

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA

**RODRIGO GOMES MARQUES SILVESTRE**

**Método de promoção do acesso a medicamentos órfãos e para  
doenças negligenciadas por meio dos laboratórios farmacêuticos  
oficiais do Brasil: uma abordagem orientada pela tecnologia**

**São Paulo**

**2023**



**RODRIGO GOMES MARQUES SILVESTRE**

**Método de promoção do acesso a medicamentos órfãos e para  
doenças negligenciadas por meio dos laboratórios farmacêuticos  
oficiais do Brasil: uma abordagem orientada pela tecnologia**

Versão corrigida.  
Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de  
novembro de 2011. A versão original está  
disponível na Biblioteca da FMUSP

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

Programa de Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Mario Dias

**São Paulo**

**2023**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Silvestre, Rodrigo Gomes Marques  
Método de promoção do acesso a medicamentos órfãos  
e para doenças negligenciadas por meio dos  
laboratórios farmacêuticos oficiais do Brasil : uma  
abordagem orientada pela tecnologia / Rodrigo Gomes  
Marques Silvestre. -- São Paulo, 2023.  
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Radiologia.  
Orientador: Eduardo Mario Dias.

Descritores: 1.Medicamentos 2.Complexo econômico-  
industrial da saúde 3.Modelo econométrico

USP/FM/DBD-241/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755



**RODRIGO GOMES MARQUES SILVESTRE**

Método de promoção do acesso a medicamentos órfãos e para doenças negligenciadas por meio dos laboratórios farmacêuticos oficiais do Brasil: uma abordagem orientada pela tecnologia

Tese apresentada à Faculdade de Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Radiologia

Trabalho aprovado. São Paulo–SP, \_\_\_\_\_

---

**Prof. Dr. Eduardo Mario Dias**  
Orientador

---

**Profa. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel**  
Convidado

---

**Profa. Dra. Lia Hasenclever**  
Convidada

---

**Profa. Dra. Mirna Poliana Furtado**  
Convidada

*Este trabalho é dedicado à minha filha **Olívia**, que no futuro seja tudo aquilo que quiser ser e que seja por inteiro!*

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todos que contribuíram para a realização desta tese de doutorado. Em primeiro lugar, expresso minha profunda gratidão ao meu orientador, Prof. Dr. Eduardo Mario Dias, pela orientação contínua, apoio e *insights* valiosos ao longo de todo o processo. Sua expertise, dedicação e paciência foram fundamentais para o sucesso deste trabalho. Quando inicialmente propôs o desafio dessa pesquisa não imaginávamos que a sua atualidade e relevância seriam tão grandes.

Agradeço também aos professores e professoras, Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel, Profa. Dra. Claudia da Costa Leite e Prof. Dr. Carlos Augusto Grabois Gadelha, Profa. Dra. Lia Hasenclever e Profa. Dra. Mirna Poliana Furtado por dedicarem seu tempo e expertise na avaliação deste trabalho e por seus comentários construtivos e sugestões que contribuíram para o aprimoramento da tese, desde a fase de qualificação. Essa é uma banca muito especial de avaliação porque conta com pessoas que entendem profundamente do tema, tendo participado ativamente da construção da política de saúde caracterizada dentro do CEIS. É uma honra poder ser avaliado por tão nobre colegiado.

Sou grato aos colegas de doutorado e aos demais colegas de pós-graduação, pela troca de ideias, discussões enriquecedoras e apoio mútuo ao longo desses anos. Suas contribuições foram fundamentais para o desenvolvimento do meu trabalho e para o meu crescimento acadêmico e pessoal.

Agradeço pessoalmente à Alexandra Zapparoli, Maria Lídia Dias e Fotini Santos Toscas, por sua contribuição na construção do processo acadêmico e burocrático do doutorado, sem as quais eu não teria nem sequer conseguido começar o processo. Também por suas leituras e discussões sobre a metodologia do trabalho, que tanto esforço requereram de minha parte.

Agradeço ao amigo Prof. Dr. Flávio de Oliveira Gonçalves, pela orientação baseada em longas conversas sobre o método econométrico, e sem a qual eu não seria capaz de considerar os resultados satisfatórios e cientificamente válidos. Em

seu nome agradeço a todos os amigos queridos que me suportaram durante esse longo processo de pesquisa que resultou em um grande desgaste físico e intelectual para que pudesse ser concluído em bom termo.

Expresso minha gratidão aos profissionais e instituições que disponibilizaram os recursos e o acesso necessário para a realização das pesquisas e coleta de dados, como o Conselho Federal de Farmácia e a Associação dos Laboratórios Oficiais do Brasil. A esses eu desejo profundamente que as informações e modelos descritos nessa pesquisa possam ser úteis para melhorar suas inestimáveis contribuições para a saúde pública no Brasil. Sem a colaboração e apoio deles, esta tese não seria possível.

Da mesma forma agradeço ao Programa de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo por tolerar a presença de um economista em suas egrégias instalações. O tempo de convivência nessa instituição tornou-me mais ciente do tamanho do desafio de compreender os problemas da saúde pública no Brasil o quão complexa é a tarefa e propor caminhos de melhoria.

Gostaria de agradecer também aos meus amigos, que por serem tantos, não me aventuro a nominá-los para não cometer a injustiça de omitir qualquer um deles ou delas. Agradeço a meus familiares, Iberê, Tereza, Daniel, Maria, Maíra e Olívia pelo amor, apoio incondicional, paciência e incentivo ao longo dessa jornada. Suas palavras de encorajamento e compreensão foram essenciais para que eu superasse os desafios e me mantivesse motivado durante todo o percurso.

Por fim, dedico um agradecimento especial a todos os participantes da pesquisa, que generosamente compartilharam suas experiências e conhecimentos. Suas contribuições foram fundamentais para o embasamento teórico e para a relevância deste estudo.

A todos que, de alguma forma, colaboraram para a concretização desta tese, o meu mais sincero agradecimento. Cada um de vocês teve um papel importante nessa jornada e sou extremamente grato por todo o apoio e contribuições que recebi.

*É uma vergonha que em pleno século XXI pessoas com leishmanioses, doença de Chagas, hanseníase, tuberculose, filarioses, hepatites, verminoses entre tantas outras doenças infecciosas e negligenciadas ainda se percebam invisíveis na atenção básica e especializada do SUS, precisando de mais políticas concretas de busca ativa, acolhimento, diagnóstico, tratamento e reabilitação.*

*(Carta de Maceió, 2016,*

*Sociedade Brasileira de Medicina Tropical)*

## RESUMO

Silvestre RGM. *Método de promoção do acesso a medicamentos órfãos e para doenças negligenciadas por meio dos laboratórios farmacêuticos oficiais do Brasil: uma abordagem orientada pela tecnologia* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

O desabastecimento de medicamentos órfãos para doenças negligenciadas é um desafio na assistência farmacêutica do Brasil. A dicotomia entre o estímulo a novos produtos e a manutenção dos medicamentos órfãos é o ponto central da discussão. A partir dessa dicotomia surge uma falha de mercado que gera custos sociais, ao mesmo tempo que permite ganhos sociais pela intervenção do Estado na oferta desses medicamentos essenciais. O estudo propõe um modelo econométrico computacional de sistema setorial de inovação e produção, representado no contexto do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS). A metodologia envolve revisão da literatura, seleção de doenças negligenciadas, análise de registros de medicamentos órfãos e pesquisa de campo. Os resultados mostram a persistência das doenças negligenciadas, com 60% das 16 doenças avaliadas tendo crescido no período de 1990 a 2019, bem como os custos positivos e significativos dos episódios de desabastecimento de medicamentos órfãos, 49% da variação positiva da DALY (Anos de Vida Ajustados pela Deficiência) é explicada pela ocorrência de episódios de desabastecimento nas doenças onde ocorreram. Os ganhos sociais da produção desses insumos estratégicos pelos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFO) calculado foi de redução de 18% da DALY no período explicado pela presença de pelo menos um registro ativo dessas entidades em uma linha de cuidado. O modelo proposto contribui para a compreensão dos desafios da assistência farmacêutica e melhorar o desenho das políticas de inovação e produção no âmbito do CEIS.

**Palavras-chave:** Medicamentos. Complexo econômico-industrial da saúde. Modelo econométrico.

## ABSTRACT

Silvestre RGM. *Method of promoting access to orphan drugs and drugs for neglected diseases through the official pharmaceutical laboratories of Brazil: a technology-driven approach* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

The shortage of orphan drugs for neglected diseases is a challenge in Brazil’s pharmaceutical care. The dichotomy between promoting new products and maintaining orphan drugs is the central point of discussion. This dichotomy leads to a market failure that generates social costs while allowing for social gains through state intervention in the supply of these essential drugs. The study proposes a computational econometric model of a sectoral innovation and production system, represented in the context of the Health Economic-Industrial Complex (HEIC). The methodology involves literature review, selection of neglected diseases, analysis of orphan drug records, and field research. The results show the persistence of neglected diseases, with 60% of the 16 evaluated diseases having grown from 1990 to 2019, as well as the positive and significant costs of episodes of shortage of orphan drugs. 49% of the positive variation in DALY (Disability-Adjusted Life Years) is explained by the occurrence of shortage episodes in the diseases where they occurred. The social gains from the production of these strategic inputs by the LFO (Pharmaceutical Production Labs) were calculated to be an 18% reduction in DALY during the period explained by the presence of at least one active registration of these entities in a care pathway. The proposed model contributes to the understanding of the challenges in pharmaceutical assistance and to improving the design of innovation and production policies within the scope of HEIC.

**Keywords:** Medicine. Health Economic-industrial complex. Econometric model.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> -	Método básico de DSR. ....	55
<b>Figura 2</b> -	Modelo de DSR aplicado .....	90
<b>Figura 3</b> -	Articles by year .....	96
<b>Figura 4</b> -	Mapa de palavras com os termos mais frequentes da revisão de escopo .....	98
<b>Figura 5</b> -	PRISMA-ScR gráfico de fluxo para seleção dos estudos. PRISMA <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews</i> .....	99
<b>Figura 6</b> -	Medicamentos órfãos para as doenças negligenciadas selecionadas .....	110
<b>Figura 7</b> -	Distribuição da amostra da DALY - Brasil, 1990 a 2019.....	120
<b>Figura 8</b> -	Distribuição da amostra dos registros ativos - Brasil, 1990 a 2019.....	121
<b>Figura 9</b> -	Distribuição dos dados DALY x Registros Ativos - Brasil, 1990 a 2019.....	122
<b>Figura 10</b> -	Valores da DALY observados <i>versus</i> os estimados pelo GMM - Brasil, 1990 a 2019 .....	135
<b>Figura 11</b> -	Evolução do PIB per capita e do DALY - Brasil, 1990 a 2019.....	142
<b>Figura 12</b> -	PIB per capita - Brasil 1990 a 2019 .....	143
<b>Figura 13</b> -	Doenças Negligenciadas - Brasil, 1990 a 2019 .....	145
<b>Figura 14</b> -	Trajatória das doenças negligenciadas - Brasil, 1990 a 2019.....	147
<b>Figura 15</b> -	Treemap - Brasil, 1990 a 2019.....	148
<b>Figura 16</b> -	Medicamentos órfãos - Brasil, 1990 a 2019 .....	151
<b>Figura 17</b> -	Trajatória dos registros de medicamentos órfãos - Brasil, 1990 a 2019 .....	153
<b>Figura 18</b> -	Competências declaradas LFO - Brasil, 2019 .....	159
<b>Figura 19</b> -	Doenças com principal produção por LFO - Brasil, 1990 a 2019 ....	163
<b>Figura 20</b> -	Doenças com principal produção privada - Brasil, 1990 a 2019.....	167
<b>Figura 21</b> -	Doenças com produção em cooperação público-privada - Brasil, 1990 a 2019.....	168
<b>Figura 22</b> -	Doenças com produção em desabastecimento - Brasil, 1990 a 2019 .....	169
<b>Figura 23</b> -	Ocorrência e duração de episódios de desabastecimento - Brasil, 1990 a 2019.....	171



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> -	Modelo teórico e aplicado do sistema setorial de inovação e produção da saúde .....	62
<b>Tabela 2</b> -	Estudos Qualitativos.....	101
<b>Tabela 3</b> -	Estudos Quantitativos.....	102
<b>Tabela 4</b> -	Estudos Teóricos .....	103
<b>Tabela 5</b> -	Estatística descritiva da base de DALY - Brasil, 1990 a 2019 .....	121
<b>Tabela 6</b> -	Estatística descritiva da base de registros ativos - Brasil, 1990 a 2019 .....	122
<b>Tabela 7</b> -	Resultados das Regressões em Painel .....	125
<b>Tabela 8</b> -	Resultados das Regressões em Painel - fixed effects.....	127
<b>Tabela 9</b> -	Resultados das Regressões em Painel - random effects.....	129
<b>Tabela 10</b> -	Natureza Jurídica e Data de Fundação .....	156
<b>Tabela 11</b> -	Frequência da natureza jurídica .....	157
<b>Tabela 12</b> -	Distribuição das entidades por ano de fundação .....	158
<b>Tabela 13</b> -	Protocolo de Revisão de Escopo .....	198
<b>Tabela 14</b> -	Protocolo de Revisão de Escopo - Continuação .....	199
<b>Tabela 15</b> -	Protocolo de Revisão de Escopo - Continuação .....	200
<b>Tabela 16</b> -	Protocolo de Revisão de Escopo - Continuação .....	201

## LISTA DE ABREVIATURAS E

### SIGLAS

ALFOB	Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
CAS	Computação Aplicada à Saúde
CEIS	Complexo Econômico-Industrial da Saúde
CEME	Central de Medicamentos
CFF	Conselho Federal de Farmácia
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CPI	Comissão Parlamentar de Inquérito
DALY	Ano de vida ajustado por incapacidade
DECIIS	Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde
DGITIS	Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde
DNDi	Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas
DSR	<i>Design Science Research</i>
DTN	Doenças Tropicais e Negligenciadas
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ETS	Encomenda Tecnológica em Saúde
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
GBD	<i>Global Burden Disease</i>
GMM	método dos momentos generalizados
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
ICH	Conferência Internacional sobre Harmonização
ICT	Instituição de Ciência e Tecnologia
IHME	<i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
IPEA	Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada
JBI	<i>Joanna Briggs Institute</i>
LFO	Laboratórios Farmacêuticos Oficiais
MCTS	Medidas de Compensação Tecnológica em Saúde

MSF	Médicos Sem Fronteiras
ODA	<i>Orphan Drug Act</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PDP	Desenvolvimento Produtivo
PIB	Produto Interno Bruto
PNI	Programa Nacional de Imunização
PNITS	Política Nacional de Inovação Tecnológica na Saúde
PNM	Política Nacional de Medicamentos
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SSIP	Sistemas Setoriais de Inovação e Produção
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF	Fator de necrose tumoral
YLD	Anos de vida saudável perdidos devido à deficiência
YLL	Anos de vida perdidos devido à mortalidade prematura

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\alpha$	Letra grega minúscula alfa
$\beta$	Letra grega minúscula beta
$\epsilon$	Letra grega minúscula épsilon

# SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	17
2 OBJETIVOS .....	29
3 REVISÃO DA LITERATURA .....	31
3.1 O desabastecimento de medicamentos órfãos para doenças negligenciadas na assistência farmacêutica do Brasil.....	31
3.1.1 A dicotomia entre estímulo a novos produtos e a manutenção de medicamentos órfãos.....	41
3.1.2 O ganho <i>versus</i> o custo da promoção dos LFO na produção de medicamentos órfãos para doenças negligenciadas .....	48
3.2 Modelo de sistema setorial de inovação e produção para medicamentos órfãos para doenças negligenciadas.....	59
3.2.1 O CEIS como sistema setorial de inovação e produção e os medicamentos órfãos para doenças negligenciadas .....	77
4 MÉTODOS.....	87
4.1 Revisão da literatura para conceituação das conjecturas teóricas.....	91
4.2 Revisão do escopo para delimitação CEIS entre 1990 e 2019 como contexto observação .....	94
4.2.1 Revisão de escopo realizada .....	95
4.3 Doenças negligenciadas selecionadas para o Brasil entre 1990 e 2019 .....	103
4.4 Registros ativos de medicamentos órfãos para doenças negligenciadas .....	109
4.5 Pesquisa de campo para identificação e caracterização dos LFO.....	113
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	119
5.1 Descrição dos dados.....	119
5.2 Estudo econométrico exploratório .....	123
5.3 A evolução das doenças negligenciadas em relação à riqueza disponível ...	141
5.4 A persistência das doenças negligenciadas no Brasil entre 1990 e 2019 .....	144
5.5 A dinâmica dos medicamentos órfãos para doenças negligenciadas e os indicadores de desabastecimento.....	149
5.6 Resultados da pesquisa de campo e caracterização dos LFO no Brasil em 2019 .....	154
5.7 O processo de seleção da produção de medicamentos órfãos no SSIP da saúde no Brasil .....	160
5.8 A estimativa do custo social dos desabastecimentos e do ganho social da produção pública nos LEO.....	172

6 CONCLUSÃO .....	177
7 REFERÊNCIAS.....	183
APÊNDICES .....	195
Apêndice A- Protocolo de revisão de escopo .....	197
Apêndice B – Questionário .....	203
Apêndice C – Código Fonte do Robô em PYTHON .....	223
Apêndice D – Método econométrico computacional em linguagem R .....	231
ANEXOS .....	237
Anexo A – Carta autorização ALFOB .....	239
Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	243
Anexo C – Aprovação do Programa de Pós-Graduação em Radiologia INRAD/FMUSP .....	247
Anexo D – Folha de Rosto Pesquisa envolvendo seres humanos.....	249
Anexo E – Formulário de Envio ao CEP/FMUSP.....	251
Anexo F – Parecer substanciado de Aprovação CEP.....	259



---

## INTRODUÇÃO

As doenças que acometem as populações de menor poder aquisitivo e maior vulnerabilidade social são chamadas de Doenças Tropicais e Negligenciadas (DTN). Elas afetam principalmente populações em países em desenvolvimento, incluem por exemplo, dengue, malária, Chagas, leishmaniose, esquistossomose, entre outras. As DTN são uma questão importante de saúde global <sup>(1)</sup>, considerando que a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que todos os anos mais de 1,7 bilhão de pessoas no mundo precisa ser alvo de atividades de prevenção e tratamento para elas. Esse grupo de doenças apresenta mortalidade e morbidade significativas, com aproximadamente 19 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade (DALY<sup>1</sup>) perdidos anualmente <sup>(2)</sup>.

---

<sup>1</sup> Um DALY representa a perda do equivalente a um ano de saúde plena. Usando DALY, a carga de doenças que causam morte prematura, mas pouca deficiência (como Malária ou Sarampo) pode ser comparada à de doenças que não causam morte, mas causam deficiência (como Esquistossomose) <sup>(3)</sup>.

O DALY para uma causa específica é calculado como a soma dos anos de vida perdidos devido à mortalidade prematura (YLL) por essa causa e os anos de vida saudável perdidos devido à deficiência (YLD) para pessoas que vivem em estados inferiores ao de boa saúde, resultante da causa específica <sup>(3)</sup>. Os YLL para uma causa são calculados como o número de mortes por causa específica multiplicado por uma função de perda que especifica os anos perdidos por mortes em função da idade em que a morte ocorre. A função de perda é baseada na expectativa de vida nacional de fronteira projetada para o ano 2050 pelo *World Population Prospects 2012* <sup>(4)</sup>, com uma expectativa de vida ao

No Brasil as DTN representam também um problema de saúde pública significativo. Entre 1990 e 2019 esse grupo de doenças gerou, em média, aproximadamente uma DALY de 470 mil perdidos por ano com um impacto total de 14 milhões de DALY perdidos no período.

Conhecer mais profundamente os custos sociais, para cada doença e seus determinantes, pode contribuir para o aperfeiçoamento dessas atividades de prevenção e tratamento das DTN, que geram custos sociais especialmente às comunidades em desenvolvimento, como a brasileira. Com impactos diretos de saúde, evitando resultados como perda de produtividade e vulnerabilidade socioeconômica e redução da escolaridade. Eles também são responsáveis por outras consequências, como deficiência, estigmatização, exclusão social e discriminação, e impõem considerável pressão financeira aos pacientes e suas famílias.

Apesar de sua significância, as DTN historicamente têm uma classificação muito baixa e quase ausentes da agenda global de políticas de saúde. Embora venha ganhando mais reconhecimento desde 2015 com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (meta 3.3 dos ODS<sup>2</sup>) as intervenções para combatê-las, por serem amplamente intersetoriais, necessitam aumentar sua priorização global para catalisar o progresso e alcançar a redução do fardo causado por elas à saúde <sup>(2)</sup>.

No período de trinta anos, entre os anos 1990 e 2019, que abarca a criação do Sistema Único de Saúde (SUS) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) os resultados do sistema de saúde no Brasil ainda não são satisfatórios, pois os direitos fundamentais aos serviços de promoção, proteção e recuperação da saúde ainda não estão integralmente garantidos a todos os cidadãos e cidadãs do país <sup>(5)</sup>. Muitos aspectos do sistema precisam ainda de aprimoramentos para que as ineficiências sejam sanadas, evitando eventos como desabastecimentos de medicamentos, ausência de leitos de UTI, seleção equivocada de prioridades,

---

nascer de 92 anos. Os YLD de prevalência são usados aqui. Os YLD de prevalência são calculados como a prevalência de cada condição não fatal multiplicada por seu peso de deficiência. Um método de estimativa mais detalhado está disponível em Mathers et al., 2000 <sup>(3)</sup>.

<sup>2</sup> Até 2030, acabar com as epidemias de AIDS, tuberculose, malária e doenças tropicais negligenciadas, e combater a hepatite, doenças transmitidas pela água, e outras doenças transmissíveis. Indicador: porcentagem de gestantes com HIV que receberam tratamento antirretroviral para reduzir a transmissão vertical.



morosidade e corrupção nos processos administrativos <sup>(6)</sup>, elementos que contribuem para a ampliação do custo social causado pelas DTN no Brasil.

No Brasil o grupo de medicamentos para o atendimento das DTN é sensível a episódios de desabastecimento. Isso é resultado de uma falha de mercado <sup>(1)</sup> na oferta desses insumos estratégicos no SUS. Se dá, por exemplo, porque eles são medicamentos mais antigos, normalmente já sem a proteção patentária, que se tornam de baixo interesse econômico. O que em geral é visto como um processo natural de obsolescência e substituição no ciclo-de-vida dos produtos, na área da saúde é um problema no âmbito da assistência farmacêutica. Isso ocorre porque as empresas descontinuam a produção dessas tecnologias de produção em detrimento de outras mais rentáveis. Também porque esse grupo de doenças negligenciadas não é mais endêmico nos países onde estão os maiores mercados consumidores de medicamentos.

Essa situação gera um encarceramento do sistema de saúde em uma condição insatisfatória, pois as tecnologias convencionais de produção dessas linhas de tratamento vão se tornando obsoletas, paralelamente com a mudança de foco dos agentes produtores privados e dos programas de incentivo governamental voltando-se para tecnologias de maior retorno econômico. Esses efeitos somados tendem a levar a descontinuação da produção de medicamentos nas linhas de cuidado de doenças negligenciadas. Por essa razão, são necessários esforços para encontrar soluções que permitam garantir o acesso a medicamentos órfãos, protegendo a saúde nacional e o interesse público.

Os medicamentos destinados para tratar DTN e que não têm um mercado financeiramente atraente para as indústrias farmacêuticas tornam-se órfãos. Essas condições, por sua vez, resultam em falta de recursos para o desenvolvimento, produção e comercialização desses medicamentos, comprometendo o acesso dos pacientes a tratamentos eficazes. Desta forma a preocupação é crescente com a descontinuação de medicamentos órfãos<sup>3</sup> e seu impacto na saúde pública <sup>(7)</sup>. A falta

---

<sup>3</sup> O termo medicamento órfão, também é empregado em um outro contexto, o das doenças raras. Porém, a falta de interesse de mercado está associada ao valor elevado dos tratamentos. Essa característica faz com que poucas empresas se disponham a assumir o risco de lidar com mercados reduzidos fazendo com que os medicamentos sejam abandonados por não haverem compradores capazes de arcar com o custo.

de acesso a tratamentos adequados para essas doenças pode levar a graves consequências para os pacientes, observáveis como deficiências na qualidade de vida e aumento da mortalidade da população brasileira.

Existe, portanto, uma divergência entre o interesse financeiro dos fabricantes privados e o interesse público na saúde que precisa ser mediada pelo Estado. Essa discussão, que busca identificar os custos de descontinuação de tecnologias de produção de medicamentos órfãos é uma questão que pode ser abordada de maneira científica para discutir o acesso a tratamentos adequados para pacientes com doenças negligenciadas.

Para poder promover adequadamente o acesso a esse tipo de medicamento um caminho é conhecer os custos sociais associados a não ter os atuais ofertantes no mercado. Nesse aspecto, qual seria então o custo social de perder o último registro sanitário de um medicamento? Essa questão norteadora irá pautar-se na visão da literatura econômica evolucionária e institucionalista para propor métricas sobre uma abordagem para o problema do desabastecimento e da produção de interesse público desses insumos estratégicos.

No que tange a oferta de medicamentos para DTN, a partir de organizações de interesse público, para mitigar o desabastecimento desse tipo de insumo estratégico. O Brasil conta com os Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFO). O papel dessas organizações é destacado na literatura <sup>(9 - 14)</sup> por seu caráter centenário na oferta de itens que são necessários ao SUS, porém não são de interesse de empresas do mercado privado.

Os LFO são empresas públicas estatais, institutos, fundações, entidades privadas sem fins lucrativos, responsáveis pela produção e distribuição de medicamentos e outros produtos para a saúde no Brasil. Eles atuam na produção de

---

Um exemplo nacional de utilização do termo medicamentos órfãos nesse sentido está na pesquisa de Ribeiro e Cruz, 2015 <sup>(8)</sup>, que foca a sua observação no debate sobre a judicialização de medicamentos órfãos no Congresso Nacional, analisando a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas Com Doenças Raras, lançada pelo Ministério da Saúde em 2014. Um exemplo internacional é o do *Orphan Drug Act* (ODA) definiu uma “doença ou condição rara” como aquela que “ocorre tão raramente nos Estados Unidos que não há expectativa razoável de que o custo de desenvolvimento e disponibilização nos Estados Unidos de um medicamento para tal doença ou condição seja recuperado das vendas nos Estados Unidos de tal medicamento”. Esse conceito de medicamento órfão não será objeto na presente tese, embora possa ser pensando em um futuro estudo que avalie as características comuns e diferentes entre os dois grupos de medicamentos órfãos

medicamentos genéricos, medicamentos referência, insumos farmacêuticos, imunobiológicos, produção de testes, kits diagnóstico e de hemoderivados. Foram criados com o objetivo de garantir acesso a medicamentos de qualidade distribuídos gratuitamente para a população brasileira na área de saúde pública. Eles são fomentados pelo Ministério da Saúde, governos locais e iniciativa privada, são parte da estrutura do SUS do Brasil.

O período entre 1990 e 2019 foi de desafios para os LFO no Brasil, como a falta de investimentos em pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos, o enfraquecimento de alguns deles e a necessidade de melhorias em sua gestão e modernização <sup>(15)</sup>. Fruto desses desafios essas entidades buscaram a produção de medicamentos de maior valor agregado na cesta de consumo do SUS. Observar o reflexo dessa decisão sobre os medicamentos para doenças negligenciadas pode auxiliar a estimar os custos associados a essa trajetória de desenvolvimento.

No Brasil os LFO têm o papel de produzir medicamentos para o SUS que não são fabricados comercialmente pelo setor privado. Esses medicamentos são produzidos com o objetivo de manter o acesso a tratamentos eficazes para pacientes com condições de saúde de baixa rentabilidade para a indústria farmacêutica. Desta forma os LFO são responsáveis por evitar os custos sociais dos desabastecimentos dos medicamentos órfãos para as DTN.

O papel dos LFO se torna necessário para atuar sobre o problema de mercado que a iniciativa privada não consegue solucionar, ou seja, a oferta não é do tamanho suficiente para a suprir a demanda. Nesse cenário é necessária a intervenção do Estado para complementar o atendimento da demanda, evitando o custo social dos desabastecimentos decorrentes dessa falha de mercado. Na diferença entre o custo social e o custo de construção, operação, manutenção e produção em estruturas públicas, como os LFO, está a oportunidade e “economicidade” para a intervenção pública.

A presente tese tem o objetivo de utilizar teoria dos Sistemas Setoriais de Inovação e Produção (SSIP) <sup>(16)</sup> somado a uma abordagem que utiliza elementos do *Design Science Research* (DSR) no contexto de pesquisas transdisciplinares da saúde e economia. Mais especificamente pela propositura de um método econométrico

computacional para explicitar o custo social dos desabastecimentos e o ganho social da atuação dos LFO na promoção do acesso a medicamentos órfãos para DTN.

Essa construção é baseada na utilização dos dados disponíveis de registros sanitários da Anvisa e do Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* como variáveis explicativas da mudança do DALY para cada uma das DTN presentes no Brasil entre 1990 e 2019. Reconhece-se assim o potencial da DSR como abordagem epistemológico-metodológica que possibilita a realização de pesquisas científicas rigorosas atreladas ao desenvolvimento de pesquisas na área de economia da saúde<sup>(17)</sup>, bem como da teoria econômica evolucionária dos SSIP<sup>(16)</sup> com arcabouço teórico que explica os elementos do subsetor da saúde no Brasil no período de estudo.

Essa tarefa permite ampliar a literatura econômica e de economia da saúde com um trabalho que se utiliza do arcabouço teórico originário dos trabalhos de Herbert Simon (1996)<sup>(18)</sup> que compõem a base do constructo teórico que lida com objetos de pesquisa complexos por meio de métodos inovadores. Permite também descrever as características dessa falha de mercado<sup>(1)</sup> pela observação do período de 1990 a 2019 do SUS para auxiliar no aperfeiçoamento da compreensão sobre os resultados das ações de promoção dos medicamentos órfãos para DTN por meio dos LFO na perspectiva dos SSIP<sup>(16)</sup>.

Se a promoção se dará por meio dos LFO, então é relevante conhecer os ganhos sociais da oferta por esse tipo de organização. O método permite estimar qual é então o ganho social da existência dos LFO? Qual é o impacto de sua atuação na manutenção dos tratamentos úteis para o SUS quando se considera o grupo de medicamentos órfãos para DTN? Essas também são questões relevantes para a pesquisa.

Essa expansão da literatura e do conhecimento metodológico para explicitar os custos sociais do desabastecimento e o ganho social da atuação dos LFO são teoricamente úteis, pois o tipo de projeto de produção de medicamentos órfãos, no Brasil, consome importantes recursos da sociedade. Desta maneira, caso não sejam bem sucedidos, geram perda social significativa. Também pode-se pensar na posição dos LFO como *ultima ratio* nas linhas de cuidado de DTN. Pois se o mercado não é

capaz de prover esses insumos estratégicos e o Estado não puder mitigar a falha da produção privada, então as pessoas acometidas por essas doenças estarão desassistidas. O SUS então estará em desacordo com os preceitos constitucionais que o criaram.

A construção científica de um método econométrico computacional por meio do qual se possa observar a dinâmica dos registros sanitários dos medicamentos órfãos para doenças negligenciadas é uma maneira possivelmente eficaz de fornecer informações detalhadas sobre o custo social da manutenção dessas tecnologias no SUS. Desta forma oferece uma análise complementar à feita pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) sobre os preços dos medicamentos órfãos em risco de desabastecimento. Assim ao explicitar o custo social pode potencialmente contribuir para a promoção de mais ações e políticas para esse grupo de medicamentos no SUS.

A CMED é capaz de acompanhar a dinâmica de preços dos medicamentos e apontar aqueles que apresentam redução da rentabilidade. Entretanto a dinâmica de preços não é suficiente para explicar os custos sociais desses medicamentos dentro de uma linha de cuidado. O que por um lado poderia a princípio parecer favorecer o acesso (ou seja, a redução de preços), acaba resultando no oposto. O desestímulo de ofertantes dentro dessas tecnologias.

Esse tipo de informação, baseado em evidências, permite, em tese a promoção da conscientização das pessoas em nível local, regional e nacional para divulgar informações sobre medicamentos órfãos para DTN. A produção desse tipo de informações sobre os medicamentos órfãos permite, em tese, avaliar a necessidade desses medicamentos no portfólio dos projetos produtivos dos LFO e justificar os eventuais subsídios a esse tipo de produção de interesse público. Os gestores públicos passam assim a contar com argumentos científicos sobre a necessidade social de destinar recursos para essa missão <sup>(19)</sup>.

O contexto da pesquisa é o Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS) <sup>(20)</sup> porque é neste contexto que, segundo a literatura, a tecnologia é colocada à serviço da saúde da sociedade brasileira. Sua construção é um processo histórico que articula diferentes interessados em torno do processo de inovação e produção na

área de saúde. Visa o abastecimento em grande escala de um sistema igualmente complexo, o SUS <sup>(21)</sup>. É em seu interior que se dá a produção dos medicamentos órfãos e a dinâmica de mudança tecnológica que pressiona a oferta desses insumos estratégicas. A falha de mercado na oferta de produtos para DTN está imbrincada na institucionalidade do CEIS.

O CEIS se refere ao conjunto de empresas e instituições envolvidas na produção, distribuição e comercialização de bens e serviços relacionados à saúde. É composto por uma ampla gama de empresas, incluindo fabricantes de medicamentos, equipamentos médicos, serviços de diagnóstico, clínicas e hospitais, entre outros. É um setor importante da economia brasileira, contribuindo para o PIB e empregando milhares de pessoas. Também é uma fonte de inovação tecnológica, pesquisa e desenvolvimento no setor de saúde, contribuindo para a melhoria da qualidade dos cuidados de saúde prestados na região.

O CEIS é uma política de Estado voltada para o desenvolvimento da indústria nacional de saúde e a promoção da soberania sanitária do país. O objetivo é criar um ambiente favorável à pesquisa, desenvolvimento e produção de insumos, medicamentos, equipamentos e serviços de saúde no Brasil, garantindo a disponibilidade de tecnologias e produtos necessários ao SUS e reduzindo a dependência do país em relação a importações.

A complexidade de atores, tarefas, objetivos etc. envolvidos no CEIS é elevada, bem como os volumes financeiros e participações de mercado também são representativos. A literatura trata desde 2003 do CEIS, descrevendo seus elementos principais e seus objetivos, como por exemplo a busca pela redução da dependência tecnológica e produtiva brasileira de outros territórios desenvolvedores de inovação e o fortalecimento das entidades públicas de produção e prestação de serviços de saúde, como os LFO <sup>(10)</sup>. Esse aspecto da territorialidade e geografia do SSIP é um fator relevante. Pois assume que os limites de atuação dos agentes podem ser mais abrangentes do que o território brasileiro, porém as instituições (especialmente as legais e regulatórias) tem um elemento fortemente dependente do limite geográfico <sup>(16)</sup>.

Considerando que a demanda se dá pela necessidade das pessoas nas linhas de cuidado do SUS, que os produtos são os medicamentos órfãos que são utilizados nessas linhas de cuidado, que os LFO são atores-chave na estruturação desse fornecimento, que eles são um vetor de mudança da base de conhecimento e que o CEIS possui um conjunto de instituições que estimulam e restringem a ação dos atores de mercado e não-mercado (universidades, ICT, centros de pesquisa). Então é plausível inferir que a análise da questão da oferta dos medicamentos órfãos para DTN pelos LFO pode ser analisada pela perspectiva de SSIP da saúde. Especialmente o processo de longo prazo de estímulo uma visão de desenvolvimento por meio da inovação, que pode deixar fora da pauta as tecnologias mais tradicionais e de menor interesse de mercado.

A política de desenvolvimento do CEIS tem como base para o fornecimento de serviços, insumos estratégicos e tecnologias o uso do poder de compra que se concentra nas mãos dos gestores de saúde, particularmente no Governo Federal. Para se ter uma dimensão desse poder de compra, o CEIS Representava, em 2019, *9% do produto interno bruto (PIB); 9% dos empregos formais; 1/3 do esforço de pesquisa do País; e é uma das áreas de maior inovação* <sup>(22)</sup>.

Esse grande poder de compra, entretanto, não se reflete homogeneamente por todos os tipos de aquisição, havendo grande concentração em poucos produtos novos, sob proteção patentaria e com poucos ofertantes. É, desse modo, necessário pensar estratégias complementares para evitar agravar a situação de desinteresse pelas ofertas de medicamentos para as DTN.

Um dos objetivos da assistência farmacêutica é evitar o desabastecimento e para isso é necessário explicitar os custos dos desabastecimentos das tecnologias ainda necessárias para o SUS. Nesse sentido a proposta de utilização elementos do DSR, em tese, permite construir métodos econométrico computacional, sem que se perca o rigor científico. Essa é, na visão de Herbert Simon, a maior contribuição dessa linha metodológica de pesquisa científica <sup>(18)</sup>. Ao construir um método que seja público, concebido como parte da infraestrutura de inteligência de dados à disposição dos gestores públicos nos LFO, pode-se, também em tese, diminuir as assimetrias de informação entre os atores, considerando que seus objetivos são, por vezes,

divergentes. Assim, se existirem ferramentas que apresentem, por exemplo, o modo de observação do problema do custo social do desabastecimento de medicamentos órfãos para DTN brasileiras, essa assimetria poderia ser mitigada.

A presente tese tem por hipótese que a promoção do acesso a medicamentos órfãos para DTN por meio dos LFO do Brasil, é necessário que os custos sociais dos desabastecimentos, estimados pelo método econométrico computacional, sejam positivos e significativos. Complementarmente custo social da produção de medicamentos pelos LFO para essas linhas de cuidado seja negativo e significativo. Ambos considerando que o número de registros ativos e o PIB *per capita* sejam variáveis explicativas estatisticamente significativas da variação da DALY.

O trabalho está dividido em três eixos principais. O primeiro eixo é o de referencial teórico, onde são apresentados os embasamentos na literatura para a questão do abastecimento estratégico de medicamentos para DTN. Faz a articulação da perspectiva da assistência farmacêutica estratégica dentro do conceito SSIP com a produção de conhecimento pelo uso de elementos do DSR. O capítulo seguinte traz a fundamentação teórica dos SSIP.

Esses dois capítulos são necessários para apresentar os elementos teóricos que irão permitir investigar a oferta dos medicamentos órfãos a partir de uma dinâmica que tem por um lado a pressão de promover a inovação e por outro cria uma falha de mercado com o surgimento de medicamentos órfãos para DTN. Se por um lado os elementos da teoria de Schumpeter (1996) <sup>(23)</sup> relacionados com o conceito de inovação, que permeia política de fomento ao CEIS, buscam o desenvolvimento do Brasil e de seu sistema de saúde. Por outro, o mesmo processo cria resultados diferentes para as linhas de cuidado não tem tratamentos baseados em medicamentos de alto valor de mercado.

Busca-se a partir da literatura evolucionária destacar esse aspecto dual do desenvolvimento do CEIS, dentro de uma perspectiva de mudança tecnológica estrutural de longo prazo no tecido produtivo da saúde no Brasil. Com isso apresentar o caráter singular dos insumos estratégicos para saúde e estimar o custo social da perda dos registros sanitários dos medicamentos órfãos e o ganho social da atuação dos LFO na manutenção da oferta desses itens.



O segundo eixo do trabalho é o metodológico, endereçado no capítulo que trata da metodologia de concepção do método econométrico computacional que utiliza elementos do DSR para a construção de um artefato que permite uma análise do tipo *Linear dynamic panel data models* <sup>(24)</sup> para analisar dados longitudinais dos resultados da saúde brasileira de 1990 a 2019. Considera as diferenças entre as DTN individuais e as mudanças temporais dentro de cada ano do período. O método, portanto, é para ser aplicado para entender como as mudanças ao longo do tempo afetam essas doenças e como respondem a diferentes fatores de forma dinâmica (número de registros ativos e variação no PIB *per capita*). A ferramenta computacional para obtenção da análise dos dados articulado com o código para o processamento estatístico do painel dinâmico de dados é o artefato no centro da metodologia derivada do DSR <sup>(17)</sup>.

Como parte da preparação para o uso da DSR duas abordagens de revisão de literatura foram feitas. Uma para contextualizar sobre os conceitos de assistência farmacêutica, caracterizar o problema do abastecimento de medicamentos para DTN e para trazer os elementos teóricos da economia evolucionária e do DSR. A outra abordagem é uma revisão de escopo para delimitação CEIS entre 1990 e 2019 como SSIP, com os detalhes da revisão de realizada sobre a literatura.

Em seguida uma seção apresenta a utilização de uma ferramenta computacional auxiliar para obtenção dos dados dos registros sanitários que serão utilizados para a avaliação econométrica dos custos sociais dos desabastecimentos e da atuação dos LFO.

A seção seguinte apresenta a metodologia da pesquisa de campo para identificação e caracterização dos LFO. Essa parte da pesquisa permite identificar as semelhanças e diferenças entre essas organizações que são estratégicas dentro do SSIP da saúde.

A última seção do capítulo que trata do eixo metodológico realiza a validação dos dados utilizados e um estudo econométrico exploratório para definição do melhor método econométrico para os dados disponíveis. Esse instrumental sintetiza a aferição do custo social dos desabastecimentos de medicamentos para DTN e o

ganho social da atuação dos LFO na oferta de insumos estratégicos nessas linhas de cuidado.

O último eixo da pesquisa é o da discussão dos dados analisados e os resultados da pesquisa de campo para o conjunto de LFO, doenças e medicamentos analisados. Contido em um capítulo, os dados trazem a evidência da persistência do conjunto de DTN como um problema de saúde concreto no SUS no Brasil. Apresentam formas de visualização da dinâmica de oferta desses insumos estratégicos a partir da disponibilidade de registros sanitários ativos no território brasileiro. Por fim estimam o impacto do desabastecimento sobre o indicador DALY, que captura o fardo das DTN selecionadas sobre a população brasileira entre 1990 e 2019.

O capítulo final apresenta a síntese das discussões dos três eixos da pesquisa, as considerações sobre os possíveis desdobramentos da pesquisa, o potencial de aprimoramento do método e as conclusões da aplicação do DSR para ampliação da infraestrutura de inteligência de mercado à disposição dos gestores públicos localizados nos LFO.

## OBJETIVOS

O objetivo de utilizar teoria dos SSIP somado a uma abordagem que utiliza elementos do DSR no contexto de pesquisas transdisciplinares da saúde e economia. Mais especificamente pela propositura de um método econométrico computacional para explicitar o custo social dos desabastecimentos e o ganho social da atuação dos LFO na promoção do acesso a medicamentos órfãos para DTN.

- Avaliar as DTN existentes no Brasil e seu impacto na saúde no período de 1990 a 2019?
- Estimar o custo social de perder o último registro de um medicamento órfão?
- Estimar o ganho social da existência dos LFO na produção de medicamentos para as DTN?



---

## REVISÃO DA LITERATURA

### 3.1 O desabastecimento de medicamentos órfãos para doenças negligenciadas na assistência farmacêutica do Brasil

Na década de 1990 as DTN matavam 14 milhões de pessoas a cada ano. Mais de 90% dessas mortes ocorrendo em países em desenvolvimento <sup>(1)</sup>. Doenças como a malária e tuberculose estavam entre as principais causas de morte e morbidade na África, Ásia e América do Sul, correspondendo a quatro quintos da população mundial. O acesso ao tratamento dessas doenças era problemático porque os medicamentos eram inacessíveis, ineficazes ou não adaptados às condições locais de uso ou simplesmente inexistentes <sup>(1)</sup>.

Trinta anos depois, no final de 2019, conforme já mencionado da introdução, essas doenças ainda acometiam mais de 1,7 bilhão de pessoas no mundo. Esse grupo de doenças apresenta mortalidade e morbidade significativas, com aproximadamente 19 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade (DALY) perdidos anualmente <sup>(2)</sup>.

A título de comparação, Hu (2023) <sup>(25)</sup> apresenta como objetivo levantar a carga de doença atribuída a riscos metabólicos (RM) e RM secundários de 1990 a 2019 usando a estrutura metodológica do *Global Burden of Disease Study 2019*,

relatando os anos de vida ajustados por incapacidade relacionados a RM e RM secundárias. Seus resultados apontam que a DALY causada por RM foi de 462,8 milhões em 2019. Ou seja, as DTN representam cerca de 4% do impacto das RM e RM secundárias no mundo.

Se no plano global a atenção as linhas de cuidado para DTN é central nos sistemas de saúde. No Brasil, país tropical que apresenta 16 das 20 doenças descritas pela OMS como negligenciadas <sup>(2)</sup>, essa é uma questão igualmente relevante para a saúde pública no SUS.

O abastecimento dessas linhas de cuidado, é, portanto, uma questão dentro do âmbito da assistência farmacêutica brasileira, que trata do conjunto de ações e serviços voltados para garantir o acesso da população aos medicamentos necessários para o tratamento de doenças e para a promoção da saúde. Essas ações incluem desde a seleção, aquisição, armazenamento, distribuição, dispensação e monitoramento do uso de medicamentos, até a promoção do uso racional desses produtos, a educação em saúde e a participação em programas de prevenção de doenças <sup>4</sup>.

No caso brasileiro essa questão articula dois grandes eixos da saúde, a assistência farmacêutica e a política do CEIS. Ambas estão intrinsecamente correlacionadas, uma pelo lado da demanda e a outra pelo lado da oferta, respectivamente. Entretanto, a coexistência de ambas permite identificar uma falha no mercado, que advém do interesse dos agentes no CEIS de preferir as tecnologias de maior potencial de retorno de mercado. As empresas privadas pela busca pelos lucros relacionados a possíveis posições de monopólio na oferta de medicamentos inovadores, e o governo por enxergar na estratégia baseada na inovação o eixo de

---

<sup>4</sup> Segundo o MS, a assistência farmacêutica no Brasil inclui:

- Seleção de medicamentos: realizada por comissões técnicas que avaliam a eficácia, a segurança e o custo-benefício dos medicamentos disponíveis no mercado e selecionam os produtos que serão adquiridos e distribuídos pelo SUS;
- Aquisição e armazenamento: os medicamentos selecionados são adquiridos pelo Ministério da Saúde e distribuídos aos estados e municípios, que são responsáveis pelo armazenamento e pela distribuição dos produtos aos serviços de saúde;
- Dispensação e monitoramento do uso: os medicamentos são dispensados pelos serviços de saúde, que devem realizar o monitoramento do uso dos produtos pelos pacientes, garantindo a adesão ao tratamento e prevenindo eventuais problemas relacionados ao uso inadequado dos medicamentos;
- Padronização de Medicamentos Essenciais: a inclusão de medicamentos para doenças negligenciadas na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), que é a lista de medicamentos padronizados e recomendados pelo SUS para uso em todo o território nacional

desenvolvimento capaz de retirar o país das condições de menor desenvolvimento em relação outros países.

Para compreender as estratégias vigentes entre 1990 e 2019 de mitigação dos episódios de desabastecimento de medicamentos órfãos é preciso destacar que esse período marca a estruturação da assistência farmacêutica como parte da estratégia de saúde no SUS, não mais em uma visão assistencial, mas estruturante. O trabalho de Kornis et al. (2008) <sup>(26)</sup> analisa esse processo de reorientação da assistência farmacêutica no Brasil, que teve início com a Lei 8.080 de 1990 <sup>(27)</sup>, marco legal que gerou outras legislações relacionadas à assistência farmacêutica no âmbito do SUS <sup>(26)</sup>.

