
1.1. Avaliação das tecnologias	32
1.2. Processo decisório e influência dos atores	34
1.3. Gestão e política nacional de incorporação	37
2. A TECNOLOGIA ESTUDADA: OS ANTI-RETROVIRAIS	41
2.1. A tecnologia contra o vírus	42
Inibidores de entrada e da fusão	42
Inibidores da transcriptase reversa	44
Inibidores da integrase	45
Inibidores da protease	45
2.2. Lógica e limitação da tecnologia	47
2.3. A história dos anti-retrovirais	51
Monoterapia: o nascimento do AZT	53
Terapia dupla: os análogos aos nucleosídeos	58
Terapias altamente ativas: os inibidores da protease	59
Terapias de resgate: as novas classes de ARVs	61
2.4. O futuro da tecnologia	65
PARTE II	
OS PERCURSOS DA INCORPORAÇÃO DOS	
ANTI-RETROVIRAIS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE	67
1. O PERCURSO CIENTÍFICO	69
1.1. Pesquisas clínicas.	69
Avanço científico e interesse privado	71
Perfil dos ensaios clínicos	75
Ausência de pesquisas nacionais	80
Programas de acesso expandido	81
Após o encerramento do estudo	84
O trâmite até a aprovação	85
Acompanhamento e transparência	88
Os sujeitos das pesquisas	89
Necessidade social	91
1.2. Consenso terapêutico	92
Um retrato dos avanços científicos	93
Tratamento individual e uso racional	96
Da primeira linha ao resgate terapêutico	99
Entre a urgência e a cautela na inclusão	103
O problema dos efeitos adversos	104
Composição multidisciplinar	106
Conflitos de interesse	108
O fator econômico	110
Do registro até o consenso	112

2. O PERCURSO TRANSICIONAL	114
2.1. Registro	114
Entraves administrativos	116
Registro de preço e registro de patente	119
Agências reguladoras e tempo de registro	120
2.2. Prescrição	127
Perfil do prescritor	129
Intensidade das prescrições	131
Substituição e concorrência	133
Prescrição acima do necessário?	135
Antigo não quer dizer obsoleto	138
Diferença na qualidade de vida	140
2.3. Promoção	142
Divulgação intensiva	145
Educação continuada	148
Visita de propagandistas	150
Formadores de opinião	151
Relação com o governo	153
Relação com as ONGs	155
Fixação da marca	158
Ética profissional	159
2.4. Judicialização	161
O papel de pacientes e médicos	163
Comportamento do judiciário	164
Prescrições inadequadas	167
Influência das empresas	168
Soluções administrativas	171
3. O PERCURSO MERCANTIL	175
3.1. Caracterização da oferta e da demanda	175
O mercado mundial de ARVs	178
O mercado brasileiro de ARVs	181
3.2. Formação de preços	188
Negociação com produtores	192
Licenciamento compulsório	194
Compra e distribuição	201
3.3. Capacidade nacional de produção	204
Política industrial farmacêutica	206
Obstáculos e oportunidades	207
CONCLUSÕES	214
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	224
ANEXOS	

RELAÇÃO DE FIGURAS E QUADROS

FIGURAS

Figura 1	Aspectos associados à incorporação dos ARVs no SUS	12
Figura 2	Convergência de fontes do estudo	20
Figura 3	Ciclo de vida do HIV-1	43
Figura 4	Efeitos adversos da terapia anti-retroviral	50
Figura 5	Perspectivas de concorrência mundial entre produtos e classes de ARVs, 2007	64
Figura 6	Intervalo de tempo entre o registro de ARVs na Anvisa até a incorporação no consenso terapêutico, Brasil.	113
Figura 7	Tempo de tramitação do pedido de registro até a aprovação dos ARVs pela FDA, 1987 a 2007	121
Figura 8	Evolução do número médio de pacientes adultos em uso de nevirapina e efavirenz, Brasil, 1999 a 2006	134
Figura 9	Evolução do número médio de pacientes adultos em uso de inibidores de protease, Brasil, 1998 a 2006	137
Figura 10	Espaço de tempo até a incorporação dos ARVs pelo SUS e ocorrência de ações judiciais, Brasil, 1996 a 2006	166
Figura 11	Vendas da indústria farmacêutica (em bilhões de dólares) no mundo, 2000 a 2006	176
Figura 12	Participação no mercado mundial, em faturamento, das empresas farmacêuticas produtoras de ARVs, 2006/2007	180
Figura 13	Evolução do orçamento executado (em reais) pelo Ministério da Saúde com ARVs, Brasil, 1998 a 2006	186
Figura 14	Valor médio (em mil reais) por paciente/ano gasto pelo SUS com ARVs, Brasil, 1998 a 2006.	187
Figura 15	Preços (dólar por unidade) de quatro ARVs genéricos praticados no mercado internacional e no Brasil, 2006	191

QUADROS

Quadro 1	Percursos e processos da incorporação dos ARVs no SUS	14
Quadro 2	Atuação das instituições, grupos e corporações envolvidas nos percursos da incorporação dos ARVs no SUS	15
Quadro 3	Intensidade do poder decisório das instituições, grupos e corporações nos percursos da incorporação dos ARVs no SUS	17
Quadro 4	CrITÉRIOS de seleção dos sujeitos entrevistados	23
Quadro 5	Medicamentos anti-retrovirais registrados pela FDA, 1987 a 2007	46
Quadro 6	Evolução do tratamento anti-HIV, 1987 a 2007	52
Quadro 7	Principais anti-retrovirais em fase de pesquisa no mundo, 2007	65
Quadro 8	Anti-retrovirais pesquisados, Brasil, 2003 a 2007	78
Quadro 9	Pesquisas clÍnicas com ARVs no mundo, países selecionados – NIH, 2008	79
Quadro 10	Medicamentos anti-retrovirais – intervalo entre FDA, Emea e Anvisa	123
Quadro 11	HistÓrico da incorporação do atazanavir no Brasil	124
Quadro 12	HistÓrico da incorporação do maraviroque no Brasil	125
Quadro 13	Anti-retrovirais mais consumidos, Brasil, 1998 e 2006	133
Quadro 14	Número estimado de pessoas que recebem terapia anti-retroviral – países selecionados, 2006	178
Quadro 15	Faturamento mundial (em milhões de dólares) das empresas multinacionais que produzem anti-retrovirais, 2006/2007	179
Quadro 16	Faturamento de marcas de ARVs no mundo (em milhões de dólares).....	181
Quadro 17	Origem da produção dos anti-retrovirais disponibilizados pelo Ministério da Saúde, Brasil, 2007.	183
Quadro 18	Gastos do Ministério da Saúde (em reais) em contratos de medicamentos ARVs, Brasil, 1998 a 2006	184
Quadro 19	Gastos do Ministério da Saúde (em reais) em contratos de medicamentos ARVs com empresas multinacionais, Brasil, 1998 a 2006	184
Quadro 20	Gastos do Ministério da Saúde (em reais) em contratos de medicamentos ARVs com empresas nacionais, Brasil, 1998 a 2006	185

GLOSSÁRIO DE SIGLAS

ABIA	Associação Brasileira Interdisciplinar de Aids
ACTG	Aids Clinical Trials Group
ADT	Assistência Domiciliar Terapêutica
ALANAC	Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais
ALFOB	Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil
AMB	Associação Médica Brasileira
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARV	Anti-retroviral
BHIVA	British HIV Association
BJID	Brazilian Journal of Infectious Diseases
BNDES	Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social
CATEME	Câmara Técnica de Medicamentos (Anvisa)
CCTI	Conselho de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (MS)
CDC	Center for Disease Control and Prevention (EUA)
CFM	Conselho Federal de Medicina
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CNAIDS	Comissão Nacional de Aids
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CREMESP	Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo
CROI	Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections
CRT	Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids (SP)
CTA	Centro de Testagem e Aconselhamento
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia (MS)
DEFARMA	Departamento de Produtos Intermediários Químicos e Farmacêuticos (BNDES)
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration (EUA)
FEBRAFARMA	Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica
FINEP	Financiadora de Estudos e Projetos (MCT)
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FURP	Fundação para o Remédio Popular
GEPEC	Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos (Anvisa)
GTPI	Grupo de Trabalho sobre Propriedade Intelectual (Rebrip)
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HD	Hospital-dia
HHS	Department of Health and Human Services (EUA)
IAS	International Aids Society
ICAAC	Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IF	Inibidor da fusão
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IND	Investigational New Drug Application
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
IP	Inibidor de protease
IPTC	International Treatment Preparedness Coalition
ISTAHC	International Society of Technology Assessment in Health Care
ITRN	Inibidores da transcriptase reversa análogos aos nucleosídeos
ITRNN	Inibidores da transcriptase reversa não-análogos aos nucleosídeos

JBA	Jornal Brasileiro de Aids
LAFEPE	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco
MCT	Ministério da Ciência e Tecnologia
MDIC	Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior
MS	Ministério da Saúde
MSF	Médicos Sem Fronteiras
NCI	National Cancer Institute (EUA)
NIH	National Institutes of Health (EUA)
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONG	Organização não-governamental
ONU	Organização das Nações Unidas
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
OTA	Office of Technology Assessment
PHRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
PICTE	Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior
PN-DST/Aids	Programa Nacional de DST e Aids (MS)
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
PROFARMA	Programa de Apoio ao Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde
PRO-GENERICOS	Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos
PVA	Pessoas Vivendo com HIV e Aids
REBRIP	Rede Brasileira pela Integração dos Povos
SAE	Serviço de Assistência Especializada
SAS	Secretaria de Assistência à Saúde (MS)
SBI	Sociedade Brasileira de Infectologia
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (MS)
SICLON	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde (MS)
TRIPS	Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights
UNAIDS	United Nations Joint Programme on HIV/Aids
UNICEF	United Nations Children's Fund

Resumo

Scheffer MC. Aids, tecnologia e acesso sustentável a medicamentos: a incorporação dos anti-retrovirais no Sistema Único de Saúde [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 238p.

A presente tese traz, além de conceitos sobre a incorporação de tecnologias na saúde, uma abordagem da regulação institucional brasileira, junto com a descrição da história e do funcionamento dos medicamentos para tratamento da aids. Na segunda parte do trabalho, a partir de uma série de entrevistas, são descritos e analisados os percursos e processos da incorporação dos medicamentos anti-retrovirais no Brasil, a política pública na qual estão inseridos assim como a intermediação do programa governamental na introdução desta tecnologia. São identificadas também as instituições, grupos ou corporações – empresas farmacêuticas, Ministério da Saúde, médicos, pessoas que vivem com HIV e aids e Poder Judiciário, que atuam em três percursos da incorporação da tecnologia em questão. No percurso científico, há a validação da tecnologia através da realização de pesquisas com seres humanos e da elaboração de diretrizes clínicas. A fase regulatória da tecnologia, com seu registro oficial e sua etapa prescritiva, quando também ocorrem a promoção e marketing das empresas farmacêuticas e as ações judiciais que obrigam o poder público a fornecer os medicamentos, caracterizam o percurso transicional. Já no percurso mercantil conformam-se os aspectos relacionados à demanda, oferta, produção, preço, compra e venda dos anti-retrovirais. O estudo indica a ausência de uma atuação regulatória integrada e sistêmica do Estado sobre todos os percursos da incorporação dos anti-retrovirais. Também ressalta aspectos importantes para a melhor compreensão da introdução de novas tecnologias no Sistema Único de Saúde, ao mesmo tempo em que sugere a necessidade de novas estratégias que garantam a sustentabilidade da política brasileira de acesso universal ao tratamento da aids.

Descritores: 1.Síndrome da imunodeficiência adquirida 2.Anti-retrovirais 3.Agentes anti-HIV 4.Tecnologia biomédica 5.Política de saúde 6.Sistema Único de Saúde

Summary

Scheffer MC. *Aids, technology and sustainable access to medicine: the incorporation of antiretroviral drugs in the Single Health System* [thesis]. Faculty of Medicine, University of Sao Paulo, SP (Brazil); 2008. 238p.

This thesis brings, in addition to concepts about the incorporation of technologies in health, an approach to the Brazilian institutional regulation, together with the description of the history and the functioning of medicines for the treatment of aids. In the second part of the work, based on a series of interviews, the courses and processes of the incorporation of antiretroviral drugs in Brazil are described and analyzed, just like the public policy in which they are inserted and the intermediation of the government program in the introduction of this technology. Also, we identify the institutions, groups or corporations – pharmaceutical companies, Surgeon General, doctors, people who live with HIV and aids and Judiciary Power -, who work in three courses of the incorporation of the technology in question. In the scientific course, there is the validation of the technology through research with human beings and the preparation of clinical guidelines. The regulatory phase of the technology, with its official register and its prescriptive stage, when the promotion and marketing of the pharmaceutical companies also occur, and also the legal actions that make the government provide the drugs, characterize the transition course. As for the mercantile course, it contains the aspects related to demand, supply, production, price, purchase and sale of antiretroviral drugs. The study shows the absence of an integrated, systemic regulatory action of the State on all the courses of the incorporation of the antiretroviral drugs. It also points out important aspects for better understanding the introduction of new technologies in the Unified Health System, whereas it suggests the need of new strategies in order to guarantee the sustainability of the Brazilian policy of universal access to the treatment of aids.

Descriptors: *Acquired Immunodeficiency Syndrome; Anti-retroviral agents, Anti-HIV agents; Biomedical technology; Health policy; Single health program.*

INTRODUÇÃO

Na história recente da humanidade, a incorporação de tecnologias, dentre as quais os novos medicamentos, é elemento indissociável da maioria dos sistemas de saúde. Em ritmo acelerado e com preços sempre ascendentes, a introdução de fármacos cada vez mais potentes no combate às doenças contribui, em níveis variáveis, para o prolongamento da vida, o alívio da dor, a redução do risco de adoecimento e a melhoria ou manutenção das condições de saúde das populações (OECD, 2005).

Das grandes questões da saúde mundial, a epidemia da aids revela como uma única doença e suas conseqüências podem suscitar, num curto espaço de tempo, investimentos formidáveis em novas tecnologias. Das primeiras notificações, em 1981, de casos de uma enfermidade rara, que atingia homossexuais, a um dos mais graves e complexos problemas de Saúde Pública da atualidade – em 2007 a estimativa era de que 33,2 milhões de pessoas viviam com HIV no mundo – (Un aids, 2007), registraram-se avanços significativos, sobretudo nas áreas de diagnóstico e terapêutica, revelando o desenvolvimento acelerado de recursos tecnológicos guiados pela demanda crescente, pela necessidade contínua de inovações e pela competição entre empresas farmacêuticas multinacionais.

Desde o aparecimento da aids, descobriu-se muito sobre o agente etiológico da doença – o HIV –, seu ciclo de vida e sua diversidade. Sofisticados e caros, os medicamentos anti-retrovirais (ARVs) surgiram com o poder de inibir a replicação viral, recuperar o sistema imunológico das pessoas infectadas e reduzir a ocorrência de infecções oportunistas e outras morbidades (Fauci, 2006).

Diante da falta de opções de tratamento, da gravidade e da alta letalidade da doença, que atingia também os países ricos, os anos de 1980 foram caracterizados pela urgência no desenvolvimento de drogas anti-HIV. Auxiliada por grandes investimentos em pesquisa básica, a resposta da indústria farmacêutica foi, se comparada a outras doenças, relativamente rápida na descoberta de possíveis medicamentos. Conforme lembra Friedland (2006), avanços consideráveis ocorreram na compreensão da virologia

do HIV, na fisiopatologia da doença e nos principais alvos das drogas, o que possibilitou que os medicamentos passassem rapidamente à fase de testes em seres humanos.

No século passado, no início da década de 1990, a monoterapia com ARVs e, em seguida, a combinação de dois medicamentos, ofereciam aos pacientes benefícios modestos e efêmeros durante a evolução da doença. A terapêutica da aids só progrediu indiscutivelmente após a introdução, em 1995, da *highly active antiretroviral therapy* (Haart), que passou a contar com os medicamentos inibidores da protease, tornando mais potentes e eficazes as combinações de três a quatro ARVs, também conhecidas como “coquetéis”.

A história do tratamento da aids, segundo Dalgalarondo (2004), introduziu elementos inéditos no universo da pesquisa e desenvolvimento de medicamentos. Os fármacos anti-HIV imprimiram velocidade e comportamento nunca antes vistos no mercado farmacêutico, no meio médico e científico, na ética em pesquisas com seres humanos e na mobilização comunitária.

Até dezembro de 2007, estavam disponíveis no mercado mundial 31 marcas comerciais de ARVs (FDA, 2007a), incluindo formulações inovadoras e combinações de mais de um princípio ativo, cada uma com especificidade de doses, efetividade e efeitos colaterais, possibilitando inúmeras escolhas de prescrição médica. Trata-se de tecnologia onerosa, que demanda decisões complexas e individuais, com base em diretrizes terapêuticas específicas, no estado de saúde e no histórico do paciente.

Para a Unids (2006), o aumento da sobrevivência e da qualidade de vida das pessoas infectadas pelo HIV, assim como a economia de recursos para os cofres públicos de diversos países, são os impactos mais evidentes de programas que incorporaram os ARVs em larga escala.

A indústria farmacêutica, responsável pela descoberta e pelo lançamento dos ARVs, é um dos setores mais competitivos do mercado global, dominado por corporações multinacionais. São empresas de grande porte capazes de financiar e de incorporar aos seus produtos os principais avanços possíveis verificados nas ciências biomédicas, biológicas e químicas (Dodier, 2003). Conforme projeção da Pharmacor (2005), o mercado

de medicamentos anti-HIV, altamente competitivo, segue em franca expansão na primeira década dos anos 2000 e provavelmente deva crescer ainda mais a médio e a longo prazos. Além do aumento da demanda, o faturamento dos medicamentos anti-HIV, que chegou, em 2007, a cerca de 9,5 bilhões de dólares (IMS Health), crescerá também por causa do lançamento de novas classes de drogas.

De acordo com a IAS (2006), sempre haverá, nos países que oferecem tratamento, pacientes que, por necessidade de saúde, situação clínica, resistência ou intolerância aos esquemas disponíveis, demandarão a prescrição de outras drogas, patenteadas e recém-lançadas no mercado. Entre os portadores do HIV diagnosticados, espera-se uma expansão da população multirresistente, ou seja, pacientes tratados com várias classes de ARVs e que desenvolvem resistência a elas. Esse grupo vai demandar cada vez mais cuidados médicos, representando o maior potencial de consumo por paciente.

Como consequência, haverá grande necessidade de classes de drogas com outros mecanismos de ação além dos existentes, produtos com resposta viral mais duradoura, menor toxicidade em longo prazo e menor suscetibilidade à resistência, com atividade prolongada contra cepas resistentes do HIV. O cenário leva a uma situação de dependência e de busca incessante por novos medicamentos, mais potentes, mais fáceis de usar e com menos efeitos colaterais que seus antecessores. Surgirão principalmente como alternativas para aqueles que se tornarem resistentes ou intolerantes aos medicamentos disponíveis, mas também poderão beneficiar pessoas infectadas pelo HIV e ainda “virgens” de tratamento (Pharmacor, *op. cit.*).

Essas transformações passam a ter repercussão direta no modelo brasileiro de fornecimento de medicamentos ARVs, considerado a mais bem-sucedida resposta à epidemia da aids em países em desenvolvimento e que, conforme Galvão (2002) e Teixeira (2003), é resultado de uma combinação de fatores. Há que se considerar, inicialmente, a base legal utilizada a favor da política brasileira: o direito à saúde, garantido na Constituição da República Federativa do Brasil; os princípios de universalidade e de integralidade do Sistema Único de Saúde (SUS), inscritos na Lei Orgânica da Saúde

(Lei nº 8.080/90); e a conquista de uma legislação específica, a Lei nº 9.313, de 1996, que reforça a obrigação do SUS de promover o acesso universal aos medicamentos ARVs para os cidadãos brasileiros que vivem com HIV e aids. Há, ainda, a decisão política, tomada no início da epidemia, de criação do Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids ligado ao Ministério da Saúde (PN-DST/Aids)¹, o que favoreceu a destinação de recursos, a formação de um corpo técnico qualificado e a articulação de iniciativas junto a governos estaduais e municipais.

Vale mencionar também o estabelecimento da Política Nacional de Medicamentos², que atribuiu à direção nacional do SUS a responsabilidade de formulação de políticas específicas diante das necessidades de saúde da população. Para garantir o acesso a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade, ao menor custo possível, os gestores do SUS, nas três esferas de governo, passaram a seguir diretrizes predeterminadas de seleção, programação, aquisição, armazenamento, distribuição, controle da qualidade, prescrição e entrega (Oliveira *et al.*, 2007).

Outros fatores determinantes, de acordo com Scheffer (2003), foram o ativismo e a mobilização comunitária da sociedade civil, por meio de organizações não-governamentais e pessoas vivendo com HIV e aids, responsáveis pela execução de ações de prevenção e assistência, pela defesa dos direitos civis, pelo controle social e acompanhamento da execução da política pública.

A epidemia no Brasil é marcada pela estabilização das taxas de prevalência da infecção pelo HIV, a relativa estabilização da incidência de aids em patamares elevados, a redução da mortalidade e o aumento da sobrevida. Estima-se que, em 2011, 638.000 pessoas estarão vivendo com HIV e aids no País. De 1980 a junho de 2007 foram identificados 474.273 casos de aids no Brasil. Em 2005 surgiram 35.965 casos novos, uma taxa de incidência de 19,5/100.000 habitantes. Além disso, foram declarados, de 1980 a 2006, 192.709 óbitos por aids no País, com estabilização em cerca de 11 mil mortes por ano. Em 2006,

¹ Portaria MS nº 236, 2 de maio de 1985.

² Portaria MS nº 3.916, 30 de outubro de 1998.

cerca de 220 mil pacientes estavam em acompanhamento no SUS, enquanto havia a estimativa de 600 mil pessoas infectadas pelo HIV no Brasil. Nesse universo, 187.278 pessoas estavam em tratamento com ARVs (PN-DST/Aids, 2008; PN-DST/Aids, 2007a; Dourado *et al.*, 2006; Szwarcwald e Souza, 2006).

Com a política pública de acesso a ARVs solidificada e com a chegada de medicamentos mais eficazes, a taxa de mortalidade por aids no Brasil teve queda significativa a partir de 1996. Segundo Chequer *et al.* (1999) e Marins *et al.* (2003), expressivas melhoras na sobrevivência de pacientes com aids ocorreram graças à utilização do coquetel de drogas, com redução, entre os anos de 1996 e 1999, de aproximadamente 50% do número de óbitos por causa da doença e queda de cerca de 80% nas internações hospitalares por doenças oportunistas decorrentes da aids.

A política brasileira, no entanto, apresenta falhas no acesso ao tratamento: o diagnóstico é tardio para parte da população e não há adesão de todos os infectados à terapia anti-retroviral, sobretudo os mais pobres e mais vulneráveis aos danos da doença (Médicos Sem Fronteiras, 2002). É expressiva a proporção de brasileiros infectados pelo HIV que chegam tardiamente à rede de serviços do SUS, com riscos de agravamento à saúde e morte devido ao retardo do início da terapia ARV. Entre os anos de 2003 e 2006, 43,7% das pessoas que vivem com HIV chegaram aos serviços de saúde com deficiência imunológica ou quadro clínico de sintomas da aids. Desse total, 28,7% apresentaram quadro clínico mais grave e morreram logo no início do tratamento (PN-DST/Aids, 2008, *op. cit.*).

A garantia do acesso universal é viabilizada, em parte, graças às empresas farmacêuticas nacionais, que produzem, desde 1995, determinados ARVs em forma de produtos similares ou genéricos. Das 18 drogas ARVs disponíveis no SUS em 2007, oito eram produzidas no Brasil. Nesses casos, as cópias são legais, não-protegidas por patentes, pois o País só passou a reconhecer o registro de marcas a partir de 1996, após a aprovação da Lei de Patentes (PN-DST/Aids, 2007b).

Além da produção nacional de medicamentos não-patenteados, a negociação de preços entre o Ministério da Saúde e a indústria farmacêutica é outra das estratégias

adotadas. O efeito, nesse caso, é limitado. Segundo Simão (2006), muitos dos preços de ARVs praticados em outros países ainda são inferiores aos valores pagos pelo Brasil.

A política de acesso universal aos ARVs, lembram Grangeiro *et al.* (2006), passou a comprometer cada vez mais o orçamento do SUS. Gastos do Ministério da Saúde com a aquisição de medicamentos anti-retrovirais, totalmente financiados pelo Tesouro Nacional, mais que triplicaram entre 1998 e 2006, sendo que as empresas estrangeiras consumiram a maior parte destes recursos. O aumento estaria relacionado ao crescimento do número de pessoas que dependem dos medicamentos, aliado ao fato de a aids ter se tornado uma doença de caráter crônico, o que faz com que os pacientes permaneçam em tratamento por mais tempo; a maior demanda por ARVs mais caros, de segunda e de terceira gerações, para pacientes com falência terapêutica; a uma legislação que restringe a produção de versões genéricas de ARVs lançados depois de 1996; e à capacidade limitada da indústria nacional de produzir ARVs.

O Conselho Nacional de Saúde (2005)³ deliberou que o Brasil deve lançar mão, sempre que necessário, do dispositivo legal de licenciamento compulsório e investir na produção local de ARVs, inclusive de seus princípios ativos. Em maio de 2007, pela primeira vez o Brasil decretou o licenciamento compulsório de um ARV, o efavirenz, da empresa americana Merck Sharp & Dohme. Esse licenciamento permite que o Brasil fabrique localmente ou importe versões genéricas do medicamento de empresas pré-qualificadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS). O efavirenz era, naquele momento, o medicamento importado mais utilizado – por 38% dos pacientes – no tratamento da aids no Brasil. Conforme flexibilidade prevista no Acordo sobre os Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (Trips, sigla em inglês), a licença compulsória do efavirenz baseou-se no interesse público, tendo em vista a necessidade de assegurar a viabilidade do programa de acesso aos ARVs (PN-DST/Aids, 2007c).

³ Resolução CNS nº 352, 11 de agosto de 2005

O Brasil tem empresas farmacêuticas aptas a produzir ARVs, o que permitiria diminuir o ritmo de importação desses fármacos, garantem Fortunak e Antunes (2006). Ainda assim, a necessidade de incorporação dos novos medicamentos patenteados tende a permanecer.

Mesmo que os ARVs, assim como todo medicamento, sejam evidentemente capazes de melhorar o estado de saúde de uma população, há tensões relacionadas à sua disponibilidade e à sua acessibilidade, já que são igualmente produtos comerciais desenvolvidos por empresas farmacêuticas que operam num mercado de grande competitividade, no qual a produção científica convive com a promoção e o lucro (Pignarre, 2004).

Segundo St-Onge (2004), uma autêntica política de incorporação de medicamentos deveria levar em conta vários aspectos. Os testes clínicos precisariam ser confiados a pesquisadores independentes e todos os resultados, negativos ou positivos, deveriam ser publicados. A obtenção de uma autorização para venda no mercado mereceria ser mais exigente quanto à eficiência e à segurança. Informações sobre os medicamentos teriam que ser confiadas a instituições sem vínculos com a indústria. As fontes de conflitos de interesse deveriam ser eliminadas e os profissionais da saúde ligados à indústria excluídos das comissões de formulação de diretrizes clínicas e consensos terapêuticos. O financiamento público adequado para a pesquisa nacional também seria essencial.

O comportamento do mercado, o controle do poder público e o papel de prescritores e usuários na incorporação dos medicamentos e outras tecnologias em saúde formam um campo de pesquisa ainda não muito explorado no Brasil. Por sua vez, a epidemia da aids é um universo que possibilitou inúmeras pesquisas biomédicas, em ciências sociais e nas ciências básicas. Mas resta inédita a análise da incorporação dos medicamentos ARVs no SUS, conforme a atuação das instituições e a percepção dos atores envolvidos.

A presente tese, *Aids, tecnologia e acesso sustentável a medicamentos: a incorporação dos anti-retrovirais no Sistema Único de Saúde*, está dividida em duas partes. Na primeira, demonstra o esforço teórico de descrever o campo do estudo, explicita conceitos

fundamentais, aborda a incorporação das novas tecnologias na saúde e a regulação institucional brasileira, descreve o funcionamento e resume a história da tecnologia estudada. Na segunda parte, resultado de entrevistas, a tese descreve e analisa os percursos e processos da incorporação dos ARVs no SUS, a política pública e a intermediação do programa governamental na introdução da tecnologia.

Foram consideradas cinco instituições, grupos ou corporações – empresas farmacêuticas, Ministério da Saúde, médicos, pessoas que vivem com HIV e aids, e Poder Judiciário – que atuam em três percursos da incorporação da tecnologia. O primeiro é o percurso científico, no qual ocorre a validação dessa tecnologia por meio da realização de pesquisas clínicas e da elaboração do documento de diretrizes clínicas, o chamado consenso terapêutico para tratamento da aids. Em seguida, há o percurso transicional, durante o qual a tecnologia, já validada cientificamente, passa pela fase regulatória, pelo registro e pela etapa prescritiva, que impulsiona e dá velocidade à incorporação, podendo haver interferência de elementos como o marketing das empresas farmacêuticas e as ações judiciais que obrigam o SUS a fornecer os medicamentos. São criadas, assim, as condições para o terceiro percurso definido no trabalho: o percurso mercantil, que é quando se conformam ou se adaptam os aspectos relacionados à oferta, demanda, produção, preço, compra e venda da tecnologia em questão.

O estudo pressupõe que a continuidade do fornecimento dos ARVs na rede pública de saúde requer uma visão integral e uma regulação sistêmica da incorporação desses medicamentos no Brasil. Assim, permite levantar aspectos importantes para a melhor compreensão da incorporação tecnológica no Sistema Único de Saúde, ao mesmo tempo em que contribui para o delineamento de políticas e estratégias que possam garantir a sustentabilidade futura da política brasileira de acesso universal ao tratamento da aids.

METODOLOGIA

A tese *Aids, tecnologia e acesso sustentável a medicamentos: a incorporação dos anti-retrovirais no Sistema Único de Saúde* investiga o processo de incorporação de uma tecnologia intermediado por uma política pública, definida como o conjunto de disposições, medidas e procedimentos que traduzem a orientação política do Estado e regulam as atividades governamentais voltadas ao interesse público (Bobbio *et al.*, 1995).

O estudo adotou como parâmetro inicial a literatura institucionalista, campo teórico que enfatiza a importância crucial das instituições para a decisão, formulação e implementação das políticas públicas (Souza, 2006; Fonseca, 2007; Arretche, 2007). Argumentam os autores que a moldura institucional, os mecanismos e regras que definem uma política interferem sobre seus resultados. As instituições, grupos e corporações se relacionam entre si, definem determinados percursos, trajetórias e processos, mas não devem ser vistas como a única força causal da política pública. Immergut (1996) esclarece que igual importância deve ser atribuída aos atores, que muitas vezes formulam suas percepções, objetivos e idéias independentemente das instituições e grupos a que pertencem. Daí a relevância de se analisar a política pública também a partir da percepção dos atores e dos seus interesses relacionados.

Uma das contribuições do estudo é tentar identificar quais são as molduras institucionais que de fato afetam comportamentos e decisões de um programa governamental, e como isso ocorre, isto é, por meio de que percursos e processos. Também é interesse da investigação avaliar as contribuições que certas estratégias escolhidas podem trazer para a solução atual e futura da política pública estudada: a incorporação dos medicamentos anti-retrovirais no Sistema Único de Saúde.

O que se pretende é menos uma visão normativa e descritiva da política e mais uma análise de como se expressam, na orientação do Estado, as instituições, grupos e corporações envolvidas na implementação do programa governamental.

Dessa forma, o esforço da análise não se restringe em aumentar o conhecimento sobre a política setorial desenvolvida. Busca, sim, questionar os determinantes da ação pública, descrevendo a influência, sobre o processo decisório, das regras formais e informais originadas da atuação das instituições participantes.

A análise segue a concepção multicausal (Ferrera, 1993), ao combinar a percepção dos elementos que interferem na formação da política com o grau de participação e interação das diferentes instituições, grupos ou corporações nos diversos momentos da ação estatal.

Optou-se pelo estudo prescritivo, conforme classificação de Ham e Hill (1993), em que a análise visa somar conhecimento ao processo de elaboração de uma política específica. Não é, portanto, um estudo descritivo, de análise da formulação ou da gestão da política.

O acesso aos medicamentos para tratamento da aids no Brasil é um problema que já integra a agenda política do Estado e vem sendo assumido como uma das prioridades da política nacional de saúde. Assim, já é objeto de decisão e formulação política. O estudo se atém ao momento seguinte, o de escolha das soluções ou da combinação de alternativas para dar sustentação à política, o que envolve conflitos, negociações, interesses antagônicos e fatores externos diversos.

O estudo também considera que nas políticas públicas é comum ocorrer a especialização setorial (Meijers e Stead, 2004), quando cada política adota sua filosofia, suas prioridades, sua ordem do dia, seu modo próprio de funcionamento, seus processos de decisão particulares, por vezes independentes e fragmentados. Ou a política pública pode estar circunscrita ao departamentalismo (Russel e Jordan, 2004) compreendido por três tipos de teoria: a) teoria da influência burocrática, ligada aos interesses, motivações e prioridades dos agentes públicos responsáveis pela execução da política; b) teoria da cultura burocrática, quando a tomada de decisão é uma ação coletiva operada pelo funcionamento de certos hábitos, crenças, e rituais aplicados ao processo de decisão; e c) teoria das redes estratégicas, quando a política é resultado das negociações, conflitos e consensos entre atores governamentais e grupos de interesse não-governamentais.

Ao considerar a existência de uma rede de instituições, grupos e corporações que atuam em percursos delimitados da incorporação dos ARVs no SUS, o estudo rompe com a visão linear e sequencial da política pública. Na viabilização da política, apesar do aparente objetivo comum – no caso disponibilizar medicamentos para as pessoas que vivem com HIV e aids – nota-se a movimentação de instituições relativamente autônomas, que mobilizam recursos próprios, têm capacidades particulares, motivações específicas e horizontes distintos, o que define as convergências e os conflitos.

O poder conferido às instituições no processo de incorporação da tecnologia em questão depende também das percepções, idéias, saberes e experiências que são creditadas aos atores envolvidos. Cabe observar (Raffestin, 1993) que, ao mesmo tempo em que criam aproximações e convergências, as redes em geral também podem proporcionar rupturas e distanciamentos entre instituições, grupos e indivíduos. Assim, a base relacional da rede de incorporação da tecnologia estudada, ao colocar diferentes instituições em contato, evidencia tensões e conflitos entre elas, ao mesmo tempo em que é capaz de aproximar as posições dos sujeitos.

Levando em consideração a concepção de Freeman e Moran (2002) pode-se considerar que a política pública de incorporação dos ARVs no SUS comporta três dimensões: a *proteção social*, que coloca o acesso aos ARVs como componente de um sistema de bem-estar social e que traz à tona a noção do direito à saúde; a *dimensão industrial*, que insere o acesso aos ARVs no mercado e nas práticas do complexo produtivo da saúde, especialmente das empresas farmacêuticas multinacionais, e a *dimensão política*, presente principalmente na atuação das instituições e grupos nos percursos e processos envolvidos na incorporação dos ARVs no SUS.

Além de abarcar essas três dimensões, a política de incorporação dos ARVs é demarcada por diversos aspectos e valores sociais, legais, econômicos, médico-científicos, éticos, políticos, administrativos e de gestão (Figura 1), que também são levados em conta no decorrer do estudo.

Figura 1 – Aspectos associados à incorporação dos ARVs no SUS

FONTE: Adaptado de Lehoux e Willian-Jones (2007).

Percursos e processos

No campo do estudo das políticas públicas podem ser usados diversos modelos explicativos para se entender melhor a execução de determinado programa governamental. Um deles é o estudo do ciclo da política, que compreende a definição da agenda, identificação das alternativas, seleção das opções, implementação e avaliação (Souza, *op. cit.*). Para além da caracterização do ciclo de formulação da política, o presente estudo dedica-se à identificação de diferentes percursos na incorporação da tecnologia estudada. Os percursos são itinerários flexíveis, não lineares, marcados pela correlação de forças entre as instituições, grupos e corporações envolvidas. Já os processos, que definem a natureza dos percursos, são operações com certa unidade, reproduzidas com determinada regularidade a cada incorporação de um novo medicamento ARV.

Decidiu-se por caracterizar três percursos da tecnologia estudada (Quadro 1), definindo, para cada um deles, processos que mereceram abordagens específicas em diferentes perspectivas: a ação governamental, a atuação da indústria farmacêutica, a pesquisa científica, a prática médica, a necessidade de saúde, a participação dos pacientes e a atuação da Justiça.

O primeiro é o percurso científico, no qual são sistematizados e formulados pelas instituições envolvidas, metódica e racionalmente, os conhecimentos sobre os ARVs, informações sobre sua segurança, eficácia, qualidade e utilização. É o percurso das experimentações, evidências, argumentações e consensos entre especialistas que garantem e legitimam a validade da tecnologia. No Brasil, esse percurso inicia-se no processo das pesquisas clínicas com seres humanos, etapa imprescindível para a aprovação dos medicamentos e que pode também representar importante porta de entrada de um novo ARV no País. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) exercem papel preponderante na aprovação das pesquisas com novos medicamentos no Brasil. O estudo também considera como integrante do percurso científico a convocação periódica, pelo Programa Nacional de DST e Aids do Ministério da Saúde, do grupo de especialistas responsável pela atualização e elaboração do documento de consenso terapêutico

para terapia anti-retroviral que, baseado em evidências científicas, tem o objetivo principal de traçar diretrizes clínicas para auxiliar na decisão dos profissionais médicos e otimizar o tratamento anti-HIV.

Identificou-se, depois do percurso científico, o percurso transicional, no qual a tecnologia, já validada cientificamente pelas pesquisas clínicas, passa pela fase regulatória de registro sanitário, registro de patente, registro de preço e autorização de comercialização; e pela fase prescritiva, em que prevalece a conduta dos médicos. A prescrição médica é a materialização da demanda que dá ritmo à incorporação. Nesse percurso, o estudo se detém na abordagem de outros dois processos que podem interferir na incorporação dos ARVs: as estratégias de promoção e marketing das empresas farmacêuticas e a judicialização – as ações judiciais que reivindicam o fornecimento de novos ARVs muitas vezes antes de sua incorporação pelo poder público.

Chamou-se de transicional o percurso intermediário que cria as condições necessárias e fundamentais ao percurso mercantil, quando finalmente são analisadas as etapas da estruturação da oferta e da demanda dos ARVs no Brasil, da formação de preços, das práticas de negociação entre comprador e produtores, da atuação das empresas farmacêuticas, dos fatores relacionados à produção, aquisição, compra e viabilização do acesso.

Quadro 1– Percursos e processos da incorporação dos ARVs no SUS

Percursos	Processos
Científico	Pesquisa clínica Consenso terapêutico
Transicional	Registro Prescrição Promoção Judicialização
Mercantil	Caracterização da oferta e da demanda Formação de preço Capacidade nacional de produção

FONTE: Elaboração própria.

Os três percursos e seus respectivos processos identificados não obedecem a uma linearidade ou uma ordem previamente definida, tendo em vista o contexto e a conjuntura da introdução de cada medicamento ARV, assim como o comportamento das instituições envolvidas, que defendem diferentes interesses e estabelecem entre si relações que não são homogêneas nas circunstâncias de cada nova incorporação.

Foram destacadas, para efeito do estudo, cinco instituições, grupos ou corporações envolvidas, aqui entendidas não só como organizações, mas como estruturas materiais e humanas que servem à realização de ações e que se sobressaem nos percursos e nos seus respectivos processos. Pelo fato de deterem poder decisório, são capazes de obstruir ou de facilitar a incorporação da tecnologia estudada. Apesar de ressaltar suas formas de atuação mais decisivas e determinantes na incorporação dos ARVs no SUS (Quadro 2), o estudo considerou o fato de que as instituições, grupos ou corporações podem exercer outras funções, dependendo dos processos em que atuam na incorporação dos ARVs. Além disso, há outras organizações que também atuam em menor grau, a exemplo daquelas ligadas aos níveis centrais das políticas de ciência e tecnologia, tanto do Ministério da Saúde quanto de secretarias estaduais de saúde; programas governamentais de DST e aids de Estados e Municípios; entidades representativas de empresas farmacêuticas multinacionais, estatais e privadas nacionais; serviços e

Quadro 2 – Atuação das instituições, grupos e corporações envolvidas nos percursos da incorporação dos ARVs no SUS

Instituições, grupos, corporações	Principais formas de atuação
Empresas farmacêuticas	Produção, promoção, venda
Ministério da Saúde	Compra, normatização, incorporação
Médicos	Experimentação, validação, prescrição
Pessoas vivendo com HIV/aids e organizações não-governamentais	Mobilização, reivindicação, utilização
Poder Judiciário	Apreciação, julgamento, legitimação

FONTE: Elaboração própria.

profissionais de saúde não-médicos que integram a rede assistencial do SUS; conselhos de saúde nacional, estaduais e municipais; instâncias consultivas e comissões que discutem as políticas específicas de HIV e aids nos três níveis de governo; além do Poder Legislativo, meios de comunicação, formadores de opinião, dentre outros.

As instituições, grupos e corporações selecionadas diferem na intensidade do poder decisório (Quadro 3) nos percursos da incorporação dos ARVs no SUS. Um grande protagonismo é, de fato, exercido pelo produtor da tecnologia, as empresas farmacêuticas. No percurso científico são as promotoras e financiadoras das pesquisas clínicas, cujos resultados serão utilizados na elaboração das diretrizes de tratamento; no percurso transicional solicitam o registro do medicamento no país e são responsáveis pela promoção e geração de prescrição dos ARVs. Além disso, atuam diretamente em todos os processos do percurso mercantil.

O Ministério da Saúde (MS) e suas várias instâncias também exercem grande influência nos três percursos da incorporação. Embora tenha pouca atuação no percurso científico, o MS detém o poder de compra da tecnologia, comanda as funções de concessão do registro dos medicamentos, convoca especialistas que elaboram as diretrizes terapêuticas, negocia preço, adquire e distribui os ARVs. Este papel pode ser ainda mais fortalecido se considerado o desempenho potencial do MS como incentivador da produção (no caso das empresas privadas nacionais) ou de “produtor” de ARVs (no caso das empresas públicas estatais).

Os médicos, na condição de validadores da tecnologia, são protagonistas na coordenação e na condução dos ensaios clínicos patrocinados pelas empresas farmacêuticas. Além disso, atuam determinantemente na elaboração do consenso terapêutico e na prescrição dos medicamentos.

Já os usuários, as pessoas que vivem com HIV e aids que consomem os ARVs e suas entidades representativas, não atuam diretamente em todos os percursos, mas no momento da pesquisa clínica são os sujeitos voluntários dos ensaios. No percurso científico, na etapa do consenso terapêutico, acompanham o trabalho de especialistas. Também

atuam em segundo plano, sem poder de decisão, nos demais percursos ao exercerem o ativismo, ao reivindicarem o acesso e ao utilizarem os novos medicamentos.

O Poder Judiciário, por sua vez, se comparado às demais instituições, tem pouca presença nos percursos e processos. Sua atuação, sempre que provocada, é no papel de legitimador do direito de acesso ao medicamento, quando são movidas ações judiciais individuais ou coletivas que visam a obrigar o SUS a fornecer ARVs não disponíveis na rede pública.

Quadro 3 – Intensidade do poder decisório das instituições, grupos e corporações nos percursos da incorporação dos ARVs no SUS

Percursos	Intensidade de participação nas decisões				
	Empresas farmacêuticas	Ministério da Saúde	Médicos	PVAs e ONGs*	Poder Judiciário
Percurso científico	Muito	Pouco	Muito	Sem participação	Sem participação
Percurso transicional	Muito	Muito	Pouco	Pouco	Pouco
Percurso mercantil	Muito	Muito	Sem participação	Sem participação	Sem participação

FONTE: Elaboração própria

* Pessoas vivendo com HIV e aids e organizações não-governamentais

Para identificar as dinâmicas dos processos e percursos estabelecidos, o estudo registrou a percepção de atores-chave, seus posicionamentos e motivações, bem como os papéis que exercem na incorporação dos medicamentos ARVs no SUS. Segundo Callon (1995) ator é o sujeito que toma parte em negociações e contribui para atingir um acordo. No caso estudado, foram selecionados atores que mais se aproximam dos discursos e interesses das instituições, grupos e corporações que representam. Eles estabelecem relações entre si, que podem variar desde vínculos bilaterais até interações multidirecionais em permanente movimento, conforme as idéias e concepções sobre a tecnologia a ser colocada em circulação.

Instrumentos metodológicos

Além dos objetivos de sistematizar, descrever e compreender os percursos e processos da incorporação dos ARVs no SUS, o estudo traz a visão de instituições e atores sobre a sustentabilidade futura da política brasileira para tratamento da aids no Brasil. Parte-se do pressuposto de que a manutenção do acesso universal aos ARVs dependerá da conjunção estratégica de pelo menos quatro fatores: 1) A utilização do poder de compra do Ministério da Saúde com vistas à negociação de melhores preços dos ARVs; 2) O desenvolvimento da capacidade produtiva farmacêutica nacional com ampliação da produção local de ARVs; 3) A adoção das flexibilidades e salvaguardas previstas nas legislações nacional e internacional sobre patentes e propriedade intelectual, o que inclui a possibilidade de licenciamento compulsório de ARVs; e 4) A atuação regulatória integrada e sistêmica do Estado sobre os percursos e processos da incorporação dos ARVs. Principalmente sobre esse quarto aspecto, ressalta-se, é que o estudo se detém.

De caráter analítico e qualitativo, o estudo segue o fluxo longitudinal histórico, com tratamento por vezes retrospectivo, fundamental para a comparação da trajetória da incorporação dos medicamentos anti-retrovirais no SUS no decorrer do período de tempo abordado, de 1987 a 2007.

Múltiplas fontes (Figura 2) foram utilizadas para compor a base de dados e de informações utilizadas ao longo do estudo. A primeira parte do estudo aborda os conceitos, os condicionantes e a aplicação da incorporação tecnológica em saúde, além da regulação institucional brasileira e da descrição da tecnologia estudada. Para isso, foi realizada revisão bibliográfica nacional e internacional, pesquisa documental de registros em arquivos, documentos técnicos, relatórios, notícias e outros materiais de divulgação.

Cabe destacar que parte do acervo de informações obtido é também resultado da observação assistemática, uma vez que ao longo de sua trajetória profissional e militante o autor procurou recolher e registrar fatos da realidade pesquisada, em caráter

meramente exploratório e informal, sem a utilização de meios técnicos especiais, sem planejamento ou controle; e também da observação participante, uma vez que o pesquisador esteve e está, de alguma forma, integrado ao objeto investigado, ou seja, o pesquisador não só foi um observador externo dos acontecimentos, mas em determinadas circunstâncias fez parte ativa deles. Destaca-se sua condição atual, no momento da pesquisa, de membro do Grupo Pela Valorização, Integração e Dignidade do Doente de Aids (Pela Vidda/SP), organização não-governamental que atua desde 1989 na luta contra a aids na cidade de São Paulo e membro do Comitê Assessor para Terapia Anti-retroviral de Adultos e Adolescentes do Programa Nacional de DST e Aids do Ministério da Saúde; já tendo integrado a diretoria do Fórum de ONGs/Aids do Estado de São Paulo e exercido mandatos de membro titular da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) e de conselheiro titular do Conselho Nacional de Saúde (CNS), dentre outras ocupações, direta ou indiretamente relacionadas à incorporação dos ARVs no SUS.

Abertas e semi-estruturadas, as entrevistas dirigidas a atores envolvidos nos percursos da incorporação dos anti-retrovirais no SUS registraram a percepção, os valores e as atitudes dos entrevistados, mas também foram realizadas no sentido de complementar informações e dados que não seriam possíveis somente por meio da pesquisa bibliográfica, documental e da observação. A segunda parte do estudo contemplou os resultados das entrevistas.

As entrevistas objetivaram coletar dados objetivos e subjetivos. Os dados objetivos foram complementados muitas vezes com fontes secundárias fornecidas ou sugeridas pelos próprios sujeitos entrevistados tais como pesquisas quantitativas, levantamentos e estatísticas. Buscou-se, então, a lógica que une os dados colhidos por diversas fontes de evidências às opiniões, proposições e constatações dos sujeitos entrevistados. Assim, muitas das opiniões ou informações reveladas pelos entrevistados puderam ser confrontadas com literatura, estudos e outros dados disponíveis no sentido de corroborá-las, complementá-las, confrontá-las ou refutá-las.

Figura 2 – Convergência de fontes do estudo

FONTE: Adaptado de Yin (2005).

Um primeiro roteiro do questionário foi construído a partir da consulta a material bibliográfico. Realizou-se um pré-teste entre outubro e novembro de 2006 com quatro entrevistados. Tratou-se de uma amostra de conveniência, pois eram entrevistados que estavam facilmente acessíveis. Após a transcrição das quatro entrevistas-piloto e posterior análise do conteúdo, o questionário foi aperfeiçoado, as perguntas reestruturadas e reordenadas e novas questões foram acrescentadas. A estrutura da entrevista assumiu assim seu caráter definitivo. Os entrevistados iniciais foram novamente contatados, no sentido de complementar a entrevista, agora baseada no roteiro definitivo. Passou a ser aplicado o roteiro único (Anexo A), que levou em conta as instituições e atores envolvidos, os percursos e processos, assim como os elementos que interferem na incorporação dos ARVs.

Nas entrevistas, foram seguidas as recomendações de Patton (1990), de formulação das perguntas com neutralidade, sem expressão da opinião do entrevistador, e buscando aprofundar, sempre que necessário, a resposta do entrevistado. Não raro, o entrevistador solicitava mais informações e orientações sobre o raciocínio do entrevistado, sempre na direção de consubstanciar ainda mais o tema em análise.

Valorizou-se a oportunidade das entrevistas, o que quer dizer a disponibilidade dos entrevistados, em condições favoráveis e em ambiente, dia, e horário definidos por eles.

Em relação à estruturação da entrevista, o pesquisador introduzia o tema e o entrevistado tinha liberdade para discorrer livremente sobre a questão sugerida. Respondidas no contexto de uma conversação, algumas questões podiam ser mais ou menos exploradas, conforme o perfil e o conhecimento do entrevistado sobre determinado assunto.

As entrevistas foram todas presenciais, gravadas em dois equipamentos distintos (para segurança e qualidade da gravação), no local definido pelo entrevistado, predominantemente em seu espaço de trabalho. Tiveram flexibilidade de duração e variaram, em média, entre 90 e 120 minutos, o que permitiu, sempre que necessário, a cobertura mais aprofundada sobre determinados assuntos do campo de atuação do entrevistado ou a atenção a alguma peculiaridade ou ritmo de cada um. Além do autor do estudo, dois pesquisadores auxiliares, com larga experiência, atuaram como assistentes e realizaram, individualmente, algumas das entrevistas.

A experiência do autor do estudo no campo do HIV e da aids no Brasil, o que inclui sua exposição pública e participação em diversos espaços e instâncias que tratam do tema, pode ter agregado credibilidade aos contatos estabelecidos e supõe-se que pode ter contribuído para que os entrevistados compreendessem o objetivo da pesquisa, aceitassem participar do estudo, se sentissem seguros para colaborar, o que pode ter possibilitado melhor interação entre entrevistador e entrevistado.

Após a transcrição, foi feita uma primeira leitura e análise global do conteúdo de todas as entrevistas. No aproveitamento das respostas das entrevistas não foi seguida a ordem das questões colocadas no roteiro. As respostas e as afirmações foram agrupadas e aproximadas em núcleos temáticos, dentro de cada percurso e de cada processo, formando subtemas ou unidades de análise.

As entrevistas ora serviram para o processamento de idéias, dados e informações utilizadas no decorrer do estudo; ou para as citações colocadas entre aspas ao longo do

texto corrido, sem citar o nome e a qualificação do entrevistado. Nesse caso, a transcrição é literal, mas garante a legibilidade, ou seja, alivia o texto de redundâncias verbais ou tiques de linguagem. A informação ou opinião, por vezes, é atribuída a fontes generalizadas: “especialistas afirmam que” ou “segundo entrevistados”. Isso pode ocorrer quando há convergência de opiniões entre dois ou mais entrevistados.

Ética em pesquisa

A pesquisa seguiu os parâmetros éticos exigidos pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e foi previamente aprovada pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq/HC/FMUSP. Por meio de consentimento livre e esclarecido (Anexo B), os sujeitos da pesquisa manifestaram que compreenderam o objetivo do estudo e o caráter da participação voluntária. A qualquer momento puderam pedir mais informações e esclarecimentos ao autor a respeito do estudo e, se achassem conveniente, podiam desistir da participação.

No sentido de preservar a confidencialidade dos entrevistados, de garantir o resguardo das informações e opiniões dadas pessoalmente ao entrevistador em confiança, no decorrer do estudo não são citados nomes, nem cargos ocupados ou designações profissionais e institucionais que possam levar à identificação direta do participante. Em algumas ocasiões, durante o estudo, há referências genéricas ao local de origem do entrevistado (segundo representante da indústria, dos usuários etc.). Em outros, foram explicitados detalhes de episódios ou circunstâncias, com menção a nomes de autoridades, empresas, instituições ou produtos. Em ambos os casos, a informação era essencial para a compreensão e a contextualização do assunto tratado.

Escolha dos entrevistados

Os 34 sujeitos da pesquisa, entrevistados entre outubro de 2006 e outubro de 2007, foram escolhidos levando em conta a familiaridade, o discernimento e o envolvimento direto com os percursos e processos da incorporação dos ARVs no SUS (Quadro 4).

Quadro 4 – Critérios de seleção dos sujeitos entrevistados

Segmento	Critérios de seleção	Entrevistados	Perfis
Empresas farmacêuticas	Empresas que produzem ARVs (multinacionais que têm filial no Brasil ou nacionais)	<ul style="list-style-type: none"> ● 11 representantes de seis empresas multinacionais ● 2 representantes de duas empresas públicas nacionais ● 1 representante de uma empresa privada nacional 	Executivos das áreas de negócios, relações institucionais e assuntos externos; diretores médicos, corporativos e comerciais
Ministério da Saúde	Representantes de órgãos e instâncias envolvidas com a regulação, incorporação e aquisição dos ARVs	<ul style="list-style-type: none"> ● 6 representantes do Programa Nacional de DST e Aids ● 1 representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) ● 1 representante da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) ● 1 representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - SCTIE 	Coordenadores, secretários, diretores, ex-diretores, gerentes e responsáveis por unidades
Médicos	Ocupantes de entidades médico-científicas representativas; participantes do Comitê Assessor para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV do Ministério da Saúde	3 representantes de entidades e sociedades científicas nacional e internacional que atuam em Infectologia, HIV e aids;	Membros, dirigente, ex-dirigente
Usuários	Representantes de ONGs e pessoas que vivem com HIV e aids em instâncias que atuam direta ou indiretamente na incorporação dos ARVs no SUS	<ul style="list-style-type: none"> ● 1 representante observador do Comitê Assessor para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV do Ministério da Saúde ● 1 representante da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) ● 1 representante do Comitê Nacional de Vacinas Anti-HIV. ● 1 representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 	Membros, observadores, ex-participantes.
Poder Judiciário	Representante do Poder Judiciário com experiência em ações judiciais para acesso a ARVs	<ul style="list-style-type: none"> ● 1 representante do Ministério Público (MP) ● 1 representante do Tribunal de Justiça 	Promotor e Juiz de Direito
Organização Mundial da Saúde	Participantes da definição da política de ARVs da OMS	2 representantes do Departamento de HIV/Aids da OMS	Coordenador, ex-consultor

FONTE: Elaboração própria.

A amostra utilizada, portanto, foi definida de forma intencional (e não aleatória) para obter conteúdos e informações adequadas aos objetivos da investigação. Ao mesmo tempo tratou-se de uma amostra criteriosa, pois reuniu os principais atores, incluindo técnicos, especialistas e outros participantes munidos de representatividade institucional e experiência pessoal ou profissional, diretamente envolvidos nos percursos da incorporação dos ARVs.

Quanto às empresas farmacêuticas, foram convidadas a participar da pesquisa todas as multinacionais produtoras de ARVs com sedes (subsidiárias) no Brasil, sendo que seis delas aceitaram e apenas uma não respondeu à solicitação. Quanto às empresas nacionais, foram selecionadas duas públicas e uma privada, posicionadas entre as principais fornecedoras locais de ARVs ao Ministério da Saúde.

O número de entrevistados ficou a critério da empresa. Conforme a divisão interna de trabalhos a empresa designou um ou mais entrevistados para que todas as questões pudessem ser respondidas. No caso das multinacionais, todas as entrevistas foram autorizadas e aceitas pela filial brasileira, com exceção de uma delas, que só concedeu entrevista após análise do pedido pela matriz, nos Estados Unidos. Nesse caso específico, o autor do estudo também teve que assinar um termo de compromisso específico junto à empresa quanto à utilização da entrevista apenas para fins acadêmicos.

Do Ministério da Saúde foram entrevistados os representantes de direção, gerência ou coordenação das instâncias envolvidas nos percursos da incorporação de ARVs: Conep, Anvisa e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - SCTIE. No caso do PN-DST/Aids, tendo em vista a relevância deste ator na definição da política de ARVs, e a necessidade do resgate da trajetória da incorporação dos ARVs, foram entrevistados três representantes da atual gestão e três representantes de gestões anteriores.

Os representantes dos médicos foram selecionados pelo notório saber técnico no campo do tratamento da aids, por integrarem entidades médico-científicas representativas da especialidade Infectologia e por participarem, atualmente ou no passado, do grupo que elabora as diretrizes da terapia anti-retroviral de adultos e adolescentes do Ministério da Saúde.

Quanto aos usuários, optou-se por representantes das ONGs do movimento de luta contra a aids e das pessoas vivendo com HIV e aids nas instâncias que integram ou de alguma forma interagem nos percursos da incorporação dos ARVs. São pessoas cujas representações são eleitas, delegadas, indicadas ou reconhecidas pelo movimento organizado.

No caso do Poder Judiciário, foram contemplados dois segmentos responsáveis tanto pelo ajuizamento quanto pelo julgamento das ações judiciais. Foram escolhidos representantes de uma entidade representativa de juízes e de um grupo de promotores que atuam na área da saúde no Ministério Público de São Paulo, Estado com o maior número de ações judiciais que demandam os medicamentos ARVs.

As entrevistas com representantes da Organização Mundial de Saúde foram realizadas levando em conta que dois brasileiros atuaram ou atuam em postos estratégicos no Departamento de HIV e aids da OMS, justamente na definição da política global de incorporação e acesso aos anti-retrovirais. Além disso, os entrevistados escolhidos têm grande familiaridade com o programa brasileiro de ARVs.

Limitações do estudo

Dentre as limitações há que se registrar as dificuldades colocadas pelas entrevistas em profundidade com atores que reúnem heterogeneidade de perfis, trajetórias, formação, inserções profissionais e campos de atuação. Com isso, prevaleceu uma diversidade de posicionamentos perante as questões, o que proporcionou a análise detalhada sobre o tema estudado, mas ao mesmo tempo acarretou uma extensão natural dos conteúdos, devido à importância e à quantidade de assuntos abordados.

Diante da ausência de paridade na amostra – iniquidade em relação ao número de entrevistados por segmentos de atores –, e tendo em vista a falta de padrões nas respostas dadas pelos entrevistados, não foi possível a quantificação dos resultados, conforme certa expectativa inicial de análise comparada de discursos.

A dificuldade da compatibilização da agenda dos entrevistados determinou o tempo

de cerca de 12 meses para a complementação do trabalho de realização das entrevistas. Também pode ser considerado um dificultador a dinâmica de novas informações relacionadas ao assunto escolhido. No decorrer do estudo fatos novos e episódios ligados à incorporação de ARVs no SUS implicaram na análise de novos cenários e na revisão e atualização de determinadas abordagens, o que aumentou o tempo despendido.

Não menos importantes são as limitações devido a circunscrição da pesquisa em um campo empírico recente no Brasil, que ainda não viu exploradas as possibilidades de estudo das diversas dimensões da incorporação de novas tecnologias em saúde, o que inclui o comportamento do mercado, o controle pelo poder público e o papel do complexo industrial sobre as escolhas das políticas sanitárias.

A análise de uma política pública com enfoque no sistema de saúde nacional também carrega outra limitação. Não esteve no centro das atenções do estudo a compreensão dos processos internacionais capazes de interagir na institucionalidade local e de exigir alterações na atuação do Estado. Embora tenha se tornado gradativamente mais consistente, a política pública estudada, de acesso universal aos medicamentos para tratamento da aids no Brasil, está ainda em construção, em um cenário mundial de normatização crescente, mercantilização acelerada e conformação global de intrincados interesses comerciais e públicos, o que, sem dúvida, poderá ser objeto de futuras pesquisas.

PARTE I

CONCEITOS E DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

Há uma grande variabilidade observada no desenvolvimento, na incorporação e na utilização das tecnologias, o que gera cada vez mais impactos nos custos dos sistemas de saúde. Dentre os fatores que podem condicionar a incorporação destacam-se as necessidades de saúde de determinada população, a prevalência de doenças, as condições econômicas, a configuração do financiamento da saúde, as características organizacionais dos sistemas de saúde, as legislações locais e a participação da sociedade nos processos decisórios. Nem sempre, no entanto, há coerência entre os princípios que guiam os progressos técnicos, a alocação de recursos e as políticas de saúde (OECD, *op.cit.*).

A incorporação e a avaliação das tecnologias em saúde constituem um campo de pesquisa aplicada interdisciplinar, que visa à formulação de políticas após o exame das dimensões clínicas, econômicas, éticas, jurídicas e sociais da introdução, utilização e difusão das inovações tecnológicas. Tem fracassado a tentativa de impor racionalidade na incorporação de tecnologias em saúde apenas a partir das avaliações tradicionais de custo-efetividade, que sempre culminam em escolhas difíceis. Há questões complexas a serem enfrentadas, como a definição de recursos coletivos que devem ser investidos em tratamentos cada vez mais especializados e dispendiosos e, ao mesmo tempo, a garantia da equidade e da justiça no acesso aos tratamentos (Cookson e Maynard, 2000; Lehoux e Blume, 2000).

A integração eficaz das tecnologias nos sistemas de saúde, é um processo complexo em razão de inúmeras decisões que influenciam coletivamente a sua incorporação e difusão. Certas decisões sobre tratamentos podem, em determinadas circunstâncias, caminhar em direção oposta à universalidade, pois irão determinar a categoria de indivíduos que irá ter acesso, quando e em que condições. Essas decisões são acompanhadas sob o olhar atento de grupos de interesses, da opinião pública, da mobilização da sociedade civil e da legislação vigente.

As tecnologias em saúde, segundo Daniels e Sabin (1997), não são criadas e produzidas de maneira espontânea, mas principalmente atendem às demandas formuladas por quem adquire e por quem consome as inovações. Por isso, não são poucas as influências e aspirações dos diversos atores envolvidos com a tomada de decisão sobre as tecnologias em saúde, comumente incorporadas em um contexto de tensão entre a inovação e a regulação. O Estado, como será demonstrado no presente estudo, não pode abrir mão do papel de regulador das tecnologias, pois têm de assumir a tarefa de impedir os efeitos negativos das iniciativas e pressões do mercado sobre a oferta de tratamentos e assistência. Deve intervir no processo de inovação, de forma a orientar a natureza das tecnologias e seu impacto sobre os custos do sistema de saúde. Precisa também ater-se às questões sociais e éticas envolvidas com a utilização de tecnologias que demandam uma tomada de decisão coletiva.

O papel do Estado, portanto, não é o de controlar ou de impedir a adoção de determinada tecnologia em saúde, mas definir em que momento, para quais pacientes e em quais condições clínicas e organizacionais as tecnologias devem ser utilizadas. Para que isso seja possível, é necessário haver diretrizes baseadas em evidências científicas, balizamentos éticos, regras jurídicas, controle social e uma regulação integral e sistêmica de todos os percursos e processos da incorporação da tecnologia.

Nesta primeira parte do estudo, além de abordados os aspectos conceituais da incorporação das tecnologias em saúde são descritos o funcionamento, a evolução e os aspectos técnicos, científicos e médicos da tecnologia estudada: os anti-retrovirais para o tratamento da aids.

1. TECNOLOGIA EM SAÚDE

O conceito de tecnologia em saúde – que se concentra principalmente sobre objetos ou processos identificáveis fisicamente – engloba os medicamentos, os equipamentos, os protocolos médicos e cirúrgicos utilizados no diagnóstico e no tratamento (Juzwishin *et al.* 1996), os dispositivos e procedimentos da atenção médica, os sistemas

de organização e apoio por intermédio dos quais a atenção à saúde é proporcionada (*Office of Technology Assessment-OTA*, 1978) e também os conhecimentos utilizados pelos profissionais e comunidades para melhorar os níveis de saúde (Panerai e Mohr, 1989). Para abranger todas essas variantes, uma definição mais sintética foi proposta por Berger (1999) ao conceituar tecnologia em saúde, a saber: “toda intervenção que influencia a saúde e a segurança”.

Devem ser observadas as complexas dimensões das políticas de saúde, que repercutem na incorporação de tecnologias. Segundo Freeman e Moran (*op. cit.*), é preciso considerar a inserção da política de saúde como componente dos sistemas de proteção social, que assimilaram a noção de saúde enquanto direito de cidadania. Ao mesmo tempo, a saúde é dependente de um complexo industrial, formado por poderosos setores, a exemplo das empresas farmacêuticas. Há, ainda, uma dimensão política complexa na interação entre prestadores, usuários, profissionais, pagadores, gestores e poder público. Esses atores muitas vezes se integram em redes, mobilizam recursos, estabelecem coalizões, disputam interesses, posições e poder. As incorporações de tecnologias são influenciadas pelas políticas de saúde, pelos contextos econômico e político, mas também pelos conflitos, consensos, pactos e acordos estabelecidos entre os diversos atores, instituições e instâncias envolvidas.

Acrescente-se o fato de que boa parte dos sistemas de saúde passa por profundas transformações em razão da extensão das economias de mercados e da globalização. A criação de um espaço jurídico e legal internacional, que promova a livre concorrência e a defesa da propriedade intelectual protegida pelas patentes, consolidou monopólios, largamente beneficiados pelo estabelecimento de um complexo médico-industrial. A lógica desse complexo é impor em todos os níveis dos sistemas de saúde o consumo de medicamentos, o consumo de materiais e serviços de saúde, o controle da oferta e da demanda, a execução da educação continuada dos profissionais de saúde – médicos especialmente –, a escolha de prioridades de pesquisa, e o maior controle possível da informação médica e científica difundida (Salomon, 2005).

Vem justamente desse quadro complexo a dificuldade de determinar o significado das inovações médicas somente no plano clínico, pois sua contribuição para a sociedade demanda uma discussão mais aprofundada. Afinal, o crescimento vertiginoso dos custos das inovações pode tornar insustentável a maioria dos sistemas de saúde, mesmo os dos países desenvolvidos.

Lehoux (2002) ressalta que o maior desafio está em analisar as tensões existentes entre o valor mercadológico das tecnologias em saúde (aquilo que os produtores reportam, uma vez introduzidas no mercado); o valor clínico (o que elas proporcionam a partir do conhecimento e da prática dos profissionais de saúde) e o valor social (as transformações positivas e negativas advindas da sua utilização).

Segundo Gelinjns e Rosenberg (1994), as novas tecnologias em saúde surgem principalmente de seis grandes áreas: medicamentos, vacinas, informática (diagnóstico por imagem, em especial), telemedicina, biotecnologias e microeletrônica (dispositivos cardíacos, dentre outros). Os autores também identificaram que, além da introdução de novas tecnologias ou adaptação daquelas já existentes para outros fins, há mecanismos de utilização de tecnologias que visam o aumento da intensidade das intervenções ou à ampliação das indicações terapêuticas e diagnósticas.

Entre os economistas da área de saúde predomina a idéia de que a tecnologia é determinante nos custos dos sistemas de saúde. Estudos revelam que até 50% do crescimento de despesas de saúde totais podem ser atribuídos aos progressos tecnológicos. Para Lehoux (*op. cit.*), nada indica que, no plano das políticas de saúde, seja uma questão terminal determinar a contribuição das tecnologias no aumento das despesas. A solução não residiria simplesmente em deixar ou diminuir o ritmo da adoção das inovações. O mais importante é compreender melhor a relação entre a natureza das tecnologias e as despesas, assim como os determinantes do desenvolvimento e da utilização das inovações. Do ponto de vista meramente comercial, por exemplo, um medicamento traz indiscutíveis benefícios para fabricantes, distribuidores e profissionais prescritores. Isso explicaria em grande parte as pressões exercidas

para a adoção e a utilização de um novo fármaco, o que pode ir além das necessidades de saúde dos pacientes.

Por isso, Gelinjns e Rosenberg (*op. cit.*) insistem na necessidade e na importância de proceder a um exame crítico do desenvolvimento tecnológico. Na elaboração de políticas, dizem, devem ser feitas análises das forças subjacentes que impõem a mudança tecnológica.

Segundo Lance (2002), dificuldades conceituais impõem-se aos que tentam responder à questão da incorporação das tecnologias apenas a partir do impacto dos custos para os sistemas de saúde. O valor das tecnologias tem sido definido principalmente a partir de uma concepção utilitarista estreita de que somente os custos e os efeitos clínicos são elementos que devem ser levados em conta, pois são minimamente mensuráveis. Com isso assume-se, *a priori*, que os efeitos das tecnologias são benéficos e sustentáveis a longo prazo.

Essa perspectiva não leva em consideração análises sociológicas que indicam que a população, incluindo os grupos de pacientes organizados e diretamente afetados, se interessa cada vez mais pelas repercussões éticas (desenhos e regras de ensaios clínicos, por exemplo), pelas conseqüências das práticas dos tratamentos (qualidade de vida, autonomia, efeitos adversos etc.) e pela sustentabilidade econômica do tratamento das doenças crônicas nos sistemas de saúde (acesso universal, financiamento, política de medicamentos etc.) (Blume, 1997; Heitman 1998). É relevante, portanto, a ampliação da discussão sobre o valor das tecnologias para além dos seus efeitos clínicos e econômicos (Giacomini *et al.*, 2000).

Para Castells (1999) e Andrade (2005), as grandes corporações e também os gestores da saúde valorizam um determinismo tecnológico que não leva em conta eventuais conflitos entre os atores envolvidos, entre autoridades públicas e população, ou entre empresas e consumidores/usuários. A circularidade do comportamento social e do desenvolvimento tecnológico exige uma agenda de pesquisa complexa, que considere as novas práticas coletivas e as relações cambiantes entre agentes múltiplos e de

identidades em formação. Contra a vontade de grandes corporações, formuladores de políticas e técnicos, os rumos dos processos de inovação não são totalmente programáveis e controlados gerencialmente porque sofrem as tendências impostas por articulações imprevisíveis entre os diferentes agentes.

1.1. Avaliação das tecnologias

A avaliação das tecnologias deve tentar influenciar profissionais de saúde e gestores para que introduzam racionalidade nas decisões, nas práticas e nas políticas. A decisão implica determinar em quais contextos clínicos e organizacionais, para quais pacientes e com qual nível de supervisão profissional sua utilização será benéfica. Assim, a avaliação da incorporação tecnológica precisa ater-se a linhas e diretrizes claras, protocolos de tratamento baseados em evidências científicas e infra-estrutura de assistência apropriada. Entre os problemas encontrados na maioria dos países, no Brasil inclusive, está o fato de que o número de tecnologias suscetíveis de serem avaliadas sempre excede a capacidade dos organismos habilitados para processar essa avaliação (Banta e Perry, 1997).

Os critérios mensuráveis em uma avaliação de tecnologia têm três principais dimensões: os efeitos sobre a saúde, os custos e os valores. As tecnologias podem ser avaliadas a partir da valorização do conhecimento específico, no sentido de aprofundar informações sobre suas dimensões técnicas (segurança, eficácia, performance etc.) ou econômicas (custo-efetividade, custo-benefício etc.). Podem ser estudadas tecnologias recém-incorporadas pelo sistema de saúde; incorporadas inicialmente em um único local (um hospital, por exemplo); ou já utilizadas rotineiramente, mas sem que sua efetividade tenha sido totalmente comprovada. As áreas de epidemiologia e clínica têm sido fundamentais na avaliação da eficácia de diversas tecnologias e na elaboração dos consensos terapêuticos, diretrizes clínicas ou *guidelines*. Há, ainda, outra linha de estudos, a que se aproxima das pesquisas históricas ou sociológicas, que aborda políticas na área de equipamentos e medicamentos não só em suas dimensões científicas e tecnológicas, mas na perspectiva das políticas e práticas de saúde (Novaes, 2000).

São cada vez mais difundidas as análises sobre racionalidade, custo-benefício da incorporação de tecnologias e suas conseqüências econômicas sobre os sistemas de saúde. Mas ainda há poucos estudos sobre os mecanismos de ação e o papel exercido pelos diversos indivíduos e instituições que influenciam esse processo.

O movimento daqueles que estudam a avaliação tecnológica foi observado por Novaes (2006) ao identificar que diversos autores passaram a defender a necessidade de políticas baseadas em evidências, mas admitindo também, cada vez mais, a potencialidade de articulação entre as dimensões técnicas e políticas da atenção à saúde, o que deve incluir a participação dos gestores, profissionais e usuários, em todos os níveis, nas decisões de incorporação e de utilização de tecnologias.

Mello Vianna e Caetano (2005) trataram da escassez das avaliações tecnológicas em saúde, mesmo as tradicionais avaliações econômicas, nos países em desenvolvimento. Entre os principais desafios, os autores destacam a dificuldade de interpretação de dados clínicos externos, a ausência de informações confiáveis sobre custos, a precariedade de certos dados epidemiológicos, a dificuldade de estimativas de custos em cenários de instabilidade econômico-financeira, as necessidades de adaptações culturais dos indicadores de qualidade de vida e a ausência de recursos humanos capacitados para as avaliações. Por isso, chamam a atenção sobre os resultados das avaliações econômicas, que não podem ser os principais determinantes no processo de incorporação tecnológica em saúde. Elas devem interagir com ações de gestão e de planejamento da assistência.

Há mais de três décadas iniciou-se o desenvolvimento do campo de avaliação das tecnologias em saúde, que só ganhou forças a partir da criação do *Office of Technology Assessment* (OTA), em 1972, nos Estados Unidos. A avaliação, na época, focava a necessidade de conhecer os riscos das tecnologias para os pacientes, em especial os medicamentos e os testes diagnósticos. Nos anos de 1980 surgiram agências especializadas no tema, mas foi na década seguinte que elas se multiplicaram em vários países, principalmente os mais desenvolvidos, num resultado de ações conjuntas de governos, universidades e profissionais. Dois organismos internacionais foram criados:

International Society of Technology Assessment in Health Care (Istahc), em 1985, e *International Network of Agencies in Health Technology Assessment* (Inatha), em 1993, rede que contava, em 2006, com 39 agências de 20 países, com filiação nacional e regional, ministerial, universitária ou hospitalar.

1.2. Processo decisório e influência dos atores

Maynard e McDaid (2002) chamam a atenção que muitos gestores priorizam suas decisões de incorporação de tecnologias a partir de preferências sociais, visando beneficiar grupos da sociedade presumidamente mais dignos de atenção, como as crianças, os idosos e os pacientes de doenças graves, ou visando dar respostas a grupos de pacientes mais organizados e mobilizados. Nesses casos é o “imperativo social” e nem sempre o princípio de equidade que influencia o processo decisional. Assim, a alocação de recursos pelos sistemas de saúde continuará sendo ineficaz enquanto as práticas forem baseadas em conceitos de equidade mal definidos.

Pesquisa realizada na Suécia por Britton e Jonsson (2002) apontou que a incorporação de tecnologias depende de um conjunto de circunstâncias, particularmente do nível de aceitação da novidade pelas partes interessadas, das características da tecnologia, e da relação concordante entre as demandas apresentadas ao sistema de saúde e as recomendações que acompanham a nova tecnologia.

Alguns estudos classificaram os diferentes tipos de decisões em níveis principais: macro, as decisões tomadas em nível nacional; médio, com decisões tomadas por autoridades sanitárias regionais ou locais, pelo hospital ou pelo plano ou seguro de saúde; e micro, referente às decisões tomadas diretamente pelo médico e/ou pelo paciente.

São condições mínimas para a tomada de decisões razoáveis, descreve Martin *et al.* (2003): a pertinência da tecnologia, apoiada em justificativas, informações e princípios; a transparência sobre o processo da tomada de decisão, que deve estar acessível ao público; os recursos baseados em prioridades; e as regras públicas para a aplicação e o acesso à tecnologia.

A forma de difusão das tecnologias mostra que nem sempre são adotadas as mais eficazes e mais eficientes (Cowan e Berkowitz, 1996; Davidson, 1995). Por isso, aspectos que determinam os beneficiários e em quais condições eles serão contemplados, assim como a definição da amplitude da cobertura das tecnologias, são temas que têm mobilizado cada vez mais atenção, apesar da insuficiência de estudos à altura da complexidade desse processo, sempre influenciado por inúmeros tomadores de decisões.

Estudo realizado por Greenberg (2003) junto a centros médicos de Israel indicou que instituições provedoras relacionam os seguintes critérios como relevantes para a tomada de decisão referente à incorporação tecnológica: capital de investimento demandado; eficácia clínica; taxas de efeitos colaterais e complicações; aprovação formal pelo Ministério da Saúde ou autoridade sanitária.

Mas a ausência de critérios explícitos para fundamentar decisões sobre a incorporação de tecnologias é citada por Juzwishin *et al.* (*op. cit.*) que, após analisar vários estudos, verificaram que os processos decisórios são descritos principalmente como “políticos”, “informais”, ou *ad hoc*. Diante da ausência de orientações formais para a utilização das inovações tecnológicas podem surgir as chamadas “políticas clínicas” (Dixon, 1990), que são regras de condutas médicas, de diagnóstico ou tratamento, produzidas por determinada comunidade médica, que passam a ser interpretadas como o “consenso local” vigente. Baseadas nas experiências clínicas e em casuísticas de quem as formula, são também mais suscetíveis a influências dos produtores de tecnologias.

As políticas clínicas diferenciam-se das padronizações de conduta, das diretrizes clínicas, dos consensos terapêuticos, protocolos ou *guidelines* (Woolf, 1993; Gafni, 1993), que devem ser instrumentos elaborados por meio de metodologia específica, baseados em evidências científicas, geralmente destinados a situações clínicas particulares e associados à melhoria da eficiência dos serviços e à otimização dos recursos.

A decisão da incorporação de tecnologias em saúde pode estar centrada no profissional médico, nas instituições provedoras de cuidados em saúde, especialmente os hospitais, nas instituições financiadoras, tanto públicas quanto privadas, nos gestores

de políticas e serviços ou nos próprios produtores da tecnologia. Os gestores de saúde, os médicos especialistas, os técnicos e funcionários governamentais estão entre os atores mais influentes. Mas também os representantes da indústria, as associações de pacientes e consumidores, as associações de prestadores de serviços e os políticos, dentre outros, podem exercer papéis decisivos (OECD, *op. cit.*).

Alguns autores apontam que a decisão médica é um dos fatores mais relevantes no processo de incorporação de tecnologias em saúde, chegando muitas vezes a superar as questões econômicas ou de políticas de saúde (Friedman, 1996).

Rosen e Gabbay (1999) destacam que os prestadores de serviços de saúde são diretamente interessados nas decisões sobre tecnologias médicas, especialmente nos aspectos de financiamento e cobertura. Muitas vezes divergem entre si sobre a incorporação ou a utilização de determinada inovação. Da mesma forma podem haver divergências entre níveis centrais e locais do sistema de saúde, ou entre médicos e pacientes. Essas concorrências de interesses podem levar tensões às tomadas de decisão sobre a incorporação das tecnologias. Também há lacunas e assimetrias de informação na incorporação, o que geralmente faz com que tecnologias sejam difundidas antes mesmo de serem bem avaliadas.

Briones *et al.* (1999) destacam o “imperativo tecnológico” ao demonstrar que os profissionais de saúde são muito receptivos às novidades e costumam tomar decisões fundadas unicamente na opinião de que determinada tecnologia vai beneficiar o paciente individualmente. Por parte dos pacientes e consumidores, o imperativo tecnológico se traduz na esperança depositada nas novas tecnologias, que pode ter origem, por exemplo, na cobertura midiática favorável ou na confiança depositada no médico prescritor.

Devemos sair do papel de simples manipuladores das tecnologias, da condição de simples observadores e controladores dos resultados imediatos, defende Casey (1998), para quem somos gestores de “porções de redes tecnológicas”, que não podem depender da competência de uma só profissão ou de um só corpo de profissionais e de especialistas.

1.3. Gestão e política nacional de incorporação

É preciso considerar que a crescente complexidade dos “sistemas tecnológicos” (Casey, *op.cit.*) vem sendo subestimada, o que leva gestores e governos a ignorar o verdadeiro custo das tecnologias, a gerir inadequadamente sua utilização e a não se beneficiar plenamente do seu potencial.

O processo pelo qual são concebidas e colocadas no mercado as inovações médicas mudou radicalmente ao longo dos anos e tem influenciado diretamente a natureza, o custo, a utilidade e a pertinência das tecnologias. Há dinâmicas comerciais e financeiras subjacentes às fases de desenvolvimento da tecnologia e que não podem ser menosprezadas.

Nesse cenário, há necessidade de renovação dos mecanismos e instrumentos nacionais de regulação dos processos de inovações, com a ampliação de fóruns públicos de deliberação sobre a questão do uso adequado das tecnologias e como forma de atenuar o problema de prescrições e indicações prematuras. As discussões devem ocorrer em arena pública interdisciplinar e não apenas junto a *experts*, cada vez mais submetidos a pressões de grupos de interesses, como a exercida pelas corporações farmacêuticas (Giacomini, 1999; Faulker 1997). Nesse sentido, Lehoux (*op.cit.*) defende que governos federais criem novos mecanismos de regulação a fim de colocar no mercado e de utilizar tecnologias que contribuam mais claramente para o bem-estar coletivo. Seriam necessárias atividades inovadoras, dentro de uma estratégia intersetorial articulada, com o objetivo de conciliar os valores de mercado, clínico e social das tecnologias.

O direito à saúde, inscrito na Constituição Federal, o crescimento e o envelhecimento da população, as mudanças do perfil epidemiológico, a configuração de um sistema de saúde misto com inúmeras interfaces entre os setores público e privado, entre outros fatores, fizeram com que o Brasil demandasse cada vez mais novas tecnologias em saúde, sem o correspondente aporte dos recursos necessários.

Entre problemas e distorções mais frequentes no País estão o uso das tecnologias sem a prévia constatação da eficácia, a continuidade de uso de tecnologias sem efeito –

ou com resultados deletérios – ou o contrário, ou seja, a pouca utilização de tecnologias comprovadamente eficazes. (Decit/MS, 2006).

A discussão sobre a necessidade de adoção de políticas públicas voltadas às tecnologias em saúde, com objetivo de melhorar a atuação regulatória do Estado e incentivar a produção de conhecimento nessa área, é também muito recente no Brasil.

Diante dos altos custos das novas tecnologias e inovações, num contexto de subfinanciamento da saúde, tornou-se imperativo para os gestores públicos e privados, com vistas a subsidiar as tomadas de decisões, conhecer a real dimensão dos benefícios dessas novas tecnologias assim como seus impactos sobre o financiamento dos serviços e ações de saúde.

Ainda que iniciativas esparsas tenham sido implementadas no Brasil a partir da década de 1980, somente nos anos 2000 o meio acadêmico e os órgãos governamentais passam a dedicar maior atenção à incorporação das tecnologias em saúde.

Diretrizes e protocolos para a incorporação e utilização de tecnologias, sobretudo medicamentos, exames diagnósticos e equipamentos médicos, são adotados por programas específicos e áreas temáticas do Ministério da Saúde, a exemplo do PN-DST/Aids, que produz consensos terapêuticos; e por secretarias municipais e estaduais de saúde, caso da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (2007), que estabelece convênios com entidades médicas para elaboração de diretrizes clínicas.

As agências reguladoras – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) – também passaram a se ocupar da discussão sobre a introdução e o uso das tecnologias. Segundo Jorge (2005) há grande demanda por parte das operadoras e prestadores da saúde suplementar para que a ANS intervenha e regule o processo de incorporação, uma vez que as novas tecnologias representam custos crescentes sem o correspondente impacto na saúde dos beneficiários.

No caso da Anvisa, o órgão tem obrigação legal de regular a entrada no mercado brasileiro e o uso público dos produtos, medicamentos e equipamentos de saúde. Para isso, a agência impõe barreiras, condiciona registros a critérios técnicos e éticos, cuida

das boas práticas de fabricação e monitora os riscos de novas tecnologias, entre outras funções (Zanini, 2003).

Também os hospitais universitários (Machado e Kuchenbecker, 2007) precisam ampliar a atuação em pesquisas acadêmicas alinhadas às necessidades nacionais de incorporação de tecnologias. Os autores destacam a criação, em 2006, da Rede Nacional de Pesquisa Clínica, formada pelos hospitais universitários em consonância com as demandas estabelecidas pela política nacional de ciência e tecnologia em saúde.

Destaca-se a criação, em 2003, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE), e a realização, no ano seguinte, da 2ª Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. Seguiu-se a aprovação da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS). Cabe ao Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit), que existe desde 2000 e está ligado à SCTIE, desenvolver ações de fomento à pesquisa em saúde, de aprimoramento da capacidade regulatória do Estado e de avaliação de tecnologias em saúde (Decit/MS, 2007).

Também no ano de 2003 foi instituído o Conselho de Ciência, Tecnologia e Inovação do Ministério da Saúde que tem, entre suas atribuições, a definição de diretrizes e a promoção da avaliação tecnológica visando à incorporação de novos produtos e processos pelos gestores, prestadores e profissionais dos serviços no âmbito do SUS.

Uma política mais abrangente, capaz de superar a fragmentação das iniciativas de incorporação e gestão de tecnologia no SUS, encontra respaldo em deliberações de instâncias de controle social, como a 12ª Conferência Nacional de Saúde, em 2003, e a 2ª Conferência Nacional de Ciência Tecnologia e Inovação em Saúde, em 2004.

Em dezembro de 2005, o Ministério da Saúde instituiu uma comissão interinstitucional e interministerial para Elaboração da Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde no âmbito do SUS, proposta submetida à consulta pública¹ em outubro de 2006.

¹ Portaria MS nº 2.480, 13 de outubro de 2006.

Foi definida gestão de tecnologias em saúde² como o conjunto de atividades relacionadas com a avaliação, incorporação, difusão, gerenciamento da utilização e retirada de tecnologias do sistema de saúde. Também foi ressaltada a importância de levar em conta as necessidades de saúde, o orçamento público, as responsabilidades dos três níveis de governo e o controle social, além da equidade, universalidade e integralidade, que são os princípios da atenção à saúde no Brasil.

Criada em dezembro de 2006, a Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (Citec)³ estabeleceu novos mecanismos de atuação, critérios para a apresentação de solicitações de incorporação de novas tecnologias.

O fluxo de incorporação tecnológica no SUS e na saúde suplementar deve ser organizado a partir de ações integradas no âmbito do Ministério da Saúde, entre a Secretaria de Atenção à Saúde (SAS), a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), a ANS e a Anvisa.

É função da Citec a análise de novas tecnologias e das tecnologias em uso, revisão e mudanças de protocolos de acordo com as necessidades sociais em saúde e com as necessidades de gestão do SUS e dos planos de saúde privados. As deliberações da Citec, segundo o Ministério da Saúde, serão tomadas com base na relevância e no impacto da incorporação da tecnologia no SUS, bem como na existência de evidências científicas de eficácia, efetividade, segurança e de estudos de avaliação econômica da tecnologia proposta, em comparação às tecnologias incorporadas anteriormente (Ministério da Saúde, 2007).

Um dos objetivos da política a ser implantada – e que pretende abranger todo o ciclo de vida das tecnologias – é potencializar, diante dos recursos disponíveis, os benefícios de saúde, assegurando o acesso da população a tecnologias efetivas e seguras, em condições de equidade.

² Portaria MS nº 2.510, 19 de dezembro de 2005.

³ Portaria MS nº 3.323, 27 de dezembro de 2006.

Mas é realidade o fato de que os atuais recursos e tecnologias disponíveis no SUS não garantem a equidade do sistema. Um dos desafios da nova política é subsidiar decisões sobre incorporação de tecnologias que considerem a heterogeneidade do SUS nos 27 Estados e nos 5.600 municípios brasileiros.

Para ser efetivada, a nova política depende da consolidação do campo da ciência, tecnologia e inovação em saúde no âmbito do Ministério da Saúde, o que inclui aporte financeiro adequado. Dependerá ainda da capacidade de utilização das evidências científicas para subsidiar a gestão, do aprimoramento do processo de incorporação de tecnologias, da racionalização da utilização das tecnologias, do fortalecimento do ensino e da pesquisa em gestão de tecnologias em saúde; da sistematização e disseminação de informações; do fortalecimento das estruturas governamentais, e da articulação político-institucional com os diversos atores e instituições envolvidas.

2. A TECNOLOGIA ESTUDADA: OS ANTI-RETROVIRAIS

A história do tratamento da aids (Darrow, 1991; Dodier, *op. cit.*; Dalgalarando, *op. cit.*; Falcci, *op. cit.*) introduziu novos elementos no universo da pesquisa e do desenvolvimento de medicamentos.

De 1987 a 2007, segundo a FDA (2007a, *op. cit.*), estavam disponíveis no mercado 31 marcas de medicamentos anti-retrovirais (ARVs) para o tratamento da aids, de várias classes e ações em diferentes momentos do ciclo de vida do HIV. São medicamentos apresentados tanto em formulações convencionais isoladas como em doses fixas que combinam mais de um princípio ativo.

O surgimento e a trajetória dos ARVs provocaram em várias partes do mundo o envolvimento da população diretamente afetada pela epidemia da aids, colocando à prova a capacidade de governos de implementarem políticas de incorporação em larga escala de uma tecnologia cara e complexa. Também foram expostas as desigualdades que separam países ricos e pobres em relação ao acesso a medicamentos e

assistência em saúde. Médicos e outros profissionais de saúde, por sua vez, foram levados a se engajarem nas pesquisas e no manejo clínico de um tratamento em constante transformação.

2.1. A tecnologia contra o vírus

O HIV, devido a sua incapacidade de auto-replicação, precisa infectar uma célula que servirá como hospedeira para a produção de novos vírus (Unifesp, 2006). O HIV é recoberto por um “envelope” protetor. No centro ou núcleo do HIV está a parte mais importante do vírus, o genoma ou material genético, acompanhado de proteínas –as enzimas: integrase, protease e transcriptase reversa – que aderem ao genoma e que realizam tarefas específicas para permitir que o vírus se multiplique. Nesse material genético, composto de RNA, é que fica o “mapa”, o “plano” contendo toda a informação necessária para a criação de novos vírus. Os vírus de RNA, que sofrem uma transformação para DNA para serem integrados ao genoma celular são chamados retrovírus. Por isso, os medicamentos para combater o HIV são os anti-retrovirais (ARVs). Após infectar os linfócitos T CD4 +, responsáveis pelo funcionamento do sistema imunitário, o HIV terá uma grande capacidade de replicação, muito maior do que a capacidade do organismo humano de destruir as células infectadas (Aidsmap, 2004).

Os ARVs interferem no ciclo de vida e nos caminhos que o HIV toma para se replicar dentro da célula humana (Figura 3). Apesar de não conseguirem destruir completamente o vírus, os medicamentos impedem que as células infectadas produzam novas partículas virais que podem, assim, infectar novas células.

Inibidores de entrada e da fusão

Os medicamentos inibidores da fusão (Carr *et al.*, 2003) impedem o vírus de se alojar nas células CD4+ ao aderir a proteínas que ficam do lado de fora do HIV. Para penetrar nas células, o HIV une-se ao receptor da célula CD4+ através da proteína gp120,

Figura 3 – Ciclo de vida do HIV-1

FONTE: Diaz, Ricardo Sobhie, 2008.

Provirus: vírus integrado no núcleo da célula.

gag: proteína do HIV na qual se liga o inibidor da maturação, nova classe de ARVs.

localizada no “envelope” do vírus. Uma vez unido à CD4+, o HIV ativa outras proteínas na superfície da célula humana, conhecidas como CCR5, CXCR4 e domínio de fusão, completando, assim, a fusão. Na verdade, os inibidores de fusão se ligam à proteína transmembrana do HIV, conhecida como gp41, impedindo sua ligação com o domínio de fusão. Por isso são chamados inibidores de entrada todos os medicamentos anti-HIV que atacam o vírus nessas primeiras fases de seu ciclo de vida e inibidores de fusão os que evitam especificamente a ligação do gp-41 com os receptores celulares. A enfuvirtida foi o primeiro medicamento inibidor da fusão, aprovado em 2003 (Emea, 2003). Em 2007, foi aprovado o maraviroque, que age especificamente no bloqueio do receptor CCR5. São os chamados antagonistas do CCR5 (Emea, 2007a).

Inibidores da transcriptase reversa

Uma vez ocorrida a fusão, a parte interior do vírus, composta pelo RNA e algumas enzimas, é absorvida pela célula humana. Em seguida, a enzima viral denominada transcriptase reversa decodifica o material genético do HIV, ou seja, passa de RNA para DNA. A classe de medicamentos anti-HIV que foi desenvolvida para atacar o vírus nesse estágio é a dos inibidores da transcriptase reversa, dentre eles os inibidores de transcriptase reversa análogos aos nucleosídeos (ITRN), que impedem o vírus de fazer cópias de seus próprios genes. São os medicamentos zidovudina, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcibatina, abacavir e tenofovir. Eles criam versões defeituosas dos nucleosídeos, unidades básicas dos genes. Com isso, o DNA viral incompleto não é capaz de assumir o controle do DNA da célula CD4 e produzir novas cópias do vírus. Já os medicamentos da classe dos inibidores da transcriptase reversa não-análogos aos nucleosídeos (ITRNN) inibem ou cessam a produção de HIV ligando-se à transcriptase reversa e, assim, evitam que a enzima converta o RNA do HIV em DNA (Weller e Williams, 2001). São eles: efavirenz, nevirapina, delavirdina e a etravirina, registrada pela FDA em janeiro de 2008.

Inibidores da integrase

O DNA viral, recém-formado, integra-se ao DNA da célula no organismo humano através da enzima viral chamada integrase, permitindo assim que o HIV “reprograme” a célula humana para criar mais vírus. Os inibidores da integrase abolem esse estágio do ciclo de vida do HIV (Zelalem *et al.*, 2006). O primeiro medicamento dessa classe, o raltegravir, foi aprovado pela FDA em outubro de 2007 e, pela Anvisa, em janeiro de 2008, quando outro inibidor da integrase, o evitegravir, encontrava-se em fase final de avaliação.

Inibidores da protease

Em outro estágio da replicação do HIV, forma-se uma nova variação do RNA viral, conhecido como RNA mensageiro. Os blocos de construção das proteínas que formarão a nova partícula do HIV agrupam-se dentro da célula humana, organizando-se a partir da decodificação das informações contidas nesse RNA mensageiro. A enzima viral chamada protease corta os “blocos” de construção das proteínas em partes menores, formando a estrutura da nova partícula do HIV, que inclui todas as enzimas e proteínas necessárias para a replicação do vírus. Na sequência, a nova partícula viral desenvolve-se na célula humana e entra na corrente sanguínea, podendo assim infectar outras células. Os inibidores da protease (indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, atazanavir, darunavir, tipranavir) atacam esse estágio do ciclo de vida do HIV, pois se ligam à enzima protease e não permitem que as proteínas do vírus se tornem funcionais. Com isso, são formadas partículas virais imaturas e inativas (Aidsmap, *op. cit.*; Zelalem *et al.*, *op. cit.*).

De 1987 a 2007 foram aprovados 31 ARVs pela FDA (Quadro 5). Sabe-se que no ciclo de vida do HIV há muitos outros alvos possíveis além daqueles utilizados pelos medicamentos atuais, o que tem possibilitado inúmeras pesquisas, como os medicamentos inibidores da maturação, caso do bevirimat. Em 2007, outros 56 ARVs estavam sendo testados no mundo. Além disso, vários ARVs tiveram seus estudos interrompidos por questões técnicas ou mercadológicas (Vitória, 2006) .

Quadro 5 – Medicamentos anti-retrovirais registrados pela FDA, 1987 a 2007

Sigla	Princípio ativo	Marca de referência	Classe	Data de aprovação pela FDA	Empresa fabricante
AZT	zidovudina	Retrovir	ITRN	19/03/1987	Glaxo SmithKline
ddI	didanosina	Videx	ITRN	09/10/1991	Bristol Myers-Squibb
ddC	zalcitabina	Hivid	ITRN	19/06/1992	Hoffmann-La Roche
d4T	estavudina	Zeritavir	ITRN	24/06/1994	Bristol Myers-Squibb
3TC	lamivudina	Epivir	ITRN	17/11/1995	Glaxo SmithKline
SQV	saquinavir	Invirase	IP	06/12/1995	Hoffmann-La Roche
RTV	ritonavir	Norvir	IP	01/03/1996	Abbott Laboratories
IDV	indinavir	Crixivan	IP	13/03/1996	Merck Sharp & Dohme
NVP	nevirapina	Viramune	ITRNN	21/06/1996	Boehringer Ingelheim
NFV	nelfinavir	Viracept	IP	14/03/1997	Hoffmann-La Roche
SQV	saquinavir*	Fortovase*	IP	07/11/1997	Hoffmann-La Roche
DLV	delavirdina	Rescriptor	ITRNN	04/04/1997	Pharmacia & Upjohn
AZT+3TC	lamivudina + zidovudina	Combivir	ITRN	17/09/1997	Glaxo SmithKline
EFV	efavirenz	Stocrin	ITRNN	21/09/1998	Merck Sharp & Dohme
ABC	abacavir	Ziagen	ITRN	17/12/1998	Glaxo SmithKline
APV	amprenavir	Agenerase	IP	15/04/1999	Glaxo SmithKline
LPV	lopinavir + ritonavir	Kaletra	IP	15/09/2000	Abbott Laboratories
ddiE	didanosina entérica	Videx EC	ITRN	31/10/2000	Bristol Myers-Squibb
–	abacavir + zidovudina + lamivudina	Trizivir	Combinação de classes	14/11/2000	Glaxo SmithKline
TNV	tenofovir	Viread	ITRN	26/10/2001	Gilead Sciences
ATZ	atazanavir	Reyataz	IP	20/06/2003	Bristol Myers-Squibb
T20	enfuvirtida	Fuzeon	IF	13/03/2003	Hoffmann-La Roche / Trimeris
–	fosamprenavir	Lexiva	IP	20/10/2003	Glaxo SmithKline
FTC	emtricitabina	Emtriva	ITRN	02/07/2003	Gilead Sciences
–	abacavir + lamivudina	Epzicon	ITRN	02/08/2004	Glaxo SmithKline
–	tenofovir + emtricitabina	Truvada	ITRN	02/08/2004	Gilead Sciences
TPV	tipranavir	Aptivus	IP	22/06/2005	Boehringer Ingelheim
–	efavirenz + emtricitabina + tenofovir	Atripla	Combinação de classes	12/07/2006	Bristol Myers-Squibb e Gilead Sciences
–	darunavir	Prezista	IP	23/06/2006	Tibotec / Johnson & Johnson
–	maraviroc	Selzentry	ICCR5	06/08/2007	Pfizer
–	raltegravir	Isentress	Ii	12/10/2007	Merck Sharp & Dohme

FONTE: FDA (2007a).

* Formulação do saquinavir em cápsulas moles (gelatinosas)

ITRN – inibidor da transcriptase reversa análogo ao nucleosídeo

ITRNN - inibidor da transcriptase reversa não-análogo ao nucleosídeo

IP – inibidor da protease

IF – inibidor da fusão

Ii – Inibidor da integrase

ICCR5 - inibidor do receptor CCR5

2.2. Lógica e limitação da tecnologia

Conforme Chen *et al.* (2007), sabe-se que os medicamentos anti-retrovirais são mais eficazes quando tomados em uma combinação, de preferência que inclua três medicamentos de duas classes distintas, que agem em diferentes estágios da replicação do HIV. Chama-se a essa combinação de Terapêutica Anti-retroviral Altamente Ativa, ou Haart, em inglês (*Highly Active Antiretroviral Therapy*).

No início do tratamento estão recomendadas as combinações de dois ARVs inibidores da transcriptase reversa análogos aos nucleosídeos (ITRN) combinados a um inibidor de transcriptase reversa não-análogo aos nucleosídeos (ITRNN) ou a um inibidor da protease (Bartlett *et al.*, 2006).

A idéia principal do uso de ARVs no tratamento de portadores do HIV, segundo o documento *Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV 2007/2008*, do PN-DST/Aids (2007d), é inibir de forma sustentada a replicação viral (de preferência, atingindo níveis virais não-detectáveis em longo prazo), permitir a recuperação do sistema imunológico e a redução do risco de infecções oportunistas e outras morbidades. O uso de ARVs não é um tratamento de emergência e deve ser iniciado após avaliações clínica e laboratorial que determinam o grau de imunodeficiência e o risco de progressão da doença. A quantificação da carga viral, a quantificação de células T CD4 + e a situação clínica do paciente são os principais determinantes do início do tratamento e indicadores da resposta aos ARVs.

Logo que surgiram os tratamentos anti-HIV mais potentes, a partir de 1995, lembram Hoffman e Mulcahy (2006), os pesquisadores imaginavam que uma terapia agressiva e precoce seria capaz de surtir efeito por um período tão longo que a resposta imunológica controlaria a infecção e, assim, poderia ser obtida a cura da aids. Esse otimismo deu lugar a uma compreensão clara de que o vírus pode persistir em forma latente e, com a interrupção do tratamento, se proliferar com velocidade. Em vez da erradicação do vírus, é atualmente mais realista considerar que a infecção pelo HIV é uma doença de caráter crônico que, apesar de incurável, é controlável com terapêutica

adequada. Isso significa que as pessoas infectadas pelo HIV e doentes de aids devem receber tratamento com ARVs por toda a vida, mesmo que esses esquemas ainda não sejam, pela toxicidade e pelo risco de resistências, ideais para uso tão prolongado.

A maioria das diretrizes (Pavie e Molina, 2005) recomenda que deve sempre ser iniciado o tratamento quando a pessoa estiver doente, ou seja, com sintomas como perda de peso superior a 10% do normal, quadros de candidíase ou toxoplasmose cerebral, por exemplo. Ou ainda, se o sistema imunológico estiver debilitado, com contagem de linfócitos T CD4+ inferior 200 células/mm³. A combinação de ARVs já mostrou-se claramente eficaz em pacientes com doença sintomática avançada e naqueles que, apesar de assintomáticos, apresentam contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 200/mm³.

Se o paciente estiver assintomático e tiver um valor mais elevado de linfócitos T CD4 + (200 a 350 células/mm³), a decisão de iniciar o tratamento é orientada pela rapidez com que as células de defesa baixam e a carga viral aumenta. Também deve ser considerada a motivação do paciente e sua capacidade de aderir à terapia. Ensaios clínicos indicam que o sucesso virológico do primeiro esquema de tratamento com ARVs fica em torno de 80% (PN-DST/Aids, *op.cit.*; Bartllet, *op.cit.*)

A escolha de uma combinação específica de ARVs deve, portanto, levar em conta muitos fatores dos quais a eficácia antiviral e a segurança são os mais importantes, lembram Yeni *et al.* (2006). Os autores ressaltam que são considerados essenciais na seleção terapêutica o estado imunológico do paciente, a quantidade de vírus circulante no sangue, o histórico de tratamentos anteriores e o perfil do organismo de resistência aos medicamentos, a simplicidade do esquema terapêutico para facilitar a adesão, e os efeitos adversos de longo prazo. A adesão, segundo o PN-DST/Aids (2007, *op. cit.*) tornou-se uma das mais importantes variáveis que interferem na efetividade do primeiro esquema anti-retroviral. Para garantir a supressão viral sustentada é necessário que o paciente consiga tomar mais de 95% das doses prescritas.

A prescrição dos ARVs exige capacitação e atualização contínuas dos médicos, devido à complexidade da administração – interações medicamentosas e resistências – e à

dinâmica da base de conhecimento sobre a infecção pelo HIV. Para Pharmacor (*op. cit.*), a rápida divulgação de dados clínicos pelas empresas farmacêuticas interessadas em vender seus produtos e a apresentação aos médicos dos resultados de estudos fazem com que, no mundo globalizado, o tratamento seja muito semelhante nos principais países, ainda que o tempo de incorporação de cada droga varie de um lugar para outro, seja por divergências de diretrizes médicas locais, questões legais, administrativas ou econômicas.

As diretrizes médicas, consensos terapêuticos ou *guidelines* (Volberding, 2000) estão disponíveis nos diversos países que garantem o acesso aos ARVs, inclusive no Brasil e, normalmente, são atualizados enquanto novos medicamentos são lançados ou na medida em que surgem novas evidências científicas sobre o tratamento anti-HIV. Esses documentos são imprescindíveis para médicos no mundo inteiro, tendo em vista a complexidade dos ARVs e a variedade de situações clínicas nas quais os medicamentos podem ser usados. Embora vários painéis nacionais e internacionais publiquem orientações sobre a prescrição de ARVs, aqueles que têm recebido mais atenção são os *guidelines* da *British HIV Association* (Bhiva), da *International AIDS Society* (IAS) e do *Department of Health and Human Services* (HHS) dos Estados Unidos. Os *guidelines* são muito semelhantes, mas podem se diferenciar, por exemplo, em aspectos como as decisões sobre quando iniciar a terapia de pacientes com contagem limite de linfócitos T CD4+, sobre qual é a melhor combinação inicial e sobre quais medicamentos devem ser poupados para utilização futura, após eventual falha do tratamento.

Como todos os medicamentos, os ARV podem causar efeitos colaterais (SBI, 2003), que variam dependendo da droga, sendo alguns deles graves, como os que são relacionados às alterações na distribuição de gordura no organismo, às complicações metabólicas com riscos cardiovasculares associados e à toxicidade mitocondrial. Em certos casos, apenas um medicamento causa o efeito colateral, mas há efeitos que têm relação com dois ou mais ARVs. São efeitos possíveis, dentre outros: cálculo renal (indinavir), anemia (zidovudina), insônia e depressão (efavirenz), diarreia grave (nelfinavir, lopinavir, saquinavir). A seguir (Figura 4), os principais efeitos adversos atribuídos aos medicamentos anti-HIV.

Figura 4 – Efeitos adversos da terapia anti-retroviral

FONTE: Adaptado de Montessori *et al.* (2004).

Depois do início da terapia anti-retroviral, três aspectos podem caracterizar falha no tratamento: o aumento da carga viral (falha virológica), a diminuição da contagem de linfócitos T CD4+ (falha imunológica) e a ocorrência de eventos clínicos (falha clínica). Alguns fatores, como a dificuldade de adesão, a intolerância ao tratamento ou o uso prévio de esquemas inadequados de ARV levam uma parcela dos pacientes a apresentar vírus resistentes aos medicamentos. Esses indivíduos irão necessitar de novos esquemas de ARV, numa estratégia chamada de “terapia de resgate” (PN-DST/Aids, *op. cit.*).

O paciente que se torna resistente a uma classe de medicamentos pode ter, às vezes, um vírus que seja resistente a outros medicamentos similares. Com isso, ficam limitadas as futuras opções de tratamento. Uma única mutação no vírus – ou um conjunto delas – pode provocar a resistência a vários medicamentos diferentes, dentro de uma mesma classe. Isso significa que quando um vírus se torna resistente a um ARV, é provável que sua população se torne resistente a medicamentos que a pessoa ainda não utilizou. “Resistência cruzada” é o nome deste processo. A resistência às drogas anti-HIV determina cada vez mais a seleção terapêutica. O teste de genotipagem é indicado para pacientes sem resposta ao tratamento, para determinar a quais medicamentos os vírus se tornaram resistentes e quais medicamentos provavelmente surtirão efeito. Sua realização logo após confirmação da falha virológica (definida por não-obtenção ou não-manutenção de carga viral indetectável) orienta a mudança precoce do esquema anti-retroviral, reduzindo a chance de acúmulo progressivo de mutações e de ampliação da resistência (PN-DST/Aids, *op. cit.*; Clavel e Hance, 2004).

2.3. A história dos anti-retrovirais

A aids, segundo Delfraissy (2002), é um caso raro de doença que assistiu a uma sinergia entre diferentes parceiros e meios: pesquisa fundamental, pesquisa médica, governos, indústria, organizações não governamentais, médicos e pacientes. Foi graças a essa interação que os tratamentos antivirais evoluíram e melhoraram rapidamente.

Em 25 anos é possível identificar cinco períodos (Quadro 6) na história do tratamento da aids (Avert, 2006; Dalgalarrodo, *op. cit.*). O primeiro período, pré-tratamento, entre 1982

e 1986, foi marcado pela ausência de medicamentos e refletiu a história natural da doença. A era das monoterapias teve início em 1987, com a descoberta do AZT, e foi até 1991, quando chegaram as terapias duplas. Nessa segunda fase, que durou até 1995, também houve a confirmação progressiva do poder terapêutico dos ARVs inibidores da protease.

De 1996 a 2002, na terceira fase do tratamento, identifica-se a era dos inibidores da protease, novos e potentes agentes que expandiram significativamente as opções de tratamento, sendo responsáveis pelo processo de “cronificação” da aids, alçada à condição de doença tratável, mesmo que incurável. A comercialização de ARVs de grande eficácia, a partir de 1996 foi, de fato, o divisor de águas, a verdadeira revolução no tratamento anti-HIV, pois significou melhores desfechos clínicos e conseqüentemente um grande aumento da sobrevida para os pacientes.

De 2003 a 2007 – e até os dias atuais –, consolidadas as conquistas terapêuticas anteriores, o período é marcado pela intensificação da pesquisa e da descoberta de medicamentos que agem em outros locais do ciclo de vida do HIV (inibidores de entrada, da integrase, do receptor CCR5 etc.), destinados principalmente a pacientes multi-falhados, para os quais os ARVs disponíveis não surtem mais efeito (PhRMA, 2006).

Quadro 6 – Evolução do tratamento anti-HIV, 1987 a 2007

Período	Era da terapia	Características
1982-1986	Pré-tratamento	História natural da doença
1987-1991	Monoterapia	Tratamento com apenas um análogo aos nucleosídeos
1992-1995	Terapia dupla	Combinação de dois análogos aos nucleosídeos
1996-2002	Terapia altamente ativa	Combinação de três ou mais ARVs, incluindo inibidor da protease ou não-análogos ao nucleosídeo
2003-2007	Terapia de resgate	Surgimento de novas classes de medicamentos (inibidores de entrada, da fusão, da integrase, do CCR5 etc.), dirigidos a pacientes com falência terapêutica. Lançamento de formulações com doses fixas combinadas de ARVs.

FONTE: Elaboração própria.

Monoterapia: o nascimento do AZT

Em 2007, o AZT, primeiro anti-retroviral para tratamento da aids, completou 20 anos. O resgate de sua história traz o caráter emblemático do pioneirismo e revela fatos e acontecimentos que permearam o desenvolvimento da nova tecnologia, marcado pela emergência diante de mortes e perdas, por interesses econômicos, por incertezas científicas e por controvérsias éticas.

Até a aprovação do AZT pela FDA o Brasil e o mundo assistiram à chegada e à evolução da epidemia (Avert, *op. cit.*; Chambon, 1993, Kaiser Family Foundation, 2007) de uma doença incurável, sem tratamento e altamente letal. Em 1981 foram relatados em Los Angeles, São Francisco e Nova York, nos Estados Unidos, casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* (atualmente denominado *Pneumocystis jiroveci*) e casos de um câncer raro, o sarcoma de Kaposi, entre homossexuais masculinos. Em seguida, a nova síndrome foi relacionada à transfusão de sangue e uso de hemoderivados e passou a ser identificada não só em homossexuais, mas também em mulheres, homens heterossexuais usuários de drogas injetáveis, hemofílicos, receptores de transfusão de sangue e recém-nascidos. Nomeada aids, foi classificada como epidemia pelo *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), dos EUA.

Em 1982, quando 14 países já relatavam casos da doença, cientistas do Instituto Pasteur, na França, e do Instituto Nacional do Câncer, dos Estados Unidos, isolaram o retrovírus humano que causa a aids. Logo seria denominado *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Ficou evidente que esse vírus afetava o sistema imune, provocando diversas infecções oportunistas que seriam facilmente controladas por um organismo saudável. Em 1984, já haviam sido registrados 7.699 casos da doença e 3.665 mortes nos Estados Unidos, além 762 casos de aids reportados na Europa.

Vários autores abordaram a história do AZT, dentre eles Yarchoan (2006), Dalgalarondo (*op.cit.*), Nussbaum (1990), Lauritsen (1990) e Angell (2007). Tudo começou em 1984, quando Samuel Broder, então presidente do Instituto Nacional do Câncer (NCI), que integra os Institutos Nacionais de Saúde (NIH) dos Estados Unidos,

diante da descoberta do HIV, passou a se interessar por moléculas que haviam demonstrado alguma possibilidade de ação sobre os retrovírus.

Assim, Broder e sua equipe do NCI e da Duke University desenvolveram uma nova tecnologia que permitia testar rapidamente *in vitro* o poder anti-retroviral de medicamentos potencialmente eficazes. Com isso, passou a negociar com a indústria farmacêutica o fornecimento de medicamentos já existentes e que pudessem também ter efeito sobre o HIV. Sua experiência com medicamentos de combate ao câncer o fizeram perceber que, também no caso do HIV, seria necessário se apoiar na indústria farmacêutica, pois só ela possuía conhecimento, recursos humanos e financeiros, logística e capacidade de produção em curto espaço de tempo.

Nesse momento, a aids era qualificada nos Estados Unidos como uma “doença órfã”⁴ e, apesar do crescimento espantoso, o número de doentes ainda não justificava grandes investimentos pois, na perspectiva da indústria farmacêutica, não havia garantias de retorno financeiro.

O que restou ao NCI foi solicitar às grandes empresas farmacêuticas amostras de medicamentos que já haviam demonstrado eficácia sobre uma outra doença. Por já terem se submetido a testes farmacológicos e toxicológicos, eles poderiam ser testados *in vitro* para avaliar o potencial de ação sobre o HIV.

Enquanto aguardava resposta das empresas farmacêuticas, Samuel Broder decidiu testar a suramina, medicamento inibidor da transcriptase reversa de alguns retrovírus, muito usada no tratamento da tripanossomíase africana ou “doença do sono”. Aplicada a nova técnica *in vitro*, a suramina mostrou-se promissora e a FDA foi convencida da necessidade de passar rapidamente à pesquisa em humanos. Tóxica, sem efeito sobre o resgate do sistema imunitário, chegando até a acelerar a morte de alguns pacientes, a suramina teve seu

⁴ Status conferido pelas autoridades americanas, por meio do *Orphan Drug Act*. Esse mecanismo passou a ser usado desde 1983, após manifestações de associações de pais de crianças com miopatias, a medicamentos ligados a doenças que afetam menos de 200 mil pessoas nos Estados Unidos ou que, mesmo afetando mais de 200 mil pessoas, não conseguem recuperar os custos de desenvolvimento com as vendas em território americano.

estudo interrompido, em que pese a pressão de membros da comunidade *gay* dos Estados Unidos para que fosse expandido o seu acesso, mesmo que ainda em teste.

Logo depois desse primeiro fracasso, o então laboratório Burroughs Wellcome, filial americana da empresa britânica Wellcome PLC, encaminhou a Samuel Broder, no final de 1984, dez moléculas para que tivessem testada a sua capacidade anti-retroviral, mas nenhuma passou nos testes *in vitro*, realizados nos laboratórios do NIH. Em fevereiro de 1985 a Burroughs Wellcome contatou novamente o NIH e propôs uma última molécula, com o nome de código de “composto S”, da classe das azidotimidinas. Os testes demonstraram uma real atividade anti-retroviral do que seria o futuro AZT.

Ainda em 1985, quatro anos após os primeiros casos de aids, a FDA aprovou o primeiro exame diagnóstico para detectar anticorpos anti-HIV, segundo a técnica de Elisa. A demora da sua utilização na triagem em massa nos bancos de sangue causou milhares de infecções em todo o mundo. Nesse mesmo ano aconteceu o primeiro congresso médico sobre aids, em Atlanta, EUA, com a doença já relatada em 51 países.

Os casos de aids notificados no mundo, entre junho de 1981 e setembro de 1985, somavam 12.932, o que levou a Wellcome da Inglaterra a convencer a filial americana a lançar o AZT em ensaios em humanos. A empresa depositou junto à FDA um pedido de *Investigational New Drug Application* (IND), que foi facilmente obtido, pois o AZT, descoberto em 1964, já havia sido testado nos anos de 1960, quando se revelara tóxico demais para o tratamento do câncer.

No dia 3 de julho de 1985, Samuel Broder administrou pela primeira vez o AZT em um doente de aids e deu início aos estudos para determinar sua melhor dosagem. Diante da eficácia confirmada e da tolerância satisfatória, passou-se a um estudo randomizado duplo cego, coordenado por Margaret Fischl: 145 pacientes com aids recebiam AZT e 137 recebiam placebo. O estudo foi interrompido prematuramente em 20 de setembro de 1986, pois foi considerado antiético manter um grupo tomando placebo diante da eficácia do medicamento. No momento da interrupção, 19 pacientes que recebiam placebo já haviam morrido, contra apenas uma morte no grupo do AZT.

Em 19 de março de 1987, menos de três anos depois da descoberta do HIV, a FDA aceitou registrar o AZT baseado apenas em um ensaio de fase II, interrompido antes do final, e sem que tivessem sido realizados estudos de fase III.

Desde seu registro pela FDA, o AZT deu origem a intensas controvérsias nos Estados Unidos. Primeiro, por causa de seu preço elevado, fixado em torno de 10 mil dólares por ano por paciente, motivo de manifestações de grupos organizados, ativistas, políticos e instituições de saúde. Editorial no jornal *The New York Times*, “AZT’s Inhuman Cost”, de 28 de agosto de 1989, exemplificava o tom da crítica disseminada ao destacar que, além do alto preço, a Wellcome era beneficiada com financiamento de parte dos ensaios clínicos e redução de impostos pelo fato de o AZT ter sido considerado um medicamento órfão.

O mercado potencial do AZT, no entanto, revelou-se muito maior que as primeiras estimativas, pois passou-se à projeção de que a epidemia alcançaria 400 mil doentes de aids só nos Estados Unidos. Além disso, a demora na chegada de novos ARVs – o AZT foi registrado em março de 1987, a didanosina somente em outubro de 1991 e a zalcitabina em junho de 1992 – deixou a Wellcome em posição de monopólio por muito tempo.

Em 1989, a Wellcome reduziu em 20% o preço do AZT, decisão tomada menos pelas manifestações públicas e mais pelo cálculo puramente econômico que levava em conta o crescimento da demanda e o real potencial do mercado.

Também ocorreram contestações judiciais da patente do AZT, que tinham o apoio do NIH, mas a Wellcome ganhou todas as ações, conseguindo manter a patente até o ano de 2005.

Segundo pesquisadores do NCI a empresa farmacêutica passou a atribuir-se publicamente mais mérito do que de fato teve no desenvolvimento do AZT. Isso levou os cientistas a declararem que tinha sido o Instituto do Câncer e não a companhia o responsável pela comprovação da eficácia e da concentração adequada da primeira tecnologia para tratar o HIV. Em carta publicada no *The New York Times* os pesquisadores declaravam que a Wellcome jamais aceitou trabalhar em seus laboratórios com o vírus vivo da aids e tampouco realizar pesquisas com pacientes infectados.

Além do preço, os efeitos colaterais do AZT também foram motivo de controvérsia. No ensaio clínico de fase II, dos 145 pacientes que receberam AZT, 24% tiveram anemia e 21% tiveram que receber transfusão de sangue. Além disso o AZT provocava náuseas, insônia e dores de cabeça severas.

Apesar de registrado e amplamente comercializado, restavam três questões em suspenso sobre o AZT: seus benefícios em longo prazo, sua toxicidade e seu valor terapêutico nos pacientes assintomáticos.

Para responder a essas questões, principalmente na referência ao uso do AZT por pacientes ainda sem sintomas da aids, as autoridades de saúde norte-americanas, em colaboração com a empresa Burroughs Wellcome, decidiram lançar dois ensaios terapêuticos sob a responsabilidade do ACTG - *Aids Clinical Trials Group*, uma associação de pesquisadores e instituições coordenada pelo NIH, que tinha como objetivo facilitar a pesquisa clínica sobre aids. Dois ensaios, um com 3.222 pacientes assintomáticos e outro com 700 pacientes com nível médio de sintomas, tiveram início em julho de 1987 nos Estados Unidos. Os estudos foram suspensos em agosto de 1989, pois os pacientes que recebiam placebo tiveram duas vezes mais chances de desenvolver sintomas da aids, o que levou a empresa farmacêutica e as autoridades de saúde dos EUA a anunciar, em clima de euforia, que estava comprovado o efeito da utilização precoce do AZT no retardamento da progressão da aids.

Paralelamente, em novembro de 1988, França e Inglaterra se uniram em outro grande estudo, o ensaio Concorde, que visava responder de modo definitivo a questão: quando um portador do HIV ou doente de aids deveria iniciar o tratamento com AZT? O Concorde comparava a administração imediata do AZT em pacientes assintomáticos com a administração em pacientes que manifestavam os primeiros sinais clínicos da doença.

Diferentemente do estudo americano, os responsáveis pelo Concorde – que também foi interrompido antes do previsto – afirmavam que os dados obtidos não permitiam recomendar o uso do AZT em pacientes assintomáticos e evocaram o risco de desenvolvimento de resistências. A Wellcome, por sua vez, sugeria publicamente a

existência de interpretações concorrentes e dava sua própria leitura aos dados do Concorde, aproximando-o dos resultados obtidos no ACTG dos EUA.

O AZT foi registrado pela FDA em 20 de março de 1987 para uso em pacientes adultos em estágio de aids ou com número de linfócitos T CD4+ inferior a 200. Em janeiro de 1990 a posologia foi diminuída pela metade (de 1.200 para 600 miligramas por dia) e em março de 1990 a FDA decidiu, baseado nos ensaios da ACTG, autorizar a prescrição para pessoas assintomáticas com CD4 abaixo de 500. Em diversos países da Europa a prescrição do AZT ficou restrita a pacientes sintomáticos e com CD4 inferior a 200.

Durante a 9ª Conferência Internacional de Aids, em Berlim, na Alemanha, em junho de 1993, travou-se debate tenso sobre o uso do AZT, o que expôs divergências entre membros da comunidade científica, autoridades sanitárias e representantes do produtor.

Por fim, o NIH decidiu rever as recomendações nos Estados Unidos e passou a adotar a posição de não indicar AZT para pessoas assintomáticas com CD4 abaixo de 200.

Foi essa, em síntese, a história do AZT.

Terapia dupla: novos análogos aos nucleosídeos

Hoffman e Mulcahy, *op. cit.*, lembram que muitas das pessoas que foram infectadas durante o início e meados dos anos 80 continuavam a morrer, mesmo com a existência do AZT. No campo das infecções oportunistas alguns avanços eram registrados. Os medicamentos pentamidina, ganciclovir, foscarnet e fluconazol, por exemplo, salvaram a vida de muitos doentes com aids, pelo menos em curto prazo.

A zidovudina era o único ARV até 1988, quando foi pré-aprovado o uso da didanosina, outro análogo aos nucleosídeos, ainda em estudo, para pacientes com aids intolerantes ao primeiro. No mesmo ano, a zidovudina foi liberada para uso pediátrico. A FDA implementou normas para agilizar a disponibilidade de terapias promissoras para pacientes com doenças potencialmente fatais. Assim, em 1991 a didanosina foi aprovada definitivamente para o tratamento e, um ano depois, a zalcitabina tornou-se o terceiro análogo ao nucleosídeo disponível para o tratamento da aids (FDA, 2007a, *op cit.*).

Nessa fase, os médicos começam a tomar consciência de que a monoterapia provavelmente não era a solução para o tratamento da aids e passam a investigar associações de análogos aos nucleosídeos (Fischl *et al.*, 1995). Em junho de 1992, a FDA aprovou a zalcitabina em associação com o zidovudina para o tratamento de infecção avançada pelo HIV em pacientes que mostravam sinais de deterioração clínica e imunológica. Esse foi o início da era da terapia dupla para o HIV, no mesmo ano em que a estavudina tornou-se o quarto análogo aos nucleosídeos disponível para o tratamento do HIV.

Durante os dois anos seguintes, segundo Hoffman e Mulcahy (*op. cit.*) tornar-se-ia evidente que a monoterapia com um análogo aos nucleosídeos levava ao desenvolvimento de resistência do HIV ao medicamento. Mesmo associações de dois análogos aos nucleosídeos não eram mais suficientes para prevenir o surgimento da resistência e persistiam altos índices de mortalidade e morbidade. O ambiente geral estava contaminado pela falta de esperança e a 9ª Conferência Internacional de Aids em Berlim, foi marcada por um ambiente sombrio, quase depressivo.

Em setembro de 1995, os resultados preliminares do Estudo Europeu-Australiano Delta e do estudo americano ACTG 175, deixavam evidente a superioridade sobre a monoterapia do tratamento combinado com dois análogos aos nucleosídeos (Hammer *et al.*, 1996).

Ao mesmo tempo, os pesquisadores passaram a se interessar e fazer avançar os estudos de outra classe de medicamentos, os inibidores da protease.