No período analisado por Kornis (2008) <sup>(26)</sup> destacam-se como principais documentos e propostas que contribuíram para essa reorientação desde 1990 até 2006 a Política Nacional de Medicamentos (PNM), elaborada em 1998, e suas bases legais, como a Central de Medicamentos (CEME) estabelecida pelo Decreto 68.806/71 e a Lei 6.360/76 relativa às ações de vigilância sanitária. Bem como outras legislações importantes que incluem a criação da Anvisa em 1999, a Lei dos Genéricos (Lei 9.787) de 1999 e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica de 2004.

Esse é um período de intensa mudança institucional, necessária para acomodar uma mudança de uma visão assistencialista da assistência farmacêutica para uma visão estruturante. Entretanto, esse momento histórico, no que se refere aos medicamentos que acometem populações de baixo poder aquisitivo, marca a redução da participação nas estratégias de desenvolvimento do CEIS. Isso ocorreu pelo grande peso nas aquisições dos medicamentos inovadores que foram incorporados na oferta de tratamentos para o SUS nesse período <sup>(28)</sup>.

Nessa reorientação, a trajetória das políticas de medicamentos no Brasil contemporâneo, destacando a abrangência dessas legislações, Kornis (2008) aponta para a insuficiente articulação entre elas na promoção da consolidação de uma nova cultura de medicamentos no país <sup>(26)</sup>. Se a falta de articulação entre as ações dentro da estratégia de assistência é evidenciada, ela também ocorre entre esta e a estratégia de fomento do CEIS. Embora exista a observação da demanda gerada pelos

programas da assistência farmacêutica para a formação dos produtos estratégicos para apoio industrial. Isso não parece ser suficiente para evitar a ocorrência da falha de mercado que gera os custos sociais dos episódios de desabastecimento, nem para destacar o ganho social da atuação dos LFO na mitigação dessa falha de mercado.

Bermudez (2018) analisa a assistência farmacêutica e o acesso a medicamentos no Brasil, sob a perspectiva do princípio da integralidade, dentro dos 30 anos do SUS. A partir da inclusão da assistência farmacêutica no movimento de reforma sanitária. As três décadas do SUS são confrontadas entre avanços e retrocessos, considerando a complexidade nacional e as mudanças políticas, econômicas e sociais que impactaram as políticas públicas e o acesso a medicamentos no período <sup>(29)</sup>.

Dentro do CEIS as ações de assistência farmacêutica são observadas como fonte de demanda para a produção industrial dos produtores públicos e privados. Porém, a estratégia de promoção da inovação no cerne das políticas de fomento a projetos de tecnologia e seleção de medicamentos estratégicos gera o direcionamento dos interesses para produtos de maior valor agregado. Por sua vez, esse movimento desestimula a oferta de insumos estratégicos para algumas linhas de cuidado, como as das DTN.

A política do CEIS não desconsidera o caráter estrutural para a assistência farmacêutica após sua reconfiguração implementada no período de 1990 a 2019, mas os critérios de priorização das tecnologias estratégicas baseado no impacto dos medicamentos na balança comercial e sobre o orçamento do SUS, criaram um incentivo adverso para as tecnologias de menor valor de mercado.

As linhas de cuidado estão claramente declaradas na estratégia de assistências farmacêutica, pela inclusão dos medicamentos para DTN na RENAME. Também estão contemplados entre as tecnologias estratégicas para o CEIS. O MS considera como medicamentos estratégicos aqueles utilizados no tratamento de doenças endêmicas e que possuem protocolo de tratamento estabelecido, além de doenças que causam impacto socioeconômico. Os principais programas estratégicos incluem o tratamento de doenças como tuberculose, hanseníase, meningite, malária, leishmaniose, tracoma, esquistossomose, filariose, doença de Chagas, DST/Aids,



além de imunobiológicos, sangue e hemoderivados. Esses programas visam garantir o acesso da população aos medicamentos necessários para o tratamento dessas doenças, especialmente em regiões mais vulneráveis e com menor acesso aos serviços de saúde <sup>(30)</sup>. Mas os incentivos colocam nas mesmas condições de competição as DTN e as demais tecnologias de alto valor agregado, deixando a decisão da carteira de oferta de tecnologia condicionada a rentabilidade de cada uma delas.

Segundo Oliveira (2018) os anos 2000 testemunham uma certa inflexão na forma como a comunidade internacional (da qual faz parte o Brasil) concebe a relevância de certas doenças, com base nas precárias condições de vida e saúde das populações em muitas partes do mundo. Ele, em uma avaliação de documentos da OMS, destaca que:

embora presentes em todos os documentos a redução da pobreza, a melhoria no saneamento e educação, bem como ações intersetoriais, essas declarações carecem de diretrizes mais programáticas. Ações como essas imporiam políticas macroeconômicas em grande escala que implicariam uma revisão da geopolítica global, que não é desafiada por razões diversas, dentre elas o fato de que isso não faz parte da agenda do capitalismo liberal. O investimento global em condições de vida e saúde melhoradas dessas pessoas e a construção de bases para promover a autonomia produtiva dos sistemas de saúde e do complexo industrial de saúde dos países periféricos, em seus vários âmbitos, têm uma presença bastante tênue e diferenciada nas agendas, quando comparadas a outras políticas. (Oliveira, 2018) <sup>(31)</sup>.

O trecho destaca que se por um lado as DTN passam a fazer parte dos objetivos de melhoria da comunidade global, por outro não propõem uma mudança estrutural do *status quo*. Desse modo faz-se necessária uma discussão dos objetivos dos países fora do atual eixo mundial de produção da tecnologia na área de saúde. Essas diretrizes mais pragmáticas a que se refere Oliveira (2018) <sup>(31)</sup> estão presentes na proposta do CEIS <sup>(20)</sup>. Mas assim como no contexto global, as ações táticas da política industrial de saúde acabam pendendo para as propostas de inovação em detrimento das necessidades objetivas da assistência farmacêutica.

Nesse aspecto é preciso utilizar critérios adicionais para ponderar a distribuição de incentivos de modo a contemplar as DTN. Uma dessas adições está nos critérios de qualidade da saúde da população, pois segundo Longworth e Rowen (2013) a política de assistência farmacêutica está relacionada com a demanda, que pode ser aferida a partir da qualidade da saúde da população. Longworth e Rowen (2013) utilizam os anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) que são amplamente utilizados como resultado para a avaliação econômica de intervenções em saúde. Essa é a medida por exemplo utilizada pela CONITEC no Brasil para avaliar a incorporação de tecnologia no SUS. No entanto, as medidas baseadas em preferências usadas para obter valores de utilidade relacionados à saúde para produzir estimativas QALY nem sempre são coletados ou disponibilizados, de modo que é possível utilizar outras medidas de resultados de saúde <sup>(32)</sup>.

Com base nessa observação, para ter uma visão relacionada com uma perspectiva mais agregada dos determinantes de saúde, a presente pesquisa propõe alterar a visão tradicional de avaliação pelo QALY por uma avaliação feita pelo DALY <sup>(3)</sup>, considerando que no caso das DTN o QALY não dá um quadro completo da carga de doenças agregada na população brasileira. A presente pesquisa utiliza carga individual de cada doença selecionada usando o DALY, e a partir dele estimar o custo social dos episódios de desabastecimento (impacto sobre a demanda) e o ganho social da atuação dos LFO na oferta desses produtos. Considera assim a qualidade de vida da população como métrica tanto para a assistência farmacêutica (demanda) quanto para a promoção da produção de insumos estratégicos no CEIS (oferta).

O aspecto do custo social da saúde motiva a presente investigação científica sobre o acesso aos medicamentos órfãos para DTN. Especialmente para a construção de um método econométrico computacional que estime esse custo social, utilizando os dados do período de 1990 a 2019. Dessa forma tentando trazer luz a um período que marca a introdução das legislações de inovação no Brasil <sup>(33)</sup>, simultaneamente a Política Nacional de Assistência Farmacêutica de 2004 <sup>(26)</sup>, e marcado pela persistência de DTN para as quais se dominam as tecnologias de tratamento. Essa evidência será explicitada pelo método utilizando o número de registro sanitários

ativos na Anvisa e o PIB *per capita* como variáveis explicativas para a variação da DALY.

Nesse sentido o presente trabalho pretende ampliar entendimentos sobre métodos para estimar os custos sociais na saúde no Brasil, alinhados com achados da literatura como os apresentados no estudo de Brito (2022). Nele o autor busca caracterizar a magnitude das internações hospitalares e custos por DTN, suas tendências temporais e padrões espaciais no Piauí, Nordeste do Brasil, no período de 2001 a 2018. Nesse estudo o DALY é utilizado para observar os custos financeiros das DTN que acometem o Estado do Piauí no nordeste brasileiro causados pela hospitalização <sup>(34)</sup>.

Desta forma identificar os medicamentos em risco de desabastecimento nas linhas de cuidado das DTN na população brasileira pode contribuir para a explicitar custos sociais desses eventos de maneira não apontada na literatura. Contribuindo com a redução da falta de conhecimento sobre tecnologias associadas a essas doenças, a geração de novos conhecimentos e a ampliação da discussão entre os principais interessados. Além disso, essa abordagem pode fomentar o alinhamento entre as necessidades do sistema de saúde e os trabalhos dos pesquisadores e direcionar investimentos para problemas de saúde relevantes <sup>(35)</sup>.

O problema do desabastecimento de medicamentos para DTN é um fardo a ser enfrentado no Brasil <sup>(7)</sup> e no mundo <sup>(36 - 42)</sup>. Ele limita o acesso à saúde e isso ficou bastante evidente com o advento da pandemia de infecção por Covid-19 <sup>(43)</sup>. Em função disso conhecer de maneira quantitativa o custo social dessa ocorrência parece ser relevante para o processo decisório dos gestores públicos e para a construção de políticas públicas.

No contexto de avaliação das doenças hepáticas, Jo (2014) utiliza uma base conceitual que destaca a necessidade de conhecer os custos sociais das doenças para melhor atuar sobre suas linhas de cuidado e formulação de políticas públicas. Os autores por meio da medição e comparação dos ônus econômicos das doenças para a sociedade, apresentam que tais estudos podem auxiliar os tomadores de decisão em saúde a estabelecer e priorizar políticas e intervenções em saúde. Em seu artigo apresentam diversos métodos de estudo cuja aplicação é generalizável para a maioria

dos casos de doenças, para estimar os custos das doenças relacionados à mortalidade, morbidade, incapacidade e outras características das doenças. O trabalho também apresenta conceitos e escopos de custos, juntamente com diferentes categorias de custos, a partir de diferentes perspectivas de pesquisa em estimativas de custos. Ao discutir as bases epidemiológicas e econômicas do estudo do custo da doença, os resultados relatados representam informações úteis sobre várias técnicas de avaliação em um nível avançado, como análise de custo-benefício, análise de custo-efetividade e análise de custo-utilidade <sup>(44)</sup>.

De maneira análoga, esse tipo de estudo pode ser realizado para as DTN para estimar os custos sociais desse conjunto de doença. Como dito anteriormente, muitas vezes em decorrência do baixo interesse econômico existe consequente escassez de recursos de investimentos. Desta forma não são produzidas ferramentas conceituais para explicitar os detalhes dos custos (especialmente sociais) dessas linhas de cuidado, como ocorre nas doenças hepáticas <sup>(44)</sup> ou nas RM <sup>(25)</sup>. Especialmente os custos associados aos episódios de desabastecimento dos medicamentos necessários para os tratamentos das linhas de cuidado das DTN.

O desabastecimento<sup>5</sup> é, segundo Chaves (2019) <sup>(37)</sup>, um dos obstáculos para o acesso a medicamentos que necessitam de novas estratégias de enfrentamento para a garantia do direito à saúde das populações. Se por um lado tem-se os avanços da ciência e novas entidades moleculares capazes de tratar diversas doenças, por outro chama a atenção que os medicamentos que já existem e que são consagrados na assistência à saúde estão sendo descontinuados do mercado <sup>(37)</sup>.

---

<sup>5</sup> Segundo Chaves et al., 2019 <sup>(37)</sup>, existe uma diferença conceitual do desabastecimento pelo lado da demanda e pelo lado da oferta. Segundo esta definição, desabastecimento (“*shortage*”), pelo lado da oferta, se dá quando a produção é insuficiente para atender à demanda da população. Com importante destaque para que só se aplica o conceito para produtos que já estejam aprovados e registrados. Já o desabastecimento pelo lado da demanda (“*stock out*”) refere-se a um aumento abrupto da demanda, resultando em indisponibilidade no ponto de dispensação <sup>(37)</sup>. O caso dos medicamentos órfãos para DTN enquadra-se no caso do desabastecimento pelo lado da oferta.

A Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 18, de 04 de abril de 2014, estabelece a obrigatoriedade de comunicação à Anvisa nos seguintes casos:

- Descontinuação temporária: suspensão temporária da fabricação ou importação de medicamentos, sem a intenção do titular de cancelar ou não requerer a renovação do registro do produto;
- Descontinuação definitiva: suspensão definitiva da fabricação ou importação de medicamentos, com a intenção do titular de cancelar ou não requerer a renovação do registro do produto;
- Eventos de desabastecimento não programados: aqueles que não decorrem de uma notificação antecipada de descontinuação temporária ou definitiva.

O recorte da presente pesquisa é feito no problema do desabastecimento contextualizado para o caso brasileiro. No qual a falta de medicamentos para DTN pode ser causada por uma série de fatores, incluindo interrupções na cadeia de suprimentos, mudanças nas políticas de saúde, questões regulatórias e de licenciamento, falta de investimento em infraestrutura de saúde e problemas econômicos.

Na presente pesquisa a falta de medicamentos para DTN é vista a partir da noção de falha de mercado <sup>(1)</sup> pela inobservância dos custos sociais dos episódios de desabastecimento. Desta forma destacando que a falta de medicamentos pode ter graves consequências para a saúde pública e precisa ser abordada de forma abrangente e sistêmica por governos, sociedade e setor da saúde. Promovendo, portanto, o interesse nos projetos de manutenção da tecnologia de produção de medicamentos órfãos.

O desabastecimento se manifesta como forma de interrupção na oferta de itens que são necessários para a realização da prática de saúde. Esse desabastecimento é estrutural quando a dinâmica de mudança tecnológica do CEIS leva a inexistência de ofertantes nas linhas de cuidado para DTN. Nesse sentido, sua oferta extrapola uma condição meramente de produto e seu caráter de insumo estratégico para a saúde se manifesta <sup>(10)</sup>.

Essa falha estrutural tornou-se explícita com a situação da pandemia de Covid-19 que reforçou o discurso sobre a importância da existência de fornecedores estratégicos na base dos sistemas de saúde como forma de garantir o acesso a medicamentos e produtos para saúde fundamentais para a manutenção dos serviços de saúde. Bem como explicitaram os países altamente dependentes do suprimento externo desses mesmos itens, como é o caso brasileiro <sup>(43)</sup>. Mas novamente as atenções foram muito maiores na demanda por uma nova vacina para o sistema de saúde do que para observar os impactos do desabastecimento das DTN, que tiveram por exemplo sua oferta redirecionada para tentativas de tratamento da pandemia de Covid-19 (como a ivermectina ou cloroquina). Essas últimas tiveram desabastecimentos em suas linhas de cuidado tradicionais (Sarna e Malária) em função de redirecionamentos da oferta para testes sem evidência de resultado. Ou

outro exemplo que ocorreu ainda com os antineoplásicos antigos que deixaram de encontrar canais de logística (ocupados pelos produtos da pandemia) para atender a suas linhas de cuidado.

Os LFO, dentro do contexto do CEIS, têm papel estratégico de atuar sobre essa falha de mercado. Costa (2013) estuda a necessidade de avaliar a possibilidade de fabricação nacional de medicamentos antineoplásicos por um laboratório oficial, visando reduzir os gastos públicos, ampliar a assistência farmacêutica e evitar o desabastecimento. Seu objetivo é identificar os principais fármacos e medicamentos estratégicos para serem incorporados à produção pública e consolidar essas classes terapêuticas nos laboratórios oficiais <sup>(7)</sup>.

Analogamente a produção dos LFO tem papel semelhante na oferta de medicamentos para as DTN, que precisa estar alinhada com a prevalência das doenças que afetam a população brasileira. A dinâmica de investimentos e mudança tecnológica está presente na oncologia da mesma forma que nas linhas de cuidado para DTN. Nesse sentido, o Estado brasileiro busca estimular a redução da dependência do mercado externo no fornecimento de medicamentos, fortalecendo os produtores públicos e a infraestrutura de produção e inovação em saúde do setor público por meio de ações como o Programa para o Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (Procis). A criação desse programa é uma iniciativa para fortalecer a produção nacional de medicamentos, garantir a segurança e a qualidade desses produtos e reduzir a dependência do país em relação a fornecedores estrangeiros <sup>(7)</sup>.

Porém, como é possível observar na literatura <sup>(45)</sup>, existe uma dominância pela matriz de produção de medicamentos biológicos de alto custo. Dessa forma é preciso estabelecer ações objetivas que possam endereçar a decrescente participação dos medicamentos órfãos na produção dentro do CEIS, tanto privada quanto pública. E de certa maneira não é claro qual o custo social dessa escolha.

Nesse sentido é necessário explicitar (por meio do monitoramento da DALY e do número de registros) o custo da interrupção na produção das tecnologias incorporadas e a consequente modificação da situação das condições de vida da população. Para isso é preciso se aprofundar na dicotomia que existe entre o estímulo

a novos produtos e a manutenção de tecnologias antigas para a produção de medicamentos órfãos para as DTN.

### **3.1.1 A dicotomia entre estímulo a novos produtos e a manutenção de medicamentos órfãos**

O P&D de medicamentos é tecnologicamente desafiador, capital intensivo e em grande parte impulsionado por incentivos de mercado. Embora o sistema de mercado tenha gerado muitas terapias inovadoras, esse não atende a doenças para as quais incentivos são insuficientes para desencadear investimentos setoriais em P&D. Como dito anteriormente, essas doenças abaixo dos patamares de interesse do mercado privado incluem doenças como malária, tuberculose, tripanossomíase (doença do sono), Chagas, dengue, leishmaniose, esquistossomose, oncocercose e filariose linfática. Elas em conjunto representam uma parcela significativa da carga de doença no mundo, mas apenas uma pequena fração dos recursos globais de P&D <sup>(46)</sup>.

Esse quadro não era diferente na década de 1990 quando apesar da carga de doenças nos países pobres, a descoberta e o desenvolvimento de medicamentos voltados para as DTN estagnaram. Apenas uma pequena fração do gasto mundial total em pesquisa e desenvolvimento em saúde (estimado em US\$ 50 ± 60 bilhões por ano) foi dedicada ao desenvolvimento de tais medicamentos <sup>(1)</sup>.

Essa falha de abastecimento está relacionada com o surgimento de uma ordem mundial baseada no mercado livre. Nela as perspectivas de lucro, em vez das necessidades de saúde global, guiam a direção do desenvolvimento de novos medicamentos. As consequências adversas dessa evolução para a saúde pública no mundo tropical são significativas <sup>(1)</sup>. Portanto, reduzir o fardo representado pelas DTN requer um arranjo público-privado e filantrópico que possa compensar a falha do mercado reduzindo os custos e riscos envolvidos tanto para parceiros dos setores público e privado <sup>(46)</sup>.

Trouiller (2001) <sup>(1)</sup> ao discutir a definição de prioridades no desenvolvimento de medicamentos reforça que apesar da relevância global das DTN para a saúde pública, sua distribuição predominante em países pobres é percebida como um

grande desestímulo ao investimento na descoberta e desenvolvimento de novos tratamentos para essas doenças. De fato, menos de 1% dos 1.223 novos medicamentos lançados no mercado internacional entre 1975 e 1997 foram destinados especificamente para doenças transmissíveis tropicais. Essas estatísticas ilustram por que essas doenças, que incluem as principais causas de morte, como a malária, justificam o termo “Doenças Negligenciadas” <sup>(1)</sup>.

O argumento mais frequente para explicar ou justificar o investimento quase nulo da indústria farmacêutica em medicamentos para doenças infecciosas tropicais é o alto custo de desenvolvimento em comparação com o pequeno retorno financeiro esperado. As estimativas dos verdadeiros custos de P&D, no entanto, permanecem altamente controversas. Em um estudo, o custo total, após impostos, do desenvolvimento de um novo medicamento foi estimado pelo Escritório de Avaliação de Tecnologia dos Estados Unidos em aproximadamente US\$ 312 milhões (em dólares de 1997). Outras estimativas variam entre US\$ 160 e 450 milhões. Essas estimativas são baseadas em custos médios (ou seja, o custo total de toda a P&D, incluindo falhas, dividido pelo número de produtos introduzidos) e são frequentemente contestadas porque incluem custos operacionais, despesas gerais, transbordamentos e ineficiência. O custo de desenvolvimento de um produto específico pode ser significativamente menor, provavelmente  $\pm$  US\$ 30  $\pm$  50 milhões. Além disso, muitas vezes parte substancial do financiamento de P&D para medicamentos importantes vem de fontes públicas. Hoje, a indústria farmacêutica está entre os setores industriais mais lucrativos (Fortune 500, 2001), indicando que o alto custo de P&D não constitui necessariamente uma barreira para retornos significativos sobre o investimento. Além disso, grandes empresas tendem a gastar pelo menos tanto em marketing e publicidade quanto gastam em P&D. Enquanto isso, no entanto, as metas comerciais da indústria farmacêutica baseada em P&D aumentaram para um mínimo ambicioso de US\$ 200±300 milhões em vendas por medicamento desenvolvido por ano. Retornos potenciais menores são considerados simplesmente como não valendo o investimento. Assim, as únicas empresas que podem investir em P&D afastaram-se das doenças tropicais. (Trouiller et al., 2001) <sup>(1)</sup>.

O argumento do custo elevado de desenvolvimento e a expectativa de retorno abaixo das metas esperadas podem ser superados pelo melhor conhecimentos dos



custos desses projetos a partir de outras iniciativas que não sejam exclusivamente formadas por empresas com finalidade de lucro.

Buscando contrapor-se a essa hegemonia do interesse privado no desenvolvimento de medicamento para DTN, pode-se destacar ações como a Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi) que é uma organização internacional sem fins lucrativos que trabalha no desenvolvimento de tratamentos para esse grupo de doenças, que como dito, afetam principalmente populações carentes em países em desenvolvimento. Seu objetivo é desenvolver medicamentos inovadores e acessíveis para doenças como a doença de Chagas, a leishmaniose, a malária e a tripanossomíase africana <sup>(47)</sup> etc.

Além do custo de desenvolvimento, outra fonte da literatura que discute os desafios sobre P&D de medicamentos para DTN está no trabalho de Nwaka (2003), que trata de projetos articulados por meio de parcerias público-privadas. Busca uma abordagem a partir de descoberta e desenvolvimento virtual de drogas candidatas a tratamento desse grupo de doenças operacionalizado por meio dessas parcerias. Destaca essa metodologia para projetos de desenvolvimento com a necessidade de medicamentos com um custo muito baixo de fabricação e que são fáceis de usar em ambientes com poucos recursos disponíveis <sup>(48)</sup>.

Outra barreira apontada na literatura é bem mais concreta e associada a aspectos mais difíceis de serem desconsiderados. Essa é a barreira regulatória e os regulamentos cada vez mais rigorosos e complexos que regem o desenvolvimento e a venda de novos medicamentos. Essa barreira contribui para o alto custo e a natureza demorada ( $8\pm 12$  anos) do desenvolvimento de medicamentos <sup>(1)</sup>. Nesse aspecto os medicamentos para DTN, por terem sido desenvolvidos em um outro contexto regulatório, dificilmente serão adequados aos novos padrões.

Embora seja necessária uma forte estrutura regulatória para proteger a saúde dos cidadãos, os excessos regulatórios podem inibir o acesso a medicamentos, especialmente para DTN. Em cada fase do processo de desenvolvimento, aplicam-se regras rigorosas para garantir a qualidade, eficácia e segurança do medicamento (Boas Práticas de Laboratório, Fabricação e Clínica). A autorização de comercialização só é obtida mediante o cumprimento integral de tais regulamentos,

que podem variar de país para país. Os requisitos de qualidade, eficácia e segurança que constituem as diretrizes do Conferência Internacional sobre Harmonização (ICH<sup>6</sup>) tratam do desenvolvimento de medicamentos em um mercado afliente, onde o custo não é uma questão importante e onde a segurança é a principal preocupação <sup>(1)</sup>.

Para DTN, o custo é uma questão importante e a relação risco-benefício em termos de qualidade, eficácia e segurança deve ser colocada na perspectiva do grande fracasso da saúde pública de não ter nenhum tratamento. No entanto, as recomendações do ICH estão sendo consideradas, segundo Trouiller (2001), requisitos absolutos em vez de diretrizes (o que são). A insistência no cumprimento de regulamentações tão exigentes aumenta ainda mais os custos de desenvolvimento e cria um grande desincentivo para empresas que tentam entrar no mercado em países em desenvolvimento ou mercados emergentes <sup>(1)</sup>.

Por um lado, as exigências de segurança e eficácia associada aos requisitos sanitários são um elemento positivo para a redução do fardo associados às doenças, portanto, tendo impacto também sobre o grupo de DTN. Por outro a dinâmica de mudança tecnológica em outros setores, torna a implementação desses requisitos sanitários um elemento de custo financeiro representativo na oferta de medicamentos.

Mesmo para a atuação dos LFO na oferta de medicamentos órfãos as barreiras sanitárias são um elemento significativo na escolha do portfólio de medicamentos a serem ofertados para o SUS. Especialmente em um contexto como o observado entre 1990 a 2019, onde essas entidades lidaram com desafios relacionados a gestão, acesso a recursos financeiros e a incorporação de medicamentos de alto custo nas linhas de cuidado do SUS e outros vetores de mudança tecnológica.

---

<sup>6</sup> Em uma tentativa de estabelecer padrões globais com relação à segurança, eficácia e qualidade dos produtos farmacêuticos, os principais países fabricantes de medicamentos (EUA, União Europeia e Japão) concordaram com um conjunto comum de diretrizes por meio da Conferência Internacional sobre Harmonização (ICH) de requisitos regulatórios (site oficial do ICH : <http://www.ifpma.org/ich1.html>). Esta iniciativa é uma parceria compromisso entre a indústria e os reguladores <sup>(1)</sup>. Brasil tornou-se membro desde 2015, primeiro como observador depois como efetivo a partir de 2018.

Em que pese o papel estratégico dos LFO para o SUS, apresentam fragilidades, que, muitas vezes, acarretam ociosidade fabril e lentidão de resposta às demandas. Estudos indicam questões como a falta de pessoal qualificado para atividades mais complexas, como para transferência de tecnologia, o que reflete a necessidade de maior intensificação na qualificação de pessoal, voltada às estratégias de inovação. Outros desafios identificados foram rigidez organizacional, planejamento insuficiente, interferência política, entraves relacionados com a burocracia da legislação de compras públicas (Lei nº 8.666/93 e Lei nº 10.520/02), limitações de estrutura física, entre outras. Outrossim, dificuldades como corte de investimentos e redução de orçamentos, ocasionadas pelo cenário de congelamento de gastos imposto pela Emenda Constitucional nº 95 e pela atual crise fiscal e financeira do Estado brasileiro, alterações em legislações e acordos, mudanças de pessoal no governo, diminuição de demandas públicas, concorrência desleal com fornecedores estrangeiros e falta de perspectivas de novos concursos públicos ampliam a vulnerabilidade relativa (...) ao acesso universal à saúde. Além disso, mudanças trazidas pela 4ª Revolução Tecnológica (big data, mineração de dados, internet das coisas etc.), que geram acelerado desenvolvimento tecnológico e científico, trazem desafios adicionais aos institutos, forçando-os a uma revisão de suas competências e de seus tradicionais sistemas de gerenciamentos de dados, a fim de manterem sua competitividade e sustentabilidade. (Fernandes; Gadelha; Maldonado, 2022) <sup>(9)</sup>.

A dinâmica que se põe diante do gestor público é de utilizar os recursos escassos para manter a oferta de medicamentos cada vez menos disponíveis pela iniciativa privada. Arcando com o custo de oportunidade de utilizar esses recursos para a produção de medicamentos órfãos em detrimento da oferta de medicamentos de maior valor agregado (e igualmente importantes para o SUS). Soma-se a esse custo de oportunidade a observância aos requisitos sanitários, que uma vez tendo que ser cumpridos, capacitam os LFO (bem como os produtores privados) a produzir medicamentos mais complexos e que por sua vez também exigem o cumprimento desses requisitos (emanados de entidades como o ICH).

Porém essa equação de custo não pode ser observada de maneira suficiente apenas pelo custo financeiro e pelo custo de oportunidade. É preciso observar também o custo social dessa oferta. Esse elemento é intangível, especialmente no

contexto agregado da população. Esse elemento de custo social é diretamente proporcional ao tamanho do impacto da doença sobre a população. Esse pode ser conhecido, por exemplo pelo DALY. Esse custo social está contido na parte declaratória de políticas no âmbito do CEIS, porém carecem de indicadores objetivos sobre quais são as variáveis relevantes para modificar a trajetória dos indicadores de qualidade da saúde.

Segundo Trouille (2001) outro aspecto fundamental que limita o acesso a oferta de medicamentos para DTN é o da propriedade intelectual, como um novo medicamento ou seu processo de fabricação, podem ser protegidas por meio de patenteamento<sup>7</sup>. Também pela perda de interesse econômico pelo ofertante após o período de exclusividade na comercialização<sup>(1)</sup>.

Durante o período de 1990 a 2019 observa-se a mudança institucional, onde até então a base legal para proteção de patentes de produtos e processos na área da saúde era restrita principalmente ao mundo industrializado. Por esta razão, o investimento em pesquisa de DTN era considerado antieconômico por não estarem esses produtos sob a proteção de patentes vigentes<sup>(1)</sup>. Para uma adesão às regras internacionais (no caso brasileiro) de permissão do patenteamento de medicamentos (acordo TRIPS<sup>8</sup>).

Nesse caso, estabelecesse que os direitos a exclusividade temporária de mercado do detentor da patente são legítimos, porém as situações de abuso econômico, concorrência desleal ou ainda de risco ao interesse público precisam ser mediadas pela intervenção do Estado. No caso dos medicamentos para DTN esse é um aspecto importante, porque a situação de vulnerabilidade da população não permite a princípio arcar com os custos associados aos preços dos medicamentos sob proteção patentaria.

Para garantir o acesso a esses medicamentos mais inovadores, especialmente durante a posição de monopólio, é preciso a regulação do Estado. Seja diretamente,

---

<sup>7</sup> Uma patente dá ao proprietário o direito de impedir que outros produzam e vendam o produto patenteado por um determinado período (geralmente 20 anos) em qualquer país onde a patente tenha sido concedida. A lógica por trás da proteção de patente é estimular o investimento em P&D e promover ampla disseminação de novas e úteis tecnologias, garantindo o retorno do investimento por meio de exclusividade temporária do mercado.

<sup>8</sup> *Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*

seja pelo fomento à oferta a partir de produção pública dos medicamentos para DTN. Essa posição é corroborada pela literatura econômica, que observa a dinâmica industrial do setor de saúde no Brasil.

complexidade dos desafios presentes para obtenção dos direitos de saúde numa sociedade capitalista periférica em que a produção e a distribuição dos bens e serviços são organizadas na perspectiva do mercado ainda que as políticas públicas busquem regulá-las. Neste sentido, parece imprescindível que o Estado tenha um papel preponderante na garantia da equidade para o alcance dos direitos sociais, não só estimulando a indústria para redução dos preços dos medicamentos e melhoria de sua provisão, como garantindo acesso aos medicamentos e serviços de saúde. (Hasenclever et al., 2021)<sup>(49)</sup>.

Por um lado, se existe patente vigente para um medicamento destinado a DTN ele se torna excessivamente caro para ser consumidos nos países em desenvolvimento, como o Brasil. Por outro, se não existem patentes vigentes os desenvolvedores da tecnologia de produção se desestimulam a continuar produzindo o medicamento, tornando o acesso difícil pela ausência de produção industrial. Os dois aspectos tornam essa uma barreira um ponto relevante na discussão da promoção da produção de medicamentos órfãos para esse grupo de doenças.

Trouiller (2001) aponta que em vários casos documentados, a proteção de patente serviu para impedir que os pacientes adquirissem medicamentos devido ao uso excessivo de disputas comerciais ocorridas na década de 1990 sobre a produção local (e mais barata) de medicamentos para o HIV, por exemplo, na África do Sul e na Tailândia. Com isso espera-se que uma proteção de patente mais forte afete negativamente o acesso a novos medicamentos em países que desenvolveram uma indústria farmacêutica doméstica baseada em P&D imitativo<sup>(1)</sup>.

Para evitar a restrição de acesso observada no contexto internacional, o Brasil buscou alternativas. O estudo de Cassier (2019) examina a trajetória legal, tecnológica e industrial do medicamento antirretroviral, o efavirenz, distribuído gratuitamente a pacientes com HIV/Aids pelo Ministério da Saúde do Brasil a partir do início dos anos 2000. A nacionalização do efavirenz deu origem à experimentação da produção coletiva na forma de consórcio industrial e inaugurou uma política de

parcerias entre laboratórios farmacêuticos públicos e privados. Em maio de 2007, um decreto presidencial suspendeu os direitos exclusivos da detentora da patente, Merck, sobre a exploração da molécula no Brasil e autorizou a produção de uma versão genérica por laboratórios locais. Essa licença compulsória do Estado brasileiro também visou perpetuar a política de acesso universal ao tratamento, com vistas ao combate à epidemia de Aids e dinamização da indústria farmacêutica do país <sup>(50)</sup>.

Em decorrência do resultado do programa brasileiro de combate à epidemia de HIV, o presente estudo optou por não o considerar entre o conjunto de DTN, como é o caso do contexto internacional. O Brasil conta nessa linha de cuidado com medicamentos altamente eficazes e que são os mais atuais do ponto de vista tecnológico. Dessa maneira espera-se que o efeito da inclusão dessa linha de cuidado possa mascarar efeitos da análise. Entretanto, a metodologia adotada pode ser utilizada para avaliar também essa doença, seguindo os mesmos passos adotados na metodologia. A análise, portanto, resta sobre os medicamentos para as linhas de cuidado que já não se encontram mais sobre a proteção de patentes.

Observada a dicotomia entre o estímulo a novos produtos e as barreiras para a oferta de medicamentos órfãos para DTN. Cabe aprofundar a discussão sobre a proposta brasileira de conduzir simultaneamente dois grandes arcabouços políticos na área de saúde, um que visa a ampliação da assistência farmacêutica e outro que visa a incorporação de tecnologia produtiva pautado na inovação. Como pode-se observar na literatura, cria--se assim um ponto de fricção entre as duas estratégias que leva a descontinuação de medicamentos de baixo interesse econômico, mas ainda úteis para as linhas de cuidado do SUS. A solução passa pela utilização dos LFO para manter ativos os registros sanitários desses medicamentos e a produção para atendimentos da demanda do SUS.

### **3.1.2 O ganho *versus* o custo da promoção dos lfo na produção de medicamentos órfãos para doenças negligenciadas**

No contexto do CEIS, com o aumento da utilização de dados por parte dos gestores públicos dos LFO, pode-se observar oportunidades e o custo social de escolher uma tecnologia em detrimento de outras, o ganho social da atuação dos LFO

com produção em uma determinada linha de cuidado. Por meio também da infraestrutura de inteligência de dados <sup>(28)</sup> pode-se antecipar a diminuição ou ausência de registros de medicamentos que precisarão ser ofertados pelos LFO. Por fim, também poderão ser propostas as formas de agregar valor ao projeto, para que possam ser economicamente viáveis, mesmo estando associados a um medicamento de baixo valor agregado ou para uma população em condições de vulnerabilidade.

A pandemia da Covid-19 acendeu um alerta sobre as fragilidades do CEIS frente as necessidades emergentes do SUS. Os medicamentos órfãos para DTN foram rapidamente excluídos dos fluxos de suprimento globais para dar espaço aos itens necessários ao enfrentamento da pandemia. Mesmo itens historicamente utilizados para doenças como Malária e Esquistossomose foram redirecionados para tratamentos experimentais de combate a pandemia. Como então criar indicadores e evidências baseadas em dados para que as decisões no CEIS não sejam conduzidas apenas pelas urgências do momento em detrimento de outras linhas de cuidado também prevalentes no Brasil?

As ações no CEIS são processos cujos resultados são obtidos apenas no longo prazo, e, portanto, na presença de incerteza sobre as escolhas feitas no tempo presente. Desta forma, uma proposta de método que pretenda lidar com objetos dessa complexidade precisa identificar quais são as variáveis relevantes para explicitar o custo e o ganho social das políticas públicas de desenvolvimento do CEIS. Especialmente na manutenção das tecnologias de produção para medicamentos órfãos para DTN, em concorrência direta por investimentos com tecnologias a produção de medicamentos de alto custo, com forte impacto sobre a decisão de investimentos no setor público.

Os resultados para a saúde no Brasil advindos do chamado CEIS estão, portanto, diretamente relacionados com a coordenação do SUS segundo desdobrado da Constituição Federal a partir de seu art. 196:

A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação (Brasil, 1988) <sup>(51)</sup>.

Nesse sentido é interessante conhecer os custos e ganhos sociais de elementos das políticas adotadas na área de saúde. Atualmente essas políticas apresentam seus objetivos de maneira muito distante da condução de um projeto em particular, de maneira que os agentes sabem em linhas gerais o que deve ser feito e quais objetivos são desejados, porém carecem de um referencial científico baseado em dados sobre quais dimensões observar durante o processo de tomada de decisão relacionado com a produção de medicamentos órfãos para DTN.

O método econométrico computacional tem como linha mestra observar a riqueza disponível e o número de registros sanitários de medicamentos órfãos para DTN, especialmente aqueles associados aos LFO. Por meio desses indicadores sintéticos, estimar o custo de perder os medicamentos produção para os quais o uso do poder de compra do Estado é insuficiente para estimular a continuidade dos investimentos públicos e privados. Para elas não fica clara a possibilidade utilização das ferramentas propostas na institucionalidade do CEIS, as quais encontram-se as ferramentas Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), Encomenda Tecnológica em Saúde (ETS) e Medidas de Compensação Tecnológica em Saúde (MCTS) mencionadas no Decreto 9.245/2017 <sup>(20)</sup>.

O método permite observar as informações sobre a prevalência das DTN de maneira individualizada, porque o efeito de cada uma delas é diferente na população. Também permite conhecer as trajetórias dessas doenças para saber quais devem ser enfrentadas primeiro na presença de recursos finitos. O monitoramento da DALY aponta indícios do fardo associado a cada doença e a base de dados disponível desse indicador permite a observação de trajetórias de tempo longas para o Brasil.

O número de registros ativos na Anvisa permite por sua vez observar a dinâmica de oferta dos tratamentos para as linhas de cuidado das DTN. Mais do que isso, permite observar a participação dos LFO como ferramenta à disposição do SUS para manter a oferta de insumos estratégicos que não são mais de interesse da livre iniciativa. Esses registros são um elemento que tem potencial de afetar a variação do DALY ao longo do tempo. Conhecer essa relação é uma oportunidade para os



gestores públicos durante o seu processo de tomada de decisão sobre a carteira de tecnologias ofertadas pelos LFO.

A partir de um método público e amplamente discutível, portanto, surge uma oportunidade para ampliar a discussão sobre o SSIP no país em sua busca por garantir autonomia produtiva, sem deixar desabastecidos quaisquer segmentos da população atendida pelo SUS. Estabelecendo uma visão de suprimento e consumo, capaz de evitar que o Brasil sofra de desabastecimentos estruturais. Aqueles decorrentes de fatores como dependência tecnológica, alta taxa de importação de insumos para produção etc.

A escolha é por propor um método que considere a disponibilidade de tecnologia, medida pela existência e número de registros ativos, como um fenômeno de investimento de longo prazo. Se dá pela observação do CEIS durante o período de 1990 a 2019, com destaque a dois elementos que chamam a atenção. O primeiro é a presença de grandes oligopólios na oferta desse tipo de insumo para o SUS. O segundo é a presença decisiva dos LFO como ofertantes das tecnologias de baixo interesse econômico privado.

O método foca na existência de registros de medicamentos órfãos para DTN no CEIS, no fardo que essas doenças ainda causam na população brasileira e na riqueza disponível ao longo do período analisado.

Para endereçar essa questão o método proposto trata das linhas de cuidado e dos impactos que as doenças causam sobre a população brasileira como o principal critério para avaliar a dinâmica tecnológica. Isso significa que para o método, uma tecnologia não tem razão em si, a não ser que esteja colocada à serviço da solução de uma condição real da população atendida pelo SUS. Essa proposta está diretamente ligada à objetividade proposta por Simon, 1996 <sup>(18)</sup> para a construção utilizando a DSR.

O trabalho de Silva e Elias, 2020, <sup>(28)</sup> pesquisa sobre a necessidade de oferecer uma infraestrutura de inteligência de dados que permita a transformação desses em informações e conhecimento úteis para a ação, contribuindo para o sucesso da iniciativa das ferramentas da legislação brasileira e assim com o

fortalecimento do CEIS e o incremento da produção pública de medicamentos para o SUS.

Silva (2020) destaca, entre as oportunidades de melhoria, a baixa adesão do setor produtivo às demandas do SUS, refletida na reduzida apresentação de propostas para produção de medicamentos de doenças órfãs para DTN ante a grande competitividade em propostas de produtos biológicos e de alto custo <sup>(28)</sup>.

Com base nessa observação da literatura, identifica-se a necessidade de promover, com base em evidências científicas, a manutenção das tecnologias de produção de medicamentos órfãos para DTN para os LFO. Promover, no contexto dessa pesquisa é entendido no sentido de Mazzucatto de apresentar um propósito para a atividade capitalista privada <sup>(19)</sup>. A produção dos medicamentos órfãos para DTN que são necessários para o SUS, seria esse propósito. Certamente não o único, mas um de relevante importância <sup>(9, 15)</sup>.

A aplicação do método permite a geração de indicadores, e eles podem ser utilizados para definir as metas estabelecidas nos projetos pelos gestores públicos para a promoção da tecnologia para DTN. Por exemplo, poderiam ser considerados indicadores a quantidade de registros sanitários de medicamentos órfãos possuídos pelos LFO, a redução dos valores observados do DALY derivada do acesso aos medicamentos órfãos e, portanto, do aumento do acesso dos pacientes a esses tratamentos.

O acesso dos gestores públicos ao método proposto, é possível por meio de suas publicações acadêmica e futuramente poderá ser desenvolvida uma plataforma online para acesso ao método e compartilhamento de experiências entre os gestores envolvidos na promoção da manutenção de tecnologia de medicamentos órfãos para doenças negligenciadas.

O método permite, por meio de seu resultado, indicadores e compartilhamento orientar o gestor público na utilização de políticas para a produção de medicamentos órfãos para DTN, garantindo a disponibilidade de insumos estratégicos para o SUS. Com a produção deste método pode-se ampliar a infraestrutura de inteligência de dados e tornar mais clara a situação do risco de

desabastecimento de medicamentos órfãos para DTN, tornando-se um instrumento para o planejamento de ações para enfrentar este desafio.

Esta infraestrutura de inteligência de dados <sup>(28)</sup> refere-se ao conjunto de ferramentas, processos e sistemas utilizados para coletar, armazenar, analisar e disseminar informações sobre o mercado e seus participantes. Isso inclui fontes de dados, tecnologias de análise, plataformas de gerenciamento de informações e equipes especializadas em inteligência de mercado. A infraestrutura de inteligência de dados é fundamental para tomadas de decisão informadas em negócios, permite aos LFO identificar oportunidades e ameaças, avaliar concorrentes e fornecer *insights* valiosos para o crescimento e desenvolvimento deles.

No presente estudo, o método permite observar o cenário para a promoção de projetos de manutenção de tecnologia de produção de medicamentos órfãos de para DTN pelos LFO. Observar a disponibilidade de registros disponíveis, por quanto tempo estarão disponíveis <sup>(52)</sup>; quais as doenças negligenciadas, quais suas tendências <sup>(31)</sup>; e quais são as características dos LFO à disposição para a tarefa <sup>(12)</sup>, esse é um roteiro de passos para a decisão do gestor público sobre realizar ou não o projeto.

Reforçando a necessidade de observação do papel estratégico dos LFO na assistência farmacêutica, especialmente para os medicamentos órfãos para DTN. O estudo de Schaurich, 2009, <sup>(53)</sup> aponta os achados do relatório da Comissão Parlamentar de Inquérito (CPI) dos medicamentos como um documento de extrema importância para a análise das diferentes visões dos segmentos envolvidos na pesquisa, produção, controle e consumo de medicamentos. Segundo a autora o título V do relatório merece destaque, pois aborda o potencial da produção pública como agente regulador de mercado e pelo volume de compras da União, estados e municípios, que representa cerca de 30% do mercado de medicamentos no país.

No referido estudo a autora investiga o grupo de Laboratórios Oficiais, formado por 18 laboratórios, destacando-os como patrimônio público importante e que tem contribuído no abastecimento de medicamentos para o setor público, especialmente para DTN. Essas doenças não têm grande interesse comercial para o setor privado. Em relação a essa questão, o relatório da CPI propôs uma coordenação nacional de produção pública de fármacos e medicamentos, com a participação do

Ministério da Saúde, do Ministério da Ciência e Tecnologia, do Ministério da Educação, dos laboratórios produtores, dos Centros de Desenvolvimento Tecnológico e dos gestores estaduais e municipais de saúde. A CPI reforça que o fortalecimento e a consolidação dos Laboratórios Oficiais são fundamentais para apoiar as ações governamentais e servem como referência para a regulação do mercado nacional <sup>(53)</sup>.

A partir da observação dos trabalhos de Santana (2017) <sup>(54)</sup> e Schaurich (2009) <sup>(53)</sup>, se identifica a oportunidade de observação do recorte de observar o resultado da variação dos números de registros sanitários de medicamentos órfãos, especialmente aqueles produzidos pelos LFO, sobre a saúde da população brasileira. Esse recorte pensado a partir de elementos do *Design Science Research* (DSR) que permite construir a ferramenta econométrica para explicitar os custos sociais dos desabastecimentos e os ganhos da produção pelos LFO.

O DSR é uma metodologia de pesquisa que pode ser aplicada na construção de métodos e soluções práticas para resolver problemas específicos <sup>(18)</sup>. O objetivo da DSR é desenvolver e validar artefatos tecnológicos, sistemas ou soluções de negócios que possam ser implementados e utilizados para melhorar ou resolver problemas em uma determinada área de aplicação.