Terapias altamente ativas: os inibidores da protease

O maior avanço da história dos ARVs foi, sem dúvida, o surgimento dos inibidores da protease (Destombes, 1996) e com eles o desenvolvimento de terapias anti-retrovirais altamente ativas, combinações de três ou quatro medicamentos incluindo um componente de grande atividade. Com essa inovação, a aids, para os pacientes que têm acesso e conseguem aderir ao tratamento, tornou-se uma doença de caráter crônico e não mais uma doença letal.

No outono de 1995, teve início uma competição pelo mercado dessa nova classe entre três empresas que testavam inibidores da protease: Abbott, Roche e Merck, Sharp & Dohme. (Hoffman e Mulcahy, *op. cit.*).

Em junho daquele ano, a Roche saiu na frente; o seu saquinavir passou a ser o primeiro inibidor da protease disponível nos Estados Unidos, aprovado para ser utilizado fora de um estudo clínico. Em novembro, esse fato foi acompanhado pela aprovação de lamivudina e zidovudina em associação. Quase no final de 1995, o saquinavir recebeu a aprovação para uso em associação com análogos aos nucleosídeos.

Durante a 3rd *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* (CROI), em fevereiro de 1996, em Washington, divulgou-se que a adição da solução oral de ritonavir no tratamento diminuía a frequência de morte aids de 38% para 22% (Cameron, 1998). A 11^a Conferência Internacional de Aids, ocorrida em Vancouver, no Canadá, alguns meses depois, em junho de 1996, festejou os inibidores da protease. O cientista David Ho fez a famosa afirmação “bata forte e cedo”, sugerindo que os médicos passassem cada vez mais a introduzir o tratamento anti-HIV o mais precocemente possível, após a infecção, em vez de aguardar até que a contagem de linfócitos T CD4 + diminuísse. A tese era de que o tratamento precoce ajudaria a impedir que o vírus esgotasse o sistema imunológico do organismo, o qual, como os cientistas mostraram, iria lutar durante anos, senão décadas, antes de sucumbir ao ataque do HIV (Ho, 1995; Perelson, 1996).

Março de 1996 foi um mês profícuo para a história do combate à aids. O indinavir, da Merck, segundo inibidor da protease, foi aprovado nos EUA para uso em pacientes portadores do HIV, isoladamente ou em associação com análogos aos nucleosídeos, no tempo recorde de 42 dias, desde a submissão dos dados até a aprovação final pela FDA. No mesmo mês, o ritonavir (Abbott), terceiro medicamento da mesma classe dos anti-protease, também recebe aprovação para uso isolado ou em associação com análogos aos nucleosídeos (FDA 2007a, *op. cit.*).

No final de junho de 1996 (Kaiser Family Foundation, *op. cit.*) chega a nevirapina – o primeiro de uma nova classe de ARVs, os inibidores da transcriptase reversa

não-análogos aos nucleosídeos (ITRNN). É liberada em associação com os análogos aos nucleosídeos em pacientes com HIV que mostram sinais de deterioração clínica ou imunológica. A aprovação do ITRNN delavirdina, para ser utilizado em associação com outros anti-retrovirais para o tratamento do HIV, em 1997, coincidiu com a chegada do nelfinavir, outro inibidor da protease com posologia de três tomadas ao dia.

Em 1998 são aprovados um não-análogo aos nucleosídeos, o efavirenz, e um novo análogo aos nucleosídeos, o abacavir, que podia ser combinado na condição de terceira droga a outros nucleosídeos. Em 2000, é aprovada a primeira combinação de inibidores de protease em dose fixa: lopinavir/ritonavir, o Kaletra, da empresa farmacêutica Abbott (FDA, *op. cit.*).

No final da década de 1990 já havia a evidência (Carr e Cooper, 2000) de que a combinação de medicamentos ARV potentes provocava efeitos adversos importantes no organismo, diversificados quanto à intensidade e frequência, e variáveis de acordo com o paciente e o tipo de medicamento.

Terapias de resgate: novas classes de ARVs

Apesar da vasta relação de ARVs disponíveis, a impossibilidade de erradicar a infecção pelo HIV com a terapêutica disponível, a necessidade de aderência estrita ao tratamento para que seja alcançada uma supressão viral sustentável, as toxicidades de longo prazo e o desenvolvimento de resistências a diversos ARVs, impuseram a necessidade de novos fármacos (Gesida, PNS, 2007). Sem perder a eficácia, os lançamentos da atualidade têm menos efeitos adversos, ganham em simplicidade (número de doses), são mais fáceis de serem administrados e mais tolerados pelos pacientes. Além disso, surgiram ARVs de novas classes, mais ativos no tratamento de pacientes que têm o vírus resistente. Com os novos medicamentos combinados às drogas mais antigas os pacientes com longevidade por tratamentos passaram a ter chances de atingir uma carga viral indetectável continuamente e de elevar suas contagens de células CD4 a níveis nos quais deixam de ser vulneráveis às doenças ligadas à aids (Pharmacor, *op. cit.*).

A lógica de facilitar a adesão ao tratamento também levou a indústria a desenvolver medicamentos antigos com novas formulações ou medicamentos que apenas combinam outros já existentes, de uma mesma companhia ou produzido em parceria entre mais de uma empresa. Nesse sentido, em 2003, foi aprovado o inibidor da protease fosamprenavir, uma nova formulação do amprenavir, mais solúvel em água e com menos doses ao dia. Outras duas combinações de medicamentos já disponíveis ganharam o mercado em 2004, o Epzicom, que junta abacavir e lamivudina na mesma cápsula; e o Truvada, que combina emtricitabina e tenofovir, consumido em uma dose fixa uma vez por dia. Nessa mesma linha, surgiu mais tarde o Atripla, aprovado em 2006, que contém três anti-retrovirais em uma só cápsula: efavirenz, emtricitabina e tenofovir (FDA, *op. cit.*).

Um lançamento relevante, nesta época, foi a enfuvirtida, o primeiro ARV inibidor de entrada, que bloqueia a entrada do HIV nas células humanas. Foi aprovado em março de 2003 pela FDA para uso apenas em combinação com outros ARVs em pacientes com falha terapêutica. Em pó, deve ser diluído em água e aplicado em injeções subcutâneas duas vezes ao dia. A difícil administração, os efeitos colaterais e o alto custo são os principais inconvenientes desse ARV.

Dois novos medicamentos reforçaram a classe dos inibidores da protease. Em 2005, foi aprovado o inibidor da protease tipranavir (sem registro no Brasil até início de 2008), para ser administrado com ritonavir em baixa dosagem, em pacientes adultos com vasta experiência de tratamento, com vírus resistente a vários inibidores da protease ou com doença avançada e opções terapêuticas limitadas (Emea, 2005). Em 2006, a FDA liberou o darunavir, destinado a pacientes que se submeteram previamente a tratamentos e nos quais pelo menos uma associação do tratamento anterior, incluindo um inibidor da protease, deixou de ter efeito. É usado em associação com doses baixas de outros inibidores da protease, a exemplo do ritonavir, o mais testado na combinação (Emea, 2007b).

Pertencente a uma nova classe de medicamentos anti-HIV (inibidor do co-receptor CCR5), o maraviroque, aprovado pela FDA em agosto de 2007 (e pela Anvisa em setembro do mesmo ano), atua de forma diferente dos demais medicamentos, pois age

fora da célula, bloqueando a entrada do vírus HIV no linfócito T CD4 + que ainda não está infectado. Sua vantagem é que é ativo contra virus resistentes às demais classes de anti-retrovirais e supostamente é mais tolerado, mais seguro, porque age fora da célula e não está associado às alterações lipídicas e metabólicas observadas nos demais. Outra vantagem seria que o maraviroque liga-se fortemente aos receptores CCR5 e libera-se lentamente do receptor, o que permite oferecer uma “cobertura” ou um “perdão” para uma dose atrasada ou não tomada por esquecimento do paciente (Emea, 2007b).

Já o raltegravir, aprovado em outubro de 2007 pela FDA (e em janeiro de 2008 pela Anvisa), inaugurou uma outra nova classe de drogas anti-retrovirais, os inibidores de integrase (FDA, *op. cit.*).

É possível traçar uma projeção da concorrência futura dos ARVs (Figura 5) em relação àqueles mais bem posicionados no mercado atual.

Figura 5 – Perspectivas de concorrência mundial entre produtos e classes de ARVs, 2007

FONTE: Adaptado de Pharmacor (2005).

2.4. O futuro da tecnologia

O tratamento da aids deve continuar por longo tempo revelando-se um campo vasto e rentável para o desenvolvimento de medicamentos. Com a epidemia em franca expansão haverá necessidade de novos fármacos. Diversos medicamentos que estavam em teste em 2007 poderão ganhar o mercado nos próximos anos (Quadro7). Os fatores mais importantes desse crescimento serão a incorporação e o aumento do uso de produtos mais caros e o lançamento de novas classes. São inúmeras as possibilidades, conforme revelou Brass *et al.* (2008), ao identificar mais de 250 proteínas, “reféns” potenciais que podem ser utilizadas na multiplicação do HIV no organismo. Até então apenas 36 proteínas haviam sido localizadas pelos cientistas. Com a expansão dessa relação, os chamados “fatores de dependência do HIV” deverão surgir novas hipóteses para o desenvolvimento de novas classes de ARVs.

Quadro 7 – Principais anti-retrovirais em fase de pesquisa no mundo, 2007

Nome	Classe	Produtor	Fase do estudo em 2007
Vicriviroc (SCH-D, SCH-417690)	Inibidor do CCR5	Schering-Plough	Fase II
Brecanavir (GW640385, VX-385)	Inibidor da protease	GSK	Fase II
GS-9137 (JKT 303)	Inibidor da integrase	Gilead	Fase II
Amdoxovir (DAPD/DXG)	ITRN	RFS Pharma	Fase II
Apricitabine (AVX-754)	ITRN	Avexa	Fase II
AMD-11070	Inibidor do CXCR4	Anormed	Fase II
Rilpivirine (TMC-278)	ITRNN	Tibotec	Fase II
TNX-355	Inibidor de ligação com o CD4	Tanox	Fase II
BILR-355 BS	ITRNN	Boeringher-Ingelheim	Fase I/II
PRO-140	Inibidor do CCR5	Progenics	Fase I
CCR5mAb	Inibidor do CCR5	Human Genomics	Fase I
Bevirimat (PA-457)	Inibidor da maturação	Panacos	Fase I
VRX-496	Terapia gênica	VirxSys	Fase I

FONTE: Vitória, Marco Antonio, 2007

Ao longo de mais de 20 anos de história dos ARVs, reduziram-se os riscos e as incertezas de desenvolvimento desses medicamentos graças à existência de alvos bem caracterizados (protease, transcriptase reversa, integrase etc.) e boas previsões da eficácia clínica.

Os pacientes multirresistentes, em falha virológica, são o público-alvo prioritário dos novos ARVs. Início precoce do tratamento, controle de efeitos adversos relacionados ao uso prolongado, redução de doses com vista à tomada única diária e controle da hepatite viral e outras co-infecções são tendências que podem ganhar força e nortear o desenvolvimento de medicamentos (Pharmacor, *op. cit.*).

As novas classes como os inibidores de integrase, inibidores da maturação, antagonistas de CCR5 e antagonistas de quemoquina poderão vir a ser utilizadas como componentes principais da terapia ARV e, dessa forma, concorrer diretamente com as classes atuais. Mas, em longo prazo, as vacinas terapêuticas, as drogas imunomoduladoras – que fortalecem o sistema imunológico – e aquelas baseadas em engenharia genética poderão trazer abordagens totalmente diferentes e, talvez, postergar a necessidade de iniciar a terapia ou até mesmo permitir interrupções de tratamento.

PARTE II

OS PERCURSOS DA INCORPORAÇÃO DOS ANTI-RETROVIRAIS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

A partir de entrevistas com atores representativos de instituições, corporações e grupos selecionados, serão tratados a seguir os percursos e processos que compõem a incorporação dos anti-retrovirais no sistema de saúde brasileiro.

No percurso científico, no qual são formuladas e validadas as experimentações e as evidências científicas sobre os medicamentos, o estudo aborda as pesquisas com seres humanos, que buscam avaliar os efeitos clínicos e farmacológicos dos ARVs, determinar sua segurança e sua eficácia, mas que podem, igualmente, representar a porta de entrada de novas drogas no mercado brasileiro. Também nesse percurso é analisado o processo de elaboração e atualização das diretrizes clínicas para o tratamento com ARVs, obtidas a partir da sistematização do conhecimento científico.

Em seguida vem o percurso transicional da incorporação dos ARVs, que reúne a execução das atividades jurídico-administrativas de registro, de controle sanitário, de determinação do preço e da patenteabilidade dos medicamentos. Ao abordar também a prescrição, a promoção e a judicialização dos ARVs, o percurso transicional destaca os elementos que podem influir sobre a tecnologia estudada, alterando a estrutura, as características, a velocidade ou a intensidade da sua incorporação. É o percurso que demarca a transição do valor científico do ARV à sua finalidade mercantil.

Enquanto os percursos científico e transicional percorrem a etapa física dos ARVs, as informações técnicas, a conformidade com as normas vigentes, o comportamento de promotores e prescritores da tecnologia, o percurso seguinte, o mercantil, tratará dos processos de estruturação da oferta e da demanda dos ARVs no Brasil, da formação de preços e da capacidade nacional de produção.

O estudo apresenta uma política pública bem definida e em plena execução. O programa governamental, entretanto, ainda não foi capaz de estabelecer uma ação estratégica sobre todos os pontos-chave dos percursos da incorporação dos ARVs. Da mesma forma, são identificadas lacunas em momentos decisivos da incorporação, que demandariam maior articulação do Estado com as instituições, corporações e grupos envolvidos na introdução desses medicamentos no SUS.

O produtor da tecnologia, as empresas farmacêuticas, sobretudo as multinacionais, em certas circunstâncias, determinam as regras do jogo e conduzem a incorporação dos ARVs. Por sua vez, o Estado conta com importantes dispositivos legais, procedimentos e espaços institucionais de decisão e de negociação, além de deter grande poder de compra dos ARVs.

Nota-se que, nos últimos anos, passaram a ser questionadas no Brasil algumas atitudes das empresas fabricantes de ARVs, especialmente aquelas práticas ligadas à fixação de preços, ao mesmo tempo em que ganhou vulto a discussão sobre a formação de um complexo produtivo farmacêutico nacional. Também passou a ser defendida com mais vigor a adoção de medidas que garantam a sustentabilidade da política brasileira de tratamento da aids, ameaçada pelo crescente custo dos medicamentos ARVs patenteados que impactam o escasso financiamento do SUS, pela velocidade da chegada de novas drogas ao mercado e pelo aumento do número de pacientes em tratamento.

Ao considerar a existência de três dimensões na configuração da política pública estudada – a dimensão econômico-industrial, a dimensão política e a dimensão da proteção social – o estudo traz indícios de que, em diversos aspectos, pode haver predomínio da primeira sobre as demais. Destaca-se, no entanto, que deve ser buscada a supremacia da dimensão da proteção social, com a afirmação do direito à saúde e da efetivação do universalismo da política de acesso aos ARVs no Brasil. Para que isso aconteça, faz-se necessário – conforme poderá ser observado a seguir, na análise dos percursos da incorporação dos ARVs, a começar pelo percurso científico – o fortalecimento da intervenção do Estado, de forma que exerça cada vez mais o papel de regulador das relações entre as pressões externas do mercado e as necessidades internas do sistema de saúde.

1. O PERCURSO CIENTÍFICO

1.1. Pesquisas clínicas

No Brasil e no mundo, a aids imprimiu velocidade considerável na execução das pesquisas clínicas de novos medicamentos devido a uma série de fatores: a gravidade da infecção pelo HIV, a inexistência de cura para a doença, o seu caráter epidêmico, os interesses da indústria, a atuação de cientistas e a mobilização da população afetada por meio de organizações não-governamentais. Além desses pontos, entrevistados para o presente estudo destacam que, a partir de 1996, alguns marcos legais tornaram o Brasil mais atrativo para as empresas farmacêuticas multinacionais realizarem pesquisas de novos medicamentos em diversas áreas. No caso dos anti-retrovirais, somou-se o fato de ser uma classe farmacêutica em franca expansão a partir daquele ano, logo após o lançamento dos primeiros inibidores da protease.

Um dos marcos citado pela maioria dos entrevistados é a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que atualizou as normas referentes a experimentos com seres humanos no País. Segundo um dos especialistas, *“a adoção de novos parâmetros éticos condizentes com regras internacionais criou um ambiente propício às pesquisas conduzidas do exterior”*.

Os ensaios passaram a ser avaliados pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições nas quais os estudos são realizados e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), ligada ao CNS, que é responsável pelo funcionamento da comissão. A Conep é um órgão de controle social que regulamenta a proteção dos sujeitos da pesquisa e também funciona como uma instância final de recursos para as partes interessadas. Além de coordenar a rede de CEPs – que somavam 539 no País em 2006 – a Conep avalia protocolos de pesquisa em áreas temáticas especiais e que envolvem cooperação estrangeira (Conep, 2006).

Outro marco legal destacado nas entrevistas é a aprovação da Lei Federal 9.313/96, que obrigou o SUS a fornecer os anti-retrovirais e reforçou a implantação do programa de acesso universal a esses medicamentos. A decisão governamental de cumprir a legislação criou um “mercado cativo” para os anti-retrovirais. Há, ainda, o reconhecimento das

patentes dos medicamentos, por meio da aprovação da Lei de Patentes (Lei nº 9.279/96), o que, na opinião de entrevistados, garantiu um ambiente mais seguro aos produtores que planejavam lançar no mercado brasileiro as drogas previamente testadas no País, ao mesmo tempo em que impôs limites à produção de medicamentos similares ou genéricos.

Antes de 1996, a regulação de ensaios clínicos se limitava ao processo burocrático lotado então na Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SVS) – órgão do Ministério da Saúde responsável pelas atividades de regulação da produção, comercialização e consumo de medicamentos no Brasil. A licença era concedida depois de observadas as normas definidas pela Resolução nº 01/88 do CNS, que previa apenas a avaliação por um comitê de ética da instituição sede do estudo (Conep, 1998).

A entrada no País de medicamentos não registrados, para fins de pesquisa clínica, foi regulada pela primeira vez em 1998 (Ministério da Saúde, 1998). Um ano depois foi criada a Anvisa, que passou a se ocupar, dentre inúmeras atividades, do registro das pesquisas clínicas.

Após a Resolução nº 196/96 do CNS, sob o foco bioético, a regulamentação brasileira sobre pesquisa clínica tornou-se bastante avançada, semelhante à de países desenvolvidos. Já a regulamentação sanitária teve um início restrito, mas vem ganhando espaço com a visão de que a Vigilância Sanitária tem papel importante na avaliação de ensaios clínicos com produtos que, no futuro, poderão ser registrados no Brasil pela própria Anvisa (Nishioka, 2006).

A Anvisa ainda não utiliza a análise das pesquisas clínicas como subsídio ao registro dos medicamentos pesquisados. Segundo avaliação do próprio órgão, em um cenário ideal de acompanhamento dos ensaios clínicos, de sua aprovação até o registro, determinados medicamentos poderiam ter a aprovação acelerada, antes mesmo da conclusão de estudos de fase III¹, o que ainda não é aceito no Brasil (Anvisa, 2005a).

1 Fase III (Estudo Terapêutico Ampliado): nessa fase os estudos são realizados em grandes e variados grupos de pacientes, com o objetivo de determinar o resultado do risco/benefício a curto e longo prazos das formulações do princípio ativo; e, de maneira global, o valor terapêutico. Exploram-se nessa fase o tipo e perfil das reações adversas mais frequentes, assim como características especiais do medicamento: interações clinicamente relevantes, principais fatores que possam modificar o efeito, tal como idade, peso etc. (Resolução CNS nº 251, de 7 de agosto de 1997).

Em 2004, a Anvisa atualizou a regulamentação sobre pesquisa clínica. O objetivo, segundo o órgão, foi conjugar o interesse público com o trabalho de investigação científica e de demonstração da vantagem e segurança terapêutica do produto.

Com a nova legislação a indústria farmacêutica passou a ter de apresentar dossiês de pesquisas mais completos, com os resultados de estudos pré-clínicos somados aos estudos preliminares em humanos. Patrocinadores do estudo passaram a assinar declaração de responsabilidade assegurando assistência integral para o tratamento de eventuais reações adversas e quaisquer danos inerentes ao produto sob investigação. A Anvisa reiterou sua competência legal para a interrupção temporária e até para o cancelamento definitivo dos estudos considerados inadequados (Anvisa, 2004).

No Brasil, o número de pesquisas clínicas de novos medicamentos – de todas as classes farmacêuticas – cresceu quase doze vezes em dez anos. Em 1996 a Anvisa aprovou 80 pesquisas em geral, número que subiu para 940 em 2006 (Anvisa, 2007a). Em 2004, a Conep emitiu pareceres éticos para 1.738 projetos enviados pelos CEPs. A maioria (1.181) correspondia a projetos com cooperação estrangeira, multicêntricos, de novos medicamentos, vacinas ou testes diagnósticos. De 1998 a 2004, foram reprovados pela Conep 13 projetos de novos fármacos com cooperação estrangeira (Conep, *op. cit.*). Não há dados públicos disponíveis sobre todas as pesquisas com ARVs já realizadas ou em andamento no Brasil.

Avanço científico e interesse privado

Alguns entrevistados declararam que os estudos clínicos de novos medicamentos realizados no País tornam mais fácil e rápida a disseminação das informações sobre as novidades terapêuticas junto ao mercado local, em especial para os profissionais médicos, podendo acelerar o processo de registro das drogas, a incorporação nos consensos terapêuticos e diretrizes do Ministério da Saúde e, sobretudo, a prescrição médica, que muitas vezes gera ações judiciais – caso o medicamento ainda não esteja disponível no sistema público de saúde.

Entrevistados destacam que, no caso das pesquisas clínicas com ARVs, além de centros conceituados de pesquisa e pessoal qualificado, há no Brasil grande número de pessoas que vivem com HIV e aids, o que desperta o interesse da indústria. Alia-se o fato de que o Brasil, com sua política de acesso universal a tratamento, é um mercado potencial de consumo para os novos ARVs, assim que aprovados. Há, ainda, o custo das pesquisas no País, que seria menor do que nos países desenvolvidos, pois aqui habitualmente elas são realizadas em hospitais universitários e unidades do SUS.

Conforme ressaltam especialistas, os ensaios de novos medicamentos anti-HIV no Brasil podem integrar, ao mesmo tempo, as dimensões da pesquisa e do tratamento. O raciocínio é extensivo às demais classes de medicamentos testados, e não só aos ARVs. A pesquisa oferece uma oportunidade ao serviço de se familiarizar com a nova estratégia de tratamento e representa para os pacientes uma forma de acessar mais rapidamente medicamentos promissores. Além disso, *“a atenção individualizada e multiprofissional, a consulta com hora marcada e o acompanhamento mais sistemático dos marcadores da evolução da infecção são alguns dos atrativos para os portadores do HIV voluntários das pesquisas com novos ARVs, o que pode criar uma distorção no serviço, pois o paciente passa a ser tratado de forma diferenciada”*.

Da mesma forma que permitem a produção de resultados científicos, as pesquisas clínicas também promovem uma relação de proximidade entre médicos e patrocinadores. Podem criar o hábito de prescrição, mas também podem ser vetores de formação profissional e de organização da prática clínica. Ao acumular o saber prático e teórico as pesquisas conferem prestígio e reputação aos serviços e aos pesquisadores e ajudam a formar a “elite” de profissionais e centros de referência no tratamento em HIV e aids no Brasil. Outra questão apontada é que as pesquisas com ARVs por vezes rendem aos médicos responsáveis remunerações individuais muito acima do mercado de trabalho e levam a distorções salariais num mesmo serviço. Muitos recebem honorários per capita, multiplicado pelo número de sujeitos da pesquisa. Também podem trazer fundos financeiros para os serviços, por meio de repasses diretos, doações para

bibliotecas e centros de estudos, financiamento de infra-estrutura, informática e material de escritório para as atividades rotineiras da unidade de saúde.

A adequada escolha dos centros de pesquisa é tida como crucial. *“O mais importante é garantir que o tempo de pesquisa seja o menor possível. Por isso, procura-se aquele centro que tenha a capacidade de fazer o recrutamento dos pacientes num menor prazo, e a capacidade técnica de conduzir o estudo com correção, recrutando efetivamente os pacientes dentro do protocolo, seguindo esse protocolo o tempo todo, e relatando os dados de maneira correta. Não existe nada mais caro para a indústria do que um estudo clínico que vem com informações erradas. Lançar o remédio e descobrir depois que ele tem um efeito colateral não identificado previamente implica em tirar o produto do mercado, o que geraria um custo descomunal.”*

Existe grande interesse da classe médica em conduzir e participar dos ensaios clínicos, o que coincide com o fato de que há pessoas com HIV e aids que necessitam de novas e melhores opções terapêuticas. *“Para um grupo de pacientes, em falência terapêutica, entrar ou não num estudo pode ser a decisão entre a vida e a morte.”*

Elogiados pelos conhecimentos acumulados sobre HIV e aids e pela capacidade técnica comprovada na condução de pesquisas clínicas, os médicos brasileiros tornaram-se “alvo” de uma estratégia de aproximação das empresas farmacêuticas que atuam nesse segmento. Os médicos são selecionados quanto maior a experiência com o tratamento, devido à atuação em grandes serviços de referência, vínculo com instituições de ensino e com sociedades científicas de especialidades médicas. *“O medicamento testado pelos melhores médicos é registrado, sai no mercado. Outros médicos passam a experimentar o produto e aí se trabalha com esses profissionais; entra-se ou não no consenso. Trata-se de um processo consecutivo. Se for feito dessa maneira, se a empresa tiver experiência dentro do País, se os médicos já conhecerem a droga via ensaio clínico, isso acelera o processo de entrada do medicamento e a disponibilidade para o paciente.”*

A relação do médico pesquisador com o patrocinador do ensaio clínico, suscitando eventuais conflitos de interesse, foi uma das preocupações levantadas por especialistas

entrevistados. Os pesquisadores não necessariamente vão recomendar um determinado medicamento só porque conduziram seus estudos, para os quais foram remunerados. Acredita-se, no entanto, que a familiaridade com o medicamento acaba influenciando sua prescrição mais rapidamente do que se o conhecimento sobre ele viesse apenas por meio da literatura disponível, a partir dos resultados finais, após o medicamento ter sido aprovado por autoridades sanitárias. O médico pesquisador, ressaltam alguns entrevistados, torna-se convicto de que aquele medicamento tem indicação e passa a prescrevê-lo. *“Certamente o conflito de interesses está presente inclusive porque o médico talvez prescreva mais porque conhece mais. Mas ele conhece mais porque lhe foi oferecida a possibilidade de ser pago para pesquisar. De outra forma, talvez o médico conheça menos porque não o pesquisou, por isso recomenda menos. Pode estar caracterizado um conflito de interesses entre as funções de pesquisador e de prescritor.”*

No processo de introdução de um novo ARV no SUS, em cenário de inúmeras opções de tratamento já disponíveis, as necessidades comerciais e industriais das empresas farmacêuticas podem encontrar correspondência menos na necessidade das pessoas com HIV e aids e mais nas ambições acadêmicas e científicas dos investigadores, avaliam alguns entrevistados. Ao evoluir, sob o argumento de bases científicas e em função dos novos dados que produz, a pesquisa clínica também pode criar “regras terapêuticas” à parte, circunscritas no âmbito do estudo, mas que por vezes poderão divergir das futuras recomendações oficiais do consenso terapêutico. Poderão, inclusive, influenciar prescrições de rotina do serviço assim que o medicamento for liberado.

No caso da aids, devido ao ritmo acelerado das pesquisas, a ciência terapêutica não avança somente a partir das publicações oficiais e das manifestações das autoridades sanitárias, mas também no ritmo das apresentações parciais de resultados dos ensaios clínicos nas publicações, nos congressos e nas conferências.

“Quando o SUS incorpora um anti-retroviral, o laboratório já tem um corpo clínico formado e pronto para prescrever o medicamento. Quer dizer que, além de influir no consenso, já haverá clínicos formados, pessoas experientes que trabalharam no protocolo.

Terão à disposição grandes lideranças científicas, formadores de opinião no meio médico capazes de falar sobre aquele medicamento e sobre sua eficácia.”

Por essas razões, há especialistas que defendem critérios mais rígidos para aprovação e acompanhamento das pesquisas clínicas, além dos já adotados pela Conep e pela Anvisa.

Perfil dos ensaios clínicos

As pesquisas com ARVs no Brasil, são, em sua maioria, de acordo com os especialistas ouvidos, ensaios clínicos de fase III, multicêntricos, conduzidos do exterior, financiados pelas empresas multinacionais fabricantes desses medicamentos. Necessitam de avaliação não só de CEP – na condição de estudo em seres humanos com um novo medicamento – e Conep – enquanto estudo com novo medicamento e com cooperação estrangeira –, mas também da Anvisa, que avalia ensaios clínicos que visam subsidiar o registro de medicamentos.

Assim como nas demais classes de medicamentos comercializados pelas multinacionais farmacêuticas, raramente são realizadas no Brasil as fases anteriores aos ensaios clínicos, que correspondem à descoberta de novas moléculas, fase de pesquisa básica que consiste na análise ou na síntese de novos compostos que podem ser promissores no combate ao HIV. De acordo com os entrevistados, também não são comuns no Brasil os ensaios pré-clínicos com ARVs, quando são checados os parâmetros de segurança e de eficácia por meio de estudos de toxicidade e de atividade *in vitro* e *in vivo*.

Para que um novo medicamento – não só no campo do HIV –, seja aprovado e comercializado o mais rapidamente possível, as empresas lançam mão dos ensaios de fase III realizados em diferentes países, chamados de multicêntricos e bivotais, e que vão levar à aprovação do medicamento. *“Em geral essas pesquisas são sofisticadas e criteriosamente conduzidas. Em um protocolo de uma nova droga, a empresa responsável não tem só um projeto de pesquisa. São vários. Cada um com uma nuance. Depois, com dados de vários centros e países, são acrescidas e agregadas informações de várias pesquisas”.*

Geralmente, ressaltam os entrevistados, esses estudos não são desenvolvidos pelas próprias empresas farmacêuticas, que preferem contratar terceiros que desempenham parcial ou totalmente as funções de coordenação, as chamadas organizações representativas de pesquisa clínica (ORPC) ou CROs, sigla em inglês de *contract research organization*.

Os próprios patrocinadores – ou as CROs – geralmente escolhem centros de pesquisa ligados à rede pública e convidam para estar à frente dos ensaios médicos reconhecidos por seus pares e com grande experiência em tratar aids. Muitos estudos com medicamentos anti-HIV feitos no Brasil tem como objetivos principais, na opinião de entrevistados, buscar informações específicas, apresentar previamente o medicamento ao mercado onde está sendo testado e antecipá-lo ao lançamento já programado. *“Normalmente quando grandes estudos de fase III chegam ao Brasil já se sabe que o medicamento será registrado ou está em vias de registro no exterior. Já se tem o resultado daquelas pesquisas clínicas que interessam à indústria para dar a resposta ao que ela quer para aprovar o produto. Quando chega aqui ele já está direcionado para uma determinada indicação clínica.”*

Ao abordar os medicamentos ARVs, especialistas sugerem que os ensaios clínicos promovidos pela indústria farmacêutica podem representar uma forma velada de introduzir novos medicamentos no mercado nacional. Alguns termos, citados por entrevistados, definem as pesquisas com ARVs que ocorrem no Brasil como ensaios “pré-marketing”, ou ensaios “cavalo-de-tróia”. Nesses casos, os resultados são geralmente divulgados em artigos e apresentados em congressos médicos, mas nem sempre são incluídos no dossiê que requisita a aprovação no País de origem ou na FDA. *“Não são pesquisas imprescindíveis para que o laboratório obtenha a liberação do medicamento. A função, que nunca será explícita, pode ser a criação prévia de mercado. São poucos os exemplos de pesquisas com ARVs no Brasil que foram decisivas para o registro. Se comparados à quantidade de pesquisas feitas aqui há poucos artigos de brasileiros em revistas renomadas sobre o resultado dos estudos clínicos com ARVs.”*

Os defensores dos ensaios sustentam que a finalidade essencial da pesquisa clínica não é criar mercado, mas sim testar uma alternativa de medicamento para saber se ele é eficaz e seguro. Defendem que os estudos com novos ARVs representam uma maneira de contribuir para a inserção do Brasil em um contexto de pesquisas de ponta.

O alto custo da pesquisa clínica, chamam atenção especialistas ouvidos, não permitiria, como sugerem outros, transformá-la em uma estratégia de marketing generalizada. Ou seja, as empresas farmacêuticas não se utilizariam dessa prática com frequência. Se for verdade que há interesse em pesquisar medicamentos no Brasil pelo grande número de pacientes e pelo mercado potencial futuro, há outros fatores decisivos, como a grande miscigenação racial do País. Assim, torna-se possível detectar problemas que, muitas vezes, só seriam identificados em populações mais isoladas. Conforme já abordado, outros aspectos positivos são apontados nos critérios de escolha do Brasil como campo de pesquisa clínica: a excelência de várias instituições, o talento dos pesquisadores e a qualidade técnica com que os estudos são executados.

É possível identificar (Quadro 8) pesquisas clínicas envolvendo alguns dos principais ARVs aprovados nos últimos anos – ou em vias de aprovação no mercado mundial – iniciadas no Brasil entre 2003 e 2007. Mesmo que limitadas, já que nem todos os dados sobre pesquisas com ARVs no País estão disponíveis publicamente, essas informações reforçam a opinião de entrevistados de que o Brasil desperta interesse como campo de pesquisa das empresas estrangeiras fabricantes desses medicamentos.

Dentre os ARVs pesquisados, a enfuvirtida, cujo ensaio clínico foi iniciado no Brasil em 2003, e o darunavir, pesquisado a partir de 2005, foram registrados na Anvisa e incluídos no consenso terapêutico. Já o maraviroque, registrado em setembro de 2007, e o raltegravir, com registro no Brasil em janeiro de 2008, obtiveram registro na Anvisa, mas não integravam o consenso terapêutico até fevereiro de 2008. A etravirina, aprovada pela FDA em janeiro de 2008, ainda não havia sido liberada no Brasil até fevereiro do

mesmo ano. O vicriviroque e a ripilvirina seguiam em fase de pesquisa no Brasil e no mundo, sem registro inclusive nos EUA. No caso do tipranavir, pesquisado no Brasil e aprovado desde 2005 pela FDA, o produtor não registrou o medicamento no País.

Quadro 8 – Anti-retrovirais pesquisados, Brasil, 2003 a 2007

ARV	Empresa farmacêutica	Início da pesquisa no Brasil	Centros de Pesquisa no Brasil
etravirina	Tibotec/Johnson & Johnson	2006	9
darunavir*	Tibotec/Janssen-Cilag	2005 2007	6 11
maraviroque*	Pfizer	2005 2007	SI 18
vicriviroque	Schering-Plough	2005	12
raltegravir*	Merck Sharp & Dohme	2005 2007	SI SI
tipranavir*	Boheringer	2005 2007	12 4
ripilvirina	Tibotec/Johnson & Johnson	2005	8
enfuvirtida	Roche	2003	4

FONTES: National Institutes of Health (NIH-EUA), 2008. Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos. Sisnep/Conep/MS, 2008.

* – Foram identificados dois ensaios clínicos com características específicas e iniciados em anos diferentes.
SI – Sem informação

Além das pesquisas com novos medicamentos, o Brasil realiza estudos sobre combinações de ARVs já existentes e sobre a eficácia dos medicamentos em situações específicas como transmissão vertical, exposição ocupacional e exposição sexual. Realizam-se também estudos com dosagens e combinações diferenciadas para crianças e adolescentes. Mesmo depois de aprovados os medicamentos, a indústria patrocina pesquisas que buscam levar a melhor adequação da posologia e ao uso ampliado de um ARV.

De um total de 1664 pesquisas clínicas com ARVs (NIH, 2008), em diversas fases, com objetivos e critérios diversos, 50 delas haviam sido realizadas ou estavam em curso no Brasil. Neste mesmo universo de pesquisas, os países que mais têm registro de estudos (Quadro 9) são Estados Unidos (1251), Porto Rico (231) e Canadá (135). Além desses três, Tailândia, Austrália, Alemanha, Inglaterra, Espanha e França estão à frente do Brasil no ranking de número de pesquisas realizadas. Em toda a Europa, foram identificadas 235 pesquisas clínicas com ARVs. No continente africano, foram 106 pesquisas e na América Latina um total de 69 pesquisas.

Quadro 9 – Pesquisas clínicas com ARVs no mundo, países selecionados – NIH, 2008

Países	Número* de pesquisas clínicas com ARVs
Estados Unidos	1251
Porto Rico	231
Canadá	135
França	95
Espanha	90
Inglaterra	76
Alemanha	76
Australia	66
Tailândia	51
Brasil	50
África do Sul	43
Argentina	35
Mexico	31
Israel	16
India	14
Russia	13
China	12
Japão	7

FONTE: NIH (2008).

* NOTA: É comum a realização de pesquisas multicêntricas, sendo que a mesma pesquisa clínica pode ser desenvolvida em mais de um país.

Ausência de pesquisas nacionais

Dentre os entrevistados, há quem defenda a promoção de ensaios clínicos para testar esquemas terapêuticos com protocolos que sejam genuinamente brasileiros, que atendam à necessidade social, o perfil epidemiológico e a estrutura dos serviços de saúde do País. Alegam que os ensaios clínicos seriam mais importantes para o Brasil se, em vez de seguir protocolos desenhados no exterior ou simplesmente adotar terapias aprovadas lá fora, o País tivesse a possibilidade de testar drogas mais próximas do perfil do paciente brasileiro, ao mesmo tempo em que a rede pública acumulasse experiência com terapias mais adequadas à nossa realidade.

Apontam que o Brasil tem funcionado muito mais como “campo de prova” de novos medicamentos ARVs do que para estudos que agreguem desenvolvimento tecnológico ao País nessa área. Uma das críticas, que não vale só para o terreno da aids, é que os grandes centros de pesquisa brasileiros estão praticamente com toda sua capacidade de pesquisa comprometida com os ensaios conduzidos do exterior. *“Os pesquisadores são contatados diretamente pelos patrocinadores do estudo. Ao definir a pesquisa, todo o protocolo e a indicação do medicamento já estão previamente acertados. Não há, na prática, nenhuma criatividade ou participação da ‘ciência brasileira’ nesse processo. Os cientistas do País, neste caso, são apenas mão-de-obra.”*

Um dos entrevistados indica como ponto positivo a iniciativa da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (MS) ao criar, em 2005, em parceria com o Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT), a Rede Nacional de Unidades de Pesquisa Clínica em Hospitais de Ensino (MS, 2006). *“É um passo importante para tentar inverter a lógica, já que hoje a pesquisa é desenvolvida pelo pesquisador e faz com que pesquisador e patrocinador sejam os maiores beneficiados, inclusive financeiramente. A idéia principal é que a instituição seja responsável e contratada para pesquisas que venham, de fato, a ser estratégicas para o sistema de saúde brasileiro. Essa instituição poderá inclusive utilizar a*

estratégia como um processo de formação de recursos humanos, pois normalmente são hospitais universitários onde muito provavelmente existem programas de pós-graduação na área pesquisada.”

Outra crítica está na constatação de que o médico acaba por exercer um papel secundário, atuando como um “gerente de pesquisa”. Na maioria das vezes, os ensaios clínicos já vêm previamente desenhados do exterior, sendo difícil até alterar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Isso pode resultar em situações complexas, com reflexos inclusive na necessidade de compatibilizar as análises científicas exigidas pelo estudo com a obrigação ética profissional dos pesquisadores. *“A iniciativa da apresentação da pesquisa para aprovação ética é do pesquisador. Ela não é nem da empresa patrocinadora, nem da instituição onde ocorre a pesquisa. Mesmo com o desenho da pesquisa já pronto, a responsabilidade é do pesquisador, que é o sujeito responsável pela ética e pelo cuidado com o paciente.”*

Os ensaios clínicos com ARVs no Brasil têm o mérito, segundo um dos entrevistados, de serem precursores da criação da “cultura” dos consensos terapêuticos no País, em virtude do contato que teriam propiciado, em seus primórdios, de médicos brasileiros com pesquisadores internacionais de diferentes países. *“Como é que nasce o consenso terapêutico no Brasil? Não é, na verdade, um consenso com padrões nacionais. É uma consequência da parceria entre investigadores clínicos de diversos países. Ou seja: criaram-se padrões internacionais para os tratamentos. Não há, nesse caso, a intenção de usar regras já determinadas, impostas. A pesquisa é uma oportunidade de os investigadores participarem do conhecimento internacional a respeito de um produto.”*

Programas de acesso expandido

Acesso expandido é um processo patrocinado, via protocolo clínico, de disponibilização de medicamento ainda sem registro na Anvisa, em estudo de fase III em desenvolvimento no Brasil ou no país de origem. Na ausência de alternativas terapêuticas satisfatórias disponibilizadas no País, possibilita o acesso antecipado a pacientes

com doenças graves e que ameaçam à vida (Anvisa,1999²). *“Quando a Anvisa recebe uma solicitação de acesso expandido, ela solicita imediatamente o parecer da Conep, que avalia se realmente está dentro das indicações, se o paciente precisa daquele medicamento, se está claro que não há outra alternativa. Conep e Anvisa , juntas, devem ter condições de avaliar qual é o real propósito do protocolo solicitado. Isso não está regulado, mas o acesso expandido não deveria ser iniciado por decisão unicamente entre promotor e pesquisador. O Programa Nacional de Aids também deveria ser acionado e teria que concordar com tudo.”*

Há entrevistados que alegam que a ampliação do uso humanitário de um medicamento ARV em fase final de pesquisa, por meio de um programa de acesso expandido, mesmo dentro de protocolos clínicos aprovados pela Anvisa e pela Conep, não é uma solução ideal para antecipar o acesso. É exatamente aí, alertam, que pode começar a ser formado o mercado para a nova droga.

Mas, por outro lado, na visão de quem necessita da novidade em teste, *“o acesso expandido é a salvação, pois a outra saída é entrar com ação judicial, mas aí é preciso esperar o registro, o que pode ser tarde demais para o paciente”*.

Quando implementados, esses programas devem seguir critérios transparentes que considerem o real benefício do paciente. Os entrevistados recomendam que deva ser redobrada a atenção sobre esses protocolos, que podem funcionar na prática como uma política de “amostras-grátis” das empresas farmacêuticas, no sentido de introduzir o ARV e assegurar o mercado. Lembram que até o encerramento do acesso expandido, o medicamento geralmente já estará incorporado no sistema público de saúde.

Sobre o acesso expandido, um representante de empresa farmacêutica entrevistado no estudo declarou o seguinte: *“Algumas empresas usam para forçar um pouco a porta dos fundos. No nosso caso, como queríamos fazer um programa de acesso expandido para nosso novo anti-retroviral, por uma questão científica fomos ao PN-DST/Aids e dissemos: ‘olha tem isso daqui, onde vocês querem fazer essa pesquisa e quantos pacientes*

2 Resolução Anvisa RDC nº 26, 17 de dezembro de 1999

vocês querem colocar e como vocês querem que organizemos isso? Do ponto de vista comercial, se olhássemos só marketing, seria muito mais fácil lançar um programa de acesso expandido e colocar, divulgar um montão, colocar isso na imprensa, organizar uma conversa com grupos de pacientes e com médicos e deixar a coisa rolar. Aí alguém iria falar que quer o produto porque ele é bom demais. Isso existe.”

Se os protocolos de acesso expandido de ARVs são pouco comuns no Brasil, mais raros ainda, lembram alguns entrevistados, são os estudos clínicos de farmacovigilância ou de fase IV³, que permitiriam conhecer melhor os efeitos que esses medicamentos ocasionam na saúde de quem está em tratamento. Esses estudos possibilitariam conhecer melhor os efeitos adversos dos ARVs, seu impacto e importância no País, já que a população brasileira tem características particulares, distintas das populações européias e norte-americana, regiões em que os medicamentos são geralmente desenvolvidos.

A farmacovigilância e o acompanhamento sistemático da qualidade dos ARVs realizada na Europa foi fundamental para a decisão, em junho de 2007, de recolhimento, em vários locais do mundo, inclusive do mercado brasileiro, do medicamento nelfinavir. Foi identificada uma impureza química em alguns lotes do medicamento, que apresentou odor alterado. O efeito dessa substância em humanos ainda não havia sido definido, mas estudos em animais mostravam que poderia causar alterações no DNA que supostamente levariam ao desenvolvimento de câncer (Roche, 2007).

Segundo Angell (*op. cit.*), há duas razões legítimas para os estudos de fase IV, às vezes chamados de “pós-marketing”: verificar se o medicamento é eficaz para um uso adicional ou pesquisar efeitos adversos e outras propriedades do fármaco que não tenham sido notadas durante as fases anteriores dos ensaios. Mas o mais comum, segundo a autora, é o uso, para fins de marketing, de frágeis pesquisas de fase IV, que não atendem aos mesmos parâmetros científicos e éticos dos testes originais de fase III.

3 Fase IV - São pesquisas realizadas depois de comercializado o medicamento. São executadas com base nas características com que foi autorizado o medicamento. Geralmente são estudos para estabelecer o valor terapêutico, o surgimento de novas reações adversas e/ou confirmação da frequência de surgimento das já conhecidas, e as estratégias de tratamento. Devem ser seguidas as mesmas normas éticas e científicas aplicadas às pesquisas de fases anteriores. (Resolução CNS nº 251, de 07 de agosto de 1997).

Após o encerramento do estudo

O acesso de pacientes voluntários de pesquisa ao medicamento testado deve ser garantido pelo patrocinador mesmo após o término do estudo (MS, 1997⁴). Um grande número de protocolos, no entanto, não prevê essa extensão. Se o médico assistente julgar que, mesmo após o encerramento da pesquisa, aquela é a melhor alternativa terapêutica para o paciente, a Anvisa recomenda que o patrocinador doe o medicamento, após a adoção de procedimentos administrativos específicos (Anvisa, 2007b).

Os ensaios clínicos deveriam prever que a indústria farmacêutica fornecesse o ARV enquanto o médico julgar que o seu paciente precisa receber aquele medicamento. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelo paciente, ao ingressar em um protocolo dessa natureza, deve conter a determinação da continuidade do tratamento toda vez em que há benefício para o paciente, independentemente que cesse o tempo da pesquisa e que o medicamento já esteja disponível na rede pública. Na opinião de alguns entrevistados, trata-se de uma responsabilidade que deve ser assumida pelo patrocinador, pela instituição em que é feita a pesquisa e pelo pesquisador que conduz o estudo. No entanto, acrescentam, isso nem sempre é cumprido.

Um dos entrevistados citou exemplo de problema nesse sentido: *“Muitos ensaios clínicos são construídos numa perspectiva de estabelecer mercado. Tivemos em 2005 um protocolo efetivamente danoso ao interesse do paciente e do SUS. O Estado teria que absorver o tratamento no futuro e não havia compromisso por parte do laboratório. Não fosse o próprio Programa Nacional gritar... De repente, além dos mandatos judiciais, apareceu uma cota de pesquisas locais em que pacientes estavam tomando o medicamento e que a empresa simplesmente comunicou aos médicos que conduziam as pesquisas que não daria para fornecê-lo mais. O Estado não tem a obrigação de fornecer medicamento para dar continuidade a uma pesquisa privada”*.

O caso relatado, que se tornou público em 2005, refere-se a um protocolo do medicamento enfuvirtida, da empresa Roche, que envolvia 64 pacientes brasileiros.

4 Resolução CNS nº 251, 7 de agosto de 1997

Na época, em resposta à crítica do PN-DST/Aids, Comissão Nacional de Aids (Cn aids) e Conep, a empresa afirmou em nota que “*nenhum dos pacientes que completaram o estudo ficou, em momento algum, sem receber o medicamento. O produto já está disponível na rede pública. Mesmo assim, a Roche continua fornecendo para aqueles que não conseguiram o acesso*” (Grupo Pela Vidda, 2005).

O trâmite até a aprovação

Executivos de empresas farmacêuticas e outros especialistas ouvidos apontam como problemas comuns aos experimentos com seres humanos, não apenas envolvendo ARVs, a existência de múltiplas instâncias de regulação e a morosidade na tramitação até a aprovação dos ensaios clínicos. A maior parte das críticas recai sobre a suposta burocracia e a demora da Conep em fornecer o parecer final sobre os protocolos de pesquisas clínicas com cooperação estrangeira. Esses entrevistados afirmam que a análise e a aprovação de projetos podem levar de seis meses a um ano. Há quem chegue a declarar que, de forma geral, o setor não investe mais em pesquisa farmacêutica no Brasil em virtude da Conep ser “*extremamente lenta e atrasada, pois se fosse o contrário seria um festival de dinheiro para pesquisas*”.

Cerca de 80% dos pareceres são emitidos em 60 dias. As pendências, verificadas em 50% dos protocolos, porém, aumentam o tempo de aprovação final (Conep, 2006, *op cit.*).

Ao apresentar a versão do órgão, representante da Conep entrevistado para este estudo afirmou que, com o grande volume de solicitações, sempre é respeitada a ordem cronológica de entrada dos projetos para que seja feita a avaliação e a emissão de um parecer. Eventualmente, diz, pode ocorrer priorização quando há interesse direto dos pacientes ou alguma questão de urgência colocada pelos envolvidos, embora essas situações sejam raras. A demora na aprovação dos projetos, justifica a Conep, decorre, em parte, das pendências encontradas nos protocolos analisados, e também do processo envolvido na correção das mesmas, já que o estudo volta para o comitê local (CEP), que o devolve ao pesquisador. Ele modifica

o que foi solicitado e devolve ao CEP que, por fim, encaminha o projeto modificado novamente à Conep.

Para simplificar o trâmite de projetos que envolvem ensaios clínicos multicêntricos, a Conep permitiu que as pesquisas realizadas simultaneamente em diferentes instituições fossem apresentadas uma única vez. Quando um dos centros obtém a aprovação, os demais recebem a pré-aprovação, que só dependerá da análise pelo CEP local (MS, 2002⁵).

Em contrapartida às queixas da demora, são apontadas resistências às modificações por parte tanto dos pesquisadores quanto dos patrocinadores. Ensaio com ARVs já tiveram problemas e processos demorados de aprovação por motivos muito semelhantes, o que, na maioria das vezes, envolve situações que colocam em risco os pacientes. *“Em muitos casos são fornecidas informações incompletas. Em outros, o desenho do projeto não é adequado e traz risco para o paciente. O projeto sempre tem que ser bastante claro, por exemplo, ao informar se o paciente pode sair de um esquema de ARV já comprovado e testar um novo. Em que situações ele pode fazer isso? Qual é a vantagem da novidade em relação ao consenso padronizado no SUS? Se essas questões não estiverem claras, o projeto volta.”*

Por vezes, exemplifica um entrevistado, um projeto quer comparar uma nova droga anti-HIV com um tratamento já existente no País ou com outro tratamento realizado no exterior, mas não fica clara sua superioridade sobre o que já está disponível. Outro exemplo de problema ético de protocolo de ARV citado, sem referência ao nome do produto ou da empresa, foi um estudo comparativo de um novo medicamento anti-HIV com placebo que, apesar de ser um ensaio com desenho internacional aceito em outros países, foi rejeitado pela Conep e só pôde ser realizado no Brasil após as modificações solicitadas. Outro caso, ocorrido em meados da década de 1990, no início da atuação da Conep, foi *“com o medicamento indinavir, da Merck. A intenção era manter um braço do protocolo no tratamento com*

5 Regulamentação da Resolução CNS 292/99, 8 de agosto de 2002

monoterapia. As ONGs discordaram publicamente. Fizeram inúmeras intervenções para modificar a pesquisa, que só foi interrompida e modificada quando o projeto foi para a Conep.”

O parecer sobre a pesquisa com o indinavir solicitado à então recém-criada Conep recomendou a suspensão do ensaio por violar princípios éticos. A Conep não só acatou as denúncias contra o protocolo, como concluiu parecer questionando a monoterapia com o medicamento e o não-fornecimento dos resultados de exames que eram realizados nos pacientes (Oliveira *et al.*, 2001).

Quase uma década depois, problemas éticos em protocolos de ARVs continuavam sendo registrados. Num deles, a Conep decidiu suspender, em outubro de 2005, uma pesquisa de Fase IV, da empresa Abbott, com o medicamento lopinavir/r, disponível na rede pública desde 2003. A Abbott não teria apresentado informações suficientes sobre o teor do estudo, que envolveria cerca de 300 pacientes. A Comissão Nacional de Aids (Cn aids) também criticou a empresa em nota pública após tomar conhecimento de que médicos envolvidos na pesquisa, além de utilizarem a infra-estrutura e os recursos humanos da rede pública, seriam remunerados para desenvolver o estudo. Segundo a Comissão, isso caracterizava, além de duplicidade de remuneração, comprometimento ético. Outra suspeita levantada era de que o uso na pesquisa seria mais amplo do que o preconizado pelas recomendações do consenso terapêutico. Segundo a empresa patrocinadora, tratava-se apenas de um estudo observacional, prospectivo, para obter novas informações sobre efeitos adversos de um medicamento que já era bastante usado (Leite, 2005; Campbell, 2005). Em nota, a empresa esclareceu: “*Não há base para a acusação de que a Abbott esteja usando recursos fora da ética, da legalidade e das normas, para induzir a demanda pelo medicamento Kaletra...A Abbott tem uma longa história de trabalho com o governo brasileiro para oferecer acesso irrestrito ao tratamento de alta qualidade do HIV/AIDS.*” (Folha de S. Paulo, 2005).

A adequação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos protocolos é outro ponto que tem gerado motivos para pendências das pesquisas junto à Conep. Não

é incorporada, por exemplo, a previsão de indenização a pacientes diante de eventuais prejuízos. *“O próprio termo de consentimento é uma grande dificuldade. Ele vem muitas vezes traduzido de um projeto que foi feito fora do Brasil, numa realidade cultural muito diferente. Há outras questões que envolvem até a negação dos direitos que deveriam estar ali garantidos. Diz-se: ‘Você não vai ter indenização, você não tem direito’. Reiteradamente, os termos de consentimento vêm com essas cláusulas, o que também é motivo de rejeição pela Conep.”*

Apesar de ter sua atribuição definida por resoluções do Ministério da Saúde e do Conselho Nacional de Saúde, a Conep já teve seus atos e decisões questionados, sob a alegação de eles não terem força de lei. Mas se não forem cumpridas as resoluções da Conep, defendem especialistas entrevistados, o órgão deve acionar o Ministério Público, para garantir que as normas sejam seguidas.

Acompanhamento e transparência

Especialistas ouvidos disseram que os CEPs, a Conep e a Anvisa geralmente não conseguem, na prática, acompanhar o desenvolvimento das pesquisas. Apenas aprovam protocolos de ensaios clínicos com base na intenção expressa pelos pesquisadores. O único acompanhamento, quando ocorre, refere-se a notificações de eventos adversos em relatórios periódicos submetidos aos órgãos reguladores. Assim, tem sido tarefa dos próprios investigadores, patrocinadores e, por vezes, agências internacionais (FDA, principalmente) o monitoramento das pesquisas realizadas no Brasil.

Outra crítica destacada refere-se à falta de transparência da Conep e da Anvisa na divulgação pública de informações sobre os ensaios clínicos em curso e finalizados. *“Não há um banco de dados público adequado sobre as pesquisas aprovadas e em andamento. A Anvisa não divulga nada e a Conep, em seu sistema on line, só informa o título da pesquisa e o nome do centro. Avançamos no campo ético, mas o assunto pesquisa clínica no Brasil continua atendendo mais a interesses privados, é uma ‘caixa-preta’.”*

Editorial publicado em setembro de 2004 em 11 renomados periódicos científicos

por membros do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) defendeu o registro, pelos países, de todos os ensaios clínicos – com resultados positivos, negativos ou inconclusivos – em banco de dados público, gratuito e de fácil acesso eletrônico. O texto alerta que estudos que envolvem grande interesse financeiro são especialmente propensos a ficarem desconhecidos; defende maior transparência na condução e relato dos resultados de estudos em humanos que avaliam ou comparam intervenções terapêuticas; e ressalta que resultados de pesquisas selecionadas por patrocinadores ou investigadores não deveriam influenciar o pensamento de pacientes, médicos, especialistas que redigem diretrizes ou técnicos que decidem sobre políticas de saúde (Lins, 2004).

Vários entrevistados defendem uma reavaliação do papel dos CEPs e da própria Conep, no sentido de alavancar o desenvolvimento científico e tecnológico na área de saúde no País. *“O sistema CEP e Conep precisa ser rediscutido e reavaliado à luz de novas ações e necessidades. Há um certo embate entre a necessidade do desenvolvimento científico e as questões éticas. Um não pode limitar o outro. A saída para isso é deixar as regras claras para a possibilidade de fazer crescer o desenvolvimento científico na área de pesquisa clínica sem deixar de garantir a proteção do sujeito da pesquisa.”*

Os sujeitos das pesquisas

Segundo Epstein (1991, 1996) a epidemia da aids inaugurou um modelo de participação ativa dos pacientes na gestão de sua própria doença e suscitou uma mobilização associativa sem precedentes no campo da pesquisa terapêutica. Em várias partes do mundo, Brasil inclusive, os portadores do HIV, doentes de aids e organizações não-governamentais, articularam, desde o final dos anos 1980, a convicção de que a população afetada não pode ser descartada das decisões que lhes dizem respeito. É determinante, portanto, o acompanhamento ou a inclusão de representantes desse movimento em instâncias de decisão e regulação. Nesse caso, não só na condução das pesquisas clínicas, mas também nos procedimentos de incorporação de novos medicamentos. O estudo do “ativismo terapêutico”,

termo cunhado por sociólogos franceses (Barbot, 2002; Dodier, *op. cit.*; Dalgallarrondo, *op. cit.*), revela que uma das preocupações centrais do movimento comunitário de luta contra a aids gira em torno do lugar do usuário de saúde na produção de conhecimento sobre a doença que o atinge, incluindo aí a dimensão e o alcance das pesquisas clínicas. Por isso adotaram diversos modos de atuação para acompanhar os avanços terapêuticos e agir sobre a complexidade da regulação dos ensaios clínicos.

As ONGs e ativistas de luta contra a aids foram influentes no acompanhamento da evolução dos tratamentos e imprimiram novas relações entre investigadores, clínicos, gestores e pacientes. A participação de ativistas em todas as fases do problema – da pesquisa clínica da droga à sua disponibilização – deu legitimidade ao discurso do leigo, que foi capaz de forçar as instituições a considerar as experiências da população afetada e a produzir a informação reivindicada. Ativistas de aids consideraram que podiam exercer o controle social sobre o conteúdo e os processos da produção científica (Epstein, *op. cit.*).

Quando poucos ARVs ainda estavam disponíveis no Brasil, foi comum o engajamento das ONGs no recrutamento de voluntários de pesquisas. Havia, inclusive, a reivindicação de ampliação dos critérios de inclusão para que o maior número possível de pacientes pudesse receber o “tratamento”, ainda que experimental. Como lembra um entrevistado, as ONGs tiveram atuação no campo das pesquisas clínicas: *“Desde a criação da Conep, em 1996, as ONGs/aids estão representadas na comissão, alternando representantes na defesa dos interesses dos sujeitos da pesquisa. Antes, por ter assento no CNS, o movimento participou da elaboração da Resolução 196. Hoje mudou a relação que as ONGs tinham com as pesquisas. No começo, havia o desejo de participação nos protocolos. Com o tratamento no SUS e depois de tantos problemas éticos que foram surgindo e sendo denunciados, o movimento de aids hoje vê com outros olhos as pesquisas, mas sabe que ainda são muito importantes para aqueles pacientes sem nenhuma opção de tratamento. As ONGs continuam presentes em vários comitês de ética de hospitais e serviços de saúde, mas a pesquisa clínica não é mais uma prioridade do movimento”*.

Necessidade social

O papel regulador do Estado na incorporação dos ARVS, segundo diversos entrevistados, deveria ter início no acompanhamento dos ensaios clínicos com ARVs no País, o que inclui não apenas o crivo ético da Conep e a aprovação dos aspectos técnicos e sanitários pela Anvisa. *“Requer a discussão de critérios para início de um ensaio e de um monitoramento permanente que leve em conta a necessidade social dessas pesquisas e o impacto desses ensaios na possível incorporação precoce de medicamentos na rede pública. O Programa Nacional de Aids passa a se interessar tardiamente pelo novo medicamento, somente após o registro, ou um pouco antes, a partir de demandas de ações judiciais.”*

Segundo Dalgarrondo (*op. cit.*) a pesquisa clínica é um produto entre interesses econômicos e necessidades de saúde pública, um ponto de articulação entre o conhecimento científico e o interesse privado. Nesse sentido, entrevistados reforçam que é preciso considerar que a pesquisa clínica com ARVs no Brasil pode ter um perfil não apenas aquele de colaborar com o avanço e o progresso científico, muito embora exista de fato a convergência de interesse comercial, interesses acadêmicos e científicos e da necessidade de saúde da população afetada pelo HIV. *“Devido ao papel exemplar desempenhado pelo programa brasileiro de combate à aids, tido como modelo para os países em desenvolvimento, o Brasil também funcionaria como uma ‘vitrine’ para o mundo”*, disse um dos entrevistados. Ao ter pesquisado e registrado no Brasil seu ARV, a empresa contaria com um “passaporte” para conquistar outros mercados.

O Brasil provavelmente seguirá em franco crescimento na condição de campo de pesquisas clínicas com medicamentos ARVs. A existência de um “ambiente bioético”, com normas regulamentadoras da ética em pesquisa com seres humanos, o grande número de pessoas infectadas pelo HIV e a determinação legal que obriga o SUS a fornecer o tratamento, na opinião de analistas, continuarão despertando uma indústria interessada em conquistar um dos maiores mercados cativos de ARVs do mundo.

1.2. Consenso terapêutico

No estudo do percurso científico da incorporação dos ARVs, percebe-se que a complexidade e o dinamismo das transformações da terapia anti-retroviral levaram o Ministério da Saúde à elaboração de diretrizes clínicas – conhecidas como “consenso terapêutico” – que devem ser constantemente reavaliadas. O grande desafio desses documentos tem sido proporcionar, em termos individuais, eficácia máxima e, ao mesmo tempo, do ponto de vista de saúde pública, gerar resultados compatíveis com os investimentos empreendidos na garantia do acesso aos ARVs. A ampla utilização da terapia anti-retroviral contribuiu para o desenvolvimento do perfil crônico-degenerativo assumido pela aids no Brasil. Com o envelhecimento da epidemia, a sobreposição de doenças – como as hepatites e a tuberculose – e os efeitos adversos dos medicamentos, os consensos tornaram-se cada vez mais detalhados e abrangentes. Além da abordagem clínica e laboratorial das pessoas infectadas pelo HIV, os consensos trazem atualizações sobre adesão ao tratamento, critérios de início de terapia, escolhas do esquema inicial, falhas do tratamento, manejos da resistência e das toxicidades dos ARVs, terapias de resgate, interações com outros medicamentos, atenção às co-morbidades e co-infecções, profilaxia de infecções oportunistas, imunizações, violência sexual, exposição ocupacional, dentre outros aspectos (PN-DST/Aids, 2004, 2007d).

Um dos entrevistados afirma que *“o documento do consenso é um guia de recomendações que padroniza e hierarquiza as opções de tratamento. Mas sabe-se que, ao levar em conta as características do paciente, é do médico a decisão final sobre o esquema de tratamento a ser utilizado. A função do consenso não é se impor aos médicos, mas, sim, redefinir condutas clínicas adequadas e também apontar condutas que possam prejudicar o paciente”*.

O propósito do consenso é orientar médicos – incluindo os que não são especialistas em Infectologia – sobre quando iniciar a terapia anti-retroviral, com que drogas começar, como reconhecer se o esquema falhou e o que fazer em caso de falência terapêutica. Em função do grau de deficiência imunológica do paciente e das novas

evidências, o consenso estabelece diferenças de indicação dos medicamentos. Baseado no potencial de adesão e na toxicidade dos medicamentos, o documento visa facilitar as decisões médicas. Embora a terapia anti-retroviral tenha avançado e indivíduos infectados pelo HIV estejam vivendo mais e melhor, o tratamento envolve outras questões importantes: efeitos colaterais potencialmente graves de médio e longo prazos, incluindo neuropatia, hepatotoxicidade, dislipidemia, pancreatite, diabetes, osteoporose e acidose láctica, além da lipodistrofia. Assim, a saída apontada pelos consensos tem sido retardar ao máximo o início do tratamento para reduzir os efeitos colaterais, mas sem chegar ao ponto de o sistema imunológico ficar por demais debilitado e de a pessoa infectada pelo HIV adoecer (SBI, 2003, *op. cit.*).

Um retrato dos avanços científicos

As revisões das diretrizes se intensificaram a partir de 1996, quando o PN-DST/Aids do Ministério da Saúde convocou e coordenou reunião do Grupo Assessor para Terapia Anti-retroviral de Adultos e Adolescentes, composto por especialistas de notório saber e com expertise no acompanhamento de pacientes para discutir avanços terapêuticos recém-anunciados, identificar as melhores estratégias para o tratamento anti-HIV e atualizar o documento que continha as recomendações anteriores, publicadas a partir de 1994. Até 1996, as recomendações baseavam-se na monoterapia inicial com zidovudina e, diante de falha terapêutica, admitia-se a terapia com dois medicamentos: zidovudina combinada com didanosina ou com zalcitabina (PN-DST/Aids, 1996).

Num primeiro momento, o grupo considerou os mais relevantes trabalhos científicos publicados (*peer-reviewed*), com destaque para 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. Foram incorporados, ainda, os indícios a favor da inclusão dos inibidores da protease nas combinações anti-HIV; reavaliou-se também o momento certo de iniciar o tratamento e a importância dos exames de quantificação de linfócitos T CD4+ e da quantificação da carga viral como marcadores

da evolução da infecção pelo HIV. O documento concluía que as recomendações poderiam, em futuro próximo, sofrer modificações que incorporassem resultados conclusivos de ensaios em curso com novas combinações de ARVs (Ministério da Saúde, *op. cit.*).

Segundo um entrevistado que participou desse processo de elaboração, “*o consenso brasileiro de 1996 ficou ‘escondido’. Foi pouco divulgado. Mas à exceção de uma ou outra falha técnica, como a manutenção da terapia dupla um pouco mais do que deveríamos ter mantido, o consenso brasileiro estava à frente de outras diretrizes internacionais*”.

Com a aprovação da Lei Federal 9.313, em novembro de 1996, o SUS passou a ser obrigado a fornecer medicamentos anti-HIV e a atualizar periodicamente as diretrizes terapêuticas. No final do mesmo ano, além de constituir uma Comissão Técnica, o PN-DST/Aids passou a trabalhar politicamente na implementação da lei recém-sancionada. Havia forte oposição no próprio Ministério da Saúde sob o argumento de que a aplicação da Lei e a divulgação do consenso iriam demandar muito dinheiro. A preocupação, lembra um entrevistado, “*era de que a aplicação do consenso terminasse drenando recursos do Ministério da Saúde para comprar remédios para aids, que na época eram caríssimos; algo estimado em torno de 7.000 dólares o tratamento por paciente/ano*”.

Em 8 de abril de 1997, o grupo assessor que havia atuado na elaboração do consenso no ano anterior voltaria a se reunir para analisar os resultados de ensaios clínicos apresentados na histórica Conferência Internacional de Aids de Vancouver, Canadá, ocorrida em julho de 1996 e que anunciou ao mundo a chegada dos inibidores da protease; na Conferência em Retrovirose e Infecções Oportunistas, que aconteceu em Washington, em janeiro de 1997; e no Simpósio Internacional de Consenso no Manejo da Infecção pelo HIV, Citomegalovírus e Hepatites, ocorrido em Nova York, ambos nos Estados Unidos, em março de 1997. As quantificações de carga viral e de linfócitos T CD4⁺ passaram a ser incorporadas definitivamente como parâmetros laboratoriais para a indicação do início do tratamento anti-retroviral, mas a grande novidade foi a inclusão dos inibidores da protease indinavir, ritonavir e saquinavir (PN-DST/Aids, 1997).

Nas reuniões do consenso brasileiro em 1996 e 1997, acrescentam entrevistados, havia urgência em definir as diretrizes e colocar a política de acesso universal na agenda do governo de modo a perpetuá-la durante as gestões posteriores. Também deram o tom do que seriam os consensos dali em diante. *“Com o uso de esquemas potentes e o início com três drogas, na maioria dos casos, nasceu a lógica do consenso terapêutico que vigora até hoje: de ser um retrato fiel dos avanços científicos e sempre em sintonia com a progressiva complexidade da terapia.”*

Até dezembro de 2007 o Ministério da Saúde já havia elaborado e divulgado dez consensos terapêuticos para adultos e adolescentes infectados pelo HIV. A cada revisão são reexaminados os critérios estabelecidos nas recomendações anteriores, redefinidos esquemas preferenciais e alternativos de tratamento e considerados todos os medicamentos ARVs registrados e disponíveis para uso clínico no País até a data da última reunião do Comitê.

A partir de 1999, destaca um dos entrevistados, os consensos *“foram evoluindo e a cada nova edição trouxeram atualizações de indicação entre as classes de medicamentos, em termos de primeira e de segunda escolhas, e a inclusão de novas drogas, à medida que eram lançadas. O tipo de esquema para início de tratamento é algo que, a cada consenso, traz novidade. Também o valor dado aos marcadores da infecção mudaram com o tempo. Nas recomendações até 2000, a contagem de células CD4 e a carga viral eram igualmente importantes. Nos consensos seguintes, o CD4 passou a ser o principal parâmetro e a carga viral ficou em segundo plano”*.

Algumas novidades na metodologia de elaboração do documento surgiram nas *Recomendações em Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes* para os anos de 2007 e 2008, consenso que começou a ser elaborado em novembro de 2006. *“Realizamos análise crítica de mais de 80 artigos científicos que trazem resultados de ensaios clínicos sobre ARVs. Adotamos estratégias para evitar eventuais conflitos de interesses dos membros do comitê assessor. Introduzimos a noção de redução de danos na abordagem do uso de álcool e drogas pelos pacientes em tratamento. Também*

consideramos o fator custo dos ARVs nas tomadas de decisão. Para facilitar o trabalho, antes do consenso final, tudo foi discutido em quatro subcomitês que abordaram tratamento inicial, resistência, toxicidade e co-morbidades.”

Diante de alguma novidade ou descoberta relevante após a publicação, entre um consenso e outro, a partir de 2003 o PN-DST/Aids passou a lançar mão do expediente de Notas Técnicas, precedidas de consulta ao comitê assessor. Foram divulgadas, por exemplo, notas provisórias (que vigoraram até a reunião do consenso seguinte), para padronização de utilização das drogas tenofovir e enfuvirtida. *“Essa medida, que dispensa a necessidade de reunião presencial dos especialistas – que são consultados por e-mail – contribui, sem dúvida, para a instrução da conduta médica. Mas é uma medida excepcional e que não pode ser feita às pressas.”*

O PN-DST/Aids também renova periodicamente o *Consenso sobre Terapia Anti-retroviral em Crianças*, publicado pela primeira vez em 1997. Além disso, publicou em 2007, as *Recomendações de Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Anti-Retroviral em Gestantes*, cujo objetivo é reduzir a transmissão para níveis entre zero e 2%, por meio do uso de combinação de ARVs ao final da gestação, dentre outras medidas preventivas (PN-DST/Aids, 2006).

O Brasil entrou na segunda década de acesso ampliado aos ARVs com uma política construída em bases sólidas, mas há novas preocupações na opinião de um dos entrevistados. *“Onze anos depois, chegamos em 2007 com uma série de dúvidas sobre a forma como as decisões relacionadas à terapia no Brasil são tomadas, a começar sobre como tem ocorrido a entrada dos medicamentos ARVs no País e se os médicos, na prática, usam de fato o consenso como referência para as prescrições.”*

Tratamento individual e uso racional

“É preciso voltar a olhar para a floresta, não só para as árvores”. Com essa afirmação, um dos entrevistados alerta para o fato de que, embora a incorporação de novos medicamentos ARVs integre uma política de saúde pública, *“prevalece no*

programa brasileiro a visão da prática médica de quem atende às pessoas infectadas pelo HIV, sobressaindo a visão clínica individual que busca solucionar o problema de saúde de cada paciente”.

É opinião comum entre vários especialistas ouvidos a de que o Brasil terá de ajustar o processo de incorporação de ARVs em função da grande demanda por novos medicamentos e a pressão do mercado, com previsão de inúmeros lançamentos nos próximos anos. Adotar um tratamento anti-HIV ideal no SUS não é necessariamente trocar o que já está sendo usado pelos novos ARVs, diz um dos entrevistados. *“Essa é a lógica da incorporação irracional, feita à medida que as novidades são registradas. Isso pode provocar a troca, por exemplo, de produtos genéricos comprovadamente bons por ARVs patenteados”.*

Se o Brasil não abre mão de priorizar o tratamento individualizado vai precisar incorporar imediatamente todas as drogas novas. Caso queira oferecer um programa de saúde pública, na opinião de alguns, com o arsenal de medicamentos que já está disponível na rede pública, não haveria necessidade de incorporação automática. *“O Brasil tem hoje um formulário extenso de anti-retrovirais. Um programa de saúde pública ‘enxuto’ poderia incluir na combinação um único inibidor de protease para cerca de 90% das pessoas e os cerca de 10% de pacientes que não responderem ao tratamento acessariam outro medicamento. Já um programa individualizado, como é o caso do brasileiro, requer a incorporação de todas as drogas disponíveis no mercado.”*

Não se sabe até que ponto, sustentam alguns entrevistados, o consenso brasileiro de ARVs é obedecido como linha de tratamento. *“Não será simplesmente uma lista de remédios disponíveis? Ele é feito mais pelo critério individual, traz recomendações abrangentes, mas não define diretrizes claras. É como gado no pasto. Desde que o remédio entre na ‘porteira’ do consenso, seguirá livre e solto”.*

Ou, na visão de outro entrevistado: *“O consenso segue a mesma lógica com que foi criado há mais de dez anos e que se pauta principalmente em um grupo de experts que chega a um documento final segundo sua prática”.*

Os responsáveis pelo consenso tomam as decisões, contestam outros entrevistados, não só pautados na experiência clínica individual, mas principalmente baseados em extensa revisão de estudos e nas informações científicas que mostram ganhos de eficácia, aumento na qualidade de vida do paciente e redução dos efeitos colaterais.

Do ponto de vista do gestor do SUS, cada vez mais passam a ser considerados não só os aspectos técnicos, mas também os econômicos. *“Isso porque, além de prover o acesso ao medicamento, o gestor sabe que tem que levar em conta que administra os recursos públicos do SUS, escassos e limitados.”*

Nem todos concordam que o modelo adotado tenha de passar por mudanças. *“O consenso brasileiro não pode ser fatiado e deve continuar servindo para todos os pacientes”*. Antes de novas incorporações, propõem entrevistados, deve ser discutido e definido o que é de fato um tratamento anti-retroviral ideal, incluindo conceitos como qualidade de vida e adesão. Em seguida, devem ser agregados conceitos já consolidados como segurança, eficácia, custo-benefício, medicina baseada em evidências, possibilidade posterior de produção nacional, dentre outros aspectos.

O termo “uso racional” utilizado por alguns entrevistados que defendem mudanças no processo de incorporação dos ARVs não é bem aceito por outros. *“Ao abordar a questão da racionalidade, pode parecer que até o momento fez-se um uso irracional, sem critério. Temo que queiram dizer simplesmente economizar recursos, deixar de oferecer a melhor terapia disponível, limitar o acesso a determinados ARVs.”*

Usar racionalmente não quer dizer racionalizar custo, alegam os defensores da mudança. *“Chamamos de uso racional a incorporação feita com base em evidências. Ninguém está querendo economizar porque se o governo tiver que pagar, vai pagar. Só que ele deve pagar para atender ao interesse do paciente e do SUS, não ao interesse da indústria.”*

A comparação com o uso racional de antibióticos é recorrente entre alguns entrevistados. A terapêutica nessa área inclui desde a antiga penicilina até antibióticos mais modernos, com preços altos, caso, por exemplo, de linesolide e ertapenem. Diante da resistência bacteriana aos antibióticos a saída encontrada foi promover o uso racional

desses medicamentos e investir na educação continuada de médicos. *“Ao ser transportado para os anti-retrovirais, o processo seria mais fácil porque na aids o número de drogas é menor. A discussão é um pouco mais fácil em relação ao início de tratamento, pois já está tudo no programa. Deve-se mexer mais no segundo e no terceiro esquema com os ‘multifalhados’. Deve-se pensar inclusive em novo uso para velhas drogas.”*

A aplicação do conceito de uso racional de ARVs passaria também por uma mudança de práticas da rede de serviços. Hoje se gasta mais tempo numa consulta médica abordando a escolha dos medicamentos, a quantificação de carga viral e de linfócitos T CD4+ do que com a visão integral do paciente. *“É preciso considerar outros desfechos que não somente a indetectabilidade virológica ou a restauração laboratorial e imunológica. Deve contar a qualidade de vida das pessoas, como um fator a incidir sobre a decisão de prescrição. Mas essa visão tem de ser praticada pelos serviços de saúde, profissionais e pessoas que vivem com HIV. Essa é uma forma de ampliar um pouco a discussão sobre a incorporação racional de novos ARVs.”*

Da primeira linha ao resgate terapêutico

Com relação à adoção de novos medicamentos para pacientes infectados “virgens” de tratamento, a chamada primeira linha, especialistas dizem que não há necessidade de novas drogas, além das já disponíveis no Brasil. As opções atuais são válidas, seguras e provavelmente vão permitir que a imensa maioria dos pacientes não necessite de nada novo, em médio prazo, desde que demonstrem boa adesão ao tratamento. O programa brasileiro disponibilizava 18 ARVs diferentes em 2007, arsenal suficiente para todos em início de tratamento, ou mesmo para a terapia de segunda linha, destinada aos pacientes que não se adaptam e tornam-se resistentes ou intolerantes aos esquemas iniciais.

Ao serem indagados sobre o que caracterizaria urgência na incorporação de novos ARVs, especialistas são enfáticos: *“Urgência é para atender aos pacientes com múltiplas falências terapêuticas, para as quais não há outras opções disponíveis”*. Explicam que a composição de um esquema de alto nível para início de tratamento,

para boa parte dos pacientes, pode simplesmente incluir, por exemplo, zidovudina, lamivudina e efavirenz, com três comprimidos ao dia, sendo um pela manhã e dois à noite, garantindo inclusive facilidade para a adesão. *“Esse esquema básico consagrado seria abolido somente se houvesse alguma descoberta formidável, alguma grande revolução no tratamento, o que é pouco provável nos próximos anos.”*

Quando existiam menos opções de medicamentos e um grupo menor de pessoas em tratamento, era mais fácil a decisão de incorporação automática dos medicamentos ARVs. Atualmente a situação é mais complexa porque além do fato de o número de pacientes crescer constantemente, *“algumas novas drogas, embora sob o rótulo de inovação farmacêutica, trazem apenas pequenos ajustes em relação às já disponíveis”*.

No Brasil cresce o contingente de pacientes “multifalhados”. Eles costumam passar por vários esquemas terapêuticos, seja porque não tiveram uma boa adesão aos primeiros, seja porque os efeitos colaterais e a tolerância levaram à mudança da combinação, seja porque preferiram parar de tomar a medicação e depois voltaram ao tratamento, às vezes por decisão própria. São casos de resgate terapêutico que, pela falta de opções, deixam os médicos em dificuldade de decisão. Segundo entrevistados, que também assistem pacientes, essas situações podem representar de 5% a 10% dos indivíduos que estão em tratamento anti-retroviral.

É preciso, segundo analistas entrevistados, que o Ministério da Saúde estabeleça claramente qual seria o *portfolio* essencial, o “leque” mínimo de drogas anti-HIV necessário para um programa de saúde pública, considerando o que existe em termos de eficácia, de aceitabilidade, tolerabilidade, disponibilidade e custo.

Contudo, a eventual opção por um programa de ARVs mais reduzido, com a eliminação de drogas obsoletas e a incorporação somente de drogas essencialmente inovadoras, não pode perder de vista uma realidade, alerta um dos entrevistados. *“No caso do Brasil, que iniciou o tratamento há muito tempo, há pessoas que necessitam de abordagem diferenciada e precisarão de drogas novas.”*

Países em desenvolvimento que iniciaram programas de acesso muito depois do Brasil adotaram um formulário padronizado mais restrito. O Brasil, ressaltam entrevistados, parte de outro contexto. Mantém um arsenal mais abrangente desde 1996, o que exigiria ajustes para definir quais são os medicamentos capazes de resolver o problema da maioria dos pacientes, quais são as drogas prioritárias e preferenciais e quais são as drogas reservas e alternativas.

No contexto do programa brasileiro, que demanda drogas de resgate (ou de terceira linha), muitas vezes é preciso adquirir os medicamentos recém-lançados no mercado. *“As drogas de resgate devem ser compradas pelo governo somente por recomendação específica, para uso restrito. Não deveriam ser incorporadas dentro de um framework ou consenso de saúde pública, que passaria a englobar apenas as drogas de primeira e segunda linhas.”*

Os ARVs de resgate, dizem entrevistados, deveriam integrar esquemas terciários apenas para situações excepcionais, com um sistema de dispensa específico e controlado, só para esses medicamentos. À medida que se acumulam experiências com essas drogas – e que elas mostrem que têm mais benefícios do que problemas –, podem até ser “promovidas” para o *framework* maior. É importante que a incorporação de novas drogas seja um processo progressivo e com clareza nas situações em que não haja dúvidas de que elas são melhores, concluem os defensores dessa proposta.

Apesar de o documento obedecer à legislação brasileira, há especialistas que defendem que o consenso precisa ser analisado sob a ótica da sustentabilidade. *“Trata-se de uma lei e de recomendações técnicas positivas. É um programa efetivo e eficaz, mas que passa por um dilema que não pode ser desprezado. Até alguns anos atrás a conta fechava. Já não fecha mais.”*

Um processo de incorporação quase automático das drogas pelo consenso, alertam entrevistados, não estaria levando em conta a sobrevivência do programa em médio e longo prazos. *“Num primeiro momento, a preocupação foi dar todos os remédios a todo mundo. Acesso universal, no entanto, não quer dizer obrigatoriamente acesso a tudo.*

Quer dizer acesso de todos. Isso não significa que tenhamos de ter um remédio obsoleto, mas também não quer dizer que se amanhã aparecer um medicamento que custe 20 mil reais por mês tenhamos obrigatoriamente que incorporá-lo. É preciso impor limites.”

Na opinião de um dos entrevistados, contestada por outros, “o preço que a sociedade paga pela incorporação automática é alto, impede a expansão de outras ações do programa de aids e significa redirecionar recursos da assistência farmacêutica e de outras ações do SUS. Bom para o combate à aids, ruim para o sistema de saúde como um todo, pois a equidade fica comprometida”.

A maioria dos entrevistados concorda que a decisão do governo brasileiro de garantir o acesso universal é uma vitória da sociedade brasileira e um exemplo mundial para os países em desenvolvimento. Mas na opinião de um deles não se pode confundir o caráter político dessa decisão com o aspecto técnico. “É inegável o mérito político do programa brasileiro de aids. Basicamente o consenso brasileiro diz o que não pode fazer e o que é certo. Mas a sua implementação deixa a desejar porque foi planejado num momento em que tínhamos poucas pessoas em tratamento e poucos remédios disponíveis. O problema é que passados mais de dez anos não houve a adaptação adequada à nossa realidade. Por isso, do ponto de vista técnico, é um programa que tem falhas.”

O programa brasileiro, alegam os entrevistados que discordam dessa visão, é bom tecnicamente e semelhante a programas dos países desenvolvidos. “É uma política de acesso universal a ARVs que foi nivelada por cima, pelos mais altos padrões técnicos e que está cumprindo a lei brasileira e os preceitos do SUS. É um programa que disse não à concepção de dar saúde pobre para os pobres. Mas para manter todo o arsenal terapêutico necessário daqui em diante terá que haver pulso firme do Estado.”

A opinião é corroborada por outro especialista: “O programa foi muito bem estruturado e tem sustentação legal. O consenso regulamenta a utilização, a indústria farmacêutica traz e promove as inovações, os médicos e pacientes o acessam e a sociedade civil tem a possibilidade de acompanhar tudo isso”. Outro entrevistado completa: “O que temos é um conjunto de atores defendendo suas posições, por vezes

divergentes. Mas não se pode dizer que é um programa que está gastando dinheiro com o que não deve ou economizando dinheiro, deixando de acessar o que precisa”.

Entre a urgência e a cautela na inclusão

Dentre os entrevistados, há quem defenda ainda mais a antecipação da inclusão de medicamentos ARVs, por parte do Ministério da Saúde. Nesse caso, cada medicamento, na medida em que fosse lançado e aprovado para comercialização no mercado mundial, deveria ter imediatamente no Brasil o seu registro e sua recomendação técnica específica, antes mesmo da reunião ordinária do consenso, sob o argumento de que traria benefício para inúmeras pessoas. Não existiria assim um vácuo na incorporação, o espaço de tempo ao qual se atribui parte das distorções nas prescrições. Outros acreditam que essa medida é prejudicial ao SUS, não condiz com um programa de saúde pública e que serve mais aos interesses econômicos das empresas farmacêuticas.

A antecipação seria uma forma de neutralizar as prescrições inadequadas de ARVs, bastante comuns no Brasil, segundo especialistas ouvidos. Por isso, eles propõem que o grupo de consenso se reúna com periodicidade menor, mais de uma vez por ano. E, ainda, que sejam formados subgrupos de consenso, que tratem dos novos medicamentos, assim que se tornarem disponíveis, ao mesmo tempo em que o registro é solicitado à Anvisa e antes de estarem sujeitos a solicitações sem padronização. Com isso, alegam os defensores dessa idéia, haveria menos espaço para a pressão e marketing dos produtores. Até o consenso de 2007/2008, com raras exceções, o grupo de especialistas, que se reúne periodicamente, só passava a discutir o novo medicamento após seu registro na Anvisa.

O consenso terapêutico brasileiro tem incorporado praticamente todas as inovações de ARVs. Na medicina não se pode nunca ser o primeiro, tampouco o último, defende um dos entrevistados. *“Se for pioneiro, pode errar pela agressividade. Se for o último, vai errar pela lerdeza. Defendo que todas as incorporações sejam realizadas no Brasil logo após aprovação da FDA. Assim o consenso estaria bem balanceado.”*

Para alguns entrevistados, o consenso não é atualizado na mesma velocidade das

mudanças. Há situações que o consenso não prevê, pois são novidades que vêm à tona no intervalo de tempo entre um consenso e outro. *“Acabamos vendo consensos internacionais hoje que trazem informações que o consenso brasileiro não traz. Por isso, é uma vantagem quando o médico consegue vencer o consenso, sair dele em prol do paciente. Mas vale dizer que às vezes o clínico enfrenta uma defasagem, pois não tem a formação, não consegue se atualizar pelos consensos internacionais.”*

Nenhum novo medicamento, afirmam os especialistas que defendem mais cautela na incorporação, poderia ser inserido no documento de consenso sem que fossem respondidas detalhadamente algumas questões. *“Qual é o valor adicional da nova droga em relação ao arsenal terapêutico já existente? Qual é o real benefício do medicamento em um contexto populacional de saúde pública e não apenas individual?”*

O problema dos efeitos adversos

No caso dos ARVs, a história demonstra que é comum, ao longo do tempo, com a utilização em larga escala, haver uma variação de segurança e eficácia, inclusive com efeitos inesperados, se comparado ao parâmetro inicial que levou à aprovação do medicamento. Isso demanda cautela na incorporação e a uma permanente vigilância na utilização da droga depois de incorporada.

A velocidade de incorporação de um determinado medicamento, a pouca experiência clínica do uso e efeitos não previstos a médio e longo prazos gera muitas dúvidas entre aqueles que indicam o medicamento. *“É preciso avaliar a questão da amplitude, a forma como a droga será recomendada quando ainda tiver pouco tempo de existência. Como o Brasil tem características diferentes daquelas populações que são arroladas nos ensaios clínicos é preciso que seja levada em consideração a possibilidade de outros efeitos inesperados a médio e longo prazos.”*

Um dos entrevistados, defensor de maior cautela na incorporação em larga escala, acrescenta: *“Quando são lançadas, todas as medicações anti-retrovirais são ditas excelentes. Em cinco anos elas se tornam boas. Após quinze anos não dá para saber o*

que serão. A história do tratamento da aids nos ensinou que é preciso mais cuidado na incorporação para um grande número de pacientes”.

Como a maior parte das pesquisas em aids é conduzida do exterior, dos Estados Unidos principalmente, há quem afirme que os médicos brasileiros acabam repetindo um consenso feito com evidências que vêm de fora. *“A realidade, inclusive genética, da população brasileira é bem diferente do ‘pai’ do consenso. Por isso, podem existir problemas futuros com nossos pacientes, que não são registrados lá fora.”*

Alguns dos entrevistados insistem que é ruim a qualidade de informações sobre os efeitos adversos de ARVs no Brasil. Internacionalmente sabe-se, por exemplo, que em alguns países cerca de um terço dos óbitos em pessoas portadoras do HIV é por causa de outras doenças e que há relação de mortes com os ARVs, mas esses dados são desconhecidos no Brasil. *“Nos últimos cinco anos a proporção de óbitos por doença cardiovascular em decorrência de HIV no Brasil cresceu numa taxa maior do que na população geral, comparado com idade, sexo e local de residência. É um dado público, de registro de óbito, que o governo não analisou. O governo não sabe quantos pacientes com HIV fumam, quantos têm colesterol elevado, tampouco quantas mulheres em idade reprodutiva tomam determinados ARVs, como o efavirenz. Um programa público de acesso a tratamento não se restringe à distribuição de medicamento.”*

Ainda com relação aos efeitos colaterais, um dos especialistas entrevistados afirma que os riscos lipídicos e cardiovasculares não foram adequadamente considerados pelos consensos brasileiros nas recomendações de tratamentos. *“A deformação física nos usos de terapêutica anti-retroviral tornou-se um problema sério. Tenho pacientes que se sentem mal cada vez que voltam a uma consulta. E me questiono: eu fiz isso por causa da minha decisão de prescrever? E há o risco cardiovascular. Não podemos aceitar que seja normal continuar receitando e o indivíduo sobreviver deformado ou morrer precocemente de infarto.”*

O Consenso de 2007/2008 passou a abordar melhor essa questão, ao considerar a emergência de eventos adversos tardios que influenciam negativamente na qualidade

de vida dos pacientes. No capítulo *Manejo da Toxicidade do Tratamento Anti-retrovital*, o documento considera que o tratamento da aids pode acarretar o aparecimento de algumas condições associadas a maior risco de eventos vasculares como a dislipidemia, lipodistrofia, hipertensão arterial, resistência à insulina e intolerância à glicose (PN-DST/Aids, 2007d, *op. cit.*).

No Brasil, ressalta um entrevistado, os médicos que tratam pessoas com HIV e aids não estão totalmente capacitados para o diagnóstico dos riscos cardiovasculares e lipídicos dos medicamentos. Mesmo se abordados no consenso, há pouca atenção para esses efeitos colaterais na rede de serviços do SUS. *“Embora o paciente receba no SUS um ARV que custa caro ao ano, nem sempre é possível conseguir que ele faça, por exemplo, um lipidograma. Se tiver colesterol alto, não é possível conseguir remédio para ele no SUS. Não há, por exemplo, estatina em todas as unidades de saúde que atendem pessoas com HIV e aids.”*

Composição multidisciplinar

O Comitê Assessor para Terapia Anti-retroviral de Adultos e Adolescentes do Ministério da Saúde é constituído por médicos infectologistas e de outras especialidades, representantes da academia, gestores de serviços especializados, do governo e da sociedade civil (PN-DST/Aids, 2007d, *op.cit.*).

A função dos profissionais que elaboram o consenso é atuar como um comitê consultivo que vai informar ao governo o que considera ser tecnicamente melhor. *“Por isso, os membros devem ser técnicos. Política é a decisão de usar e difundir o que foi definido pelos técnicos.”*

Na composição do consenso, um ponto que gera discussão entre os entrevistados é o caráter multiprofissional e multidisciplinar dos últimos comitês assessores, que inclui a participação de representante de ONGs de luta contra aids.

Sobre a participação multidisciplinar, um dos entrevistados afirma o seguinte: *“Talvez os representantes médicos no grupo de consenso não estejam tão à vontade quanto*

estavam antes, quando éramos uma confraria de infectologistas que se conheciam. Agora há pessoas sobre as quais nem sabemos o nome, que nunca trataram pacientes e que estão dando palpites. A representação das ONGs é tranqüila desde que não entre no mérito de votar no aspecto técnico. Se quiser fazer uma observação sobre alguma coisa, perfeito; agora se vamos decidir se usamos o remédio A ou o remédio B, obviamente a ONG não pode levantar a mão e dizer: 'Prefiro o remédio B'. Sobre as participações de pessoas do Programa Nacional (de DST e Aids), sinto que elas são qualificadas".

Na opinião de outro entrevistado, *"a inclusão, permanente ou pontual, de um epidemiologista clínico, um especialista em cardiologia ou em economia da saúde são importantes para o consenso, para dar conta da grande abrangência do documento".*

A participação de representantes da sociedade civil no consenso acontece através da indicação do PN-DST/Aids. Por serem leigos, não há expectativas de que possam discutir com profundidade aspectos científicos. *"A participação tem caráter mais testemunhal, para que eles saibam o que está acontecendo. Se houver alguma polêmica ética, conflitos de interesses explícitos, ou sobreposição de discussões de economia de recursos em detrimento de qualidade de tratamento, não há dúvida de que a participação da sociedade civil fará a diferença. Esse representante pode chamar a atenção da divergência entre o que prega consenso e a prática dos serviços. Há uma lista de exames necessários que estão no consenso, mas que os serviços não oferecem. Outra forma do representante das ONGs contribuir é com a adequação da linguagem, pois o consenso é também para profissionais que não são médicos, é uma referência para os pacientes e as ONGs."*

A presença de representantes da sociedade civil no grupo do consenso, defendem alguns entrevistados, deve ir além da participação como ouvintes das reuniões. Espera-se que essa presença promova mais entendimento junto aos especialistas do consenso sobre as preocupações do movimento comunitário e os anseios das pessoas que vivem com HIV e aids. *"No Brasil, muitas pessoas em tratamento não têm condições de discutir sobre medicamentos com propriedade, mesmo com seu médico, apesar de a informação estar disponível. Sempre haverá limitações, mas temos que investir na qualidade da*

informação para essas pessoas. É o que chamamos de prevenção positiva. É uma obrigação traduzir, levar o consenso para as milhares de pessoas em tratamento.”

Conflitos de interesse

Até 2006, era comum membros do consenso coordenarem ensaios clínicos e prestarem diversas formas de consultoria e assessoria para as empresas farmacêuticas o que, segundo alguns entrevistados, lhes dava uma condição e uma visão diferenciada diante de certos medicamentos. *“Para o consenso de 2008 foi feita a discussão sobre o manejo dos conflitos, porque ao lidar com uma política que é de alto custo, diversos interesses estão envolvidos. Desde então, decidiu-se que deve ser assinada uma declaração onde são descritos os potenciais conflitos, documento confidencial que é arquivado, preservado. O Ministério da Saúde considera determinadas relações com indústria farmacêutica conflitos inegociáveis, que passam a ser impeditivos para o profissional participar do comitê que determina a adoção de medicamentos.”*

Em abril de 2007 o PN-DST/Aids encaminhou⁶ a todos os membros do Comitê Assessor para Terapia Anti-retroviral a definição dos critérios para participação, elencando hipóteses de conflito de interesse consideradas incompatíveis: possuir vínculo de emprego, ser membro de comitê técnico assessor (*advisory board*), realizar consultoria técnica ou ser sócio/acionista de empresa farmacêutica ou outra instituição privada que produz medicamentos ARVs. A partir daí, os membros poderiam optar pelo desligamento do comitê assessor.

Essa declaração de ausência de conflito de interesse, na visão de alguns entrevistados, tornou-se obrigatória no consenso dentro de uma visão incompleta que procura identificar, basicamente, aqueles que participam de ensaios clínicos e têm vínculo formal com a indústria, quando há várias outras possibilidades de relação indireta com as empresas farmacêuticas e que não foram levadas em conta.

6 Ofício Circular nº 38/2007/GAB/PN-DST-Aids/SVS/MS

A medida é elogiada por boa parte dos entrevistados. Mas há quem a considere rígida ou, no outro extremo, tímida demais. *“Deveriam também ser excluídos aqueles que recebem outros tipos de vantagem, como viagens para eventos internacionais a convite das empresas farmacêuticas. O governo deveria assegurar a participação dos membros do consenso nos congressos, sem nenhum financiamento privado.”*

Crítico da atual condução proposta, um entrevistado afirma que: *“O purismo ideológico levará à pobreza técnica. É impossível achar uma única pessoa que realmente esteja atualizada em tratamento e que não tenha relação com a indústria farmacêutica. Veja a incoerência: o fato de ser consultor da indústria com contrato assinado e transparente é um conflito para o Programa Nacional, mas ganhar uma passagem de classe executiva para congresso internacional com hospedagem num hotel cinco estrelas não é considerado conflito que impeça de participar do consenso”.*

Diz outro especialista que em momento diferente, por defender posições técnicas mais conservadoras, o consenso era acusado de buscar a economia de recursos. *“O pêndulo do que é conflito muda com o tempo. Agora podemos ser acusados de estar a serviço da indústria farmacêutica, mas já fomos acusados de estar a serviço do governo quando fazíamos propostas que não eram as mesmas dos consensos internacionais. Só muito recentemente é que o governo trouxe para dentro do consenso a questão financeira.”*

Um dos entrevistados lembrou que sua participação no consenso já oscilou entre “a abstenção e a consciência crítica”. *“Participei do protocolo bivotal, multicêntrico, internacional, de um medicamento ARV, que levou à sua aprovação pela FDA. Quando fui à reunião do consenso que introduziria o medicamento fiz menção a isso e me abstive da votação. Hoje já não faria isso. Tenho maturidade suficiente para dizer: ‘Eu não preciso me abster, eu não vou falar errado, eu não vou mentir, não vou exagerar em nenhum mérito, não vou esconder nenhum demérito’. Mas na época achei que a posição correta seria me abster.”*

Os interesses individuais ou de uma minoria, acreditam alguns, dificilmente prevaleceriam no comitê assessor que redige o consenso. *“Trata-se de uma reunião aberta,*

com participação da sociedade civil, debatida com argumentação, contra-argumentação, com evidência de artigos científicos, revisão bibliográfica, pesquisas, ensaios clínicos. Mas é bem-vinda a decisão de tornar-se mais evidente e declarada a ausência de eventuais conflitos.”

Um dos entrevistados ressalta que as medidas são positivas, pois o conflito de interesse é algo que deve ser visto *a priori* e não *a posteriori*. *“O conflito não se dá apenas após uma prática ilícita e antiética, se dá desde antes, em cima da possibilidade do favorecimento.”*

O fator econômico

Além de considerar a segurança, a eficácia e a efetividade, o grupo do consenso terapêutico passou a considerar o custo dos medicamentos na decisão de incorporação de um novo ARV. O custo é levado em conta quando o potencial benefício de determinado medicamento é desproporcional ao investimento financeiro (PN-DST/Aids, 2007c).

Há situações de medicamentos que custam muito mais em relação a outros que trazem a mesma vantagem do ponto de vista clínico e de saúde pública. Se os benefícios são iguais, a opção tem de ser pelo mais barato, o que seria um critério justo por tratar-se de recurso público, concorda a maioria dos entrevistados.

Alguns especialistas vêem espaço para o governo optar ou não pela inclusão de medicamentos em função do preço, desde que a discussão seja precedida pelo valor terapêutico do ARV. *“Não há porque deixar de discutir o uso racional, limites financeiros e prioridades. É preciso ser franco e realista. Não há como esse programa ficar mais barato ao longo do tempo. O SUS poderá não suportar. Há lugares mais pobres nos EUA como os Estados da Carolina do Norte ou do Alabama, onde só pouquíssimas drogas podem ser prescritas aos pacientes como terapia inicial para tratamento da aids. E os gastos governamentais com saúde per capita nos EUA são 15 vezes maiores do que no Brasil.”*

O Ministério da Saúde passou, nos últimos anos, a considerar necessário aumentar as evidências que consubstanciam a opção por ARVs novos, que custam mais em relação àqueles já experimentados e até produzidos no Brasil. *“Até então, quando participávamos das reuniões do consenso recebíamos orientações explícitas para não nos preocuparmos com aspectos financeiros. Continuamos comprometidos com os aspectos técnico-científicos e com a incorporação do que há de melhor, mas não há dúvida de que foi introduzido um novo critério de decisão.”*

O custo, segundo entrevistado, somente poderá ser considerado na tomada de decisão de incorporação se estiver claro que não existem evidências de superioridade entre as drogas e entre os esquemas de tratamento em discussão. *“Nestes casos – e só nestes casos, a opção será pelo mais barato.”*

Exemplo citado por um dos entrevistados refere-se a uma discussão já ocorrida no âmbito do consenso sobre eventual substituição na recomendação, em esquemas iniciais de tratamento, da zidovudina (AZT) pelo tenofovir, sempre na combinação com a lamivudina. *“Como não ficou comprovada, na opinião dos membros do consenso, a evidência de superioridade do tenofovir sobre o AZT na primeira escolha, o desempate, a favor do AZT, foi devido a seu baixo custo.”*

O consenso terapêutico, na visão de alguns entrevistados, deveria ser precedido de análises de custo-benefício e custo-efetividade dos medicamentos. Não poderia haver, dizem os especialistas ouvidos, incorporação baseada somente em resultados dos estudos clínicos financiados pelas empresas. *“Seria fundamental fazer uma escolha baseada não só na prescrição médica, mas também em estudos de farmacoeconomia. Alguns ARVs podem trazer ganhos de eficácia ou de qualidade de vida, mas nem sempre compensam o preço que é cobrado. A proporção de benefício que agrega com o custo é por vezes desproporcional.”*

Os estudos, pouco difundidos no Brasil, de avaliação econômica dos tratamentos com anti-retrovirais, permitiriam, na opinião de entrevistados, não só identificar benefícios para a saúde e a vida dos pacientes, mas também medir o impacto econômico das

incorporações. Não são poucas, porém, as dificuldades apontadas para essa avaliação. *“A atribuição do impacto de um ARV deve levar em conta não só o acesso a ele, mas as demais intervenções como a qualidade da assistência prestada nos serviços de saúde que atendem HIV e aids. A coleta de informações não é prática usual dos serviços. Não há pessoal qualificado para a tarefa. São estudos caros e não há uma linha prioritária de financiamento público de pesquisas nessa área.”*

Do registro até o consenso

De maneira geral, o grupo do consenso terapêutico só passa a discutir a inclusão de um novo ARV depois de seu registro pela Anvisa, mas o espaço de tempo em que isso será feito varia muito de um medicamento para outro, conforme lembra um entrevistado. *“A demora para inclusão no consenso depende de questões administrativas junto à Anvisa, da atuação do laboratório interessado, da coincidência de datas – de o registro ter ocorrido próximo às reuniões do consenso –, do perfil e da urgência da incorporação do medicamento, da pressão de prescrições e ações judiciais antes mesmo do consenso iniciar a discussão.”*

Ao comparar os anti-retrovirais incorporados no SUS, tem-se o tempo médio de sete meses e meio desde a liberação do registro pela Anvisa até a inclusão do medicamento nas recomendações do consenso terapêutico (Figura 6).

Há casos de medicamentos que, após o registro, foram rapidamente incluídos no consenso: enfurvitida (no mesmo mês); delavirdina e atazanavir, em apenas um mês; nevirapina e nelfinavir, em dois meses; darunavir e abacavir em três meses. Há ainda uma exceção, do amprenavir, em que o medicamento foi incluído no consenso dois meses antes do registro pela Anvisa.

Chama a atenção que os inibidores da protease indinavir, ritonavir e lopinavir/r foram incluídos no consenso só um ano após a liberação do registro pela Anvisa. No caso do saquinavir, foi incluído 14 meses depois de ser registrado. Nesse intervalo, lembram entrevistados, ocorreram inúmeras ações judiciais movidas por pacientes que necessitavam dessas drogas para o tratamento.

Figura 6 – Intervalo de tempo entre o registro de ARVs na Anvisa até a incorporação no consenso terapêutico, Brasil.

FONTES: PN-DST/Aids; Anvisa - MS,2007

NOTA: Não foi considerada a zidovudina, ARV distribuído pelo Ministério da Saúde desde 1991, anterior à existência do documento do consenso terapêutico.

* Incorporados via Nota Técnica do PN-DST/Aids

** Incorporado no consenso dois meses antes do registro

*** Incorporado no consenso no mesmo mês

A evolução das recomendações oficiais para a terapia anti-retroviral no Brasil é fruto de consenso técnico e científico, de parâmetros de indicação clínica respaldados pela prática médica e pelos resultados de ensaios clínicos e artigos científicos. À renovação periódica do documento, ressaltando as condutas terapêuticas mais seguras e eficazes, somam-se os ganhos com a composição plural do comitê assessor e com a abordagem integral do paciente. Mas restam vários desafios, entre eles o de como aprofundar as discussões sobre a racionalidade terapêutica no uso dos ARVs, a conciliação dos aspectos técnicos e econômicos, o manejo dos conflitos de interesses e a dificuldade de fazer valer as recomendações na prática cotidiana dos médicos e serviços de saúde.

Tratado a seguir, o percurso transicional apresenta os aspectos ligados ao registro dos ARVs, à prescrição médica, aos mecanismos de promoção e marketing das empresas farmacêuticas e à atuação do Poder Judiciário no fornecimento de medicamentos.

2. O PERCURSO TRANSICIONAL

2.1. Registro

O registro de medicamentos no Brasil é atribuição da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que tem competência legal⁷ para a sua concessão, alteração, suspensão e cancelamento. Função indelegável do gestor federal, o registro é ato privativo de órgão competente do Ministério da Saúde, segundo a Política Nacional de Medicamentos⁸.

Visando ao lançamento no mercado nacional, o registro do medicamento na Anvisa passa a ser o principal referencial para o fabricante. No caso dos ARVs, normalmente só depois da liberação do registro pela agência é que será discutida a inclusão do medicamento no documento do consenso terapêutico do Ministério da Saúde. Sua indicação padronizada para o SUS, sempre após o registro na Anvisa, pode ocorrer também por meio de Notas

⁷ Lei nº 9.782, 26 de janeiro de 1999.

⁸ Portaria 3.916, 30 de outubro de 1998.

Técnicas específicas dirigidas à rede de serviços que atendem HIV e aids. A compra de qualquer medicamento pelo governo federal está condicionada ao registro na Anvisa.

A empresa farmacêutica interessada em registrar um novo medicamento no País, independentemente de já ter obtido registro por autoridade sanitária de outro país, deve submeter à Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos (Gepec) da Anvisa um dossiê detalhado que vai subsidiar a análise farmacotécnica – etapas da fabricação, controle de qualidade, armazenamento, dentre outras – e as análises de eficácia e segurança. Enquanto a primeira é realizada por técnicos da própria agência, nas demais avaliações o órgão não é auto-suficiente e depende de consultores *ad hoc* organizados em câmaras técnicas de especialistas (Anvisa, 2005, *op. cit.*). O medicamento de procedência estrangeira deve, além do registro no Brasil, obrigatoriamente ter comprovação do registro no país de origem.⁹

Do ponto de vista de um dos entrevistados, “*o papel limitado da Anvisa nas avaliações das fases pré-clínica e clínica dos medicamentos candidatos a registro é ruim para o processo. Acabam prevalecendo as opiniões sobre segurança e eficácia que serviram para a aprovação das agências sanitárias internacionais, como a FDA. A análise de novos medicamentos no Brasil para fins de registro é cartorial e ainda assim muito demorada*”.

A avaliação farmacotécnica por funcionários da Anvisa deve seguir ordem cronológica de data de entrada do pedido de registro. Ao mesmo tempo, dois consultores *ad hoc* avaliam a eficácia e a segurança do medicamento. Os pareceres das duas avaliações são encaminhados a um membro da Câmara Técnica de Medicamentos (Cateme), que atuará como relator do processo. Diante do parecer da Cateme, órgão consultivo formado por especialistas em farmacologia e outras especialidades médicas, a Gepec defere ou não o registro. Se negá-lo, elabora uma relação de pendências. Em casos especiais, diante de controvérsias, pode ser convocado painel de especialistas para dar parecer adicional ao pedido de registro (Anvisa, 2003, *op.cit.*).

9 Lei nº 6.360, 23 de setembro de 1976.

Um entrevistado explica que *“o acúmulo de processos na Anvisa é um dos fatores da demora dos registros. São protocolados por ano, de todas as categorias de medicamentos, cerca de 11 mil pedidos de registro e mais de dois mil pedidos de renovação de registro. A análise é por ordem de chegada. Pela legislação, o prazo para conceder o registro é de 90 dias, mas a insuficiência de documentação ou a dificuldade de a empresa responder aos questionamentos da agência também podem fazer aumentar esse tempo para até um ano ou mais”*.

Em 2007 a Anvisa normatizou a priorização da análise de petições de registro de medicamentos de acordo com a relevância do interesse público. O processo de registro pode ser acelerado no caso de fármacos que integrem as listas de medicamentos excepcionais ou quando são utilizados para tratamento de doença negligenciada, emergente ou re-emergente (Anvisa, 2007, *op.cit.*). Os medicamentos anti-HIV, assim como aqueles para tratamento do câncer, dentre outros, podem, supostamente, ser beneficiados com petições que priorizem a análise do registro e, com isso, ser mais rapidamente incorporados no SUS. Mas um entrevistado adverte: *“A Anvisa terá que ser muito criteriosa na concessão de prioridades, pois mesmo para doenças incuráveis como a aids, nem sempre existe a urgência de incorporação solicitada pela empresa fabricante”*.

Entraves administrativos

Vários entrevistados apontam que o governo federal deveria assumir mais firmemente a condução dos mecanismos de regulação, aprimorando os processos de registro dos medicamentos, o que inclui os anti-retrovirais. *“A Anvisa goza da autonomia das agências reguladoras, o que é bom por um lado, mas está isolada institucionalmente e se esqueceu que o registro de um novo medicamento, como para o tratamento da aids, poderá ter impacto nem sempre positivo no SUS. Se houve melhora na análise técnica, não houve avanço na discussão da responsabilidade da agência na incorporação racional de novas tecnologias em saúde.”*

No momento de conceder registro dos medicamentos anti-HIV, o diálogo na Anvisa com a área técnica do PN-DST/Aids é tido como fundamental por vários entrevistados. *“Temos observado que a relação melhorou muito, mas é comum a Anvisa agir isoladamente em situações em que poderia qualificar ou facilitar suas decisões com a ajuda do programa, lembrando que os medicamentos para aids têm muitas peculiaridades, a começar pela grande quantidade de lançamentos e pedidos de registro. Ocorreram casos em que o programa nem soube que determinada empresa deu entrada com pedido de registro, só sendo informado após a aprovação. Isso vale para outras atividades da Anvisa. Em 2005 o Programa, que é do Ministério da Saúde, soube pela imprensa que a Anvisa pediu recolhimento de um ARV de uso pediátrico fabricado por laboratório nacional, devido a supostos problemas na fabricação.”*

O caso citado refere-se ao fato de que a Anvisa solicitou, em 2005, o recolhimento do medicamento nevirapina para uso pediátrico, após constatar que a empresa nacional produtora, Cristália, não havia cumprido os critérios de Boas Práticas de Fabricação e Controle (Anvisa 2005b). Fora o estranhamento do momento da decisão da Anvisa, tomada durante debate crucial sobre a capacidade nacional de produção de ARVs com vistas ao licenciamento compulsório, o entrevistado lembra que o Programa de DST e Aids precisaria ter sido avisado com antecedência, e não via imprensa, para se preparar melhor para o recolhimento e substituição do medicamento.

Além do isolamento institucional, outra avaliação é que os processos de registro de medicamentos, apesar de terem evoluído, ainda sofrem com o excesso e sobreposição de resoluções e com a qualificação técnica nem sempre adequada do quadro de pessoal da Anvisa. Mas a maior queixa recai sobre a morosidade do processo e suas idas-e-vindas, o que, na opinião de um entrevistado, *“prejudica pacientes que ficam sem opções terapêuticas, como aqueles resistentes aos medicamentos anti-retrovirais disponíveis”*.

Na avaliação de representantes de empresas farmacêuticas entrevistados, devido à “rotatividade” e à vida relativamente curta dos ARVs, quanto mais longa for a espera

pelo registro, maior o risco de o medicamento ser substituído por outros concorrentes. A necessidade de as empresas recuperarem rapidamente os recursos financeiros investidos no desenvolvimento dos medicamentos também está por trás dessa reclamação.

Há quem afirme que a empresa chega a perder os primeiros lotes de medicamentos produzidos por causa dessa lentidão. *“Ao entrar com o processo de registro, o produto tem de estar pronto. Ao completar seis meses de estudo de estabilidade, pode-se submeter o produto à Anvisa. Em média, a agência leva de seis meses a um ano para aprovar um remédio. A maior parte dos medicamentos, no início da produção, têm prazo de validade de dois anos, devido ao clima brasileiro. Não é raro só ter o registro do produto quando aquele lote industrial inicial já não pode mais ser vendido. O prazo de validade dele é realmente curto. O que fazer com esse remédio? Jogar no lixo ou dar para alguns pacientes? Somos penalizados se entregarmos ao paciente. Se colocarmos no acesso expandido teremos que fornecer para o resto da vida. É mais viável, economicamente, jogar no lixo”.*

A exigência de lote-piloto foi uma regra inicialmente aplicada aos medicamentos genéricos, mas desde 2003 passou a ser estendida a todos os medicamentos que solicitam registro. As empresas devem fabricar, no mínimo, três lotes do produto para avaliação da Anvisa no que se refere às suas características e qualidade, antes da liberação para o consumo.⁹

Um dos entrevistados contra-argumenta que a lentidão do processo de aprovação de novos medicamentos no âmbito da Anvisa pode ser positiva em algumas ocasiões. Funcionaria como um freio no processo de incorporação – o que, em tese, retardaria a introdução precipitada no SUS. No caso dos ARVs a alegação é de que, com um tempo maior, a área técnica e o grupo do consenso em HIV e aids podem analisar mais criteriosamente o novo medicamento antes da sua padronização de uso na rede pública.

⁹ Resolução Anvisa nº 902, 2003.

Registro de preço e registro de patente

As empresas interessadas em fabricar e vender medicamentos novos devem apresentar à Anvisa, no ato do pedido de registro, um relatório com a previsão do preço. Se o medicamento já for comercializado em outros países, a base será o preço praticado nesses locais. A não-apresentação desse relatório não impede o início da tramitação do registro, mas a aprovação final depende da previsão de preço a ser praticado no mercado. A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) – composta por representantes dos Ministérios da Saúde, Justiça, Fazenda e Casa Civil, foi criada em 2003 exatamente para estabelecer os critérios para a definição de preços de novos medicamentos (Anvisa, 2003, *op.cit.*).

Por serem processos distintos, independentemente do pedido de registro do medicamento junto à Anvisa e do registro de preço na CMED, geralmente a empresa entra com pedido de depósito de patente junto ao Instituto Nacional de Propriedade Industrial (Inpi). É necessário que o pedido seja requerido juntamente com relatório descritivo, reivindicação e resumo das características do medicamento. Depois de aceito o pedido, será elaborado um parecer sobre a patenteabilidade do medicamento, a adaptação do pedido à natureza reivindicada e o cumprimento das exigências técnicas (Inpi, 2006).

A legislação determina a participação da Anvisa na anuência prévia à concessão de patentes de medicamentos, o que tem acarretado divergências. O Inpi concede a patente dizendo atender todos os requisitos. Mas a Anvisa, por vezes, nega a anuência. No que diz respeito a essa anuência prévia, o papel da agência tem sido questionado por escritórios de advocacia especializados em patentes, entidades representativas dos interesses dos detentores de patentes e representações diplomáticas de países na defesa dos pleitos comerciais de suas empresas (Lima, 2005).

O impasse entre Inpi e Anvisa, lembra um dos entrevistados, já repercutiu no campo dos ARVs, no caso do tipranavir. Devido à divergência de opinião entre Inpi e Anvisa, a patente desse medicamento não foi concedida e, por isso, dentre outros motivos, a empresa farmacêutica teria decidido não registrar o medicamento no País.

Agências reguladoras e tempo de registro

A FDA, agência reguladora de medicamentos dos Estados Unidos, é a principal referência mundial para a aprovação e a introdução de um novo medicamento no mercado. O processo de registro de medicamentos na FDA inclui a avaliação dos ensaios clínicos em seres humanos, a comprovação da segurança e eficácia para o uso e indicação pretendidos, a toxicidade, a certeza de que seus benefícios compensam os riscos, a garantia de que a forma como o medicamento será produzido irá manter as características originais do novo medicamento aprovado. A FDA atesta ainda se são verdadeiras as informações fornecidas pelo fabricante do medicamento após examinar os dados científicos apresentados. Embora seja a agência reguladora mais ágil e rápida do mundo na concessão de registros, a FDA recebe críticas por dedicar boa parte de seus recursos para examinar as aplicações dos novos medicamentos, não destinando, segundo seus críticos, recursos suficientes para acompanhar a segurança dos fármacos após a aprovação (Hawthorne, 2005; Angell, 2007, *op. cit.*).

A epidemia da aids levou a FDA a implementar um mecanismo de aprovação acelerada, que possibilita apressar a liberação de drogas cujos estudos estariam normalmente na fase III. Também foi desenvolvido nos EUA, a partir de 1987, o mecanismo de acesso expandido, semelhante ao que atualmente é possível no Brasil. Com ele, pacientes com risco de morte, sem outra possibilidade terapêutica, têm acesso a drogas ainda em teste. No caso da aids, são exemplos de acesso expandido nos EUA, antes do registro, os medicamentos zidovudina, didanosina, lamivudina, saquinavir e indinavir (FDA, 2006).

Fora do campo da aids, a FDA leva cerca de 19 meses para autorizar a comercialização de um medicamento, após a média de seis a sete anos de estudos em seres humanos (FDA, *op. cit.*). No caso dos medicamentos anti-HIV (Figura 7), a maioria dos medicamentos foi aprovada pela FDA em menos de quatro meses, a partir do instante em que o produtor submeteu o medicamento à avaliação até a autorização para pré-comercialização. Nenhum ARV levou mais que um ano para ser aprovado. O tempo médio de aprovação pela FDA de um ARV, de 1987 a 2007, foi de 5,8 meses.

Figura 7 – Tempo de tramitação do pedido de registo até a aprovação dos ARVs pela FDA, 1987 a 2007

FONTE: FDA (*op.cit.*).

Por exemplo, o inibidor da protease indinavir foi aprovado em cerca de seis semanas, o menor tempo verificado. Já a emtricitabina, o fosamprenavir e as combinações de abacavir + lamivudina e de abacavir + zidovudina + lamivudina foram os que registraram maior demora (10 meses ou mais) até serem liberados pela FDA.

Criada em 1993, a Agência Européia de Avaliação dos Medicamentos (Emea) é responsável pela análise dos pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos dos 30 países da União Européia. Diferentemente da FDA, uma imensa organização com administração centralizada, a Emea trabalha em estreita colaboração com mais de 40 autoridades nacionais dos estados-membros, e realiza avaliações científicas quase sempre convertidas posteriormente em decisões pela Comissão Européia. Os medicamentos anti-HIV, dentre outros, estão sujeitos ao procedimento centralizado, em que as empresas apresentam um único pedido de autorização de introdução no mercado junto à Emea – e que é válido para todos os países membros (Emea, 2006.).

Depois da FDA, a Emea é considerada o mais importante órgão mundial que avalia os dados científicos apresentados pelos fabricantes de novos medicamentos.

Tomando como referência a FDA, que geralmente concede o primeiro registro dos ARVs, é possível comparar (Quadro 10) o tempo entre o registro na agência norte-americana até o mesmo procedimento nas agências européia e brasileira.

Dentre os medicamentos analisados, o tempo médio desde a aprovação pela FDA até a liberação pela Emea é de 10,34 meses. Há casos em que a agência da União Européia concedeu o registro pouco tempo depois dos ARVs terem sido liberados nos EUA: enfuvirtida (2,5 meses), maraviroque (2,3 meses) e raltegravir (3,1 meses). Outros só foram registrados na Europa muito tempo depois de liberados nos EUA: nevirapina (19,8 meses) amprenavir (18,5 meses) e nelfinavir (10,5 meses).

Já o tempo médio até o registro na Anvisa, também tendo como referência o registro na FDA, é de 9,39 meses, intervalo menor que o verificado entre FDA e Emea. Há medicamentos liberados pela Anvisa logo após a FDA, como atazanavir, abacavir, maraviroque, indinavir, ritonavir e saquinavir, todos liberados em menos de três meses após o registro nos EUA.

Outros processos de registro foram mais demorados, com intervalo de mais de um ano: tenofovir, que demorou 19,6 meses; nevirapina, 19 meses; e enfurvitida, em 14,8 meses após.

Dentre os 19 medicamentos ARVs analisados, 12 tiveram o registro no Brasil antes de serem liberados pela União Européia: amprenavir (14,6 meses antes), saquinavir (7,4 meses), efavirenz (6,9 meses), indinavir (6,2 meses) atazanavir (5,5 meses), lopinavir/r (5,4 meses), ritonavir (4,3 meses), abacavir (3,8 meses), lamivudina (2,9 meses), combivir (1,4 meses), nevirapina (0,8 meses), nelfinavir (0,3 meses).

Quadro 10 – Medicamentos* anti-retrovirais – intervalo entre FDA, Emea e Anvisa

Nome genérico	Intervalo entre FDA e EMEA	Intervalo entre FDA e Anvisa	Intervalo entre EMEA e Anvisa
lamivudina	8,8	5,9	-2,9
saquinavir	10,1	2,7	-7,4
ritonavir	5,9	1,6	-4,3
indinavir	6,8	0,6	-6,2
nevirapina	19,8	19	-0,8
nelfinavir	10,5	10,1	-0,3
lamivudina + zidovudina	5,7	4,4	-1,4
efavirenz	8,4	1,6	-6,9
abacavir	6,8	3	-3,8
amprenavir	18,5	3,9	-14,6
lopinavir + ritonavir	6,2	0,8	-5,4
tenofovir	3,4	19,6	16,2
atazanavir	8,5	3	-5,5
enfuvirtida	2,5	14,8	12,3
fosamprenavir	8,9	8,9	17,7
abacavir + lamivudina	4,6	4,6	31,4
darunavir	7,8	12,5	4,7
maraviroque	2,3	2,3	3,8
raltegravir	3,1	3,6	0,5
Tempo médio	10,34	9,39	1,95

FONTES: FDA, Emea, Anvisa.

* Medicamentos ARVs aprovados pela FDA até dezembro de 2007 e com informação sobre registro nas três Agências (FDA, Emea, Anvisa). Não foram considerados os seguintes medicamentos sem registro na Anvisa, embora registrados na FDA: tipranavir, emtricitabina e as combinações de tenofovir+emtricitabina; efavirenz+tenofovir+emtricitabina. Também não foram analisados os seguintes medicamentos cuja informação sobre data de registro não estava disponível em alguma das três agências: zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, delavirdina.

Há casos de incorporação bastante acelerado no SUS, a exemplo do ARV atazanavir (Quadro 11), cujo histórico é descrito a seguir.

Quadro 11 – Histórico da incorporação do atazanavir no Brasil

Data	Eventos
Dezembro/2002	A empresa Bristol-Myers Squib (BMS) dá entrada na FDA para registro do atazanavir nos EUA
Março/2003	BMS dá entrada na Anvisa para registro no Brasil, antes da liberação pela FDA O medicamento é apresentado pela BMS aos técnicos do PN-DST/Aids do Ministério da Saúde
Maio/2003	Atazanavir é recomendado para aprovação pelo Comitê Assessor da FDA Iniciada a discussão entre o PN-DST/Aids e a BMS para a implementação de um programa de acesso expandido. O medicamento já era usado em pesquisas clínicas no País.
Junho/2003	Concluído, com o PN-DST/Aids os termos programa de acesso expandido, para que fosse submetido à Anvisa e Conep para aprovação Atazanavir recebe aprovação da FDA nos EUA
Julho/2003	Lançamento do medicamento no mercado norte-americano
Agosto/2003	Anvisa aprova o Programa de Acesso Expandido, após ter sido aprovado pela Conep
Setembro/2003	O registro do atazanavir na Anvisa é publicado no Diário Oficial da União. O Brasil foi o segundo país no mundo a conceder o registro
Outubro/2003	Início da implementação do programa de acesso expandido por meio de carta conjunta do Ministério da Saúde e da BMS, direcionada aos centros de tratamento.
Novembro/2003	Fechada a negociação de preço e volumes com o MS, com expectativa de compra do medicamento para 8.000 pacientes no primeiro ano
Novembro/2004	Assinado contrato para fornecimento de atazanavir entre a BMS e o Ministério da Saúde
Dezembro/2003	Publicado o consenso terapêutico, com a inclusão do atazanavir como uma das opções de tratamento inicial ou para primeira falha terapêutica
Janeiro/2004	Primeiro lote de atazanavir chega a Brasília
Fevereiro/2004	Estados começam a receber o atazanavir para distribuição na rede pública
Julho/2004	Mais de 6.000 pessoas com HIV e aids em todo o território nacional já utilizavam o novo medicamento
Dezembro/2006	Cerca de 25.000 pessoas com HIV e aids utilizavam o atazanavir no Brasil

FONTE: Bristol Myers Squib e PN-DST/Aids-MS, 2006

Outro exemplo de registro acelerado é o do maraviroque, da empresa Pfizer, que obteve a aprovação no Brasil (Anvisa) ao mesmo tempo em que o medicamento foi aprovado na União Européia (Emea), e apenas um mês após a aprovação nos Estados Unidos (FDA).