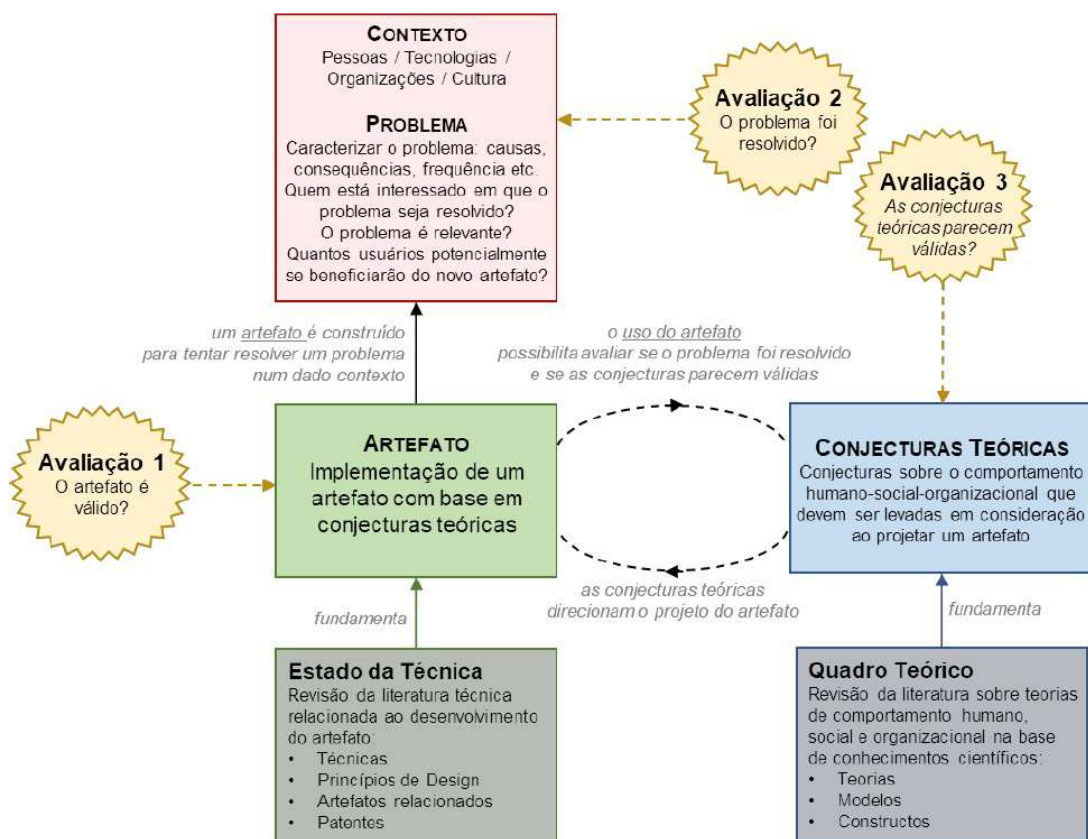
A DSR é amplamente utilizada em áreas como Ciência da Computação, Engenharia de Software, Sistemas de Informação e Administração de Empresas, entre outras. Sua utilização no setor de saúde não é difundida, o que torna uma oportunidade de um trabalho original, que expanda a teoria da economia da saúde.

O enfoque prático da DSR permite que os pesquisadores desenvolvam soluções tecnológicas concretas que possam ser utilizadas para melhorar processos e resolver problemas práticos. No presente caso, ao invés de aplicar a metodologia do DSR para um artefato físico, ele será aplicado para a produção de um artefato informacional, ou seja, um método econométrico computacional.

A ausência de um método bem definido para subsidiar as decisões dos gestores públicos nos LFO tem causado problemas de questionamentos jurídicos e de órgãos de controle nos projetos no CEIS <sup>(55)</sup>. Com o resultado da presente pesquisa

esse ponto frágil poderia, em tese, ser reduzido. Ao menos para o conjunto de DTN, que já não mais são suportadas por processos puramente da livre iniciativa.

Para a construção da base teórica para o método, foi escolhido o método DSR contido nos trabalhos de Pimentel et al., 2020, <sup>(56)</sup> pela clareza de apresentação. Esse trabalho baseia-se nos trabalhos originais de Simon, 1996, <sup>(18)</sup> para propor os elementos principais para a construção de um artefato inovador com bases científicas. O método básico encontra-se na Figura 1.



Fonte: PIMENTEL al., 2020 <sup>(56)</sup>.

**Figura 1** – Método básico de DSR

Conforme identificado na literatura existe espaço para ampliação da infraestrutura de inteligência de mercado que permita a transformação de dados e informações em conhecimento útil para a ação <sup>(28)</sup>. O segmento de DTN, e consequentemente o de medicamentos órfãos, não recebem atenção suficiente para que existam investimentos na produção de ferramentas para analisar o seu mercado. Nesse sentido o presente método pode preencher uma lacuna no conjunto de

conhecimento da economia da saúde e prestar-se como ferramenta pública para utilização pelos gestores dos LFO.

Segundo o método proposto, com base em seus elementos básicos, o contexto da pesquisa foi definido o CEIS, onde como já apresentado, ocorrem as mais relevantes ações de promoção de transferência de tecnologia. Nesse espaço, a promoção dos medicamentos órfãos para DTN é frequente, e, portanto, será nesse contexto que o método (artefato) será aplicado e os resultados analisados.

As conjecturas teóricas são de que um método para apresentar as informações sobre os determinantes sociais da saúde auxilia os gestores públicos na tomada de decisão. Outra conjectura é que a apresentação dos medicamentos em risco de desabastecimento reforça o interesse social para promover os projetos de promoção de tecnologia para a produção de medicamentos órfãos para DTN.

A complexidade dos problemas é uma característica marcante no contexto das organizações públicas, como no caso do CEIS. A finalidade primordial da administração pública é satisfazer as carências dos cidadãos, considerando suas particularidades, mas focalizando o bem-estar coletivo. Durante esse processo, há o desafio de lidar com demandas ambíguas e antagônicas, envolvendo diversos setores da sociedade. Por isso, os problemas públicos, especialmente sua detecção e resolução, são intrinsecamente complexos e caracterizados por um elevado grau de incerteza e dificuldade em estabelecer relações de causa e efeito <sup>(57)</sup>.

A política de assistência farmacêutica tem esse aspecto de buscar o atendimento individualizado para cada paciente em uma determinada linha de cuidado. Ao mesmo tempo que busca otimizar o abastecimento pela articulação coletivas dos entes componentes do SUS.

Considerando a dimensão do CEIS de atendimento a esse mercado que se forma, os objetivos dos diferentes atores é ambíguo e por vezes antagônico. Especialmente quando se coloca a necessidade de escolha entre as diferentes tecnologias (e custos) dos tratamentos dentro de uma mesma linha de cuidado.

Santos (2018) aponta que como um método científico com enfoque prescritivo, a DSR tem o potencial de contribuir para o desenvolvimento de políticas públicas mais eficazes. Seu ciclo inclui a compreensão do problema e o

desenvolvimento de soluções, que são testadas e comprovadas como eficazes no contexto de análise. Dessa forma, a prática científica não se limita à produção de conhecimento, mas envolve a transformação desse conhecimento em soluções para problemas públicos, através da interação entre atores humanos e não-humanos, combinando esforços de pesquisadores, especialistas e pessoas comuns <sup>(57)</sup>.

O desenvolvimento de políticas públicas tem um caráter complexo quando se pensa na necessidade de testes para comprovação de eficácia. Isso ocorre porque muitas vezes resultado da política, particularmente daquela baseada na mudança tecnológica, demora um longo período para se materializar <sup>(58)</sup>. Nesse sentido a possibilidade de testar a proposta política por meio da avaliação dos objetivos a partir de métodos computacionais e estatísticos parece a alternativa lógica.

O potencial de contribuição do DSR também reside no fato de que suas etapas são adaptáveis às diferentes fases de desenvolvimento de uma política pública, desde a identificação do problema até a avaliação da solução proposta, que é conhecida como artefato da pesquisa <sup>(57)</sup>.

A construção do artefato, pela improbabilidade de existirem espaços reais de teste de políticas complexas de resultados de longo prazo, passa pela utilização de tecnologia. Nesse sentido o trabalho de Davila (2018) aponta que pesquisas científicas na área de Computação Aplicada à Saúde (CAS) envolvem tecnologia e inovação, apresentando o desenvolvimento de algoritmos, aplicações e outras soluções para resolver problemas de pessoas e organizações da saúde. Neste contexto, as autoras destacam o papel da metodologia científica na construção de soluções computacionais. Na pesquisa esse é um processo que contribui para o avanço do estado da arte de um domínio, fundamentado no conhecimento existente. A diferença entre as aplicações citadas, portanto, é o caminho percorrido por quem as construiu e suas contribuições para o meio <sup>(59)</sup>.

Davila (2018) aponta que a aplicação do DSR para a construção de artefatos computacionais é um paradigma emergente no cenário da metodologia de pesquisa de problemas de saúde. Sua essência é servir de aporte a investigações que trabalham com a criação ou prescrição de artefatos <sup>(59)</sup>.

O uso do DSR na área de saúde está bastante relacionado com a produção de artefatos inovadores e na avaliação de seus possíveis impactos. Balbino (2020) se utilizou do DSR para avaliar a efetividade de uma inovação tecnológica criada para adequação de luvas grandes em mãos pequenas para cuidados com o paciente. Seus objetivos eram identificar as dificuldades apresentadas pelos profissionais de saúde durante a utilização de luvas de procedimentos grandes em mãos pequenas durante os cuidados com o paciente; projetar e criar uma inovação tecnológica para adaptação de luvas de procedimentos grandes em mãos pequenas para cuidados com o paciente <sup>(60)</sup>.

Existe então uma oportunidade de construção de um artefato relacionado com a promoção de medicamentos órfãos para DTN. Somando três dos elementos apontados na literatura. O uso do DSR para proposição de soluções de políticas públicas com objetos complexos <sup>(57)</sup> (como o CEIS). A produção de um artefato computacional aplicado a saúde <sup>(59)</sup> que possa criar indicadores e inferências sobre problemas coletivos da população. E mudança da perspectiva da utilização do DSR de uma avaliação de uma tecnologia em particular <sup>(60)</sup> para uma avaliação de uma estratégia nacional de assistência farmacêutica baseada na inovação.

A busca pela interação entre pesquisadores e diversos atores evidencia uma mudança no posicionamento do pesquisador e nas técnicas utilizadas. Em vez de definir regras e controlar sua aplicação, é necessário incentivar a interação em torno de interesses comuns, para identificar conjuntamente o que constitui o interesse ou problema público e construir serviços públicos eficazes. Esse processo articulado e colaborativo é fundamental para oferecer um serviço público que atenda de fato às necessidades da sociedade <sup>(57)</sup>.

Essa interação é um grande desafio, considerando-se o grande número de agentes que estão atuantes no CEIS na missão de proporcionar o acesso aos medicamentos órfãos para DTN. Ela pressupõe uma comunicação lenta e gradativa que, como descrito por Schumpeter (1996), só revela sua verdadeira característica com a efetivação do processo <sup>(23)</sup>. Muito dela se dá pela construção do arcabouço legal e regulatório que irá direcionar, estimular e restringir a oferta de tecnologia no SUS.



Seus resultados, uma vez observados, podem ser bastante divergentes dos planejados inicialmente. Isso torna relevante a produção de artefatos metodologicamente construídos para poder avaliar os períodos passados para observar as oportunidades de aprendizado e reconfiguração das ações.

### **3.2 Modelo de sistema setorial de inovação e produção para medicamentos órfãos para doenças negligenciadas**

Para a aplicação dos elementos do DSR deve-se, conforme a proposta teórica adota pelo presente estudo, estabelecer o contexto, conjecturas teóricas e o quadro técnico do método. A partir dessa definição construir o artefato, que no caso é o método econométrico computacional para inferir os custos dos desabastecimentos e os ganhos da atuação dos LFO no Brasil.

A teoria econômica evolucionária advinda dos trabalhos de Malerba (2002)<sup>(16)</sup> sobre os SSIP é a base conceitual para definir as conjecturas teóricas e o quadro técnico do método. Essa sendo adequada para analisar a complexidade e heterogeneidade do sistema de produção industrial de saúde no Brasil. O contexto é o CEIS, que será explorado na próxima seção após a apresentação dos conceitos fundamentais.

Parece insuficiente para a construção de um modelo da realidade da oferta de insumos estratégicos para o SUS considerar que os episódios de desabastecimento sejam apenas resultado da informação imperfeita entre agentes com racionalidade substantiva. Da mesma forma considerar que a atuação dos LFO não gera ganhos sociais que não pudessem ser supridos pela livre iniciativa e pela concorrência perfeita entre agentes da iniciativa privada.

A escolha da teoria evolucionária<sup>(61)</sup> dá-se, pois, essa destaca a importância da aprendizagem e do conhecimento na transformação de sistemas econômicos. Os agentes econômicos são vistos como seres limitados em sua capacidade de processar informações e tomar decisões, e agem em ambientes incertos e mutáveis. Através da aprendizagem, os agentes adquirem novos conhecimentos e habilidades que lhes

permitem se adaptar melhor a esses ambientes em constante mudança. Reconhece assim a heterogeneidade dos agentes econômicos em termos de sua experiência, competências e organização. Essas diferenças entre os agentes resultam em desempenhos diferenciados, que por sua vez influenciam a dinâmica e a evolução do sistema econômico como um todo.

No contexto do conceito de SSIP, a teoria evolucionária sugere que as competências dos agentes envolvidos em um determinado setor são cruciais para a inovação e o desempenho desse setor. As competências correspondem a formas específicas de empacotamento do conhecimento sobre coisas diferentes e têm um conteúdo intrinsecamente organizacional. Isso significa que a maneira como o conhecimento é organizado e usado pelos agentes pode afetar significativamente a eficiência e a eficácia do setor como um todo. Assim, a teoria evolucionária oferece uma visão dinâmica e integrada da economia, destacando a importância da aprendizagem, do conhecimento e da heterogeneidade dos agentes na transformação de sistemas econômicos e na SSIP mais eficientes e competitivos <sup>(16)</sup>.

Nesse sentido, utilizar como base conceitual a teoria econômica evolucionária permite construir um modelo mais aderente à realidade brasileira do que os modelos marginalistas tradicionais. Permite também considerar a dimensão da inovação a partir de uma expansão da visão de um Sistema Nacional de Inovação, para uma visão de um Sistema Nacional de Inovação e Produção. Isso contempla a dinâmica de produtos como os medicamentos órfãos para DTN como uma característica intrínseca da dinâmica de mudança tecnológica.

A definição viável de SSIP apresentada por Malerba (2002) <sup>(16)</sup> é:

Um sistema setorial de inovação e produção é um conjunto de produtos novos e estabelecidos para usos específicos e o conjunto de agentes que realizam interações de mercado e não-mercado para a criação, produção e venda desses produtos. Um sistema setorial tem uma base de conhecimento, tecnologias, insumos e uma demanda existente, emergente e potencial. Os agentes que compõem o sistema setorial são organizações e indivíduos (por exemplo, consumidores, empresários, cientistas). As organizações podem ser empresas (por exemplo, usuários, produtores e fornecedores de insumos) e organizações não empresariais (por exemplo, universidades, instituições financeiras, agências

governamentais, sindicatos ou associações técnicas), incluindo subunidades de organizações maiores (por exemplo, departamentos de P&D ou produção) e grupos de organizações (por exemplo, associações setoriais). Os agentes são caracterizados por processos de aprendizagem específicos, competências, crenças, objetivos, estruturas organizacionais e comportamentos. Eles interagem por meio de processos de comunicação, troca, cooperação, competição e comando, e suas interações são moldadas por instituições (regras e regulamentos). Ao longo do tempo, um sistema setorial passa por processos de mudança e transformação por meio da coevolução de seus vários elementos (Malerba, 2002) <sup>(16)</sup>.

Essa noção de sistema setorial enfatiza a estrutura do sistema em termos de produtos, agentes, conhecimento e tecnologias, bem como em sua dinâmica e transformação. Em termos mais amplos, pode-se dizer que um sistema setorial é um resultado emergente coletivo da interação e coevolução de seus vários elementos <sup>(16)</sup>.

A visão do abastecimento de medicamentos órfãos para DTN apresenta todos os elementos para ser modelada a partir da teoria evolucionária de SSIP. Desta maneira a proposta de um método econométrico para explicitar os custos sociais da perda dos registros sanitários desses medicamentos (processo de seleção) e o ganho da atuação dos LFO (mecanismo de interação fora da empresa) podem incorporar os elementos dessa base teórica.

Os elementos básicos do modelo teórico de Malerba (2002) <sup>(16)</sup> de um sistema setorial são apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1** – Modelo teórico e aplicado do sistema setorial de inovação e produção da saúde

<b>Modelo básico (MALERBA, 2002)</b>	<b>Modelo da pesquisa</b>
Produtos	Medicamentos órfãos
Agentes <sup>a</sup>	Laboratórios Farmacêuticos Oficiais
Processos de conhecimento e aprendizagem <sup>b</sup>	Processo de produção de medicamentos regulados pela Anvisa
Tecnologias básicas, insumos, demanda e as relações e complementaridades relacionadas <sup>c</sup>	Produção de síntese química, compressão direta, fermentação, vacinas e injetáveis
Mecanismos de interações tanto dentro das empresas quanto fora delas <sup>d</sup>	Projetos de cooperação para desenvolvimento e transferência de tecnologia para a produção de medicamentos para doenças negligenciadas
Processos de competição e seleção	Processos que levam a criação de demanda não atendida nas linhas de cuidado de doenças negligenciadas no SUS
Instituições <sup>e</sup>	Normas como as políticas do CEIS contidas no decreto 9.245/17, normas da Anvisa, CMED, constituição federal etc.

FONTE: Adaptado de Malerba, 2002 <sup>(16)</sup>.

<sup>a</sup> Empresas e organizações não empresariais (como universidades, instituições financeiras, governo central, autoridades locais), bem como organizações em níveis mais baixos (departamento de P&D) ou mais altos de agregação (consórcios de empresas); indivíduos

<sup>b</sup> A base de conhecimento de atividades inovadoras e de produção difere entre setores e afeta muito as atividades inovadoras, a organização e o comportamento de empresas e outros agentes dentro de um setor

<sup>c</sup> As relações e complementaridades nos níveis de tecnologia, insumo e demanda podem ser estáticas e dinâmicas. Incluem interdependências entre setores relacionados vertical ou horizontalmente, a convergência de produtos previamente separados ou o surgimento de nova demanda a partir da demanda existente. As interdependências e complementaridades definem os limites reais de um sistema setorial. Elas podem estar no nível de insumos, tecnologia ou demanda e podem se referir a inovação, produção e venda

<sup>d</sup> Os agentes são examinados como envolvidos em processos de interações de mercado e não mercado

<sup>e</sup> Como padrões, regulamentações, mercados de trabalho e assim por diante

Esse modelo foi escolhido a partir de uma observação importante que respeito à questão da agregação. Quando os agentes são considerados, além de empresas e organizações não-empresariais, os agentes em níveis mais baixos e mais altos de agregação podem ser os principais atores em um sistema setorial. Da mesma forma, porque a noção de sistemas setoriais inclui inovação e produção com os processos relacionados à demanda e ao mercado, para fins analíticos, pode-se examinar separadamente um sistema de inovação setorial, um sistema de produção setorial e um sistema de distribuição-mercado setorial, que, por sua vez, podem estar mais ou menos relacionados. Finalmente, os sistemas setoriais podem ser examinados de acordo com diferentes níveis de agregação de produtos <sup>(16)</sup>.

Na presente pesquisa o sistema de produção setorial da saúde, particularmente o segmento para atendimento das linhas de cuidado para DTN, é entendido dentro do método a partir do nível de observação em torno dos LFO (agentes não-mercado). Isso permite incorporar as características da saúde brasileira, que compõe o SUS e do qual o CEIS é parte integrante, para explicar o custo social da interrupção da oferta de medicamentos para DTN. Bem como estimar os ganhos sociais da presença dessas organizações na esfera da produção, enquanto o vetor de desenvolvimento foca-se na promoção da inovação.

Os produtos considerados pelo método econométrico computacional, dentro do SSIP da saúde no Brasil, são os medicamentos negligenciados, em alinhamento com a literatura. Observando objeto semelhante ao estudo de Santana (2017) <sup>(54)</sup> em que os autores realizaram um estudo exploratório-descritivo, realizado entre janeiro e maio de 2016, analisando os registros sanitários e as incorporações de tecnologias no SUS para doenças que afetam populações vulneráveis. Foram realizados levantamentos e análises de documentos nos sites da Anvisa, *Food and Drug Administration* (FDA), *European Medicines Agency* (EMA), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) e Sistema Saúde Legis.

Segundo Santana (2017) <sup>(54)</sup> a análise dos registros de medicamentos para doenças da pobreza e populações vulneráveis tem sido um desafio para a área de regulação e incorporação de tecnologias em saúde. Dados do período de 2000 a 2011, nas fontes citadas pela pesquisa, mostram que apenas 4% dos 850 novos produtos terapêuticos aprovados pelas principais agências reguladoras do mundo eram destinados a essas doenças, sendo apenas 29 medicamentos e 8 vacinas. Destaca-se ainda o fato de que apenas 4 produtos foram classificados como nova entidade química. Essa falta de investimento em pesquisa e desenvolvimento de medicamentos para DTN, ou “doenças relacionadas à pobreza”, é reflexo das iniquidades em saúde e revela a necessidade de o Estado garantir o acesso às melhores terapias disponíveis. Portanto, a análise dos registros sanitários de medicamentos para doenças da pobreza é fundamental para reduzir as iniquidades em saúde <sup>(54)</sup>.

Os autores puderam identificar um total de 132 medicamentos listados na RENAME 2014 para tratamento de doenças da pobreza, sendo que mais de um terço (49) tinha apenas um fabricante nacional e outros 24 não estavam registrados no país. Apontam que entre 2006 e 2014, houve um aumento de 46% no número de medicamentos na RENAME para doenças da pobreza. Mas que apesar desse aparente avanço na oferta para o SUS na regulação e incorporação de tecnologias, a falta de interesse do mercado e a negligência em relação a essas doenças exigem ação estatal para garantir acesso às melhores terapias disponíveis e reduzir as desigualdades em saúde. Concluem que o Brasil precisa avançar na regulação e incorporação de medicamentos sem interesse mercadológico, uma agenda inacabada que pode criar barreiras de acesso a tecnologias para populações vulneráveis <sup>(54)</sup>.

As evidências do estudo de Santana (2017) <sup>(54)</sup> apontam que apenas pelo processo decisório dos agentes, dada sua racionalidade limitada <sup>(62)</sup>, tornam os resultados do CEIS, no que se refere a oferta nas linhas de cuidado para DTN, incompleto. A atenção advinda dos programas de incentivo a tecnologias inovadoras e medicamentos de alto custo levou a uma redução na produção de diversidade no conjunto de medicamentos para segmentos de menor valor de mercado. O que é um processo “natural” dentro da dinâmica geral do sistema nacional de inovação <sup>(23)</sup> é um problema quando considerada a dimensão de assistência farmacêutica.

O método proposto tem um interesse complementar à dinâmica de incorporação de novos produtos (novos registros sanitários de medicamentos não-inovadores) e novos produtos inovadores. É o de demonstrar os reflexos da mudança tecnológica causada pela inovação sobre produtos que não são mais de interesse econômico, mas ainda são relevantes nas linhas de cuidado do SUS. Portanto, considerando o trabalho de Santana (2017), confirma-se na literatura a ideia de que os produtos para as DTN têm uma parcela menor da atenção tanto dos agentes privados quando das políticas de interesse público de saúde.

Porém, ao observa a entrada de novos registros, Santana (2017) <sup>(54)</sup> não observa o que ocorre com os registros que deixam de ser renovados ou são cancelados em um sistema. Assim, a atenção sobre os eventos de desabastecimento não é observada. Outro ponto de destaque é que não é feita a segregação pelo

detentor dos registros sanitários, o que permite estimar a contribuição (ganho social) da atuação dos LFO na oferta desses produtos.

O presente trabalho, embora seja considerado um conjunto menor de medicamentos para DTN, permite por meio do método observar essas duas informações, que complementam a visão de Santana (2017) <sup>(54)</sup>. Observando os aspectos da outra ponta do processo de mudança tecnológica. Ou seja, se não estão entrando no SSIP novos registros de medicamentos para DTN, então a interrupção da oferta dos medicamentos órfãos irá gerar uma situação crítica para o SUS.

Na questão de atendimento das linhas de cuidado do SUS, a escolha empresarial sobre quais produtos ofertar, baseada no lucro potencial não é suficiente para atender plenamente a demanda. A avaliação da situação epidemiológica das DTN no Brasil entre 1990 e 2019 indica que a dinâmica de mudança tecnológica está deixando desassistida uma parcela da população, particularmente aquela em situação de vulnerabilidade social.

O trabalho de Posonato (2011) <sup>(63)</sup> busca avaliar a situação epidemiológica das DTN com maior ocorrência no Brasil e analisar os gastos do governo federal com medicamentos para o tratamento dessas morbidades, identificando fármacos, formas farmacêuticas e seus respectivos custos no período de 2005 a 2008. O propósito do trabalho é subsidiar a discussão sobre a política de P&D de medicamentos no Brasil, relacionada ao uso do poder de compra do governo na área da saúde. O estudo utiliza as fontes de dados da OMS e estratégia utilizada para extrair as informações relevantes para a análise da situação epidemiológica das DTN são feitas a partir da utilização da DALY e dos gastos do governo federal com assistência farmacêutica. Apresenta os indicadores epidemiológicos para esse grupo de doenças demonstrando a persistência dessa deficiência no SUS, bem como os dados sobre os gastos com medicamentos para seu tratamento. Reforça nas conclusões o aspecto do baixo investimento em inovação em medicamentos para essas linhas de cuidado <sup>(63)</sup>.

Como uma ferramenta para promover o desenvolvimento socioeconômico, o estudo de Posonato (2011) analisa os gastos do governo federal com medicamentos para o tratamento dessas morbidades no período de 2005 a 2008. O autor destaca que

embora as DTN tenham uma alta incidência no Brasil, os gastos do Ministério da Saúde (MS) com medicamentos para programas de assistência farmacêutica são pequenos em comparação com outros programas, como o da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), por exemplo. Isso reflete a falta de novos medicamentos para o tratamento das DTN, que seriam, portanto, sujeitos à proteção patentária e mais caros <sup>(63)</sup>.

A partir da observação do trabalho de Posonato (2011) <sup>(63)</sup> evidencia-se que novamente o foco das correções buscadas no sistema são para ampliar o aumento da diversidade dos produtos para as DTN. A visão centrada na dinâmica de inovação do SSIP leva a conclusão de que a solução para a escassez de oferta de novas terapias para essas linhas de cuidado. Entretanto, como já discutido, isso reforça a situação de ameaça a produção existente de medicamentos órfão. Como estes não tem mais conteúdo inovador, em um método focado na inovação, eles não teriam espaço.

Existe então uma oportunidade para contemplar o custo social dessa descontinuidade no computo geral da avaliação de custo-efetividade da incorporação de novas tecnologias no CEIS. Sem isso, existe risco de desabastecimento dessas tecnologias, que tem que atender aos mesmos requisitos regulatórios e competitivos dos medicamentos de alto valor agregado, mas sem o suporte das políticas de fomento do Estado.

A partir da taxonomia proposta por Malerba (2002) <sup>(16)</sup> a abordagem evolucionária permite observar a dinâmica dos medicamentos órfãos a partir de três processos econômicos que impulsionam a mudança econômica: processos de criação de variedade em tecnologias, produtos, empresas e organizações, processos de replicação, que geram inércia e continuidade no sistema e processos de seleção, que reduzem a variedade no sistema econômico <sup>(16)</sup>.

Esse aspecto teórico proposto por Malerba (2002) <sup>(16)</sup> permite compreender, dentro do CEIS como SSIP, a dinâmica dos medicamentos órfãos para DTN. No regramento institucional do CEIS <sup>(20)</sup> é proposto o estímulo ao desenvolvimento tecnológico inovador que está associado aos processos de criação de variedade em tecnologia e produtos. A observação dos produtos no período de 1990 a 2019 pode ser observada a partir dos processos de replicação com a incorporação no tecido



produtivo de cópia dos produtos desenvolvidos por empresas multinacionais atuantes no sistema de saúde brasileiro. Por fim os processos de seleção estão associados a redução da diversidade na oferta dos medicamentos para DTN.

Considerando que agentes do método são os LFO, particularmente os gestores públicos que tem de tomar decisões à frente desse tipo de organização. O modelo evolucionário do SSIP, com a contribuição da teoria institucionalista, apresentam uma forma mais realista de modelagem do processo de decisão dessas entidades e seus gestores do que a teoria clássica. Especialmente porque trata com um agente de racionalidade limitada e restringido pelo conjunto institucional.

Em um modelo marginalista, o lucro seria resultado da eficiência na utilização dos fatores de produção em um contexto de racionalidade substantiva e concorrência perfeita (ou quase-perfeita). Se fosse o caso, haveria alguma firma disposta a usufruir os lucros da produção de medicamentos órfãos e garantir a oferta para a demanda existe. Entretanto, como foi visto nos trabalhos de Trouiller (2001) <sup>(1)</sup> existem barreiras que tornam essa pressuposição inadequada. Especialmente aquela que define que o lucro é objeto deliberado da expectativa dos gestores das empresas farmacêuticas. Ou seja, se a expectativa é por um certo patamar de lucros, um conjunto de produtos, por mais eficiente que seja sua produção, pode não gerar o montante de lucros necessários para tornar esse projeto atrativo dado o tamanho do mercado total.

Segundo Malerba (2002) empresas heterogêneas diante de tecnologias semelhantes, buscando em torno de bases de conhecimentos semelhantes, realizando atividades de produção semelhantes e “imbrincadas” no mesmo ambiente institucional, compartilham algumas características comportamentais e organizacionais comuns e desenvolvem uma padrões de aprendizagem, comportamento e organização dentro de um intervalo semelhantes <sup>(16)</sup>.

A teoria da decisão dos agentes com racionalidade limitada <sup>(62)</sup>, em complementação à teoria evolucionária, permite compreender como as pessoas, nas firmas e organizações não-mercado (LFO, universidades, ICT, governo etc.) vão tomar suas decisões. Por essa razão é relevante para compreender os processos decisórios relacionados a produção de medicamentos órfãos para DTN nos LFO. Ela

permite tratar esses agentes como peça central na dinâmica de mudança, mas sem que ter que considerá-los super-humanos.

Simon (1979), no campo da teoria institucionalista, também em uma crítica a teoria econômica clássica destaca que o desenvolvimento da economia tem focado a racionalidade dos agentes econômicos para explicar como fazem suas escolhas. Ao estudar a teoria da decisão como uma ciência econômica e escrever alguns de seus aspectos normativos e descritivos Simon (1979) <sup>(62)</sup> observa que a teoria clássica falha em dois aspectos. O primeiro em sua faceta a serviço de política econômica mostra que os pesquisadores da teoria tradicional não apresentam os mesmos padrões de racionalidade substantiva que seus objetos de estudo, enquanto estes maximizam aqueles adotam um comportamento apenas satisfatório. Isso é reflexo do seu descolamento dos fatos reais e sua incapacidade de propostas de política pública eficaz ou mesmo implementável. A segunda face é a impossibilidade de falseamento dos modelos abstratos baseados nos pressupostos clássicos de concorrência perfeita e racionalidade substantiva. Em oposição, na teoria da decisão as previsões podem ser diretamente observadas, bem como a própria teoria pode então ser falseada assim que as previsões falhem <sup>(62)</sup>.

Ainda apresentando as diferenças em relação a teoria clássica, que serão necessárias para melhor compreender a dinâmica brasileira dos medicamentos órfãos para DTN pelos LFO. Simon (1979) aponta que a partir da teoria decisão as previsões microeconômicas podem ser testadas de outras formas que não através de fenômenos agregados. Em oposição na teoria Marginalista de racionalidade perfeita que é empiricamente verificável apenas por meio de uma simplicidade que é fruto de uma construção que não observa a realidade do comportamento dos agentes. A teoria comportamental, que assume racionalidade limitada também apresenta limitações com relação a previsões mais explica certos comportamentos considerando as restrições na capacidade dos indivíduos <sup>(62)</sup>.

A teoria da tomada de decisão <sup>(62)</sup> complementa a visão de SSIP de perspectiva evolucionária <sup>(16)</sup>. E também embasa a observação de objetos complexos <sup>(18)</sup> que serão necessários ao caracterizar o SSIP da saúde no Brasil na forma do CEIS. Nesse sentido a existência de medicamentos órfãos e episódios de

desabastecimento nas linhas de cuidados das DTN, bem como a oferta desses insumos estratégicos por meio dos LFO, não é de forma nenhuma aleatória. Portanto, a participação do Estado na correção da deficiência na assistência farmacêutica dos medicamentos órfãos também necessita ser escolhida de forma deliberada.

O aspecto descritivo da teoria mostra de que maneiras a decisão é tomada e permite saber que decisão deve ser tomada. Essa é a normativa da teoria da decisão<sup>(62)</sup>. Esse ponto é relevante, porque por uma análise clássica o problema do desabastecimento não deveria ocorrer, pois ele representa uma falha de mercado, o que não seria possível na presença de atores com racionalidade substantiva e concorrência perfeita. É preciso então uma teoria alternativa que permita considerar que existe uma ação normativa que estabelece a necessidade do atendimento da oferta de produtos nas linhas de medicamentos para DTN. Não é a exclusivamente a dinâmica de tecnologia e preços que irá garantir o acesso a esse tipo de insumo estratégico.

Considerando o aspecto de agregação proposto por Malerba (2002), os indivíduos estão organizados em empresas, que são os principais atores em um sistema setorial. Elas estão envolvidas na inovação, produção e venda de produtos setoriais, e na geração, adoção e uso de novas tecnologias. Como discutido anteriormente na teoria evolutiva, elas são caracterizadas por crenças, expectativas, competências e organização específicas, e estão envolvidas em processos de aprendizagem e acumulação de conhecimento<sup>(16)</sup>.

Segundo Nelson e Winter, 1982,<sup>(61)</sup> a heterogeneidade das empresas é uma característica fundamental de um sistema setorial. Um grau mais alto ou mais baixo de heterogeneidade dos agentes em termos de tipos, crenças, competências, comportamento e organizações pode derivar de diferenças em um conjunto de fatores. Entre esses pode-se destacar as características da base de conhecimento, os processos de experiência e aprendizado, a interação específica das empresas com a demanda, o funcionamento de complementaridades dinâmicas, as histórias das empresas e as taxas e trajetórias diferenciais de inovação e crescimento<sup>(16)</sup>.

Mazzucato (2021) observa a potência do poder indutor do Estado para provocar a mudança tecnológica. Entretanto, o foco no processo de criação de

diversidade e replicação, tira a atenção do processo de seleção <sup>(19)</sup>. Esse é tido como um resultado residual da dinâmica promovida pela inovação e pela mudança estrutural de longo prazo <sup>(58)</sup>.

O método proposto não nega essa potência do Estado (por meio do poder de compra) de induzir o desenvolvimento por meio da inovação, nem a existência de uma dinâmica capitalista estrutural no setor de saúde <sup>(22)</sup>. Apenas joga luz à necessidade do SUS, evidenciada a partir de um indicador de qualidade da saúde da população, de manter o suprimento de insumos estratégicos para as linhas de cuidado de uma parcela significativa da população.

O SSIP como arcabouço teórico para o método de estudo permite considerar também outros tipos de agentes em um sistema setorial, que são as organizações não-empresariais, como universidades, instituições financeiras, agências governamentais, autoridades locais e assim por diante. De várias maneiras, eles apoiam a inovação, difusão tecnológica e produção pelas empresas, seu papel difere muito entre os sistemas setoriais <sup>(16)</sup>.

Desta maneira permite-se considerar a presença dos LFO na produção de medicamentos órfãos para DTN como um elemento estrutural do SSIP de saúde no Brasil. Mais do que isso, a partir do método, pode-se suprir uma lacuna na literatura, estimando o impacto e a significância dessa atuação sobre um indicador de qualidade da saúde da população. Portanto, explicitar o ganho social de destinar recursos públicos para a manutenção dessas entidades, especialmente quando essas decidem manter tecnologias de produção de baixo conteúdo inovador, mas necessárias às linhas de cuidado do SUS.

A ideia central do SSIP da saúde no Brasil é de fomentar o ecossistema de agentes na oferta estratégica de insumos para o SUS. Se o SSIP é uma propriedade emergente das ações e escolhas dos agentes heterogêneos, então o surgimento de redes e formas de cooperação é uma possibilidade plausível. Desta forma precisa ser contemplada na modelagem do problema do custo social e ganho social da oferta de medicamentos órfãos para DTN pelos LFO.

Segundo Malerba (2002) a abordagem evolutiva e a literatura sobre sistemas de inovação têm dado muita atenção à cooperação e interação formais e informais

entre empresas: de acordo com essa perspectiva, em ambientes incertos e em constante mudança, as redes surgem não porque os agentes são semelhantes, mas porque são diferentes. Dessa forma, as redes podem integrar complementaridades em conhecimento, capacidades e especialização. Além disso, tem sido enfatizado o papel das relações entre empresas e organizações não empresariais (como universidades e centros públicos de pesquisa) como fonte de inovação e mudança em vários setores, como farmacêutico e biotecnologia, tecnologia da informação e telecomunicações (16).

Malerba (2002) aponta que:

os tipos e estruturas de relacionamentos e redes diferem de sistema setorial para sistema setorial, como consequência das características da base de conhecimento, dos processos relevantes de aprendizagem, das tecnologias básicas, das características da demanda, dos elos chave e das complementariedades dinâmicas. Por exemplo, na indústria farmacêutica, pense na mudança na base de conhecimento subjacente na transição da triagem aleatória para a biotecnologia moderna. Essa mudança criou novos tipos de redes e relações entre empresas (grandes empresas farmacêuticas e novas empresas de biotecnologia), e entre empresas, organizações não empresariais (como universidades e capitalistas de risco) e instituições (como regulamentações). E compare com a base de conhecimento de máquinas, relacionada a tipos completamente diferentes de redes e relacionamentos entre empresas (usuários e fornecedores), organizações não empresariais (como bancos locais e associações industriais e governos) e instituições (confiança local). Ou relacione com o tipo de conhecimento e redes em indústrias de sistemas complexos, como simulação de voo (Malerba, 2002) (16).

Assim, pode-se dizer que um sistema setorial é composto por redes de relacionamentos entre agentes heterogêneos com diferentes crenças, competências e comportamentos, e que esses relacionamentos afetam as ações dos agentes. Eles são relativamente estáveis ao longo do tempo (16).

A presença dos LFO, como entidades não-mercado, é um elemento estruturante dessas redes de cooperação entre a iniciativa privada e os interesses do SUS. Por um lado, elas são atraídas pelo poder de compra do Estado, que no caso brasileiro apresentam preferência pelas compras nos modelos de cooperação (20, 33) e

por outro são estimuladas a mitigar o risco tecnológico do desenvolvimento de novos produtos com o uso de subsídios dentro das políticas de fomento ao vetor de inovação.

Colocar os LFO em contato direto com as empresas multinacionais produtoras de tecnologia na área de saúde acelera a introdução de novos produtos de alto valor agregado no SUS. Isso tem um impacto positivo na qualidade da saúde da população. Porém, esse impacto não é homogêneo na população, porque a prevalência das doenças é diferente de acordo com as características dessa população.

Se o indicador for exclusivamente de resultados econômicos, é indiferente se a redução de dependência tecnológica é fruto do domínio de uma tecnologia de medicamento de alto custo ou de uma DTN. Mas o resultado absoluto do primeiro caso é muito mais impactante sobre a balança comercial ou sobre as despesas do governo em saúde. Entretanto, embora possa parecer eficiente do ponto de vista econômico, as linhas de cuidado para DTN deixadas desabastecidas podem resultar na piora da qualidade de saúde de uma parcela significativamente maior da população.

É preciso estabelecer ações efetivas para que os custos da transferência de tecnologia sejam incluídos na análise de custo-efetividade da incorporação de novas tecnologias. A avaliação do custo social de manter uma tecnologia necessária ao SUS, dentro do portfólio do CEIS é parte relevante do conjunto de informações para a tomada de decisão dos agentes.

Segundo Trouiller (2001) essas tecnologias básicas incluem aquelas necessárias para a produção de medicamentos usados para tratar tripanossomíase, leishmaniose, meningite meningocócica e medicamentos de segunda linha de tratamentos para tuberculose. E a capacitação e transferência de tecnologia são a chave para soluções sustentáveis do problema. A escassez de medicamentos essenciais para o controle de DTN nos países em desenvolvimento exige uma significativa reorientação das prioridades no desenvolvimento de medicamentos e políticas de saúde. Em vez de abandonar as drogas essenciais como bens de consumo triviais em uma economia de livre mercado global, as drogas essenciais merecem um

status especial de acordo com seu papel crucial no bem-estar global. É dever da sociedade fornecer essas ferramentas básicas de saúde ao maior número possível da população mundial <sup>(1)</sup>.

Trouiller (2001) aponta que a transferência de tecnologia e capacitação/consolidação das empresas e organização não-mercado, em países em desenvolvimento exige um esforço de capacitação e transferência de tecnologia, juntamente com uma política internacional de apoio em termos de questões legais e regulatórias e investimentos em pequenas ou médias empresas farmacêuticas em países em desenvolvimento. Assim essa ideia está presente entre as conjecturas teóricas que caracterizam o método proposto na presente pesquisa, considera-se que:

Um mercado pouco atraente para uma multinacional pode ser perfeitamente viável para uma empresa menor de um país em desenvolvimento. De fato, o desenvolvimento de medicamentos pode se tornar um motor potencial para o desenvolvimento. A capacitação e a transferência de tecnologia podem ser promovidas por meio da cooperação bilateral e multilateral para o desenvolvimento, mas a definição de prioridades deve ser bem adaptada às necessidades e capacidades específicas dos países envolvidos. As economias emergentes podem ser o primeiro alvo de ação, e as soluções para os países mais pobres podem ser enxertadas em instalações bem-sucedidas de produção de drogas nesses países. Com o tempo, os programas de assistência voltados para a caridade devem ser transformados em parcerias sustentáveis. As colaborações entre as universidades do norte e as universidades dos países em desenvolvimento devem ser fortalecidas, bem como as colaborações ou parcerias com a indústria. Pesquisa operacional e novos estudos sobre medicamentos existentes já podem ser conduzidos em países em desenvolvimento. Isso inclui a identificação de novas indicações para medicamentos existentes, formulações ou combinações aprimoradas e o estabelecimento de protocolos de tratamento mais simples. Por exemplo, o tratamento da malária melhorou significativamente nos últimos anos como resultado de estudos clínicos sobre medicamentos (antigos) disponíveis. A longo prazo, deve-se criar capacidade para transferir os resultados da pesquisa básica para a fase pré-clínica e clínica. A capacidade de produção já está presente de forma limitada e deve ser ampliada (Trouiller et al., 2001) <sup>(1)</sup>.

Mas uma adaptação é feita em relação a proposta de Trouiller (2001), para adequação ao caso brasileiro. A existência dos LFO permite pensar nesse movimento de “economia filantrópica” ser pensado no contexto do CEIS. Nesse caso os esforços de incorporação das tecnologias básicas que são estruturantes do SSIP da saúde no Brasil para atendimento do SUS, podem ser incorporadas nessas entidades não-mercado. Essa adaptação é feita para considerar a institucionalidade do CEIS que a muito tempo apresenta essas entidades como agentes estratégicos na oferta de medicamentos de baixo interesse econômico para DTN.

As instituições incluem normas, rotinas, hábitos comuns, práticas estabelecidas, regras, leis, padrões e assim por diante, que moldam a cognição e a ação dos agentes e afetam as interações entre eles. As instituições podem variar desde as que vinculam ou impõem sanções aos agentes até aquelas que são criadas pela interação entre eles (como contratos); de mais vinculantes a menos vinculantes; de formais e informais (como leis de patentes ou regulamentações específicas versus tradições e convenções). Além disso, muitas instituições são nacionais (como o sistema de patentes), enquanto outras são específicas para sistemas setoriais, como mercados de trabalho setoriais ou instituições financeiras específicas do setor <sup>(61, 65)</sup>. Outro exemplo de instituições setoriais são regulamentações no setor farmacêutico moderno <sup>(16)</sup>.

Loasby (1999) apresenta que a evolução é entendida como uma classe de processos de tentativa e erro. Os quais compreendem três elementos: a geração de variedade, a redução da variedade e alguma persistência nas características das variáveis e no ambiente no qual ocorre a seleção (instituições) <sup>(64)</sup>.

O surgimento de episódios de desabastecimentos estruturais de medicamentos órfãos para DTN está intrinsecamente relacionado ao processo de seleção, que segundo Loasby (1999) é essencialmente rejeição, mas no sistema econômico isso algumas vezes toma formas de adaptação e re-planejamento, que leva a um novo conjunto de tentativas, que podem resultar em futuras adaptações, ou eventuais rejeições. Por isso os estudos de pesquisa e desenvolvimento merecem lugar de destaque na economia evolucionária. Na economia evolucionária a ação de



seleção pelos agentes humanos ocorre em todos os estágios do processo. As forças do mercado respondem às escolhas humanas <sup>(64)</sup>.

As escolhas humanas, entretanto, não se baseadas exclusivamente nas expectativas de retorno financeiro, levam a uma redução da diversidade com peso desproporcional sobre as linhas de cuidado para as DTN <sup>(54, 63)</sup>.

Em setores caracterizados por demanda heterogênea, frequentemente, a coevolução está relacionada a processos dependentes de trajetória. Aqui, a aprendizagem local, as interações entre agentes e as redes podem gerar retornos crescentes e irreversibilidades que podem bloquear sistemas setoriais em tecnologias inferiores <sup>(16)</sup>.

Esse é o caso do SSIP da saúde no que concerne a produção de medicamentos órfãos para DTN. Existe um encarceramento em uma situação de baixo interesse pelo desenvolvimento de novos produtos (aumento da diversidade), concomitante a um estímulo pela substituição tecnológica por produtos inovadores nos portfólios dos integrantes do setor (incluindo os LFO). As barreiras existentes, com as regulatórias e as patentárias, reforçam essa situação de encarceramento em um patamar insatisfatório, quando se considera o indicador de qualidade da saúde nessas linhas de cuidado.

No nível de modelagem, uma maneira de representar de forma estilizada aspectos de coevolução em diferentes sistemas setoriais é através de modelos amigáveis à história. Uma vez desenvolvidos para vários sistemas setoriais, os modelos amigáveis à história permitirão análises comparativas dos padrões de evolução estrutural e dinâmica industrial, identificar similaridades entre setores e enriquecer a compreensão dos fatores por trás da evolução estrutural. Além das empresas, esses modelos podem se concentrar em vários elementos dos sistemas setoriais: organizações não-mercado, fornecedores, usuários e políticas públicas. Dessa forma, eles podem ser bastante úteis na análise da interação entre vários elementos de um sistema setorial <sup>(16)</sup>.

Em segundo lugar, com base nos resultados obtidos de as análises mencionadas acima, taxonomias de sistemas setoriais devem ser construídos. Essas taxonomias devem agrupar os sistemas setoriais em termos de elementos, estrutura e

dinâmica, de modo que as regularidades pudessem ser identificadas entre os setores e uma descrição geral das características poderiam ser propostas <sup>(16)</sup>.

O trabalho conceitual e teórico deve ser realizado nas relações básicas entre os elementos de um sistema setorial, o surgimento e persistência da heterogeneidade das empresas, os processos básicos de criação de variedades, seleção e coevolução. Aqui, tanto da dinâmica da indústria quanto dos modelos amigáveis à história pode ser útil. Na melhor tradição de evolução (e inovação sistema) este trabalho deve ser continuamente confrontado com o trabalho empírico <sup>(16)</sup>.

Finalmente, propostas de políticas públicas podem ser desenvolvidas sobre como afetar a transformação dos sistemas setoriais, os processos de inovação e difusão, e a competitividade das empresas e dos países. Uma perspectiva do sistema total pode ajudar a identificar incompatibilidades e bloqueios que partes do sistema exercem no resto. E pode ajudar a superar ciclos viciosos que bloqueiam nos sistemas em seu crescimento, desenvolvimento e transformação <sup>(16)</sup>.