Quadro 12 – Histórico da incorporação do maraviroque no Brasil

Data	Eventos
Novembro/2006	Pfizer anuncia criação do Programa de Acesso Expandido Mundial com maraviroque. No Brasil optou-se pela realização de um estudo clínico local em pacientes experientes no tratamento do HIV
Dezembro/2006	Pfizer entra com pedido de aprovação de maraviroque na FDA
Janeiro/2007	Pfizer entra com pedido de aprovação de maraviroque na Anvisa
Julho/2007	Início do estudo clínico com maraviroque no Brasil, com 200 pacientes experientes no tratamento do HIV em 18 centros médicos espalhados pelo País
Agosto/2007	FDA aprova o maraviroque para comercialização nos EUA
Setembro/2007	Anvisa aprova o medicamento no mesmo mês da aprovação pela Emea e do lançamento do medicamento no mercado nos EUA
Dezembro/2007	Camed aprova preço do maraviroque no Brasil
Janeiro/2008	Iniciada negociação entre a Pfizer e o PN-DST/Aids/MS para a realização do Teste de Tropismo, que indica se o paciente é portador de HIV com afinidade pelo co-receptor CCR5 e poderá se tratar com maraviroque
Fevereiro/2008	Maraviroque disponível no mercado brasileiro, mas ainda sem inclusão no consenso terapêutico do Ministério da Saúde

FONTE: Pfizer, 2008

O interesse e a atuação das empresas farmacêuticas podem estar relacionados à maior ou menor demora do registro do medicamento no Brasil. Um exemplo por esse motivo, de atraso na incorporação, é o medicamento tenofovir, que, segundo entrevistado, “*teve seu registro retardado muito mais por desinteresse do produtor do que pela burocracia da Anvisa*”. Registrado nos EUA em outubro de 2001 e na União Européia em fevereiro de 2002, teve seu pedido de registro protocolado na Anvisa mais de um ano depois de aprovado pela FDA. O longo período – 19,6 meses – desde sua aprovação pela FDA até o registro na Anvisa, gerou, por parte de pacientes que dependiam do medicamento, inúmeras ações judiciais contra o SUS – que pediam a importação do

tenofovir. Sem filial no Brasil, a empresa Gilead, representada pela importadora United Medical não só atrasou o início do processo de registro como também apresentou documentação incompleta à Anvisa. O Ministério da Saúde e ONGs de defesa dos pacientes denunciaram publicamente a demora e pressionaram as duas empresas pela agilização. Impedido de comprar um medicamento ainda sem registro, em novembro de 2002 o Ministério da Saúde, diante da crescente demanda de prescrições – muitas sem critérios clínicos adequados, devido à falta de normatização – sugeriu ao produtor a implementação de um protocolo de acesso expandido ou uma doação emergencial, o que não foi aceito pela Gilead. A primeira compra do tenofovir pelo Ministério da Saúde, para 1500 pacientes, só foi realizada em julho de 2003. A enfuvirtida é outro exemplo de demora de registro no Brasil. Aprovado nos Estados Unidos em março de 2003 e pela União Européia em maio do mesmo ano, o medicamento recebeu o registro da Anvisa mais de um ano depois, em maio de 2004. Esse intervalo de tempo foi suficiente para gerar diversas ações judiciais que obrigavam o SUS a fornecer o medicamento (Scheffer *et al.*, 2005).

Na opinião de entrevistados podem adiantar ou atrasar o registro de ARVs *“não só o perfil do medicamento, mas também os trâmites burocráticos, o tratamento dado pelas agências para cada caso, o interesse e pressão da empresa farmacêutica na agilização do registro.”*

Há casos, segundo alguns entrevistados, em que a maior demora no registro traz prejuízos aos pacientes que dependem do novo ARV e ao sistema de saúde, pois geram ações judiciais que podem obrigar a compra e a importação avulsa do medicamento. Tanto o registro tardio quanto precoce, sem a devida avaliação do impacto do medicamento no tratamento dos pacientes e no sistema de saúde, pode atender interesses que não são exatamente os da saúde pública. Há medicamentos ARVs que talvez não precisassem ter sido registrados tão às pressas pela Anvisa. Outros, tiveram demora injustificável. Por isso, os parâmetros de registro e os motivos de espaços de tempo tão discrepantes deveriam ser melhor regulados, bem como os trâmites, as regras e as justificativas deviam ser mais transparentes para todos os interessados.

2.2. Prescrição

Para Dumoulin et al. (1995), o processo de prescrição, por ser complexo e pouco estudado, é um dos elementos mais desconhecidos nos percursos de incorporação de medicamentos nos sistemas de saúde. A prescrição deveria obedecer a um modelo ideal que inclui o diagnóstico mais preciso possível, a identificação de todas as soluções terapêuticas cabíveis e a escolha da melhor solução, a prescrição em si.

Os autores esclarecem que as regras coercitivas que obrigam o prescritor a ter comportamentos racionais, como a existência de listas limitadas e a estipulação de número máximo de medicamentos autorizados, são sempre difíceis de aplicar, pois a maioria dos médicos não está convencida *a priori* da pertinência dessas medidas. Já as informações dirigidas, por meio de boletins científicos, guias, recomendações e diretrizes de consenso terapêutico, mesmo que rigorosas e regulares, não são suficientes. As ações mais eficazes, que poderiam ter impacto na racionalidade da prescrição, seriam aquelas voltadas para a formação individualizada dos prescritores, direcionadas para mantê-los permanentemente atualizados, mas principalmente para ajudá-los a solucionar os problemas clínicos mais frequentes em seu cotidiano. A partir de intervenções múltiplas e do uso de diferentes métodos dirigidos aos médicos individualmente, seria possível organizar a gestão da prescrição e a padronização de tratamentos mais racionais, com menos custos.

O papel do médico como tomador de decisão (Batifoulrier, 1999; Schraiber, 1995) sofre influência, dentre outros fatores, da regulação dos sistemas e políticas de saúde, da escassez de recursos e das evidências científicas formalizadas em diretrizes médicas. A decisão médica, apesar de condicionada a diversas questões de natureza técnica, ética, moral e legal, está sujeita também a influências circunstanciais. A autonomia é o pleno exercício da subjetividade do profissional e o ato médico envolve decisão pessoal, além de aplicação do conhecimento científico.

A prescrição está condicionada a muitas variáveis (Pepe e Veras, 1995), entre elas a capacidade técnica e as habilidades pessoais, os conhecimentos adquiridos na

academia e na prática médica, ou assimilados em congressos, revistas especializadas ou rede de contatos com outros médicos. Já Berndt *et al.* (2000) apontam que a prescrição se dá principalmente por costume ou inércia, seguindo um padrão típico de “comportamento de manada”.

A literatura médica publicada, os congressos científicos, as informações das empresas farmacêuticas, as interações profissionais entre médicos, os programas de educação continuada e as diretrizes clínicas têm influência sobre a prescrição de medicamentos. Os médicos evocam principalmente a literatura científica como maior influência na prescrição, mas na prática eles são muito mais influenciados pelo discurso da indústria farmacêutica (Carré-Auger e Charpiat, 1998).

A prática médica, na opinião de entrevistados, tem resistido a abordagens econômicas e de saúde pública sob a alegação de que estas levariam à restrição da autonomia profissional. *“A prescrição de ARVs é um ato privativo dos médicos, dentro ou fora do consenso. É isso que gera a demanda pelo medicamento, o que confere a esses profissionais um poder discricionário. Não sabemos até que ponto os médicos seguem as recomendações do consenso terapêutico, se eles estão bem ou mal informados e nem quais são todas as motivações que os levam a prescrever.”*

Na deontologia médica – do Juramento Hipocrático aos Códigos de Ética, em vigor em muitos países – o interesse individual tende a prevalecer sobre o coletivo, o que impõe dificuldades para a compreensão, da necessidade de prescrição de medicamentos em consonância com políticas públicas de saúde universais. Assim, destaca um dos entrevistados, *“é difícil a posição do governo porque se ele forçar muito a aplicação do consenso poderá se colocar em confronto com a autonomia do médico. Às vezes um médico prescreve determinado ARV mais caro mesmo sabendo que outro mais barato resolveria, mas ele quer o que supõe ser o melhor para seu paciente. Também é preciso lembrar da autonomia do paciente, de querer sempre o melhor medicamento. O paciente de uma doença como a aids é mais informado ou está em contato com ONGs que estão prontas para defendê-lo, para exigir o que há de mais novo”*.

O que antes era apenas da exclusiva responsabilidade do médico passou também a ser das políticas de saúde e das instituições que prestam serviços em saúde, que não podem ficar à margem das normas que se inclinam em favor do interesse social (França, 2000).

A assimetria de informações na relação médico-paciente também interfere na escolha dos medicamentos, ainda mais no caso da ampla e complexa terapia com ARVs. O médico detém maior conhecimento técnico em relação às possibilidades, segurança e eficácia dos tratamentos. Como resultado, o bem que está sendo utilizado não é de inteiro conhecimento do usuário. Segundo Matias (1995) a imperfeição se estabelece na relação entre o usuário e o prescritor. Na condição de agente da oferta, o médico ganha direitos de propriedade sobre a decisão de utilizar o medicamento. Com isso, abre-se a possibilidade da indução de procura, que seria tanto menor quanto melhor informado estiver o paciente. O problema que se coloca são as impossibilidades de aquisição, pelo paciente, de todas as informações relevantes para esse efeito.

Perfil do prescritor

Cerca de 60% dos médicos prescritores de ARVs não são especialistas em Infectologia (Hallal, 2006). Há cerca de 1,4 mil médicos infectologistas no Brasil com título de especialista filiados à Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), entidade nacional da especialidade. Há também infectologistas que não estão ligados à SBI e outro grande contingente de médicos não-infectologistas que atuam no tratamento de pessoas com HIV e aids, embora esse número exato não seja conhecido. Clínicos gerais, pneumologistas, urologistas, ginecologistas/obstetras, hepatologistas e pediatras também assistem pessoas com HIV e aids (SBI, 2005).

Na ausência de dados nacionais, chama a atenção que, em São Paulo, apenas 53% dentre 92.580 médicos em atividade no Estado têm um ou mais título de especialista. Os demais 47% não têm título, apesar de, na prática, exercerem especialidades médicas. Dentre os médicos paulistas, 61 % não cursaram Residência Médica, que é considerada a melhor forma de capacitação na área médica. Além disso, são nítidas as deficiências do ensino

da graduação da medicina. Pelo terceiro ano consecutivo o Cremesp promoveu, em 2007, a avaliação dos estudantes do sexto ano de medicina. Apenas 44% foram aprovados e o índice de reprovação cresceu 25 pontos percentuais de 2005 para 2007 (Cremesp, 2008).

A medicina é uma profissão na qual o aprimoramento do profissional está estreitamente ligado ao melhor atendimento aos pacientes e a um melhor modelo assistencial. Os médicos, na sua maioria, têm pouco tempo para estudar, por causa da longa jornada e dos honorários limitados. A participação em cursos, simpósios e congressos têm custo elevado não só pelo valor das inscrições, mas também pelas despesas com passagem, hospedagem e manutenção em centros distantes da sua residência (Paiva e Jatene, 2005). Segundo o Cremesp (2007), os médicos paulistas cumprem carga horária excessiva de trabalho e acumulam múltiplos empregos. A média da carga horária entre os médicos é de 52 horas semanais e quase um terço dos profissionais trabalha mais de 60 horas por semana. Os médicos trabalham em média em três diferentes empregos, sendo que 32% acumulam quatro ou mais locais de trabalho.

Diante desse cenário, a elaboração do consenso terapêutico em HIV e aids, conforme sugerem entrevistados, deve ser acompanhada de adequada implantação e compreensão pelos prescritores de todo o País, o que demandaria programas de capacitação. *“Há um espaço na formação do profissional prescritor que o Estado não ocupou e que a indústria acabou ocupando, não só na área de aids. Hoje o consenso é liberado e cada um usa como quer, quando deveria haver um plano governamental de atualização dos médicos prescritores para a adoção das novas condutas.”*

O PN-DST/Aids, dizem os entrevistados, caracterizou-se durante um período importante como um formador de opinião entre os médicos e profissionais de saúde, embora as empresas farmacêuticas nunca tenham deixado de atuar na promoção e na divulgação de informações. *“Entretanto, com o passar do tempo, a estratégia de capacitação não foi atualizada, sendo que os programas estaduais e municipais de DSTs e aids também não assumiram essa tarefa como prioridade. Quando sai um consenso, quem o leva primeiro até o médico geralmente é a indústria.”*

O programa governamental já foi a principal referência para aqueles que estavam iniciando o trabalho com a terapia anti-retroviral. Mas há um grande contingente de profissionais médicos, infectologistas e outros, cujo espaço de reflexão e de incorporação de conhecimento não é mais limitado ao documento de consenso e aos seminários e oficinas promovidos pelo governo. Eles participam de eventos nacionais e internacionais patrocinados pelas empresas farmacêuticas, recebem publicações especializadas de várias fontes, inclusive via Internet.

Também caberia aos programas governamentais propiciar espaços de atualização e discussão para médicos formadores de opinião, que não fazem parte do comitê de consenso. Profissionais mais experientes poderiam ajudar a formar a opinião de seus pares, com apoio dos programas governamentais.

Segundo um entrevistado, é preciso desenvolver no Brasil, por meio de programas de capacitação, um novo raciocínio médico clínico em relação à prescrição de anti-retrovirais que considere a adesão, a qualidade de vida e a ocorrência de efeitos colaterais, a médio e longo prazos, cada vez mais evidentes. Com isso, mesmo as novas drogas deveriam ser usadas de maneira mais cautelosa. *“Os médicos devem se convencer de que a não-prescrição ou o adiamento do início do tratamento por vezes é um benefício para o paciente. Não se trata de economia de recursos.”*

Intensidade das prescrições

O que leva um medicamento ARV a ser incorporado no SUS? Após sua incorporação, o que o leva a ser mais ou menos prescrito? Segundo entrevistados, o fenômeno de ascensão ou declínio da prescrição e consumo de um determinado ARV, pode estar relacionado à decisão individual do médico pela prescrição, mas também ao perfil de eficácia e toxicidade do medicamento, às indicações preconizadas pelo consenso, ao contingente de pacientes que se tornam resistentes ou intolerantes ao tratamento e à promoção empreendida pela empresa produtora.

O Ministério da Saúde distribuía 18 medicamentos ARVs em 2007, com uma

expectativa aproximada de utilização, baseada no esquema tecnicamente recomendado pelo consenso e conforme o planejamento e envio de informações de estados e municípios. A intensidade da incorporação e o número de novas prescrições de ARVs são motivos de vários questionamentos. Conforme um entrevistado, *“já presenciamos algumas distorções, geralmente em relação a medicamentos novos e caros: de um determinado medicamento recomendado, esperava-se uma prescrição em torno de 20% do total de novos pacientes com aquele determinado perfil clínico. De repente, numa determinada região, a prescrição começa a ser de 60% ou 70%”*. Declaração de um entrevistado cita exemplo de distorção. *“Foi tão excessivamente prescrito o tenofovir no Estado de São Paulo que muito mais pacientes do que deveria usaram e usam até hoje esse medicamento como primeira linha.”*

Uma questão levantada por alguns entrevistados, mas relativizada por outros, é a de que alguns medicamentos ARVs são prescritos exageradamente no Brasil, enquanto caíram em desuso ou nem sequer são utilizados em outras partes do mundo. *“Nesse sentido, chega a ser revoltante, na medida em que você tem um programa governamental que permite o tratamento individualizado, ou seja, que o médico pode escolher o que ele vai prescrever. Há uma pressão, sim. A indústria farmacêutica é muito boa de presença junto aos médicos. No Brasil, até pouco tempo atrás, cerca da metade dos pacientes começava o tratamento com o inibidor da protease. No resto do mundo, esse percentual fica em menos de 20% no começo, pois a preferência é pelo não-nucleosídeo. Essa preferência brasileira, claro, também foi resultado da ação da indústria.”*

De fato, para pacientes “virgens” de tratamento, há evidências de que os esquemas com dois medicamentos inibidores da transcriptase reversa análogos aos nucleosídeos (ITRN) combinados com um não-análogo ao nucleosídeo (ITRNN), são equivalentes aos esquemas com dois ITRN combinados com um inibidor da protease (IP). Por isso, o consenso brasileiro lançado em outubro de 2007 optou, a exemplo de outros consensos internacionais, por sugerir esquemas com ITRNN como primeira opção e esquemas com IP apenas como alternativos para o início de terapia (PN-DST/Aids, 2007d, *op. cit.*).

Substituição e concorrência

Ao se comparar (Quadro 13) os anti-retrovirais mais prescritos no Brasil em 1998 com aqueles mais prescritos em 2006 percebe-se que três deles caíram em desuso ao longo do tempo: a didanosina e os inibidores da protease indinavir e saquinavir. Em 2006, três medicamentos que não existiam em 1998 passaram a figurar entre os mais prescritos: o efavirenz, o lopinavir/r e o atazanavir. A zidovudina e a lamivudina permaneceram como medicamentos “curingas”, bastante receitados nas combinações, prevalecendo em 2006 a associação entre eles, o combivir. Há que se considerar ainda o crescimento do número de pacientes em tratamento.

Quadro 13 – Anti-retrovirais mais consumidos, Brasil, 1998 e 2006

1998	ARV	Nº de pacientes em tratamento	2006	ARV	Nº de pacientes em tratamento
	zidovudina	32.264		zidovudina+lamivudina	95.722
	lamivudina	24.623		efavirenz	63.656
	indinavir	16.013		lamivudina	40.099
	didanosina	15.460		estavudina	29.980
	estavudina	12.083		lopinavir/r	25.435
	saquinavir	5.996		atazanavir	25.051

FONTE: PN-DST/Aids - MS, 2007.

Segundo entrevistados, quando dois medicamentos ARVs da mesma classe, com características similares, disputam a mesma fatia do mercado, beneficiando pacientes com perfil clínico semelhante, “a ação da empresa farmacêutica na promoção da prescrição é decisiva para a conquista de mercado”.

Os inibidores da transcriptase reversa não-análogos aos nucleosídeos, efavirenz e nevirapina (Figura 8), passaram ao longo dos anos a ser cada vez mais consumidos como tratamento de primeira linha, pois, além de menor dosagem, boa parcela de pacientes demonstraram maior tolerabilidade e ausência de complicações metabólicas em longo prazo, se comparados aos inibidores da protease.

Figura 8 – Evolução do número médio de pacientes adultos em uso de nevirapina e efavirenz, Brasil, 1999 a 2006

FONTE: PN-DST/Aids – MS, 2007.

Observa-se a ascensão da utilização do efavirenz de 1999 a 2006 e uma queda gradativa da utilização da nevirapina após 2003. Nos primeiros anos, em 1999 e 2000, a nevirapina era mais prescrita que o efavirenz. Em 2001 a nevirapina ainda dividia o mercado nacional, mas já com pequena vantagem para o efavirenz; em 2006 foi quase quatro vezes menos consumida que o concorrente. Conforme lembra um entrevistado, “a nevirapina perdeu terreno porque, sem patente protegida, o Brasil passou a consumi-la em forma de genérico, importado de laboratório indiano”.

Segundo outro entrevistado, no Brasil o efavirenz é mais vendido que a nevirapina por duas razões. “Primeiro porque no consenso brasileiro ele está colocado em situação de superioridade, o que não difere muito de outros consensos internacionais. Segundo, porque o laboratório promoveu a droga enquanto a nevirapina, aqui, por ser genérica, não é de ninguém. Foi abandonada pela empresa original. A diferença é que não tem ninguém dizendo que a nevirapina é ótima.”

Outro entrevistado acredita que *“talvez o efavirenz tenha tido um deslanche mais rápido porque foi de fato mais trabalhado. Assim que os dois passaram a ser usados no Brasil a minha visão era, do ponto de vista técnico-científico, que o efavirenz era superior à nevirapina. Naquela época isso não me preocupou, pois eu achava que o efavirenz era uma droga mais meritória. Hoje acho que a diferença entre os dois diminuiu um pouco, mas cada vez menos receita-se a nevirapina no País.”*

Prescrição acima do necessário?

Alguns entrevistados criticam a suposta prescrição demasiada de alguns ARVs a partir das recomendações do consenso brasileiro. *“O Brasil incorporou, sem grandes discussões, todas as terapias ARVs. Por que o Brasil dá tanta ênfase a determinados ARVs? Fora os países desenvolvidos, por exemplo, só o Brasil prescreve tanto atazanavir.”*

Outro entrevistado questiona: *“por que cresceu tão rapidamente o uso de tenofovir no Brasil, que tem mais de 15 mil pacientes usando esse medicamento? Ainda não havia dados suficientes para tanta prescrição, já que essa é uma droga relativamente nova. Ou seja: embora o preço seja bom, não há garantia de que não venha a ter problemas”.*

Há, ainda, uma terceira crítica factual. *“Nenhum país da América Latina comprou tanta enfuvirtida injetável, vendida a 17 mil dólares por ano. No Brasil já são centenas de pacientes em uso, sendo que muitos deles, devido à prescrição indevida, perderam esse remédio em poucos meses.”*

Ainda que existam críticas específicas, outros entrevistados defendem que não se pode generalizar, que cada caso deva ser analisado separadamente, mas eles concordam que deve existir maior monitoramento e regulação por parte do Ministério da Saúde assim que novos medicamentos são introduzidos no consenso e passam a ser prescritos. Lembram que, ao registrarem uma demanda expressiva e se posicionarem entre os mais prescritos, esses ARVs provavelmente terão maior impacto sobre os gastos

do PN-DST/Aids. A intensidade da prescrição, também concordam especialistas, em alguns casos pode não estar ligada apenas às qualidades do medicamento.

Os primeiros inibidores da protease – indinavir, ritonavir e saquinavir – chegaram ao Brasil em 1996. Sem evidências iniciais de superioridade de um sobre o outro, as primeiras compras do Ministério da Saúde, em 1996 e 1997, contemplaram a mesma quantidade dos três medicamentos, lembram entrevistados. Tão logo o indinavir mostrou-se superior, foi o ARV mais consumido de 1998 a 2000. A partir daí perdeu terreno para um novo IP, o nelfinavir, bastante consumido de 2002 a 2004. Em 2006, indinavir, saquinavir e nelfinavir já eram cada vez menos utilizados; já o ritonavir demonstrou certa reação (Figura 9).

Sobre o fato de o lopinavir/r ser o IP mais usado no Brasil, argumentos apresentados por um dos entrevistados registram o seguinte: *“O nelfinavir era o inibidor de protease campeão de vendas, que estava na frente, mas o consenso o tirou acertadamente da primeira linha. Hoje é obsoleto. Teve até problemas de impurezas e este ano (2007) foi tirado do mercado mundial. O saquinavir também foi abandonado, pois estudos mostraram que ele talvez não fosse tão eficaz quando é tomado em cinco cápsulas e mais uma de ritonavir. Diferentemente do Brasil, no exterior o ritonavir existe em comprimidos de 500mg. Ou seja: o paciente toma três comprimidos – ou uma cápsula – e resolve. Quando chegou o lopinavir/r ele encontrou aqui um campo que não tinha como não ser ocupado”*.

O crescimento vertiginoso do consumo de lopinavir/r, que passou a ser distribuído pelo Ministério da Saúde em 2002, foi interrompido em 2004 com a chegada do seu concorrente direto, o atazanavir. Em 2006 os dois praticamente já dividiam o mercado. (Figura 9).

Um dos entrevistados avalia que *“o lopinavir/r tem lastro, o que pesa muito. Em contrapartida, a diferença entre os problemas lipídicos é clara a favor do atazanavir, que apresenta menos esse efeito adverso. Há críticas, mas julgo que foi correta a forma como o atazanavir foi preconizado pelo consenso”*.

Figura 9 – Evolução do número médio de pacientes adultos em uso de inibidores de protease, Brasil, 1998 a 2006

FONTE: PN-DST/Aids - MS, 2007

Outro entrevistado diz que “é preciso estudar melhor por que ocorreram tantas prescrições de atazanavir a ponto de ele se equiparar em consumo com o lopinavir/r como primeira escolha, pois não haviam tantas evidências de equiparação”.

A ação das duas empresas produtoras pode ter sido decisiva na conquista de fatias do mercado. “O assédio da Bristol (produtora do atazanavir) e da Abbott (produtora do lopinavir/r) aumentaram significativamente sobre os médicos, nos congressos e nos consultórios, e também sobre as ONGs e sociedades médicas. Esse é o lado ruim da concorrência. O lado bom é que melhorou o nível de descontos nos preços desses dois medicamentos para o governo.”

No consenso do Ministério da Saúde de 2007/2008 (PN-DST/AIDS, *op. cit.*), atazanavir e lopinavir/r passaram a não ser totalmente equivalentes como primeira

escolha, conforme determinava o documento anterior. Caso a escolha da terapia inicial envolva um esquema composto por um inibidor da protease, segundo o novo documento, o lopinavir/r deve ser o ARV preferencial. A informação está baseada na experiência de uso, no maior número de estudos clínicos com seguimento de pacientes em longo prazo e na alta potência e durabilidade que o lopinavir/r confere aos esquemas anti-retrovirais. A associação atazanavir/r passou a ser, então, considerada alternativa.

Um medicamento com utilização em declínio pode ter sua prescrição “turbinada”, para surpresa do próprio produtor, entrando de novo na concorrência de um páreo aparentemente perdido. Foi o caso do primeiro IP, o ritonavir, desenvolvido, como os demais de sua classe, com o objetivo de bloquear a multiplicação do HIV. Com o tempo notou-se que, mais do que impedir a replicação do vírus, o ritonavir poderia ser utilizado em combinação para potencializar e aumentar a eficácia de outros IPs. A primeira medicação utilizada com esse intuito foi o lopinavir/ritonavir, ambos da empresa Abbott. Outros IPs passaram a utilizar a mesma lógica, exceto o nelfinavir, que não funciona bem nessa associação. Por esse motivo, o ritonavir ganhou uma importância que a própria empresa já não dava para o medicamento, já que as atenções estavam concentradas no seu carro-chefe, o lopinavir/r. *“A empresa possuía um produto que já estava desprezando. Ao compreender que era um medicamento com um grande potencial, deu uma revigorada no ciclo de vida do produto, que já havia entrado numa fase de saturação”*.

Esse é um caso em que as recomendações do consenso e as evidências dos estudos clínicos impõem-se sobre a decisão ou preferência do médico prescritor. Ficou preconizado que, ao ser escolhido um dos inibidores de protease para compor o esquema inicial, sempre é recomendado o seu uso potencializado por ritonavir.

Antigo não quer dizer obsoleto

No caso da zidovudina (AZT), o ARV mais antigo e também o mais prescrito no mundo – hoje associado principalmente à lamivudina – a sua substituição pelo tenofovir tem sido cogitada em alguns consensos internacionais como droga preferencial de

primeira linha. No Brasil, até o consenso de 2007/2008, a conclusão foi pela manutenção do seu perfil de indicação. *“O AZT é mais prescrito porque reúne mais experiência e é mais barato. É mais conhecido e isso é referência tanto para verificar os pontos positivos como os negativos. O tenofovir chegou em 2003 ao Brasil e não há ainda um histórico consistente de uso, mas é cada vez maior a pressão pela sua prescrição.”*

Há também medicamentos ARVs antigos que deixam de ser usados principalmente porque se tornam obsoletos quando superadas suas qualidades iniciais. Já foram retiradas do consenso, por exemplo, a zalcitabina e a delavirdina, que não são usadas no Brasil desde 2003. Existem inclusive os defensores de uma redução maior do “cardápio” de medicamentos existentes no programa, com a exclusão total daqueles que são considerados obsoletos. Segundo um dos entrevistados, *“é preciso tirar a estavudina do cardápio. Isso já foi questionado pelo consenso, mas não havia alternativa, a não ser o AZT e o abacavir. Eu também pensaria na exclusão do indinavir. Tirá-los certamente iria reduzir o custo geral”*.

A permanência do medicamento estavudina no consenso é ponto polêmico. Alguns entrevistados alegam que, nesse caso, o consenso brasileiro cometeu um erro crucial ao confundir preço com custo. O preço por unidade é baixo, mas o custo final para o SUS e para os pacientes pode ser grande, apesar de difícil mensuração. Sua adoção implicaria inclusive na compra de outros medicamentos indicados para as pessoas que têm efeitos colaterais conseqüentes do uso desse medicamento. Um dos especialistas ouvidos questiona: *“Por que ainda se usa estavudina no Brasil até hoje, quando se diz que ela tem de ser banida no mundo? O consenso não sabe dizer. Na África do Sul, a frequência de acidose láctica pelo uso da estavudina é pelo menos dez vezes maior do que nos Estados Unidos, o que é considerado grave. No Brasil, ninguém sabe nada sobre essa prevalência”*.

Mesmo com a estavudina mantida no consenso, alguns entrevistados dizem que há médicos que já fazem a sua substituição por abacavir, ainda que não exista essa recomendação no mesmo documento. É fato que o uso do medicamento vem caindo, mas ainda é bastante expressivo, tendo sido usado por cerca de 30 mil pacientes em 2006, número que chegou a quase 40 mil em 2003, conforme dados do PN-DST/Aids.

Segundo o Consenso de 2007/2008 do Ministério da Saúde, a estavudina permanece, mas é a última opção para substituir o AZT, devido ao acúmulo de dados científicos e clínicos confirmando a forte associação entre seu uso e o desenvolvimento de lipoatrofia e dislipidemia. Para os pacientes que estão em uso de estavudina na terapia inicial, o consenso passou a recomendar a redução da sua dose diária.

Diferença na qualidade de vida

Há casos de versões distintas do mesmo medicamento que não trazem diferenças de efeito clínico, mas sim a diminuição do número de doses e uma apresentação mais facilmente administrável, até com redução de possíveis efeitos adversos. Um dos especialistas ouvidos refere-se à didanosina, produzida em forma de genérico no Brasil, e de sua versão entérica – o Videx EC, marca de referência –, mais fácil de ser absorvido pelo organismo, porém patenteado e mais caro. Ele diz o seguinte sobre o medicamento: *“Seria um avanço enorme, com mais qualidade de vida para esses pacientes. Mas, diante da escassez de recursos, entre optar em incluir a didanosina entérica e um novo medicamento, eu optaria pelo novo. Acho que foi isso que aconteceu”*.

Diferentemente dos países desenvolvidos, que logo fizeram a substituição da didanosina convencional pela entérica, no Brasil somente a partir de 2005 a nova versão passou a ser disponibilizada no SUS. Mesmo assim sua distribuição limitou-se a pacientes já em uso da didanosina convencional e que estivessem pelo menos no segundo regime anti-retroviral. Na opinião de um entrevistado, *“mesmo diante das queixas de pacientes e ONGs, e da ampla promoção do laboratório, creio que o PN-DST/Aids avaliou que, nesse caso, o custo da didanosina entérica era maior que o benefício. Só depois dos descontos praticados pelo produtor, o governo passou a distribuí-lo, mas com critérios rígidos”*.

Na opinião de técnicos entrevistados, o desfecho clínico entre a didanosina e sua versão entérica é o mesmo e, por isso, a incorporação poderia ser adiada. Na opinião de outros, a qualidade de vida conquistada pela tomada única diária e a eliminação da

possibilidade de efeitos gástricos, comuns na versão convencional, justificaria a sua substituição muito antes do que ocorreu.

Entrevistados apontam que há associações entre medicamentos já existentes que facilitam a adesão ao tratamento, mas que não estão disponíveis no Brasil. É o caso da junção do tenofovir com emtricitabina, ambas da empresa Gilead Sciences, que originou, em 2004, a marca Truvada, o medicamento ARV que registrou maior faturamento em vendas no mundo em 2006/2007, devido a seu grande consumo nos Estados Unidos e na Europa. A FDA também liberou em 2006 e a Emea em 2007 o Atripla, marca que junta três medicamentos de duas companhias: tenofovir e emtricitabina, da Gilead, com o efavirenz, da Bristol-Myers Squibb. Nos dois casos citados de formulações combinadas, um dos componentes da fórmula, a emtricitabina, embora lançada em 2003, ainda não havia sido registrada no Brasil até início de 2008.

Há, ainda, exemplos de combinações em doses fixas, previstas no consenso, mas que o Ministério da Saúde não conseguiu viabilizar e, por isso, não são prescritas pelos médicos. É o caso da tríplice associação de zidovudina, lamivudina e abacavir, vendida em outros países com a marca Trizivir. No mundo, é comercializada também uma associação indiana dos medicamentos nevirapina, estavudina e lamivudina, que leva o nome genérico de odivir, um único comprimido que deve ser tomado duas vezes ao dia, facilidade que não chegou aos brasileiros. *“O Ministério da Saúde e Far-Manguinhos não concretizaram a idéia de fazer a associação de ARVs, a fixed-dose combination, apesar de muitos medicamentos não estarem cobertos por patentes. Os laboratórios nacionais seriam tecnicamente capazes”.*

Pacientes que poderiam se beneficiar de medicamentos combinados, em uma dose única diária, seguem tomando pelo menos três comprimidos diferentes. O custo de disponibilizar as doses fixas combinadas, mesmo por meio de produção nacional, alegam entrevistados, em alguns casos pode ser maior que o benefício. Outros defendem que a melhoria da qualidade de vida e a maior adesão do paciente ao tratamento justificaria o investimento.

O PN-DST/Aids, ressaltam especialistas ouvidos, deveria assumir mais sua liderança técnica, sua autoridade de saúde e sua capacidade regulatória, não só na elaboração, mas na efetiva aplicação do consenso terapêutico. Também deveria criar meios de propagar nova cultura entre os médicos prescritores, e entre a própria população afetada e suas entidades representativas, de que nem sempre a última novidade lançada no mercado de ARVs precisa ser imediatamente e livremente incorporada pelo SUS. Alegam os defensores da adoção dessas premissas que o treinamento continuado dos prescritores, executado principalmente pelo gestor público e não pela indústria farmacêutica, levaria à incorporação natural apenas dos medicamentos ARVs que se mostrarem adequados e atenuaria a eventual expansão artificial do uso para parcela de pacientes maior que aquela com potencial de ser efetivamente beneficiada.

2.3. Promoção

Sobre o processo de promoção das diversas classes farmacêuticas, sempre com o objetivo de gerar prescrições de medicamentos específicos – incluindo os anti-retrovirais – entrevistados dizem que a indústria busca permanentemente se aproximar dos médicos, considerados alvo prioritário, mas também de pacientes, organizações não-governamentais, serviços de saúde, gestores e formadores de opinião.

Para isso, acionam-se as mais variadas estratégias de promoção que, segundo a Anvisa (2000¹⁰), formam um conjunto de atividades informativas e de persuasão com o objetivo de induzir à prescrição, dispensação, aquisição e utilização de medicamentos; ou são implementadas ações de marketing, definidas por Michaelis (2007) como operações que envolvem a vida de um produto, desde o planejamento de sua produção até o momento em que é adquirido.

De acordo com pesquisa da empresa de consultoria Datamonitor (2005), para conquistar rapidamente uma fatia do mercado de anti-retrovirais para o HIV – cada vez mais saturado – é preciso ter uma boa estratégia de pré-lançamento em complemento à receita

¹⁰ Resolução RDC nº 102, 30 de novembro de 2000

padrão adotada pelas empresas produtoras para as vendas operacionais pós-lançamento. Os medicamentos anti-HIV lopinavir/r, da Abbott; tenofovir, da Gilead Sciences; e atazanavir, da Bristol-Myers Squibb, são considerados pelos especialistas exemplos de sucesso de marketing, pois conquistaram grandes parcelas de mercado, apesar de pertencerem a classes nas quais há muita concorrência.

A rápida aceitação de novos ARVs, também segundo a Datamonitor, pode ser atribuída a fatores complexos e interdependentes, mas geralmente está ligada às atividades em quatro áreas principais, a saber: 1) A natureza dos programas de acesso expandido que, conforme já mencionado, visam fornecer a pacientes medicamentos essenciais antes da aprovação para comercialização. (O acesso expandido pode ser considerado o “verdadeiro lançamento”, pois o medicamento passa pela experiência da “vida real”, sendo que após a aprovação e registro, o conhecimento da eficácia clínica e da segurança da droga – bem como a confiança nela – resulta claramente em um ganho comercial. Para o lançamento de lopinavir/r, por exemplo, a Abbott realizou um amplo programa de acesso expandido com mais de 12 mil pacientes em 35 países e publicou todos os resultados encontrados); 2) A boa divulgação, junto aos médicos, de dados clínicos, o que inclui a presença do fabricante em congressos, simpósios, jornadas de atualização dirigidas e publicações médicas; 3) A comunicação eficiente de análises de custo-benefício dirigidas a órgãos governamentais e compradores; e 4) Os programas das empresas farmacêuticas de responsabilidade social e corporativa dirigidos a ONGs, pacientes e entidades médicas.

Não se sabe quanto as empresas gastam com suas ações promocionais, pois, segundo Angell (2007, *op. cit.*), elas fazem mais segredo sobre despesas com marketing do que sobre custos de pesquisa e desenvolvimento. Além de evidentemente significativos, esses gastos costumam ser descaracterizados e a principal maneira de ofuscá-los é divulgando que se tratam de despesas dirigidas a atividades educacionais e comunitárias. Ainda segundo a autora, o marketing, também chamado pelas empresas de promoção, de propaganda ou de estratégia de venda, vai muito além dos anúncios em publicações

médicas, visitas de propagandistas a consultórios, amostras grátis para os prescritores e publicidade ao consumidor, que são as ações normalmente enquadradas pela indústria como promocionais.

Segundo *Consumers International* (2006), o investimento em marketing feito por 20 empresas farmacêuticas da Europa em 2005 foi duas vezes maior do que os recursos destinados pelas mesmas companhias para pesquisa e desenvolvimento de novas drogas. A resultado semelhante chegaram Gagnon e Lexchin (2008), ao revelarem que a indústria farmacêutica nos Estados Unidos gastou, em 2004, US\$ 57,5 milhões em promoção e marketing, quase o dobro dos US\$ 31,5 milhões gastos com pesquisa e desenvolvimento de medicamentos.

Sade *et al.* (2007) concluíram que 94% dentre 3.167 médicos dos Estados Unidos tinham alguma ligação com fabricantes de medicamentos e um quarto admitiu que recebe honorários dessas empresas farmacêuticas. As relações são variadas: desde consultorias, recebimento de amostras de medicamentos, participação em almoços e jantares, convites para viagens a congressos, até recrutamento de doentes para ensaios clínicos.

Por vezes indiretas, as práticas de marketing das empresas farmacêuticas são sutis e sofisticadas. São pressões amigáveis, jogos de influência que podem passar despercebidos, uma vez que integram a cultura do mercado de medicamentos. A promoção de novas drogas cria um ambiente favorável, de simpatia e de receptividade à inovação (Scheffer *et al.*, *op. cit.*).

Por trabalharem com medicamentos de venda sob prescrição e que enfrentam forte concorrência, as empresas produtoras de anti-retrovirais lançam mão de diversos recursos para a conquista do mercado. As principais maneiras para atingir esse objetivo, conforme destacam vários entrevistados do presente estudo, são: convidar os médicos para participarem da condução de ensaios clínicos com o novo medicamento; financiar a realização de congressos e eventos, o que inclui o patrocínio da participação dos médicos, a montagem de estandes, realização de simpósios “satélites” e de outras programações; contratar pesquisadores renomados e líderes de opinião para atuar como consultores para

apresentar os resultados de estudos sobre o medicamento; intensificar as visitas dos propagandistas aos consultórios e serviços de saúde; produzir materiais informativos que destaquem os resultados dos ensaios clínicos; patrocinar revistas médicas especializadas e programas de educação médica continuada; financiar publicações, sites, projetos, viagens e atividades de organizações não governamentais dirigidas a pacientes; promover cursos de gestão e capacitação, concursos e premiações voltados tanto para entidades da sociedade civil quanto para profissionais de saúde. Há também o financiamento de pesquisas e estudos acadêmicos em HIV e aids; apoio a publicações de programas governamentais de DSTs e aids, dirigidas a portadores do HIV e a profissionais de saúde, com conteúdos sobre prevenção, nutrição, adesão ao tratamento, qualidade de vida e outros temas; patrocínio de coberturas jornalísticas na grande imprensa, em veículos e sites especializados; a contratação de assessorias para elaboração e difusão de notícias favoráveis ao ARV, ainda mais na ocasião do lançamento do medicamento.

Divulgação intensiva

Na opinião de um representante das empresas fabricantes de ARVs *“os custos com pesquisa e desenvolvimento são altos e, no caso de um medicamento novo que não tem vida longa, como um anti-retroviral, somos obrigados a antecipar e intensificar ainda mais a divulgação”*.

Atualmente, lembra outro entrevistado, o médico toma conhecimento da existência de novos medicamentos muito antes de eles chegarem ao mercado. *“Os profissionais formam o conceito sobre um anti-retroviral muito tempo antes do lançamento. Por isso temos de ir aos congressos científicos e fazer chegar a informação aos médicos por várias fontes”*.

Com o acesso à informação, inclusive via Internet, argumenta-se que a empresa precisa sair na frente para preservar a informação sobre seu produto, *“senão o risco é que a informação final disponível para os médicos tenha distorções ou o concorrente chegue primeiro”*.

Vários entrevistados acreditam que o trabalho ostensivo de marketing voltado aos médicos – iniciado “precocemente” ainda durante os ensaios clínicos, antes mesmo de serem registrados pela Anvisa e introduzidos no consenso terapêutico do Ministério da Saúde, pode resultar em uma prescrição antecipada e até mesmo influenciar a incorporação de novas drogas no Sistema Único de Saúde. *“O fato de os médicos receitarem medicamentos antes do consenso é fruto do marketing das empresas. Muita gente até se assustaria se a indústria, tendo algum produto novo, ficasse de braços cruzados, esperando para ver o que acontece. Esse espaço é preenchido pela indústria de uma maneira que eu diria que nem sempre é ética.”*

As empresas farmacêuticas, na opinião de entrevistados, devem ser vistas como geradoras de conhecimento. *“Por isso temos a obrigação de tornar pública a informação. Fazer uma pesquisa e deixar de divulgá-la é inviável. Temos a obrigação e o direito de divulgar. Mas não temos o direito de convencer o médico a prescrever o nosso produto por outros meios que não seja a informação científica e a qualidade do medicamento.”*

Segundo representantes das empresas, para iniciar a divulgação de um novo medicamento ARV, elas não podem esperar que o grupo do consenso de especialistas se reúna. *“Pode ser que esse grupo eventualmente decida até por não incluir nosso ARV. Enquanto isso nem levamos informação para o médico, que pode ter algum paciente que precisa do novo medicamento e que não pode esperar. Suponhamos um médico que tenha concluído a residência há dez anos e estejamos trazendo uma nova alternativa terapêutica há cerca de dois anos. Ou seja: enquanto ele concluía a sua formação não existia essa alternativa, mas agora ela atende aos seus pacientes. Significa que eu, que produzo essa nova alternativa terapêutica, devo levá-la ao conhecimento dele.”*

Mas o que acontece quando o que é preconizado pelo produtor não encontra respaldo no consenso terapêutico governamental e na prática clínica? *“Se colocamos um produto para um determinado grupo de pacientes com HIV, mas o consenso e os médicos dizem que não, que esse produto vai servir para outro tipo de paciente, não insistimos ou forçamos a prescrição. Apenas usamos esse dado para estimar o potencial de venda e de mercado”.*

No momento de abordar o médico, o que mais conta, segundo um entrevistado, é a informação sobre a qualidade do medicamento e evidência do efeito terapêutico. *“Se você diz para o médico: ‘Seu paciente vai tomar quatro desses durante o dia, com uma série de efeitos colaterais’, é uma coisa. Mas se seu produto permite dizer ‘seu paciente vai tomar só dois comprimidos, um de manhã e um à noite, com liberação prolongada’, é outra história. A informação sobre a evidência terapêutica tem de ser agressiva porque é o médico quem decide o que ele quer para o paciente”.*

As ações de promoção e marketing, ressaltam outros entrevistados, ainda que dirigidas a públicos diversos, buscam principalmente formar a opinião e interferir na decisão de prescrição do médico, sendo que já existem prática e cultura de relação muito próxima entre o prescritor e a empresa farmacêutica. *“Deveria ser proibido, no marketing de laboratório, qualquer ação ou relação direta com quem prescreve. A indústria está treinando os médicos para prescreverem. Por isso oferecem vantagens: um hotel de fim-de-semana, um jantar, uma viagem a um congresso. Certa vez um laboratório promoveu uma apresentação para infectologistas dentro de um navio, ou seja, um minicruzeiro pela costa de São Paulo.”*

Executivos entrevistados procuram se isentar ao falar do poder que as empresas podem exercer sobre os profissionais médicos, a quem atribuem a responsabilidade quanto à prescrição das opções terapêuticas disponíveis. *“O que posso dizer para o médico é: ‘Doutor, os estudos mostram que (o medicamento) é mais eficaz, é melhor que isso e que aquilo, para tais pacientes é mais importante’. Esse é o poder de influência que temos sobre o médico. Não chegamos para o médico e falamos: ‘Doutor, prescreva que eu vou te pagar tanto por essa prescrição’. Não interferimos no livre-arbítrio do médico. Levamos a melhor informação científica. Apenas apresentamos o que nosso produto demonstrou nos ensaios clínicos.”*

Entrevistados afirmam que há diferenças de comportamento entre as empresas. Algumas são mais cuidadosas. Outras bem mais agressivas ao adotarem condutas nem sempre consideradas éticas. *“Ficamos até preocupados com o colega menos*

experimentado nesse relacionamento com a indústria e menos qualificado do ponto de vista técnico-científico, pois com certeza ele é altamente influenciável.”

Educação continuada

Entre as formas encontradas pela indústria farmacêutica para realizar a divulgação de seus medicamentos estão os investimentos na chamada “educação continuada” dos médicos. A estratégia inclui a realização de cursos de capacitação e a produção de material informativo – quase sempre sobre os ensaios clínicos realizados com um medicamento – que é divulgado em revistas especializadas, utilizado pelas equipes de propagandistas ou distribuídos em eventos da área médica.

Outra estratégia bastante comum é o patrocínio de eventos e congressos científicos, onde as empresas farmacêuticas podem participar da programação, geralmente por meio dos chamados simpósios satélites. Também montam estandes e desenvolvem atividades de promoção e divulgação dos medicamentos, utilizando material informativo, distribuição de brindes, lanches, sorteios de prêmios e outras atividades corpo-a-corpo que possam chamar a atenção dos participantes. *“Participamos dos eventos e dos congressos médicos com estandes onde entregamos trabalhos clínicos ou com simpósios que geralmente não integram a programação oficial. Com certa frequência, também trazemos pessoas que a comunidade médica considera como referências para que participem desses simpósios. Temos uma verba para a participação em eventos que fornecemos para que possam ser trazidos especialistas estrangeiros e para que médicos brasileiros possam participar. Relacionamo-nos do ponto de vista científico. Também é o momento de médicos que têm experiência de estudos clínicos com o nosso produto conversarem com outros médicos. Todas essas atividades devem estar presentes na divulgação do medicamento”.*

Os congressos brasileiros de Infectologia, as principais publicações brasileiras dessa especialidade médica, assim como os programas de educação continuada mantidos pela Sociedade Brasileira de Infectologia, apontam entrevistados, são em grande

parte financiados pela indústria farmacêutica, também responsável pelo envio de delegações de médicos brasileiros a congressos internacionais sobre HIV e aids. *“Depois dos Estados Unidos, o Brasil geralmente está entre as maiores delegações dos congressos internacionais, como a Conferência da IAS (International Aids Society), o Icaac (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy) e a CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections), com médicos quase totalmente bancados pela indústria farmacêutica. Mesmo membros do consenso terapêutico brasileiro de HIV viajam custeados pela indústria e isso nem tem sido considerado conflito de interesses. Muitas publicações lidas pelos médicos que receitam anti-retrovirais, como o BJID (The Brazilian Journal of Infectious Diseases) e o JBA (Jornal Brasileiro de Aids) não existiriam sem dinheiro da indústria.”*

A dependência da comunidade médica em relação aos eventos financiados e a conseqüente influência dessa estratégia da indústria é comentada por especialistas entrevistados. *“Congressos médicos sobre aids e outras especialidades não se viabilizariam sem a indústria farmacêutica, que financia quase toda a estrutura do congresso, a participação das pessoas e chega a dar sugestões na programação científica. A indústria faz isso não porque ela seja generosa, não porque ela queira que você saiba mais, não porque ela tenha um interesse humanístico. Ela está lá e faz isso para vender.”*

Os ambientes e sessões coletivas dos congressos médicos, segundo um entrevistado, não permitem que a indústria atue livremente, pois há limites éticos estabelecidos que dificilmente seriam ultrapassados. Já a atuação corpo-a-corpo tornaria mais possível a influência da empresa farmacêutica sobre o médico. *“A indústria comparece em peso, faz seu simpósio e organiza as pregações dos seus produtos. Mas quando seus representantes vão num fórum desse nível, eles vão com cuidado, porque sabem que se as coisas forem colocadas de uma maneira que mereça descrédito, tem gente de peso lá para colocar os ‘pingos nos is’ e dar o retorno a eles, dizendo que isso não é correto. Mas quando a atuação se dá pessoa a pessoa, com apenas dois conversando, aí pode-se passar a um submundo estranho. Aí influencia, com certeza.”*

Na opinião de especialistas entrevistados, o PN-DST/Aids, juntamente com estados e municípios, deveria manter um processo de formação continuada dos médicos prescritores de ARVs, buscando neutralizar ou amenizar a ação do marketing das empresas farmacêuticas. *“Além de disseminar a informação científica, os laboratórios atuam com promoções, benefícios e troca de favores. A atualização dos nossos médicos que receitam ARVs é feita principalmente pela indústria farmacêutica. A indústria tem um papel importante porque traz a inovação, os recursos e as possibilidades. Mas ela não pode agir ao seu bel-prazer. Isso é intolerável. O governo precisaria intervir mais nessa área.”*

Visita de propagandistas

Se a empresa desenvolve um novo medicamento, a lógica é que ela o faça chegar ao conhecimento dos potenciais prescritores. *“Para isso, temos de colocar na rua algumas atividades e uma delas é um grupo de propagandistas que leve informação científica aos médicos. Antes, fazemos questão de ter essas informações publicadas em periódicos de credibilidade.”*

Sobre a capacitação dos propagandistas que visitam os médicos, *“eles recebem um treinamento bastante intenso, porque como a aids é um tratamento complexo, eles têm que ter uma noção de onde entra o nosso medicamento. Esse profissional, portanto, tem treinamento com todo o cuidado necessário”.*

A visita dos propagandistas aos serviços públicos é questionada por um dos entrevistados. *“No consultório é mais difícil controlar, mas há serviços que têm regras definidas, impõem limites e horários para visitas. Outros deixam atuar livremente e o assédio é grande, sobretudo junto aos médicos mais novos e residentes. Penso que deveria ser terminantemente proibida a visita de propagandistas de ARVs a serviços do SUS e a hospitais universitários que atendem HIV e aids.”*

Quanto ao envio ou fornecimento de dados científicos aos médicos, trabalho realizado pelos propagandistas, um dos entrevistados diz que *“o que fazemos é providenciar documentação científica para embasar o uso dos nossos produtos; apresentamos isso aos médicos para que eles avaliem. Produzo material científico de qualidade, apresento as informações*

para a comunidade e o pessoal olha e fala ‘esse dado é confiável’. O profissional médico é quem tem de avaliar e dizer ‘olha esse produto é bom, esse produto não é bom’”.

Há empresas farmacêuticas, segundo especialistas entrevistados, que produzem material de comunicação – apresentado aos médicos pelos propagandistas – que mescla informações de cunho científico, com assuntos de temas gerais e entretenimento. Esse tipo de material sempre destaca os benefícios dos produtos de uma única empresa. *“Um profissional de um determinado laboratório me revelou que eles têm uma revista, integralmente produzida e editada pela empresa, com a logomarca na capa inclusive, que traz artigos médicos. Mas para muitos médicos aquela é a única fonte de informação que eles têm, ainda que muitos nem soubessem que era de uma empresa. O médico então só se informa por esse material, que jamais vai falar do trabalho realizado com o produto da concorrente. Tudo que é dito ali é verdadeiro, mas são omitidos os demais medicamentos”.*

Formadores de opinião

Segundo entrevistados, o trabalho de convencimento também apresenta nuances e sutilezas que incluem o convite remunerado a médicos de prestígio e formadores de opinião. Estes não só conduzem os ensaios clínicos, mas também atuam em comitês de consulta das empresas farmacêuticas, participam de eventos dirigidos a médicos e até de reuniões com as esferas governamentais objetivando levar informação científica e experiência clínica que dê suporte às decisões de prescrição e de incorporação dos novos medicamentos ARVs. *“Chamamos os médicos top, os professores universitários, as pessoas mais importantes e atuantes da Infectologia, porque eles têm acesso à informação por diferentes canais, vão a todos os congressos internacionais e estão à frente dos ensaios clínicos que dão experiência pessoal para eles.”*

De acordo com um executivo entrevistado, para as empresas “se preservarem”, elas criam o *advisory rebound*, consultoria formada por especialistas renomados que entendem a dinâmica do novo medicamento. *“Com isso nos isolamos desse ‘negócio’*

de consenso, porque eles opinam tecnicamente. São os responsáveis por isso. O nosso advisory rebound compreende três ou quatro médicos com enorme reputação internacional. Eles nos aconselham, como fazem com outras indústrias, sobre como a farmacocinética da droga é mais bem compreendida para o padrão de tratamento no Brasil. É um aconselhamento que eles fazem sobre como a droga vai ser colocada para o governo. Fazemos um processo de educação continuada junto aos médicos e às pessoas do governo, de esclarecimento sobre os benefícios da droga. Uma droga padrão tinha um problema sério de lipodistrofia. Aí trouxemos os estudos clínicos e reunimos os representantes do governo e nosso advisory rebound para apresentar nosso novo medicamento, que não tem esse problema. Agora, há maneiras e maneiras de fazer isso. Você só transita nessa área de governo se você tiver uma linha ética, se tiver consistência.”

Um dos entrevistados, profissional que afirma já ter sido requisitado pelas empresas farmacêuticas para prestar consultoria, declara o seguinte: *“É muito comum que o laboratório venha conversar comigo para saber o que eu acho de determinado medicamento ARV. Acho que isso é uma coisa importante: querem saber a minha opinião e, em muitos casos, eles até pagam por isso. Isso não pode ser entendido de outra forma, de que estão pagando para que eu dê uma determinada opinião. Eles nos colocam numa sala com outros colegas, quando todos podem ouvir o que temos a dizer, é a nossa opinião pessoal”.*

Há uma modalidade de evento “fechado”, citado por entrevistados, em que a empresa convida os médicos infectologistas e outros que trabalham com HIV e aids de determinada cidade e região e oferecem, geralmente em hotéis, uma jornada de atualização com a presença de um especialista internacional. *“É mais restrito e comercial: trazer uma ou duas pessoas de fora e reunir um grupo de médicos. Isso influencia mais porque eles vão trazer para cá uma pessoa para falar sobre um determinado tratamento e com enfoque específico naquela droga, usando até os slides que eles mesmos fornecem.”*

Relação com o governo

Algumas empresas adotam como diferencial táticas de aproximação e de relacionamento com o governo federal, que é o comprador majoritário dos ARVs no Brasil. Representantes de empresas entrevistadas declararam como vêm e como agem na relação com o poder público.

A entrega de medicamentos sem carta de crédito e a pronta solução de um problema de abastecimento de ARVs são exemplos citados. *“Precisou de medicamentos sem carta de crédito, quem é que dá, quem é que traz medicamentos sem carta de crédito? Nós. A carta de crédito é a garantia de que você vai receber. Quando houve uma crise e faltou medicamento em pleno período do carnaval, fomos nós que fretamos um avião, pagamos 200 mil dólares e fizemos com que o avião viesse direto dos Estados Unidos para Brasília. Outra vez fomos para a Argentina, que tinha nosso produto lá. O governo brasileiro precisava pegar uma carga desse medicamento. Falamos com o governo argentino, autorizamos nossa empresa lá a entregar a carga ao governo brasileiro. Criamos um patamar de diferenciar a empresa, de fugir da multidão”*.

Em outra situação, um dos entrevistados revela negociações sobre a “paternidade” e o mérito de descontos adquiridos pelo governo federal sobre o preço de ARVs. *“Quando o governo se deu conta de que estava fazendo uma economia de aproximadamente 300 milhões de reais, no início do governo Lula, o Zé Dirceu (José Dirceu, ex-ministro da Casa Civil) nos telefonou para consultar o seguinte: ‘Como estamos precisando de boas notícias, o Humberto (Humberto Costa, ex-ministro da Saúde) poderia dar isso como uma conquista dele?’. Eu falei: ‘Claro, a conquista é de vocês, quer levar leva’. Aí o Humberto saiu na mídia dizendo que tinha negociado e que isso iria representar uma economia de 300 milhões de reais naquele ano para o governo na compra de anti-retrovirais”*.

Aproximar-se do governo para trabalhar a imagem do “empresário industrial” é uma das estratégias apontadas. *“O presidente Lula recebeu o presidente da nossa empresa e o chamou para viajar com ele para a Índia, para a China, para a sessão da ONU em Nova York. Aí entra uma série de outras coisas que a gente começou a compor para*

deslocar da imagem do dirigente farmacêutico e cravar a do empresário industrial. Desenhamos essa estratégia e estamos nela até hoje. Não abrimos mão. Tanto que você não vê falar em problema de negociação de preço conosco. Somos parceiros do governo.”

Mas a tentativa de selar parcerias nem sempre é bem-sucedida, conforme o depoimento a seguir. *“Nós temos um programa na África para mulheres grávidas soropositivas. Tentamos trazer esse programa para o Brasil e fomos ao ex-ministro José Serra para oferecê-lo a ele. Isso foi em 2000 e ele disse não. ‘Você vai trazer esse programa para o Brasil com o apoio do ministério e vai parecer que eu fui cooptado’. Eu disse: ‘Me desculpe a sinceridade mas isso é pensar pequeno. Eu estava pensando só na sociedade, por causa dos dados de transmissão vertical no Brasil. O senhor está olhando para política e eu estou olhando para o benefício’. Nós avaliamos até trazer independentemente de ele querer ou não, mas ele podia criar um embate ideológico conosco, então nós seguramos.”*

Outro exemplo dá conta de parceria na logística de medicamentos. *“Desde o início somos parceiros do governo, inclusive o ajudamos na organização interna de seus estoques, trazendo profissionais desse campo de armazenamento, almoxarifados, de transportes. Nós sempre estivemos juntos nisso.”*

Há, ainda, exemplo de atuação para doação de medicamentos. *“Entregamos gratuitamente mais de dois mil frascos de medicamento pediátrico ao governo federal, após acordo de redução de preço do nosso ARV.”*

Uma ação das empresas farmacêuticas apontada como possível geradora de demanda, antes da introdução do novo medicamento no consenso, é a “doação a serviços”, quando a indústria oferece, gratuitamente, as novidades terapêuticas para serviços de saúde do SUS (no caso, já lançadas, após pesquisa clínica e registro na Anvisa), que poderão ser utilizadas com pacientes que apresentam falência de tratamento. *“O medicamento ainda não foi oferecido ou está em fase inicial de ser disponibilizado. Então o laboratório propõe: ‘Seu paciente está precisando do medicamento e nós te fornecemos. Tenho dez tratamentos se você quiser prescrever para dez pacientes que*

você acha que precisam’. A doação serve ao mesmo tempo para o clínico se habituar a prescrever, testar empiricamente o medicamento no paciente, e tem ainda a função de criar demanda, de fazer com que o medicamento seja incorporado mais rapidamente para a distribuição pública. A prescrição pode inclusive ser fora do que o consenso vai adotar, mas aqueles pacientes já estarão em uso.”

A ausência de mais “parcerias” com o governo é reclamada por outro entrevistado. *“É negativa a pouca ou quase nenhuma possibilidade de o PN-DST/Aids fazer programas de parceria com a indústria. Nós nos consideramos parte da solução e a questão é que o governo só vê a gente como parte do problema.”*

Há, de fato, restrições de técnicos do Programa Nacional de DST e Aids a esse tipo de relacionamento, conforme relato. *“Inúmeras vezes os representantes de diferentes laboratórios vieram com o discurso de um trabalho de parceria. Assim, é sempre ponto de honra marcar que a nossa relação não é de parceria, ela é comercial, entre fornecedor e comprador. O governo é comprador nesse processo.”*

Relação com as ONGs

Segundo Burton e Rowell (2003), com o surgimento do ativismo contra a aids no mundo, em meados dos anos de 1980, quando grupos militantes passaram a protestar contra as empresas farmacêuticas e acusá-las de especulação e lucro exacerbado, a indústria teve de incluir em suas estratégias de marketing a criação de alianças e a conquista de aliados entre as ONGs e as pessoas vivendo com HIV e aids. Haveria, nesse caso, uma convergência de interesses em garantir o acesso a tratamento no qual os próprios portadores do HIV seriam supostamente os principais beneficiários.

Dalgalarrondo (*op. cit.*) diz que a participação ativa dos grupos organizados e pessoas infectadas pelo HIV é um exemplo do exercício da democracia sanitária, mas alerta que esse movimento da sociedade civil, assim como os médicos, as empresas farmacêuticas ou os poderes públicos, também estão presos em contradições e nem sempre são “a encarnação do bem público”.

Na opinião de alguns entrevistados, as empresas farmacêuticas implementam ações junto aos pacientes e às ONGs engajadas no combate à aids no Brasil mais timidamente se comparadas a ações no exterior, como os Estados Unidos e países da Europa. O motivo do assédio mais comedido da indústria deve-se supostamente ao fato de que, historicamente, boa parte dos grupos e ativistas brasileiros assumiu uma postura crítica em relação às estratégias de mercado, o que inclui o questionamento da política de preços dos ARVs e das patentes que protegem os medicamentos, encarecendo o tratamento anti-HIV no País.

Mesmo assim, são identificadas pelos entrevistados diversas formas de interação com os pacientes e com as ONGs. As iniciativas citadas vão desde a oferta de cursos de formação em gestão e premiações para projetos comunitários até o patrocínio de publicações, eventos, encontros e custeio de viagens para participação em congressos no país e no exterior.

Apesar de existir um movimento de ONGs que questiona algumas práticas das empresas farmacêuticas, que defende o licenciamento compulsório de ARVs, prevalece a idéia de que cada entidade tem autonomia para estabelecer as parcerias que acha mais convenientes para suas atividades. Segundo entrevistado, membro de uma ONG, *“a relação com laboratórios é sempre polêmica, mas ao ser colocada em votação em encontro nacional de ONGs/aids (Enong), em 2005, foi recusada a recomendação de que as ONGs não mais recebessem apoio dessas empresas em hipótese alguma. Muitas dessas oferecem recursos para a realização de eventos, para que ONGs montem desde uma academia de ginástica que ajuda no tratamento da lipodistrofia até cestas básicas. Já tivemos notícia de ajuda financeira a ONG para construir um poço artesiano. Mas os dois últimos Enongs não aceitaram financiamento de laboratório para a organização do evento em si”*.

As empresas, por sua vez, assumem o relacionamento com as ONGs e defendem que ele deve ser transparente. *“Pretendemos atender a necessidade de que essas pessoas conheçam os produtos, o que deve ser essencialmente transparente. Não há nenhum apoio da nossa empresa a ONGs que aconteça sem que todas as pessoas da ONG conheçam e sem que esse apoio também possa estar disponível para qualquer pessoa que queira conhecer.”*

A chancela de “responsabilidade social” tem sido empregada por algumas das empresas para classificar as atividades junto às ONGs. Um dos entrevistados explica uma das formas de aproximação. *“Sabemos da importância da participação das associações e dos próprios soropositivos no combate à aids no Brasil. Por esse motivo, nós oferecemos alguns programas para as entidades como formas de educação. Existe uma deficiência das organizações em termos de gestão administrativa, financeira, entre outras coisas. Descobrimos uma instituição, uma ONG especializada em prover gestão para o terceiro setor. Contatamos essa instituição para oferecer um curso de gestão às ONGs de aids que estivessem interessadas. Queríamos colocar algo atrativo nesse curso de gestão, então convidamos uma instituição reconhecida da área de aids para inserir um conteúdo específico sobre HIV que ajudasse a enriquecer o curso. Ai alguém poderia até falar ‘olha mas você está influenciando’. Mas não é isso.”*

De acordo com outro entrevistado, sua empresa dispõe de um fundo educacional que pode ser usado para ajudar ativistas de ONGs a participarem de eventos, inclusive internacionais. *“O que fazemos é levá-los para conhecer as novidades do ponto de vista terapêutico e até para compartilharem experiências com ONGs de outros países. Seria muito ingênuo da nossa parte achar que o fato de levar fulano e sicrano vai mudar a história da nossa empresa no Brasil. Não é com isso que vamos mudar a cabeça das pessoas. Isso só ocorre com informação, com ciência, com tomada de posição muito clara e transparente.”*

A viagem de ativistas para participar de conferências internacionais, o que tem sido motivo de polêmica no movimento de luta contra a aids, é defendida por um representante da indústria: *“O que a nossa empresa faz é patrocinar a viagem de algumas pessoas que são claramente muito bem conhecidas dentro da comunidade HIV, que têm uma história de respeito na luta contra a aids. Faremos sempre que tivermos a oportunidade de permitir que essas organizações possam trazer um ganho para o país e para o paciente”.*

As parcerias com a indústria têm gerado outras indagações dentro do movimento comunitário, conforme declara um entrevistado. *“Acho inadequado as ONGs se*

envolverem com laboratórios no momento em que essas empresas praticam preços extorsivos no Brasil. Porque alguns falam ‘eles têm muito lucro, então nós vamos pegar parte do lucro’. Mas quem pega parte do lucro é sócio, é acionista. Qual é o seu interesse? Compartilhar o lucro ou ter o acesso a um preço justo para o SUS? Cabe às organizações ter um comportamento que esteja acima do conflito de interesses. O advogado de uma ONG, por exemplo, tem de ter claro que, se for reivindicar tal remédio para tal pessoa, seria bom que essa ONG não recebesse dinheiro do laboratório, para que esteja acima do conflito de interesses. Do contrário, você se torna complacente.”

Há uma idéia de que a forma com que as empresas se aproximam das ONGs foi mudando ao longo do tempo. “*Antes eles sempre levavam para participar de congressos até fora do Brasil, mas depois da quebra de patente isso começou a pegar mal para os ativistas que aceitam. Hoje tem dois comportamentos mais comuns: eles promovem concursos e dão prêmio em dinheiro para as ONGs vencedoras ou então organizam cursos que ensinam administração e até como gerar renda e captar recursos.*”

Fixação da marca

Um exemplo citado por mais de um especialista ouvido é o trabalho de marketing do laboratório Abbott, que teria produzido no imaginário dos profissionais de saúde no Brasil, em relação ao medicamento inibidor da protease Kaletra, uma fixação como marca mais poderosa do que o seu nome genérico, lopinavir/r. “*Quando se discute inibidor de protease, em geral se menciona cada um pelo nome genérico e com o lopinavir não, ele é chamado pela marca. Há uma impregnação no imaginário e isso certamente se repercute, se reproduz na prescrição, na caneta.*”

Estudos já demonstraram que não há uma diferença importante na restauração imunológica, nos esquemas iniciais de tratamento, entre os ARVs não-análogos aos nucleosídeos e os inibidores de protease, classe do Kaletra “*No entanto, mesmo um infectologista experimentado vai preferir prescrever o Kaletra, porque está no seu imaginário que é uma droga mais potente, melhor, mais forte do que outros medicamentos.*”

O sucesso da Abbott, segundo um dos entrevistados, deve-se à “*presença constante ao lado dos médicos, em todos os espaços. Quem vai a congressos conhece a ‘Creperia do Kaletra’, distribuição de crepes deliciosos, cada um com o nome de uma qualidade do medicamento. Então esses espaços dos congressos são altamente influenciados pela indústria. Obviamente são espaços que, por um lado, atualizam, mas por outro também veiculam a estratégia da indústria, de trabalhar inclusive no imaginário do médico. Concorrente da Abbott, a Bristol também soube trabalhar muito bem o atazanavir, que no Brasil logo ganhou fatia considerável de pacientes.*”

O consumo de ARVs no Brasil, na opinião de especialistas, tem possibilidade de ser influenciado pelo marketing pois, conforme já abordado, mesmo em se tratando de um programa de saúde pública, cada médico pode prescrever o que quiser. “*Não adianta o consenso dizer A, B ou C porque o consenso só não permite que você faça uma associação esquisita como também dá a liberdade para você fazer o que quiser dentro de opções amplas. E o médico da “ponta” é suscetível ao marketing. Não é à toa que, até pouco tempo atrás, o Brasil era o país que mais usava nelfinavir, quando este já era um remédio abandonado no resto do mundo. Por quê? Porque a Roche é muito boa de marketing com o médico lá da ponta. Se você olhar no final da década de 90, durante anos uma das combinações mais vendidas, mais usadas no Brasil, era AZT, ddC e saquinavir, sendo que ddC e saquinavir eram duas drogas que não eram mais usadas no resto do mundo. Só porque a divulgação da marca pela empresa aqui era muito boa.*”

Ética profissional

Por considerarem insuficiente a atual normatização¹¹ sobre o tema, entrevistados defendem maior rigor na regulação da relação entre prescritores e indústria farmacêutica, não só no campo do HIV e da aids.

O Conselho Federal de Medicina editou normatização, em que proibiu a vinculação da prescrição médica ao recebimento de vantagens materiais oferecidas por empresas

¹¹ Resolução CFM nº 1.595, 18 de maio de 2000

farmacêuticas. Além disso, determinou que os médicos, ao proferirem palestras ou escrever artigos que divulgam ou promovem produtos farmacêuticos, devem declarar os agentes financeiros que patrocinam suas pesquisas ou suas apresentações. *“Mas quem vai encaminhar denúncias de descumprimento dessa resolução, para que os Conselhos de Medicina possam julgar e punir? Os próprios colegas médicos não farão isso. Caberia aos conselhos um monitoramento para identificar essas práticas antiéticas, mas isso também não é feito. Na prática, é uma norma ética sem aplicação.”*

Já o regulamento da Anvisa sobre propagandas, mensagens publicitárias e promocionais de medicamentos, que vigora desde 2000, proíbe que sejam oferecidos prêmios, vantagens pecuniárias ou em espécie aos médicos prescritores. *“Essa Resolução da Anvisa não pegou e há um movimento para torná-la mais branda, como se pode ver nas sugestões levadas à consulta pública sobre a nova regulamentação para a propaganda de medicamentos.”*

O texto da Consulta Pública nº 84 da Anvisa, submetido na Internet até final de 2007, e que propunha novos critérios para a propaganda publicitária de medicamentos, foi comentado por um dos entrevistados. *“Essa não é uma discussão fácil, mas poderemos ter avanços em relação à Resolução de 2000. Além da propaganda continuar restrita aos meios de comunicação destinados aos médicos, a Anvisa propõe novas normas sobre os conteúdos das publicidades em revistas médicas. Haverá restrições nos brindes entregues aos médicos, que deverão conter o nome genérico do medicamento junto ao comercial e não podem ser presentes caros, devendo ser destinados às atividades de trabalho dos prescritores ou dispensadores. Os propagandistas deverão limitar-se às informações científicas e às características do medicamento registrado na Anvisa.”*

Conforme a opinião de entrevistados, há quem defenda a aplicação e o aprimoramento dos códigos de ética auto-reguladores do próprio mercado farmacêutico, com a colocação em prática, pelas empresas, de manuais de conduta em propaganda e marketing. Outros asseguram que essas iniciativas não seriam suficientes para garantir transparência e ética nas relações dos produtores com os prescritores.

Também se percebe que há um grande desequilíbrio entre os recursos financeiros disponibilizados pela indústria farmacêutica para as informações promocionais relacionadas aos ARVs e os recursos governamentais e das entidades de classe destinados a informações independentes, a exemplo da promoção e da divulgação das recomendações do consenso terapêutico.

Faz-se necessário, na opinião de entrevistados do estudo, maior investimento na produção autônoma e isenta de informações sobre os novos medicamentos, bem como na intervenção das autoridades sanitárias e dos conselhos de fiscalização do exercício profissional. Mas não bastaria a edição de normas regulamentadoras mais rígidas, sem que ocorra o monitoramento constante tanto das práticas promocionais das empresas farmacêuticas quanto do comportamento ético-profissional dos médicos prescritores.

2.4. Judicialização

É recorrente no Brasil a atuação do Poder Judiciário para obrigar o Sistema Único de Saúde (SUS) a fornecer anti-retrovirais ainda não disponíveis na rede pública. Em alguns casos, há demanda por medicamentos que nem sequer obtiveram registro no País. Mas a polêmica batalha judicial entre pacientes e gestores das três esferas de governo para garantir o fornecimento de medicamentos excepcionais e de alto custo não está restrita ao campo do HIV e da aids.

Ernanny e Elias (2000) chamam a atenção para o crescimento de decisões judiciais que reforçam o direito de pessoas doentes, que não podem custear tratamentos, a receber medicamentos do Estado, e apontam que os principais beneficiários da tendência jurisprudencial são as pessoas com HIV e aids, dentre outros pacientes que acionam a Justiça. Os tribunais, consideram os autores, fixaram posição favorável à proteção da vida em detrimento de eventuais problemas orçamentários do governo. Os juízes entendem, na maioria dos julgamentos, que estão presentes os pressupostos para a concessão da liminar – no caso, o perigo de dano irreversível à vida dos doentes e a obrigação estatal de prestar a assistência.

Tutelar os direitos é garantir o seu exercício, afirma Semer (2007), para quem a Constituição Federal, ao determinar que a saúde é direito de todos e dever do Estado, impondo a universalidade, a equidade e a integralidade das ações e serviços de saúde, não permite que os administradores restrinjam o acesso aos medicamentos. Segundo o autor, a obrigatoriedade imposta ao Executivo em decisões judiciais quanto ao fornecimento de medicamentos a pacientes portadores de doenças graves e sem condições de adquiri-los, envolve situações-limites, nas quais muitas vezes a recusa pode significar a morte do paciente.

Mas ao determinar que o SUS forneça medicamentos, defendem Marques e Dallari (2007), o Poder Judiciário não tem levado em consideração a política pública. Sob a perspectiva da justiça distributiva, é preciso que as necessidades individuais sejam contextualizadas dentro de uma política de medicamentos. Tais ações judiciais, defendem as autoras, também podem acobertar os interesses de empresas farmacêuticas. Barata (2007) acrescenta que a disponibilização de medicamentos por decisão da Justiça compromete a dispensação regular do SUS, pois, para atender demandas individuais, os governos precisam remanejar recursos que seriam destinados a outras necessidades de saúde.

O Poder Judiciário é acionado pelos portadores do HIV e doentes de aids geralmente depois que estão esgotadas as possibilidades administrativas de fornecimento do ARV pelo SUS. Em geral, por se tratar de questão de saúde e vida, a solicitação de medicamentos – para tratamento de várias doenças, não só da aids, há urgência, razão pela qual é proposta uma ação cautelar com pedido liminar¹². As ações podem ser movidas por advogados de ONGs, advogados particulares, pela Defensoria Pública ou Procuradoria de Assistência Judiciária (PAJ), que prestam assistência judiciária gratuita voltada para aqueles que comprovam insuficiência de recursos; e pelo Ministério Público, que pode inclusive propor ações coletivas. Cerca de 50 ONGs que atuam na luta contra a aids no Brasil prestam assistência jurídica e são capazes de defender em juízo os pacientes que pleiteiam novos ARVs (Ventura, 2003; Scheffer, *et al.*, 2005, *op. cit.*).

12 Após um mês da propositura da medida cautelar, deve ser ajuizada a denominada ação principal que discutirá o mérito da questão levada à apreciação do Poder Judiciário.

O papel de pacientes e médicos

Segundo entrevistados desse estudo o médico geralmente propõe ou prescreve a novidade que considera ser o melhor para o estado clínico do paciente. Mas também os pacientes com HIV e aids e suas ONGs representativas reivindicam a prescrição ao se depararem com a informação da existência de uma nova droga, que supostamente soluciona a agonia de pacientes multirresistentes.

“Há dez anos, a chegada da terapia tríplice, com toda sua eficácia, foi muito boa. As pessoas estavam morrendo. Todos nós conhecemos pessoas que só estão vivas até hoje por causa das ações judiciais, por insistência dos pacientes e das ONGs, pois o poder público é lento na incorporação. Têm muito valor para nós, portadores do HIV, essas ações judiciais. Sabemos que os medicamentos serão fornecidos em algum momento, mas a Justiça mostra que tem que ser logo, que o paciente não pode esperar. Hoje a urgência diminuiu, mas recorrer ao Judiciário ainda é necessário, a cada novo medicamento.”

Quando um ARV é lançado no mercado, destaca um dos entrevistados, “é absolutamente compreensível, no caso de uma doença incurável como a aids, que os médicos queiram prescrever e os pacientes queiram usar o melhor para aquela indicação terapêutica. Isso cria uma pressão no governo para inserir o medicamento no consenso. Se não fizer isso, o SUS será obrigado a fornecer pela via judicial, pois se você tiver uma prescrição e estiver na frente de um juiz é muito raro que ele diga não.”

Especialistas dizem que devem ser considerados múltiplos aspectos relacionados à existência de ações judiciais que reivindicam novos anti-retrovirais, dentre os quais se destacam a demora na incorporação pelo SUS, a mobilização da sociedade civil, a pressão das empresas farmacêuticas e a formação dos médicos:

“Por trás de toda ação judicial tem uma receita médica e por trás de toda receita podem existir três tipos de médicos: o que tem convicção de que está fazendo o melhor para seu paciente e exerce sua autonomia de prescrever; o que não tem formação suficiente e prescreve de forma inadequada, podendo até prejudicar o paciente; e o que faz o jogo da indústria farmacêutica, aceitando a pressão ou retribuindo um benefício.”

Comportamento do Judiciário

Dois estudos que analisaram o comportamento do Poder Judiciário em ações que demandaram acesso a anti-retrovirais – ainda não incorporados no SUS – podem ser destacados. O primeiro, de Scheffer, *et al*, (*op. cit.*), mostrou, a partir da análise de 404 decisões judiciais, as principais controvérsias e suas condicionantes, travadas nos tribunais: o fornecimento ou não do medicamento, o fato de o medicamento estar ou não incluído no Consenso Terapêutico do PN-DST/Aids, o fato de o médico prescritor pertencer ou não à rede pública, e a qual esfera de governo compete o fornecimento do medicamento pleiteado na Justiça.

Quase à unanimidade, a Justiça brasileira, concluem os autores, reconhece o direito de os portadores de HIV receberem os medicamentos necessários para seu tratamento. Em parcela significativa das decisões examinadas, prevalece o entendimento de que o ARV deve ser fornecido pelo Estado, independentemente de o medicamento ter sido incorporado pelo SUS. Há muitas decisões que condicionam o fornecimento das drogas ao registro prévio na Anvisa. Mas também há decisões que sustentam que deve ser fornecido até mesmo medicamento ainda não-registrado no Brasil, cabendo ao SUS importá-lo de outro país onde ele já é comercializado.

Outro ponto destacado no estudo é que a prescrição médica – elemento fundamental para subsidiar a ação judicial, pode ter início antes mesmo do registro na Anvisa e da introdução nas diretrizes do consenso terapêutico.

A maior parte dos casos julgados e analisados pelos autores reconhece a prescrição médica como “prova” da necessidade do medicamento sem fazer qualquer menção da necessidade de o médico pertencer ou não à rede pública ou de o medicamento constar ou não nas diretrizes clínicas do PN-DST/Aids.

No entanto, algumas decisões, mais raras, condicionam o fornecimento da droga pretendida pelo autor da ação ao cumprimento de três requisitos: prévia incorporação pelo consenso terapêutico do Ministério da Saúde, prescrição feita por médico pertencente à rede pública e disponibilidade do medicamento no País.

Na maioria das ações os réus são os Estados e os municípios e a jurisprudência é farta em decisões que reconhecem a responsabilidade das três esferas do Poder Executivo em fornecer os medicamentos solicitados via ação judicial. Assim, a Justiça concede ao cidadão o direito de receber de qualquer um dos entes o medicamento solicitado.

As principais argumentações de defesa do Poder Executivo são a competência para a distribuição da droga solicitada, a impossibilidade de fornecimento de medicamento não incorporado à rede pública, o prejuízo ao erário público por desrespeito à prévia dotação orçamentária e a necessidade de licitação. Também é evocado o princípio da legalidade, inerente à administração pública, para alegar que deve ser observado rigorosamente o consenso terapêutico do PN-DST/Aids.

Os fundamentos jurídicos utilizados pelos magistrados são a Constituição Federal e a Lei Federal 9.313/96, que trata da obrigatoriedade do SUS em fornecer os anti-retrovirais. Embora a jurisprudência consagrada seja pelo fornecimento do medicamento, o estudo chama a atenção para o fato de que nem sempre a entrega do medicamento é efetivada, seja por descumprimento da sentença ou por entraves burocráticos, como a dificuldade de importação de medicamento ainda não-disponível no Brasil.

Outro estudo, de Salazar *et al.* (2007), analisou 500 ações judiciais que pleiteavam ARVs, de 1996 a 2006, junto aos Tribunais de Justiça das principais capitais do País. Os anos de 2000, 2001 e 2002 se destacaram com maior número de ações judiciais para a concessão de ARVs. São Paulo respondeu por 19% do universo de ações analisadas, seguido pelos Estados do Rio de Janeiro e Minas Gerais. Os medicamentos mais solicitados foram o lopinavir/r, o amprenavir, o abacavir e o tenofovir.

Um dos aspectos estudados foi a comparação do número de ações judiciais com o intervalo de tempo (meses) desde a aprovação pela FDA, importante marco para início das prescrições médicas até a aquisição dos anti-retrovirais pelo Ministério da Saúde (Figura 10).

O levantamento sugere que a demora de incorporação na rede pública de saúde possa ser um dos fatores de geração de ações judiciais. Medicamento que mais gerou ações judiciais no período analisado, o lopinavir/r demorou para ser disponibilizado no

Figura 10 – Espaço de tempo até a incorporação dos ARVs pelo SUS e ocorrência de ações judiciais, Brasil, 1996 a 2006

FONTE: Salazar *et al.* (2007).

Brasil, com intervalo de 18 meses entre a liberação pela FDA e a sua distribuição pelo SUS. O atazanavir, medicamento que praticamente não foi pleiteado na Justiça, teve sua incorporação definitiva pelo Ministério da Saúde pouco tempo depois de liberado pela FDA. Outros condicionantes devem ser avaliados, alertam os autores, como o grau de inovação, os benefícios agregados por cada um dos ARVs e as estratégias utilizadas pelos produtores na promoção de seus medicamentos.

No mesmo estudo, são analisados 73 processos administrativos referentes a decisões judiciais cumpridas pelo Centro de Referência e Treinamento de DST-Aids de São Paulo (CRT-SP), especificamente propostas no Estado de São Paulo. Considerando os processos nos quais foi possível identificar os médicos prescritores, constatou-se que 95% desses profissionais atuavam no serviço público. O estudo também indicou a predominância, nessas 73 decisões judiciais analisadas, de advogados vinculados às assessorias jurídicas de ONGs que defendem os direitos das pessoas com HIV e aids.

Prescrições inadequadas

Entrevistados alegam que muitas vezes a prescrição médica que dá origem à ação judicial é inadequada e improcedente do ponto de vista técnico. O médico “*não tem a caneta divina*”, mas “*o juiz tem o entendimento que a prescrição médica é sagrada*”, por isso quase sempre dá ganho de causa ao paciente. Muitas vezes, alegam, ao antecipar a adoção de uma terapia, via Justiça, o paciente pode até ser prejudicado ou deixará de ser mais beneficiado no futuro.

“Há casos de pacientes que foram prejudicados com medicamentos conseguidos via ação judicial. Lembro-me bem dessa situação, por exemplo, com o tenofovir, que não tinha indicação clínica para determinados pacientes. Ainda assim haviam obtido na Justiça e estavam tomando o medicamento. A prescrição de um deles vinha acompanhada do teste de genotipagem que mostrava que o paciente era resistente ao tenofovir. Mas o médico que prescreveu não soube avaliar a genotipagem, porque era um teste novo, de difícil leitura. Não era má-fé, mas o paciente tomou um medicamento desnecessariamente e retardou a adoção de um esquema terapêutico mais adequado.”

Há casos de prescrições indevidas que, no passado, segundo um entrevistado, geraram decisões judiciais improváveis. *“A partir de 2001, surgiram decisões judiciais absurdas. Foi quando o Programa Nacional (PN-DST/Aids) veio a público mostrar sua preocupação. O juiz obrigava o SUS a fornecer até substâncias que não tinham eficácia nem segurança comprovadas. Na secretaria estadual de Saúde de São Paulo chegou a decisão para comprar o Canova, um tratamento homeopático sem nenhum valor terapêutico anti-HIV, comercializado no Paraná, sem registro na Anvisa.”*

Também é comum nas petições iniciais dos advogados que defendem os portadores do HIV a alegação da urgência no fornecimento do medicamento, o que, na opinião de especialistas, nem sempre é correto. *“Advogados que ajuízam pedidos de ARVs destacam sempre a urgência. Como os juízes não entendem do assunto, expedem mandados para cumprimento imediato, em 24 ou 48 horas. Mas tecnicamente, tanto o início como a substituição de drogas ARVs por eventual falha terapêutica, não caracterizam uma emergência médica. É possível esperar uma solução do serviço ou da secretaria de saúde. A falta de informação e de diálogo levam para a Justiça o que poderia ter solução mais adiante, sem prejuízo ao paciente.”*

Influência das empresas

A prescrição que gera a busca de ARVs via Justiça, em muitas situações, apontam entrevistados, pode ser resultado da confiança depositada no medicamento pelo médico que participou da condução do ensaio clínico, por médicos que têm acesso a resultados em primeira mão em congressos e em publicações especializadas ou por médicos influenciados por colegas que receberam informação privilegiada sobre um novo ARV.

Os ensaios clínicos, apontam, geralmente são feitos em serviços públicos que atendem HIV e aids, mas a maioria dos médicos atua igualmente em consultórios particulares, onde também prescrevem a novidade ainda não incorporada pelo SUS, o que gera as ações judiciais. *“Desconfio que não só os beneficiários do SUS e usuários de ONGs vêm se beneficiando dessas ações judiciais. Quem se trata com médico particular tem mais facilidade de constituir um advogado.”*

Médicos pesquisadores financiados pelas empresas farmacêuticas, na opinião de especialistas, tendem a prescrever o medicamento mais do que prescreveriam se não estivessem envolvidos com a realização do ensaio clínico. Nesses casos, as ações judiciais seriam *“uma consequência desse processo, com uma participação indireta das empresas, o que pode configurar um delicado conflito de interesse”*.

Médicos e pacientes são expostos constantemente às informações veiculadas e outras ações a eles direcionadas pela empresa produtora do ARV. Entre os especialistas ouvidos, embora nenhum admita que estimule ações judiciais, não existem posicionamentos que condenem totalmente a via judicial para o acesso a ARVs ainda não disponíveis no serviço público.

“Vamos imaginar o seguinte. Se eu tivesse um doente que precisasse de um medicamento que não existe ainda no consenso, eu nunca o estimularia. Se ele, no entanto, chegasse e dissesse: ‘Fui orientado por amigos, ou por terceiros ou por uma ONG, a entrar na Justiça e conseguir o remédio’, eu diria a ele: ‘Entendo perfeitamente a sua posição e a sua maneira de agir porque esta é uma situação crítica pra você’. Dá para sentir no ar que existe, às vezes, uma indução que vem do interesse da aprovação de medicamento e não do caso individual que está precisando do remédio. Aí, penso, é uma situação, vamos dizer assim, que não é ética.”

A decisão de entrar ou não na Justiça deve ser tomada em particular, no âmbito da relação médico-paciente, aponta um dos entrevistados, que também defende a prescrição a partir do registro na Anvisa, mesmo que o ARV ainda não esteja disponível no SUS. *“Um medicamento não incorporado no SUS, mas registrado na Anvisa, creio que pode ser receitado no Brasil. Vejo a possibilidade de utilização pertinente desse remédio pelo paciente, que tem de fazer valer seu direito. É uma decisão muito particular entre o médico e o paciente, de eles decidirem se vale a pena para a sobrevivência, para a qualidade de vida, e pelo custo, usar um artifício legal para conseguir esse medicamento. O que o laboratório tem que fazer é levar informação até o médico. O que o médico vai fazer com essa informação junto ao seu paciente aí é de foro íntimo entre os dois.”*

Um exemplo concreto de necessidade de ação judicial para conseguir ARV foi descrito por um dos entrevistados. *“Eu tinha um paciente na seguinte situação: pelo seu estado clínico, pela genotipagem, pela carga viral de 30 e tantos mil, não havia nenhuma droga no Brasil que lhe servisse. Quer dizer, tinha enfuvirtida que, usada sozinha, iria para o espaço. Acho que esse paciente precisaria não do darunavir, que entrar no consenso para 2008, mas ele provavelmente deverá precisar do maraviroque ou do raltegravir, que não estarão na rede pública do SUS tão cedo. A única alternativa prática, neste caso, será entrar na Justiça.”*

Segundo declarações de entrevistados nem sempre prevalece a necessidade de saúde do paciente. As próprias empresas farmacêuticas poderiam estimular propositalmente a prescrição de anti-retrovirais e os conseqüentes mandados judiciais. *“Lembro-me de casos de médicos que foram estimulados – ou pelo menos sondados – para prescrever medicamentos com mandado judicial. A cada determinado número ele era agraciado com viagens para congressos, com brindes etc.”*. O envolvimento de empresas farmacêuticas com escritórios de advocacia foi ventilado por um dos entrevistados. *“Nós sabemos de laboratório farmacêutico que já pagou escritório de advocacia para fazer a inclusão de pacientes via ações judiciais. É uma forma de você aumentar o número de pacientes que tomam a sua droga, de gerar demanda. Tem escritório que faz isso, pois já nos ofereceram esse serviço e nós dissemos ‘muito obrigado, mas nós não trabalhamos assim’*. Segundo o mesmo entrevistado, o suposto conluio de empresas farmacêuticas com escritórios de advocacia seria capaz de elevar consideravelmente o consumo de determinado medicamento ARV. *“A empresa se reúne com o governo e diz: ‘Olha pelas características do anti-retroviral e pelo número de pacientes que vocês tratam, nós estimamos a demanda tal’*. Depois chama um escritório de advocacia para fazer mandado judicial e inclui mais tantos pacientes que vêm via Justiça e daí estoura o orçamento do programa, que não esperava fazer essa aquisição. Tem aí um tripé que é a indústria, o escritório e o médico. Não sei no campo da aids, mas em outras áreas, tem até ONG que existe só para fazer isso, mantida por escritório de advocacia.”

Outro entrevistado expõe a possível atuação junto aos médicos na promoção de ARVs ainda não inseridos no consenso terapêutico do PN-DST/Aids. *“Se uma indústria decidir promover um produto mesmo que ele não esteja no consenso, você vai lá, leva para o médico a informação, faz a promoção do seu produto que ainda não está no consenso e o médico acredita naquilo que você está falando, naquela informação, e prescreve. É possível atuar tanto nessa área como entrar pela via da ação judicial. Nesse campo, o judicial, tem umas ações muito localizadas. Alguns poucos médicos são responsáveis por um número enorme dessas prescrições e uns poucos advogados responsáveis por uma proporção enorme dessas solicitações judiciais. Ou seja, existe uma indústria em cima disso, no sentido de que vira um nicho de negócios. Mas aqui a gente não faz. Temos um princípio ético e de relações comerciais até mais rígido do que a lei brasileira. Se alguém aqui fizer isso é mandado embora na hora.”*

Apesar de vários entrevistados mencionarem a suposta atuação de empresas na geração de prescrições médicas que, por sua vez, podem gerar ações judiciais, a prática é condenada. *“É uma distorção que não deveria existir mas existe. Por que temos como política não fazer isso? Porque o mercado brasileiro é muito pequeno para queimar a imagem da empresa. Se nós, executivos da empresa no Brasil, fazemos coisas que vão contra a imagem da companhia no mundo, estamos colocando em risco a empresa por um mercado que não tem esse tamanho todo. A empresa é muito clara que, nesse sentido, se você fizer isso a responsabilidade é sua e quem vai para a cadeia é você.”*

Da mesma forma, a prática foi categoricamente negada por outro entrevistado. *“Eu dou minha palavra de médico, minha reputação, minha imagem, está tudo aí pra quem quiser me julgar. Existem ações judiciais de pacientes tomando nosso medicamento, mas isso nunca partiu de uma iniciativa da nossa empresa.”*

Soluções administrativas

Há defensores de que as condutas médicas devem ser mais padronizadas, seguidas de uma educação continuada voltada à prescrição responsável; de que devem ser

denunciados os desvios existentes – passíveis de serem caracterizados de infrações éticas e punidos pelos Conselhos Regionais de Medicina; de que são possíveis soluções administrativas no âmbito dos serviços de saúde capazes de se antecipar às ações judiciais que reivindicam os medicamentos.

“O mandado judicial numa primeira fase do tratamento da aids visava garantir a implantação da política, o acesso universal. Num segundo momento foi um instrumento para agilizar, tornar mais rápida a incorporação e garantir o direito individual. Depois passou a ser banalizado, a virar panacéia. Por isso tem que ser fiscalizado e regulado até ser, se possível, eliminado.”

Os processos judiciais são vistos por alguns como “a materialização de conflitos e polarizações que poderiam ser evitadas”. Também é atribuído ao fato de não haver definição clara, rápida e amplamente divulgada, por parte do PN-DST/Aids, sobre qual é o papel de cada medicamento ARV lançado no mercado. Com isso, alertam entrevistados, “o padrão de prescrição tende a seguir a recomendação do laboratório produtor”. Mesmo no intervalo de tempo necessário para a atualização dos consensos terapêuticos, o que leva no mínimo um ano, deveriam existir formas de intervenção para orientar a prescrição dos novos ARVs.

Em situações de excepcionalidade, propõem entrevistados, poderiam ser implementadas instâncias de esclarecimento sobre a correta prescrição e sobre as situações de potencial benefício do paciente com aquele novo medicamento, o que evitaria ou diminuiria as ações judiciais.

“É a Justiça prescrevendo. É a Justiça viabilizando o doutor que está recebendo algo em troca do laboratório. Não adianta ficar brigando se não se ganha a liderança política para o todo. No caso da aids, a ação judicial é uma coisa marginal. O roteiro, o trajeto do paciente às vezes se dá de forma desorganizada. Há médicos do próprio serviço de saúde prescrevendo medicamentos fora da padronização. Eles têm à disposição um ARV equivalente, mas talvez nem saibam que o SUS tem esse remédio. Em cerca de 80% das ações o motivo é a falta de condução técnica, falta de articulação, falta de informação.”

Ao obrigar o fornecimento de ARVs recém-lançados, os juízes visam salvaguardar o direito e o benefício do paciente. Mas alguns entrevistados alegam que o Judiciário muitas vezes não tem confiança técnica e política na autoridade de saúde. Avaliam que se os juízes levassem mais em conta a opinião dos programas governamentais, as liminares poderiam ser concedidas em menor quantidade.

Tanto em quem move quanto em quem julga as ações judiciais que demandam ARVs, predomina, alegam os entrevistados, a noção de que o Estado sempre procura deixar de fornecer o medicamento para não gastar mais recursos. Mas nem sempre é esse o motivo: *“A falta diálogo e as falhas de comunicação entre gestores, médicos e pacientes são os fatores mais responsáveis pelo processo judicial”*.

Todos os Estados e os grandes municípios, propõe um dos especialistas ouvidos, deveriam contar, no âmbito das secretarias de Saúde ou dos programas de aids, com uma instância técnica, com agilidade de checagem e esclarecimento de dúvidas sobre prescrições de ARVs antes mesmo de elas chegarem aos tribunais. Se a prescrição médica estiver correta, uma solução administrativa para a compra avulsa do ARV seria sempre preferível à desgastante e onerosa batalha judicial.

Exemplo citado nas entrevistas é o CRT-SP, serviço público estadual responsável por grande distribuição de ARVs na cidade de São Paulo, que conta com instância administrativa para análise técnica das prescrições. Sempre que a prescrição apresenta alguma suposta inadequação, o médico é instruído a rever se aquela é mesmo a melhor indicação para o paciente. A medida teria surtido efeito na diminuição do número de ações judiciais por novas drogas, mas ainda assim recebe críticas de alguns médicos, que a consideram uma interferência na autonomia profissional, e de pacientes, que criticam o fato de o processo impor demora na substituição do regime terapêutico, o que gera insegurança e ansiedade.

“Ao analisar os pedidos médicos, os técnicos do CRT sempre buscam evidências de que se trata realmente de um resgate terapêutico – indicação principal do novo medicamento – e que o esquema anterior não está funcionando, com base nos exames

laboratoriais e na evolução clínica descritos pelo médico. A eventual devolução da receita é acompanhada de uma discussão técnica com o médico.”

Outra possibilidade é a autorização de medicamentos somente após a análise da prescrição e a autorização do Médico Autorizador, credenciado pelo PN-DST/Aids ou pelos programas estaduais. Esse critério de dispensação foi normatizado para os medicamentos enfuvirtida e darunavir.¹³

Experiências desse tipo, diz um dos entrevistados, só funcionam se houver liderança, confiança e respeito mútuo no âmbito do serviço de saúde. *“O olhar crítico sobre a prescrição, no entanto, não é prática comum na maioria dos serviços espalhados pelo País.”*

Na ausência de uma instância administrativa, outra proposta, de um dos entrevistados, é que *“o juiz solicite perícia médica judicial, com avaliação individualizada do caso por um infectologista experiente, para permitir a decisão final da Justiça. Isso já acontece nas áreas cível e trabalhista, em ações que envolvem questões de saúde”*.

A solução para a diminuição das ações judiciais, ressaltam entrevistados, não pode passar pela restrição do direito de os pacientes e suas ONGs representativas recorrerem à Justiça, uma conquista constitucional. *“O ativismo em aids e seu movimento pelas ações judiciais são legítimos porque as pessoas estão defendendo sua própria vida. É um direito inalienável e vai existir sempre, ainda que agora menos. A cada medicamento novo existirão ações judiciais. Isso pode, sim, acabar funcionando como uma porta de entrada. O que está por trás disso são outros interesses, inclusive comerciais, mas não é o paciente que tem de ser culpado ou penalizado pela omissão do governo.”*

Constata-se, portanto, que as ações e decisões judiciais são consequências da necessidade de saúde do paciente, amadurecimento da organização da sociedade, das deficiências da administração pública e das prescrições médicas que, conforme mencionado, podem em alguns casos ser indevidas, inadequadas tecnicamente ou ser influenciadas pelas empresas farmacêuticas. É possível supor que na medida em que os mecanismos e o processo de incorporação de novos ARVs na rede pública forem mais

13 Notas Técnicas nº 20/2008 e nº 22/2008 – UAT/PN-DST/Aids/SVS/MS

regulados, aperfeiçoados e compreendidos por todos os envolvidos, as ações judiciais serão reduzidas ou até mesmo poderão deixar de existir.

O percurso transicional, ao integrar o registro, a prescrição, a promoção e a judicialização, cria as condições para o percurso mercantil que será apresentado a seguir, destacando-se as características da oferta e da demanda, a formação dos preços e a capacidade do Brasil de produzir e disponibilizar os anti-retrovirais no SUS.

3 – O PERCURSO MERCANTIL

3.1 – Caracterização da oferta e da demanda

O mercado mundial de medicamentos (IMS Health, 2007), que em 2006 movimentou cerca de US\$ 643 bilhões – com crescimento de 7% em relação ao ano anterior (Figura 11), passa por um acelerado processo de concentração. Os seis maiores países consumidores do mundo – Estados Unidos, Japão, Alemanha, França, Itália e Reino Unido – representam 75% do mercado farmacêutico. Entre os fabricantes, com as fusões que aconteceram a partir da década de 1990, formaram-se os 11 maiores grupos desse segmento que, juntos, elevaram sua participação para quase 50% do mercado mundial.

As empresas que lideram o setor são de grande porte, formam um oligopólio e atuam de forma globalizada com interdependência competitiva e diferenciação de campos de atuação. Dominada por grandes estruturas multinacionais, intensiva em capital e ciência, a indústria farmacêutica é uma das mais inovadoras e rentáveis entre os setores produtivos. É capaz de incorporar aos seus produtos os principais avanços das ciências biomédicas, biológicas e químicas. Além disso, essas empresas atuam em todos os estágios da cadeia produtiva: pesquisa e desenvolvimento, produção de farmoquímicos, produção de medicamentos, marketing e comercialização. O lugar que ocupam é mantido com o acionamento de barreiras de entrada no mercado, a extensão dos direitos de monopólio das patentes, a reestruturação de empresas a partir de fusões e aquisições, e também com o rigor das exigências sanitárias nacionais e internacionais para a produção e comercialização dos medicamentos (Capanema e Palmeira Filho, 2007; Frenkel, 2002; Gadelha, 2002).

Figura 11 – Vendas da indústria farmacêutica (em bilhões de dólares) no mundo, 2000 a 2006

FONTE: IMS Health (2007)

O setor farmacêutico vive atualmente mudanças de seu paradigma tecnológico (Abecassis e Coutinet, 2005), já que vigora a concepção dos medicamentos baseados em biotecnologias e não apenas ligados à indústria química. As empresas estão cada vez mais especializadas e abertas a parcerias, fusões e terceirizações, em substituição àquelas organizadas verticalmente. São também cada vez mais exigentes os públicos diretamente ligados aos medicamentos, especialmente os prescritores e os usuários. Há, ainda, nesse contexto, o crescimento da regulação exercida pelos poderes públicos.

Ao mesmo tempo em que a indústria acumula mais poder, ressalta St-Onge (2004, *op. cit.*), tem sido possível identificar o recuo do Estado como financiador da pesquisa clínica e como regulador da incorporação dos medicamentos. Nesse confronto entre o poder público (o interesse público) e o poder do mercado (o interesse privado) há sempre o risco de que o último prevaleça. Le Fanu (1999) já afirmava que as dinâmicas da revolução terapêutica muitas vezes revelam mais sinergia entre as formas criativas do capitalismo do que entre as ciências médicas e biológicas.

O Brasil é atualmente o décimo maior mercado farmacêutico do mundo. O País já ocupou, em 1998, o sétimo posto nesse ranking, mas perdeu posições devido à desvalorização cambial e à estagnação econômica. Cerca de 500 empresas farmacêuticas, 40 delas de capital estrangeiro, atuam em território nacional. As doze maiores empresas do setor, dentre elas apenas cinco de controle nacional, têm cerca de 50% do mercado. O setor farmacêutico no Brasil conta ainda com 18 empresas públicas filiadas à Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil (Alfob). Em 2005, o faturamento do setor no País, no atacado, foi de 19,2 bilhões de reais. Desse total, 60% ficou com empresas de capital estrangeiro (Febrapharma 2006).

As empresas de capital estrangeiro com sede no Brasil concentram suas atividades principalmente na produção e na introdução de medicamentos no mercado, enquanto atividades de desenvolvimento de princípios ativos e produção em escala de fármacos ocorrem nos países-sede (Barbosa *et al*, 2007). O segmento dos genéricos vem aumentando sua participação e já corresponde a uma fatia de 12% em unidades e de 9% em valor do mercado farmacêutico brasileiro (Pro Genéricos, 2007). Em relação à oferta de medicamentos, as empresas nacionais assumiram boa parte do mercado brasileiro, antes ocupado pelas multinacionais, chegando a mais de 40% do total em 2005. Ainda assim, a indústria nacional está longe de cobrir a produção de todos os medicamentos, pois várias classes terapêuticas fundamentais estão concentradas nas multinacionais (Capanema e Palmeira Filho, 2007). É o caso, por exemplo, dos anti-retrovirais para o tratamento da aids.

O mercado da maioria das classes terapêuticas no Brasil, ARVs inclusos, é concentrado. A demanda é inelástica, ou seja, a quantidade demandada independe da variação de preços. Os preços dos produtos variam muito e há assimetria de informações: quem consome não é quem decide sobre a compra, quem decide não paga pelos medicamentos. A separação das decisões de prescrição, consumo e financiamento, dentre outras falhas inerentes ao mercado farmacêutico, facilitam o abuso do poder de mercado (Anvisa, 2001).

O mercado mundial de anti-retrovirais

O número de pessoas que recebem tratamento anti-HIV no mundo aumentou de 240 mil em 2001 para 1,3 milhão em 2005. A previsão, no entanto, é que dificilmente seria cumprida, até 2010, a meta da OMS de garantia de acesso de ARVs para cinco milhões de pessoas. Apesar de 700 mil pessoas terem passado a receber o tratamento em 2007, o ritmo de ampliação do acesso precisa ganhar velocidade, pelo menos para dois milhões de novos pacientes em tratamento a cada ano, considerando a população de cerca de 33,2 milhões que vivem com HIV e aids no mundo. (ITPC, 2006; Unaid, *op. cit.*).

O Brasil é o segundo país do mundo em número de pacientes em tratamento (Quadro 14). Vale ressaltar que, além da cobertura insuficiente em muitos países, há importantes desigualdades no oferecimento dos ARVs entre os países. A maioria das nações pobres ou em desenvolvimento ainda não oferece nenhum tipo de tratamento

Quadro 14 - Número estimado de pessoas que recebem terapia anti-retroviral – países selecionados, 2006

Países selecionados	Pessoas em tratamento com ARVs
Estados Unidos	268.000
Brasil	187.278
África do Sul	181.754
Kenya	120.026
Tailândia	89.496
Uganda	89.193
Itália	75.000
Espanha	75.000
Zambia	71.529
Malawi	69.295
França	58.000
Índia	55.473
México	35.000
Moçambique	34.172
China	30.640
Alemanha	26.600
Argentina	21.732
Colômbia	17.500
Venezuela	15.417
Peru	8.859

FONTE: Unaid – OMS (2007); PN-DST/Aids, 2008

para as pessoas infectadas pelo HIV. Dos que oferecem tratamento, a maior parte não disponibiliza os ARVs chamados de segunda geração (ou segunda linha), destinados a pacientes resistentes ou intolerantes ao primeiro esquema de tratamento, conforme já são disponibilizados no Brasil e em países desenvolvidos.

Devido ao crescimento da epidemia da aids no mundo e à necessidade de tratamento, os ARVs têm mercado em franca expansão, com o faturamento de R\$ 9,5 bilhões por ano, considerando dados de 2006 e 2007, referentes às vendas das multinacionais para os países que podem pagar pelos medicamentos patenteados, sem contar a venda de ARVs genéricos por empresas localizadas principalmente na Índia, China, Tailândia e Brasil. Os ARVs não estão entre as dez classes terapêuticas mais consumidas e rentáveis que, em ordem decrescente de faturamento, são as seguintes: redutores do colesterol e triglicérides, citostáticos, antiulcerantes, antidepressivos, antipsicóticos, inibidores de angiotensina, eritropoietina, antagonistas de cálcio, antiepilépticos e antidiabéticos orais (IMS Health, 2007, *op. cit.*).

Ao levar em conta o faturamento anual (Quadro 15) de todas as multinacionais que fabricam anti-retrovirais, essa classe terapêutica representa menos de 2% das vendas

Quadro 15 – Faturamento mundial (em milhões de dólares) das empresas multinacionais que produzem anti-retrovirais, 2006/2007*

Empresas produtoras anti-retrovirais	Vendas (somente ARVs)	Vendas (todas as classes terapêuticas)	Ranking mundial***
GlaxoSmithKline	2.694	37.117	2º
Gilead Sciences	2.238	2.617	37º
Bristol-Myers Squibb	1.856	11.739	14º
Abbott	1.316	18.057	9º
Roche	394	24.589	8º
Boehringer Ingelheim	377	11.424	15º
Merck. Sharp & Dohme	167	25.041	7º
Pfizer	166	45.871	1º
Outras empresas**	328	305.717	-
Total	9.537	482.172	-

FONTE: IMS Health, 2007

* Anual: de abril de 2006 a março de 2007.

** Barr, Kohl Medical, Johnson & Johnson, UCB, Aspen Pharmacare, TRB Chemedica, Torii, dentre outras.

*** Posição no ranking mundial por faturamento total (todas as classes terapêuticas) entre todas as empresas, não só as que produzem ARVs.

totais dessas empresas, embora signifique, para algumas delas, parcela mais significativa do faturamento.

Há que se considerar que os ARVs compõem uma classe terapêutica cujo maior faturamento está concentrado em poucas empresas. Conforme os dados de faturamento do setor de 2006 e 2007, quatro empresas (Glaxo, Gilead, Bristol e Abbott) detinham cerca de 85% do mercado mundial de ARVs de marca. Não há dados disponíveis sobre o faturamento das empresas produtoras de ARVs genéricos.

Figura 12 – Participação no mercado mundial, em faturamento, das empresas farmacêuticas produtoras de ARVs, 2006/2007

FONTE: IMS Health, 2007.

* Abril de 2006 a março de 2007.

Além da concentração em um pequeno grupo de empresas, ressalta-se também que, dentro da classe dos ARVs, alguns produtos de marcas patenteadas concentram o maior faturamento (Quadro 16). Em 2006 e 2007, quatro marcas de referência (Truvada, Kaletra, Combivir e Reyataz) faturaram juntas 42% do mercado de ARVs. Cabe lembrar que o freqüente lançamento e desempenho de promoção de novas drogas pode interferir no posicionamento no ranking de faturamento dos produtos.

Quadro 16 - Faturamento de marcas de ARVs no mundo (em milhões de dolares)

Nome de marca	Empresa	Vendas anual *
Truvada	Gilead Sciences	1.294
Kaletra	Abbott	966
Combivir	GlaxoSmithKline	906
Reyataz	Bristol-Myers Squibb	903
Sustiva	Bristol-Myers Squibb	721
Viread	Gilead Sciences	637
Trizivir	GlaxoSmithKline	520
Epzicon	GlaxoSmithKline	513
Atripla	Gilead Sciences	358
Norvir	Abbott	357
Epivir	GlaxoSmithKline	335
Viramune	Boehringer Ingelheim	326
Lexiva	GlaxoSmithKline	245
Fuzeon	Roche	226
Viracept	Pfizer/Roche**	211
Outros ARVs	-	1.017
Total Anti-retrovirais		9.537

FONTE: IMS Health, 2007

*Abril de 2006 a março de 2007

** A empresa Pfizer tem autorização para produzir o nelfinavir nos Estados Unidos, no Canadá e no Japão. Nos demais países, incluindo o Brasil, a autorização é do laboratório Roche.

O mercado brasileiro de anti-retrovirais

Dentre as maiores multinacionais que atuam na produção de ARVs no mundo, apenas uma delas, a Gilead Science, não conta com subsidiária no Brasil. Entrevistados lembram que as grandes empresas estrangeiras produtoras de ARVs com filiais no Brasil atuam em todos os estágios da cadeia farmacêutica: pesquisa e desenvolvimento, fabricação, promoção e comercialização dos produtos acabados. *“Os ARVs são introduzidos no Brasil de acordo com as estratégias globais das empresas, com a demanda local e a capacidade de compra do Ministério da Saúde. Elas definem, geralmente*

baseadas em estratégias comerciais e econômicas e nas características do medicamento, em quais estágios da cadeia deve atuar no Brasil.”

O objetivo básico de uma subsidiária de empresa farmacêutica estrangeira é ampliar o mercado nacional de determinada especialidade farmacêutica de forma a aumentar a demanda para os fármacos desenvolvidos e produzidos pela matriz (Capanema, 2006).

No caso dos ARVs no Brasil, prevalece uma realidade de mercado que favorece a atuação dessas subsidiárias. Essa situação é conhecida na literatura econômica como monopólio bilateral (Ferguson, 1969), ou seja, quando há um vendedor único de determinados insumos frente a um comprador também único. São empresas que estão em permanente competição por uma maior fatia do ascendente mercado brasileiro de medicamentos anti-HIV. Na opinião de um entrevistado, *“mesmo diante do licenciamento compulsório e da produção nacional de genéricos anti-aids, dificilmente diminuirá o interesse das multinacionais no mercado brasileiro. O Brasil, com mais de 180 mil pacientes em tratamento, é um dos países que mais consome ARVs no mundo, o que faz do Ministério da Saúde um dos maiores compradores isolados, além de ser bom pagador.”*

Especialistas que participaram deste estudo lembram que os mercados do Brasil e da América Latina não são desprezíveis, mas também não estão entre os mais rentáveis. Há quem afirme que *“a epidemia de aids, dentro do faturamento global da indústria farmacêutica, não é tão significativa e o Brasil, mesmo que o país seja grande comprador de ARVs, ele não tem tanta importância no faturamento global da indústria farmacêutica. Em termos de dinheiro, não é tão importante, mas politicamente é estratégico conquistar o mercado de ARVs no Brasil. É uma vitrine e tanto”*.

Na avaliação de alguns, mesmo sendo um grande comprador, o governo brasileiro tem limitado o seu poder de barganha, pois *“consegue reduções de preços pontuais em negociações com as empresas, mas que não são capazes de contrabalançar o poder de mercado das multinacionais”*.

Dentre os 18 anti-retrovirais distribuídos pelo Ministério da Saúde em 2007 (Quadro 17), oito deles eram produzidos por empresas farmacêuticas nacionais em forma de genéricos ou similares. A produção nacional teve início em 1993, com a fabricação da zidovudina. Nos anos seguintes, mais sete medicamentos passaram a ser produzidos principalmente por Far-Manguinhos (Fiocruz) e pelo Laboratório do Estado de Pernambuco (Lafepe). Só Far-Manguinhos forneceu cerca de 40% dos ARVs nacionais. Os oito anti-retrovirais produzidos no Brasil são a didanosina, estavudina, lamivudina, zidovudina, nevirapina, indinavir, ritonavir, saquinavir, além do combivir, que é a associação de zidovudina e lamivudina.

Quadro 17 – Origem da produção dos anti-retrovirais disponibilizados pelo Ministério da Saúde, Brasil, 2007.

Medicamento (princípio ativo)	Classe	Produção de empresa multinacional	Produção de empresa nacional	Produção internacional (genérico)
abacavir	ITRN	X		
didanosina	ITRN		X	
estavudina	ITRN		X	
lamivudina	ITRN		X	
zidovudina	ITRN		X	
zidovudina + lamivudina	ITRN		X	
efavirenz	ITRNN			X
nevirapina	ITRNN		X	
tenofovir	ITRNN	X		
amprenavir	IP	X		
atazanavir	IP	X		
fosamprenavir	IP	X		
indinavir	IP		X	
lopinavir/ritonavir	IP	X		
nelfinavir	IP	X		
ritonavir	IP		X	
saquinavir	IP		X	
enfuvirtida	IF	X		

FONTE: PN-DST/Aids – MS, 2007.

ITRN – inibidor da transcriptase reversa análogo ao nucleosídeo

ITRNN - inibidor da transcriptase reversa não-análogo ao nucleosídeo

IP – inibidor da protease

IF – inibidor da fusão

As empresas estrangeiras consumiram cerca de 70% dos recursos do Ministério da Saúde destinados a contratos para aquisição de ARVs no Brasil de 1998 a 2006 (Quadro 18).

Quadro 18 – Gastos do Ministério da Saúde (em reais) em contratos de medicamentos ARVs, Brasil, 1998 a 2006

Empresas	R\$	%
Internacionais*	3.747.866.970,17	69,39%
Nacionais privadas**	907.777.159,20	16,81%
Nacionais públicas***	740.205.589,27	13,71%
Outros (Unicef-Cipla)	4.814.576,21	0,09%
Total	5.400.664.294,85	100,00%

FONTE: PN-DST/Aids – MS, 2007.

* GlaxoSmithKline, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Roche, Abbott, Boehringer Ingelheim, Gilead/United Medical, LKM, Pharmacia.

** Cristália, Medapi/Laob, Proddotti, Eurofarma, Neoquímica, Teuto, EMS

*** Farmanguinhos, Instituto Vital Brasil, Furp, Lafepe, Iquego, Funed, Lifal

Ao analisar detalhadamente o volume de recursos do Sistema Único de Saúde destinado aos contratos com as empresas multinacionais detentoras das marcas de ARVs, três delas (Roche, Merck e Abbott) receberam mais de 75% dos recursos de 1998 a 2006 (Quadro 19), o que demonstra grande concentração na destinação desse montante para as empresas detentoras das patentes de ARVs consumidos por um maior contingente de pessoas em tratamento.

Quadro 19 – Gastos do Ministério da Saúde (em reais) em contratos de medicamentos ARVs com empresas multinacionais, Brasil, 1998 a 2006

Empresas internacionais	R\$	%
Hoffmann-La Roche	1.051.206.119,34	28,05
Merck Sharp & Dohme	899.405.740,78	24,00
Abbott Laboratories	875.494.699,84	23,36
Bristol-Myers Squibb	431.427.825,24	11,52
Gilead Sciences	232.369.790,40	6,21
GlaxoSmithKline	212.258.373,10	5,66
Boehringer Ingelheim	42.494.358,97	1,13
Outras empresas	3.210.062, 50	0,07
Total	3.747.866.970,17	100,00

FONTE: PN-DST/Aids – MS, 2007.

Quanto às nacionais, duas empresas públicas estatais (Far-Manguinhos e Lafepe) receberam mais de 50% dos recursos destinados aos contratos de compra de medicamentos ARVs genéricos e similares no Brasil de 1998 a 2006 (Quadro 20).

Quadro 20 – Gastos do Ministério da Saúde (em reais) em contratos de medicamentos ARVs com empresas nacionais, Brasil, 1998 a 2006

Empresas nacionais	R\$	%
Fiocruz/Far-Manguinhos *	626.643.109,39	38,02
Lafepe *	244.468.104,00	14,83
Furp *	197.140.483,71	11,96
Iquego *	174.524.133,37	10,59
Cristália **	121.021.224,09	7,34
Medapi/Laob **	79.639.817,26	4,83
Lifal *	66.312.501,00	4,02
Eurofarma **	58.279.860,80	3,55
Funed *	34.864.393,59	2,12
Instituto Vital Brasil *	22.895.973,60	1,39
Neoquímica **	19.299.798,00	1,17
Outros	2.893.349,66	0,18
Total	1.647.982.748,45	100,00

FONTE: PN-DST/Aids – MS, 2007.

* Empresas públicas

** Empresas privadas nacionais

Há que se considerar que as empresas nacionais públicas e privadas diminuíram, ao longo dos anos, a participação no mercado nacional de ARVs. Em 2000, cinco empresas nacionais forneciam ARVs ao Ministério da Saúde, o que representava 16,23% dos gastos com contratos de compra destes medicamentos. Em 2006 a participação local caiu para 6,3% dos gastos, quando uma única empresa nacional vendeu ARV genérico ao Ministério da Saúde. Se considerados apenas os produtores estatais, de 2001 a 2006, reduziram sua participação em 60% no mercado de ARVs nacional (PN-DST/Aids, 2008, *op. cit.*).

Se analisada a execução orçamentária do ano calendário – diferente dos valores pagos pelos contratos com as empresas – percebe-se que, de 1998 a 2006, o orçamento executado pelo Ministério da Saúde com ARVs (Figura 13) saltou de 218,9 milhões para 959,9 milhões de reais, um aumento de 438,5%.

De 1998 a 2006, o número de pacientes em tratamento cresceu cerca de 337%, passando de 55.600 para 187.200 pessoas em tratamento (PN-DST/AIDS, 2008).

Figura 13 – Evolução do orçamento executado (em reais) pelo Ministério da Saúde com ARVs, Brasil, 1998 a 2006

FONTE: PN-DST/Aids – MS, 2007.

Outra forma de analisar os gastos com ARVs no Brasil é calcular o consumo efetivo de ARVs por paciente. Esse cálculo leva em conta o que de fato foi consumido no ano analisado, diferente das outras duas formas de análise: gastos do Ministério da Saúde com pagamento dos contratos com as empresas produtoras e orçamento executado pelo Ministério da Saúde anualmente com ARVs. Nesses casos, são incluídos os gastos com medicamentos que muitas vezes não são consumidos no mesmo ano, pois compõem o estoque regulador do sistema de saúde.

Ao serem comparados os gastos com o consumo de pacientes (PN-DST/AIDS, 2008, *op cit.*) observou-se, entre os anos de 2005 e 2006, uma redução dos gastos totais em cerca de 2%, revertendo uma tendência de crescimento de custo per/capita observada em anos anteriores (Figura 14). A queda pode ser atribuída à valorização da moeda nacional e à redução dos preços de medicamentos negociados com a indústria farmacêutica.

Figura 14 – Valor médio (em mil reais) por paciente/ano gasto pelo SUS com ARVs, Brasil, 1998 a 2006.

FONTE: PN-DST/Aids – MS, 2008.

Especialistas ouvidos para este estudo explicam que o aumento dos gastos totais do SUS com ARVs no Brasil esteve até agora relacionado ao crescente número de pacientes em tratamento, à elevação da sobrevivência das pessoas infectadas pelo HIV, mas também à necessidade de o SUS de disponibilizar novos ARVs patenteados para indivíduos resistentes a medicamentos mais antigos.

Também de acordo com os entrevistados, os gastos do SUS com ARVs teriam sido ainda maiores caso não houvesse produção nacional de genéricos de ARVs livres de patentes, e também não tivessem ocorrido as negociações de preços com as empresas multinacionais produtoras de medicamentos patenteados. Há que se destacar, ainda, o

impacto positivo das taxas de crescimento da economia brasileira, lembrando que o orçamento do Ministério da Saúde tende a aumentar à medida que cresce o PIB do País. A valorização do real em relação ao dólar também trouxe certa economia na hora da compra de medicamentos ARVs importados.

3.2. Formação de preços

Os elevados preços de aquisição dos medicamentos constituem a principal barreira de acesso aos ARVs nos países em desenvolvimento. Esse, aliás, é também um dos principais desafios do programa brasileiro de combate à aids.

Os preços dos ARVs, assim como os da maioria dos medicamentos patenteados, não têm, em regra, relação direta com seu custo de produção, mas sim com seu valor de mercado (Gontijo, 2003). O poder de decisão de fixação do preço do ARV patentado está nas mãos da matriz da empresa farmacêutica. À subsidiária brasileira caberá, diante do preço e da margem de negociação estipulados pela matriz, estabelecer a política comercial e de marketing que possa obter a maior parcela no mercado local de ARVs. Segundo um entrevistado *“a pergunta principal não é quanto custa, mas quanto o comprador, o governo brasileiro, pode pagar pelos medicamentos. A margem de negociação é grande, dentro da política global de preços diferenciados de ARVs adotada pelas multinacionais nos diversos países”*.

Ao comparar o preço dos ARVs no Brasil com os menores preços praticados no mundo, a ONG Médicos Sem Fronteiras – MSF (2006, *op. cit.*) alertou que o País paga caro por esses medicamentos, atribuindo o problema ao esgotamento da estratégia de negociação e à concessão indevida de patentes pelo governo brasileiro. Um exemplo citado é da empresa Gilead, que oferecia licença voluntária e preço de 207 dólares por paciente por ano para a compra do tenofovir na Índia, enquanto o Brasil pagava seis vezes mais, 1.387 dólares por paciente/ano. Enquanto a Abbott fornecia, em 2006, o lopinavir/r por 500 dólares por paciente por ano na África do Sul, o Brasil comprava o medicamento por 1.380 dólares por paciente/ano.

Sem a concorrência entre os diversos produtores, acredita-se que as empresas podem cobrar preços proibitivos pelos ARVs. Além disso, a maioria das multinacionais farmacêuticas estabelece critérios particulares de elegibilidade de concessão de descontos para alguns países, mas excluem da lista diversas nações em desenvolvimento. Mesmo para os países beneficiados, nem sempre os ARVs estão disponíveis ou não há condições financeiras de arcar com a compra, ainda que com descontos. Com a troca de medicamentos, o que é imprescindível para pacientes que precisam do tratamento de segunda geração, o custo vai às alturas. O custo, por exemplo, de 99 dólares para cada paciente/ano – com a terapia tripla de primeira linha dos ARVs estavudina, nevirapina e lamivudina – sobe para 487 dólares quando a combinação é de tenofovir, emtricitabina e efavirenz, mesmo em suas versões genéricas. Se consideradas as versões originais, uma vez que poucos países arriscarão o acesso aos genéricos devido às patentes, essa combinação de segunda linha custaria 1.033 dólares, mesmo para os países em desenvolvimento (MSF, 2007).

Diferentemente de MSF, Tannus (2007) afirma que a indústria farmacêutica estabelece desde 2001, em conjunto com a OMS, a Unicef, ONU, a Unids e o Banco Mundial, uma iniciativa de acesso acelerado para aumentar o número de pacientes tratados no mundo, particularmente nos países pobres. Segundo o autor, os preços para os ARVs não são calculados aleatoriamente a partir de critérios individuais das empresas, mas levam em conta o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) e a incidência da doença na população adulta.

Para Basso (2005), a adoção de preços diferenciados para medicamentos é uma medida importante, capaz de atenuar os conflitos existentes entre políticas industriais de proteção de patente e o acesso à saúde nos países em desenvolvimento.