### **3.2.1 O CEIS como sistema setorial de inovação e produção e os medicamentos órfãos para doenças negligenciadas**

O conceito do CEIS <sup>(10)</sup> surge na literatura há cerca de 20 anos, e sua implementação como objeto de política pública em 2007, como parte do Programa Mais Saúde, o “PAC da Saúde” <sup>(67)</sup>. Definiu-se assim o CEIS como um dos eixos estratégicos para a política de saúde. Pela primeira vez, foi reconhecido no âmbito setorial que a redução da vulnerabilidade da política social brasileira pressupunha o desenvolvimento da base produtiva e da inovação em saúde. Sem tal medida, ficavam ameaçados, na visão dos planejadores públicos à época, programas intensivos em conhecimento, a exemplo do bem-sucedido Programa Nacional de Imunização (PNI), dos programas oncológicos, de tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV), cardiologia, entre outros <sup>(67)</sup>. Mantendo-se ativo como pauta política e estratégica <sup>(22)</sup> durante cerca de dois terços do período de interesse de 1990 a 2019.

Uma década depois de sua primeira aparição explícita como objetivo de política pública, com o Decreto Presidencial nº 9.245, de 20 de dezembro de 2017

regulamentou-se o uso do poder de compra do Estado em contratações e aquisições que envolvessem produtos e serviços estratégicos para o SUS no âmbito do CEIS. Nesse decreto, ainda que na ausência de uma definição legal, definiu-se que esse corresponde ao sistema produtivo nacional da saúde, composto:

pelas empresas da indústria química, farmacêutica, de biotecnologia, mecânica, eletrônica e de materiais para a saúde; pelos prestadores de serviços na área da saúde, independentemente da natureza jurídica; e pelos órgãos públicos e pelas entidades públicas ou privadas que atuem em pesquisa, inovação, desenvolvimento, produção e prestação de serviços na área da saúde, incluídos as Instituições de Ciência e Tecnologia (ICT) e os Laboratórios Públicos Oficiais LPO (Brasil, 2017) <sup>(20)</sup>.

Esse decreto, consolida a visão acadêmica proposta para o CEIS, para o qual analiticamente, esse constitui um espaço institucional delimitado, político, econômico e social, no qual se realiza a produção e a inovação em saúde. Apresenta, portanto, os elementos básicos de um sistema setorial de inovação e produção, segundo a definição teórica escolhida <sup>(16)</sup>.

Na literatura acadêmica <sup>(10, 22, 45, 69)</sup> e no regramento institucional <sup>(20, 68)</sup> existe relativa convergência sobre o entendimento dos atores integrantes do CEIS. Existe consenso que esse sistema setorial de inovação e produção resulta da interação econômica e tecnológica que produz uma institucionalidade comum (órgãos de regulação sanitária, de incorporação tecnológica, de ética em pesquisa, entre outros). Essa construção é resultado de diversas políticas, programas e ações cujas decisões, implícita ou explicitamente, arbitraram práticas, serviços e produtos que se tornaram dominantes e outros que reduziram sua importância relativa ou mesmo foram eliminados <sup>(70)</sup>.

Observar o período de 1990 a 2019 permite investigar momentos significativos nesse processo de construção, com políticas como a criação do SUS, da Anvisa, programas como PNI, e decisões como a produção da lista de produtos estratégicos do Ministério da Saúde (MS). Essas ações foram relevantes para conformar a dinâmica observada para os medicamentos órfãos para DTN.

Os resultados obtidos no âmbito do CEIS, segundo a literatura, não são frutos do mero acaso ou da livre concorrência entre os agentes econômicos, ele é resultado das escolhas iniciais propostas no regramento da política e dos setores priorizados<sup>(71)</sup>. Assim o CEIS<sup>(69)</sup> pode ser entendido a partir de um processo altamente dependente da mudança tecnológica e do próprio avanço científico no campo da saúde. Por outro lado, a área da saúde requer a mediação do poder público para evitar que o ciclo-de-vida dos produtos, do ponto de vista comercial, seja o único critério para a manutenção da produção dos tratamentos de escolha do SUS.

Nesse contexto, buscou-se, por meio da ação do MS, especialmente a partir de 2008 capacitar o Brasil e seu tecido industrial para preencher a lacuna resultante da revolução tecnológica dos últimos trinta anos, que ao lado da globalização e financeirização da economia mundial, propiciaram a formação e consolidação desse complexo no mundo<sup>(10, 69)</sup>. Um exemplo disso foi a escolha feita pela promoção da plataforma de biotecnologia, que embora fosse descoberta científica da década de 1970, teve impacto significativo no SUS a partir dos anos 2000<sup>(45)</sup> e foi objeto das chamadas para projetos no âmbito do CEIS para a formação de PDP a partir de 2010<sup>(72)</sup>.

O CEIS, como dito, é um SSIP da saúde e se configura como um conjunto articulado de instituições dos setores público e privado, cuja disponibilidade de tratamentos depende dessa articulação para acontecer. No Brasil, essa articulação se dá por meio das ações traduzidas em programas e políticas para o desenvolvimento nacional de produtos considerados estratégicos para o atendimento de programas e políticas do SUS<sup>(45)</sup>, como a política de assistência farmacêutica.

Nesse sentido a produção de medicamentos órfãos para DTN tem o caráter estratégico necessário para ser tratado por meio de políticas públicas dentro do CEIS. Faltam possivelmente evidências que permitam a promoção do desenvolvimento de tecnologias para a produção desses medicamentos. É por essa razão que a literatura trata da necessidade de observar o caráter dual do fomento à inovação em saúde<sup>(10)</sup>.

O período de 1990 a 2019 marca a necessidade de alinhamento geral entre as políticas de saúde do MS com as demais ações de outras instituições que condicionam o desenvolvimento do complexo, por exemplo a Anvisa. Também

marca a necessidade de evoluir na capacidade de formulação e avaliação de políticas do MS e da regulação para a inovação <sup>(45)</sup>.

Isso é necessário porque o SSIP é uma construção institucional que envolve diversos atores e instituições, como empresas, agências governamentais, universidades, institutos de pesquisa, cientistas e engenheiros. A interação alinhada entre esses agentes é fundamental para a geração, implementação e difusão de inovações, que impulsionam o progresso tecnológico em economias capitalistas complexas, como a brasileira. Além disso, o sistema educacional e as instituições financeiras também são importantes para fornecer a base de conhecimentos, habilidades e o financiamento necessários para as empresas e instituições de pesquisa investirem na produção de tecnologias já dominadas, mas que são necessárias nas DTN. O reconhecimento da importância desses arranjos institucionais é fundamental para o desenvolvimento de políticas públicas que promovam a assistência farmacêutica e o crescimento econômico <sup>(69)</sup>.

A manutenção das tecnologias produtivas para produção de medicamentos órfãos para DTN depende desse alinhamento e da declaração explícita de interesse dos gestores públicos por meio das políticas públicas. O interesse pelo poder de compra do Estado é capaz de motivar a incorporação de novas tecnologias, mas é preciso ter como parte do planejamento a gradação da descontinuação dos produtos estratégicos que ainda são úteis para o SUS. É possível ter na infraestrutura de inteligência de dados as evidências do custo social da descontinuação total de uma tecnologia. A trajetória das doenças que ainda afetam a população brasileira é, possivelmente, um critério para ser considerado, além do *animal spirit* do empresário.

Dentro do conceito de CEIS, como objeto a ser construído, fomentado e modificado por meio de uma política de produção de medicamentos órfãos para DTN, que pode fortalecer a interação entre o governo, a universidade e a iniciativa privada, sendo, portanto, necessário pensar o espaço que será destinado aos insumos estratégicos de baixo interesse econômico <sup>(45)</sup>. Pois são estratégicos para a saúde e não apenas para o desenvolvimento econômico. A partir disso é possível garantir investimentos em condições salubres para o cenário de inovação tecnológica e

produção social. Esse é o tipo de política capaz de lidar com a dualidade entre medicamentos inovadores e medicamentos órfãos.

Se conceitualmente existe na literatura um relativo entendimento sobre o que é o CEIS e sobre o que ele trata. Na prática os resultados ainda estão distantes dos objetivos pretendidos. Isso ficou evidenciado quando foram colocadas à prova durante a pandemia de Covid-19 o grau dependência brasileira à tecnológica externa, bem como as dificuldades de planejar e executar o desenvolvimento e a produção de insumos estratégicos no SSIP de saúde brasileiro. O custo social foi observável nos episódios de desabastecimento vivenciados em 2020 e 2021 que resultaram em inúmeras mortes de pessoas que poderiam possivelmente ser evitadas com ações estruturantes e preventivas <sup>(6)</sup>. Dentre essas ações, uma parte delas dependia do domínio tecnológico e produtivo dos insumos, produtos e serviços necessários para a condução das linhas de cuidado em saúde que poderiam ter sido produzidos durante o período de 1990 a 2019.

A literatura trás evidências de que investimentos produtivos de longo prazo são mais eficazes no CEIS, especialmente em setores oligopolistas como a indústria de vacinas. A concentração de mercado nas mãos de algumas empresas globais tornou o acesso a vacinas mais difícil pelo baixo interesse em algumas vacinas e caro em outras, prejudicando populações mais vulneráveis em países em desenvolvimento. No entanto, instituições como a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e o Instituto Butantan mantêm a autonomia do Brasil na geração de conhecimento e capacidade produtiva na área de vacinas. Essas instituições realizam investimentos de longo prazo em pesquisa e desenvolvimento, desenvolvendo vacinas mais acessíveis e colaborando com outras instituições e governos para ampliar o acesso a vacinas em todo o mundo. Investimentos de longo prazo e o fortalecimento de instituições como a Fiocruz e o Instituto Butantan são fundamentais para garantir acesso a medicamentos e tratamentos de saúde de qualidade para populações mais vulneráveis <sup>(73)</sup>.

Esse incremento dos valores das aquisições das vacinas de maior tecnologia e maior custo geraram no Brasil um impacto relevante pelo tamanho do PNI, entretanto, geraram também uma grande oportunidade de uso do poder de compra

dessas aquisições como instrumento de uma política industrial para saúde. Especialmente do ponto de vista da incorporação de novas tecnologias de produção de vacinas. Assim dentro da PNITS, a partir dos LFO como centro da incorporação de tecnologia, a promoção da estrutura produtiva de vacinas, tão em voga durante a pandemia <sup>(73)</sup> considerou os aspectos inerentes ao processo de inovação e globalização que se impuseram como elementos centrais para se pensar as estratégias nacionais no segmento de vacinas <sup>(73)</sup>.

Nesse caso, a atividade de produção de vacinas, tipicamente realizada no Brasil pelos LFO, foi potencializada pelo episódio da pandemia. Desta forma, os projetos de promoção da produção de vacinas contra doenças respiratórias como a Covid-19 foram priorizados dentro do CEIS.

Esse tipo de exemplo permite discutir a necessidade de elementos objetivos que possam estar à disposição dos gestores públicos nos LFO, sobre o CEIS. Elementos que sejam ferramentas de inteligência de dados <sup>(28)</sup> para subsidiar cientificamente suas escolhas. Especialmente no que se refere à priorização por projetos que atendem mais ao interesse público que à livre iniciativa. Mesmo que elas precisem coexistir no longo prazo, em alguns momentos é preciso arbitrar os objetivos sociais e econômicos de curto prazo. Seja na visão de missão (Mazzucato, 2021) <sup>(19)</sup> ou seja na visão metodológica de Simon, 1996 <sup>(18)</sup>.

A relação entre a riqueza disponível e a saúde da população ocorre de maneira direta, e os grupos mais vulneráveis economicamente estão sujeitos a doenças cujos tratamentos geram mercados de pouco interesse para a iniciativa privada. Desse menor valor de mercado surge uma falha de atuação privada, no contexto do CEIS, se dá pela produção industrial insuficiente de insumos estratégicos para serem utilizados nas linhas de cuidado do SUS, por seu menor potencial de criar desenvolvimento <sup>(23, 58)</sup> a partir do uso do poder de compra do estado <sup>(20)</sup>, que torna-se insuficiente para simultaneamente gerar lucros e garantir a oferta de insumos, medicamentos, produtos para saúde e serviços tecnológicos para provimento do próprio SUS <sup>(72)</sup>.

Considerando a forma de atuação dos LFO, dentro do contexto do CEIS, o abastecimento de produtos e serviços é o objetivo para garantir o atingimento das

estratégias de saúde e resultar em melhoria nas condições de saúde da população <sup>(12)</sup>. A tecnologia é sinalizada pelo registro sanitário válido, é a variável para a obtenção efetiva dessa capacidade de produção e abastecimento e que resultam por fim na autonomia do CEIS. É ela que efetivamente precisa ser incorporada ou desenvolvida para que em momentos de ruptura da cadeia internacional de suprimento para saúde, ou desinteresse econômico dos atores privados, não haja desabastecimento do SUS. Assim que o tecido industrial brasileiro poderá manter o suprimento do SUS e evitar os episódios de desabastecimento de curto prazo (como na pandemia) e também mitigar os impactos das doenças na população no longo prazo.

A partir de 1990 a produção de medicamentos órfãos para DTN toma forma e contornos jurídico, econômicos e de saúde, mais claros, especialmente a partir de 2004 <sup>(26)</sup>. Ela migra de uma visão de abastecimento de medicamentos assistencialista para uma visão do abastecimento como estratégico. Nesse período a preocupação com a estruturação de uma base industrial sólida em território brasileiro se evidencia nas políticas do Brasil <sup>(45)</sup>.

Esse período analisado da perspectiva de um SSIP <sup>(16)</sup> permite identificar o custo social do desabastecimento dos medicamentos órfãos para DTN. Permite também avaliar o papel dos LFO na estrutura desse sistema e o ganho social da sua atuação na mitigação da falha do mercado privado na oferta desses insumos estratégicos.

Cabe destacar que, embora presente em pontos importantes da política do período posterior a 2003, os medicamentos órfãos para DTN foram sendo relegados em detrimento da incorporação de tecnologia de medicamentos de maior valor agregado, como os anticorpos monoclonais <sup>(45)</sup>.

A ação dos LFO passa a tornar-se cada vez mais direcionada pela atuação do Governo Federal, especialmente do MS. Dentro dele se estabelecem estruturas de coordenação central para a estratégia de saúde do governo federal brasileiro. Desde 2003 foram criados, o Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde e depois a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do mesmo ministério. Posteriormente o Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde (DECIIS). E depois os projetos sob a égide do Decreto Federal



9.245 de 2017, que propôs a Política Nacional de Inovação Tecnológica em Saúde (PNITS) <sup>(20)</sup>, encontravam-se sob a coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde (DGITIS) em 2019.

A partir de 2013, especialmente a partir de 2016 houve um evento de ruptura na conjuntura política e econômica brasileira que criou dúvidas sobre a continuidade da estratégia de desenvolvimento do CEIS como parte integrante do plano nacional do governo federal. Entretanto, com a publicação em 2017 do decreto da PNITS <sup>(20)</sup> e posteriormente em 2019 alguns regulamentos sinalizaram a manutenção pelo interesse no tema <sup>(68)</sup>.

À observação da estratégia nacional para a inovação em saúde, que tem sido feita por meio da ampliação da regulamentação das atividades de transferência de tecnologia, pode-se inferir um crescente interesse em ampliar a participação das parcerias com a iniciativa privada nacional e multinacional para a incorporação dos produtos de alto custo no tecido produtivo nacional <sup>(20, 68)</sup>. Isso significa que é preciso pensar formas de manter o interesse nas tecnologias de produção de medicamentos órfãos para DTN a partir de subsídios científicos para a tomada de decisão dos gestores públicos.

Se a produção desses itens estratégicos não forem mais parte da missão <sup>(19)</sup> dos LFO, dentro do contexto do CEIS, então possivelmente o interesse dos produtores privados pelas tecnologias de produtos de maior valor agregado irá dominar a pauta dos projetos.

É preciso evidenciar, por meio de uma discussão metódica e científica, como definir os critérios de aferição do custo social do desabastecimento e do ganho social da produção dos medicamentos órfãos por meio dos LFO. Dessa forma aperfeiçoar a jornada para promover o desenvolvimento das tecnologias para a produção de medicamentos órfãos para DTN no contexto do CEIS <sup>(22)</sup>. Essa construção dos passos parece relevante porque os recursos de investimento nesse tipo de atividade demoram um longo período para se concretizarem <sup>(58)</sup>. Ficam esses projetos sujeitos a frequentes trocas de pessoas na gestão dos LFO e nos governos, em função disso existe elevação da incerteza sobre quais os motivos das escolhas sobre a prioridade

de cada projeto. Evidenciada pelo número de questionamentos por parte de órgãos de controle e atores externos aos projetos <sup>(55)</sup>.

A literatura sobre o CEIS se dá sobre o direcionamento do uso do poder de compra do Estado para conduzir as estratégias de desenvolvimento e incorporação de tecnologia, com vistas a uma visão da inovação aos moldes da teoria schumpeteriana <sup>(23)</sup>. Essa política busca resultados estruturantes na redução da dependência tecnológica e capacidade de inovação e, portanto o fortalecimento do CEIS <sup>(20)</sup>. Por outro lado, a ausência de valores atrativos de mercado de grupos de medicamentos, como os para DTN, deixam de fora da estratégia uma parcela dos insumos estratégicos do SUS.

A visão da produção dos medicamentos órfãos dentro da perspectiva da teoria de SSIP permite reconhecer a importância da inovação como parte do sistema nacional de saúde, bem como a dinâmica da mudança tecnológica sobre a oferta de insumos estratégicos para o SUS. Mas permite também apresentar a necessidade de promoção da manutenção das tecnologias de produção de produtos de baixo interesse econômico. Essa é a relação de custo-benefício que permeia a construção de uma política em conformidade aos preceitos constitucionais brasileiros.

O conhecimento sobre a dinâmica da inovação e produção sobre a indústria da saúde é relevante como ponto de análise. Especialmente o caráter dinâmico, histórico e de longo prazo dos efeitos do direcionamento do uso do poder de compra do Estado, em seu caráter dual de estimular a incorporação de novas tecnologias, mas ao mesmo tempo provocar o desinteresse por insumos estratégicos que ainda são necessários para o SUS.

O ponto problemático está no baixo valor das compras públicas associado as tecnologias de produção de medicamentos órfãos para DTN. Isso torna a utilização do poder de compra dos medicamentos um desafio para estimular o uso das atuais ferramentas disponíveis nas políticas que tem o CEIS como contexto. É preciso pensar ações que possam agregar valor a esse tipo de tecnologia para que elas possam efetivamente permitir que os LFO as incorporem a atendam ao SUS na oferta desses insumos estratégicos.

A fundamentação teórica do presente trabalho discute os custos e ganho sociais da produção dos medicamentos órfãos para DTN considerando o CEIS como um SSIP<sup>(16)</sup>. Nesse sentido, considera o fenômeno da inovação a ser promovida pela escolha deliberada de quais tecnologias serão ou não efetivamente incorporadas e adquiridas no âmbito das políticas de inovação em saúde. Mas ressalta metodologicamente o custo associado ao desabastecimento de insumos estratégicos que estão nos mercados não priorizados no uso do poder de compra.

A ideia é observar o objeto de pesquisa não pela perspectiva da introdução dos novos produtos de alto valor agregado, e sim pela necessidade de planejar a manutenção da produção dos produtos que não são mais de interesse econômico privado, mas que permanecem úteis para a prática de saúde.

Carlota Perez (1992) expõe que para um país desenvolver-se é necessário um ajuste macroeconômico e uma mudança estrutural. Ela destaca que dois fenômenos são os principais obstáculos para o crescimento: as restrições nos recursos financeiros e as mudanças tecnológicas que ameaçam eliminar as vantagens comparativas tradicionais dos países em desenvolvimento<sup>(58)</sup>. O primeiro elemento restringe a oferta de medicamentos órfãos por considerar que em uma situação de restrição financeira os medicamentos de maior valor agregado são considerados mais viáveis. Dentro da visão do Estado adotada após cada inflexão econômica brasileira, a produção pelos LFO é considerada um fardo para as contas públicas. Isso ocorre porque carecem instrumentos para demonstrar o custo social da interrupção da oferta de um medicamento órfão e do ganho social da manutenção da oferta pelos LFO.

Com relação ao segundo elemento, a mudança tecnológica é, segundo a autora, um instrumento disponível para atingir uma reestruturação bem-sucedida nos países, pois, proporciona meios para aumentar a competitividade e critérios para guiar os processos de mudança institucional na direção de maior eficiência<sup>(58)</sup>. Esse é um dos objetivos da política de desenvolvimento do CEIS<sup>(20)</sup>. Mas a produção dos medicamentos de baixo interesse econômico, pelos LFO, é pautada nas vantagens comparativas tradicionais dessas entidades. Essas competências foram construídas ao longo de um extenso processo histórico de investimento. Elas dependem fundamentalmente de subsídios do orçamento público para se manter, esses por sua

vez, desde 2008 e 2009 tem um foco crescente em novas tecnologias e inovações. Resta saber qual será o impacto da interrupção dos produtos que serão substituídos no processo de inovação (nem sempre com oferta nas mesmas linhas de cuidado).

Se por um lado a dinâmica semeada a partir de 2008 e 2009 permitiu ampliar as oportunidades de abastecimento estratégico, pelo uso racional do poder de compra do SUS, para fomentar uma dinâmica de inovação. Que segundo Schumpeter (1996) gera o impulso que inicia e mantém o movimento da máquina capitalista, decorrente de novos bens de consumo em saúde, de novos métodos de produção ou transporte, de novos mercados e das novas formas de organização industrial <sup>(23)</sup>. Por outro, o Brasil não conseguiu endereçar a capacidade de ofertar de maneira suficiente insumos estratégicos de baixo valor de mercado e que ainda são úteis para o SUS.

Nesse sentido, o reconhecimento do papel dos LFO é relevante, porque a manutenção da oferta dos medicamentos para os quais os mercados são imperfeitos requererá recursos financeiros. Esses recursos, quando não oriundos da própria comercialização dos medicamentos órfãos, terão que vir do orçamento do Estado. Se as prioridades desse estiverem exclusivamente na busca por tecnologias inovadoras, a sociedade irá experienciar os custos sociais relativos aos episódios de desabastecimento. E caso os recursos para a operação dos LFO sejam insuficientes para a sua manutenção a sociedade deixará de se beneficiar dos ganhos sociais de sua operação.

Por tudo que foi apresentado a proposição de um método econométrico para estimar o custo social dos episódios de desabastecimento de medicamentos órfãos para DTN. Construído tendo como quadro técnico e conjecturas teóricas a utilização de elementos do DSR e a fundamentação dos conceitos de SSIP. Permite relacionar a existência de registros sanitários ativos e indicadores da riqueza disponível com um indicador de qualidade da saúde. Com isso apresentar o quadro de variedade disponível para oferta nas linhas de cuidado do SUS a partir de uma visão histórica, heterogênea e como forte presença do componente voluntário do processo decisório de agentes com racionalidade limitada. Esses atuam em um ambiente institucional que promove e restringe os comportamentos que irão afetar diretamente a oferta desses insumos estratégicos no CEIS.

---

## MÉTODOS

O estado da técnica, que é outro elemento básico do DSR, contempla as soluções à disposição do gestor e apresenta as ferramentas de busca do DALY e de registros da Anvisa separadamente e para todo o conjunto de doenças e medicamentos, isso significa que o gestor público não tem a disposição uma ferramenta específica à disposição para lidar com o grupo de DTN. O método, dentro da metodologia da DSR se propões a resolver responder as seguintes perguntas-problema:

- Quais as DTN existentes no Brasil entre 1990 e 2019?
- Qual o impacto dessas doenças sobre a saúde brasileira de 1990 a 2019?
- Qual é o custo social de perder o último registro de um medicamento órfão?
- Qual é o ganho social da existência dos LFO considerando a existência de DTN?

Para identificar as doenças e o impacto delas na população brasileira foram utilizados dados do *Global Burden Disease* (GBD) que é uma iniciativa colaborativa liderada pelo *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) que visa produzir

estimativas detalhadas e atualizadas sobre a carga de doenças e lesões em todo o mundo. Essas estimativas são baseadas em uma vasta quantidade de dados de diferentes fontes e permitem comparar a carga de diferentes doenças entre países e regiões geográficas.

Para realizar uma consulta de dados no GBD, o usuário pode acessar o site do IHME e utilizar a ferramenta *GBD Results Tool*. Nessa ferramenta, é possível selecionar diferentes indicadores de saúde, como expectativa de vida, anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs), mortes por causas específicas, entre outros. Também é possível selecionar o país ou região geográfica de interesse, bem como o ano ou intervalo de anos para os quais se deseja obter as estimativas.

Além disso, a ferramenta permite a seleção de diferentes grupos de idade e sexo, bem como a possibilidade de filtrar os resultados por diferentes tipos de doenças. Os resultados da consulta são apresentados em gráficos e tabelas, permitindo uma análise mais detalhada da carga de doenças em diferentes contextos.

Para a presente pesquisa foram selecionados os dados da DALY para o Brasil, no período de 1990 a 2019, para ambos os sexos e todas as idades. As DTN foram escolhidas a partir dos dados desagregados para 4 níveis de desagregação.

Já a consulta das informações sobre os registros sanitários ativos no Brasil, de 1990 a 2019, para inferir o custo social de perder o último registro de medicamento e o ganho social da atuação dos LFO foi feita a partir de consulta ao site da Anvisa.

A ferramenta de consulta do site da Anvisa é uma plataforma online que permite o acesso a informações sobre medicamentos, alimentos, cosméticos, produtos para saúde e outros itens sujeitos à vigilância sanitária no Brasil. Essa ferramenta é útil para os gestores públicos que desejam verificar se determinado produto está regularizado e ativo no território brasileiro. Essa é uma informação fundamental para monitorar a dinâmica de tratamentos disponíveis para as DTN no Brasil.

Nela é possível buscar por produtos por meio de diferentes critérios, como nome comercial, registro, empresa fabricante, princípio ativo, entre outros. Ao fazer a pesquisa, o usuário terá acesso a informações como a situação do registro na

Anvisa, a empresa fabricante, a forma farmacêutica, a posologia, entre outros dados relevantes. Além disso, permite o acesso a outras informações importantes, como alertas sanitários, comunicados, listas de produtos suspensos, entre outros. É uma ferramenta essencial para a garantia da segurança e qualidade dos produtos sujeitos à vigilância sanitária no Brasil, e para a proteção da saúde da população.

A pesquisa realizou a pesquisa, verificação e tratamento dos dados por meio de rotinas de programação em Python pela grande quantidade de registros presentes no mercado brasileiro. A ideia é também permitir que a mesma ferramenta possa ser utilizada para outros conjuntos de medicamentos, desta forma sendo útil para analisar outras linhas de cuidado.

Para avaliar os aspectos da dinâmica das DTN advindos da riqueza disponível, optou-se pela utilização do Produto Interno Bruto (PIB) *per capita*. Os dados foram utilizados a partir do IPEADATA, plataforma de dados abertos do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), disponibiliza uma seção específica para a consulta de dados sobre o PIB per capita no Brasil.

Na plataforma, é possível encontrar dados sobre o PIB per capita para cada um dos estados brasileiros, bem como para o país como um todo, desde o ano de 1947 até os dias atuais. Além disso, é possível fazer download dos dados em diferentes formatos, como CSV, XLS e JSON.

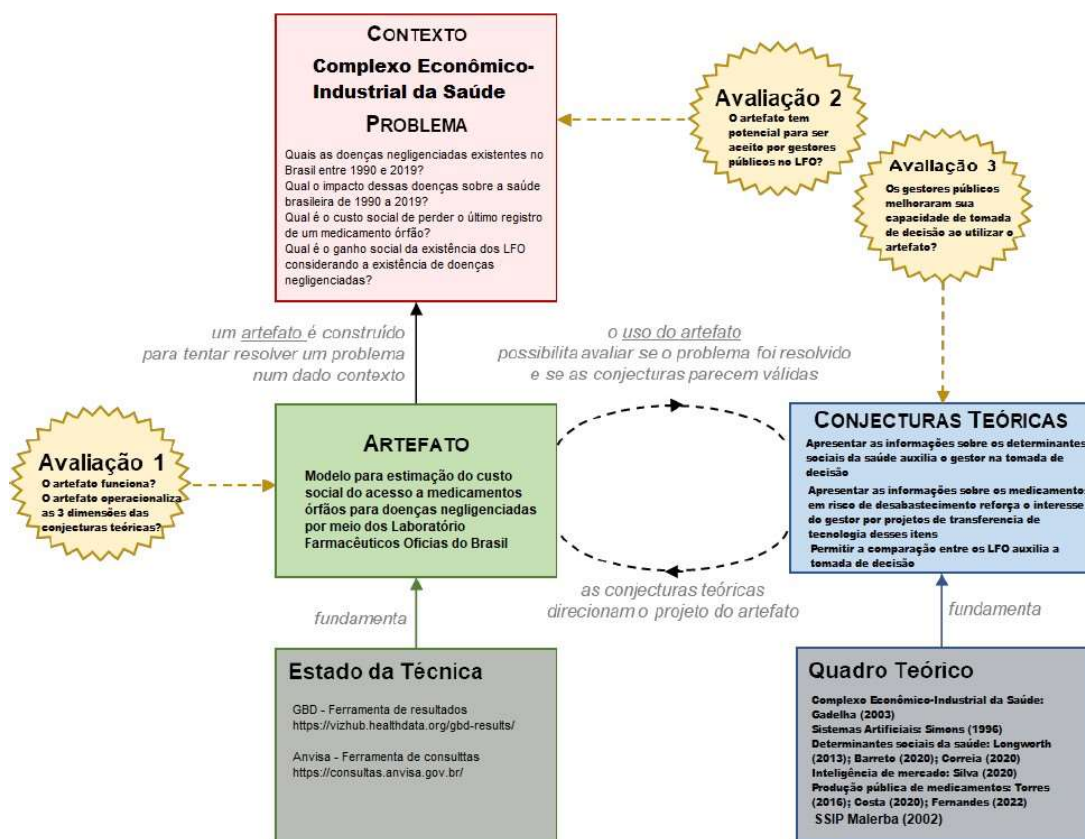
A plataforma também oferece diversas ferramentas de visualização de dados, como gráficos e mapas interativos, que permitem a análise comparativa dos dados em diferentes períodos e regiões. É uma ferramenta importante para pesquisadores, estudantes e tomadores de decisão que buscam informações precisas e atualizadas sobre a evolução do PIB per capita no Brasil.

A informação sobre as DTN selecionadas utilizou denominação proposta pela OMS e a organização Médicos Sem Fronteiras (MSF) propuseram a denominação “doenças negligenciadas” para se referir a doenças, geralmente transmissíveis, que têm maior ocorrência em países em desenvolvimento e são mais negligenciadas do que outras. Algumas das DTN mais comuns incluem leishmanioses, doença de Chagas, tracoma, hanseníase e malária, além de várias parasitoses <sup>(63)</sup>.

Entre as DTN existentes no Brasil entre 1990 e 2019, buscou-se a partir da existência de dados do DALY e de registros ativos na Anvisa destacar as dinâmicas de doenças como: leishmaniose, doença de Chagas, esquistossomose, dengue, febre amarela, malária, hanseníase, filariose linfática etc.

O artefato, que se trata do: *método para estimação do custo social do acesso a medicamentos órfãos para doenças negligenciadas por meio dos Laboratório Farmacêuticos Oficiais do Brasil.*

Adaptando a Figura 1 para o contexto da presente pesquisa, considerando o exposto, tem-se a Figura 2.



FONTE: Adaptado de Pimentel et al., 2020) <sup>(56)</sup>

**Figura 2** – Modelo de DSR aplicado



O objetivo é conhecer o custo social medido em termos de DALY da perda de todos os registros de medicamento órfão para uma linha de cuidado. Complementarmente conhecer o ganho social da produção desses insumos estratégicos pelos LFO no contexto do CEIS.

Uma vez relatada a base metodológica para a construção do método, é preciso destacar a revisão de escopo na literatura sobre o CEIS para caracterizar o contexto da pesquisa sobre o método para promoção do acesso a medicamentos órfãos para DTN por meio dos LFO.

#### **4.1 Revisão da literatura para conceituação das conjecturas teóricas**

Essa etapa da pesquisa foi feita a partir de levantamento bibliográfico em fontes digitais de literatura. Quatro buscas foram feitas para definir os trabalhos acadêmicos para a aproximação inicial para a construção do método econométrico computacional para estimar os custos dos desabastecimentos e os ganhos da atuação dos LFO na oferta de medicamentos órfãos para DTN.

Os termos para a realização da pesquisa partiram do buscador “Google Acadêmico” pela maior generalidade do tipo de busca, pois as demais bases limitam o escopo aos periódicos de sua propriedade. Foram realizadas buscas-chave em 05 de Junho de 2021, uma pela literatura em português, com os termos “Assistência + Farmacêutica + Doenças+ Tropicais + Negligenciadas” que retornou 2.760 resultados de busca, e outra em inglês “Pharmaceutical + Assistance + Neglected + Tropical + Diseases” que retornou 39.700 resultados após avaliados os metadados em busca, foram selecionados 14 artigos na fase de identificação.

Em seguida foi feita a busca pelos termos no buscador “Google Acadêmico”. Foram realizadas duas buscas-chave em 13 de maio de 2022, uma pela literatura em português, com os termos “Sistema + Setorial + Inovação + Produção” que retornou 104.000 resultados de busca, e outra em inglês “Sectorial + System + Innovation +

Production” que retornou 1 resultados após avaliados os metadados em busca, foram selecionados 8 artigos na fase de identificação.

Após a seleção da base geral de artigos, foram selecionados aqueles que tratam de que permitiram estabelecer as conjecturas teóricas e a problematização da pesquisa, resultando em 22 artigos que lidam com essa perspectiva. A metodologia de revisão bibliográfica realizada permitiu definir o problema dos medicamentos órfãos no âmbito da assistência farmacêutica e apresentar os elementos do DSR e do SSIP.

## **4.2 Revisão de escopo para delimitação CEIS entre 1990 e 2019 como contexto observação**

Tanto a temática do desinteresse pelos medicamentos órfãos para DTN quando a literatura para SSIP são amplamente disponíveis nas fontes científicas. Entretanto, o tema do CEIS, que embora seja um SSIP da saúde, com características comuns a outros sistemas industriais, apresenta menos trabalhos de sistematização. Por essa razão optou-se por um aprofundamento na metodologia de revisão da literatura.

Desta forma o presente trabalho utilizou-se da abordagem de revisão de escopo, conforme proposta pelo *Joanna Briggs Institute* (JBI), que é uma organização internacional de pesquisa e colaboração na área de saúde que utiliza a revisão de escopo como uma ferramenta importante para ajudar a avaliar a qualidade e a relevância da evidência científica na área da saúde.

Essa escolha deu-se em substituição da utilização mais frequente de revisão sistemática, como a revisão sistemática do Cochrane <sup>(74)</sup>, porque a intervenção na saúde por meio de uma política industrial de promoção da produção de medicamentos órfãos para DTN é um objeto complexo, cujos resultados se devem a fatores múltiplos. Nesse sentido a revisão de escopo, conforme proposta pelo JBI, pode esclarecer os limites da literatura e permitir a discussão do objeto científico em análise.

A revisão de escopo do *Joanna Briggs Institute* (JBI) e a revisão sistemática do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* são dois métodos diferentes de revisão de artigos científicos que buscam avaliar a qualidade e a relevância da evidência científica para responder a uma questão de pesquisa específica.

A revisão sistemática do Cochrane segue um método rigoroso e sistemático para avaliar a evidência científica disponível sobre a eficácia de uma intervenção em saúde. O processo inclui as seguintes etapas:

- Identificação da questão de pesquisa: o Cochrane identifica uma questão de pesquisa relevante na área da saúde e seleciona a melhor evidência para responder a essa questão.
- Seleção de estudos: o Cochrane seleciona estudos relevantes e de alta qualidade para incluir na revisão, baseados em critérios rigorosos de inclusão e exclusão.
- Avaliação da qualidade: os estudos selecionados são avaliados quanto à sua qualidade metodológica e aos seus resultados.
- Síntese da evidência: os resultados dos estudos selecionados são sintetizados e combinados para fornecer uma visão geral da evidência disponível sobre a questão de pesquisa.
- Conclusões: o Cochrane conclui sobre a eficácia da intervenção em questão e fornece recomendações para a prática clínica e a pesquisa futura.

A revisão de escopo do JBI é semelhante ao método de revisão sistemática do Cochrane em muitos aspectos, mas há algumas diferenças importantes:

- Área de aplicação: a revisão sistemática do Cochrane é aplicada principalmente na área da saúde e se concentra na avaliação da eficácia de intervenções. A revisão de escopo do JBI é aplicada em uma variedade de áreas da saúde e inclui uma avaliação mais ampla da qualidade e relevância da evidência científica.

- Enfoque na qualidade: a revisão sistemática do Cochrane se concentra na avaliação da qualidade da evidência científica para determinar a eficácia de uma intervenção. A revisão de escopo do JBI inclui uma avaliação mais ampla da qualidade e relevância da evidência científica.

A revisão de escopo do JBI segue um método rigoroso e sistemático para avaliar a qualidade e a relevância da evidência científica. O processo inclui as seguintes etapas:

- Identificação de questões de pesquisa: o JBI identifica questões de pesquisa relevantes na área da saúde e seleciona as melhores fontes de evidência para responder a essas questões.
- Seleção de estudos: o JBI seleciona estudos relevantes e de alta qualidade para incluir na revisão, baseados em critérios rigorosos de inclusão e exclusão.
- Avaliação da qualidade: os estudos selecionados são avaliados quanto à sua qualidade metodológica e aos seus resultados.
- Síntese da evidência: os resultados dos estudos selecionados são sintetizados e combinados para fornecer uma visão geral da evidência disponível sobre a questão de pesquisa.
- Conclusões: o JBI conclui sobre a qualidade e a relevância da evidência disponível e fornece recomendações para a prática clínica e a pesquisa futura.

A revisão de escopo do JBI é uma ferramenta importante para avaliar a qualidade e a relevância da evidência científica na área da saúde e para ajudar a informar a tomada de decisões clínicas e a pesquisa futura.

A revisão de escopo utilizando o método proposto pelo JBI pode ser utilizada na área da economia da saúde. Alguns exemplos de utilização da revisão de escopo no contexto da economia da saúde incluem:

A revisão de escopo pode ser usada para avaliar a evidência científica sobre o custo-efetividade de intervenções em saúde, como novas terapias ou tecnologias; pode ser usada para avaliar o impacto financeiro de políticas ou programas em saúde,

como o uso de incentivos para motivar pacientes a seguir o tratamento ou o aumento de investimentos em pesquisa e desenvolvimento; também pode ser usada para avaliar a relação entre os custos e os benefícios de uma intervenção em saúde, como a implementação de programas de prevenção de doenças; bem como para avaliar o valor de uma intervenção em saúde em termos de benefícios para a saúde, qualidade de vida e custos, como a avaliação de novos tratamentos para doenças crônicas<sup>(75, 76)</sup>.

Esses são apenas alguns exemplos de como a revisão de escopo pode ser utilizada na economia da saúde. A revisão de escopo permite uma análise rigorosa e sistemática da evidência científica disponível, o que pode ajudar a tomar decisões informadas em relação a questões econômicas importantes na área da saúde.

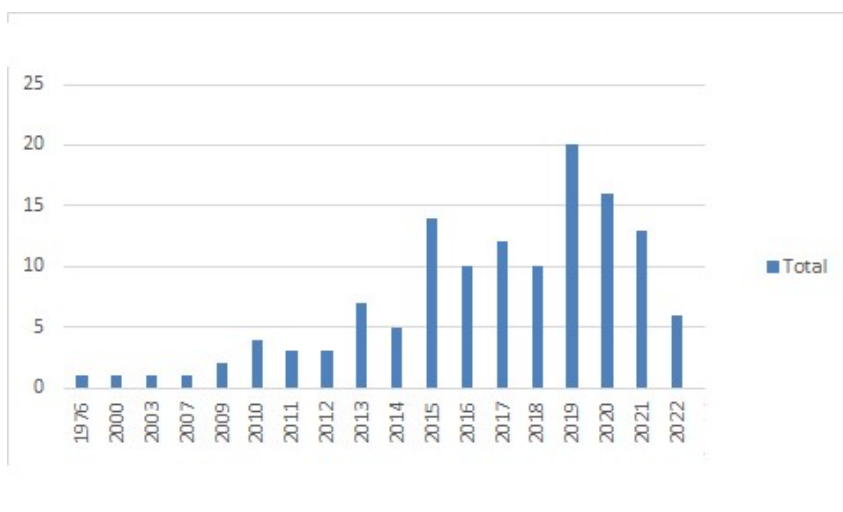
#### **4.2.1 Revisão de escopo realizada**

O estudo utilizou uma abordagem de Revisão de Escopo<sup>(77)</sup>, com termos para condução da pesquisa baseados no mecanismo de busca “Google Scholar” para obter o tipo mais amplo de busca, uma vez que outras bases de dados são limitadas por paywall<sup>(78)</sup>. Foram realizadas duas buscas principais em 14 de abril de 2022, uma para literatura em português usando os termos “Complexo + Industrial + Saúde”, que resultou em 16 resultados de busca, e outra em inglês usando os termos “Industrial + Saúde + Complexo”, que gerou 130 resultados após a remoção de artigos duplicados de ambas as buscas. Um total de 140 artigos foi selecionado durante a fase de identificação.

Em seguida, uma busca foi realizada na base de dados PubMed, pois ela continua sendo a principal referência na literatura de saúde<sup>(79)</sup>, utilizando o mesmo termo de busca, resultando em 1 resultado. Após uma análise mais abrangente, identificou-se que o termo de busca mais adequado nessa base de dados era “Complexo + Industrial + Médico”. Repetindo a busca com esse termo, foram identificados 75 artigos durante a fase de identificação. Apenas 2 deles estavam relacionados ao escopo da pesquisa.

Posteriormente, foi realizada uma busca na base de dados Medline, resultando em 2500 resultados. Após uma análise mais abrangente, identificou-se que todos não estão relacionados à pesquisa.

As frequências dos artigos por ano são mostradas na Figura 3.



**Figura 3** – Articles by year

A revisão das bases internacionais esclarece o fato de que as experiências dos países em desenvolvimento não foram devidamente representadas no conjunto internacional de conhecimentos. Por isso, é necessário ter mais pesquisas relacionadas a esses temas e é importante conhecer os limites da literatura atual sobre o assunto.

Após a seleção dos 132 estudos para avaliação, as seguintes perguntas acadêmicas foram propostas, seguindo a metodologia da revisão de escopo.

- Contém referência direta ao Complexo Industrial da Saúde (Sim/Não)?  
28 estudos excluídos
- Contém proposta de política pública para o suprimento estratégico do SUS no Brasil (Sim/Não)?  
18 estudos excluídos
- É uma análise de Longo Prazo (Sim/Não)?  
50 estudos excluídos
- Qual o tipo de avaliação é feito no estudo (Qualitativa ou Quantitativa)?  
Permaneceram 24 estudos qualitativos, sendo um deles um estudo qualitativo/quantitativo incluído, 4 estudos quantitativos e 6 estudos

teóricos, incluídos após sugestões de pesquisadores independentes que avaliaram a bibliografia.

- Contém propostas de implementação futura ou desafios para o Complexo Industrial da Saúde no SUS no Brasil (Sim/Não)?

2 estudos excluídos

- Se sim, quais (listagem).

Após a aplicação do protocolo de revisão de escopo, restaram 34 estudos que são apresentados na seção de resultados.

Foi feita a escolha metodológica de observar a transformação tecnológica como um fenômeno de longo prazo, conforme prescrito por Pérez, 1992<sup>(58)</sup>, foram selecionados os trabalhos que lidam com o CEIS em uma visão de longo prazo. Esse ponto está relacionado com a avaliação do período de 1990 a 2019, que abarca a implementação do SUS, a criação da Anvisa e a colocação do CEIS no centro da estratégia de desenvolvimento da infraestrutura de suprimento do sistema de saúde brasileiro.

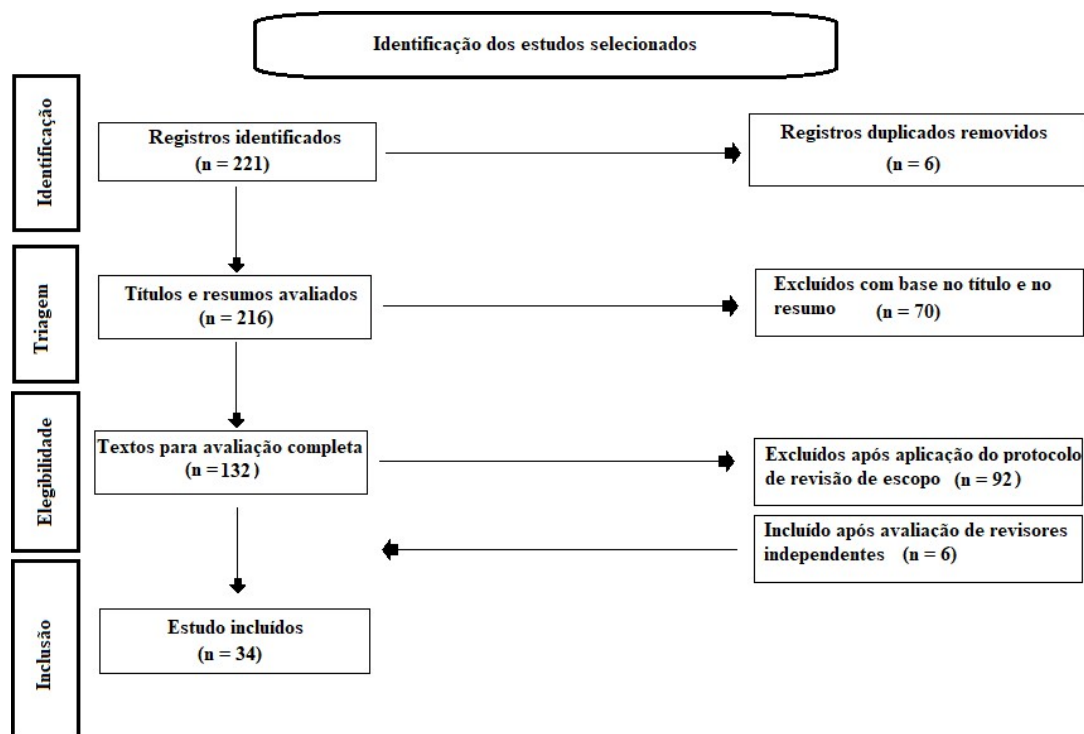
Dos artigos selecionados, foram observados os aspectos de que população investigaram, qual era o principal conceito defendido e qual era o contexto em que a pesquisa foi aplicada. Elementos que são propostos pela metodologia de revisão de escopo. Essa abordagem permitiu analisar a massa de artigos a partir de suas ideias centrais, para aquelas pesquisas que lideram com o CEIS como *locus* de observação ou mesmo como objeto de estudo.

Os conceitos selecionados foram aqueles que trouxeram a utilização do poder de compra do Estado, especialmente do Ministério da Saúde, como ferramenta de fomento ao desenvolvimento e transferência de tecnologia para o tecido industrial brasileiro. Nesses artigos foram identificados elementos como a presença de estratégias para o suprimento de medicamentos órfãos, domínio tecnológico nacional, papel dos LFO na produção para o SUS, o impacto do surgimento da Anvisa para as linhas de cuidado de DTN. Conceitos que são centrais para a construção do método.

Foi feito um recorte temporal com foco nos últimos 10 anos de publicações, para lidar com evidências mais recentes disponíveis na literatura. Entretanto, alguns







**Figura 5** – PRISMA-ScR gráfico de fluxo para seleção dos estudos. PRISMA *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews*

A maioria das pesquisas observa aspectos amplos das políticas de saúde no Brasil, caracterizando elementos positivos relacionados aos serviços farmacêuticos 30 anos após o surgimento do SUS no Brasil <sup>(29)</sup>. Esses estudos indicam a política de saúde e industrial no Brasil como um jogo de soma positiva <sup>(13)</sup>. Considerando a saúde e o desenvolvimento <sup>(67, 69)</sup>, bem como os marcos legais das políticas de medicamentos no Brasil contemporâneo <sup>(26)</sup>. Elementos como política de ciência, tecnologia e inovação em saúde estão atualizados <sup>(40)</sup>.

Outro aspecto importante da literatura é focar nos avanços e desafios <sup>(69, 72, 80)</sup> para a produção de produtos de saúde, especialmente com conteúdo inovador. Ações como pesquisa, desenvolvimento e inovação de vacinas no Brasil necessitam de uma perspectiva de ciência translacional mais abrangente <sup>(12)</sup>. Também é necessário observar os aspectos espaço-temporais das doenças para obter melhores resultados <sup>(6,</sup>

<sup>81)</sup> Todos esses desafios estão inseridos em uma economia política internacional da saúde, na qual autonomia estratégica e segurança nacional são objetivos a serem alcançados <sup>(71)</sup>.

Apenas alguns estudos investigam diretamente a produção de doenças tropicais negligenciadas, evidenciando a falta de interesse desse grupo de doenças na agenda da Saúde Global <sup>(31)</sup>. Especialmente a provável existência de uma falha de mercado e uma falha na saúde pública em relação às linhas de cuidado para doenças tropicais negligenciadas <sup>(1)</sup>.

Observando diretamente através do protocolo de revisão de escopo, a literatura destaca a necessidade de uma abordagem mais translacional <sup>(45)</sup>. O complexo industrial da saúde e a necessidade de uma abordagem dinâmica da economia da saúde que considere as conexões globais da indústria de saúde brasileira <sup>(10, 22, 73)</sup>. A infraestrutura para o desenvolvimento do CIES também aparece como uma necessidade a ser abordada <sup>(82)</sup>.

A última observação relacionada aos estudos qualitativos encontrados na revisão de escopo é o papel dos produtores públicos para doenças tropicais negligenciadas como uma proposta estratégica <sup>(62, 83)</sup>. E a parceria entre esse tipo de entidade e o setor privado <sup>(28, 50)</sup>.

Todos os estudos qualitativos selecionados após a aplicação do protocolo de revisão de escopo estão listados na Tabela 2.

**Tabela 2 – Estudos Qualitativos**

<b>Ref</b>	<b>Título</b>	<b>Tipo de Estudo</b>
Trouiller et al., 2001 <sup>(1)</sup>	Medicamentos para doenças negligenciadas: um fracasso do mercado e uma falha na saúde pública?	qualitativo
Viana; Elias, 2007 <sup>(69)</sup>	Saúde e desenvolvimento	qualitativo
Kornis; Braga; Zaire, 2008 <sup>(26)</sup>	Os marcos legais das políticas de medicamentos no Brasil contemporâneo (1990-2006)	qualitativo
Gadelha; Costa, 2012 <sup>(67)</sup>	Saúde e desenvolvimento no Brasil: avanços e desafios	qualitativo
Jota; Costa, 2013 <sup>(83)</sup>	Medicamentos por um laboratório oficial, uma proposta estratégica-	qualitativo
Padula, 2017 <sup>(71)</sup>	Economia Política Internacional da Saúde, autonomia estratégica e segurança nacional	qualitativo
Fireman; Silvestre, 2017 <sup>(72)</sup>	Avanços e desafios em produtos de saúde	qualitativo
Pontes Junior, 2007 <sup>(81)</sup>	A economia política da saúde no território brasileiro e seu complexo industrial: uma análise baseada no conceito de circuito espacial produtivo	qualitativo
Viana; Silva; Yi, 2017 <sup>(80)</sup>	Universalizando a saúde no Brasil: oportunidades e desafios	qualitativo
Oliveira, 2018 <sup>(31)</sup>	Significados das doenças negligenciadas na agenda global de saúde: o lugar das populações e territórios	qualitativo
Cassier; Correa, 2019 <sup>(50)</sup>	Nacionalizando o Efavirenz: Licença compulsória, invenção coletiva e neodesenvolvimentismo no Brasil	qualitativo
Bermudez et al., 2018 <sup>(29)</sup>	Serviços farmacêuticos e abrangência 30 anos após o advento do Sistema Único de Saúde no Brasil	qualitativo
Felipe et al., 2019 <sup>(45)</sup>	Uma visão sobre o Complexo Econômico-Industrial da Saúde e a Pesquisa Translacional	qualitativo
Delgado, 2019 <sup>(13)</sup>	Saúde e política industrial no Brasil: um jogo de soma	qualitativo
Silva; Elias, 2020 <sup>(28)</sup>	Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo: uma proposta de monitoramento estratégico	qualitativo
Gadelha et al., 2020 <sup>(73)</sup>	Acesso a vacinas no Brasil e as dinâmicas globais do Complexo Econômico-Industrial da Saúde	qualitativo
Guimarães, 2021 <sup>(40)</sup>	Política de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (CT&I/S): uma atualização para o debate	qualitativo
Rezende; Felipe; Gadelha, 2021 <sup>(21)</sup>	Desafios para a inovação em saúde: a experiência brasileira de parcerias público-privadas para o desenvolvimento produtivo no contexto do Complexo Econômico-Industrial da Saúde e da Cobertura Universal de Saúde	qualitativo
Castro et al., 2021 <sup>(6)</sup>	Padrão espaço-temporal de disseminação da Covid-19 no Brasil	qualitativo
Gadelha et al., 2021 <sup>(22)</sup>	Dinâmicas globais, impasses do SUS e o Complexo Econômico-Industrial da Saúde como uma saída para a estruturação da crise	qualitativo
Fernandes; Gadelha; Maldonado, 2022 <sup>(9)</sup>	O papel dos produtores públicos de medicamentos e ações estratégicas na pandemia de COVID-19	qualitativo

As pesquisas quantitativas focam nos mesmos aspectos dos estudos qualitativos, mas há menos artigos selecionados nesta categoria que atendem ao protocolo de revisão de escopo. Eles têm como objeto de pesquisa a infraestrutura para o desenvolvimento do CIES <sup>(82, 84)</sup>, pesquisa, desenvolvimento e inovação de vacinas no Brasil a partir de uma perspectiva de ciência translacional <sup>(12)</sup>, e políticas de saúde no Brasil <sup>(85)</sup>. Conforme listado na Tabela 3.

**Tabela 3 – Estudos Quantitativos**

<b>Ref</b>	<b>Título</b>	<b>Tipo de Estudo</b>
Sperancini et al., 2012 <sup>(82)</sup>	Infraestrutura para o Desenvolvimento do Complexo Industrial de Saúde	quantitativo
Homma et al., 2013 <sup>(12)</sup>	Pesquisa, desenvolvimento e inovação de vacinas no Brasil: uma perspectiva de ciência translacional	quantitativo
Lazarini et al., 2021 <sup>(85)</sup>	Políticas de saúde no Brasil: uma análise dos projetos financiados pelo Banco Mundial durante os governos Lula e Dilma	quantitativo
Dweck et al., 2022 <sup>(84)</sup>	COVID-19 e o setor manufatureiro brasileiro: caminhos para a reindustrialização com propósitos sociais	quantitativo

Alguns dos estudos incluídos não surgiram do protocolo de revisão de escopo, mas estão destacados nos conceitos fundamentais do CEIS e na necessidade de promover tecnologias de produção de doenças tropicais negligenciadas, especialmente por produtores públicos. Eles são apresentados separadamente na Tabela 4. Eles incluem o conceito de tomada de decisão racional em organizações empresariais <sup>(62)</sup>. Os aspectos de mudança técnica, reestruturação competitiva e reforma institucional em países em desenvolvimento <sup>(58)</sup>. Também os conceitos de inovação encontrados no livro “Capitalismo, Socialismo e Democracia” de Schumpeter <sup>(23)</sup>. E o arcabouço conceitual dos sistemas setoriais de inovação e produção <sup>(16)</sup>. Por fim, o CEIS é apresentado como uma abordagem dinâmica da economia da saúde <sup>(10)</sup> e a necessidade de produzir doenças tropicais negligenciadas como uma missão incontestável na economia brasileira <sup>19)</sup>.

**Tabela 4 – Estudos Teóricos**

Ref	Título	Tipo de Estudo
Simon, 1979 <sup>(62)</sup>	Toma da de Decisão Racional em Organizações Empresariais	teórico
Pérez, 1992 <sup>(58)</sup>	Mudança técnica, reestruturação competitiva e reforma institucional em países em desenvolvimento	teórico
Schumpeter, 1996 <sup>(23)</sup>	Capitalismo, socialismo e democracia	teórico
Malerba, 2002 <sup>(16)</sup>	Sistemas setoriais de inovação e produção	Teórico
Gadelha, 2003 <sup>(10)</sup>	O complexo industrial da saúde e a necessidade de uma abordagem dinâmica da economia da saúde	
Mazzucato, 2021 <sup>(19)</sup>	Economia missão: um guia para mudar o capitalismo	

Feita a caracterização do contexto por meio da revisão de escopo, é preciso tratar das conjecturas teóricas que utilizadas no método. A primeira, sobre os determinantes sociais da saúde como evidência para auxiliar os gestores públicos na tomada de decisão. E a conjectura de que a apresentação dos medicamentos em risco de desabastecimento reforça o interesse social para promover os projetos de promoção de tecnologia para a produção de medicamentos órfãos para DTN.

### 4.3 Doenças negligenciadas selecionadas para o Brasil entre 1990 e 2019

Uma breve discussão se faz necessárias sobre qual indicador de qualidade de saúde utilizar na pesquisa, uma vez que mais de um é identificado na literatura para essa finalidade.

QALY (*Quality-Adjusted Life Year*) e DALY (*Disability-Adjusted Life Year*) são ambos indicadores utilizados na avaliação de saúde e na análise de impacto de doenças e condições de saúde. No entanto, eles diferem em como medem o impacto na qualidade de vida:

QALY: é uma medida da qualidade e quantidade de vida vivida. Ele combina o tempo que uma pessoa vive com a qualidade de vida que ela experimenta durante esse tempo. A qualidade de vida é geralmente medida como um valor de 0 a 1, onde

0 significa a ausência de qualidade de vida e 1 significa uma qualidade de vida perfeita.

DALY: é uma medida da duração da vida perdida devido a uma doença ou condição de saúde. Ele leva em conta tanto a mortalidade quanto a morbidade (incapacidade). O DALY combina o tempo que uma pessoa teria vivido sem a doença ou condição de saúde com o tempo que essa pessoa perdeu devido a limitações na capacidade.

Desta forma o QALY considera tanto a quantidade quanto a qualidade da vida, enquanto o DALY considera a quantidade de vida perdida devido a doenças e condições de saúde. Ambas as medidas são amplamente utilizadas para avaliar a eficácia de programas de saúde e para informar decisões de políticas de saúde. A escolha de qual dos indicadores utilizar depende das necessidades específicas de uma determinada avaliação ou análise. Ambas as medidas têm seus próprios pontos fortes e fracos, e a escolha do melhor indicador depende do objetivo da avaliação e da natureza da doença ou condição de saúde em questão.

O DALY é amplamente utilizado porque oferece uma visão geral do impacto de uma doença ou condição de saúde na duração da vida, considerando tanto a mortalidade quanto a morbidade (incapacidade). Isso permite uma avaliação mais precisa da gravidade da doença e do impacto que ela tem na população.

Por outro lado, o QALY leva em conta a qualidade de vida, além da quantidade de vida, o que o torna mais útil em avaliações que buscam identificar as opções de tratamento mais eficazes e que melhoram a qualidade de vida dos pacientes.

Foram selecionados os dados para 1990 até 2019 para 16 causas desagregadas para 4 níveis do código CID-10, esse código é utilizado para compatibilizar com o código ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) dos medicamentos da base da Anvisa para identificar quais registros são pertencentes a quais linhas de cuidado. Esse procedimento foi realizado por Pontes Junior, 2007<sup>(81)</sup> e adaptado e atualizado na presente pesquisa para selecionar as doenças negligenciadas e os medicamentos órfãos utilizados para tratá-las.

Esse grupo de doenças foi escolhido para observação dos aspectos de descontinuidade, ou mesmo inexistência de registros e a relevância desse fator. Esse tipo de doença e condição é persistente no Brasil no período analisado de 1990 a 2019. Existe uma relação intrincada entre a existência de DTN no Brasil e a ocorrência de desabastecimentos de medicamentos e produtos para saúde. Esse é um dos aspectos do problema que se pretende explorar a partir da aplicação do método.

Considerando a lista do Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde, os trabalhos da revisão de literatura e considerando as disponibilidades de dados níveis de desagregação da base de dados da DALY no IHME, o método foi concebido a partir da análise da seguinte lista de DTN:

Segundo o Ministério da Saúde (Brasil, 2023) <sup>(86)</sup> brasileiro pode-se descreve-las como:

- Hanseníase: uma doença infecciosa crônica causada pela bactéria *Mycobacterium leprae*, que afeta principalmente a pele e os nervos periféricos.
- Leishmaniose: A leishmaniose é uma doença causada por protozoários do gênero *Leishmania*, que são transmitidos ao homem pela picada de insetos conhecidos como flebotomíneos. Existem três formas principais de leishmaniose: visceral, cutânea e mucocutânea, cada uma com diferentes sintomas e gravidades.
- Coqueluche: A coqueluche é uma infecção respiratória aguda altamente contagiosa causada pela bactéria *Bordetella pertussis*. É caracterizada por tosse intensa e prolongada, podendo ser grave em crianças menores de um ano de idade e em adultos com sistema imunológico enfraquecido. A vacinação é a forma mais eficaz de prevenir a doença.
- Tuberculose: é uma doença infecciosa causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, que afeta principalmente os pulmões, mas também pode afetar outros órgãos do corpo. É transmitida através do ar, quando pessoas infectadas com a doença tosse, falam ou espirram.

- Tracoma: é uma doença infecciosa ocular causada pela bactéria *Chlamydia trachomatis*. É transmitida através do contato direto com as secreções oculares de pessoas infectadas. Se não tratada, pode levar à cegueira.
- Doença de Chagas: é uma doença infecciosa causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, transmitido principalmente por insetos conhecidos como barbeiros. A doença pode ser aguda ou crônica e pode afetar o coração, o sistema digestivo e o sistema nervoso. É uma doença endêmica em muitos países da América Latina, mas também pode ocorrer em outras partes do mundo devido às migrações de pessoas infectadas.
- Sarampo: é uma doença infecciosa viral altamente contagiosa, transmitida por meio do contato com secreções respiratórias de pessoas infectadas. É caracterizada por febre, manchas na pele e tosse, e pode levar a complicações graves, como pneumonia e encefalite.
- Febre Amarela: é uma doença infecciosa viral transmitida pela picada de mosquitos infectados. É caracterizada por febre alta, icterícia (amarelamento da pele e dos olhos) e hemorragia. A vacinação é a forma mais eficaz de prevenção.
- Malária: é uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, transmitidos pela picada de mosquitos infectados. É caracterizada por febre, calafrios e sudorese, e pode levar a complicações graves, como anemia, falência renal e danos cerebrais. A prevenção inclui o uso de medidas de controle de mosquitos e medicamentos profiláticos.
- Sarna: é uma doença parasitária da pele causada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei*. É transmitida através do contato direto com pessoas ou objetos infectados, como roupas ou lençóis. Os sintomas incluem coceira intensa e vermelhidão na pele, especialmente à noite.



- filariose linfática: também conhecida como elefantíase, é uma doença parasitária causada por vermes microscópicos que são transmitidos por mosquitos infectados. A doença afeta o sistema linfático e pode levar a inchaço grave e deformidades nas pernas, braços e genitais. A prevenção inclui o uso de repelentes de insetos e medidas de controle de mosquitos, bem como tratamento com medicamentos para matar os vermes.
- Esquistossomose: também conhecida como barriga d'água, é uma doença parasitária causada por vermes do gênero *Schistosoma*, que são transmitidos por meio de água contaminada por caramujos infectados. A doença pode afetar o sistema digestivo, urinário e o fígado, e pode levar a complicações graves se não tratada.
- Cisticercose: é uma doença causada pela infecção pelo estágio larval da *Taenia solium*, uma tênia que é transmitida pelo consumo de carne suína contaminada com ovos do parasita. A doença pode afetar o sistema nervoso central e causar convulsões, dores de cabeça e outros sintomas neurológicos.
- Dengue: é uma doença viral transmitida pela picada de mosquitos infectados. É caracterizada por febre alta, dor de cabeça, dores no corpo e erupção cutânea. Em casos graves, pode levar a complicações potencialmente mortais, como dengue hemorrágica e síndrome de choque da dengue. A prevenção inclui o uso de medidas de controle de mosquitos e eliminação de criadouros.
- Varicela: também conhecida como catapora, é uma doença infecciosa viral altamente contagiosa, transmitida pelo contato com secreções respiratórias ou fluidos das lesões de pessoas infectadas. É caracterizada por uma erupção cutânea que causa coceira, acompanhada de febre e mal-estar geral.
- Herpes zoster: também conhecido como cobreiro, é uma doença viral que ocorre em pessoas que já tiveram varicela. É causado pelo vírus da varicela-zoster, que permanece latente no sistema nervoso após a

infecção inicial e pode reativar-se anos depois. O herpes zoster causa dor, vermelhidão e bolhas ao longo de um nervo, e pode levar a complicações como dor crônica e problemas de visão.

Para finalidade de análise, pela questão da linha de cuidado ter sobreposições importantes a Varicela e a Herpes Zoster serão agrupadas.

- Equinococose cística: é uma doença parasitária causada pelo verme *Echinococcus granulosus*, que é transmitido por meio do contato com cães infectados ou por alimentos ou água contaminados com fezes de cães infectados. A doença pode afetar o fígado, pulmões e outros órgãos, e pode levar a complicações graves se não tratada.

As seguintes doenças não puderam ser tratadas pois os dados do IHME eram zero para todo o período analisado, ou as doenças não possuíam medicamento associado na base de registros.

- Tripanossomíase africana
- Difteria
- Ebola
- Trematodíases transmitidas por alimentos
- Doença do verme da guiné
- Oncocercose
- Raiva
- Outras doenças tropicais negligenciadas
- Zika vírus
- Tifoide e paratifoide
- Salmonela não tifoide invasiva (iNTS)
- Tétano

Apesar de não ser uma lista exaustiva, a proposta é que o método seja aplicável a outras DTN uma vez que os dados estejam disponíveis, sendo necessário a aplicação dos passos novamente para a atualização dos cenários.

Uma vez identificado o conjunto de DTN de interesse, é necessário identificar os medicamentos utilizados para o tratamento. A partir disso realizar o levantamento dos registros ativos.

#### **4.4 Registros ativos de medicamentos órfãos para doenças negligenciadas**

De acordo com a RDC 204/2017 da Anvisa, medicamentos para DTN, emergentes ou reemergentes, emergências em saúde pública ou condições debilitantes têm prioridade para registro, especialmente quando não há alternativas terapêuticas disponíveis ou quando apresentam melhorias significativas em segurança, eficácia ou adesão ao tratamento. Porém, muitos desses medicamentos, conhecidos como medicamentos órfãos, não estão disponíveis no mercado devido à baixa rentabilidade econômica para tratar doenças com baixa prevalência ou incidência na população.

Esses medicamentos órfãos estão em constante risco de desabastecimento, o que é um caso particular do problema abordado nesta pesquisa científica. Portanto, é essencial abordar o problema de desabastecimento de medicamentos órfãos para garantir o acesso a tratamentos adequados para as pessoas afetadas por DTN.

A Figura 6 abaixo descreve os medicamentos para as doenças selecionadas.

PRINCÍPIO ATIVO	LINHA DE CUIDADO
CLORIDRATO DE ETAMBUTOL, ISONIAZIDA, PIRAZINAMIDA, RIFAMPICINA	Hanseníase
DAPSONA	
ISONIAZIDA, RIFAMPICINA	
RIFAMPICINA	
ANTIMONIATO DE MEGLUMINA	Leishmaniose
AZITROMICINA	Tracoma
AZITROMICINA DI-HIDRATADA	
AZITROMICINA	Coqueluche
AZITROMICINA DI-HIDRATADA	
BENZNIDAZOL	Doença de Chagas
VÍRUS DO SARAMPO, vacina contra sarampo, vacina contra caxumba, vacina contra rubéola	Sarampo
Vírus da varicela, VÍRUS DA CAXUMBA, VÍRUS DA RUBEOLA, VÍRUS DO SARAMPO	
VÍRUS QUIMÉRICO FEBRE AMARELA DENGUE SOROTIPO 1, VÍRUS QUIMÉRICO FEBRE AMARELA DENGUE SOROTIPO 2, VÍRUS QUIMÉRICO FEBRE AMARELA DENGUE SOROTIPO 3, VÍRUS QUIMÉRICO FEBRE AMARELA DENGUE SOROTIPO 4	Dengue
Vírus 17D da Febre Amarela	Febre Amarela
DIFOSFATO DE CLOROQUINA	Malária
CLOROQUINA	
SULFATO DE HIDROXICLOROQUINA	
PERMETRINA	Sarna
BENZOATO DE BENZILA	
IVERMECTINA	Filariose linfática
IVERMECTINA	
CITRATO DE DIETILCARBAMAZINA	Tuberculose
ISONIAZIDA, RIFAMPICINA	
CLORIDRATO DE ETAMBUTOL, ISONIAZIDA, PIRAZINAMIDA, RIFAMPICINA	
RIFAMPICINA	Esquistossomose
PRAZIQUANTEL	
PRAZIQUANTEL	Cisticercose
ALBENDAZOL	
ALBENDAZOL	
ALBENDAZOL	Equinococose cística

**Figura 6** – Medicamentos órfãos para as doenças negligenciadas selecionadas

O número de registros ativos desses medicamentos na Anvisa no Brasil é uma evidência do risco de desabastecimento, embora não seja o único fator que contribui para esse problema. A Anvisa é responsável por regular a produção, comercialização e importação de medicamentos e outros produtos de saúde no Brasil. Portanto, quanto maior o número de registros ativos, mais opções de medicamentos estarão disponíveis para a população.

No entanto, o desabastecimento de medicamentos pode ser causado por uma série de fatores, incluindo questões logísticas, problemas de produção, interrupções

de fornecedores, falta de matérias-primas e até mesmo questões regulatórias. Além disso, a complexidade dos sistemas de saúde e a falta de capacidade de planejamento e previsão também podem levar a desabastecimentos.

O número de registros ativos na Anvisa pode ser um indicador da disponibilidade de medicamentos, é importante considerar outros fatores que também podem afetar a oferta de medicamentos no país.

Para a construção da base de registros foram utilizados dois robôs programados em Python que vasculharam o site da Anvisa em busca das informações sobre os processos de registro de medicamentos, eles foram cruzados com a informação da DALY do IHME.

Nessa etapa foram realizadas ações para garantir a integridade e classificação dos dados. Da base da Anvisa foram selecionadas 11 variáveis para análise, em função da qualidade e disponibilidade dos dados. As demais variáveis disponíveis no site não apresentaram uma boa qualidade na extração dos dados ou continham variáveis majoritariamente com campos em branco, o que reduziria muito o número de observações sobre as outras variáveis.

Para o presente estudo foram utilizadas as seguintes variáveis: Detalhe do Produto, Detentor do Registro, CNPJ, Número de Autorização, Número do Processo de Registro, Categoria Regulatória, Data do Registro, Nome Comercial, Número do Registro, Data de Vencimento do Registro e Classe Terapêutica.

Com base nas informações apresentadas na base da Anvisa, segue a descrição de cada um dos itens:

- **Detalhe do Produto:** informações detalhadas sobre o produto, incluindo sua composição, forma farmacêutica, indicação terapêutica, posologia, contraindicações, reações adversas, entre outras informações relevantes para o uso seguro e eficaz do produto.
- **Detentor do Registro:** empresa responsável pelo registro do produto junto à Anvisa, ou seja, a empresa que solicitou a autorização para comercialização do produto no mercado brasileiro.

- CNPJ: Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica da empresa detentora do registro.
- Número de Autorização: número atribuído pela Anvisa ao processo de registro do produto, que comprova que o produto foi avaliado e aprovado para comercialização no Brasil.
- Número do Processo de Registro: número de identificação do processo de registro do produto junto à Anvisa, que contém todas as informações necessárias para avaliação e aprovação do produto.
- Categoria Regulatória: classificação do produto de acordo com o risco à saúde humana e o nível de controle regulatório necessário para sua comercialização. Existem várias categorias regulatórias, como medicamentos de venda sob prescrição médica, medicamentos isentos de prescrição, alimentos, produtos de higiene pessoal, cosméticos, entre outros.
- Data do Registro: data em que o produto foi registrado junto à Anvisa.
- Nome Comercial: nome pelo qual o produto é comercializado no mercado.
- Número do Registro: número de registro do produto na Anvisa.
- Data de Vencimento do Registro: data em que o registro do produto expira, ou seja, a partir da qual a empresa detentora do registro deve solicitar a renovação do registro junto à Anvisa.
- Classe Terapêutica: categoria terapêutica a que o produto pertence, de acordo com sua indicação terapêutica. Por exemplo, analgésicos, anti-inflamatórios, antibióticos, entre outras.

A partir delas foram feitas inferências sobre o risco de desabastecimento dos registros. O racional é que número de registros e empresas é um preditor útil para identificar os medicamentos e produtos para saúde em risco de desabastecimento, como apontado na literatura <sup>(87)</sup>.

Para estender essa concepção o presente método pretender também classificar os registros segundo a classe terapêutica, para listá-los segundo os 16 tipos de doenças para os quais existe o cálculo dos DALY. Essa é a parte intermediária do método e a de maior desafio tecnológico porque a compatibilização entre as duas bases não é completa apenas com base nos registros da Anvisa.

O método realiza o tratamento dessas informações, desagregando o indicador DALY por doença, para que sejam alocados os registros em cada um deles. A compatibilização é feita pelo código CID-10 utilizado no GBD e pelo campo de Classe Terapêutica para os registros de medicamentos da base da Anvisa.

Esse foi um ponto bastante crítico do desenvolvimento do método, pois não existe compatibilidade integral entre as duas classificações, conforme já apontado por Pontes Jr, 2007 <sup>(81)</sup>.

A última parte do método é a construção das saídas, especificamente a forma de visualização dos medicamentos e produtos para saúde em risco de desabastecimento. Nesse caso os filtros e formas de visualização são parte do desafio, pois o volume de informações é bastante elevado. Por isso buscam-se utilizações de ferramentas de visualização gráfica com o *Tableau Public* ou uma página em HTML5 acoplada aos dados gerados pela programação em R.

Concluída a fase de identificação dos registros ativos para os medicamentos em cada linha de cuidado para as doenças negligenciadas é preciso destacar a participação dos LFO nessa oferta de insumos estratégicos.

#### **4.5 Pesquisa de campo para identificação e caracterização dos LFO**

Para caracterizar os gestores públicos e as organizações onde atual, foi utilizada uma pesquisa de campo, que é uma metodologia de pesquisa em que o pesquisador coleta dados diretamente do ambiente natural em que o fenômeno está ocorrendo, ao invés de utilizar fontes secundárias de informação ou dados experimentais controlados. A pesquisa de campo é geralmente realizada em

contextos sociais ou em locais naturais, e envolve a coleta de dados por meio de técnicas como entrevistas, observações, questionários e análise de documentos.

O objetivo da pesquisa de campo foi compreender e descrever a realidade tal como ela se encontrava no período de 1990 a 2019, fornecendo informações precisas e detalhadas sobre o fenômeno da produção dos medicamentos órfãos pelos LFO. A pesquisa de campo foi realizada em uma ampla variedade de contextos pelo Brasil, incluindo diferentes perfis institucionais dos LFO, organizações, comunidades, culturas e meios naturais, e no contexto da presente pesquisa permitiu obter informações sobre as dimensões de saúde e economia.

O Brasil possuía, no momento da investigação, 17 LFO associados a Associação dos Laboratórios Oficiais do Brasil (ALFOB), que foram considerados para a pesquisa exploratória primária. Dessa pesquisa surgiu o conhecimento para propor a caracterização dos gestores públicos e das organizações, que integram o método. A ciência e autorização para utilização de forma anônima para fins de pesquisa acadêmica foi exarada em 23 de maio de 2019.

Coube ao Conselho Federal de Farmácia (CFF) a viabilização dos recursos humanos e materiais para a realização de uma pesquisa de campo. Parte do resultado esperado da presente tese é que o método também possa gerar informações úteis para o planejamento do CFF na formação dos profissionais farmacêuticos, tão essenciais para o desenvolvimento do CEIS no Brasil.

O objetivo de incluir essa dimensão é aproveitar a existência desse tipo de entidade no CEIS brasileiro e propor uma estratégia de ação para oferta de medicamentos órfãos para DTN por meio da coordenação entre os LFO, particularmente pela utilização das ferramentas propostas no Decreto 9.245/17 que institui a PNITS, pela Lei de Inovação e pelos decretos e outros regulamentos que foram emitidos entre 1990 e 2019, portanto ainda recente e sem análise mais detida de pesquisas científicas.

A metodologia utilizada para conhecer a realidade dessas organizações foi a de pesquisa presencial, por meio de formulário fechado, mais possibilidade de inclusão de observações complementares por parte dos respondentes. A partir da lista de associados da ALFOB foi feito contato telefônico e por e-mail para proposição



das agendas de visita, com o envio do questionário completo, contendo as questões 1 até 189, sendo questões abertas, de múltipla escolha, levantamento de evidências, listas e tabelas. O questionário foi dividido em sete blocos: Bloco I – caracterização institucional do LFO; Bloco II – caracterização produtiva e tecnológica do LFO; Bloco III alta gestão, RH, gestão do conhecimento, compras, financeiro; Bloco IV – capacidade produtiva; Bloco V qualidade, regulatório e pesquisa clínica; Bloco VI – comercial; Bloco VII desenvolvimento, incorporação e transferência de tecnologia.

Esses blocos se referem a uma estrutura de análise para avaliar a situação de uma empresa do setor farmacêutico ou de saúde. A seguir, detalhamos cada um dos blocos:

- Bloco I Caracterização institucional do LFO: refere-se à descrição da empresa em termos de sua história, sua visão e missão, sua estrutura organizacional, seu quadro de funcionários e suas políticas internas. Neste bloco, são analisados os aspectos relacionados à governança corporativa, gestão de riscos e compliance.
- Bloco II Caracterização produtiva e tecnológica do LFO: refere-se à descrição das atividades e processos produtivos da empresa, incluindo suas instalações, equipamentos e tecnologias utilizadas. Neste bloco, são analisados os aspectos relacionados à pesquisa e desenvolvimento de novos produtos, bem como a capacidade de produção e a eficiência dos processos produtivos.
- Bloco III Alta gestão, RH, gestão do conhecimento, compras, financeiro: refere-se à análise das áreas de gestão da empresa, incluindo a alta gestão, recursos humanos, gestão do conhecimento, compras e financeiro. Neste bloco, são analisados aspectos como a cultura organizacional, a gestão de talentos, a gestão de riscos financeiros e a estratégia de aquisições e fusões.
- Bloco IV Capacidade produtiva: refere-se à capacidade da empresa de atender às demandas do mercado em termos de produção e distribuição de produtos. Neste bloco, são analisados aspectos como a capacidade de

produção, a eficiência dos processos produtivos e a logística de distribuição.

- Bloco V Qualidade, regulatório e pesquisa clínica: refere-se à análise das áreas de qualidade, regulatória e pesquisa clínica da empresa. Neste bloco, são avaliados aspectos como o sistema de gestão da qualidade, a conformidade com as normas regulatórias do setor e a capacidade de conduzir estudos clínicos.
- Bloco VI Comercial: refere-se à análise da estratégia comercial da empresa, incluindo o desenvolvimento de novos mercados, a gestão da cadeia de suprimentos e a capacidade de atender às demandas dos clientes. Neste bloco, são avaliados aspectos como a efetividade das estratégias de marketing, a gestão de preços e a capacidade de negociação com fornecedores.
- Bloco VII Desenvolvimento, incorporação e transferência de tecnologia: refere-se à análise da capacidade da empresa de desenvolver e incorporar tecnologias em seus produtos e processos produtivos, bem como a capacidade de transferir essas tecnologias para outras empresas ou organizações. Neste bloco, são avaliados aspectos como o nível de inovação tecnológica, a capacidade de proteger propriedade intelectual e a estratégia de colaboração com outras empresas ou instituições de pesquisa.

Cada bloco procurou retratar um conjunto de aspectos que são relevantes para caracterizar as entidades que oferecem produtos para saúde e medicamentos no SUS. O questionário foi objeto de teste durante as visitas ao Instituto Biomanguinhos, nos dias 15 e 16 de abril de 2019, onde foram avaliadas as capacidades de resposta e compreensão do instrumento. As sugestões da equipe foram incorporadas no instrumento de avaliação e aplicadas já na entrevista e pesquisa realizada no Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM), nos dias 17 e 18 de abril de 2019. A presente tese contém a versão final do instrumento, sendo a qual foi utilizada para a tabulação e análise dos dados.

A coleta de dados foi feita por meio de visita presencial a todos os LFO pertencentes ao quadro de associados da ALFOB, em dois times de dois

pesquisadores cada, entre 15 de abril de 2019 e 31 de julho de 2019. A pesquisa de campo contou com mais três pesquisadores além do autor dessa tese, são eles o Sr. Tarcisio Palhano, Sr. Felipe Dias e o Sr. Luiz Marinho que coordena a dimensão farmacêutica da pesquisa e foi corresponsável por ela.

O plano de pesquisa e o modelo de termo de consentimento livre esclarecido e o questionário encontram-se ao final desse documento e foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 5 de setembro de 2019.

O objetivo do método é identificar as características dessas organizações no Brasil e seu perfil de competências e objetivos de atuação, para que se possa ampliar o entendimento sobre esse tipo estratégico de entidade. Esse tipo de contribuição é relevante para que se possa ampliar a rede de atores necessários para o enfrentamento de tão grande desafio no SUS, como mitigar os desabastecimentos de medicamentos órfão para DTN e suas consequências para o serviço de saúde.

Também é objetivo dessa parte do método tornar mais automático e baseado em evidências os projetos de escolha tecnológica e parcerias, que esses LFO têm que realizar no âmbito da produção de medicamentos órfãos para DTN. Muitas vezes o processo administrativo legal para o estabelecimento de parcerias tecnológicas no âmbito do SUS é feito de maneira muito tentativa e pouco baseada em números. Isso ocorre porque é carente o número de profissionais especializados em modelos de negócio para esse tipo de produtos (em razão exatamente do baixo interesse econômico nesse portfólio) <sup>(28)</sup>.

Com as informações dessa pesquisa, produzidas pela aplicação do método, os LFO poderão subsidiar parte de seu processo de tomada de decisão com base em critérios objetivos. A escolha final poderá ser feita com base na estratégia de cada LFO, mas com base em fortes evidências de dados.



## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação de evidências com base em dados é um grande desafio e possivelmente o ponto de contato maior entre a economia e a saúde. A disponibilidade de dados públicos no Brasil é uma oportunidade para a construção de métodos científicos que possam auxiliar a prática de gestão no SUS.

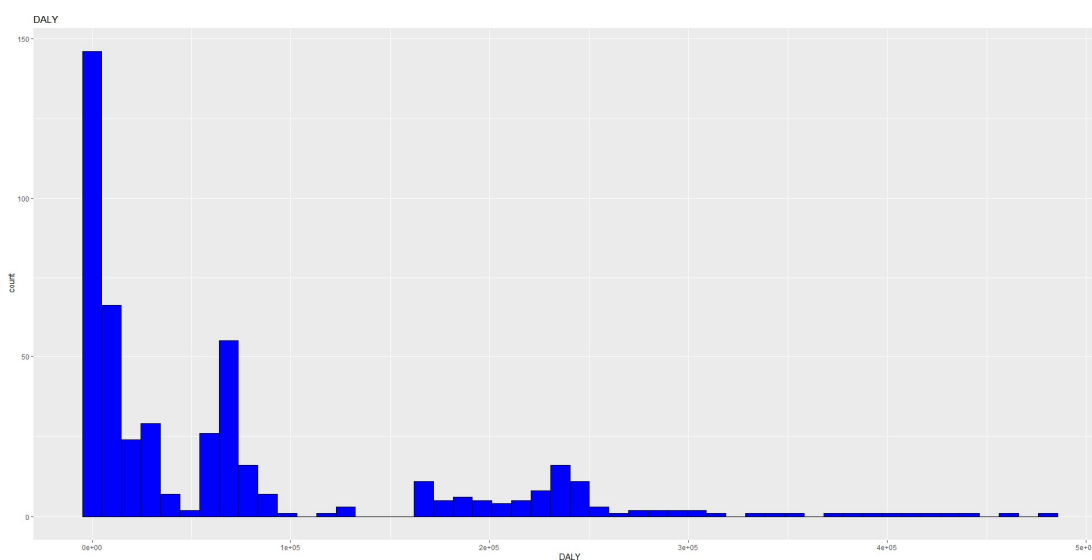
Para validação do método foram feitas investigações estatísticas em duas partes. A primeira parte para validar a relevância da DALY como evidência da qualidade de saúde para as DTN no Brasil entre 1990 e 2019. Ainda nessa perspectiva validar a relevância do número de registros ativos para avaliação da disponibilidade de tratamento para as DTN, mais especificamente se a partir da investigação da dinâmica dos registros ativos é possível caracterizar os medicamentos órfãos. A segunda parte foi feita a partir da pesquisa de campo, cujas entrevistas permitiram investigar um recorte da realidade dos gestores nos LFO.

### 5.1 Descrição dos dados

A primeira abordagem sobre os dados foi feita por meio de histograma para visualizar a distribuição de dados quantitativos. Observando os dados da pesquisa a

partir de sua representação gráfica de frequências, onde os dados foram divididos em intervalos, também chamados de classes, e a frequência de cada intervalo é mostrada por meio de uma barra vertical. O eixo horizontal representa os valores dos dados, enquanto o eixo vertical representa a frequência ou a densidade dos dados em cada intervalo. A forma do histograma pode indicar o tipo de distribuição dos dados, como a distribuição normal ou assimétrica, e pode ser usada para identificar padrões, tendências e *outliers* nos dados. A análise estatística por meio de histograma é uma ferramenta útil para entender a estrutura dos dados utilizados.

O conjunto de dados do DALY para as 16 doenças selecionadas, no período disponível de 1990 a 2019, a seguinte distribuição pode ser observada na Figura 7.



**Figura 7** – Distribuição da amostra da DALY Brasil, 1990 a 2019

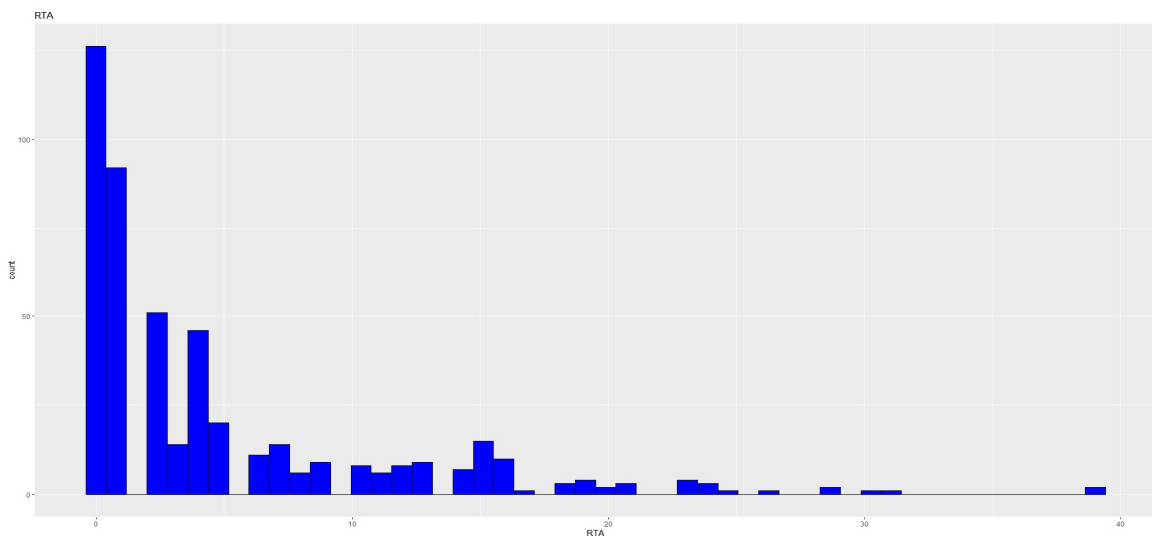
A descrição dos dados em histograma permite observar que o DALY para o conjunto dos dados do grupo de DTN selecionados, para o Brasil, no período de 1990 a 2019 apresentam-se concentrados em quatro grupos o que afasta uma distribuição normal.

A DALY é calculada pelo IHME e produz uma série de dados por país com valor máximo, mínimo e central. Para as análises do presente trabalho foram adotados os valores centrais do indicador. Essa é uma observação a ser feita na

escolha do indicador de qualidade de saúde a ser utilizado na sequência de passos adotado no método.

A distribuição não normal dos dados da DALY são um desafio na validação estatística dos dados, uma vez que desaconselham a utilização de modelos lineares.

Com relação aos registros ativos a distribuição também não é normal. Conforme se pode observar na Figura 8.



**Figura 8** – Distribuição da amostra dos registros ativos Brasil, 1990 a 2019

Em seguida foi realizada a descrição das observações segundo sua mediana, número de observações, valor mínimo e máximo e desvio padrão. A DALY apresentou valores com uma grande amplitude com valor mínimo de aproximadamente 32 e valor máximo de 480.759. Sendo uma mediana de 24.745, com desvio padrão de 98.165. As informações estão descritas na Tabela 5.

**Tabela 5** – Estatística descritiva da base de DALY Brasil, 1990 a 2019

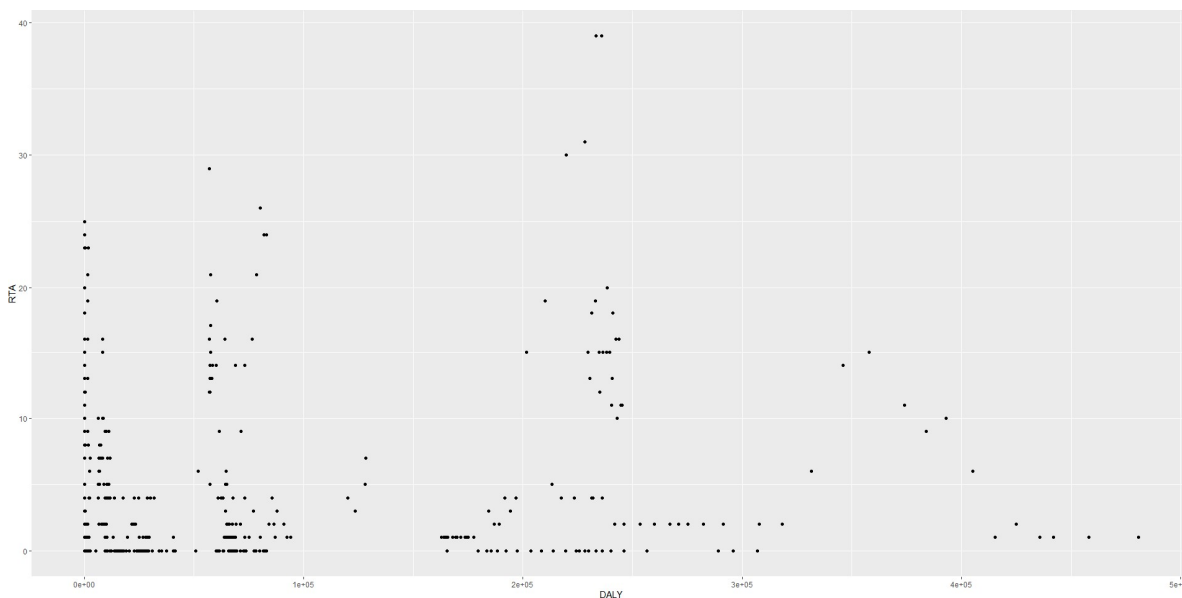
val	min	max	median	std.dev
480	31.658	480, 759.300	24, 745.470	98, 165.190

O número de registros ativos apresentou valor mínimo de 0 e valor máximo de 39, com mediana de 2 e desvio padrão de 7. As informações estão descritas na Tabela 6.

**Tabela 6** – Estatística descritiva da base de registros ativos Brasil, 1990 a 2019

val	min	max	median	std.dev
480	0	39	2	6.579

A observação da relação entre os dados da DALY e os registros ativos apresenta a evidência do tipo de modelo mais apropriado para a investigação estatística da base. A figura 9 apresenta essa distribuição. Os dados apresentam uma concentração em três regiões e não aparentam qualquer linearidade na correlação entre as duas variáveis.



**Figura 9** – Distribuição dos dados DALY x Registros Ativos Brasil, 1990 a 2019



## 5.2 Estudo econométrico exploratório

Estudos exploratórios econométricos são comumente utilizados em estudos de economia da saúde para examinar a relação entre variáveis econômicas e de saúde, e ajudar a entender a dinâmica dos fenômenos econômicos e de saúde.

Esses estudos geralmente utilizam técnicas de análise estatística, como regressão linear simples ou múltipla, análise de correlação e análise de séries temporais. Eles podem ajudar a responder a perguntas importantes sobre a relação entre os gastos com saúde, os resultados em saúde e outros fatores econômicos, como a renda e o acesso a serviços de saúde.

Por exemplo, estudos exploratórios podem ser usados para examinar a relação entre o gasto per capita em saúde e os resultados em saúde, como a mortalidade infantil ou a expectativa de vida. Eles também podem ser usados para avaliar o impacto de políticas e intervenções de saúde, como a introdução de um novo programa de saúde ou o aumento de investimentos em saúde.

Ao realizar estudos exploratórios econométricos em estudos de economia da saúde, é importante selecionar as variáveis certas e ajustar os modelos para outros fatores que possam afetar a relação entre as variáveis de interesse. Além disso, a escolha das técnicas econométricas a serem utilizadas deve ser baseada nas características dos dados e nos objetivos do estudo.

Em resumo, os estudos exploratórios econométricos são uma ferramenta importante em estudos de economia da saúde, ajudando a entender as relações complexas entre variáveis econômicas e de saúde, e fornecendo *insights* úteis para a formulação de políticas e intervenções de saúde eficazes.

Pelas características dos dados a discussão econométrica é realizada a partir da necessidade de identificar a relação entre as variáveis escolhidas, para o Brasil no período de 1990 a 2019.

Para isso foi utilizada a DALY como variável dependente e o PIB *per capita*, o número total de registros ativos por ano, uma variável *dummy* para captar o efeito

dos desabastecimentos e outra para captar a presença de LFO como fornecedores do medicamento.

O método utilizado neste trecho de código é um modelo de dados em painel. As variáveis de índice são definidas como “CAUSA” e “ANO”.

A equação do modelo foi especificado utilizando a linguagem R com a seguinte sintaxe da fórmula, onde a variável dependente é  $\log(\text{DALY})$  e as variáveis independentes são RTA,  $\log(\text{PIB})$ , DESAB e TEMLFO.