Embora os preços de muitos medicamentos patenteados – responsáveis pela maior fatia de gastos do programa brasileiro – tenham diminuído ao longo dos anos, elevaram o custo total do Ministério da Saúde com ARVs as aquisições crescentes dos medicamentos: lopinavir/r, efavirenz, tenofovir, atazanavir, enfuvirtida (todos protegidos por

patentes), além do combivir, produzido localmente em dose fixa, que combina zidovudina e lamivudina, ambos disponíveis em versões genéricas.

Segundo o PN-DST/Aids (2008, *op. cit.*), entre os anos de 2003 a 2006 o combivir, o ARV mais consumido no País (cerca de 104 mil pacientes em 2006), teve seu preço aumentado em 40%, considerando que a matéria-prima é cotada em dólar, o que encarece a produção nacional. Já a enfuvirtida, incorporada em 2005, importada e utilizada por pouco mais de mil pacientes em 2006, teve um custo diário de 22,19 dólares, respondendo por 4,4% dos gastos do Ministério da Saúde com ARVs naquele ano. Os inibidores de protease foram a classe de drogas com maior impacto nos gastos totais no ano de 2006, tendo consumido 47,6% do orçamento. No mesmo ano, apenas um deles, o atazanavir, foi responsável por 19,45% dos gastos do Ministério da Saúde com ARVs.

Nunn *et al.* (2007) analisaram a evolução dos preços dos medicamentos ARVs no Brasil de 2001 a 2005, comparando-os a praticados em outros países. Foram avaliadas tanto as drogas genéricas ou similares não protegidas por patentes e produzidas por empresas nacionais quanto aquelas patenteadas e adquiridas das multinacionais pelo Ministério da Saúde.

Em relação aos genéricos, ao comparar os preços dos ARVs produzidos no Brasil com os preços globais correspondentes, o estudo conclui que o País, em alguns casos, pagou mais caro por esses medicamentos. O levantamento estima que, entre 2001 e 2005, os custos adicionais dos genéricos ou similares produzidos no Brasil, se comparados a menores preços praticados pelos mesmos produtos em outros países, chegaram a 220 milhões de reais. Mas o saldo final dos gastos com ARVs no Brasil neste período – de quatro anos, computando os ganhos via negociações com multinacionais ou por meio de produção nacional, aponta para uma economia de cerca de 2,4 bilhões de reais aos cofres públicos.

A Clinton Foundation (2006) também ressaltou que, apesar da queda dos preços dos princípios ativos indianos e chineses – utilizados na fabricação dos ARVs no Brasil – nos últimos anos, os preços dos genéricos brasileiros mantiveram-se altos, perdendo

competitividade internacional (Figura 15). Dentre os motivos, estariam a queda do volume de produção – devido à distribuição, entre as empresas, das compras de ARVs pelo Ministério da Saúde –, e o aumento – ou não redução – dos custos diretos e fixos de produção, como aqueles ligados à infra-estrutura.

Figura 15 – Preços (dólar por unidade) de quatro ARVs genéricos praticados no mercado internacional e no Brasil, 2006

FONTE: Clinton Foundation - HIV/Aids Initiative, 2006

Segundo um dos entrevistados, “*ainda que haja diferença de preços praticados entre países, a utilização de medicamentos genéricos fabricados localmente a partir de matérias-primas produzidas sobretudo na Índia e na China, tem sido decisivo para a manutenção do programa brasileiro e para a ampliação dos programas de tratamento em vários países*”.

Há que se destacar, segundo especialistas ouvidos, que a concorrência mundial de ARVs genéricos também pode ter influenciado os preços no Brasil, fazendo com que eles caíssem. “*Não é por acaso que a chegada ao mercado mundial, em 2006, do genérico do tenofovir produzido pela empresa indiana Cipla, coincide com o desconto*

dado pela Gilead ao governo brasileiro na compra desse medicamento. O preço caiu devido à concorrência do genérico da Índia, que não reconhece a patente, e também pelo receio do licenciamento compulsório no Brasil.”

A decisão da Abbott, em 2007, de diminuir o preço de lopinavir/r praticado pela empresa em 40 países de renda média, incluindo o Brasil, também é atribuída por especialistas à concorrência emergente dos genéricos. A emissão, pela Tailândia, de licenças compulsórias de lopinavir/r e efavirenz; e o licenciamento do efavirenz no Brasil, em 2007, são fatos apontados como conducentes a uma maior transparência sobre os preços mundiais dos ARVs, estabelecendo precedentes para que países em desenvolvimento passem a reivindicar preços considerados mais justos.

Conforme analisa um entrevistado, o Brasil não só pode ter se beneficiado da concorrência trazida pelos genéricos em nível mundial, como também ter influenciado o mercado global. *“O modelo brasileiro, que aposta em um sistema de preços diferenciados mantido por meio da negociação caso a caso, combinado com a produção local, sem dúvida influencia o mercado mundial de ARVs.”*

Negociação com produtores

A negociação de preços dos ARVs, individualmente, com cada empresa produtora, muitas vezes sob ameaça de licenciamento compulsório, é considerada pelos entrevistados uma das principais estratégias do governo brasileiro. Os episódios relevantes de negociação são destacados a seguir.

Em agosto de 2001, após vários meses de negociação com a empresa Roche, o Ministério da Saúde, sem obter a diminuição de preço do medicamento nelfinavir, chegou a anunciar o possível licenciamento compulsório da patente do medicamento. Para resolver a questão, foi firmado um acordo em que a empresa reduziu em cerca de 40% o preço do nelfinavir (Ministério da Saúde, 2001). Em dezembro de 2003, o governo federal ameaçou novamente a Roche com o licenciamento compulsório e, em janeiro do ano seguinte, conseguiu nova redução do preço do nelfinavir.

Anunciada como a maior redução de preços obtida pelo Brasil em negociações com a indústria farmacêutica, o Ministério da Saúde adquiriu, em 2003, o recém-lançado medicamento atazanavir com um valor 76,4% menor do que o maior preço praticado no mercado mundial. O acordo teria permitido uma “economia” de cerca de 191 milhões de reais (MS, 2003). Também em 2003 foi divulgado que o Ministério da Saúde obtivera redução de 25% no preço do efavirenz, em acordo com a Merck Sharp & Dohme, o que seria, na época, um dos preços mais baixos praticados pela empresa no mundo (PN-DST/Aids, 2003).

Em 24 de junho de 2005, o governo brasileiro chegou a declarar o interesse público do anti-retroviral lopinavir/r, primeiro passo para decretar o licenciamento compulsório do medicamento. Depois de quatro meses de negociação, foi fechado um acordo com a Abbott, que garantiu redução de 47% no preço do medicamento, que passou de 1,17 dólares para 0,63 dólares, a cápsula (Felipe, 2006).

O acordo foi duramente criticado por ativistas (Rebrip/Abia, 2005) como desvantajoso para o País. Entre outros motivos, porque o Brasil teria condição de produzir a versão genérica por menor preço e também porque o documento assinado considerava a possibilidade de licenciamento voluntário do lopinavir/r somente em 2009. No caso, de uma patente que expiraria logo depois, em 2012. Quanto mais próxima à expiração da patente, defendem as entidades, a tendência é que haja redução natural no preço.

Ao referir-se ao acordo com a Abbott, um dos entrevistados lembra que desde 2004 a OMS já elaborava relatórios sobre a situação dos preços dos ARVs no mundo. Apesar de a informação ser pública, *“o Ministério da Saúde só muito recentemente passou a acessar esse sistema de dados. Como é que um programa discutiu e fixou em 2005 o preço de um ARV até 2010, aceitou pagar 1.380 dólares o tratamento/ano para um produto que era encontrado por 200 dólares no mercado internacional? Eu não entendo como um sistema comprador tão poderoso não tenha criado até hoje uma equipe de pessoas competentes para ter um sistema regulador de preço eficaz.”*

O Ministério da Saúde firmou, em maio de 2006, acordo com a empresa Gilead Science, reduzindo em 51% o preço do medicamento tenofovir (MS, 2006b).

No ano seguinte, precisamente em julho de 2007, o Ministério da Saúde assinou novo acordo com o laboratório Abbott que reduzia em 30% o preço da nova apresentação, em comprimido, do anti-retroviral lopinavir/r. A previsão de redução de gastos, no primeiro ano do acordo, era de cerca de 11,4 milhões de dólares (PN-DST/Aids, 2007c, *op. cit.*).

Conforme analisa um entrevistado “*o acordo de 2007 com a Abbott foi feito sob o impacto do licenciamento compulsório do efavirenz. Ainda assim, traz indícios de que, de fato, o acordo anterior do Ministério da Saúde com a empresa, realizado em 2005, não havia sido vantajoso para o Brasil*”.

Licenciamento compulsório

Pela primeira vez o Brasil decretou, em 4 de maio de 2007¹⁴, o licenciamento compulsório de um ARV, o efavirenz, medicamento importado mais utilizado – por 38% dos pacientes – no tratamento da aids em 2006.

O licenciamento compulsório, flexibilidade prevista no artigo 31 do Acordo sobre os Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionadas ao Comércio (Trips, sigla em inglês) e na legislação nacional, é uma autorização outorgada pelo Estado para que terceiros possam explorar a patente de um medicamento sem o consentimento do titular, desde que atendidos os requisitos legais.

No caso do efavirenz, o decreto do governo brasileiro baseou-se no interesse público, sob as alegações de que o medicamento era indispensável para o tratamento de pessoas com HIV e aids, o preço praticado comprometia a viabilidade do programa público de acesso universal aos ARVs e o Ministério da Saúde não havia obtido êxito em um acordo sobre o preço com o fabricante. O licenciamento decretado foi para fim não-comercial, exploração não-exclusiva, com prazo de vigência determinado e recebimento, pelo titular da patente, de remuneração (*royalties*) fixada em 1,5% sobre o valor da compra do genérico. Até que se estabelecesse a produção nacional do efavirenz, a sua importação passou a ser feita, por

¹⁴ Decreto nº 6.108, de 4 de maio de 2007.

meio dos organismos internacionais (Opas e Unicef), de empresas estrangeiras pré-qualificadas pela OMS, no caso as indianas Aurobindo e Ranbaxy. A previsão de economia com a importação em 2007 foi de 62 milhões de reais, se comparado ao valor que vinha sendo pago à empresa Merck. Isso representou uma redução de 7,5% no gasto total do Ministério da Saúde com ARVs em 2007 (PN-DST/Aids, 2007e; 2008, *op. cit.*).

Críticos do licenciamento afirmam que o decreto presidencial deixou de considerar aspectos de qualidade do medicamento genérico e de sua disponibilidade, e defendem o argumento de que a negociação teria sido o melhor caminho para atender aos interesses dos pacientes, da sociedade, do governo e da indústria farmacêutica (Tannus, 2007, *op.cit.*); que as motivações do licenciamento foram subjetivas e pouco claras, pois não teria sido demonstrada a real presença do interesse público, nem a necessidade e a urgência da medida de exceção; tampouco teria ficado comprovado que a decisão estaria fundada em abuso do poder econômico (Ricci, 2007).

Defensores da medida, Guimarães e Penna (2007) alegaram, por sua vez, que a empresa Merck foi intransigente em não conceder desconto no preço e afirmaram que as negociações do Ministério da Saúde com os diversos produtores de ARVs têm sido bem-sucedidas. Em algumas ocasiões, lembram, a iniciativa de propor redução de preços partiu do próprio fabricante. Além disso, o decreto foi respaldado no acordo Trips e na lei brasileira de propriedade intelectual. O ambiente econômico atual, segundo os autores, não sustentaria o temor de fuga de investimentos, outra crítica feita à medida do licenciamento, pois o mercado farmacêutico brasileiro não é nada desprezível, representava em 2007 cerca de 10 bilhões de dólares.

Ouvido para este estudo, um especialista afirma que “o Brasil provou que a utilização de licenças compulsórias, com o objetivo de importar ARVs genéricos ou fabricá-los localmente, é uma boa saída para o governo, pois altera o equilíbrio de poder entre o comprador e o produtor multinacional. Mas o licenciamento só é um mecanismo válido se for usado com moderação, e se o País contar com a retaguarda de uma indústria nacional forte”.

Um fato pouco divulgado, segundo outro entrevistado, é que o Brasil já estava preparado para o licenciamento compulsório de um ARV desde 2004, mas, por decisão política, recuou e protelou a medida. *“Já em 2004 havíamos tomado todas as medidas para quebrar a patente do efavirenz e do nelfinavir, solucionamos todas as pendências técnicas e jurídicas. Mandamos equipes para a Índia e para a China. Estudamos a matéria-prima e tudo estava pronto. Veio então o momento da decisão política, que foi sendo protelada, até que se decidiu pelo licenciamento do efavirenz, só três anos depois.”*

Nesse período, os bastidores dessa questão foram acompanhados de perto pela indústria, segundo narra um entrevistado. *“Houve um momento em que a pressão foi tamanha que esse processo todo poderia ser decidido por uma única pessoa, o ministro da Saúde. Então, por solicitação também da indústria, o que o governo fez foi reativar o Grupo Interministerial de Propriedade Intelectual (Gipi), no qual outros ministros participam, colocando outros aspectos. Não havia ali a ingenuidade de imaginar que esse tipo de decisão não iria impactar também outros interesses .”*

Após criticarem a protelação do governo em tomar a decisão pelo licenciamento e após terem considerado desforável ao País a negociação com a empresa Abbott, ONGs que integram o Grupo de Trabalho sobre Propriedade Intelectual (GTPI), da Rede Brasileira pela Integração dos Povos (Rebrip), juntamente com o Ministério Público Federal, ingressaram, no Dia Mundial de Luta Contra a Aids, 1º de dezembro (de 2005), com uma ação civil pública na Justiça Federal, na tentativa de obrigar o Poder Executivo a decretar o licenciamento compulsório. O medicamento escolhido foi justamente o lopinavir/r, da Abbott. Uma decisão favorável permitiria a produção local ou importação do medicamento genérico, mas o primeiro juiz negou o pedido de liminar – decisão que analisa o objeto da ação, mas não representa uma decisão final – sob alegação de que haveria risco de desabastecimento do produto, devido a suposta falta de capacidade nacional de produção da versão genérica (Abia, 2007).

O mesmo grupo de organizações não-governamentais passou a denunciar o mecanismo de patentes *pipeline*. Além de reconhecer as patentes de medicamentos, a Lei

Federal nº 9.279 (Lei de Patentes), de 1996, permitiu que pedidos de patentes feitos em outros países antes de sua vigência fossem também aceitos no Brasil. Aos interessados bastava comprovar, junto ao Instituto Nacional de Propriedade Industrial (Inpi), o depósito original feito no exterior. Ainda de acordo com a legislação, essas patentes ficaram livres da avaliação prévia do Inpi. Esse é o chamado mecanismo *pipeline*. Entre os medicamentos patenteados via *pipeline* estão cinco ARVs: lopinavir/r, abacavir, nelfinavir, lopinavir e efavirenz. De acordo com o GTPI da Rebrip/Fenapar (2007) as patentes *pipeline* não atenderam à Constituição Federal por terem retirado do domínio público um conhecimento que já pertencia à coletividade, o que supostamente contraria o interesse social. Se as patentes desses medicamentos deixam de ser reconhecidas no Brasil, afirma a Rebrip, abre-se importante espaço para a produção local de genéricos.

As empresas farmacêuticas, conforme entrevistados, são contra o licenciamento compulsório ou o não-reconhecimento das patentes *pipeline*. Alegam que a proteção da propriedade intelectual é uma salvaguarda sobre os produtos que inventam para que possam continuar investindo em pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos. *“Sem retorno comercial não há pesquisa nem desenvolvimento de produtos inovadores contra a aids. Sem esses medicamentos, simplesmente não existiria o programa público brasileiro. O Brasil faz sucesso com sua política de acesso universal, mas esse é também um êxito da indústria farmacêutica.”*

Depois do licenciamento compulsório do medicamento efavirenz pelo governo brasileiro, em 2007, aumentou a expectativa sobre a possibilidade de novos licenciamentos dos medicamentos com maior impacto financeiro sobre o programa de combate à aids.

Na avaliação de executivos das empresas farmacêuticas entrevistados, vários fatores são limitantes na adoção do licenciamento compulsório como estratégia para a redução dos preços dos medicamentos. Entre eles, a pressão que pode ser adotada pelo país de origem das empresas que tiverem suas patentes “quebradas”, a fuga de novos investimentos das matrizes das empresas farmacêuticas, a dúvida quanto à

capacidade e competência para fabricar localmente ARVs mais complexos (de segunda e terceira gerações), a escassez de genéricos anti-HIV no mercado mundial – no caso da importação do produto acabado, e até mesmo a possibilidade de falta de matéria-prima para a produção do medicamento licenciado. *“Quando é que nós trazemos investimento da matriz para cá? Quando há um ambiente institucional que justifique isso. Ou seja, como o Brasil é um país que tem alto recrutamento de pacientes e faz estudos de qualidade, conseguimos trazer recursos para pesquisa clínica. Porque ainda temos fábrica no Brasil? É porque alguma vantagem competitiva nós ainda temos. Se for num país onde eu trago a tecnologia e ela é copiada no dia seguinte, há de se pensar se vale a pena.”*

Os entrevistados que identificam como inseguro o ambiente brasileiro para as patentes dos produtos acreditam que a adesão da Índia ao Trips e a entrada da China na Organização Mundial do Comércio passaram a arrefecer a pressão pelo licenciamento compulsório. Justificam essa opinião em virtude de maior dificuldade para encontrar matéria-prima disponível para elaboração dos medicamentos genéricos, amplamente ofertados por esses países até então. Acreditam, enfim, que países como o Brasil pensariam duas vezes antes de decretar o licenciamento compulsório, pois o produto final poderia faltar ou sairia mais caro do que ao negociar preço com a empresa multinacional. *“Não haverá matéria-prima em outros lugares e o Brasil não tem capacidade e nem competência para desenvolver isso hoje.”*

Assumir freqüentemente a urgência de saúde pública, um dos requisitos para o licenciamento, também pode ser um possível problema para o governo, alerta um entrevistado. *“A licença compulsória é medida excepcional que cria fato político. O governo não vai querer insistir que o País está enfrentando uma situação de urgência e calamidade na saúde por causa da aids. Se fizer isso, perde politicamente, mostra que a epidemia está de fato fora de controle. Se não alegar urgência e interesse público, essa licença compulsória pode não ser reconhecida. Licença compulsória de ARV no Brasil daqui em diante será sempre um instrumento de negociação, nada mais que isso.”*

O licenciamento compulsório já teve efeito sobre empresas que passaram a rever o lançamento de novos medicamentos anti-HIV no Brasil. *“Nosso mais novo anti-retroviral está patenteado em todos os lugares do mundo. O Brasil é o único país onde existe uma discórdia. O Inpi acha que é uma droga patenteável. A Anvisa acha que não. Mas a estratégia da empresa, da matriz no caso, – e isso não apenas para o Brasil, é que se não houver patente, se ela não for respeitada, não haverá lançamento do produto aqui.”*

Há quem critique a conduta de não-lançamento do medicamento no País. *“É um comportamento que soa como chantagem. Como os ARVs são quase todos testados no Brasil, não lançá-los aqui torna-se um problema ético, pois as empresas usaram nossos pacientes, nossos hospitais. Criaram, afinal, uma demanda de prescrição e não querem disponibilizar o medicamento no mercado.”*

O medicamento referido é o tipranavir, da empresa Boehringer, conforme tornou-se público em janeiro de 2008 (Leite, 2008). A posição da Boehringer, no entanto, conforme ressalta um especialista ouvido, está longe de ser consensual entre as empresas. *“Mesmo depois do licenciamento do efavirenz, a Merck não anunciou nenhuma retaliação ao Brasil e podia ter feito isso por conta própria ou do governo norte-americano. A Pfizer registrou o maraviroque e a Jansen registrou o darunavir porque estão interessadas no mercado. Já a Gilead não se preocupou em registrar no Brasil a emtricitabina, talvez seja o mesmo caso da Boehringer, que desistiu de registrar o tipranavir por não confiar no ambiente criado em torno do licenciamento compulsório.”*

Outra opinião relatada é que o Brasil, apesar da medida de licenciamento compulsório *“não tem uma política industrial clara no campo dos anti-retrovirais. Não há definições estratégicas de quais os fármacos deveriam ser produzidos no País. Não há, ainda, equipes e instituições capazes de implementar um plano coordenado nesse sentido.”*

Entre os defensores do modelo de incorporação de todos os medicamentos ARVs, há quem argumente que o Brasil não deveria decretar licenciamentos, mas apenas produzir – preferencialmente a um preço mais baixo que o atual, os medicamentos mais antigos, para os quais o País tem domínio da tecnologia, inclusive com o objetivo de exportação de

genéricos anti-HIV. *“Ao reduzir os gastos com esses medicamentos genéricos nacionais – e exportando para países que têm acesso restrito, sobriam recursos para a incorporação de medicamentos novos, desde que haja negociação efetiva de preços com os produtores, as empresas multinacionais, não aceitando pagar acima dos menores preços praticados no exterior e desde que haja racionalidade na incorporação de novos ARVs”.*

Há defesas mais radicais do licenciamento de todos os ARVs considerados estratégicos. *“É preciso primeiro fazer uma análise de custo-benefício, inclusive com a participação da sociedade civil, pois não se sabe sobre os reais benefícios que essas novas drogas patenteadas estariam introduzindo de fato para pacientes, mesmo em resgate terapêutico. Mas se o programa nacional considera que essas novas drogas são fundamentais e estratégicas, deve chamar o produtor e solicitar a licença voluntária. Se não aceitar, deve ser aplicada a licença compulsória. Ou o Brasil começa a fabricar cada droga que considera estratégica ou não tem escolha: terá de pagar o preço cobrado.”*

Outros especialistas acreditam que *“as licenças compulsórias são mais efetivas na redução de preços do que a estratégia de negociação de preços com as empresas, ou a prática de sistemas de preços diferenciados.”* Há defensores de uma solução híbrida, de *“combinar a produção de ARVs genéricos com a negociação, conciliar o desenvolvimento tecnológico com o diálogo com as multinacionais.”* Ou, ainda, *“deveria haver uma flexibilidade maior de negociação para não ficar batendo na tecla do licenciamento compulsório, questão geralmente tratada de forma dogmática, maniqueísta – como se só houvesse essa solução”.*

Setores do próprio governo federal, inclusive técnicos graduados do Ministério da Saúde, avaliam ainda os especialistas, chegaram a investir no discurso sobre o risco da “quebra de patentes” dos medicamentos anti-HIV e colocaram em xeque a capacidade da indústria nacional de produzir os genéricos. *“Essa foi uma abordagem prejudicial ao País, vinda do próprio governo. Isso atrasou a decisão, pois desfocou a responsabilidade governamental e levou uma mácula para a indústria nacional pública e privada, questionando a sua capacidade.”*

A adoção freqüente do licenciamento compulsório também estaria prejudicada pela própria dinâmica de chegada, permanência e saída de medicamentos ARVs no mercado, destacam entrevistados. Muitos ARVs que hoje estão entre os mais consumidos não existiam há alguns anos atrás. Assim, é possível identificar ciclos desses medicamentos, como ocorre também com outras classes terapêuticas. As empresas multinacionais que atuam no tratamento da aids são altamente competitivas, principalmente em investimentos em pesquisa e desenvolvimento.

Após essa competição, restam poucas drogas com potencial de sucesso que, durante o período do monopólio da patente, sofrerão apenas a concorrência de outros ARVs terapeuticamente equivalentes. Quando a patente expira, não é reconhecida pelas legislações nacionais ou é objeto de licenciamento compulsório, é que surge a possibilidade de lançamento de substitutos diretos, geralmente medicamentos genéricos, responsáveis pela elevação do grau de competição do mercado.

Segundo analistas ouvidos, diante da grande competição entre os ARVs existentes, as empresas que atuam nesse segmento terapêutico têm necessidade permanente de inventar, de manter o monopólio das patentes o maior período de tempo possível e de aumentar a quantidade de vendas durante a vida relativamente curta do medicamento. Por isso, continuarão reservando especial atenção sobre as inovações e a proteção jurídica das patentes dessas invenções.

Compra e distribuição

Após a formação do preço, entrevistados do estudo chamaram atenção para a necessidade de aprimoramento da gestão dos recursos financeiros, operacionalização da aquisição e conseqüente distribuição dos ARVs no SUS. *“O aprimoramento dos processos de compra é imprescindível diante do orçamento crescente do Ministério da Saúde destinado exclusivamente aos contratos dos anti-retrovirais; do crescimento da rede assistencial que atende os pacientes de aids e da agilidade necessária para que não ocorra desabastecimento.”*

Além da seleção dos medicamentos ARVs pelo consenso terapêutico, que define claramente o que comprar; e além da programação do quantitativo, são fundamentais processos de compra ágeis para garantir a distribuição no tempo necessário. O processo de compra de ARVs, como de outros medicamentos no SUS, é complexo pois envolve exigências legais e administrativas.

O financiamento da assistência farmacêutica no SUS é atribuição conjunta da União, Estados e Municípios. No caso do tratamento da aids, ficou estabelecido¹⁵ entre os gestores que os ARVs devem ser adquiridos integralmente pelo Ministério da Saúde, cabendo aos governos estaduais o gerenciamento dos estoques e a redistribuição dos medicamentos.

A compra deve acompanhar a execução financeira e orçamentária do Ministério da Saúde, ou seja, está condicionada à inclusão prévia da despesa no orçamento e à existência do recurso financeiro. O processo orçamentário obrigatório está previsto na Constituição Federal, que determina a necessidade do planejamento das ações de governo por meio da Lei de Diretrizes Orçamentárias (LDO) e da Lei Orçamentária Anual (LOA) (Ministério da Saúde, 2006, *op. cit.*).

Na compra de um medicamento, geralmente é feito o pré-empenho, após o recebimento do crédito orçamentário e antes do seu comprometimento para a realização da despesa. Há, ainda, uma fase de licitação obrigatória – dispensada quando há um único fornecedor do medicamento ou quando for caracterizada urgência. Antes do término do processo licitatório ou da compra sem licitação há necessidade de garantir o crédito (por meio de carta de crédito, geralmente), sem o qual o fornecedor não entrega o medicamento. Sempre que possível, as compras devem ser processadas com as empresas farmacêuticas oficiais.

Quando se trata da primeira compra de um ARV – no caso, recém-incorporado, a demora no processo de compra pode retardar a incorporação do medicamento no SUS. “*Já ocorreram inclusive situações em que a empresa não tinha capacidade de produção para a*

¹⁵ Portaria MS nº 21, 21 de março de 1995.

entrega da demanda solicitada, fator que também resulta em atraso, assim como podem haver eventuais entraves burocráticos e até dificuldades no processo de importação.”

Resolvida a inclusão no consenso terapêutico e a compra pelo Ministério da Saúde, a distribuição à rede do SUS não é imediata. O abacavir, por exemplo, demorou 29 meses desde a inclusão no consenso até a distribuição no SUS. Demoras similares aconteceram com amprenavir (22 meses), delavirdina (oito meses), nevirapina (seis meses), lopinavir/r (cinco meses), nelfinavir (quatro meses), atazanavir (quatro meses), dentre outros. Em alguns casos, a primeira compra aconteceu antes mesmo da inclusão no documento de consenso. Isso ocorreu, por exemplo, com medicamentos mais antigos: saquinavir, ritonavir, indinavir e combivir (Scheffer *et al.*, *op. cit.*).

Outra questão levantada refere-se à logística, programação, distribuição e controle dos medicamentos, em cenário de aumento crescente do número de pacientes em tratamento. *“Em 2008 serão cerca de 200 mil pacientes em tratamento. Em cinco anos serão mais de 400 mil. Onde e quem irá atender essa superdemanda, não se sabe ainda. Todo esse processo gera um custo: investir em mais serviços, treinar profissionais de saúde, criar cadeias de distribuição de medicamentos. Um custo muito elevado, que se soma ao custo dos medicamentos.”*

O Sistema Logístico de Medicamentos de Aids foi implementado para garantir um fluxo continuado de distribuição dos ARV. Para racionalizar os custos e facilitar esse controle logístico, o PN-DST/Aids desenvolveu o Sistema Informatizado de Controle Logístico de Medicamentos – Siclom. Ele tem como objetivo, segundo entrevistado, *“o controle do estoque e do fornecimento aos pacientes. Mas a melhoria do sistema de abastecimento depende do bom planejamento dos serviços, dos Estados e municípios. As falhas nesse planejamento já foram responsáveis pelo desabastecimento localizado de certos anti-retrovirais”*.

Em 2007, 2.211 serviços atendiam HIV e aids no SUS, estruturados de forma descentralizada e hierarquizada segundo o grau de complexidade: Centros de Testagem e Aconselhamento (CTA), Serviços Ambulatoriais Especializados (SAE), Hospital Dia/Aids (HD),

Assistência Domiciliar Terapêutica/Aids (ADT) e internação hospitalar convencional. Desses, 407 serviços são unidades dispensadoras de ARVs (PN-DST/Aids, 2008, *op. cit.*).

O funcionamento adequado da rede assistencial e dispensadora e sua expansão proporcional ao crescimento do número de pacientes em tratamento são apontados como fatores decisivos para o sucesso da política pública de acesso universal aos ARVs no SUS.

Segundo especialistas ouvidos, o Brasil precisa aperfeiçoar o sistema de dados sobre a demanda interna de ARVs, levando em conta não só o consumo passado dos medicamentos, os dados sobre morbidade, a frequência de novos casos de aids, as normas terapêuticas e os planejamentos dos níveis estaduais e locais do sistema de saúde. Além da quantidade requerida pelas prescrições e do consumo real seria necessário aprimorar um sistema de informações sobre a demanda integrado com dados provenientes da oferta, da disponibilidade dos fornecedores e dos preços praticados em todo o mundo.

3.3. Capacidade nacional de produção

A capacidade nacional de ampliação da produção de medicamentos ARVs, constantemente colocada à prova, é apontada por entrevistados como uma questão decisiva para a garantia da sustentabilidade do programa brasileiro de acesso universal ao tratamento da aids. Ainda que frequentemente relacionada às discussões sobre licenciamento compulsório, patentes, propriedade intelectual e negociação de preços justos para ARVs, a questão, defendem especialistas, precisa ser tratada no âmbito do desenvolvimento de uma política industrial para o setor farmacêutico nacional.

Para Frenkel (2002, *op. cit.*), a incorporação, pelo Brasil, dos estágios de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos, bem como da produção industrial de fármacos, impõe a transposição de barreiras econômicas e institucionais, o que só será possível com a implementação de políticas de médio e longo prazos, sejam governamentais ou empresariais. Magalhães *et al* (2003) corroboram da tese de que, sem o domínio de todos os estágios da cadeia farmacêutica, as empresas nacionais não irão se qualificar de fato, mantendo-se, nesse caso, como competidoras marginais, incapazes de disputar fatias substanciais do mercado.

Gadelha (2003) destaca que o Estado tem potencial de ser determinante da dinâmica do complexo industrial da saúde devido ao seu elevado poder de compra, ao seu poder regulatório e sua interação com a sociedade civil. A expansão do sistema de saúde, bem como a execução de programas focalizados (o caso, por exemplo, do programa de combate à aids) são fontes de demanda crescente para o complexo industrial da saúde no Brasil. Daí a possibilidade de uma intervenção abrangente do Estado, de maneira que as políticas públicas se voltem para a configuração institucional dos mercados de saúde. O complexo industrial deve então ser visto não só na perspectiva defensiva de amenizar os impactos negativos dos interesses empresariais e das estratégias de inovação, mas também como fonte de transformação e desenvolvimento da nação. Para a construção de um novo padrão entre Estado e mercado há que se reconhecer a natureza capitalista da área da saúde, que convive com a lógica empresarial, financeira e com a dinâmica das inovações e da produção em massa.

Vários autores têm destacado a importância do Estado como interventor do processo de inovação, visto como uma estratégia de desenvolvimento e não apenas como parte das políticas industriais. A transição de estruturas produtivas desarticuladas e fragmentadas para sistemas dinâmicos e inovadores requer uma política que apóie os sistemas produtivos já existentes no País, garantindo sua sustentabilidade. Não necessariamente o acesso ao mercado externo é que trará oportunidades de aprendizados superiores. Estudos apontam que são maiores as possibilidades de desenvolvimento da capacidade inovativa em cadeias de produção integrada em âmbito nacional do que aquelas voltadas à exportação de medicamentos (Cassiolato e Lastres, 2005, 2007).

Em relação ao potencial mercado futuro dos genéricos no Brasil, Canongia *et al.*, (2002) defendem que o País deva coletar e analisar as informações extraídas das bases de dados internacionais de patentes, o que facilitaria a tomada de decisão na direção do desenvolvimento do setor químico-farmacêutico. Antecipar medidas de desenvolvimento de drogas genéricas, como de patenteamento de inovações incrementais de processo ou formulação desses medicamentos representaria um estímulo ao desenvolvimento da cadeia produtiva do setor farmacêutico no Brasil.

Política industrial farmacêutica

Barbosa *et al.* (2007, *op. cit.*) chamam a atenção para o fato de que o Brasil finalmente passou a ter, nos anos 2000, uma política industrial que assume como opção estratégica a viabilização da cadeia farmacêutica. Entre as medidas positivas, os autores citam as ofertas de crédito diferenciado por meio do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social - BNDES e da Financiadora de Estudos e Projetos - Finep, do Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT), as ações de desoneração fiscal, o aumento da efetividade do poder de compra do governo, as correções de barreiras tarifárias e a elevação dos padrões de exigências sanitárias pela Anvisa.

Novas diretrizes de uma política industrial para o setor farmacêutico no Brasil passaram a ser delineadas em 2003 com a instalação, pelo Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (MDIC), do Fórum de Competitividade da Cadeia Produtiva Farmacêutica. O incremento da produção nacional e a ampliação do acesso da população a medicamentos distribuídos pelo Sistema Único de Saúde são grandes metas que passaram a ser discutidas conjuntamente nesse espaço pelo MDIC e pelo Ministério da Saúde, com a participação da Anvisa e dos financiadores – Finep, Banco do Brasil e BNDES (MDIC e MS, 2003).

A necessidade de superar a baixa capacidade inovadora das empresas brasileiras passou a ser foco de atenção, com o lançamento da Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (Pict), em 2004, pelo Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior, quando foram definidas ações destinadas ao fortalecimento e à expansão da base industrial nacional. Para contribuir com a implantação do Pict, o BNDES estruturou, também em 2004, o Profarma - Programa de Apoio ao Desenvolvimento da Cadeia Produtiva Farmacêutica .

Um dos pilares do programa é a oferta de crédito diferenciado para produção (investimento em implantação, expansão e modernização da capacidade produtiva e adequação dos produtos e processos aos padrões regulatórios da Anvisa e de órgãos internacionais); investimentos em pesquisa, desenvolvimento e inovação; e o fortalecimento de empresas de controle nacional (apoio à incorporação, aquisição ou fusões

que levem à criação de outras empresas de controle nacional de maior porte). Desde 2005, com a criação do Departamento de Produtos Intermediários Químicos e Farmacêuticos (Defarma), o BNDES passou a investir mais em projetos nos setores de produtos intermediários químicos e farmacêuticos (Capanema, *op. cit.*).

Em 2005, foi criada a Rede Brasileira de Produção Pública de Medicamentos, com a função de coordenar e organizar a atuação das empresas farmacêuticas oficiais, pois uma das falhas desse segmento é a dificuldade de racionalizar os investimentos públicos para melhorar a capacidade de produção, lembra Oliveira *et al.* (2007, *op. cit.*), que também citam como marcos positivos a aprovação da Política Nacional de Assistência Farmacêutica, em 2004; e a modernização das empresas farmacêuticas oficiais, com investimento de 182 milhões de reais pelo Ministério da Saúde entre 2003 e 2005.

Possível reflexo dessa nova política nacional, constata-se que, nos últimos anos, a estrutura da oferta no mercado farmacêutico brasileiro vem sendo significativamente alterada, pois as empresas nacionais passaram a dominar fatias de mercado antes ocupado pelas multinacionais. Esse perfil, no entanto, não se repete em todas as classes terapêuticas, a exemplo dos ARVs, em que as multinacionais dominam o mercado local (IMS Health, 2007, *op. cit.*; Capanema e Palmeira, 2004, *op. cit.*).

Obstáculos e oportunidades

Na tentativa de sanar dúvidas sobre a sustentabilidade do programa brasileiro de combate à aids, com o mercado de ARVs concentrado nas multinacionais farmacêuticas, e no contexto do atual estágio da política industrial no Brasil é que desenvolve o debate sobre a capacidade e habilidade de empresas brasileiras, públicas ou privadas, na fabricação de medicamentos anti-HIV, sobretudo aqueles de segunda geração e de seus princípios ativos. Tornou-se imperativa, segundo analistas entrevistados, a definição do real potencial tecnológico do Brasil, a partir da experiência prévia da indústria nacional na fabricação de ARVs mais antigos, já amplamente consumidos no País. O tema ganha ainda mais projeção com a decisão inédita do governo brasileiro, em 2007, de licenciar compulsoriamente um

ARV de segunda geração. Somam-se ainda a necessidade de redução dos gastos do SUS com a compra de ARVs importados e a perda gradativa da competitividade dos produtos brasileiros perante outros produtores mundiais de genéricos anti-HIV.

Vários autores e estudos dedicaram-se a analisar oportunidades e obstáculos antepostos à produção nacional de ARVs. Clinton Foundation (2006), após avaliar a situação de produtores públicos de ARVs, aponta como problemas o baixo volume de produção, o subaproveitamento da capacidade instalada e os custos fixos elevados – de infra-estrutura especialmente, que fazem aumentar o custo por unidade produzida. Também destaca a falta de validação internacional da qualidade dos ARVs brasileiros, um impeditivo para o aumento de volume de produção para exportação. Além disso, constata que, devido ao grande número de produtores de ARVs no Brasil, a produção é fragmentada e há perdas de economias de escala. Por sua vez, as empresas não conseguem prever futuros volumes de produção. Para completar, a legislação brasileira – em especial a Lei nº 8.666, a das licitações – impõe restrições aos processos de compras de matérias-primas, com perda do poder negociador junto aos fornecedores internacionais. Melhores preços poderiam ser obtidos a partir de compras em maior volume, com melhores prazos de entrega e possibilidade de planejamento conjunto, visando maior controle de qualidade e maior rendimento das matérias-primas. O custo final diminuiria e aumentariam, assim, as chances de certificação da produção nacional – até com o objetivo de exportação dos ARVs.

Sobre a qualificação, pela Organização Mundial da Saúde, que alçaria as empresas nacionais produtoras à condição de potenciais exportadoras de ARVs genéricos, um dos entrevistados destaca que *“não é porque não estão pré-qualificados pela OMS que nossos ARVs são ruins. A experiência de uso demonstra a qualidade e a eficácia. Mas as instalações e práticas de fabricação das empresas nacionais não atendem às exigências. Enquanto a produção de genéricos de ARVs migra para a China, Índia e Leste Europeu, o Brasil perde terreno. Há muito, na verdade, já perdeu a liderança nessa área”*.

A fragmentação da compra da matéria-prima, apontada como entrave é atribuída por um dos entrevistados ao descaso governamental. *“Propusemos ao Ministério da*

Saúde, em 2004, em reunião com empresas estatais, a compra centralizada de matéria-prima. Hoje, por exemplo, a Fiocruz compra 100 quilos de um sal, o Lafepe, 50 quilos do mesmo e por aí vai. O ideal seria uma compra única. O Ministério seria o distribuidor para os produtores nacionais. Isso reduziria muito o preço, a tal ponto que permitiria à indústria nacional competir. A indústria nacional está sendo prejudicada em função desse descaso, dessa política equivocada. Isso já foi proposto várias vezes, mas até hoje não se adotou essa medida.”

Segundo entrevistados, a indústria brasileira pouco utiliza as previsões da legislação e dos tratados internacionais. Segundo essas diretrizes, qualquer medicamento, quando colocado à disposição para receber a aprovação da FDA, tem disponibilizada uma série de informações que passam a ser obrigatoriamente públicas. Em quantidade limitada, para efeitos de pesquisa tecnológica, empresas interessadas têm o direito de comprar a matéria-prima e estudar o processo de produção. Dominado o processo, o Brasil ou a instituição com potencial de produção, teria mais condições para negociar, simplesmente por conhecer melhor a real composição de preços e, com isso, ter mais argumentos na defesa de uma eventual licença compulsória. *“A legislação permite que as empresas produzam antecipadamente, sem ferir a lei de propriedade intelectual. É viável um acordo de cooperação técnica com indianos ou chineses para a produção local. Fazem-se os testes de qualidade e o registro na Anvisa. O medicamento fica pronto. Mais tarde, após o licenciamento compulsório, se ocorrer, ele pode entrar em escala industrial para fornecimento.”*

A demora na tomada de decisões políticas é apontada como motivo para a não produção antecipada de ARVs de segunda geração no Brasil. *“Desde 2003 existiam recursos alocados para as empresas públicas produzirem o medicamento lopinavir/r. Por que não produziram? Por causa da demora da decisão e da gestão política. Não por falta de capacidade técnica. A negligência da política governamental é mais gritante e paralisante do que as deficiências técnicas e as falhas da lei brasileira de patentes.”*

O planejamento financeiro para a produção de ARVs também é tido como tarefa difícil, pois é preciso grande capital de giro para compensar incertezas relacionadas ao

fluxo de fundos, compatibilizando o pagamento aos produtores de matéria-prima com a compra efetuada e paga pelo Ministério da Saúde. Há, ainda, outro agravante, *como* aponta um dos entrevistados. “*O faturamento sobre a produção de ARVs não é imediatamente reinvestido para o mesmo fim. É utilizado pelas empresas públicas, como Far-Manguinhos, como recurso para desenvolvimento e produção de medicamentos para outras doenças, para as quais não há financiamento.*”

Além da perda de competitividade internacional e da perda da oportunidade de melhorar a balança comercial, a paralisação ou o enfraquecimento da capacidade nacional de produção de ARVs leva à perda da confiabilidade no Brasil. Prevalece a idéia de que o País é incapaz de dar respostas, com base no interesse nacional, sempre que o custo de um ARV de segunda e terceira geração tornar-se insustentável ao SUS. A ponto de exigir, nesse caso, o licenciamento compulsório e sua posterior fabricação local (*Clinton Foundation, op. cit.*).

Fortunak e Antunes (*op. cit.*) comprovam igualmente que, com a capacidade existente no Brasil, a produção de ARVs acabados, mesmo os de segunda geração, pode ser executada com folga. Assim como ressaltado no estudo da Clinton Foundation, os autores também criticam o fato de que os fabricantes brasileiros não possuem experiência com o programa de pré-qualificação da OMS ou da FDA norte-americana, condição necessária para aumentar a credibilidade e exportar ARVs. A Nortec Química, segundo avaliaram, é uma empresa privada nacional que possuiria capacidade para satisfazer grande parte das necessidades de princípios ativos de ARVs no Brasil, o que é uma grande lacuna da indústria nacional. O País, que já produz um enorme volume de antibióticos, cujos controles de produção aproximam-se daqueles usados para os medicamentos anti-HIV, estaria apto a conseguir preços mais competitivos de ARVs nos mercados internacionais.

Também existem empresas privadas no Brasil, afirma Maçaira (2006), além das estatais, que operam com competência comprovada para o desenvolvimento tecnológico de ARVs, mesmo patenteados. Entre elas, Cristália, Genvida e Nortec, que já trabalham na síntese das moléculas do lopinavir/r e tenofovir, ambos patenteados, e do efavirenz, sob licenciamento compulsório desde 2007. A indústria privada brasileira

tem, no entanto, dificuldade de investir na compra de matérias-primas básicas para produção dos princípios ativos dos ARVs, enfrentando o risco de não ganhar concorrências públicas, que geralmente priorizam as empresas oficiais estatais.

Há tecnologia disponível no Brasil para a produção de ARVs, argumentam Antunes e Alencar/Pnud, (2006), porém, devido ao sistema de compras praticado pelo governo, pode ser necessário, para o atendimento da demanda, sintetizar o princípio ativo a partir de um intermediário mais avançado, o que também encurtaria o tempo de produção.

O Brasil jamais terá condições de produzir todos os princípios ativos e todos os ARVs, daí a necessidade de definir quais medicamentos são, de fato, estratégicos. *“Falta um plano de desenvolvimento, a começar pela produção das doses fixas combinadas dos ARVs que já são feitos no País, pois há tecnologia e monografias analíticas disponíveis. Não é complicado de fazer. Em seguida, o governo deveria priorizar as drogas que mais oneram o SUS, pois não dá para fazer tudo.”*

Há, entretanto, opiniões divergentes sobre o investimento governamental na produção nacional de ARVs. *“Não acho que seja função do governo brasileiro produzir remédio para aids. Isso é para a iniciativa privada. Mas se querem mesmo produzir, têm que pelo menos decidir se serão todos ou apenas alguns. Quais os critérios? Morre mais gente no Brasil de infarto do que por causa do HIV. O Brasil deveria então produzir estatinas ou anti-retrovirais? Considerando que o mundo é globalizado, não compete a todos os países fazer todas as coisas.”*

Outros entrevistados são ainda mais céticos quanto à ampliação da capacidade de produção nacional. *“Tão cedo o Brasil não será produtor de matéria-prima. O que temos é a capacidade tecnológica para usar o sal da Índia ou da China e transformá-lo em comprimido. O Brasil também não tem massa crítica e competência para desenvolvimento tecnológico, para produzir ARVs inovadores.”*

O cenário da comercialização mundial de ARVs, segundo especialistas, passa por importantes mudanças e o Brasil vem perdendo a liderança na apresentação de soluções para a garantia do acesso a tratamento. *“Hoje não se investe tanto na produção de genéricos*

anti-HIV de segunda linha porque não há tantos consumidores. A maior parte dos países que ampliou o consumo ainda está nas drogas antigas, de primeira linha. Quando a pressão for muito grande pelos medicamentos de segunda geração, o acordo ou a permissão para se produzir nacionalmente vai ser alterado e o Brasil não estará preparado. A solução que o Brasil protagonizou há algum tempo, com os processos de negociação, com a produção nacional, estará superada. Mesmo com o licenciamento compulsório de uma droga, o País não está conseguindo apresentar solução para a crise dos medicamentos de segunda geração que só cresce no mundo.”

Na linha de financiamentos do BNDES inseridos no Programa de Apoio ao Desenvolvimento da Cadeia Produtiva Farmacêutica (Profarma), há exemplos que apontam para a possibilidade de futura melhoria da capacidade de empresas e instituições envolvidas com a produção de ARVs. Foram destinados 30 milhões de reais para a construção da planta de protótipos para desenvolvimento de produtos biotecnológicos e produção de medicamentos estratégicos, junto à Bio-Manguinhos, unidade da Fundação Oswaldo Cruz (BNDES, 2007). Outros 13 milhões de reais foram destinados à Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos, cujo objetivo é ampliar e modernizar a capacidade de produção da empresa, mediante implantação de uma nova unidade em seu parque industrial (BNDES, 2005).

A previsão era de que o Brasil, além dos oito ARVs em produção no País, produziria até o fim de 2008 a didanosina entérica, depois de o Instituto de Tecnologia em Fármacos (Far-Manguinhos) da Fiocruz e a indústria farmoquímica Blanver terem recebido a avaliação de peritos europeus de que a patente desse medicamento – depositada em parceria, na Espanha, não infringia direitos de nenhuma outra patente concedida no mundo. O Brasil consome anualmente cerca de 7 milhões de doses desse ARV, ao custo unitário de US\$ 1,40. Com a produção local, o preço cairia progressivamente pela metade. Far-manguinhos também havia desenvolvido a formulação do efavirenz, pois, após o licenciamento compulsório, assumira o compromisso de produzi-lo nacionalmente. Além disso, a empresa pública da Fiocruz desenvolveu a fórmula e depositou em vários países outra patente importante para a terapia anti-HIV, a dose fixa

combinada, a chamada pílula 3 em 1 (zidovudina, lamivudina e nevirapina), primeiro passo para sua produção local em escala industrial (Motta, 2008). Sobre produtos inovadores, há trabalhos exploratórios quanto às propriedades anti-retrovirais da alga *Dictyota pfaffii* o que abre caminho para ARVs originalmente concebidos e desenvolvidos no Brasil (PN-DST/Aids, 2008, *op. cit.*).

O Brasil, portanto, reúne elementos suficientes para converter-se em país auto-sustentável e até exportador da produção de parte mais significativa de ARVs genéricos. Além da grande demanda interna por ARVs, do mecanismo de compras centralizadas no governo federal, da real capacidade técnica atual e futura de produção de medicamentos acabados e até de seus princípios ativos, há uma nova política industrial em curso para o setor farmacêutico. O Brasil teria, assim, capacidade de transformar a produção nacional de ARVs em uma estratégia mais sólida e definitiva visando a garantia da sustentabilidade do acesso universal ao tratamento da aids no País.

CONCLUSÕES

Incorporar no Sistema Único de Saúde (SUS) e colocar à disposição da população medicamentos seguros, eficazes, de boa qualidade e pelo menor preço são os maiores desafios das políticas farmacêuticas, não só no terreno da aids. Nas duas últimas décadas, os medicamentos ARVs mudaram o perfil da epidemia da aids no Brasil, ao imprimirem ganhos consideráveis nas condições de saúde e de qualidade de vida da população infectada pelo HIV.

Com a política universal adotada no País, há permanente vigília por sua manutenção e pela incorporação de ARVs recém-lançados no mercado, sobretudo aqueles de segunda e terceira geração. São medicamentos que têm não só potencial para agregar inovações ao tratamento da doença – pois muitas vezes são mais potentes, apresentam menor toxicidade e são mais fáceis de serem administrados, mas que podem também significar o resgate terapêutico e a esperança de vida para parcela de pacientes que, devido à longevidade e à experiência prévia de tratamento, à intolerância ou à resistência do organismo, não mais se beneficiam das drogas antigas.

Cada vez mais ampla, a disponibilidade no mercado brasileiro e mundial de um arsenal de ARVs não significa acesso imediato dos cidadãos infectados pelo HIV e doentes de aids aos novos medicamentos. Barreiras econômicas e mecanismos de decisões do sistema de saúde, dentre outros fatores, repercutem na velocidade da incorporação, nem sempre concatenados à demanda lançada por prescrições médicas e pela necessidade de saúde da população afetada.

Ao Brasil, na condição rara de país em desenvolvimento que patrocina a seus cidadãos o acesso aos ARVs desde início da década de 1990, impõe-se a necessidade de solucionar a incongruência que ameaça o futuro do programa universal: pressionado pelo ascendente número de pacientes e pela chegada de novos medicamentos patenteados de alto custo, assiste a um cenário desalentador de subfinanciamento do SUS, problema insolúvel agravado pelos sucessivos adiamentos da regulamentação da Emenda Constitucional 29, que garantiria recursos mínimos indispensáveis à saúde.

Diante da perturbadora hipótese de intermitência do programa brasileiro de tratamento da aids, este estudo demonstrou que podem ser buscadas novas alternativas e combinadas múltiplas estratégias capazes de viabilizar a distribuição atual e futura dos ARVs no SUS.

Nesse sentido, demonstrou-se que a incorporação dos ARVs está vinculada a diversos percursos e processos decisórios que, se melhor analisados, compreendidos e regulados, podem, sincronicamente a outras medidas, proporcionar a sustentabilidade do acesso universal.

Ao fio de comentários e posicionamentos de atores representativos de instituições, corporações e grupos envolvidos na introdução dos ARVs, apoiado na literatura e na produção de dados disponíveis, o estudo expôs questões relevantes que poderão ser confrontadas pelos tomadores de decisão, pelo poder público e demais interessados.

Em linhas gerais, a tese percorreu o caminho – fragmentário, não sequencial – tomado pelos ARVs no Brasil, que pode ser assim resumido: um novo medicamento geralmente chega ao País via ensaio clínico, os médicos passam a conhecê-lo e a ter experiência prática com ele; a empresa faz divulgar os resultados que tratam do desempenho do produto, elementos que passam a ser compartilhados por uma rede cada vez maior de pessoas; as autoridades sanitárias quase sempre concedem o pedido de registro submetido pelo produtor, mas também convocam especialistas para decidirem, com base em evidências científicas, o momento da incorporação e os critérios de uso do ARV; as prescrições médicas aumentam progressivamente, ao tempo em que se expressam as necessidades de saúde dos pacientes; a promoção e o marketing deflagrados pela empresa produtora e as ações judiciais movidas por pacientes que reivindicam o acesso ao novo medicamento, antes mesmo da aquisição pelo sistema de saúde, despontam como elementos que podem influir no processo de incorporação do ARV; as regras de mercado são então aclaradas, com caracterização da oferta e da demanda, formação e negociação do preço do ARV, e definição das margens de atuação das empresas farmacêuticas, tanto das multinacionais quanto das nacionais públicas e privadas produtoras desses medicamentos.

A regulação estatal, revela o estudo, cruza a incorporação em diferentes pontos dos percursos analisados, mas não é possível identificar um fluxo contínuo da intervenção governamental, que tende a priorizar abordagens particulares e tópicas na introdução dos ARVs. Dentre as formas de participação do Estado destacam-se a efetivação de marcos regulatórios – a Lei federal nº 9.313/96 é o mais emblemático deles, a produção local de genéricos anti-HIV, a obtenção de descontos por meio da negociação de preços com as multinacionais farmacêuticas, a utilização de flexibilidades e salvaguardas existentes nas legislações nacional e internacional com vistas ao licenciamento compulsório e outras medidas legais.

O distanciamento do Estado de uma visão mais integral e abrangente do processo de incorporação dos ARVs comporta o risco de que se manifestem efeitos diversos daqueles previstos quando da formulação da política pública. Ao Ministério da Saúde, que ocupa o privilegiado lugar de comprador único da tecnologia estudada, caberia interagir em todos os meios e etapas da incorporação dos ARVs.

Veja-se a situação dos ensaios clínicos de ARVs, uma das portas de entrada desses medicamentos no Brasil. Conduzidos do exterior e patrocinados pelo produtor, poderiam ser interpelados além do crivo ético dos comitês de ética e da Conep e além do reconhecimento sanitário da Anvisa. Em que pese a convergência de interesses comerciais, de saúde e acadêmico-científicos, não são hoje explicitados todos os meandros da pesquisa terapêutica em aids no Brasil, o que obrigaria uma nova abordagem comprometida com a transparência pública das informações, a necessidade social de ensaios clínicos e seu real impacto na incorporação dos ARVs no sistema de saúde.

O Ministério da Saúde deve seguir na convocação do grupo de especialistas encarregados de traçar as regras e diretrizes sobre o tratamento com ARVs no SUS. Superadas as possibilidades de conflitos de interesse, eliminadas quaisquer relações entre membros do comitê assessor e a indústria farmacêutica, este deve se ocupar cada vez mais das evidências científicas e, sem priorizar as discussões sobre viabilidade econômica, estabelecer claramente a superioridade de cada novo ARV, antes de sua introdução ou substituição a outro de menor custo.

Há, entre os atores que atuam nos percursos da incorporação estudados, conflitos de percepção quanto à proposta de “racionalização” do programa de ARVs. Sem dúvida, será preciso um grau de amadurecimento até que todos os envolvidos possam ter, resguardado o acesso universal, a compreensão do impacto da incorporação desenfreada de ARVs em um programa de saúde pública.

É importante distinguir que o Brasil não consegue proceder a avaliação econômica autônoma do impacto dos novos ARVs (e, em geral, das tecnologias em saúde), que consistiria na análise objetiva a partir, por exemplo, de estudos próprios e independentes de custo/efetividade e de custo/benefício. O que prevalece é a apreciação, que nada mais é do que a análise a partir das informações fornecidas pelos estudos científicos patrocinados pelo produtor da tecnologia.

Embora tenham sido registrados avanços nessa direção, ainda não há no Brasil informações, totalmente acessíveis aos interessados, sobre a eficácia e os custos dos ARVs. A decisão da incorporação, quanto mais restrita a pequenos grupos, supostamente estará mais sujeita a ser influenciada por uma série de fatores financeiros, profissionais e institucionais que não são normalmente explicitados, e nem sequer foram até então dimensionados.

As necessidades individuais de pacientes geram demandas de incorporação de ARVs por vezes incompatíveis com os trâmites formais de registro dos medicamentos. Percebem-se tempos de tramitação diferenciados que podem estar ligados ao perfil de cada ARV, mas também a habilidades táticas das empresas farmacêuticas. Sem uma mobilização coordenada entre as instâncias responsáveis pela condução dos processos administrativos, com a multiplicidade de órgãos envolvidos, excesso e sobreposição de normas, quadro de recursos humanos insuficientes e tramitação irregular, crescem as chances de distorções, seja na demora ou na eventual antecipação do registro. Há que se equacionar o distanciamento e as divergências entre a área que coordena e executa a política pública de combate à aids e as áreas que concedem o registro sanitário, o registro de preços, a anuência prévia e o registro de patentes dos medicamentos.

Especial esforço deve ser envidado para a melhor compreensão da intensidade das prescrições, dos motivos que levam um ARV a ser mais ou menos receitado pelos médicos. O fenômeno de ascensão ou declínio de um ARV está relacionado à substituição do medicamento por outro mais eficaz, às mudanças de diretrizes em relação à prescrição inicial, mas também podem existir pressões dos produtores capazes de influenciar os prescritores. Prescrições indevidas ou imprecisas, ainda que em minoria, não só podem gerar ações judiciais que oneram o SUS como podem prejudicar a saúde dos pacientes.

Crescem as possibilidades de distorções sempre que os médicos se apóiam unicamente nas informações disponibilizadas pelo fabricante, que tende a ampliar o máximo possível a indicação do seu ARV. Embora aparentemente goze de ilimitada autonomia profissional, não pode ser delegada unicamente ao médico a decisão pela incorporação dos ARVs, da mesma forma que não é razoável transferir aos prescritores a responsabilidade de atender a restrições orçamentárias do sistema de saúde.

Cabe-nos rever atitudes enraizadas, buscando meios de neutralizar ou de atenuar a ação promocional que a indústria farmacêutica dirige aos médicos e, em menor escala, às entidades da sociedade civil, grupos organizados de pacientes e formadores de opinião. A complacência com as vantagens oferecidas pelas empresas não é o único problema de parte de prescritores que atuam no tratamento da aids. Muitos não tiveram, desde a graduação, formação adequada, não se especializaram e não contam com programas independentes de educação continuada.

O Estado não pode, portanto, se furtar do papel de protagonista de programas isentos de reciclagem e aprimoramento profissional voltados à prescrição adequada e ao manejo clínico da infecção pelo HIV, intensificados sempre que adotada uma nova padronização nacional de tratamento. As autoridades de saúde, junto com as entidades de classe e os conselhos de fiscalização da ética profissional, devem se empenhar em diminuir o descompasso verificado entre os recursos disponibilizados pela indústria farmacêutica para as informações promocionais e os recursos destinados a fazer circular informações independentes sobre os ARVs.

As ações judiciais que reivindicam acesso aos ARVs poderiam ser reduzidas significativamente se alguns procedimentos forem adotados. A solução, ressalta-se, não deve passar pela restrição do direito de os pacientes e suas ONGs representativas recorrerem à Justiça, conquista constitucional e de cidadania que não pode ser ameaçada. Mas é fato que predomina – tanto em quem move quanto em quem julga as ações judiciais que demandam ARVs – a noção de que o Estado sempre procura deixar de fornecer o medicamento por omissão ou visando a economia de recursos. Nem sempre é esse o motivo: as falhas de comunicação entre gestores, prescritores e usuários também conduzem à judicialização.

Secretarias de Saúde de estados e municípios, pelo menos dos grandes centros, poderiam contar com instâncias técnicas ágeis, para checagem e esclarecimento de dúvidas sobre prescrições de ARVs, antes mesmo de elas chegarem aos tribunais. Se a prescrição médica estiver correta, uma solução administrativa para a compra avulsa do ARV ainda não incorporado ao SUS seria sempre preferível à contenda judicial. Se constatada imperícia médica, o profissional deve ser esclarecido; se caracterizado o conluio entre a prescrição geradora da ação judicial e a atuação de empresa farmacêutica, devem ser tomadas medidas judiciais e ao mesmo tempo instaurados processos legais, administrativos e ético-profissionais.

Outra conclusão inescapável do estudo é a imprescindibilidade da integração dos três percursos analisados – científico, transicional e mercantil, bem como do melhor entrosamento da rede, das instâncias e fluxos que compõem os processos de incorporação dos ARVs no SUS.

Embora detenha a palavra final sobre a incorporação dos ARVs, o gestor federal muitas vezes nem sequer conhece a movimentação, o relacionamento e o ponto de vista de todos os participantes, o que inclui dar voz também aos pacientes e usuários, sobre a urgência, pertinência e a utilidade das inovações. Observa-se que nem sempre são devidamente analisadas e compartilhadas as informações sobre as consequências práticas dos novos ARVs na vida e no cotidiano das pessoas em tratamento, o que inclui os severos efeitos adversos de médio e longo prazos.

Determinar os objetivos de saúde pública e o que se espera da incorporação de ARVs não pode ser uma decisão restrita ao gestor público, aos produtores e àqueles dotados de expertise. É decisão para ser tomada em arena pública, sob o olhar atento da sociedade. Os aspectos sociais, os dilemas éticos e os interesses econômicos que acompanham a introdução de novos ARVs sugerem a necessidade de novas estruturas de deliberação pública.

A envoltura do Estado com os integrantes das redes que atuam na incorporação dos ARVs seria o primeiro passo para a adoção de novos instrumentos de regulação, apoiados em decisões técnicas e clínicas, decididos nas esferas administrativa e política, mas sobretudo pactuados na arena do controle social.

Só a liderança com mediação, balanço e equilíbrio dará ao Estado a capacidade de compatibilizar a sustentabilidade do acesso universal com a incorporação dos frenéticos avanços da medicina e da ciência no campo do HIV e da aids; de conciliar a expansão do tratamento (em número de pacientes e do elenco de ARVs disponíveis) com a restrição orçamentária do SUS. É um exercício que requer atividades inovadoras dentro de uma concepção intersetorial que concilie os valores de mercado, clínico e social dos ARVs. Em síntese, devem ser experimentadas novas formas de regular a incorporação dos ARVs, desde que sejam reexaminados os suportes que estruturam a atual maneira de adquirir e utilizar esses medicamentos.

Não restam dúvidas de que a harmonização e a consolidação de mecanismos de regulação em todos os percursos e processos estudados exigem a promoção de uma cultura crítica de incorporação. Uma das limitações, extensiva a todo o sistema público de saúde brasileiro, é que a política de combate à aids, no fundo de sua seletividade programática, ainda não foi capaz de integrar os tradicionais mecanismos de avaliação e planejamento com as possibilidades de controle social e participação democrática de todos os interessados em uma tecnologia de tal relevância e complexidade.