O método inicial foi de dados em painel ajustado usando o modelo de *pooling*, buscando os resultados da regressão.

$$\log(\text{DALY}_{it}) = \beta_0 + \beta_1 \text{RTA}_{it} + \beta_2 \log(\text{PIB})_{it} + \beta_3 \text{DESAB}_{it} + \beta_4 \text{TEMLFO}_{it} + E_{it}$$

onde  $i$  representa a unidade de cruzamento (CAUSA) e  $t$  representa o tempo (ANO). A função `pdata.frame()` é usada para transformar os dados em um formato de painel, onde cada unidade de cruzamento tem várias observações ao longo do tempo. O modelo de regressão é estimado usando o método de *pooling*, o que significa que todas as observações são tratadas como se fossem de uma única amostra. A variável dependente é a transformação logarítmica dos DALY, enquanto as variáveis independentes incluem o número de registros ativos de medicamentos no Brasil (RTA), o logaritmo do Produto Interno Bruto (PIB), os episódios de desabastecimento (DESAB) e a presença de Laboratórios Farmacêuticos Oficiais como fornecedores dos medicamentos (TEMLFO). O erro é representado por  $E_{it}$ .

A Tabela 7 apresenta os resultados de três regressões para explicar a variação no logaritmo do DALY. Cada regressão utiliza diferentes especificações do modelo de regressão em painel.

**Tabela 7** – Resultados das Regressões em Painel

	<i>Dependent variable</i>		
	<i>Panel linear</i> pooled (1)	<i>OLS</i> <i>fixed.dum</i> (2)	<i>Panel linear</i> firstdiff (3)
RTA	-0.003 (0.020) $t = -0.165$ $p = 0.870$	-0.003 (0.020) $t = -0.165$ $p = 0.870$	-0.002 (0.006) $t = -0.407$ $p = 0.684$
log(PIB)	-1.300 (0.888) $t = -1.464$ $p = 0.144$	-1.300 (0.888) $t = -1.464$ $p = 0.144$	-0.184 (0.521) $t = -0.353$ $p = 0.725$
DESAB	1.870 *** (0.364) $t = 5.139$ $p = 0.00000$	1.870 *** (0.364) $t = 5.139$ $p = 0.00000$	-0.008 (0.073) $t = -0.115$ $p = 0.909$
TEMLFO	1.602 *** (0.310) $t = 5.176$ $p = 0.00000$	1.602 *** (0.310) $t = 5.176$ $p = 0.00000$	0.020 (0.063) $t = 0.308$ $p = 0.759$
Constant	21.480 ** (9.162) $t = 2.344$ $p = 0.020$	21.480 ** (9.162) $t = 2.344$ $p = 0.020$	-0.021 (0.016) $t = -1.320$ $p = 0.188$
Observations	480	480	464
R <sup>2</sup>	0.075	0.075	0.001
Adjusted R <sup>2</sup>	0.068	0.068	-0.008

Note: \* $p < 0.1$ ; \*\* $p < 0.05$ ; \*\*\* $p < 0.01$

A primeira regressão (1) é uma regressão de dados empilhados em painel linear, a segunda regressão (2) é uma regressão linear com variáveis *dummy* para cada DTN, enquanto a terceira regressão (3) é uma regressão de primeira diferença de painel linear.

O coeficiente para a variável DESAB é estatisticamente significativo (p-valor <0,01) em todas as regressões. Isso indica que a variável DESAB tem um impacto significativo na variação do DALY.

Por outro lado, o coeficiente para a variável TEMPLFO é estatisticamente significativo (p-valor <0,01) apenas na primeira e segunda regressão. Isso indica que a variável TEMPLFO tem um impacto significativo na variação do DALY nas duas primeiras regressões, mas não na terceira.

O coeficiente para a variável RTA não é estatisticamente significativo (p-valor > 0,1) em todas as regressões, indicando que a variável RTA não tem um impacto significativo na variação do DALY.

Além disso, o coeficiente para o logaritmo do PIB é estatisticamente significativo na primeira regressão, mas não na segunda e terceira regressão. Isso sugere que o impacto do PIB na variação do DALY é diferente quando se considera diferentes especificações do modelo de regressão em painel.

Em termos de ajuste do modelo, o R-quadrado ajustado é mais baixo na terceira regressão, sugerindo que a especificação da regressão de primeira diferença pode não ser a mais adequada para explicar a variação no DALY.

A tabela 8 apresenta os resultados de três regressões em painel com efeitos fixos. A variável dependente em todas as regressões é o logaritmo do DALY. As variáveis independentes são RTA (número total de registros ativos de medicamentos), log(PIB) (o logaritmo do PIB per capita) e duas variáveis *dummy*, DESAB (evento de desabastecimento de medicamentos) e TEMPLFO (tem a oferta de medicamento por um LFO).

**Tabela 8** – Resultados das Regressões em Painel *fixed effects*

	<i>Dependent variable</i>		
		log(DALY)	
	fixed	fixed.onet	Fixed.two
	(1)	(2)	(3)
RTA	0.002 (0.006) $t = 0.288$ $p = 0.774$	0.003 (0.022) $t = 0.125$ $p = 0.901$	0.001 (0.007) $t = 0.125$ $p = 0.901$
log(PIB)	-0.606*** (0,200) $t = -3.023$ $p = 0.003$		
DESAB	0.462*** (0.090) $t = 5.126$ $p = 0.00000$	1.926*** (0.379) $t = 5.082$ $p = 0.00000$	0.455*** (0.093) $t = 4.881$ $p = 0.00001$
TEMLFO	-0.156* (0.086) $t = -1.809$ $p = 0.072$	1.720*** (0.330) $t = 5.220$ $p = 0.00000$	-0.153* (0.092) $t = -1.656$ $p = 0.099$
Observations	480	480	480
R <sup>2</sup>	0.178	0.075	0.085
Adjusted R <sup>2</sup>	0.144	0.008	-0.015

Note: \*p<0.1; \*\*p<0.05; \*\*\*p<0.01

Na primeira regressão (coluna 1), o coeficiente de RTA é positivo, mas não é estatisticamente significativo, com um p-valor de 0,774. Isso indica que não há evidência de uma relação significativa entre o número total de registros ativos de medicamentos e a medida de saúde DALY, controlando para outros fatores.

O coeficiente de log(PIB) é negativo e estatisticamente significativo (p-valor < 0,01), o que indica que o aumento do PIB per capita está associado a uma diminuição no DALY, controlando para outras variáveis.

Na segunda regressão (coluna 2), além do log(PIB), a variável *dummy* DESAB é incluída como variável independente. O coeficiente de DESAB é positivo

e altamente significativo ( $p\text{-valor} < 0,01$ ), indicando que o evento de desabastecimento de medicamentos está associado a um aumento no DALY.

A terceira regressão (coluna 3) é semelhante à segunda, mas inclui a variável *dummy* TEMPLFO em vez de DESAB. O coeficiente de TEMPLFO é negativo, mas não é estatisticamente significativo, com um  $p\text{-valor}$  de 0,099. Isso sugere que não há evidência de uma relação significativa entre a oferta de medicamento por um LFO e o DALY, controlando para outras variáveis.

As regressões possuem um número considerável de observações (480) e os  $R^2$  ajustados variam entre 0,008 e 0,144, indicando que as variáveis independentes explicam uma pequena fração da variação na medida de saúde DALY.

RTA: o coeficiente estimado é positivo, mas não é estatisticamente significativo em nenhum dos três modelos. Isso indica que não há evidências de que o registro de novos medicamentos tenha um efeito significativo na carga de doença medida pelos DALYs.

$\log(\text{PIB})$ : o coeficiente estimado é negativo e estatisticamente significativo no modelo 1. Isso indica que países com maior PIB per capita tendem a ter uma carga de doença menor, *ceteris paribus*.

DESAB: o coeficiente estimado é positivo e estatisticamente significativo em todos os três modelos. Isso indica que o desabastecimento de medicamentos está associado a uma maior carga de doença, *ceteris paribus*.

TEMPLFO: o coeficiente estimado é negativo e estatisticamente significativo no modelo 1 e positivo e estatisticamente significativo no modelo 2. No modelo 3, o coeficiente estimado é negativo, mas não é estatisticamente significativo. Isso sugere que a oferta de medicamentos por laboratórios farmacêuticos oficiais pode ter um efeito ambíguo na carga de doença, dependendo do modelo considerado.

A Tabela 9 apresenta os resultados de regressões em painel com efeitos aleatórios para diferentes especificações do modelo. A variável dependente é  $\log(\text{DALY})$  e as variáveis independentes incluem RTA,  $\log(\text{PIB})$ , DESAB e TEMPLFO.

**Tabela 9** – Título: Resultados das Regressões em Painel *random effects*

	<i>Dependent variable:</i>			
	log(DALY)			
	random	random.a	random.wh	random.n
	(1)	(2)	(3)	(4)
RTA	0.002 (0.006) $t = 0.273$ $p = 0.785$	0.002 (0.006) $t = 0.273$ $p = 0.786$	0.002 (0.006) $t = 0.248$ $p = 0.804$	0.001 (0.007) $t = 0.210$ $p = 0.834$
log(PIB)	-0.608*** (0.201) $t = -3.030$ $p = 0.003$	-0.608*** (0.201) $t = -3.028$ $p = 0.003$	-0.610*** (0.205) $t = -2.975$ $p = 0.003$	-0.609** (0.254) $t = -2.394$ $p = 0.017$
DESAB	0.465*** (0.090) $t = 5.155$ $p = 0.00000$	0.465*** (0.090) $t = 5.152$ $p = 0.00000$	0.469*** (0.092) $t = 5.086$ $p = 0.00000$	0.462*** (0.090) $t = 5.120$ $p = 0.00000$
TEMLFO	-0.152* (0.086) $t = -1.759$ $p = 0.079$	-0.151* (0.086) $t = -1.755$ $p = 0.080$	-0.146* (0.088) $t = -1.655$ $p = 0.098$	-0.151* (0.087) $t = -1.723$ $p = 0.085$
Constant	15.550*** (2.170) $t = 7.167$ $p = 0.000$	15.550*** (2.167) $t = 7.178$ $p = 0.000$	15.570*** (2.156) $t = 7.221$ $p = 0.000$	15.570*** (2.715) $t = 5.735$ $p = 0.000$
Observations	480	480	480	480
R <sup>2</sup>	0.173	0.173	0.167	0.136
Adjusted R <sup>2</sup>	0.166	0.166	0.160	0.128

Note: \*p<0.1; \*\*p<0.05; \*\*\*p<0.01

As quatro regressões foram estimadas com a mesma amostra de 480 observações. As colunas “random”, “random.a”, “random.wh” e “random.n” representam diferentes especificações do modelo de efeitos aleatórios.

Para todas as quatro regressões, a variável  $\log(\text{PIB})$  tem um coeficiente negativo e significativo, o que indica que um aumento no PIB está associado a uma redução no  $\log(\text{DALY})$ . Além disso, DESAB tem um coeficiente positivo e significativo em todas as quatro regressões, o que significa que um aumento no DESAB está associado a um aumento no  $\log(\text{DALY})$ .

A variável RTA não é significativa em todas as quatro regressões. Já a variável TEMPLFO é significativa nos quatro modelos especificados, com um coeficiente negativo e significativo, o que significa que a presença dos LFO está associado a uma redução no  $\log(\text{DALY})$  somente nessa especificação.

O valor do R-quadrado ajustado é relativamente baixo para todas as quatro regressões, variando de 0,128 a 0,166. Isso indica que as variáveis independentes explicam apenas uma pequena parte da variação da variável dependente.

Após a realização do primeiro estudo econométrico, mostrou-se necessário utilizar outra abordagem de modelo para lidar com a endogeneidade da DALY, número de registros ativos e a riqueza disponível. Para isso foi selecionado o modelo de painel dinâmico linear é um modelo estatístico usado em econometria e outras áreas para analisar dados de painel, que são observações de múltiplas unidades (causas de doenças, número de registros, PIB, etc.) ao longo do tempo. Esse modelo é uma extensão do modelo de regressão linear simples, que permite levar em consideração a dinâmica temporal e a heterogeneidade entre as unidades observadas (24).

O modelo de painel dinâmico linear assume que a variável dependente é uma função linear de uma ou mais variáveis independentes, bem como de um conjunto de fatores não observados específicos de cada unidade, que são constantes ao longo do tempo. Além disso, o modelo inclui uma defasagem da variável dependente como uma das variáveis independentes, o que permite capturar a dinâmica temporal da relação entre a variável dependente e as variáveis independentes.

O modelo de painel dinâmico linear foi utilizado para analisar dados de painel de longo prazo, como dados das DTN e registros ativos de medicamentos órfãos. São úteis para entender como as variáveis dependentes mudam ao longo do tempo e como essa mudança é afetada pelas variáveis independentes, bem como por



outros fatores específicos de cada unidade. Esses modelos são frequentemente usados em previsões, bem como em análises empíricas e estudos de economia da saúde.

O método de estimação mais comum para este modelo é o método dos momentos generalizados (GMM). O GMM permite que sejam tratados problemas de endogeneidade, autocorrelação serial e heterogeneidade não observada <sup>(24)</sup>.

O método de momentos generalizados (GMM) é um método estatístico utilizado para estimar os parâmetros de um modelo econômico, sem a necessidade de se especificar completamente a distribuição subjacente dos dados. Em vez disso, ele se baseia em condições de momento para estimar os parâmetros do modelo.

O GMM envolve a escolha de um conjunto de momentos, que são funções dos dados e dos parâmetros do modelo, e então utiliza esses momentos para definir um sistema de equações de momento que os parâmetros do modelo devem satisfazer. A solução dessas equações de momento fornece as estimativas dos parâmetros do modelo de painel dinâmico linear mencionado anteriormente, porque esses modelos frequentemente envolvem problemas de endogeneidade, autocorrelação serial e heterogeneidade não observada, que são difíceis de lidar com outras técnicas de estimação. O GMM permite que esses problemas sejam abordados de forma flexível e eficaz.

O modelo inicial foi de dados em painel ajustado usando o modelo de pooling, buscando os resultados da regressão.

$$\log(\text{DALY})_{it} = \log(\text{DALY})_{it-1} + \beta_1 \text{RTA}_{it} + \beta_2 \log(\text{PIB})_{it} + E_{it}$$

onde  $i$  representa a unidade de cruzamento (CAUSA) e  $t$  representa o tempo (ANO). A função `pdata.frame()` é usada para transformar os dados em um formato de painel, onde cada unidade de cruzamento tem várias observações ao longo do tempo. O modelo de regressão é estimado usando o método de *dynamic linear panel estimation (iterative)*, o que significa que uma variável instrumental é criada a partir da variável dependente defasada ( $\text{DALY}_{it-1}$ ). A variável dependente é a transformação logarítmica dos DALY, enquanto as variáveis independentes incluem o número de

registros ativos de medicamentos no Brasil (RTA), o logaritmo do Produto Interno Bruto (PIB). O erro é representado por  $E_{it}$ .

A equação também contempla uma variável instrumental a partir dos anos para correção dos fatores não lineares dos anos do período analisado. Essa variável foi suprimida da equação por questões de legibilidade, por serem 30 anos. Seus resultados estão na tabela abaixo.

***Dynamic linear panel estimation (iterative)***

Estimation steps: 100

Coefficients:

	Estimate	Std.Err.rob	z-value.rob
<i>L1.DALY</i>	0.92375775789	0.00217234586	425.235
<i>L0.RTA</i>	133.65392387231	1.67424223190	79.830
<i>L0.PIB</i>	-0.33618661038	0.01590017027	-21.144
1991	-1242.77181074382	0.08173271459	-15205.317
1992	-69.22146989407	0.02812498959	-2461.209
1993	501.39595007023	0.14975274974	3348.159
1994	889.39382619492	0.01240599620	71690.642
1995	1090.87386716631	0.09893851148	11025.776
1996	-1488.13236503100	0.18676348316	-7968.005
1997	-1546.09757698092	0.04276035971	-36157.263
1998	651.36527739869	0.56599425083	1150.834
2000	-3832.40353513098	0.10136393296	-37808.355
2001	-5446.05940106637	0.23289205022	-23384.480
2002	-3495.48374555844	0.40807380371	-8565.813
2003	-2729.02396356389	0.27196320190	-10034.534
2004	-806.16675347111	0.25810831644	-3123.366
2005	-2781.09222011558	0.14344492439	-19387.875
2006	-1346.09085777111	0.42642094269	-3156.718
2007	-1685.19230332177	0.34340378724	-4907.320
2008	-747.80660195084	0.26088300577	-2866.444
2009	-1286.26993288088	0.13062671548	-9846.913
2010	75.26749816008	0.09800594738	767.989
2011	261.62826657814	0.07039088123	3716.792
2012	-388.25730087712	0.15623817682	-2485.035
2013	1366.40575224786	0.04974171617	27470.016
2014	908.79828002438	0.96165895940	945.032
2015	1267.60833239256	1.36336011416	929.768
2016	1621.85287809380	1.57155616433	1032.004
2017	-952.86352654959	0.83440671987	-1141.965
2018	454.02154377774	0.20258399645	2241.152
2019	753.19785101312	0.13012781062	5788.139

	Pr(>  z.rob )
L1.DALY	< 0.000000000000000222 ***
L0.RTA	< 0.000000000000000222 ***
L0.PIB	< 0.000000000000000222 ***
1991	< 0.000000000000000222 ***
1992	< 0.000000000000000222 ***
1993	< 0.000000000000000222 ***
1994	< 0.000000000000000222 ***
1995	< 0.000000000000000222 ***
1996	< 0.000000000000000222 ***
1997	< 0.000000000000000222 ***
1998	< 0.000000000000000222 ***
2000	< 0.000000000000000222 ***
2001	< 0.000000000000000222 ***
2002	< 0.000000000000000222 ***
2003	< 0.000000000000000222 ***
2004	< 0.000000000000000222 ***
2005	< 0.000000000000000222 ***
2006	< 0.000000000000000222 ***
2007	< 0.000000000000000222 ***
2008	< 0.000000000000000222 ***
2009	< 0.000000000000000222 ***
2010	< 0.000000000000000222 ***
2011	< 0.000000000000000222 ***
2012	< 0.000000000000000222 ***
2013	< 0.000000000000000222 ***
2014	< 0.000000000000000222 ***
2015	< 0.000000000000000222 ***
2016	< 0.000000000000000222 ***
2017	< 0.000000000000000222 ***
2018	< 0.000000000000000222 ***
2019	< 0.000000000000000222 ***

Signif. codes: 0 ‘\*\*\*’ 0.001 ‘\*\*’ 0.01 ‘\*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’ 1

462 total instruments are employed to estimate 31 parameters 406 linear (DIF) 26 nonlinear 2 further controls (DIF) 28 time dummies (DIF)

J-Test (overid restrictions): 0.92 with 431 DF, pvalue: 1

F-Statistic (slope coeff): 327333.72 with 3 DF, pvalue: <0.001

F-Statistic (time dummies): 12805.6 with 28 DF, pvalue: <0.001

O modelo de painel dinâmico de dados mostrou-se mais adequado para a modelagem da dinâmica dos registros e do PIB *per capita* sobre a variação da DALY. Mas por tratar-se de um modelo não linear a interpretação das variáveis estimadas não pode ser diretamente interpretada em termos de variação percentual da variável explicada em função da mudança de uma unidade nas variáveis explicativas.

O modelo permite, entretanto, simular diferentes cenários para a mudança do número de registros para observar possíveis resultados sobre a qualidade da saúde da população brasileira medidos pelo DALY. Esse efeito permite avaliar o custo de perder todos os registros sanitários de um medicamento para uma linha de cuidado de DTN.

Os valores estimados para a DALY a partir do modelo apresentaram um deslocamento em relação ao DALY observado. Esse deslocamento se deve possivelmente a dois fatores. O primeiro fator é que devido ao pequeno número de registros nas linhas de cuidado das DTN, a operação de transformação dos valores para a forma logarítmica faz com que os anos com apenas 1 registro ativo passem a ter valor zero após a transformação. De forma análoga, os valores de zero registros ativos para um determinado ano e doença, não apresentam logaritmo, e são descartados durante o cálculo do modelo econométrico. Isso leva a uma divergência sistemática entre o valor observado e o valor estimado.

O segundo fator é que a quantidade de doenças utilizadas (16) e o período de 30 anos, fazem com que a base de dados seja relativamente pequena, levando o modelo a precisar de um período maior para convergir para o valor ideal. Esse elemento requerer que em estudos futuros possa ser observada uma série mais longa de dados e um conjunto maior de DTN.

A partir da estimativa do modelo, é possível observar a adequação pela plotagem dos valores da DALY estimados *versus* o DALY observado na base de dados. Essa informação está na Figura 10.

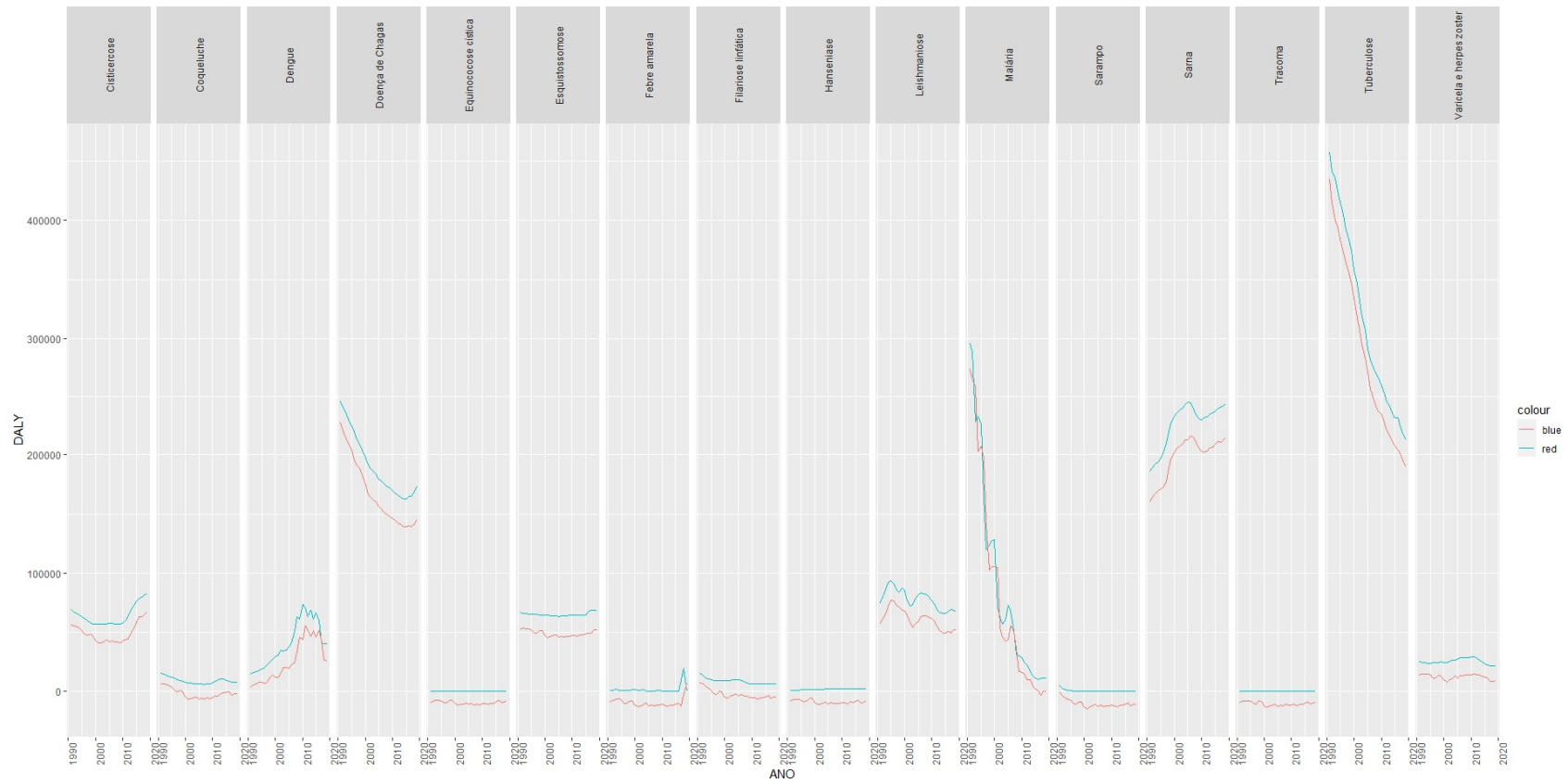


Figura 10 – Valores da DALY observados versus os estimados pelo GMM Brasil, 1990 a 2019



Com 1,7 Bilhão de pessoas no mundo precisam de atenção e cuidado relacionados às DTN no mundo, em um mercado farmacêutico global de 1,482 Trilhão de Dólares <sup>(88)</sup>. Significa que se o custo de tratamento para as DTN custasse um Dólar o mercado total mundial seria de 0,1147% no mercado farmacêutico mundial. Em termos de comparação, o medicamento mais vendido do mundo na última década foi o bloqueador do fator de necrose tumoral (TNF) Humira, que arrecadou US\$ 21,2 bilhões em 2022 ou 0,1430%.

Nesse contexto fica difícil imaginar que exista atratividade econômica para as DTN se seu mercado total é inferior a apenas um único medicamento em uma das linhas de cuidado que acomete mais os países desenvolvidos. O problema é ainda mais profundo, pois os tratamentos para DTN, geralmente tem um custo unitário inferior a uma unidade de Dólar. Como é possível observar no estudo de Fitzpatrick (2017) <sup>(89)</sup> para o ano de 2015.

A defesa da quimioterapia preventiva costuma colocar o custo por pessoa tratada em menos de US\$ 0,50. Embora útil para a defesa, o foco em um único número representa erroneamente a complexidade de fornecer medicamentos doados “gratuitamente” para mais de 1 bilhão de pessoas em todo o mundo. Existe agora uma rica literatura – 34 estudos de 23 países e pelo menos 91 locais ao longo de 19 anos – documentando o custo por pessoa tratada em diversos locais. O custo unitário médio é de US\$ 0,40 (em dólares americanos de 2015) em termos financeiros, mas o custo unitário médio aumenta para US\$ 0,70 em estudos que também consideram o custo econômico do tempo e dos ativos do pessoal do ministério da saúde. Cerca de metade das estimativas disponíveis do custo unitário econômico situam-se entre US\$ 0,30 e US\$ 1,00, mas variam de US\$ 0,02 em programas de grande escala a US\$ 2,9 em projetos menores. As ferramentas de benchmarking podem ajudar a avaliar o custo-benefício em campanhas de tratamento em massa. (Fitzpatrick et al., 2017) <sup>(89)</sup>.

Comparativamente fica evidente que a literatura está correta em apontar a baixa atratividade dos medicamentos órfãos para DTN. Por outro lado, fica claro que mesmo no pior cenário (de US\$ 2,9 por tratamento por pessoa) que a parte medicamentosa da solução para as DTN teria um custo total de 4,93 Bilhões de

dólares por ano (dólar de 1995). Cerca de 35\$ da venda de um medicamento de alto custo como o Humira, que vendeu 14,012 Bilhões em 1995 <sup>(90)</sup>.

Trabalhos como o de Fitzpatrick (2017) <sup>(89)</sup> buscam evidências do custo financeiro por doença para evitar o crescimento da DALY nessa linha de cuidado. Ele reforça a percepção de que o custo para mitigar as DTN é relativamente baixo. Apresenta por exemplo, que uma campanha global de erradicação da bouba poderia ser estabelecida com um investimento relativamente modesto no período até 2020 – cerca de US\$ 100 milhões a US\$ 500 milhões em 2012 em 12 países endêmicos. A erradicação da bouba custaria cerca de US\$ 26 em 2012 por ano vivido sem incapacidade ou US\$ 324 em 2012 por DALY evitado. O apoio financeiro global ainda não está disponível nas mesmas proporções que para outras DTN. O custo para o setor público seria significativamente reduzido por doações de azitromicina para bouba, como é feito para tracoma.

Abordar a oferta de medicamentos órfãos a partir da visão de SSIP permite utilizar a DSR para desenvolver ferramentas de aprimoramento de políticas públicas. Observar as DTN por meio desses pressupostos e conceitos torna mais rigorosa a discussão sobre os ganhos e custos da existência de uma falha de mercado na oferta desses insumos estratégicos.

A relação das DTN com a riqueza disponível, os riscos de desabastecimento e o papel estratégico dos LFO no SSIP da saúde são conhecidos na literatura. Mas a forma de monitoramento e mensuração dos efeitos de cada um deles em uma mesma análise, para o período de tempo avaliado e para o conjunto selecionado de doenças e medicamentos órfãos, não se encontra atualmente disponível na literatura científica.

Essa ausência pode levar a considerar que as DTN não são mais um problema presente na sociedade brasileira pode deixar desassistidos contingentes significativos da população. Com mais de 33 milhões de pessoas na linha da pobreza e abaixo dela (R\$ 8,46 por dia de renda per capita) e tendo uma relação direta entre a prevalência dessas doenças e as condições de vida precárias da população, é preciso que as políticas públicas estejam atentas a essas linhas de cuidado.

Com base no método utilizado na presente pesquisa pode-se promover o acesso a medicamentos órfãos para DTN por meio dos LFO por meio de duas



informações. A primeira é que o efeito da oferta de medicamentos órfãos por meio deles nas linhas de cuidado para DTN tem indícios concretos de ganho social. O segundo, é que pela mensuração do impacto dos episódios de desabastecimento sobre o DALY de cada doença na população brasileira, e sabendo que em algumas delas apenas os LFO são os únicos detentores de registros ativos. Pode-se concluir que o papel dessas organizações tem um efeito de evitar os custos sociais desses desabastecimentos, justificando o subsídio eventual para a manutenção dessa tecnologia presente no SSIP da saúde no Brasil.

Embora sejam entidades centenárias, os LFO passaram por pressões de mudança e por vezes de luta contra a interrupção de suas atividades no período de 1990 a 2019. Muito dessa pressão estava associado à carência de justificativas objetivas sobre a necessidade de ainda manter a produção de medicamentos de baixo valor agregado e pouca novidade tecnológica.

Essa pressão tornou-se ainda mais evidente após 2003 com o aumento da atenção para as potencialidades de um desenvolvimento baseado na inovação tecnológica. Dele, advém uma forte pressão pela mudança de tecnologias antigas por novas, de maior densidade científica e conteúdo inovador.

Como visto na literatura <sup>(16)</sup> não é possível ignorar o carácter dinâmico, histórico e mutável do SSIP da saúde no Brasil. Mas é preciso reconhecer igualmente a necessidade de manutenção de tecnologias de menor valor para os indicadores de inovação ou geração de lucro, mas que ainda são relevantes para o SUS. Observar potencialmente o quanto seria impactada a qualidade da saúde (DALY) para cada DTN caso não houvessem mais ofertantes dos medicamentos para seu tratamento, permite inferir sobre a utilidade de subsidiar a atuação dos LFO nessa missão.

É plausível considerar que pela relativa lentidão que os processos de mudança tecnológica requerem para alterar as relações no SSIP da saúde no Brasil, que as políticas de utilização do poder de compra do estado possam também contemplar a manutenção desse conjunto de tecnologias. Não por seu carácter inovador, mas por seu carácter de insumo estratégico.

Por esse valor estratégico, para promover a produção de medicamentos órfãos para DTN em concorrência com as tecnologias de alto valor agregado, é preciso

explicitar o duplo ganho social da atuação dos LFO no SSIP da saúde, o CEIS. O primeiro é decorrente da redução direta das más condições de saúde decorrentes desse grupo de doenças. O segundo é potencial, pela prevenção do custo social da ocorrência de episódios de desabastecimento. Ambos necessitam dos LFO na posição de produtor estratégico, com registros ativos nas linhas de cuidado de doenças negligenciadas.

Pela avaliação do conjunto de 16 DTN no Brasil no período entre 1990 e 2019, bem como dos registros dos medicamentos para tratá-las, poderá se, nas seções seguintes do presente estudo, confirmar a hipótese de que o custo social dos desabastecimentos não é desprezível e que a atuação dos LFO tem impacto positivos sobre a qualidade da saúde da população brasileira. Observando essas doenças a partir da sua classificação de acordo com sua prevalência e impacto na saúde pública foi possível aferir que elas não estão completamente controladas. Algumas delas, como a dengue, a doença de Chagas e a leishmaniose visceral tem um peso relativo grande no fardo de doenças que acometeram a população no período analisado.

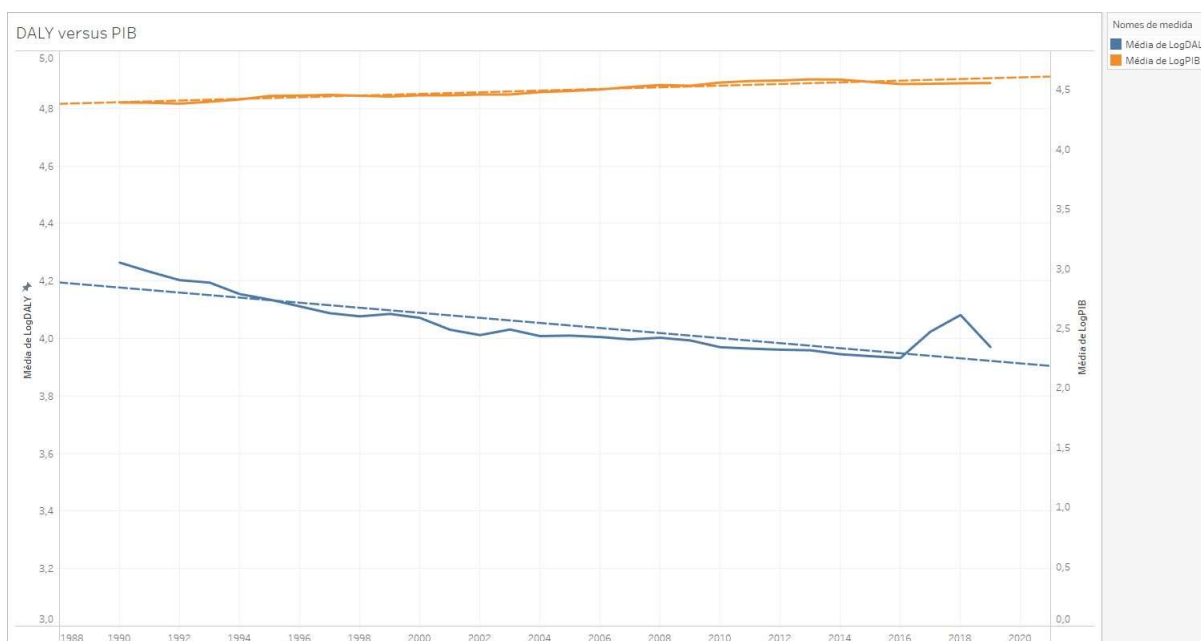
As estratégias de política pública têm a oportunidade de se pautar nessas informações para melhorar o desenho de suas ferramentas e ampliar a rede de proteção social existente a partir da rede de LFO brasileiros. Isso é necessário porque existe uma falha de mercado em diversas dessas doenças que afetam principalmente populações de baixa renda e com pouco acesso aos serviços de saúde.

A inclusão desses medicamentos em estratégias de monitoramento e listas estratégicas de medicamentos essenciais é um passo importante para garantir os acessos a esses medicamentos, entretanto, talvez não seja suficiente. Esse aspecto é destacado a partir da dinâmica das DTN no período analisado. Cerca de 60% delas apresentaram aumento no período de 1990 a 2019, enquanto a atenção dos investimentos voltou-se cada vez mais para os medicamentos de alto valor agregado.

### **5.3 A evolução das doenças negligenciadas em relação à riqueza disponível**

Um aspecto da discussão é explicitar o fator pró-cíclico do conjunto de doenças negligenciadas em relação à riqueza disponível. Como se pode ver na Figura 11. Nela é possível observar, que quando o PIB per capita está abaixo da linha de tendência, o DALY está acima da linha de tendência e a recíproca é verdadeira. Isso corrobora o entendimento presente na literatura de que as DTN estão relacionadas ao pró-cíclico de distribuição da riqueza.

A Figura 11 também apresenta claramente que a tendência de longo prazo da DALY é de redução com o crescimento do PIB *per capita*. Desta forma a dimensão da inovação no SSIP da saúde tem um efeito positivo sobre as linhas de cuidado das DTN na medida que gerar desenvolvimento econômico e social que atinja essas camadas da população. Destacando que o PIB *per capita* é uma medida média, portanto, não reflete integralmente os fatores de concentração de riqueza da população. Essa é uma oportunidade de aprimoramento futuro dos resultados, buscando outra medida que possa corrigir eventuais desvios relacionados com a concentração de renda.



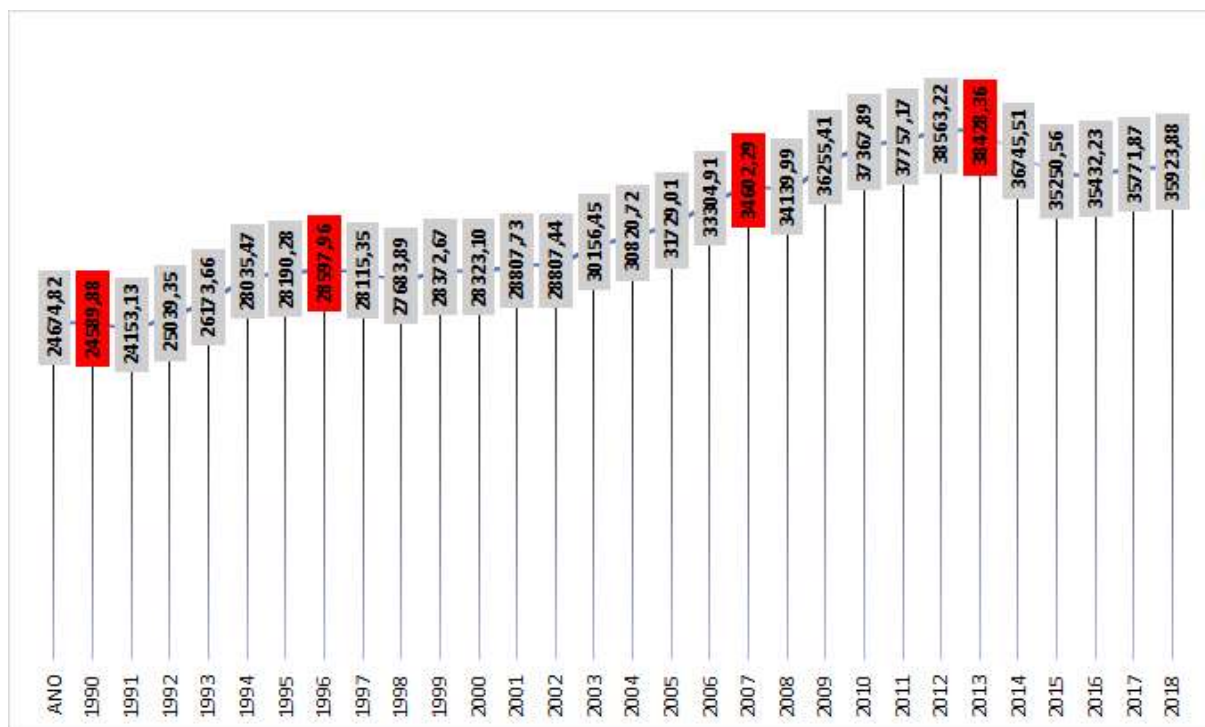
**Figura 11** – Evolução do PIB per capita e do DALY Brasil, 1990 a 2019

A dimensão de produção por sua vez também tem potencial de influenciar positivamente a qualidade da saúde da população ao gerar ampliação da riqueza disponível. Significa que despesas nessas linhas de cuidado, mesmo que representem volumes menores da carteira total de produtos do SUS, ainda são significativas para uma grande parcela da população.

A produção associada aos LFO tem potencial de atuar ainda mais diretamente sobre a qualidade da saúde da população brasileira. A operação dessas entidades é influenciada pela decisão deliberada dos agentes de racionalidade limitada nas posições de comando nas políticas públicas.

Em momentos de crises sucessivas, como os observados no período de 1990 a 2019 foram um fator relevante para determinar o contexto no qual os gestores públicos precisaram tomar suas decisões. Esse é um elemento importante porque direciona o interesse dos LFO para produtos de maior valor agregado, em busca de sustentabilidade financeira de suas operações em um contexto de redução de subsídios do orçamento público.

Considerando que as DTN têm um comportamento pró-cíclico em relação ao PIB per capita (como medida da riqueza disponível no Brasil no período), então o resultado é de um potencial aumento (e ressurgimento) de deficiências que apresentavam sinais de redução. A Figura 12 marca esses quatro momentos de inflexão na trajetória do PIB per capita do período.



**Figura 12** – PIB per capita Brasil 1990 a 2019

Nesses cenários de crises o gestor público do LFO deparou-se com a necessidade de justificar o custo social de manutenção das estruturas públicas de medicamentos. A ausência de infraestrutura de inteligência de mercado <sup>(28)</sup> dificultava a demonstração dessa necessidade social, frente a complexidade do contexto do CEIS.

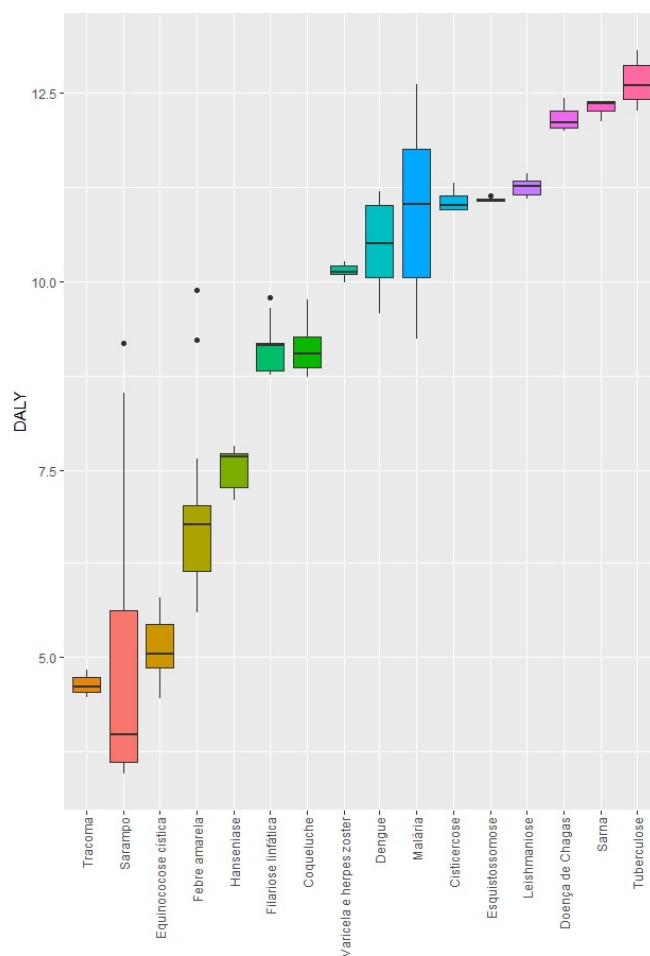
Se o caráter pró-cíclico da das DTN pode ser observado a partir das variáveis do método proposto, ele não é suficiente para observar as conjecturas teóricas associadas à necessidade de conhecer os custos sociais dos episódios de desabastecimento e do ganho social da atuação dos LFO. É preciso descer um nível no âmbito da agregação, da observação macroeconômica para microeconômica, no

nível setorial das empresas. Para isso é preciso observar individualmente o que ocorreu com as DTN para as quais existiam dados adequados ao método.

#### **5.4 A persistência das doenças negligenciadas no Brasil entre 1990 e 2019**

O primeiro aspecto a considerar com relação as DTN é que elas continuam presentes na população brasileira, sendo necessária atenção à saúde dessa parcela dos habitantes do Brasil. Nesse sentido, mesmo passados 30 anos desde a implementação do SUS, com suas estruturas de assistência farmacêutica e promoção industrial de insumos estratégicos (inovadores ou não). Doenças cuja maioria já se conhecem terapias para tratamento ainda geram deficiências no SUS, uma parte dela manifesta como uma falha de mercado associada a uma oferta insuficiente de medicamentos para atendimento das linhas de cuidado das DTN.

Observando a DALY para o Brasil no período de 1990 a 2019 o gestor público pode observar a existência das DTN que ainda persistem. A Figura 13 apresenta a variação de cada doenças selecionadas para o Brasil de 1990 a 2019, com o cenário final em 2019. Algumas doenças com sarna apresentam um patamar elevado de fardo, enquanto outras como sarampo e malária tiveram grande oscilação no período.



**Figura 13** – Doenças negligenciadas Brasil, 1990 a 2019

Um aspecto importante é que a maior parte das doenças estudadas apresentaram baixa variabilidade nos resultados da DALY, isso significa que mesmo passados 30 anos de estratégias de saúde o cenário para a maioria delas não se alterou. A exceção é o sarampo que apresentou uma alta variabilidade acompanhada de uma trajetória declinante no período.

Esse tipo de observação pode ser feito a partir das variáveis selecionadas pelo método a partir do recorte do grupo de DTN dentro do contexto do SUS. Não parece plausível considerar apenas a dinâmica de inovação para propor políticas de desenvolvimento do CEIS enquanto esse tipo de doença permanecer presente no país.

Como observado a estratégia baseada na inovação precisa ser ponderada pelo custo de social da substituição desses insumos estratégicos na carteira de soluções nas linhas de cuidado do SUS.

A observação desagregada das DTN que ocorrem no Brasil permite também elencar as prioridades nessas linhas de cuidado. Se existe relativa estabilidade no fardo de doenças associado a cada uma delas, as que tem maior impacto no sistema de saúde podem ser priorizadas na busca por soluções.

Para avaliar qual o impacto dessas doenças sobre a saúde brasileira de 1990 a 2019 é relevante observar a trajetória das doenças como no gráfico 14. Nessa trajetória das DTN é possível ver que doenças como sarna tem crescido no período analisados.

Doença de Chagas e Cisticercose que apresentavam uma trajetória declinante desde 1990 apresentaram uma reversão da tendência. Esse tipo de informação é um indicador para o gestor público sobre quais doenças precisam ser atacadas para que essa tendência não seja mantida.

Algumas doenças como a Malária apresentaram reduções significativas no período analisado. E ainda um grupo delas como Equinococose cística e Tracoma não tem sinal de ressurgimento ou ampliação significativa no Brasil.



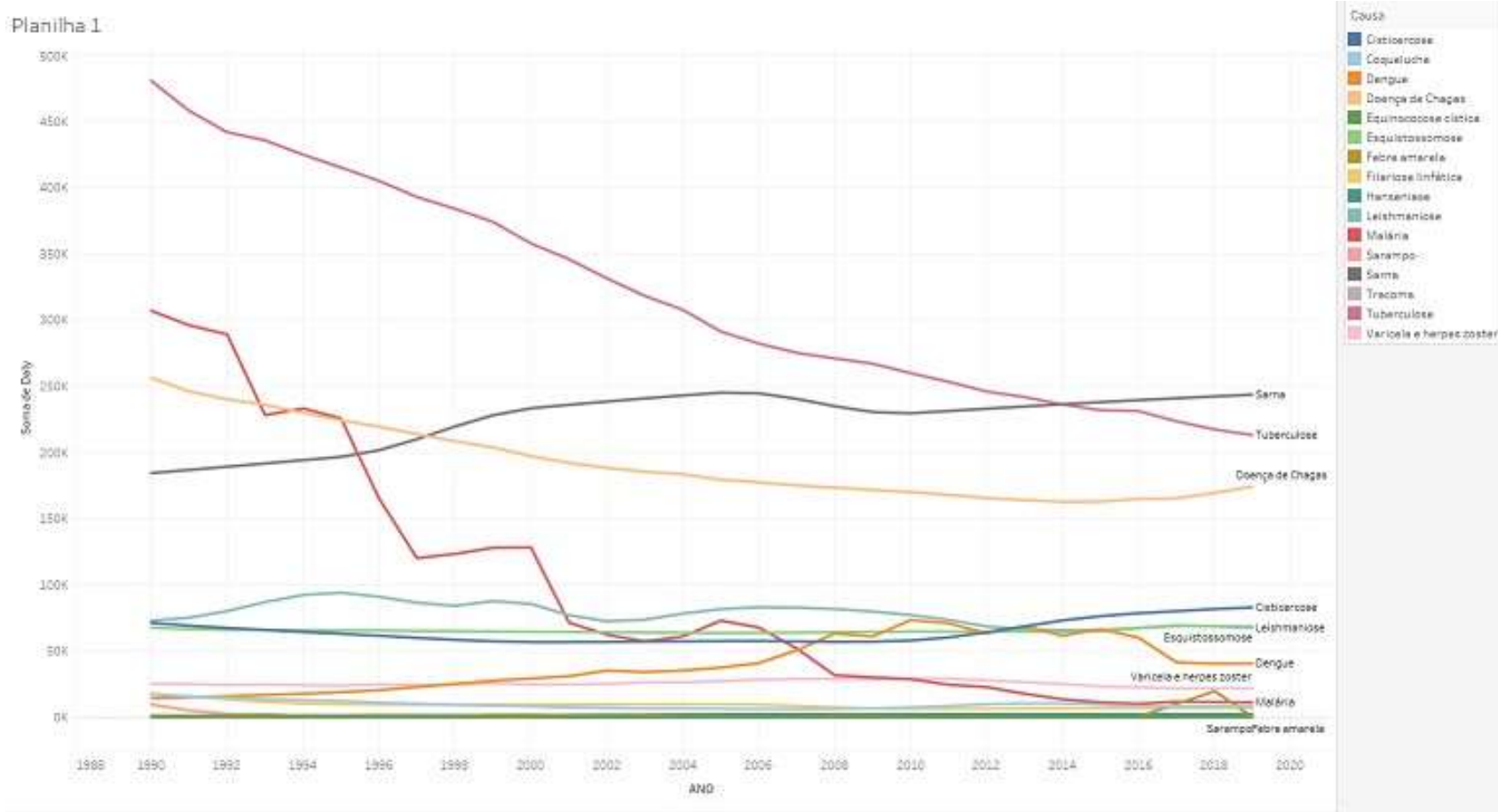
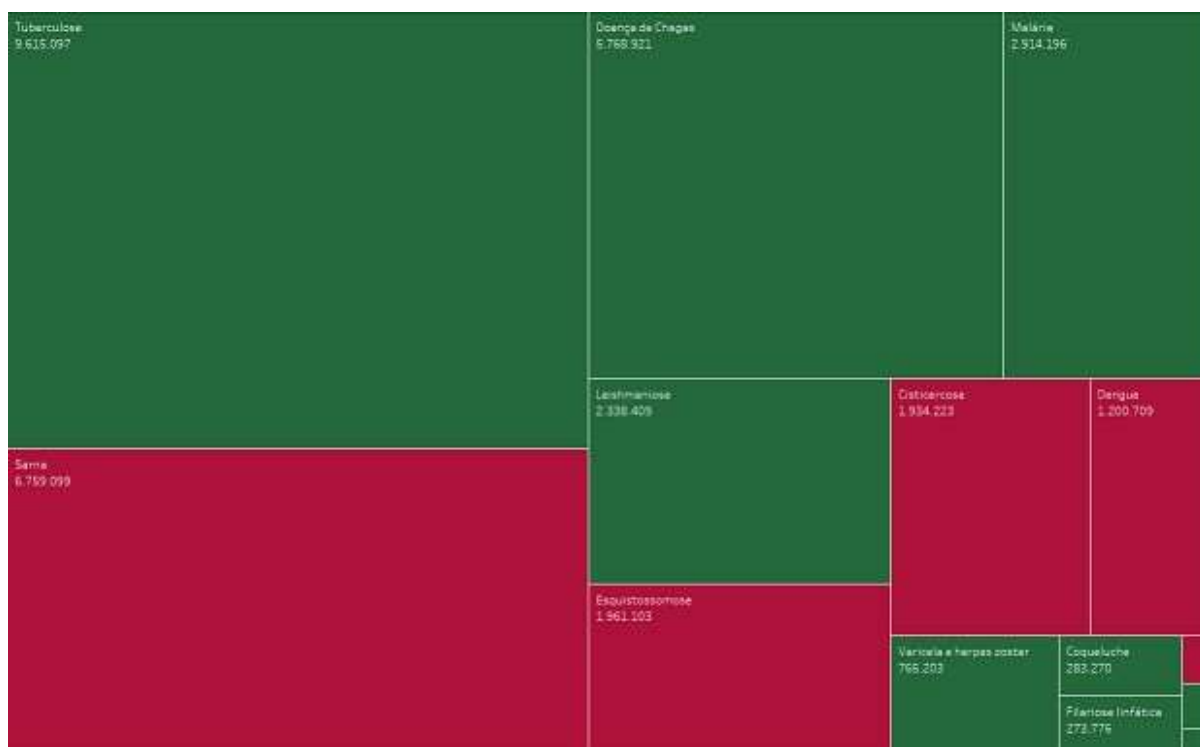


Figura 14 – Trajetória das doenças negligenciadas Brasil, 1990 a 2019.

A proporção relativa que cada uma tem no conjunto de DTN, como no Gráfico 15 permite listar as DTN e elencá-las tanto por sua dominância no fardo total do grupo quanto avaliar se elas cresceram no período avaliado. Cinco das dezesseis doenças analisadas apresentaram piora no quadro de deficiência sobre a saúde da população brasileira, sendo que quatro delas são de peso significativo nesse quadro.



**Figura 15** – Treemap Brasil, 1990 a 2019

Complementando a visualização do gráfico: Hanseníase (DALY 56.883); Febre Amarela (DALY 54.414); Sarampo (DALY 22.709); Equinococose cística (DALY 5.470); Tracoma (DALY 3.083)

As três formas de analisar o conjunto de DTN para o Brasil entre 1990 e 2019 explicita que não é possível tratar a todas com soluções iguais. A decisão de manter ou incorporar uma tecnologia de produção de um medicamento para essas doenças pode, portanto, ser avaliada com base nessas diferenças.

Uma doença como Tracoma, que apresenta baixa variabilidade por um longo período, sem demonstrações de alteração na trajetória da deficiência causada pela doença sobre a população e sem ter um grande peso relativo no conjunto de DTN. Pode ser menos relevante para a priorização dentro de programas de fomento no âmbito do CEIS.

Por outro lado, uma doença como a Dengue, que apresenta alta variabilidade, tem trajetória crescente no período e um peso relativo grande no grupo de DTN, tem a tripla sinalização de ser uma doença estratégica para ser fomentada junto aos LFO por meio do uso do poder de compra do Estado.

O objetivo de observar as doenças a partir da DALY anual é propiciar um indicador objetivo ao gestor público para o primeiro passo de sua avaliação sobre promover ou não a incorporação (ou manutenção) da tecnologia de produção do medicamento para tratá-la. Essa decisão, considerando apenas o conjunto de DTN, já representa um desafio.

As tecnologias para atender a cada linha de cuidado não é necessariamente a mesma, por vezes até bastante diferente. Por exemplo a tecnologia para a produção de vacinas para o Sarampo são muito distintas, em termos de competências, daquelas necessárias para a produção de medicamentos para tuberculose.

Para complementar a capacidade de decisão o gestor público precisa somar à sua avaliação a situação das tecnologias já disponíveis no mercado. Uma forma de observar essa “disponibilidade” dos tratamentos e do cenário estabelecido no CEIS.

## **5.5 A dinâmica dos medicamentos órfãos para doenças negligenciadas e os indicadores de desabastecimento**

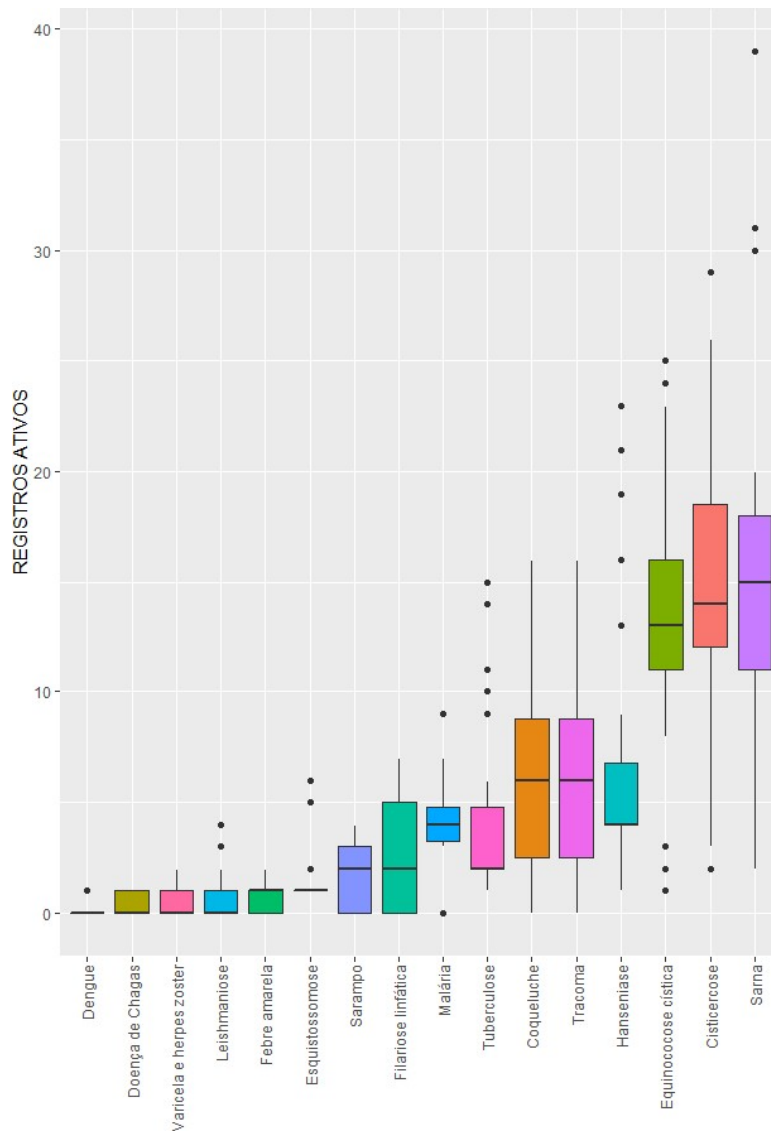
Uma vez considerado o conjunto de DTN persistem no Brasil, no caso para o período de 1990 a 2019. O gestor público pode avaliar a trajetória dos registros em cada uma dessas doenças para decidir como sua organização irá se posicionar dentro do CEIS.

A ideia de que a transformação da realidade da saúde no Brasil, está relacionada com o processo de tecnologia de produção dos insumos estratégicos que permitem a prestação dos serviços de saúde <sup>(10, 22)</sup>. A tecnologia no método está representada na dinâmica dos registros para os medicamentos necessários para o tratamento das DTN.

Uma primeira imagem mostra que o número de registro variou significativamente para o período analisado, como pode ser visto no Gráfico 16, sendo que a sarna foi a que apresentou maior variação. Outros medicamentos, que já eram pouco providos de registros tiveram a manutenção dessa situação, como por exemplo medicamentos para Doença de Chagas.

Em uma primeira leitura o número de registros ativos para as DTN não é equitativo, ou seja, doenças como a Dengue apresentam um fardo muito maior do que a disponibilidade de tratamentos, ao contrário do Tracoma por exemplo, que representa um fardo pequeno, mas possui um grande número de registros ativos.

Isso pode ser explicado porque as tecnologias para tratar determinadas DTN podem ainda não ter sido implementadas (ou mesmo desenvolvidas), enquanto outras doenças como o Tracoma são tratados por medicamentos que são de uso amplo, e, portanto, estão disponíveis para tratar um conjunto maior de doenças. O quão exclusivo é o tratamento e a tecnologia para uma linha de cuidado é um fator a ser observado no processo de tomada de decisão.



**Figura 16** – Medicamentos órfãos Brasil, 1990 a 2019

Se a variação dos registros no período demonstra um cenário de permanente mudança, o que requer um monitoramento ativo do gestor público. A trajetória do número de registros permite identificar o momento de iniciar os projetos de desenvolvimento, manutenção e incorporação de tecnologia de produção dos medicamentos órfãos.

Um ponto de destaque é que o surgimento da Anvisa em 1999 leva a um pico no número de registros ativos porque é o momento onde todas os registros começam

a ser feitos no atual formato de regulação no Brasil. Após esse registro inicial houve então a avaliação do interesse em manter ou não os registros dos medicamentos. Essa observação leva o gestor público a ter que considerar a trajetória dos registros após 2005 como diferente daquela de 1999, bem como a trajetória anterior a 1995.

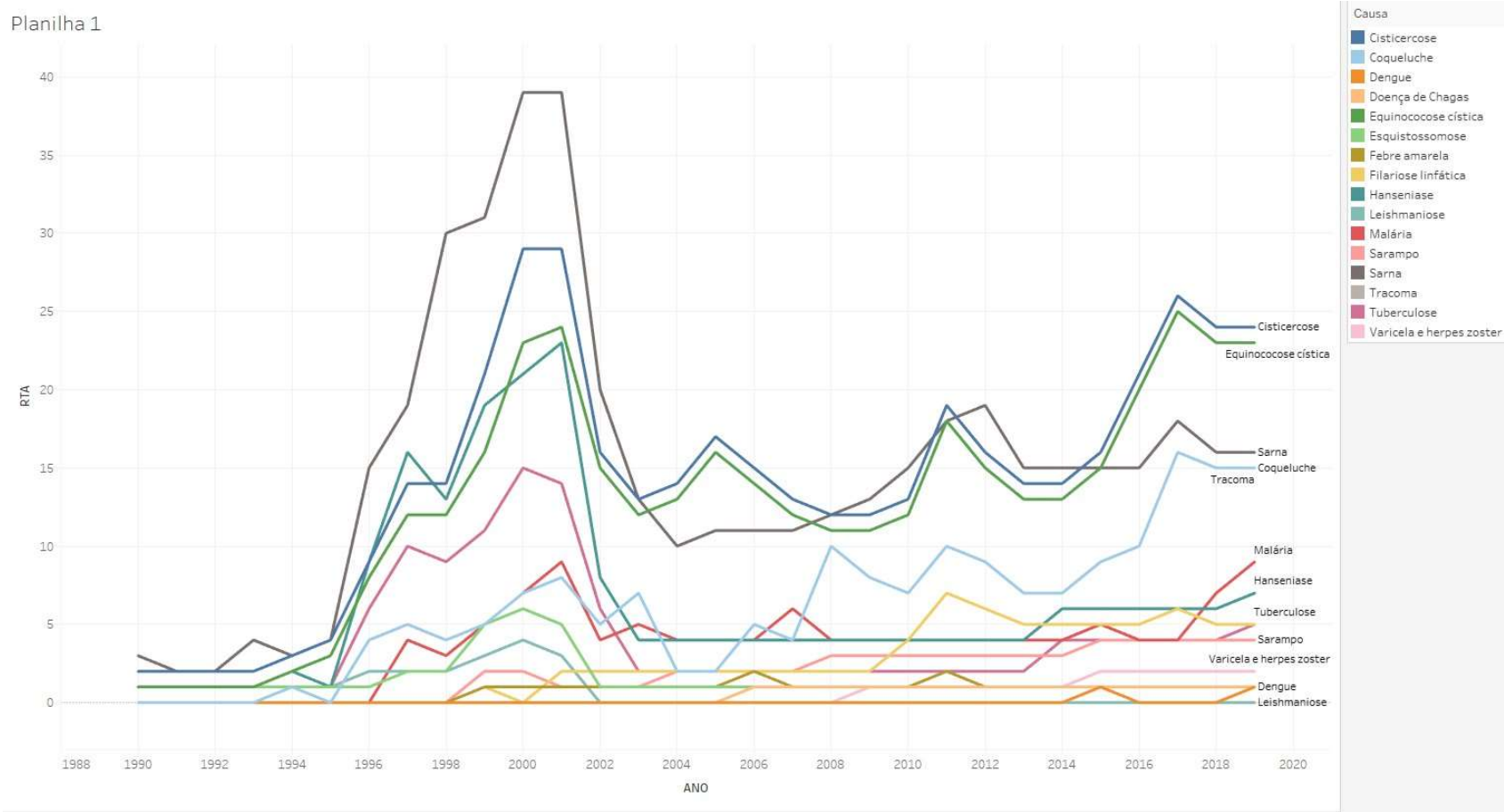
Pode-se classificar então a trajetória dos registros de medicamentos para DTN como tendo três momentos distintos no período analisado. O período pré-Anvisa, que existe até cerca de 1999. O período de implantação da Anvisa, que dura até cerca de 2005. E o período pós-implantação da Anvisa, já com a dissipação do efeito inicial da implementação do atual modelo regulatório brasileiro.

Em conformidade com o trabalho de Trouiller (2001) <sup>(1)</sup> pode-se observar que a barreira da regulação é um fator importante na realidade do SSIP de saúde no Brasil. Se em um primeiro momento foi realizada uma grande quantidade de registro sanitários de tecnologias mais antigas, rapidamente o sistema se acomodou na direção de menor diversidade de ofertantes.

No segmento de DTN é possível a partir da observação das variáveis do método observar o a dinâmica de surgimento dos medicamentos órfãos. O comportamento dos atores no SSIP é heterogêneo, porém com dinâmicas relativamente previsíveis dentro do conjunto de tecnologias básicas disponíveis, conforme proposto por Malerba (2002) <sup>(16)</sup>.

O período analisado mostra que as linhas de cuidado que apresentaram expansão no número de registro foram aquelas para os quais os medicamentos são utilizados para diversas linhas de tratamento. A Figura 17 mostra que as cinco linhas de cuidado que tem medicamentos como Azitromicina ou Ivermectina tiveram crescimento no período.

No outro extremo do cenário de registros doenças como Leishmaniose e dengue apresentam uma situação de escassez profunda de registros ativos. Esse tipo de observação é um sinal de alerta que complementa a visão do fardo das doenças na população brasileiras. Ou seja, doenças como essas tem grande peso relativo no grupo de DTN, porém não apresentam tratamentos adequados disponíveis nem nos LFO nem na iniciativa privada. O risco de desabastecimento desse tipo de insumo estratégico é significativo.



**Figura 17** – Trajetória dos registros de medicamentos órfãos Brasil, 1990 a 2019

Uma vez observadas as trajetórias dos registros ativos no período analisado o gestor público pode observar o comportamento da oferta de medicamentos órfãos de cada uma das DTN. Especialmente a participação dos LFO nessa oferta.

## **5.6 Resultados da pesquisa de campo e caracterização dos LFO no Brasil em 2019**

Conforme método proposto as empresas são o atores-chave relevantes no modelo de SSIP, de maneira análoga, as entidades não-mercado como os LFO são também um ponto importante nesse nível de agregação. A partir da realização da pesquisa de campo pode-se traçar uma imagem da situação dos LFO no Brasil. Essa pesquisa foi realizada no ano de 2019, ano que fecha o período de dados analisados de 1990 a 2019.

A observação dos LFO nos diversos territórios brasileiros permitiu identificar a diversidade dessas organizações. Desde diferenças de porte, abrangência de atuação, natureza jurídica, capacidade produtiva etc. Essas entidades, carentes de um marco legal objetivo, existem por diferentes causalidades históricas e são reconhecidas pelas suas finalidades.

A produção de medicamentos de baixo interesse econômico é um desafio para os LFO, pois significa que os eventuais déficits na operação de desenvolvimento, produção e distribuição dos insumos estratégicos deverá ser custeada com recursos dos próprios LFO. Esses recursos, na maioria dos casos, são oriundos dos orçamentos públicos que sustentam sua atuação.

Nesse contexto é fundamental o conhecimento das características dos LFO no Brasil e a existência de ferramentas conceituais que permitam aos gestores públicos defender sua atuação a partir de evidências produzidas com o rigor científico necessário.

Com base na pesquisa a primeira informação destacada está relacionada com a natureza jurídica das organizações e sua data de fundação.



Os dados apresentados mostram a diversidade de natureza jurídica e data de fundação dos LFO no Brasil. Entre as 18 instituições listadas, encontram-se órgãos públicos do poder executivo federal e estadual, fundações públicas de direito público federal, estadual e do Distrito Federal, sociedades de economia mista e empresas públicas.

Essa diversidade de natureza jurídica reflete as diferentes políticas públicas de saúde e estratégias governamentais para a produção e fornecimento de medicamentos no país. As instituições públicas atuam em diversos níveis, desde a produção de medicamentos genéricos até a fabricação de imunobiológicos e medicamentos de alta complexidade.

Quanto às datas de fundação, os laboratórios farmacêuticos oficiais mais antigos datam do início do século XIX, como é o caso de um órgão público do poder executivo federal fundado em 1808. Outros foram criados no decorrer do século XX e início do século XXI, acompanhando as mudanças no cenário político, econômico e de saúde pública no país.

Em resumo, a diversidade de natureza jurídica e data de fundação dos LFO reflete a complexidade e importância da produção de medicamentos para a saúde pública no Brasil. Essas instituições têm papel fundamental na garantia do acesso da população a medicamentos de qualidade e no fortalecimento do sistema de saúde pública brasileiro. Esses dados estão condensados na Tabela 10.

**Tabela 10** – Natureza Jurídica e Data de Fundação

<b>Natureza Jurídica</b>	<b>Data de Fundação</b>
Órgão Público do Poder Executivo Federal	21/05/1808
Fundação Privada	04/08/1900
Órgão Público do Poder Executivo Estadual ou do Distrito Federal	23/02/1901
Órgão Público do Poder Executivo Federal	14/11/1906
Fundação Pública de Direito Público Estadual ou do Distrito Federal	03/08/1907
Sociedade de Economia Mista	03/06/1919
Sociedade de Economia Mista	04/01/1966
Sociedade de Economia Mista	13/09/1966
Autarquia Federal	26/06/1968
Órgão Público do Poder Executivo Federal	21/05/1971
Fundação Pública de Direito Público Estadual ou do Distrito Federal	23/10/1972
Fundação Pública de Direito Público Federal	23/04/1976
Fundação Pública de Direito Público Federal	04/05/1976
Empresa Pública	04/12/1978
Órgão Público do Poder Executivo Estadual ou do Distrito Federal	22/04/1987
Autarquia Federal	30/04/1991
Fundação Pública de Direito Privado Estadual ou do Distrito Federal	03/09/2010
Autarquia Federal	01/04/2012

Ao analisar a tabela com a distribuição das naturezas jurídicas dos laboratórios farmacêuticos oficiais, é possível perceber que a maioria deles está sob a gestão de órgãos públicos, seja do poder executivo federal ou estadual, seguido por fundações públicas e sociedades de economia mista. É interessante observar que essas entidades foram fundadas em diferentes momentos históricos, desde o século XIX até os dias atuais, refletindo a evolução da política e economia brasileira ao longo dos anos.

Além disso, podemos notar uma variação na frequência das naturezas jurídicas ao longo do tempo. No início do século XX, predominavam as fundações privadas e órgãos públicos do poder executivo estadual ou do Distrito Federal, enquanto nas décadas de 1960 e 1970, houve uma maior criação de sociedades de economia mista e fundações públicas de direito público federal e estadual.

Nos últimos anos, observa-se uma predominância de autarquias federais e fundações públicas de direito privado estadual ou do Distrito Federal. Essa variação na frequência das naturezas jurídicas pode estar relacionada a mudanças na legislação e políticas governamentais ao longo do tempo, assim como às necessidades específicas do setor farmacêutico e de saúde pública em diferentes momentos históricos. Conforme pode ser visto na Tabela 11.

**Tabela 11** – Frequência da natureza jurídica

<b>Natureza Jurídica</b>	<b>Frequência</b>
Órgão Público do Poder Executivo Federal	4
Autarquia Federal	3
Fundação Pública de Direito Público Federal	2
Sociedade de Economia Mista	3
Órgão Público do Poder Executivo Estadual ou do Distrito Federal	2
Fundação Privada	1
Fundação Pública de Direito Público Estadual ou do Distrito Federal	2
Empresa Pública	1
Fundação Pública de Direito Privado Estadual ou do Distrito Federal	1

O período de maior surgimento de Laboratórios Farmacêuticos Oficiais foi entre as décadas de 1960 e 1980, com a criação de diversas empresas públicas e sociedades de economia mista no setor farmacêutico. Esse movimento foi impulsionado pela necessidade de garantir o acesso da população a medicamentos de qualidade e pela preocupação com a autossuficiência na produção de fármacos no país. Além disso, durante esse período, houve uma crescente demanda por medicamentos em decorrência do aumento da expectativa de vida e do surgimento de novas doenças. Conforme Tabela 12.

**Tabela 12** – Distribuição das entidades por ano de fundação

<b>Ano</b>	<b>Número de entidades</b>
1808	1
1900	1
1901	1
1906	1
1907	1
1919	1
1966	2
1968	1
1971	1
1972	1
1976	2
1978	1
1987	1
1991	1
2010	1
2012	1

Com relação a produção de medicamentos órfãos para doenças negligenciadas a pesquisa mostra a competência autodeclarada dos 17 LFO participantes na pesquisa de campo. Na Figura 18 pode-se observar os destaques a partir de uma análise de nuvem de palavras.



Em geral, um mapa de palavras pode ser útil para entender quais são as palavras mais relevantes em um determinado contexto, permitindo que os usuários identifiquem os principais tópicos e temas abordados em um determinado corpus de texto.

## **5.7 O processo de seleção da produção de medicamentos órfãos no SSIP da saúde no Brasil**

Os LFO têm sido responsáveis por produzir medicamentos órfãos para DTN por um longo período (desde 1808). No entanto, dada a diversidade desses laboratórios, desde entidades de porte internacional até entidades menores, por vezes não estão disponíveis os argumentos para a defesa de projetos para DTN. Isto ocorre em um cenário de escassez de recursos financeiros, onde os gestores públicos precisam justificar os projetos de tecnologia com base no retorno esperado da comercialização dos produtos.

A existência de um LFO é a manifestação da capacidade do CEIS de produzir e incorporar tecnologia, com um diferencial: atuar com base em uma missão <sup>(19)</sup>. Essa missão se contrapõe e ao mesmo tempo complementa a atuação da iniciativa privada. Essa missão está intimamente ligada com a escolha de ter o desenvolvimento do CEIS como uma política pública central para o desenvolvimento da saúde no Brasil. A observação do período de 1990 a 2019 é apenas uma fração da história dessa classe de organizações, porém marca um momento de profundos desafios <sup>(15)</sup> para a observação da relevância de mantê-las operacionais.

Esse aspecto da participação dos LFO na oferta, pode ser observado, que corrobora a visão de atuação fundamental dos LFO na manutenção dos medicamentos órfãos para esse tipo de linha de cuidado, é a existência de doenças onde os LFO são os principais detentores de registros ativos para uma determinada linha de cuidado.

Dentro do grupo de DTN analisado, cinco das dezesseis doenças apresentam a dominância dos LFO na oferta dos medicamentos órfãos. Isso significa que 31.25%

das linhas de cuidado analisadas tem os LFO na manutenção, por vezes exclusiva, do medicamento para o SUS.

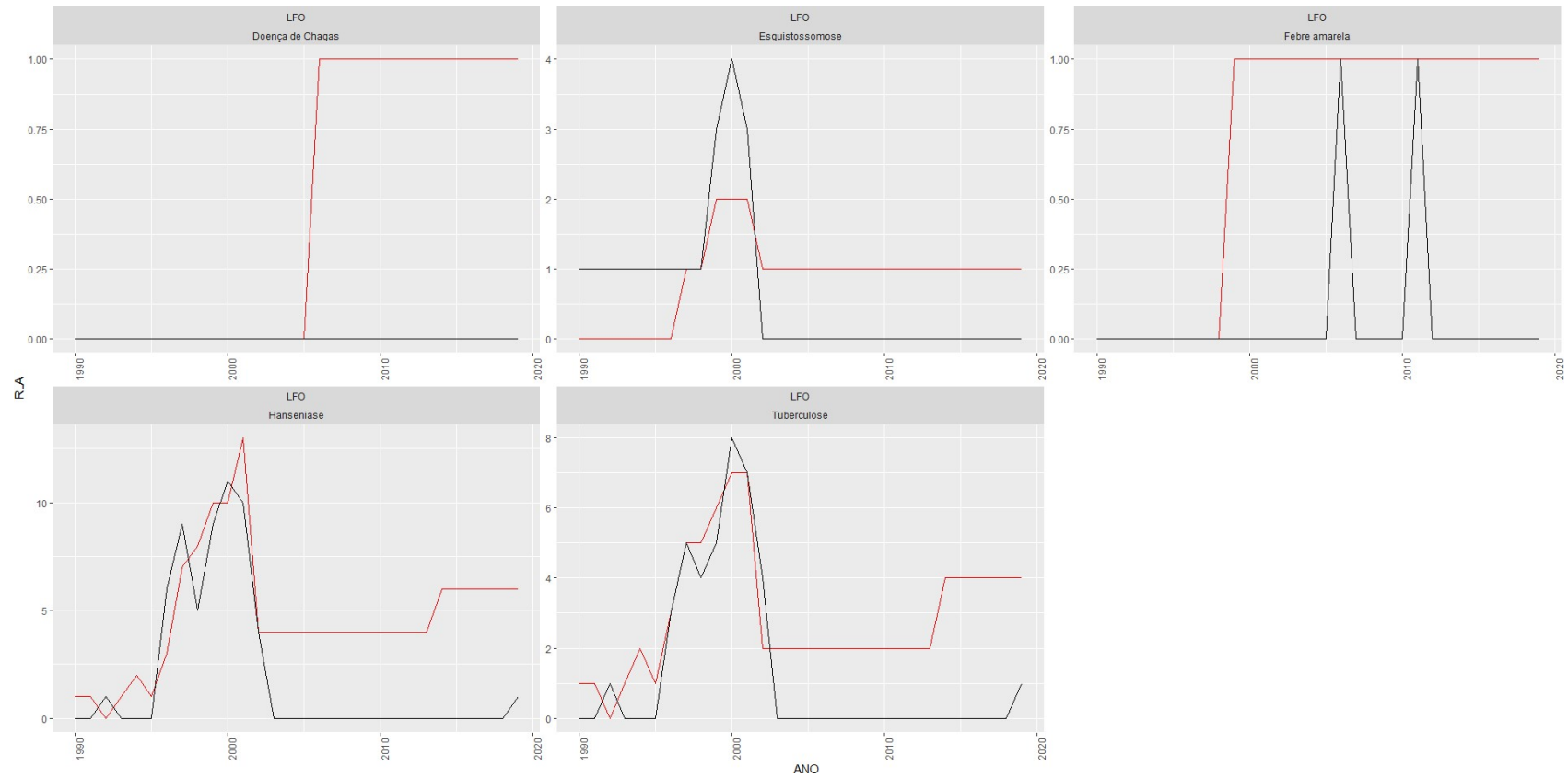
A Figura 19 traz as informações para as 5 doenças que apresentam os LFO como principais detentores de registros ativos. O caso de três delas o cenário é de apenas um registro ativo para esses medicamentos. Isso significa que a interrupção da produção de qualquer um desses LFO irá gerar o desabastecimento total do mercado regulado brasileiro. Alguns, talvez encontrem alternativa terapêutica em linhas mais caras de medicamentos outros, como a Febre Amarela, não terão alternativa de mercado para atendimento do SUS.

Ainda observando o conjunto de gráficos 19 é relevante destacar que conforme demonstrado na 15, a presença dos LFO se destaca exatamente nas DTN de maior peso relativo, como Tuberculose e Doença de Chagas. Do mesmo gráfico, também se depreende que foram doenças cujo fardo se reduziu no período 1990 a 2019.

O Gráfico 19 também apresenta o mesmo padrão característico do efeito da entrada da Anvisa no sistema. Com os picos de registros ativos em torno dos anos de implementação da agência. Esse é um aspecto que reforça a necessidade de métodos que analisem longos períodos temporais, para que seja possível observar efeitos como esse se ajustarem ao longo do tempo.







**Figura 19** – Doenças com principal produção por LFO Brasil, 1990 a 2019

Outro grupo de análise possível a partir do mesmo método de observação é o de doenças negligenciadas cuja existência de registros é predominantemente privada. Esse é o grupo com maior número de integrantes na amostra de doenças selecionadas.

Com 8 representantes, é possível observar que a característica do grupo é de um número maior de registros ativos por doença. Possivelmente representa a maior atratividade desses segmentos ainda para a iniciativa privada. Ao gestor público cabe observar a inversão da tendência a partir da redução no número de registro privados ativos e preparar-se para a incorporação de tecnologia desses medicamentos.

O gráfico 20 apresenta que já há a presença de LFO nessas linhas de cuidado, de maneira que seria possível preparar o LFO para o aumento de demanda resultante da saída dos fornecedores privados. Sempre alinhado com o monitoramento do fardo associado à doença, para dimensionar o esforço produtivo necessário.

Um aspecto a destacar é que a presença de um número significativo de registros ativos para essas doenças é que são medicamentos com utilização mais ampla, como por exemplo Azitromicina e Ivermectina. Isso pode ter influência no resultado, de maneira que o mercado total é atrativo para a companhia privada e por essa razão acaba atendendo o mercado de DTN.

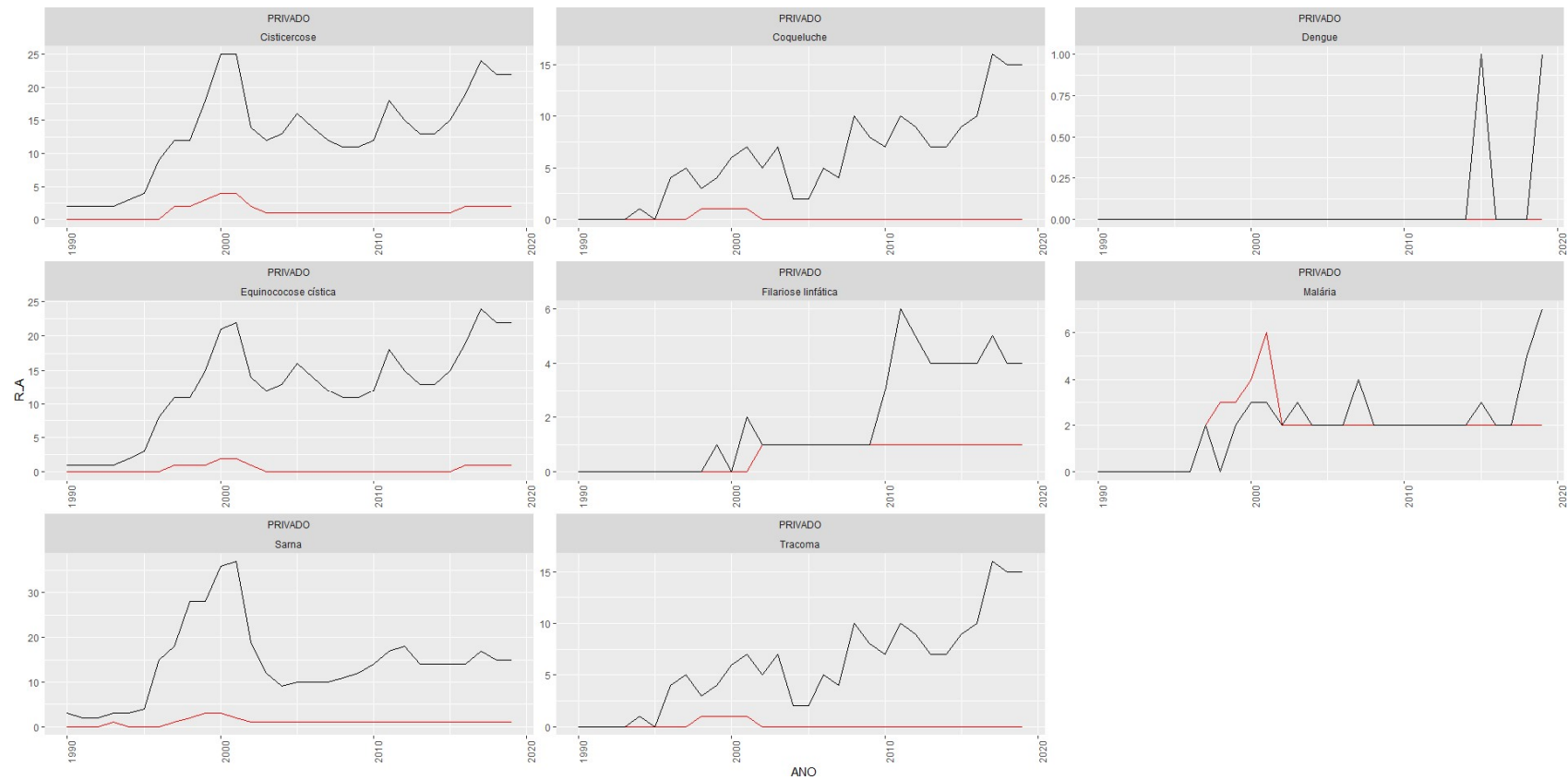
Esse tipo de efeito é relevante para o desenho de atrativos para a política do CEIS, onde existem instrumentos como a Medida de Compensação Tecnológica em Saúde. Essa ferramenta poderia ser utilizada pelo gestor público para, a partir de um fornecimento para um mercado maior, ter o segmento da doença negligenciada como contrapartida pelo fornecedor privado.

Uma das doenças que apresenta um fenômeno diferente, considerando a existência de registros ativos é a Malária, que até a presença da Anvisa possuía uma dominância pelos LFO e no final do período analisado passa-se a uma dominância de detentores privados.

A Dengue é outro ponto de destaque, pela dificuldade de encontrar um tratamento medicamentoso para a doença ou uma vacina para preveni-la. O gráfico 20 mostra a existência de uma tentativa privada de obtenção de registro e ainda em

fase inicial de aplicação. A Dengue, conforme apresentado na figura 15 é umas das doenças negligenciadas de peso relativo elevado no grupo analisado e teve crescimento no período de 1990 a 2019.

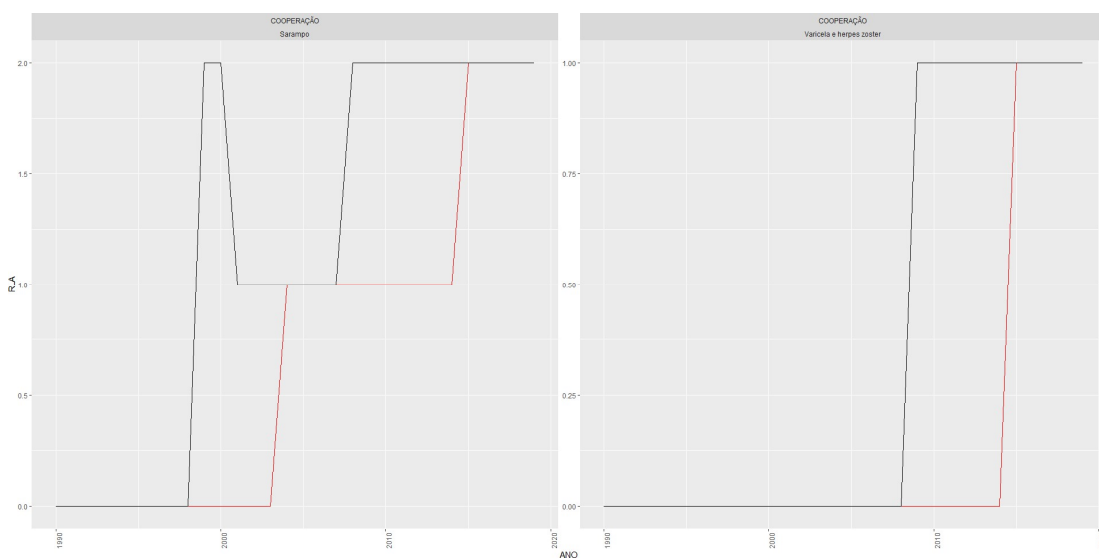




**Figura 20** – Doenças com principal produção privada Brasil, 1990 a 2019

Duas das doenças do grupo selecionado não demonstraram dominância nem dos LFO nem de empresas privadas. Tanto Sarampo quanto Varicela e Herpes Zoster, ambas vacinas, apresentam o mesmo número de registros ativados para os dois perfis de produtores.

Ambas têm, no âmbito do CEIS o histórico de cooperação entre os LFO e empresas privadas detentoras de tecnologia para produção de vacinas. Os fardos das duas doenças também são pequenos dentro do conjunto selecionado. Em muitos aspectos, poderia se inferir que esse é o método desejável de situação para uma DTN. A existência de tecnologia produtiva tanto no lado dos LFO quanto do lado privado, com o controle da doença em um patamar mais baixo de deficiência sobre a saúde da população brasileira. Dinâmica que pode ser observada no Gráfico 21.



**Figura 21** – Doenças com produção em cooperação público-privada Brasil, 1990 a 2019

Um dos aspectos centrais para a promoção dos projetos de transferência de tecnologia para a produção de medicamentos órfãos para DTN é identificar a ausência total de registros em uma determinada linha de cuidado. Nesse ponto identificar qual é o custo social de perder o último registro de um medicamento órfão? Assim permitindo ao gestor público explicitar a relevância dos recursos

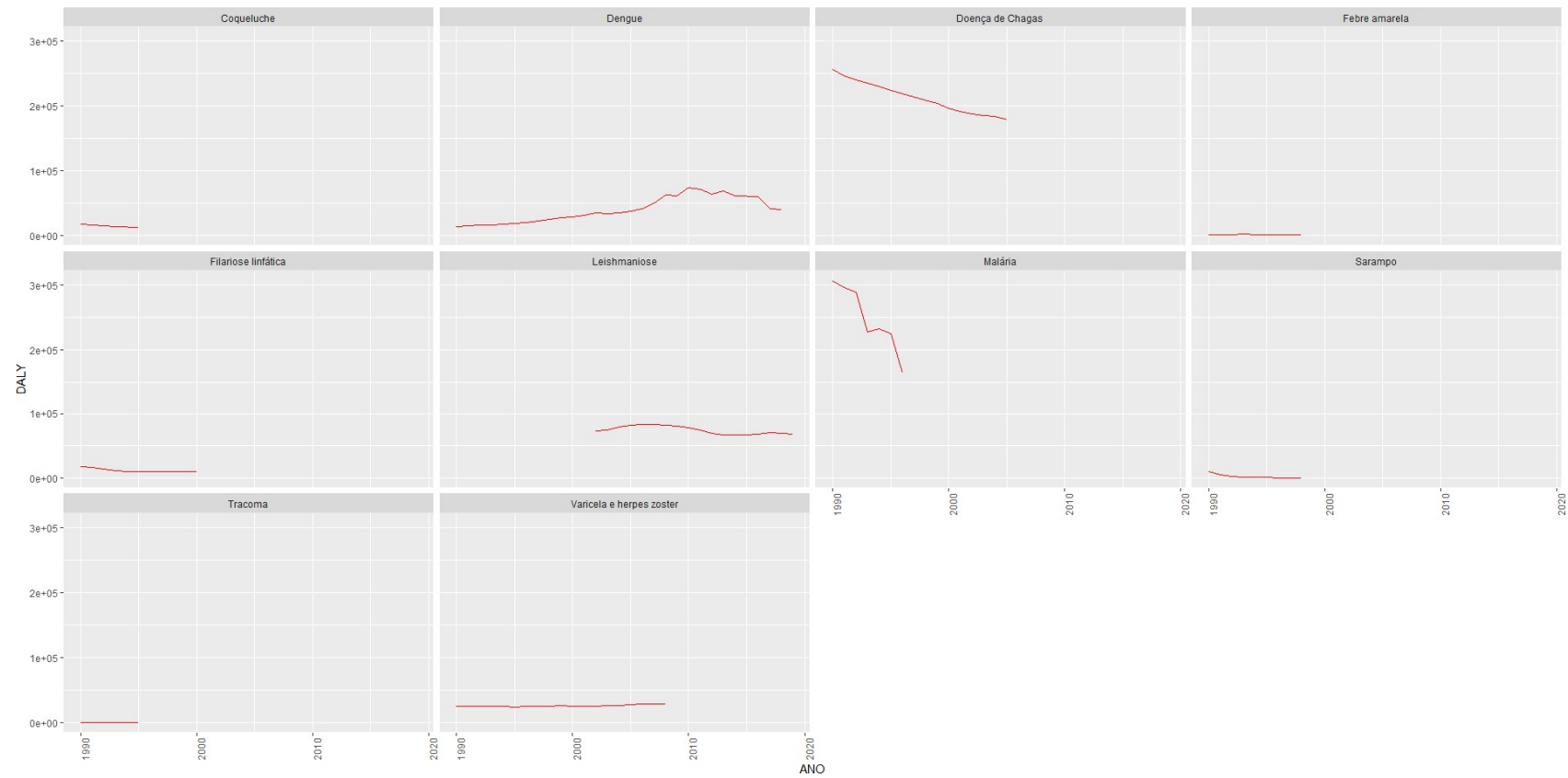


surgimento da Anvisa, que produziu registros a partir de sua implementação, mesmo alguns deles tendo sido concedidos com datas anteriores a 1999.

A Malária apresenta forte redução do DALY no período de inexistência de registros, de maneira que sinaliza que o efeito é resultado de variáveis fora do captado pelo método, seja por medicamentos anteriores, que não apareceram no banco de dados da Anvisa, seja por atividades como por exemplo o controle do vetor da Malária, que seria um efeito de tratamento não medicamentoso.

Com relação à Doença de Chagas, que também apresentou redução no período com zero registros, é relevante destacar que a existência de medicamento anterior ao período de 1990, porém, no banco de dados da Anvisa, quando considerado o período analisado na data da consulta, ele constava como Caduco/Cancelado. Possivelmente representando que o detentor privado do medicamento interrompeu seu fornecimento após o novo modelo regulatório, porém não é possível inferir se havia o fornecimento do medicamento no modelo regulatório antigo nesse período.





**Figura 23** – Ocorrência e duração de episódios de desabastecimento Brasil, 1990 a 2019

## 5.8 A estimativa do custo social dos desabastecimentos e do ganho social da produção pública nos LFO

A validação das variáveis permite a observação de cenários possíveis para o período analisado, com ressalva de que é válida para o conjunto de dados selecionados para aplicação do método. Portanto, a descrição apresentada é um retrato do CEIS entre 1990 e 2019, pelo tipo de análise estatística realizada, não permite extrapolações para o futuro, esta análise será feita a partir do segundo exercício de econometria.

Com relação a aplicação do método a seguintes inferências são possíveis, considerando que entre os diferentes modelos testados no estudo exploratório econométrico, foi selecionado o modelo de efeitos aleatórios, pela melhor adequação dos parâmetros estatísticos. Ressalvando que existem vieses que precisam ainda ser corrigidos pelo aprimoramento futuro do modelo matemático.

$$DALY_{it} = 15.57 + 0.002RTA_{it} - 0.610 \log(PIB_{it}) + 0.469DESAB_{it} - 0.146TEMLFO_{it} + u_{it}$$

Onde:

$DALY_{it}$  é a DALY para a DTN  $i$  no período  $t$   $RTA_{it}$  é o número de registros ativos de medicamento para a doença  $i$  no período  $t$   $PIB_{it}$  é o produto interno bruto per capita para a doença  $i$  no período  $t$   $DESAB_{it}$  são os episódios de desabastecimento para a doença  $i$  no período  $t$   $TEMLFO_{it}$  é presença de LFO na oferta de medicamento para a doença  $i$  no período  $t$   $u_{it}$  é o erro aleatório para a unidade  $i$  no período  $t$

A interpretação dos coeficientes estimados é a seguinte:

Para cada aumento de uma unidade no número de registros ativos de medicamentos para a DTN em questão, espera-se um aumento de 0,2% nos anos de vida perdidos;

Para cada aumento de 1% no PIB per capita, espera-se uma redução de 0,6% nos anos de vida perdidos;

Quando ocorre desabastecimento de medicamentos para a DTN em questão, espera-se um aumento de 47% nos anos de vida perdidos;

Quando há presença de LFO na oferta de medicamentos para a DTN em questão, espera-se uma redução de 14,6% nos anos de vida perdidos.