Ao sugerir instrumentos que permitem otimizar os níveis de incorporação dos ARVs, o estudo traz elementos que demonstram as limitações de estratégias até então adotadas: há

um certo esgarçamento da prática de negociação de preços com as multinacionais; as empresas nacionais fabricam medicamentos ARVs genéricos mais caros que a média mundial, em parte devido à desarticulação e à fragmentação das estruturas produtivas locais; há exageros na concessão de benefícios aos detentores de patentes, com má utilização dos dispositivos legais que poderiam favorecer o desenvolvimento tecnológico e a produção local de ARVs, sem contar as falhas da legislação brasileira, que inviabilizam mecanismos como a importação paralela dos ARVs vendidos por menor preço em outros países.

Em contrapartida, alentadoras são as possibilidades de reversão desse quadro, desde que haja um julgamento mais crítico das políticas comerciais empreendidas. O Brasil conta com inúmeras vantagens competitivas. Uma delas é a sólida trajetória do combate à aids e seus marcos regulatórios específicos. A política de Estado (não mais de governo) conta com um programa estruturado, tecnicamente qualificado, politicamente forte, amparado pela participação da sociedade civil organizada e pelo reconhecimento da opinião pública nacional e internacional.

Além do incontestável poder de compra estatal, do mercado interno cativo, da demanda crescente, da comprovada experiência prévia da capacidade de produção nacional de ARVs, há uma base científica nacional, pessoal e infra-estrutura instalada, sem contar empresas públicas estatais comprometidas com os interesses nacionais. Assim, é factível avançar na capacidade nacional de produção dos ARVs, na ampliação do *portfolio* de produtos, na melhoria das formulações e na produção de doses fixas combinadas de ARVs já fabricados no Brasil.

Mais que isso, com transferência de tecnologia por meio do uso das flexibilidades do acordo Trips, também é viável a produção de matéria-prima, reduzindo as importações e a dependência externa em princípios ativos. Ressalte-se, ainda, que, favorecido pela biodiversidade, o Brasil tem ambiente propício para investir na pesquisa e no desenvolvimento de novas moléculas ARVs.

A governabilidade de cenários tão otimistas, no entanto, depende da integração entre a política industrial e a política nacional de saúde, com a implementação de ações e

programas que visem o desenvolvimento, ainda que tardio, do complexo industrial da saúde no Brasil, que deve ser tratado como componente estrutural da política de saúde. Trata-se de vislumbrar um Estado forte, que agrega ao seu poder de compra a sua possibilidade de regulação sistêmica e a sua capacidade de produção e inovação em saúde.

As representações e interpretações da epidemia, as condições de propagação da doença, a dinâmica das transformações que geraram novas práticas de pesquisa e de tratamento, dentre outros fatores, inscreveram a aids em um contexto político diferenciado. Dispositivos originais constituíram a resposta governamental brasileira, diante de forças que se organizaram para combater um flagelo com grande penetração social.

Ao analisar os percursos da incorporação dos ARVs percebe-se que essa dimensão política peculiar, se comparada a outros programas governamentais, foi capaz de assegurar até aqui a dimensão da proteção social e do direito à saúde, traduzida no acesso universal aos medicamentos. Mas há indícios de que, diante da ausência ou da fragmentação da regulação, corre-se o risco do predomínio da dimensão econômico-industrial.

Não se deve perder de vista que o caso estudado, dos ARVs, não está confinado à explosão dos custos com a crescente incorporação de uma tecnologia específica, nem trata apenas da mercantilização da oferta, caracterizada pela marcante presença de interesses privados transnacionais no provimento da saúde, ante à debilidade da formação de um complexo produtivo nacional.

Em tempos de encolhimento das políticas públicas e do acirramento das desigualdades e injustiças, em que o Estado cada vez mais transfere para a população as responsabilidades sociais, a política de acesso aos ARVs urge de ser preservada. Afinal, foi até agora capaz de caminhar rumo à desmercantilização do acesso, ao assumir a saúde como um bem público e um direito de cidadania a ser garantido pelo Estado, materializando assim a opção contra-hegemônica e a viabilidade de um sistema de saúde público, universal, inclusivo e igualitário.

Se bem sucedida, a resistência do Brasil aos obstáculos impostos à sua opção de enfrentamento da aids irá contribuir para alçar o medicamento, hoje um bem do mercado,

à sua posição de bem público, uma mudança de perspectiva que requer alterações significativas em escala mundial. O desafio está posto e consiste em conciliar as convenções internacionais vigentes com a defesa da soberania nacional; em fixar novas práticas em função das necessidades de saúde de um povo, e não apenas das possibilidades do mercado; em alavancar os direitos humanos e a vida a patamares civilizatórios mais elevados do que o direito ao comércio e ao lucro.

Espera-se que o presente estudo não se mantenha circunscrito ao ponto delimitado, pois aqui o significado das idéias se resume em suas conseqüências práticas. A forma tomada foi posta pela natureza mesma do assunto, ao abordar um fragmento da realidade da epidemia da aids, ao carregar a concretude e a objetividade de uma história que pertence a milhares de cidadãos brasileiros que dependem dos medicamentos anti-retrovirais para viver.

Por fim, as conclusões ora traçadas, embora provisórias, podem constituir-se em um ponto de partida para outros trabalhos empíricos sobre o acesso sustentável a medicamentos, a incorporação de tecnologias em saúde e o fortalecimento do Sistema Único de Saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abecassis P, Coutinet N. Industrie Pharmaceutique: Les conditions d'un nouveau paradigme technologique. In: *Communication au séminaire TIPS* (FORUM-Université Paris X-Nanterre). 3 février 2005.
- Abia. Por que o Brasil paga mais pelos medicamentos importantes para a saúde pública? Rio de Janeiro: Abia. 2007. Disponível em: www.abiaids.org.br
- Aidsmap: National AIDS Manual (NAM) and the British HIV Association (BHIVA). *HIV lifecycle*. 2004. [Factsheets]. Disponível em: <http://www.aidsmap.com/cms1044602.asp>
- Andrade T. Inovação e Ciências Sociais: em busca de novos referenciais. *Revista Brasileira de Ciências Sociais*. Junho 2005; v.20, n.58.
- Angell M. *A Verdade Sobre Os Laboratórios Farmacêuticos*. Tradução de Waldéa Barcellos. São Paulo: Record; 2007. 322 p.
- Anvisa. *Regulação econômica do mercado farmacêutico*. Brasília: Ministério da Saúde, 2001. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/monitora/regula_farmaceutico.pdf
- Anvisa. *Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)*. Brasília: Ministério da Saúde; 2003. Disponível em: <http://www7.anvisa.gov.br/monitora/cmed/index.htm>
- Anvisa. *Anvisa edita nova norma para pesquisas clínicas com medicamentos no Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde; 2004. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2004/061004_2.htm
- Anvisa. *Como a Anvisa avalia o registro de medicamentos novos no Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde; 2005a. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_novos.htm
- Anvisa. *Ministério da Saúde orienta sobre anti-retroviral infantil*. Brasília: Ministério da Saúde; 2005b. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/DIVULGA/NOTICIAS/2005/201005_2.htm
- Anvisa. *Número de Comunicados Especiais emitidos de 1995 a 2005 (até março de 2006)*. Brasília: Ministério da Saúde; 2007a. Disponível em: http://anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/dados/graf/ce_95_06.pdf
- Anvisa. *Doação de medicamento após término de estudo clínico*. Brasília: Ministério da Saúde; 2007b. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/doacao_medicamento.htm
- Anvisa. *Esclarecimento sobre a avaliação de pedidos de registro de medicamentos novos pela GEPEC*. Brasília: Ministério da Saúde; 2007c. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/cateme/esclarecimento_registro.htm
- Arretche M. A agenda institucional. *Revista Brasileira de Ciências Sociais*. São Paulo. 2007; v. 22, nº 64.
- Avert HIV/AIDS Health Promotion. *The History of Aids 1987-1992*. 2006. Disponível em http://www.avert.org/his87_92.htm
- Banta HD, Perry S. A history of ISTAHC: A personal perspective on its first 10 years. *Int J Technol Assess Health Care*. 1997; v.13: p.430-53.
- Barata LRB. *Regulamentar é o melhor caminho*. Folha de São Paulo. 18/03/2007. Tendências e Debates. Página 3
- Barbosa AF, Mendes RC, Sennes R. *Avaliação da Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior para o setor Farmacêutico*. São Paulo: Febrapharma; 2007. (Estudos Febrapharma). 110 p.

- Barbot J. *Les malades en mouvements. La médecine et la science à l'épreuve du sida*. Paris: Balland; 2002.
- Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, Rousseau F. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviralnaive HIV-infected adults. In: *AIDS*. 2006 Oct 24; 20(16):2051-64.
- Basso M, Polido F. *Propriedade intelectual e preços diferenciados de medicamentos essenciais : políticas de saúde pública para países em desenvolvimento*. Rio de Janeiro: ABIA; 2005. (Políticas públicas/ ABIA; v.4).
- Batifoulie P. Éthique professionnelle et activité médicale: une analyse en termes de conventions. *Finance Contrôle Stratégie*. 1999 juin; 2(2):5-24 [Université de Paris X-Nanterre].
- BNDES. *BNDES financia com R\$ 13 milhões ampliação do laboratório Cristália*. 2005. Disponível em: http://www.bndes.gov.br/noticias/2005/not102_05.asp
- BNDES. *BNDES financia construção da primeira planta de protótipos de medicamentos do país*. 02/07/2007. Disponível em: http://www.bndes.gov.br/noticias/2007/not155_07.asp
- Berger A. The impact of new technologies in medicine. *British Medical Journal*. 1999; p.318:46.
- Berndt ER, Pindyck RS, Azoulay P. *Consumption Externalities and Diffusion in Pharmaceutical Markets: Antiulcer Drugs*. 2000; NBER Working Paper n. W7772. Disponível em: <http://ssrn.com/abstract=235728>.
- Blume S. The rhetoric and counter-rhetoric of a 'bionic technology'. *Science Technology and Human Values*. 1997; v.22: p.31-56.
- Bobbio N. Política (verbetes). In: Bobbio N, Matteucci N, Pasquino G. *Dicionário de Política*. Brasília: UNB; 1995. p. 475-86.
- Brasil. Conselho Federal de Medicina. *Resolução n. 595/2000 de 18 de maio de 2000*. Disponível em: http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2000/1595_2000.htm. Acessado em 11/03/2008.
- Brasil. Leis etc. *Lei n.6360 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. Diário Oficial da União, Brasília (DF). 1976 24 de set.
- Brasil. Leis etc. *Lei n. 8080 de 19 de setembro de 1990*. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília (DF). 1990 20 set.
- Brasil. Leis etc. *Lei n 9279 de 14 de maio de 1996*. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Diário Oficial da União, Brasília (DF). 1996 15 mai. (Art. 229-C).
- Brasil. Leis etc. *Lei n. 9313 de 13 de novembro de 1996*. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de aids. Diário Oficial da União, Brasília (DF). 1996 14 nov.
- Brasil. Leis etc. *Lei n.9.782 de 26 de janeiro de 1999*. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília (DF). 1999 27 jan.
- Brasil. Leis etc. *Lei n. 10742 de 6 de outubro de 2003*. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED e altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília (DF). 2003 7 out.
- Brasil. Ministério da Saúde. *Nota Técnica n. 20/2008 – UAT/PN-DST-AIDS/SVS/MS*. Nota Técnica nº 20/2008: Critérios para indicação de Enfuvirtida (T-20) Disponível em: http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7B1A207281-C8EC-4B3B-8B88-548A08DDE4FB%7D/Criterios_para_indicacao_de_T.jpg (Acessado em 11/03/2008).

Brasil. Ministério da Saúde. *Nota Técnica Nº 22/2008 – UAT/PN-DST-AIDS/SVS/MS*. Fluxo para solicitação de Darunavir (DRV) 300mg pela Rede Pública de Saúde. <http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7B1A69FE7C-D449-4CB5-89DC-4570CDB26CEA%7D/Fluxo-Darunavir-300-mg.jpg> (Acessado em 11/03/2008).

Brasil. Ministério da Saúde. *Portaria n. 21/MS de 21 de março de 1995*. Portaria Ministério da Saúde n. 21 de 21/03/95. Resolve orientar o uso e organizar o acesso a distribuição dos medicamentos para aids, (azt, azt pediátrico, didanosina, ganciclovir, fluconazol, pentamidina) conforme estudos apresentados pelo programa nacional de doenças sexualmente transmissíveis/aids do Ministério da Saude. Diário Oficial da União, Brasília (DF). 1995 27 mar.

Brasil. Ministério da Saúde. *Portaria n. 236/GM de 2 de maio de 1985*. Estabelece as diretrizes para o programa de controle da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida, SIDA ou AIDS, no âmbito do território nacional. Diário Oficial da União, Brasília (DF). 1985 06 mai.

Brasil. Ministério da Saúde. *Portaria n. 911/SVS, de 12 de novembro de 1998*. Aprova a relação, anexa a esta Portaria, de documentos necessários à instrução de pedidos de autorização para realização de Pesquisa Clínica com Fármacos, Medicamentos, Vacinas e Testes Diagnósticos Novos. Diário Oficial da União, Brasília (DF). 1998 13 de nov.

Brasil. Ministério da Saúde. *Portaria n. 1418/GM de 24 de julho de 2003*. Dispõe sobre a criação do Conselho de Ciência, Tecnologia e Inovação do Ministério da Saúde. *Diário Oficial da União*, Brasília (DF). 2003 25 julho; Seção 1:35.

Brasil. Ministério da Saúde. *Portaria 2.438/GM de dezembro de 2005*. Cria a Rede Brasileira de Produção Pública de Medicamentos. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2005/GM/GM-2438.htm>

Brasil. Ministério da Saúde. *Portaria n. 2510/GM de 19 de dezembro de 2005*. Institui comissão para elaboração da política de gestão tecnológica no âmbito do Sistema Único de Saúde – CPGT. Diário Oficial da União, Brasília (DF). 2005 20 dez; Seção 1:77.

Brasil. Ministério da Saúde. *Portaria n. 2.480/GM de 13 de outubro de 2006*. Submete a proposta de Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde a Consulta Pública. Diário Oficial da União, Brasília (DF). 2006 16 out; Seção 1:69.

Brasil. Ministério da Saúde. *Portaria n. 3.323 de 27 de dezembro de 2006*. Institui a comissão para incorporação de tecnologias no âmbito do Sistema Único de Saúde e da Saúde Suplementar. Diário Oficial da União, Brasília (DF): 2006 16 out. Seção 1:143.

Brasil. Ministério da Saúde. *Portaria n. 3916/GM de 30 de outubro de 1998*. Aprova a Política Nacional de Medicamentos, cuja íntegra consta do anexo desta Portaria. Diário Oficial da União, Brasília (DF). 1998 10 nov; Seção 1:18-22.

Brasil. Ministério da Saúde. *Resolução RDC nº 26, de 17 de dezembro de 1999*. Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: http://anvisa.gov.br/legis/resol/26_99rdc.htm

Brasil. Ministério da Saúde. *Resolução RDC n. 102/Anvisa de 30 de novembro de 2000*. Aprova o Regulamento sobre propagandas, mensagens publicitárias e promocionais e outras práticas cujo objeto seja a divulgação, promoção ou comercialização de medicamentos de produção nacional ou importados, quaisquer que sejam as formas e meios de sua veiculação, incluindo as transmitidas no decorrer da programação normal das emissoras de rádio e televisão. Diário Oficial da União, Brasília (DF). 2000 01 dez.

Brasil. Ministério da Saúde. *Resolução n. 196/CNS de 10 de outubro de 1996*. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União, Brasília (DF): 1996 16 out. nº 201.

Brasil. Ministério da Saúde. *Resolução n. 219/ANVISA de 20 de setembro de 2004*. Aprova o regulamento para elaboração de dossiê para a obtenção de comunicado especial (ce) para a realização de pesquisa clínica com medicamentos e produtos para a saúde. Diário Oficial da União, Brasília (DF). 2004 21 set.

Brasil. Ministério da Saúde. *Resolução n. 251/CNS de 07 de agosto de 1997*. Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos [e delega aos CEPs a análise dos projetos nessa área]. Diário Oficial da União, Brasília (DF): 1997 23 set.

Brasil. Ministério da Saúde. *Resolução n. 338/CNS de 06 de maio de 2004*. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde. Diário Oficial da União, Brasília (DF): 2004 20 mai.

Brasil. Ministério da Saúde. *Resolução n. 352/CNS de 11 de agosto de 2005*. Delibera sobre a emissão de licenças compulsórias dos medicamentos Efavirenz, Lopinavir e Tenofovir, bem como de outros anti-retrovirais patenteados e a fabricação local dos medicamentos. Disponível em: http://www.conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_05.htm

Brasil. Ministério da Saúde. *Resolução RE n. 902/Anvisa de 29 de maio de 2003*. Determina a publicação do “Guia para a Notificação de Lotes-Piloto de Medicamentos”, em anexo. Diário Oficial da União, Brasília (DF). 2003 02 jun.

Brasil. Ministério da Saúde. *Resolução 1595/CFM de 18 de maio de 2000*. Proíbe a vinculação da prescrição médica ao recebimento de vantagens materiais oferecidas por agentes econômicos interessados na produção ou comercialização de produtos farmacêuticos ou equipamentos de uso na área médica. Diário Oficial da União, Brasília (DF). 2000 25 mai. n.97, Seção 1, p.18.

Brass AL, Dykxhoorn DM, Nan Yan YB, Engelman A, Xavier RJ, Lieberman J, Elledge SJ. Identification of Host Proteins Required for HIV Infection Through a Functional Genomic Screen. *Science*. 15 February 2008;319(5865):921-6.

Briones E, Loscertales M, Pérez Lozano MJ. *Guide for Decision Making in the Incorporation and Acquisition of New Technologies in the Health Care Centres of Andalucía (GANT)*. Seville, Spain: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 1999.

Britton M, Jonsson E. Impact of health technology assessments: Some experiences of SBU. *Int J Technol Assess Health Care*. 2002; v.18: p.1073-80

Burton B, Rowell A. From Patient Activism to Astroturf Marketing. Center for Media & Democracy. EUA: PR Watch. 2003; vol. 10, nº 1. Disponível em: <http://www.prwatch.org/prwissues/2003Q1/astroturf.html>.

Callon M. Technological Conception and Adoption Network: Lessons for the CTA Practitioner. In: Rip A, Misa TJ, Schot J. *Managing Technology in Society*. Pinter; 1995. p:307-30.

Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *The Lancet*. 1998; 351(9102):543-9.

Campbell U. Denúncia de propina envolve laboratório. *Correio Braziliense*. Brasília. 28/01/2005.

Canongia C, Antunes A, Pereira MNF. Gestão da Informação e Monitoramento Tecnológico: O Mercado dos Futuros Genéricos. *Revista Parcerias Estratégicas*. Brasília: DF. out. 2002; 15: 93-110.

Capanema LXL. *A indústria farmacêutica brasileira e a atuação do BNDES*. Rio de Janeiro: BNDES Setorial. 2006; 23:193-216 (mar.2006).

Capanema LXL, Palmeira Filho PL. *A cadeia farmacêutica e a política industrial: uma proposta de inserção do BNDES*. BNDES Setorial. 2004; 19:23-48 (mar. 2004).

Capanema LXL, Palmeira Filho PL. *Indústria Farmacêutica Brasileira: Reflexões sobre sua Estrutura e Potencial de Investimentos*. BNDES; 2007.

Carr A, Cooper D. Adverse effects of antiretroviral therapy. *The Lancet*, 2000; 356:1423-30.

Carr A, Jenny-Avital ER, Lalezari JP, Lazzarin A, Salgo M. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor. *N Engl J Med*. 2003; 349:1770-1.

Carré-Auger E, Charpiat B. Les prescriptions hors AMM : revue de la littérature. *Journal de Pharmacie Clinique*. 1998 Décembre; 17(4):187-94 [Revue générale].

Casey S. *Set Phasers on Stun and Other True Tales of Design, Technology and Human Error*. 2e éd. Santa Barbara (Cal.): Aegean Publishing Company; 1998.

Cassiolato JE, Lastres HMM. Sistemas de inovação e desenvolvimento: as implicações de política. São Paulo: *São Paulo Perspec*; 2005. 19(1).

Cassiolato JE, Lastres HMM.. Inovação e sistemas de inovação: relevância para a área de saúde. *Revista. Eletrônica. de Comunicação Informação e Inovação em Saúde*. Rio de Janeiro: Reciiis; 2007. 1(1) p.153-62 (jan-jun, 2007).

Castells M. *A sociedade em rede*. Tradução de Roneide Majer. São Paulo: Paz e Terra; 1999.

Chambon JF et al. Chronologie pour mémoire. *Le Journal du sida*. 1993 ; n.57:3-6 [supplément].

Chen LF, Hoy J, Lewin SR. Ten Years of highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Med J Aust*. 2007; 186(3): 146-51.

Chequer P, Sudo E, de Ávila VMA, Cunha C, Veloso VG. *O impacto da terapia anti-retroviral* [monografia na Internet]. Brasília: Coordenação Nacional de DST e Aids; 1999. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>.

Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. *N Engl J Med*. 2004;350:1023–35.

Clinton HIV/Aids Initiative. *Análise da situação da produção local de ARVs: preços, custos, planejamento de produção e competitividade internacional*. Seminário Nacional de Produção de Antiretrovirais na indústria brasileira. Brasília; 08 Agosto de 2006. Conselho nacional de Saúde. Disponível em www.deolhonaspantntes.org.br.

Conep. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. A determinação pela ética. *Cadernos de ética em Pesquisa*. 1998; ano 1, n. 1: p. 4-8. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/Web_comissoes/conep/aquivos/materialeducativo/cadernos/caderno01.pdf

Conep/CNS. *Sistema CEPs – Conep – 9 anos (1996 a 2005)*. 2006. Conselho Nacional de Saúde. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/Web_comissoes/conep/aquivos/conep/relatorio.doc

Consulta Pública nº 84, de 16 de novembro de 2005. Brasília (DF). Diário Oficial da União de 18 de novembro de 2005.

Consumers International. *Branding the Cure: A consumer perspective on Corporate Social Responsibility, Drug Promotion and the Pharmaceutical Industry in Europe*. UK: Consumers International; June 2006. Disponível em: http://www.consumersinternational.org/Shared_ASP_Files/UploadedFiles/ECD91B6F-FE37-45C0-AE34-898BFB39C700_BrandingtheCure-fullreport.pdf

Cookson R, Maynard A. Health technology assessment in Europe – Improving clarity and performance. *Int J Technol Assess Health Care*. 2000; v.16(2): p.639-50.

Cowan J, Berkowitz D. Technology Assessment at Work: Part I – Principles and a Case Study. *Physician Executive*. 1966; v.22(4): p.5-9.

Cremesp - Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. *O Trabalho Médico no Estado de São Paulo*. São Paulo: Cremesp; 2007. 23 páginas. Disponível em http://www.cremesp.org.br/library/modulos/centro_de_dados/arquivos/mercado_de_trabalho.pdf

Cremesp - Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. *Especialidades Médicas no Estado de São Paulo*. São Paulo: Cremesp; 2008. 11 páginas. Disponível em http://www.cremesp.org.br/library/modulos/centro_de_dados/arquivos/especialidades.pdf

Dalgalarro S. *Sida: la course aux molécules*. Paris: Éditions de l'École des Hautes Études em Sciences Sociales; 2004.

Daniels N, Sabin J. Limits to Health Care: Fair Procedures, Democratic Deliberation and the Legitimacy Problem for Insurers. *Philosophy and Public Affairs*. 1997; 26: 303-50.

Darrow WW. AIDS: Socioepidemiologic responses to an epidemic. In: Ulack R and Skinner WF (eds). *AIDS and the social sciences, common threads*. 1991. The University Press of Kentucky.

Datamonitor PLC. *New HIV antiretroviral uptake – best practice makes perfect?* M2 Presswire; 2005 (08-MAR-05).

Davidson SN. Technological Cancer: Its Causes and Treatment. *Health Care Forum Journal*. mars/avril, 1995; p.52-8.

Delfraissy JF. Les traitements antirétroviraux : progrès et limites. *Transcriptase*. 2002; n.100, p.27-30 (avril-mai).

Decit - Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Avaliação de Tecnologias em Saúde: institucionalização das ações no Ministério da Saúde. *Revista de Saúde Pública*. 2006;40(4):743-7.

Decit - Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comunicação e informação do Decit: desafios para difusão e monitoramento das ações de fomento. *Revista de Saúde Pública*. 2007;41(2):313-6. (Informes técnicos institucionais).

Destombes C. L'enregistrement express des antiprotéases place la FDA et les activistes à contre-emploi. *Le Journal du sida*, mars 1996, n.83:6-7.

Dixon AS. The evolution of clinical policies. *Med Care*. 1990; v.28(3): p.201-20.

Dodier N. *Leçons politiques de l'épidémie de sida*. Paris: Éditions de l'École des hautes études em sciences sociales; 2003.

Dourado I, Veras MASM, Barreira D et al. Tendências da epidemia de aids no Brasil após a terapia anti-retroviral. *Revista da Saúde Pública*. 2006; 40 (supl):9-17.

Dumoulin J, Kaddar M, Velásquez G. *Guide D'analyse Économique Du Circuit Du Médicament*. Genève : Organisation mondiale de la Santé; 1995. 74 p.

Emea. European Medicines Agency (EMA). *Relatório público europeu de avaliação (Epar)*. Fuseon. 2003. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/fuzeon/169503pt1.pdf>

Emea. European Medicines Agency (EMA). *Scientific discussion*. 2005. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aptivus/32004705en6.pdf>

Emea. European Medicines Agency (EMA). *EMA Annual Report, 2006*. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/mission.htm>

Emea. European Medicines Agency. *EPARs for authorised medicinal products for human use.Celsentri*. 2007a. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/celsentri/celsentri.htm>

- Emea. European Medicines Agency. *EPARs for authorised medicinal products for human use. Prezista*. 2007b. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/prezista/prezista.htm>
- Epstein S. Democratic science? AIDS activism and the contested construction of knowledge. *Socialist Review*. 1991; 21:35-64.
- Epstein S. *Impure Science: AIDS, Activism, and the Politics of Knowledge*. Berkeley, CA: University of California Press, 1996.
- Ernanny FD, Elias MC. Tribunais decidem pelo fornecimento gratuito. *Revista Consultor Jurídico*, 27 de julho de 2000. Disponível em: <http://conjur.estadao.com.br/static/text/19387,1>
- Fauci AS. Twenty-Five Years of HIV/AIDS. *Science*. 28 July 2006; 313(5786): 409.
- Faulker A. 'Strange bedfellows' in the laboratory of the NHS? An analysis of the new science of health technology assessment in the United Kingdom. Elston MA (sous la direction). In: Elston MA. *The Sociology of Medical Science and Technology*. Oxford: Blackwell; 1997.
- FDA. U.S. Food and Drug Administration. *FDA's Role in HIV/AIDS. Expanded Access and Expedited Approval of New Therapies Related to HIV/AIDS*. 2006. Disponível em: <http://www.fda.gov/oashi/aids/fdarole.html>
- FDA. U.S. Food and Drug Administration. *Drugs Used in the Treatment of HIV Infection*. 2007a. Disponível em: <http://www.fda.gov/oashi/aids/virals.html>. Acessado em 29.09.2007
- FDA. U.S. Food and Drug Administration. *FDA HIV/AIDS Time Line. A Chronology of Significant Events*. 2007b. Disponível em: <http://www.fda.gov/oashi/aids/miles.html>. Acessado em 29.09.2007.
- FDA. U.S. Food and Drug Administration. *Drugs Used in the Treatment of HIV Infection*. 2008. Disponível em: <http://www.fda.gov/oashi/aids/virals.html>. Acessado em 08/02/2008.
- Febrafarma *A indústria farmacêutica no Brasil: Uma contribuição para as políticas públicas*. 2006. Disponível em: http://www.febrafarma.com.br/areas.php?area=pu&secao=seminarios_febrafarma&modulo=seminarios_febrafarma
- Felipe S. *Em Defesa do SUS: A Situação da Saúde no Brasil*. Apresentação do Ministro Saraiva Felipe na abertura do Fórum Saúde e Democracia em Debate/ Forte de Copacabana-Rio de Janeiro. 13 de Março de 2006. Disponível em : <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/discursoministroforum.pdf>
- Ferguson, C.E. *Microeconomic Theory*. Homewood, Illinois: Richard D. Irwin, Inc.; 1969.
- Fischl M, Stanley K, Collier AC, Arduino JM, Stein DS, Feinberg JE et al. Combination and monotherapy with zidovudine and zalcitabine in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med*. 1995, 122(1):24-32.
- Ferrera M. *Modelli di Solidarietà*. Itália: Il Mulino; 1993.
- Folha de São Paulo. *Abbott esclarece que*: Folha de São Paulo, São Paulo. 30 de outubro de 2005. Caderno Mundo, A31.
- Fonseca CMO. *Saúde no Governo Vargas (1930-1945) - dualidade institucional de um bem público*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2007.
- Fortunak JM, Antunes OAC. *A produção de ARVs no Brasil: uma avaliação*. Rio de Janeiro: Associação Brasileira Interdisciplinar de AIDS (ABIA), Médicos sem Fronteiras; 2006. 18p. Disponível em: http://www.abiaids.org.br/cgi/public/cgilua.exe/web/templates/htm/_abia/view.htm?editionsectionid=3&inford=11725
- França GV. *Deontologia Médica e Bioética*. 2000. [Resumo de Palestra no III Congresso Brasileiro de Bioética e I Congresso de Bioética do Conesul. Porto Alegre, 2 a 4 de julho 2000].

- Freeman R, Moran M. A Saúde na Europa. In: Negri B, Viana AL (orgs). *O SUS em Dez Anos de Desafio*. São Paulo: Sobravime/Cealag; 2002.
- Frenkel J. *Estudo competitivo de cadeias integradas no Brasil: impacto das zonas de livre comércio*. Brasília: Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior; 2002.
- Friedland GH. AIDS: The First 25 Years · Reflections on the first 25 years of the HIV/AIDS pandemic. *Aids Clinical Care*. May 10 2006.
- Friedman LH, Myrthe RC. Factors affecting decisions to adopt medical technologies in acute care hospitals. *J Health Hum Serv Adm*. 1996; v.18(4): p.466-89.
- Gadelha CAG. *Complexo da saúde*. Relatório de pesquisa desenvolvido para o projeto Estudo de Competitividade por Cadeias Integradas, sob a coordenação de Coutinho LG, Laplane MF, Kupfer D & Farina E. Núcleo de Economia Industrial e da Tecnologia do Instituto de Economia, convênio FECAMP/MDIC/ MCT/ Finep. 2002.
- Gadelha CAG. O complexo industrial da saúde e a necessidade de um enfoque dinâmico na economia da saúde, 2003. *Ciência da Saúde Coletiva*. 2003;2:521-35.
- Gafni A, Birch S. Guidelines for the adoption of new technologies: a prescription for uncontrolled growth in expenditure and how to avoid the problem. *Canadian Medical Association Journal*. 1993; v.148(6): p.913-7.
- Gagnon MA, Lexchin J. The Cost of Pushing Pills: A New Estimate of Pharmaceutical Promotion Expenditures in the United States. *PLoS Méd*. 2008; 5(1): e1 doi:10.1371/journal.pmed.0050001
- Galvão J. A política brasileira de distribuição e produção de medicamentos anti-retrovirais: privilégio ou um direito? *Cadernos de Saúde Pública*(Rio de Janeiro). jan.-fev.2002; 18(1):213-9.
- Gelijns A, Rosenberg N. The dynamics of technological change in medicine. *Health Affairs*. 1994; v.13(3): p.28-45.
- Gesida Grupo de Estudio de Sida, PNS Plan Nacional sobre el Sida. *Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana*. Espanha: Gesida, PNS. 2007. Disponível em: http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/DcyRc_Recomendaciones_TAR_GESIDA-PNS_Impver2.pdf
- Giacomini MK. The Which-hunt: Assembling health technologies for assessment and rationing. *J Health Polit Policy Law*. 1999; v.24: p.715-58.
- Giacomini MK, Cook DJ, Streiner DL, Anand SS. Using practice guidelines to allocate medical technologies – An ethics framework. *Int J Technol Assess Health Care*. 2000; v.16: p.987-1002.
- Gontijo C. TRIPS - o acordo de propriedade intelectual. *Cadernos de Estudo, INESC*. junho de 2003: p. 31.
- Grangeiro A, Teixeira L, Bastos FI, Teixeira P. Sustentabilidade da política de acesso a medicamentos anti-retrovirais no Brasil. *Revista de Saúde Pública*. 2006;40:60-9. ISSN 0034-8910.
- Greenberg D, Pliskin JS, Peterburg Y. Decision making in acquiring medical technologies in Israeli medical centers: a preliminary study. *Int J Technol Assess Health Care*. 2003; v.19, n.1: p.194-201.
- Grupo Pela Vidda São Paulo. Desvios éticos em pesquisas de medicamentos anti-aids. *Cadernos Pela Vidda*. 2005; 41:24-7. (Ano XV - dezembro de 2005).
- Guimarães R, Penna G. Sobre o licenciamento compulsório. *Valor Econômico*. 18/05/2007. Primeiro Caderno/Opinião.

Ham C, Hill M. *The policy process in the modern capitalist state*. London, 1993.

Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med*. 1996, 335(15):1081-90.

Hawthorne F. *Inside The FDA – The business and politics behind the drugs we take and the food we eat*. Hoboken, NJ: Wiley; 2005. 338 p.

Heitman E. Ethical issues in technology assessment: Conceptual categories and procedural considerations. *Int J Technol Assess Health Care*. 1998; v.14(3): p.544-66.

Ho D. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med*. 1995, 333:450-1.

Hoffman C, Mulcahy F. ART 2007. Perspective. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS, editores. *HIV Medicine*. Flying Publisher, Paris; 2007. p. 89-93.

Immergut E. As regras do jogo: a lógica da política de saúde na França, na Suíça e na Suécia. *Revista Brasileira de Ciências Sociais*. São Paulo. 1996; n.30.

IMS Health - Intercontinental Medical Statistics. *IMS Health Reports Global Pharmaceutical Market Grew 7.0 Percent in 2006, to \$643 Billion*. 2007. Disponível em: http://www.imshealth.com/ims/portal/front/articleC/0,2777,6599_3665_80560241,00.html

Inpi - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. *Patentes/processamentos e prazos*. Disponível em: http://www.inpi.gov.br/menu-esquerdo/patente/pasta_processamento

IAS -International Aids Society. Treatment for Adult HIV Infection: 2006 Recommendations of the International AIDS Society–USA Panel. *The Journal of American Medical Association (JAMA)*. (August 16)2006;296(7).

ITPC - International Treatment Preparedness Coalition. *Missing the Target. Off target for 2010: How to avoid breaking the promise of universal access*. 24 May 2006. 38 pages. Disponível em: <http://www.aidstreatmentaccess.org/itpcupdatefinal.pdf>

Jorge AO. *Produtos para a saúde, a visão do governo – ANS*. (Apresentado no Seminário Produtos para a Saúde: Mercado e Regulação. 8 e 9 dezembro de 2005; Brasília, DF). Disponível em: http://anvisa.gov.br/monitora/eventos/seminario_protecao/visao_governo.pdf

Juzwishin D, Olmstead D, Menon D. Hospital-based Technology Assessment Programmes : Two Canadian Examples. *World Hosp Health Serv*. 1996; v.32(2): p. 2-9.

Kaiser Family Foundation. *The Global HIV/Aids Timeline*. 2007. Disponível em: <http://www.kff.org/hivaids/timeline/hivtimeline.cfm>

Lance JMR. *L'évaluation des technologies de la santé: raison d'être, principes et défis*. In : Hartz, ZMA. *Ruptures, revue transdisciplinaire en santé*. Faculté de Médecine de l'Université de Montréal, Canada. 2002; vol.9, n.1: p.8-21.

Lauritsen J. *Poison by Prescription: The AZT story*. USA: Asklepios Press; 1990.

Le Fanu J. *The Rise and Fall Modern Medicine*. Londres: Little, Brown & Company, 1999.

Lehoux P. *Quel impact auront les technologies de la santé sur les coûts? Une analyse critique de la valeur des technologies et des processus innovants peut-elle nous amener à concevoir de nouveaux instruments de régulation?* Université de Montreal ; 2002. Étude n°37. Commission sur l'avenir des soins de santé au Canada.

Lehoux P, Blume S. Technology assessment and the sociopolitics of health technologies. *J Health Polit Policy Law*. 2000; v.25, n.6: p.1083-1120.

Lehoux P, Williams-Jones B. Mapping the integration of social and ethical issues in Health Technology Assessment. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2007; 23(1): 9-16.

Leite F. Comissão suspende estudo sobre aids. *Folha de São Paulo*. São Paulo. 28/10/2005.

Leite F. Empresa deixa de lançar anti-aids por discordar de lei de patentes do País. *Jornal o Estado de São Paulo*. São Paulo. 19/01/2008.

Lima LCW. *Medicamento*. Coordenação de Propriedade Intelectual da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). 2005. disponível em: http://comvisa.anvisa.gov.br/tiki-read_article.php?articleId=80&PHPSESSID=e40a0286138454e3702a6bec26c8ae07

Lins ES. Registro de ensaios clínicos: declaração do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. *Revista da Associação Médica Brasileira*. (São Paulo). 2004; v.50, n.4. [Out/Dez].

Machado SP, Kuchenbecker R. Desafios e perspectivas futuras dos hospitais universitários no Brasil. *Ciência e saúde coletiva*. jul/ago 2007;12(4):871-7. ISSN 1413-8123.

Magalhães LCG et al. *Diretrizes para uma política industrial de medicamentos e farmoquímicos*. Nota Técnica. [S.l.]: IPEA, 2003.

Maiçara LA. A capacitação produtiva brasileira para anti-retrovirais. *Abifina Informa*. Março de 2006; Edição 216. Disponível em: <http://64.233.169.104/search?q=cache:MjLdv27JkugJ:www.abifina.org.br/informa+Noticia.asp%3Fcod%3D94+apis+medicament&hl=pt-BR&ct=clnk&cd=1>

Marins JRP, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS*. 2003;17:1675-82

Martin D, Shulman K, Santiago-Sorrell P, Singer P. Priority Setting and Hospital Strategic Planning: A Qualitative Case Study. *J Health Serv Res Policy*. 2003; v.8, n.4: p.197-201.

Marques EC. Redes sociais e poder no Estado brasileiro: aprendizados a partir de políticas urbanas. *Revista Brasileira de Ciências Sociais*. 2006. v.21, n.60: p. 15-42.

Marques SB, Dallari SG. Garantia do direito social à assistência farmacêutica no Estado de São Paulo. *Revista de Saúde Pública* [online]. fev 2007; 41(1):101-7.

Matias A. *O mercado de cuidados da saúde*. Associação Portuguesa de Economia da Saúde. 1995; Documento de Trabalho 5/95: 24 pags. [Estoril, Portugal.]

Maynard A, McDaid D. ASTEC: the Implications for Policy Makers. In: Maynard A, Cookson R, McDaid D, Sassi F et al. *ASTEC Final Summary Report*. ASTEC: 2002.

MDIC, MS. *Fórum de Competitividade da Cadeia Produtiva Farmacêutica 2003- 2006 – O desafio de progredir*. 2003. 32 páginas. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FCCPF.pdf>

Médicos Sem Fronteiras. *Brasil é modelo de combate à AIDS no exterior - Realidade Brasileira é diferente*. 2002. Boletim Informativo n.10. Disponível em: <http://www.msf.org.br/edicoes/msfEdicoesMostrar.asp?id=7>

Médicos Sem Fronteiras. *Brasil paga muito caro por seus anti-retrovirais, alerta Médicos Sem Fronteiras*. 01 dez 2006. Disponível em: <http://www.msf.org.br/noticia/msfNoticiasMostrar.asp?id=639>

Médicos Sem Fronteiras. *Untangling the Web of Price Reductions: a pricing guide for the purchase of ARVs for developing countries*. 10th edition. 2007. Disponível em: <http://www.accessmed-msf.org/main/hiv-aids/>

Meijers E, Stead D. *Policy integration: what does it mean and how can it be achieved? A multi-disciplinary review*. 2004. Documento apresentado na Berlin Conference on Human Dimensions of Global Environmental Change, Freie Universität Berlin, 3-4 December 2004.

Melo MA. Estado, governo e políticas públicas. In: Miceli S (org). *O que ler na ciência social brasileira (1970-1995)*. São Paulo: Anpocs/Sumaré; 1999. Vol. 3 Ciência Política.

Mello Vianna CM, Caetano R. Avaliações econômicas como um instrumento no processo de incorporação tecnológica em saúde. *Cadernos Saúde Coletiva* (Rio de Janeiro). 2005; v.13, n.3, p.747-66.

Michaelis. *Moderno dicionário da língua portuguesa*. Disponível em: <http://michaelis.uol.com.br/moderno/portugues/index.php?lingua=portugues-portugues&palavra=marketing>

Motta T. Blanver e Farmanguinhos comemoram a patente de mais um anti-retroviral. *Agência Fiocruz de Notícias*. 2008. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/ccs/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=1497&sid=9&tpl=printerview>

MS. *José Serra anuncia acordo com a Roche*. Brasília: Ministério da Saúde. Agência saúde. 31/08/2001. http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/noticias_detalhe.cfm?co_seq_noticia=462

MS. *Saúde consegue redução recorde de preço para novo medicamento para a aids*. Brasília: Ministério da Saúde. 13/11/2003. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/main.asp?View=%7BE77B47C8%2D3436%2D41E0%2DAC19%2DE1B215447EB9%7D&Team=¶ms=itemID=%7B5737800F%2D95C5%2D4C56%2D81B0%2DE2659DE9EDC0%7D%3B&UIPartUID=%7BD90F22DB%2D05D4%2D4644%2DA8F2%2DFAD4803C8898%7D>

MS. *Aquisição de medicamentos para assistência farmacêutica no SUS*. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Coordenação Geral de Acompanhamento Monitoramento e Avaliação da Qualidade de Produtos e Serviços Farmacêuticos. Brasília: Ministério da Saúde. 2006a. 47 páginas.

MS. *Medicamento contra HIV custará 51% menos para o Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde. 2006b. [09/05/2006]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISE77B47C8ITEMID0033FBB3DECA4B6EB36982A91A5A3B00PTBRIE.htm>

MS. *Ministério da Saúde redefine ações da Comissão de Incorporação Tecnológica*. Brasília: Ministério da Saúde; 2007. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=25576&janela=1

Montessori V, Press N, Harris M et al. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ*, 2004; 170 (2):229-238.

NIH – National Institutes of Health. US Department of Health & Human Services (HHS). *Studies with search of anti-retroviral, HIV, aids*. Disponível em: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=antiretroviral+HIV+aids> Acessado em fev 2008.

Nishioka AS. Regulação da Pesquisa Clínica no Brasil: Passado, Presente e Futuro. *Prática Hospitalar*. 2006; n.48: 17-26.

Novaes HMD. Avaliação de programas, serviços e tecnologias em saúde. *Revista de Saúde Pública* (São Paulo). 2000; v.34, n.5: p.547-9. ISSN 0034-8910.

Novaes HMD. Da produção à avaliação de tecnologias dos sistemas de saúde: desafios do século XXI. *Revista de Saúde Pública* (São Paulo). 2006; v.40 [Esp.]: p.133-40.

Nunn AS, Fonseca EM, Bastos FI, Gruskin S, Salomon JA. Evolution of Antiretroviral Drug Costs in Brazil in the Context of Free and Universal Access to AIDS Treatment. *PLoS Medicine*. 2007; 4 (11) (e305 doi: 10.1371/journal.pmed.0040305).

Nussbaum B. *Good Intentions: How big business and the medical establishment are corrupting the fight against AIDS*. USA: Atlantic Monthly Press; 1990; 352 p.

Office Of Technology Assessment. *Assessing the efficacy and safety of medical technologies*. Washington, DC: U.S. Government Printing Office. 1978.

Oliveira EA, Labra ME, Bermudez J. A produção pública de medicamentos no Brasil: uma visão geral. *Cadernos de Saúde Pública*. Rio de Janeiro: nov 2006. 22(11):2379-89.

Oliveira MA, Bermudez, JAZ, Osório-de-Castro CGS. *Assistência farmacêutica e acesso a medicamentos*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2007.

Oliveira MA, Santos EM, Mello JMC. Aids, Ativismo e regulação dos ensaios clínicos no Brasil. O protocolo 028. *Cadernos de Saúde Pública* (Rio de Janeiro). 2001; v.17: n.4. [jul./ago].

OECD - Organisation for Economic Co-operation and Development. *Health Technologies and Decision Making*. Paris: OECD; 2005.

Panerai RB, Peña Mohr J. *Health Technology Assessment – Methodologies for Developing Countries*. Washington D.C: PAHO; 1989.

Patton MQ. *Qualitative Evaluation and Research Methods*. 2nd. ed. Newbury Park, California: Sage Publications; 1990.

Paiva EV, Jatene FB. Revalidação do título de especialista. *Folha de São Paulo*, São Paulo. 2005 [05/05/2005]; Tendências e Debates, p.3.

Pavie J, Molina JM. Treatment of the human immunodeficiency virus in adults in 2005. *Presse Med* 2005 Jun 4; 34(10 Suppl).

Pepe VLE, Veras CMT. A prescrição médica. *Série Estudos em Saúde Coletiva*. 1995; n.11 [Instituto de Medicina Social. UERJ].

Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*. 1996, 271:1582-6.

PhRMA. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. *Medicines in Development for HIV/ Aids*. 2006. Disponível em <http://www.phrma.org>

Pharmacor. HIV: analysis of drug development and emerging therapeutics. *Decision Resources*. Pharmacor.(maio)2005. Disponível em: http://www.decisionresources.com/stellent/groups/public/documents/brochure/dr_008559.pdf

PN-DST/AIDS. *Guia de condutas terapêuticas em HIV/aids*. Brasília: Ministério da Saúde; 1996. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7B79BDCF25-E99C-4FC4-B270-56C451411C2D%7D/GUIA%20DE%20CONDUTAS%20TERAP%20CAUTICAS%20EM%20HIV%20AIDS%20-%201996.pdf>

PN-DST/AIDS. *Consenso sobre terapia anti-retroviral para adultos e adolescentes infectados pelo HIV 1997*. Brasília: Ministério da Saúde; 1997. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7B0156AD35-12E1-4BAD-A24F-A8AACA78BFA2%7D/recomenda%20terapia%20adulto%20adolescentes%20infectados%201997.pdf>

PNDST/Aids. *Preço do Efavirenz cai 25%*. Brasília: Ministério da Saúde; 18/11/2003. <http://www.aids.gov.br/main.asp?View={E77B47C8-3436-41E0-AC19-E1B215447EB9}&Team=¶ms=itemID={D03C3435-3115-4563-AA42-34D665ADE086}&UIPartUID={D90F22DB-05D4-4644-A8F2-FAD4803C8898}>

PN-DST/Aids. *Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV*. Brasília: Ministério da Saúde; 2004. 140 p. [Série Manuais; n.2].

PN-DST/AIDS. *Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia anti-retroviral em gestantes*. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. 176 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

PN-DST/AIDS. *Boletim Epidemiológico AIDS 2007*; Ano IV, nº 1: 27ª a 52ª - semanas epidemiológicas - julho a dezembro de 2006. Brasília: Ministério da Saúde; 2007a. 48 p. (Ano IV, nº 1: 1ª a 26ª - semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2007).

PN-DST/AIDS. *Histórico do Programa Nacional de DST e Aids*. Brasília: Ministério da Saúde; 2007b. [04/05/2007]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/noticias_detalhe.cfm?co_seq_noticia=29718

PN-DST/AIDS. *Saúde assina acordo para reduzir preço de anti-retroviral*. Brasília: Ministério da Saúde; 2007c. [04/07/2007]. <http://www.aids.gov.br/main.asp?View={E77B47C8-3436-41E0-AC19-E1B215447EB9}&Team=¶ms=itemID={7F9941F3-5AB1-47D7-8992-DCD1B1B66C7D}&UIPartUID={D90F22DB-05D4-4644-A8F2-FAD4803C8898}>

PN-DST/AIDS. *Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV 2007/2008*. Brasília: Ministério da Saúde; 2007d.

PN-DST/AIDS. *Brasil decreta licenciamento compulsório do Efavirenz*. Brasília: Ministério da Saúde; 2007e. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/noticias_detalhe.cfm?co_seq_noticia=29717

PN-DST/AIDS. *UNGASS – Resposta Brasileira 2005-2007. Relatório de Progresso do País*. Brasília: Ministério da Saúde; 2008. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7BDFBD1665-BE66-4203-968D-F412909FE572%7D/ungas%202005-2007%20-%2002x.pdf>

Pignarre P. *O grande segredo da indústria farmacêutica*. Tradução de Maria da Luz Veloso. Lisboa: Campo da Comunicação; 2004. [Coleção Saúde].

Pro-Genéricos. Associação Pro-Genéricos. *Venda de genéricos crescem 23,4%*. 20/04/2007. Disponível em: <http://www.progenericos.org.br/noticias/11.htm>

Raffestin C. *Por uma geografia do poder*. Rio de Janeiro : Zahar; 1993.

Rebrip/Abia. Rede Brasileira Pela Integração dos Povos, Associação Interdisciplinar de Aids. *Acordo do Governo Brasileiro com a Abbott frustra expectativas dos brasileiros*. 2005. Disponível em: http://www.deolhonaspontes.org.br/media/file/Casos/Brasil/nota_abia.PDF

Rebrip/Fenapar. Rede Brasileira Pela Integração dos Povos, Federação Nacional dos Farmacêuticos. *Fenapar e Rebrip pedem anulação do mecanismo pipeline de concessão de patentes*. 2007. Disponível em: <http://gazetajuridica.com.br/index.php/2008/03/05/mecanismo-pipeline/#more-3036>

Ricci A. Patente e Licença Compulsória. *Gazeta Mercantil*. 31/05/2007.

Roche recolhe o medicamento Viracept (mesilato de nelfinavir). [Comunicado Roche]. Disponível em: http://www.roche.com.br/Newsroom/sala_imprensa/roche_recolhe_medicamento_viracept_PT.htm (acessado em 29.09.2007)

Rosen R, Gabbay J. How do new technologies get into practice? Linking health technology assessment to practice. *British Medical Journal*. 1999 13 November: 319:1292.

Russel D, Jordan A. *Gearing-up Governance for Sustainable Development: Patterns of Environmental Policy Appraisal in Central Government*. 2004. Documento apresentado na Political Association Annual Conference, Lincoln, 6-8 abril 2004.

Sade R M, Grande D, Gorske AL, Campbell EG. A National Survey of Physician–Industry Relationships. *New England J. Med.* 2007; 357:507-508 (Aug 2, 2007).

Salazar AL, Grou KB, Scheffer MC. *A judicialização dos anti-retrovirais no Brasil*. Programa Nacional de Aids (no prelo) 2007.

São Paulo. Governo do Estado de São Paulo. Secretaria Estadual da Saúde. *SP terá protocolos de conduta médica para SUS*. [Portal do Governo do Estado de São Paulo. 18 de Outubro de 2007]. Disponível em: <http://www.saopaulo.sp.gov.br/sis/lenoticia.php?id=88700>

Salomon J-C. *Le complexe médico-industriel*. ATTAC (Association pour la Taxation des Transactions Financières pour L'Aide aux Citoyens). Paris: Mille et une nuits; 2005.

São Paulo. Secretaria Estadual da Saúde. *SP terá protocolos de conduta médica para SUS*. [Portal do Governo do Estado de São Paulo. 18 de Outubro de 2007]. Disponível em: <http://www.saopaulo.sp.gov.br/sis/lenoticia.php?id=88700>

SBI - Sociedade Brasileira de Infectologia. Novas recomendações para TARV em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. *Tratamento Hoje*. São Paulo: SBI; 2003. [Edição Especial].

SBI - Sociedade Brasileira de Infectologia. *25 anos da SBI. 1980 – 2005*. São Paulo: SBI; 2005.

Scheffer MC. Sobre paixão e ativismo. *AIDS e Ativismo, Jornal do Forum de ONGs/AIDS do Estado de São Paulo*. 2003;5:8-11.

Scheffer M, Salazar AL, Grou KB. *O remédio via Justiça*. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.

Schriber LB. O trabalho médico: questões acerca da autonomia profissional. *Cadernos de Saúde Pública*. 1995 Jan/mar; v.11, n.1: p.57-64. [Rio de Janeiro].

Semer M. É positivo que o Estado seja obrigado por decisão judicial a fornecer certos medicamentos? *Folha de S. Paulo*, São Paulo. 17/03/2007. Tendências e Debates. Página 3.

Simão, M. *Acesso Universal à Prevenção e Assistência: Avanços e Desafios no Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. [Trabalho apresentado no VI Congresso Brasileiro de Prevenção das DST e Aids. 4 a 7 de novembro de 2006. Belo Horizonte – MG]. Disponível em: http://sistemas.aids.gov.br/congressoprev2006/2/dmdocuments/Mariangela_Simao.pdf.

Souza C. Políticas públicas: uma revisão da literatura. *Sociologias*. Porto Alegre. 2006; n.16. p. 20-45.

St-Onge J-C. *L'envers de la pilule: les dessous de l'industrie pharmaceutique*. Montreal: Les Éditions écosociété; 2004.

Szwarcwald CL, Souza Jr PRB. Estimativa de prevalência de HIV na população brasileira de 15 a 49 anos, 2004. *Boletim Epidemiológico AIDS 2006*; Ano III; n. 1: 11-5.

Tannus G. Anti-retrovirais inovadores e propriedade intelectual. *Gazeta Mercantil*. 22/05/2007.

Teixeira PR. Acesso universal a medicamentos para AIDS: a experiência do Brasil. *Divulgação em Saúde para Debate*. 2003;27:50-7.

Temesgen Z, Warnke D, Kasten MJ. Current status of antiretroviral therapy. In: Expert Opinion on Pharmacotherapy. Informa Healthcare; 2006. v.7, n.12, p.1541-4

Unaid - United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Informe sobre la epidemia mundial de SIDA 2006. Ginebra: UNAIDS/ONUSIDA; 2006.

Unaid. Global HIV prevalence has levelled off; AIDS is among the leading causes of death globally and remains the primary cause of death in Africa. 20 nov 2007. http://data.unaids.org/pub/PressRelease/2007/071119_epi_pressrelease_en.pdf

Unifesp. Universidade Federal de São Paulo. Testes para vacinas Anti-HIV. A luta contra o HIV. 2006. Disponível em <http://www.vacinashiv.unifesp.br>

Ventura M. As estratégias de promoção e garantia dos direitos das pessoas que vivem com HIV/AIDS. *Divulgação em Saúde Para Debate*. Rio de Janeiro. 2003; n. 27: p 107 (Agosto de 2003).

Vitoria, M. (HIV Departament. WHO). Insights on New Antiretroviral Drugs After 2006. Apresentação no VI Congresso Brasileiro de Prevenção das DST e Aids; 2006: Belo Horizonte, MG (4 a 6 de novembro).

Volberding P. When and Where to Start: Guidelines for the Initiation of Antiretroviral Therapy. *AIDS Read*. 2000. 10(3):150-5.

Weller IVD; Williams IG. Clinical review. ABC of AIDS: Antiretroviral drugs. *BMJ*; 2001;322:1410-1412 (9 June).

Woolf SH. Practice guidelines: a new reality in medicine. Impact on patient care. *Archives of Internal Medicine*. 1993; 152(23): 2646-55.

Yarchoan M. 2006. The Story of AZT: Partnership and Conflict. Disponível em <http://www.scribd.com/doc/1049/The-History-of-AZT>

Yeni P et al. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2006. Recommandations du groupe d'experts. Ministère de la Santé et des Solidarités. France. 368 pages.

Yin RK. Estudo de caso: planejamento e métodos. 3.ed. Porto Alegre: Bookman, 2005.

Zanini AC. Vigilância sanitária, economia e barreiras. Folha de S.Paulo. Tendências e Debates. Página 3 - 07/03/2003.

Zelalem Temesgen , David Warnke & Mary J Kasten . Current status of antiretroviral therapyExpert in Opinion on Pharmacotherapy. August 2006, Vol. 7, No. 12, Pages 1541-1554

ANEXO A

ROTEIRO DAS ENTREVISTAS

A. IDENTIFICAÇÃO DO ENTREVISTADO

Nome

Profissão/Formação

Instituição

Área/Departamento/Setor

Cargo que ocupa

Trajetória (cargos que ocupou)

Tempo de exercício da atividade

Telefone

E-mail

B. CARACTERIZAÇÃO DA ATIVIDADE

■ Quais são as principais características da área (funcionamento do serviço/setor/instituição) em que atua?

■ Quais são as dificuldades e facilidades existentes para a execução da sua atividade?

C. LOCALIZAÇÃO NA INCORPORAÇÃO DOS ARVS

■ Qual a sua participação pessoal ou de seu trabalho/instituição na incorporação dos anti-retrovirais no sistema de saúde brasileiro?

■ Que tipo de decisões você (seu trabalho/instituição) toma (ou já tomou) referentes à incorporação dos ARVs no SUS?

■ Estes (estas) encaminhamentos/decisões dependem de outras circunstâncias ou de outras decisões? Quais?

■ Além das que possam estar relacionadas a sua participação, quais as principais etapas, na sua opinião, devem ser cumpridas/seguidas até a distribuição dos ARVs no SUS e a utilização desses medicamentos pelas pessoas que vivem com HIV e Aids?

D. INSTITUIÇÕES E GRUPOS ENVOLVIDOS

Comente as características, os atributos e a participação das seguintes instituições e grupos envolvidos na incorporação dos ARVs no SUS:

- Ministério da Saúde
- Empresas Farmacêuticas
- Médicos
- Pessoas Vivendo com HIV e Aids
- Póde Judiciário

E. PERCURSOS DA INCORPORAÇÃO DOS ARVS NO SUS

- Quais os principais fatores que levam um anti-retroviral a ser introduzido na rede pública de saúde no Brasil?
- Como vê a participação do Brasil nas pesquisas clínicas de ARVs e de novos medicamentos em geral? Qual é o perfil e o objetivo desses ensaios clínicos na sua opinião?
- Qual a sua opinião sobre o sistema de avaliação ética das pesquisas com seres humanos no Brasil? Comente a atuação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs).
- Como vê a atuação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) na aprovação de pesquisas clínicas?
- Qual a sua opinião sobre os programas de acesso expandido de ARVs?
- Você conhece ou participa do consenso brasileiro (diretrizes clínicas) de tratamento com ARVs do Ministério da Saúde? Comente o processo de elaboração, a qualidade técnica e a periodicidade do documento de consenso.
- Qual a sua opinião sobre a composição multidisciplinar do comitê assessor do consenso? E sobre a participação de representantes da sociedade civil no comitê assessor?
- O que, na sua opinião, poderia ser considerado conflito de interesse para participação de especialistas na elaboração das regras de tratamento em HIV e aids do Ministério da Saúde?

- Qual deve ser, na sua opinião, o perfil dos médicos que assistem pacientes com HIV e aids e que prescrevem ARVs?
- Como deve ser feita a educação continuada, a capacitação e a atualização dos médicos prescritores de ARVs?
- O que você conhece sobre e qual sua avaliação do sistema de registro de medicamentos (dos ARVs em particular) na Anvisa? E quanto ao registro de preços? E sobre o registro de patentes?
- O que você conhece e qual sua opinião sobre as ações judiciais que pleiteiam o fornecimento dos medicamentos ARVs?
- Comente a atuação no Brasil das empresas farmacêuticas multinacionais produtoras de anti-retrovirais.
- Comente a atuação das empresas nacionais, públicas e privadas, produtoras de anti-retrovirais.
- Como é a relação das empresas farmacêuticas produtoras de anti-retrovirais com médicos, governo, ONGs e pacientes?
- A que você atribui a diferença de prazos (tempo) na incorporação de um ARV no SUS? Cite exemplos, se souber.
- Na sua opinião, pode haver (ou ter havido) precipitação ou, ao contrário, demora na incorporação de algum ARV no SUS? Cite exemplos, se souber.
- Por que alguns ARVs passam a ser mais ou menos usados que outros?

E. Política pública de acesso universal aos ARVs no SUS

- Comente quais são, na sua opinião, os pontos positivos ou negativos; as virtudes ou problemas na política brasileira de incorporação de ARVs e de acesso universal a tratamento da aids.
- Quais são, na sua opinião, as perspectivas de sustentabilidade da atual política de acesso universal aos ARVs no SUS?
- Qual sua opinião sobre o processo de incorporação de novos ARVs no SUS?

- Como vê o sistema de compra centralizado dos ARVs pelo Ministério da Saúde? Como vê a política de negociação de preços de ARVs do Ministério da Saúde com os produtores?
- Qual a sua opinião sobre a definição e a prática de preços dos ARVs no Brasil e no mundo?
- Qual a sua posição sobre o licenciamento compulsório de ARVs pelo governo brasileiro? Como avalia a legislação internacional e nacional sobre patentes e propriedade intelectual?
- Qual é a capacidade do Brasil de produção nacional de ARVs?
- Na sua opinião, o Estado (governo/Ministério da Saúde) regula satisfatoriamente a incorporação de ARVs no SUS? Se não, o que deve ser mudado?

OBS: Para cada entrevistado podem ser suprimidas, adaptadas ou acrescentadas questões relacionadas às suas peculiaridades profissionais, campo de atuação, participação nos percursos da incorporação dos ARVs e outras questões decorrentes das declarações ou informações prestadas no decorrer da entrevista.

ANEXO B

Termo de consentimento livre e esclarecido

■ Pesquisador/Entrevistador: _____

■ **Título da pesquisa:** *“Aids, tecnologia e acesso sustentável a medicamentos: a incorporação dos anti-retrovirais no Sistema Único de Saúde”*

■ **Programa:** *Doutorado do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.*

■ **Coordenador/Doutorando:** *Mário César Scheffer*

■ **Orientadora:** *Profa. Ana Luíza D'Ávila Viana*

■ **Nome do entrevistado:** _____

Por meio deste termo de consentimento, manifesto que compreendi que fui convidado a participar como voluntário da pesquisa acima mencionada. O objetivo desse estudo é analisar a trajetória da incorporação dos medicamentos anti-retrovirais no Sistema Único de Saúde.

Estou ciente de que responderei a uma entrevista, com perguntas abertas, e que a mesma será gravada. A minha participação é inteiramente voluntária. Em função da participação neste estudo não haverá nenhum ônus financeiro de minha parte e também não serei remunerado para conceder a entrevista.

A qualquer momento poderei pedir mais informações e esclarecimentos ao autor a respeito do estudo. Também posso recusar a participação, retirar meu consentimento ou descontinuar minha participação a qualquer momento, sem que isso me prejudique.

Declaro que apresentei da melhor maneira que pude para _____ o objetivo deste trabalho.

___ / ___ / 200

Pesquisador/Entrevistador

Confirmo que o Sr. (nome do entrevistador) me explicou o motivo desta pesquisa, as questões que terei que responder e a dinâmica da entrevista. As alternativas para minha participação também foram discutidas. Eu compreendi o termo de consentimento. Portanto concordo em dar meu consentimento para participar como voluntário desta pesquisa.

___ / ___ / 200

Entrevistado