Dois aspectos são destacáveis relacionados com a presença dos LFO. O primeiro é que em doenças cujo LFO é único fornecedor, a sua participação permitiu evitar um aumento de quase 50% no DALY de doenças como a Doença de Chagas, por exemplo. Em segundo lugar a presença dos LFO, mesmo na presença de empresas privadas é responsável por uma redução de cerca de 15% no DALY das linhas de cuidado onde atuam. Ambos são evidências do ganho social da existência dessas organizações.

Outro aspecto interessante destacado do método, que corrobora a visão de Gadelha et al., 2021 <sup>(22)</sup>, é que as DTN são afetadas positivamente pelo desenvolvimento econômico, ou seja melhor disponibilidade de riqueza per capita. Assim, o efeito de crescimento que se origina da utilização do poder de compra do Estado, tem potencial também contribuir para a redução do fardo associado às DTN. Criando um círculo virtuoso de desenvolvimento.

O modelo econométrico apresentado permite inferências importantes sobre os determinantes dos anos de vida perdidos (DALY) para DTN. É possível observar que o número de registros ativos de medicamentos, o PIB per capita e a presença de LFO na oferta de medicamentos são fatores importantes que afetam os anos de vida perdidos.

É interessante notar que a presença de LFO na oferta de medicamentos para a DTN em questão tem um efeito positivo significativo na redução dos anos de vida perdidos. Esse resultado sugere que a existência dessas organizações tem um papel importante na melhoria da saúde pública, especialmente em países onde o acesso a medicamentos é limitado.

Além disso, o modelo também sugere que o desenvolvimento econômico tem um impacto positivo na redução dos anos de vida perdidos para DTN. Essa relação pode ser explicada pelo fato de que o desenvolvimento econômico pode levar a uma

melhor infraestrutura de saúde e ao aumento do poder de compra do Estado, que pode ser utilizado para melhorar o acesso aos medicamentos e tratamentos.

No entanto, é importante ressaltar que o método apresentado possui algumas limitações, como a falta de controle para outros fatores que podem afetar os anos de vida perdidos, como o acesso aos serviços de saúde e a educação. Além disso, o método não leva em consideração possíveis efeitos dinâmicos ou de longo prazo, o que pode afetar as conclusões inferidas.

O método econométrico apresentado fornece informações importantes sobre os fatores que afetam os anos de vida perdidos para DTN, incluindo o papel das empresas LFO e o impacto do desenvolvimento econômico. Essas informações podem ser úteis para o desenvolvimento de políticas públicas que visam melhorar a saúde pública em países com recursos limitados.

Considerando finalmente que existe custo social significativo da perda de todos os registros de medicamentos órfãos nas linhas de cuidado para DTN, bem como ganho social na produção pública desses insumos estratégicos pelos LFO pode-se confirmar a hipótese do trabalho, e a partir disso pensar políticas para a manutenção dessa oferta.

Financiar o desenvolvimento de medicamentos e garantir o acesso é necessário dinheiro dedicado para permitir o desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas. Isso exigirá repriorização persuasiva das alocações orçamentárias por todos os atores envolvidos. O aumento do financiamento por governos nacionais (Norte e Sul) e organizações internacionais (como a ONU e o Banco Mundial) é essencial, mas não deve ser a única fonte de financiamento. Devem ser incentivadas as parcerias público-privadas que combinam envolvimento, financiamento e experiência de ambos os setores para abordar as prioridades da saúde pública. Além disso, o desenvolvimento e a produção de medicamentos podem ser promovidos como um potencial motor de desenvolvimento em si. ONGs e fundações privadas também devem participar desse esforço, enquanto a indústria farmacêutica deve ser estimulada ou orientada a investir no desenvolvimento de medicamentos que atendam às necessidades globais de saúde. Dado que os governos estão concedendo à indústria farmacêutica o monopólio do mercado de medicamentos, os governos poderiam, em troca, exigir que uma pequena porcentagem dos lucros fosse destinada ao desenvolvimento de medicamentos essenciais.

Fundações poderiam ser estabelecidas para financiar atividades de pesquisa e desenvolvimento de acordo com as prioridades definidas na agenda essencial de P&D. Eles também poderiam fornecer suporte técnico, recursos humanos e auxiliar no processo de transferência de tecnologia. Além de esforços dedicados para estimular o desenvolvimento de novos medicamentos, medidas específicas devem ser tomadas para garantir a disponibilidade e acessibilidade de medicamentos essenciais. Para medicamentos que são muito caros para pacientes em países em desenvolvimento, mas para os quais não há mercado em nações mais ricas, recomenda-se a compra centralizada (Trouiller et al., 2001) <sup>(1)</sup>.

Nesse sentido a produção pelos LFO precisa de uma lógica de fomento diferente daquela baseada no vetor de inovação. É preciso buscar elementos que considerem esses custos e ganhos sociais na avaliação de custo-efetividade da incorporação de novas tecnologias para evitar que uma parcela significativa da população sofra dos desabastecimentos estruturais advindos da dinâmica de mudança tecnológica.



---

## CONCLUSÃO

O principal aspecto da discussão trazida sobre os medicamentos para DTN é se eles são bens de consumo comuns ou direito humano? Enquanto os avanços tecnológicos aumentaram a capacidade da sociedade de controlar doenças infecciosas, a posição da indústria farmacêutica em um mercado global altamente competitivo transformou os medicamentos de uma ferramenta de saúde pública em uma commodity. É plausível que se a decisão de investir em P&D for baseada puramente em termos econômicos, existe pouca chance de que sejam desenvolvidos medicamentos para DTN, como a tripanossomíase e a oncocercose.

A pesquisa demonstrou que uma parcela significativa das pessoas nos países do hemisfério sul ainda é acometida por doenças chamadas de tropicais e negligenciadas. Esse é o caso do Brasil, onde 16 das doenças puderam ser avaliadas e determinar que não é mais possível mantê-las nas condições negligentes.

São as populações onde elas são prevalentes que são negligenciadas, e o são por sua condição financeira insuficiente para ser consideradas como dignas do investimento de produção dos medicamentos para elas. É fundamental, portanto, que o poder de compra do Estado possa ser utilizado para atuar na resolução dessa falha do mercado privado.

A lógica não é mais a viabilidade econômica, mas a redução do fardo causado por essas doenças que cerceia milhões de pessoas de uma vida de plena saúde e, portanto, capazes de perseguir uma visão de saúde integral. Ousando dizer, buscando verdadeiramente uma visão da saúde como um projeto de felicidade!

Na ausência dessa intervenção planejada pelo Poder Público, para doenças com um segmento de mercado significativo em países de alta renda (AIDS e possivelmente malária e tuberculose), novos medicamentos serão desenvolvidos, mas provavelmente continuarão muito caros para milhões de pacientes em países pobres (até que a proteção da patente expire). Portanto, esse desenvolvimento dos medicamentos para DTN requer uma estrutura diferente. É papel e dever dos governos nacionais e organismos internacionais, como a ONU e suas agências, o Banco Mundial e a OMC, colocar as necessidades globais de saúde no topo da agenda política internacional. Mas isso requer vontade política, um forte compromisso de colocar as considerações de saúde acima dos interesses econômicos e a aplicação de regras, regulamentos e outros mecanismos para estimular o desenvolvimento de medicamentos para DTN e garantir sua acessibilidade.

Fica como reflexão final da presente tese que é possível incorporar novas métricas para implementar as políticas de desenvolvimento do CEIS, que não sejam apenas focadas em indicadores financeiros, de comércio exterior ou número de inovações. Especialmente quando consideramos linhas de cuidado como para DTN, para pediatria, para atenção básica etc. Porque nesses casos a economicidade do processo não está na análise de viabilidade econômica e sim no custo-benefício da intervenção. Para isso é preciso ter indicadores, como os propostos no método, que permitam observar o mais diretamente possível os impactos sobre a qualidade da saúde.

Os resultados apresentados foram derivados da aplicação do método, para alguns medicamentos selecionados, contém passos para que o gestor público dos LFO possa observar a dinâmica dos medicamentos órfãos para DTN. Esses são os elementos que caracterizam o CEIS no Brasil entre 1990 e 2019, e corroboram que as DTN continuam sendo um fardo para a saúde pública no país.



É fundamental destacar que a avaliação econométrica utilizada não tem finalidades preditivas. Pois os modelos são trabalhos com um recorte histórico dos dados. Isso significa que as explicações apresentadas se referem a uma observação do passado já concluído, e que as variações que ocorreram no passado não necessariamente irão se repetir da mesma forma no futuro. Mas elas permitem avaliar elementos objetivos sobre um longo período de execução das políticas na saúde. Dessa forma é possível extrair informações uteis para pensar as políticas futuras.

O trabalho pode destacar que na teoria do SSIP modelada por elementos do DSR e a atenção volta-se para a dicotomia entre o estímulo aos produtos que representam a novidade, os lucros extraordinários da posição de monopólio temporário do inovador. E no outro extremo do processo de seleção industrial e da economia, que existe concomitantemente também nos produtos que irão tornar-se obsoletos. Como colocado na introdução desse trabalho acadêmico, a indústria da saúde tem como particularidade a necessidade de uma parcela da população pelos produtos que não são mais de interesse econômico de empresas privadas.

Uma vez que o método permite observar por meio de indicadores simplificados e visuais a dinâmica dos medicamentos e da qualidade na linha de cuidados das DTN, espera-se que as novas ações no âmbito do CEIS possam considerar mecanismos que mitiguem os efeitos de descontinuação das tecnologias de menor interesse econômico. Particularmente pelo subsídio a atuação dos LFO na manutenção dessa capacidade produtiva, até que o SUS não tenha mais necessidade desses produtos.

O período analisado marca uma profunda transformação na saúde brasileira, primeiro com a implantação do SUS, depois com o advento da Anvisa e por fim o fomento ao CEIS. Esses três elementos resultam na base da imagem com a qual o gestor público precisa lidar para promover efetivamente a capacidade de oferecer tratamento medicamentoso aos dependentes do SUS. Nesse contexto do CEIS os projetos, portanto, tem de observar o interesse público do SUS, as exigências regulatórias (e desta forma tecnológicas) para a manutenção de seus registros (capacidade de oferta) e, talvez o maior desafio, produzir inovações.

Esse é um aspecto importante do período observado, pois, durante décadas os LFO lidaram claramente com a produção de itens básicos e de vacinas para DTN brasileiras. Mas a partir da década de 2000 se defrontam com as novas necessidades regulatórias e deparam-se com a escolha entre a manutenção de sua missão ou a entrada em novos segmentos, de tecnologias de maior valor agregado. Essa escolha tem forte relevância na dinâmica dos medicamentos órfãos (e é em função dela que eles se tornam órfãos), e, portanto, impacto sobre a deficiência observada no grupo de DTN.

Ambos os termos, DTN e medicamentos órfãos, se referiam à falta de interesse no mercado de pessoas de menor poder aquisitivo e falta de interesse produtivo privado. Ambos igualmente podendo ser endereçados pela presença produtiva e tecnológica dos LFO. O período de 1990 a 2019, a partir da dinâmica dos registros, demonstra um fato novo, o surgimento de desabastecimentos estruturais dessas terapias. Isso significa que mesmo na presença de demanda no SUS, a oferta (medida pela existência de registros) está ameaçada, seja pela presença de poucos produtos ativos em cada linha de cuidado, seja pela diminuição da presença dos LFO na manutenção da oferta motivada pela missão.

É preciso que as ferramentas para o desenvolvimento do CEIS possam ser adaptadas para incluir esse subgrupo de tecnologias de menor interesse para a dinâmica de inovação, mas de grande utilidade para as linhas de cuidado do SUS. Como observado o valor total a ser dispendido nesse tipo de ação é marginal em relação aos gastos com as novas terapias incorporadas no sistema.

A pesquisa de campo, por ter realizado a entrevista com os gestores dos LFO, permitiu observar o contexto no qual eles precisam decidir. No que se refere ao recorte da pesquisa, e interesse da presente tese, a decisão sobre manter ou incluir o registro de um medicamento para DTN (cumprindo sua missão) ou migrar para projetos de maior valor agregado, em busca de sustentabilidade financeira para sua existência. Essa sustentabilidade precisa ser ponderada pela contribuição da atuação dos LFO na prevenção dos episódios de desabastecimento e também na diminuição dos fardos das doenças nas linhas de cuidado de DTN.

Essa dinâmica geral, observada tanto pelo PIB per capita, quanto pelo DALY agregado, permitiu a observação do contexto do gestor público no LFO, ou seja, que tipo de tecnologia desenvolver, incorporar ou manter, diante das diferentes pressões que a evolução tecnológica (especialmente aquela baseada na inovação) operam sobre suas organizações.

O tema dos custos sociais do desabastecimento é amplo e complexo, por isso buscou-se produzir indicadores sintéticos e com poucas variáveis para poder criar uma imagem comum de discussão. Ampliando assim a promoção da atenção a essas linhas de cuidado, sem isso torna-se possível que o futuro reserve a desassistência farmacêutica dessas pessoas, ocorrida pela prevalência de interesses econômicos.

Muitas frentes de pesquisa se abrem a partir do método básico. Uma delas é a incorporação de mais medicamentos e anos na série de avaliação. Isso permite uma estimativa estatisticamente mais significativa e acurada, bem como permite considerar de maneira mais apurada a heterogeneidade do SSIP de saúde no Brasil, contextualizado como CEIS.

Outro aspecto futuro da pesquisa está na construção de ferramentas de visualização dinâmica dos dados observados. Isso permitirá que recortes diferentes sejam feitos para explicitar características específicas de cada uma das linhas de cuidado das DTN. Também porque a visualização de um conjunto grande de informações apresenta limitações importantes quando apresentados nos suportes de texto como é uma tese de doutorado. Essa ferramenta pública de visualização é o passo natural do método econométrico computacional criado e validado.

A integração das diferentes ferramentas computacionais também são desejáveis para tornar permanentemente atualizadas as informações disponíveis no método e em sua ferramenta de visualização dos dados. Com isso a tomada de decisão pode ser feita de maneira inteligente a cada momento que se tornem necessários.

O método apresentado é complementar à avaliação de desabastecimento feita pela Anvisa e pela CMED, mas no futuro é preciso que haja uma integração entre as duas visões para tornar ainda mais completa a capacidade de evitar os custos sociais

dos desabastecimentos e melhor direcionar a atuação dos LFO em direção ao ganho social mais satisfatório.

Entre as principais limitações da pesquisa estão a característica dos dados públicos disponíveis sobre o tema, como por exemplo os preços efetivamente praticados nessas linhas de cuidado. Isso ocorre porque a CMED disponibiliza apenas a divulgação dos preços máximos ao consumidor e ao governo e esses preços são bastante disparem em relação aos preços de mercado. Isso mascara a capacidade de somar os preços na análise dos resultados. Porém, essa é uma informação bastante relevante na identificação dos momentos em que a iniciativa privada irá descontinuar o seu interesse sobre um produto em particular.

Outra limitação foi a dificuldade de trabalhar com os dados não identificados da pesquisa com os LFO, pois como apenas um atuava em determinadas linhas de cuidado, então ficava improvável a manutenção do sigilo, já que seria simples identificar a atuação com o nome do LFO. Isso significa que uma parte dos resultados serão explorados diretamente com a ALFOB em um documento reservado, onde os LFO poderão ser identificados e analisar a situação particular de cada um deles na produção de medicamentos para as DTN.

A literatura sobre o CEIS ainda é bastante restrita ao círculo de pesquisadores acadêmicos brasileiros, é, portanto, necessário ampliar o debate com outros grupos de pesquisa que tenham interesse em problemas semelhantes. Isso permitirá melhorar a execução das atividades pela incorporação de saberes de outros territórios.

Como palavra final, retomando a citação da Carta de Maceió, é inaceitável que ainda tenhamos que classificar alguma linha de cuidado como negligenciada e algum medicamento como órfão. Pois isso explicita a nossa falta de atenção com uma parcela significativa da população, que por questões históricas e econômicas ficaram à margem do desenvolvimento social. Urge assim que o Estado brasileiro e a sociedade implementem ações e políticas para resgatar esse passivo social. Não é mais possível que tenhamos que observar mais um século de convivência com doenças para as quais sabemos o tratamento e que seu custo é desprezível em relação ao enorme benefício que pode gerar a recuperação da saúde plena dessas pessoas.

---

## REFERÊNCIAS

- 1 Trouiller P, Torreele E, Oliario P, White N, Foster S, Wirth D, Pécoul B. Drugs for neglected diseases: a failure of the market and a public health failure? Trop Med Int Health. 2001 Nov;6(11):945-51.
- 2 OMS. Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a road map for neglected tropical diseases 2021–2030. WHO, 2020.
- 3 Mathers C, Stevens G, Mahanani WR, Ho J, Fat DM, et al. Global Health Estimates Technical Paper WHO/HIS. 2000. Geneva: WHO Department of Health Statistics and Information Systems, 2000. Disponível em: [http://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/en/index.html](http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/index.html)
- 4 Mathers C, Stevens G, Mahanani WR, Ho J, Fat DM, et al. Global Health Estimates Technical Paper WHO/HIS. 2013. Geneva: WHO Department of Health Statistics and Information Systems, 2013. Disponível em: [http://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/en/index.html](http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/index.html).

- 5 Castro MC, Massuda A, Almeida G, Menezes-Filho NA, Andrade MV, de Souza Noronha KVM, Rocha R, Macinko J, Hone T, Tasca R, Giovanella L, Malik AM, Werneck H, Fachini LA, Atun R. Brazil's unified health system: the first 30 years and prospects for the future. *Lancet*. 2019 Jul 27;394(10195):345-356.
- 6 Castro MC, Kim S, Barberia L, Ribeiro AF, Gurzenda S, Ribeiro KB, Abbott E, Blossom J, Rache B, Singer BH. Spatiotemporal pattern of COVID-19 spread in Brazil. *Science*. 2021 May 21;372(6544):821-826.
- 7 Costa JCS. Produção nacional de medicamentos antineoplásicos por um laboratório oficial, uma proposta estratégica. *Arq Bras Med Naval*. 2013;73(1):17-21.
- 8 Ribeiro BC. Judicialização de medicamentos órfãos: o papel de mediador do poder legislativo [Monografia]. Brasília: Instituto de Ciência Política, Universidade de Brasília, 2015.
- 9 Fernandes DRA, Gadelha CAG, Maldonado JMSV. The role of public producers of medicines and strategic actions in the Covid-19 pandemic. *Saúde Debate*. 2022;46(132)13-29.
- 10 Gadelha CAG. O complexo industrial da saúde e a necessidade de um enfoque dinâmico na economia da saúde. *Ciênc Saúde Coletiva*, 2003;8(2):521-35.
- 11 Flynn MB. The neo-development state and local production of drugs: Brazil's pharmaceutical successes and challenges. Department of Political Science and International Studies Faculty Presentations. Presentation 47, 2017.
- 12 Homma A, Tanuri A, Duarte AJ, Marques E, de Almeida A, Martins R, Silva-Junior JB, Possas C. Vaccine research, development, and innovation in Brazil: a translational science perspective. *Vaccine*. 2013 Apr 18;31 Suppl 2:B54-60. .

- 13 Delgado IG. Healthcare and industrial policy in Brazil: a positive sum game. In: Balestro M, Gaitán F (org.). *Untangling Industrial Policy: ideas and coordination between state and business*. Brasília: Verbena, 2019. p. 75-146,
- 14 Costa NR, Lago RF, Sousa ACA, Raupp AC, Jatobá A. The economic-industrial health complex and local drug production: a case study of organizational sustainability. *Saúde Debate*. 2019;43(N. Especial 7): 8-21.
- 15 Torres RL, Hasenclever L. Technological capability building in the Brazilian Pharmaceutical Industry. *Latin American Business Review*. 2016;17:223–44.
- 16 Malerba F. Sectoral systems of innovation and production. *Research Policy*. 2002;31(2):247-64.
- 17 Peffers K, Rothenberger M, Tuunanen T, Vaezi R. Design science research evaluation. In: Peffers K, Rothenberger M, Kuechler B. (Ed.). *Design Science Research in Information Systems. Advances in Theory and Practice*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012. p. 398–410.
- 18 Simon HA. *The sciences of the artificial*. 3rd ed. Cambridge - MA: Mit Press, 1996. 231 p.
- 19 Mazzucato M. *Mission economy. a moonshot guide to changing capitalism*. London: Allen Lane, 2021.
- 20 Brasil. Decreto Nº 9.245, de 20 de dezembro de 2017. Institui a Política Nacional de Inovação Tecnológica na Saúde. 2017. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2015-2018/2017/decreto/d9245.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2017/decreto/d9245.htm)>.
- 21 Rezende K, Felipe MSS, Gadelha CAG. Challenges for innovation in health: the Brazilian experience of public-private partnerships for productive development in the economic industrial health complex and universal health coverage context. *Research Square*, 2021. version1. Posted 14 Ot 2021.

- 22 Gadelha CAG, Kamia FD, Moreira JDD, Montenegro KBM, Safatle LP, Nascimento MAC. Dinâmica global, impasses do SUS e o CEIS como saída estruturante da crise. *Cadernos do Desenvolvimento*, Rio de Janeiro. 2021;16(28):281-302.
- 23 Schumpeter JA. *Capitalismo, Socialismo e Democracia*. São Paulo: Editora Unesp, 2017.
- 24 Fritsch M, Pua AAY, Schnurbus J. pdynmc: A R-package for estimating linear dynamic panel data models based on nonlinear moment conditions. *R Journal*, Technische Universitaet Wien. 2021;13:218–231.
- 25 Hu W, Zhai C, Sun H, Gong X, Cui L, Cai L, Zong Q, Yu G, Wang F, Zou Y. The global burden of disease attributable to metabolic risks in 204 countries and territories from 1990 to 2019. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023 Feb;196:110260.
- 26 Kornis GEM, Braga MH, Zaire CEF. Os marcos legais das políticas de medicamentos no Brasil contemporâneo (1990-2006). *Rev APS*. 2008;11(1):85-99.
- 27 Brasil. Lei Nº 8.080, 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. 1990. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/18080.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/18080.htm)>.
- 28 Silva GO, Elias FTS. Productive development partnerships: a strategic monitoring proposal. *Saúde Debate*. 2019;43 (spe 2):217–233.
- 29 Bermudez JAZ, Esher A, Osorio-de-Castro CGS, Vasconcelos DMM, Chaves GC, Oliveira MA, Silva RMD, Luiza VL. Pharmaceutical Services and comprehensiveness 30 years after the advent of Brazil's Unified Health System. *Cien Saude Colet*. 2018 Jun;23(6):1937-1949.



- 30 Vieira FS. Assistência farmacêutica no sistema público de saúde no Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2010;27(2):149-56.
- 31 Oliveira RG. Sentidos das doenças negligenciadas na agenda da Saúde Global: o lugar de populações e territórios. *Cien Saude Colet*. 2018 Jul;23(7):2291-2302.
- 32 Longworth L, Rowen D. Mapping to obtain EQ-5D utility values for use in NICE health technology assessments. *Value Health*. 2013 Jan-Feb;16(1):202-10.
- 33 Brasil. Lei Nº 10.973, de 2 de dezembro de 2004. Dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo e dá outras providências. 2004. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2004-2006/2004/lei/110.973.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2004/lei/110.973.htm)>.
- 34 Brito SPS, Lima MDS, Ferreira AF, Ramos AN Jr. Hospitalizações por doenças tropicais negligenciadas no Piauí, nordeste do Brasil: custos, tendências temporais e padrões espaciais, 2001-2018. *Cad Saúde Pública*. 2022;38(8):e00281021.
- 35 Correia CVSR, Rezende KS, Rosa SSRF, Barreto JOM, Felipe MSS. Translational research in Brazil: research topics and their adherence to the SUS agenda. *Saúde Debate*. 2019;43(spe2):75-8.
- 36 Leineweber FV, Bermudez JAZ. The influence of the U.S. response to COVID-19 in Global Health. *Cien Saude Colet*. 2021 Mar;26(3):1001-1012.
- 37 Chaves LA, Chaves GC, Vianna MNS, Oliveira MA. Medicines shortage in medical scientific journals: A literature review. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro. 2019;29(1):e290107.

- 38 Trilles VB, Favetta B, Du A, Bustamante MM. Pns2 Colombia's healthcare reform: Cost-containment mechanisms and implications for sustainability. *Value in Health Regional Issues*. 2019;19:S63.
- 39 David AC. Análise comparativa da regulação da pesquisa clínica de medicamento entre Brasil, Estados Unidos da América, Argentina e França. Universidade Federal de Pernambuco, 2018.
- 40 Guimarães R. Vaccines: From public health to big business. *Cien Saude Colet*. 2021 May;26(5):1847-1852.
- 41 Flynn MB. Pharmaceutical autonomy and public health in Latin America: State, Society and Industry in Brazil's AIDS program. London: Routledge, 2015.
- 42 Kondratiev VB. A localização da produção como ferramenta de modernização. *Perspectivas*. Fundação Perspectiva Histórica. 2016; 98–116.
- 43 Reis C, Pieroni JPI. Perspectivas para o desenvolvimento da cadeia farmacêutica brasileira diante do enfrentamento da Covid-19. *BNDES Setorial*, Rio de Janeiro. 2021.27(53):83-130.
- 44 Jo C. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clin Mol Hepatol*. 2014 Dec;20(4):327-37.
- 45 Felipe MSS, Rezende KS, Rosa MFF, Gadelha CAG. Um olhar sobre o complexo econômico industrial da saúde e a pesquisa translacional. *Saúde Debate*. 2019;43(123):1181-93.
- 46 Juárez-López D, Schcolnik-Cabrera A. Drug Repurposing: Considerations to Surpass While Re-directing Old Compounds for New Treatments. *Arch Med Res*. 2021 Apr;52(3):243-251.

- 47 DNDI. *Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi, na sigla em inglês de Drugs for Neglected Diseases Initiative) - Guia de fontes em ajuda humanitária*. 2023. Disponível em: <[https://guiadefontes.msf.org.br/organizacao/iniciativa-medicamentos-para-doencas-negligenciadas-dndi-na-sigla-em-ingles-de-drugs-neglected-disease?gclid=CjwKCAjw8-OhBhB5EiwADyoY1Wj8-HRV9WTYdslr0Jjmc\\_QRBu1oiFrY7CfGakyAH3yPgf5FGK0SAxoClo0QAvD\\_BwE](https://guiadefontes.msf.org.br/organizacao/iniciativa-medicamentos-para-doencas-negligenciadas-dndi-na-sigla-em-ingles-de-drugs-neglected-disease?gclid=CjwKCAjw8-OhBhB5EiwADyoY1Wj8-HRV9WTYdslr0Jjmc_QRBu1oiFrY7CfGakyAH3yPgf5FGK0SAxoClo0QAvD_BwE)>.
- 48 Nwaka S, Ridley RG. Virtual drug discovery and development for neglected diseases through public-private partnerships. *Nat Rev Drug Discov*. 2003 Nov;2(11):919-28.
- 49 Hasenclever L, Miranda C, Chaves G, Peixoto ALA, Mattos LV, Viana JS. Controversial aspects of the concept of health needs and their impact on the accessibility of medicine and health services. *Cien Saude Colet*. 2021 Nov;26(11):5401-5410.
- 50 Cassier M, Correa M. Nationalizing efavirenz: Compulsory licence, collective invention and neo-developmentalism in Brazil. In: Cassier M, Correa M. *Health Innovation and Social Justice in Brazil*. Palgrave Macmillan, 2018. p. 59-90.
- 51 Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil De 1988. 1988. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/constituicao/constituicao.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm)>.
- 52 Peres KC, Buendgens FB, Prates EA, Bonetti NR, Soares L, Vargas-Peláez CM, Farias MR. Vaccines in Brazil: historical analysis of the Sanitary registration and vaccine availability in the Brazilian Unified Health System. *Cien Saude Colet*. 2021 Nov;26(11):5509-5522.
- 53 Schaurich AP. Qualificação de fornecedores para o sistema público de produção de medicamentos [Dissertação Mestrado]. Porto Alegre: Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009.

54 Santana RS, Lupatini EO, Leite SN. The regulation and adoption of health technologies under Brazil's Unified Health System: barriers to access to medicines for diseases of poverty? *Cien Saude Colet*. 2017 May;22(5):1417-1428.

55 Youssef LM. As parcerias de desenvolvimento de produto (pdp) de medicamento aos olhos do Tribunal de Contas da União: quais os principais questionamentos do TCU sobre as PDP [monografia]. São Paulo: Escola de Formação Pública da Sociedade Brasileira de Direito Público - SBDP, 2019.

56 Pimentel M, Filippo D, Santoro FM. Design science research fazendo pesquisas científicas rigorosas atreladas ao desenvolvimento de artefatos computacionais projetados para a educação. *Metodologia de Pesquisa em Informática na Educação: Concepção da Pesquisa*. Poto Alegre; SBC, 2019. P.1–29. cap. 5.

57 Santos GFZ, Koerich GV, Alperstedt GD. A contribuição da design research para a resolução de problemas complexos na administração pública. *Rev Adm Publica*. 2018;52(2):956-70.

58 Pérez C. Cambio técnico, reestructuracion competitiva y reforma institucional en los países en desarrollo. *El Trimestre Económico*. 1992;59(233(1)):23-64.

59 Davila NC, Reis AND. Construção de aplicações computacionais na saúde: explorando a abordagem Design Science Research. In: *Escola Regional de Computação Aplicada à Saúde*, 6, 2018, Niterói. Anais [...] Porto Alegre: Sociedade Brasileira de Computação, 2018.

60 Balbino CM. Design Science Research: Dispositivo adaptador de luvas de procedimento [tese Doutorado Ciências do Cuidado em Saúde]. Niterói - RJ: Escola de Enfermagem Aurora de Afonso Costa, Universidade Federal Fluminense; 2020.

61 Nelson RR, Winter SG. An evolutionary theory of economic change. Massachusetts: Belknap Press, 1982.

- 62 Simon HA. Rational decision making in business organizations on jstor. *The American Economic Review*. 1979;69(4):493-513.
- 63 Posenato Garcia L, Magalhães LCG, Aurea AP, Santos CF, Almeida RF. *Epidemiologia das doenças negligenciadas no Brasil e gastos federais com medicamentos*. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, 2011. Disponível em: <<http://www.ipea.gov.br>>.
- 64 Loasby BJ. *Knowledge, institutions, and evolution in economics*. London: Routledge, 1999. 188 p.
- 65 Hodgson GM. *Economics and Institutions: A Manifesto for a Modern Institutional Economics*. Cambridge: Polity Wiley. 1991.
- 66 Rosemberg N. Factores que afectan la difusón de tecnologia. In: Rosenberg N. *Tecnologia y economia*. Barcelona: Gustavo Gili, 1979.
- 67 Gadelha CAG, Costa LS. Saúde e desenvolvimento no brasil: avanços e desafios. *Rev Saúde Pública*. 2012;46 Suppl 1:13-20.
- 68 Brasil. Resolução CI nº 1, de 23 de julho de 2021. Aprova a Estratégia Nacional de Inovação e os Planos de Ação para os Eixos de Fomento, Base Tecnológica, Cultura de Inovação, Mercado para Produtos e Serviços Inovadores e Sistemas Educacionais, 2021. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-ci-n-1-de-23-de-julho-de-2021-334125807>>.
- 69 Viana ALD, Elias PEM. Saúde e desenvolvimento. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2007;12(suppl):1765-1777.
- 70 Gadelha CAG, Temporão JG. Development, innovation and health: The theoretical and political perspective of the health economic-industrial complex. *Cien Saude Colet*. 2018 Jun;23(6):1891-1902.

- 71 Padula R. Economia Política Internacional da Saúde, autonomia estratégica e segurança nacional. *Carta Internacional*, 2017;12(2):174-196.
- 72 Fireman MAA, Silvestre RGM (supervisão geral). Brasil. Ministério da Saúde. *Avanços e Desafios no Complexo Industrial em Produtos para Saúde*. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- 73 Gadelha CAG, Braga PSDC, Montenegro KBM, Cesário BB. Access to vaccines in Brazil and the global dynamics of the health economic-industrial complex. *Cad Saude Publica*. 2020;36(suppl 2):e00154519.
- 74 Ferreira SMR, Retondario A, Tanikawa L. Protocolo de revisão de escopo e revisão sistemática na área de alimentos. *Visão Acadêmica*, Curitiba. 2021;22(2):45-61.
- 75 Wynne D, Cooper K. Student-led rehabilitation groups and clinics in entry-level health education: a scoping review. *JBI Evid Synth*. 2021 Nov 1;19(11):2958-2992.
- 76 Aromataris E, Stern C, Lockwood C, Barker TH, Klugar M, Jadotte Y, Evans C, Ross-White A, Lizarondo L, Stephenson M, McArthur A, Jordan Z, Munn Z. JBI series paper 2: tailored evidence synthesis approaches are required to answer diverse questions: a pragmatic evidence synthesis toolkit from JBI. *J Clin Epidemiol*. 2022;150:196-202.
- 77 Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, Moher D, Peters MDJ, Horsley T, Weeks L, Hempel S, Akl EA, Chang C, McGowan J, Stewart L, Hartling L, Aldcroft A, Wilson MG, Garritty C, Lewin S, Godfrey CM, Macdonald MT, Langlois EV, Soares-Weiser K, Moriarty J, Clifford T, Tunçalp Ö, Straus SE. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018 Oct 2;169(7):467-473.

- 78 Falagas ME, Pitsouni EI, Malietzis GA, Pappas G. Comparison of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: strengths and weaknesses. *FASEB J*. 2008 Feb;22(2):338-42.
- 79 Gusenbauer M, Haddaway NR. Which academic search systems are suitable for systematic reviews or meta-analyses? Evaluating retrieval qualities of Google Scholar, PubMed, and 26 other resources. *Res Synth Methods*. 2020 Mar;11(2):181-217.
- 80 Viana A, Silva HP, Yi I. Universalizing Health Care in Brazil: Opportunities and Challenges. In: Yi I. (ed.) *Towards Universal Health Care in Emerging Economies, Social Policy in a Development Context*. Geneva: UNRISD United Nations Research Institute for Social Development, 2017. Cap. 7. 181–211 p.
- 81 Pontes Junior DM. A seleção de medicamentos para o monitoramento da qualidade laboratorial no Brasil: articulação entre a vigilância sanitária e a política nacional de medicamentos. 2007. 128 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2007.
- 82 Sperancini JHBS, Azevedo MC, Cappa J, Gurian VAV. Infrastructure for the development of the industrial health complex. *Espacios (Caracas)*. 2012;33:12.
- 83 Jota FA, Costa JCS. Domestic production of anticancer drugs by an official laboratory, a strategic proposal. *Arq Bras Med Naval, Rio de Janeiro*. 2013;74(1):27-32.
- 84 Dweck E, Marcato MB, Torracca J, Miguez T. COVID-19 and the Brazilian manufacturing sector: Roads to reindustrialization within societal purposes. *Struct Chang Econ Dyn*. 2022 Jun;61:278-93.

- 85 Lazarini WS, Sodr  F, Sarti TD, Andrade MAC. Health policies in Brazil: an analysis of projects financed by the World Bank during the Lula and Dilma governments. *Saude Soc.* 2021;30(1):e190747
- 86 Brasil. Ministério da Saude. Saude de A a Z, 2023.
- 87 Rodriguez-Monguio R, Naveed M, Seoane-Vazquez E. Predictors of shortages of opioid analgesics in the US: Are the characteristics of the drug company the missing puzzle piece? *PLoS One.* 2021 Mar 31;16(3):e0249274.
- 88 Mikulic M. Statista. Pharmaceutical market worldwide revenue 2001-2022. Statista, 2023.
- 89 Fitzpatrick C, Nwankwo U, Lenk E, Vlas SJ, Bundy DAP. An investment case for ending neglected tropical diseases. Disease Control Priorities. In: Holmes KK, Bertozzi S, Bloom BR, et al. (editors). *Major Infectious Diseases*. 3rd edition. Washington - DC: The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2017. p. 411–431, vol. 6. Cap 17.
- 90 Pharmacompass. Top drugs by sales revenue in 2015: Who sold the biggest blockbuster drugs? | Radio Compass Blog. 2023. Disponível em: <<https://www.pharmacompass.com/radio-compass-blog/top-drugs-by-sales-revenue-in-2015-who-sold-the-biggest-blockbuster-drugs>>.



## **APÊNDICES**

---



# A

---

## **Protocolo de Revisão de Escopo**

**Tabela 13** – Protocolo de Revisão de Escopo

Seção e tópico	
<b>INFORMAÇÕES ADMINISTRATIVAS</b>	
Título	O Complexo Industrial da Saúde como Política de Abastecimento Estratégico para o SUS
Identificação	Relatório de Revisão de Escopo
Atualização	Não é revisão
Cadastro	Sem registro
Autores	Rodrigo G. M. Silvestre
Contato	Rodrigo G. M. Silvestre, InRad, FMUSP, rodrigogms@usp.br
Contribuições	Responsável pela pesquisa e revisão da literatura e outras fontes - Rodrigo G. M. Silvestre
Alterações	Não se aplica
Fontes de apoio	Sem fontes de Financiamento
Patrocinador	Sem outro financiador ou patrocinador
Papel do patrocinador ou financiador	Não se aplica
Papel do patrocinador ou financiador	Não se aplica
<b>INTRODUÇÃO</b>	
Justificativa	<p>O complexo industrial da Saúde é um elemento presente na área de saúde, que aglutina os produtores de insumos estratégicos para a prestação dos serviços de saúde. A literatura disponível não contém revisões sistemáticas sobre o tema publicadas. Alguns documentos não publicados como portarias, projetos de lei e relatórios de comissões públicas contém algumas sistematizações, mas não em âmbito acadêmico. A revisão de escopo se propõe a analisar a literatura sobre suas diferentes características para avaliar, por exemplo as lacunas da temática. Em contraposição, uma revisão sistemática seria mais adequado caso houvessem propostas de política pública já apresentadas e fosse necessários escolher a que melhor se propõem para implementação. Outra condição para a escolha da revisão por escopo é que ela permite uma discussão focada em Pessoas, Conceito e Contexto (PCC) ao invés de PICO, (do inglês: participants, intervention, comparator, outcomes). Isso é mais adequado porque os estudos sobre o Complexo Industrial da Saúde tem mais elementos qualitativos que quantitativos para serem utilizados como critérios de seleção dos artigos para revisão.</p>
Objetivos	Avaliar no contexto do Complexo Industrial da Saúde a visão de longo prazo das políticas públicas de abastecimento estratégico do Sistema Único de Saúde (SUS) em torno de um conceito de precificação da tecnologia.

**Tabela 14 – Protocolo de Revisão de Escopo - Continuação**

MÉTODOS	<p>Contém referência direta ao Complexo Industrial da Saúde (Sim/Não)? Contém proposta de política pública para o suprimento estratégico do SUS no Brasil (Sim/Não)? É uma análise de Longo Prazo (Sim/Não)? Qual o tipo de avaliação é feita no estudo (Qualitativa ou Quantitativa)? Contém propostas de implementação futura ou desafios para o Complexo Industrial da Saúde no SUS no Brasil (Sim/Não)? Se sim, quais (listagem).</p>
Critérios de elegibilidade	<p>O Estudo será do tipo População, Conceito e Contexto (PCC).</p> <p>Sendo que a população é formada pelos agentes que atuam no fornecimento de insumos estratégicos para os serviços de saúde. O conceito é o de abastecimento estratégico dos serviços de saúde como fonte de garantia para o atendimento integral da população do território. O contexto é o dos últimos 10 anos de pesquisas relacionadas ao Complexo Industrial da Saúde no Brasil, em seu atendimento ao Sistema Único de Saúde (SUS).</p>
Fontes de informação	<p>WebofScience, Google Academics, PubMed, Medline, Willey, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Ministério da Saúde do Brasil, Congresso Nacional do Brasil, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), International Health Metrics (IHM/Universidade de Washington).</p>
Estratégia de Busca	<p>A busca é realizada primeiro pelos termos Complexo + Industrial + Saúde (Health + Industrial + Complex) em seguida são depurados os artigos segundo os critérios de inclusão/exclusão. Para a busca em fontes de dados não publicadas em artigos científicos, são utilizados os critérios de “ter registro na Anvisa” como indicio de participação no Complexo Industrial da Saúde</p>
<b>Registros do estudo</b>	
Gestão de dados	<p>São utilizadas as ferramentas OverLeaf (Linguagem Latex) e o sistema Mendeley (BiBtex)</p>
Processo de seleção	<p>Por se tratar de uma pesquisa de doutorado, será utilizado apenas um revisor para a seleção dos artigos em cada fase da revisão. Ele será responsável pela triagem, definição de elegibilidade e inclusão dos artigos e estudos.</p>
Processo de coleta de dados	<p>Os dados de bases públicas de informações serão coletados por meio de um algoritmo em linguagem Python, principalmente para a coleta de dados nas fontes da Anvisa. Esse é o mecanismo de verificação para evitar a duplicidade dos dados e confirmação da integridade.</p>

**Tabela 15 – Protocolo de Revisão de Escopo - Continuação**

Itens de dados	<p>Dados de População, serão extraídas informações das seguintes variáveis: Nome, CNPJ, Número de registros, Produto Interno Bruto do Setor de Saúde, Número de Agentes. Dados do Conceito: se realizaram vendas para o SUS (sim/não), volume de vendas, número de pessoas atendidas, número de laboratórios públicos oficiais, número de produtos considerados estratégicos para o SUS, número de produtos na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME). Para o contexto, serão utilizadas as variáveis: Se está no contexto do fornecimento de insumos estratégicos do SUS, número de políticas públicas lançadas para promoção do Complexo Industrial de Saúde, número de políticas de longo prazo propostas, evolução do índice de qualidade de vida associado à existência de doenças (DALY).</p>
Resultados e priorização	<p>Serão buscados os dados relacionados ao aumento do número de fornecedores de insumos estratégicos para o SUS em território nacional, o tamanho da dependência da aquisição de insumos estratégicos de fora do Brasil, a melhoria dos indicadores de qualidade de vida a população atendida a partir da conclusão de políticas públicas para o Complexo Industrial da Saúde no Brasil, a produção de produtos inovadores para o contexto brasileiro e a preparação para a inserção do Complexo Industrial da Saúde no contexto da Saúde 4.0</p>
Risco de viés em estudos individuais	<p>O principal viés nos estudos individuais está associado ao longo período de maturação para a obtenção de resultados associados ao Complexo Industrial da Saúde. Isso significa que muitos dos estudos tem caráter propositivo e não analítico. Para a síntese dos resultados os dados e informações serão descritos com base nos resultados observáveis ao longo da história do Complexo Industrial da Saúde, observando o recorte de 10 anos proposto para o estudo de revisão de escopo.</p>
Síntese de dados	<p>Os dados obtidos serão apresentados de maneira comparativa e qualitativa, em vista da diferença de metodologias de coleta e produção, o que dificulta a agregação deles. A complexidade do objeto, e por isso a escolha pela metodologia de revisão de escopo, são apresentados para explicitar as lacunas na teoria, especialmente na verificação dos resultados do Complexo Industrial da Saúde como política de abastecimento estratégico do SUS.</p> <p>Os dados apresentados serão observáveis por meio de um sitio na Internet (<a href="http://www.complexoindustrialdasaude.com.br">www.complexoindustrialdasaude.com.br</a>) onde haverá um mapa com a posição de cada agente identificado na revisão, divididos por tipo de agente. As informações quantitativas disponíveis serão apresentadas por meio de gráficos e a relação de itens estratégicos por meio de listas.</p>

**Tabela 16 – Protocolo de Revisão de Escopo - Continuação**

	<p>A análise em questão é temática, porque trata da visão econômica e industrial da produção dos insumos estratégicos para o SUS no Brasil nos últimos 10 anos.</p> <p>O resumo descritivo dos resultados irá apresentar as informações quantitativas por fonte de produção, uma vez que a síntese e agregação dos dados não é pertinente para o perfil da análise proposta.</p>
Meta-viés(es)	Não se Aplica
Confiança em evidências cumula- tivas	Não se Aplica
	<p>É altamente recomendável que esta lista de verificação seja lida em conjunto com a orientação de melhores práticas e itens de relatório para o desenvolvimento de protocolos de revisão de escopo para esclarecimentos importantes sobre os itens.</p> <p>i) JBI updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. ii) Amendments to a scoping review protocol should be tracked and dated. iii) Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement. Syst Rev. 2015;4(1):1. iv) Peters MDJ, Godfrey C, McInerney P, Khalil H, Larsen P, Marnie C, et al. Best practice guidance and reporting items for the development of scoping review protocols. JBI Evid Synth. 2021. v) Peters MDJ, Marnie C, Tricco AC, Pollock D, Munn Z, Alexander L, et al. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. JBI Evid Synth. 2020;18 (10):2119-26.”</p>





# B

---

## Questionário

**BLOCO I – CARACTERIZAÇÃO INSTITUCIONAL DO LFOB**

1. Qual o nome do LFOB?

Resposta textual:

2. Informe o número do Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ).

Resposta numérica: XX.XXX.XXX/XXXX-XX.

3. O nome do LFOB é o mesmo que consta no CNPJ?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

4. Informe a Data de Fundação.

Resposta numérica: XX/XX/XXXX.

5. Informe o ato de constituição do LFOB.

Resposta por meio de evidência: envio de arquivo eletrônico contendo cópia do ato administrativo, jurídico etc. que tenha dado origem à entidade.

6. Possui organograma com as funções organizacionais?

Resposta por meio de evidência: envio de arquivo eletrônico contendo cópia do organograma.

7. O executivo principal do LFOB está subordinado à órgão colegiado ou conselho?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

Em caso de resposta SIM na questão (7) responder à questão (8), caso contrário seguir para a questão (9).

8. Informe o ato de constituição do órgão colegiado ou conselho.

Resposta por meio de evidência: envio de arquivo eletrônico contendo cópia do ato administrativo, jurídico etc. que tenha dado origem ao órgão colegiado ou conselho.

9. Qual o valor financeiro efetivamente recebido pelo LFOB nos últimos 36 meses segundo a origem:

10. Dotação orçamentária pública.

Resposta numérica:

ANO	VALOR (R\$)
2016	X.XXX.XXX,XX
2017	
2018	
<b>TOTAL</b>	<b>XXX.XXX.XXX,XX</b>

11. Emissão de nota fiscal de prestação de serviço.

Resposta numérica:

ANO	VALOR (R\$)
2016	X.XXX.XXX,XX
2017	
2018	
<b>TOTAL</b>	<b>XXX.XXX.XXX,XX</b>

12. Emissão de nota fiscal de comercialização de produto.

Resposta numérica:

ANO	VALOR (R\$)
2016	X.XXX.XXX,XX
2017	
2018	

<b>TOTAL</b>	<b>XXX.XXX.XXX,XX</b>
--------------	-----------------------

13. Transferência voluntária privada.

Resposta numérica:

<b>ANO</b>	<b>VALOR (R\$)</b>
2016	X.XXX.XXX,XX
2017	
2018	
<b>TOTAL</b>	<b>XXX.XXX.XXX,XX</b>

14. O executivo principal da entidade tem autonomia para realização de despesa financeira?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

15. Informe o ato de outorga de poderes para realização de despesa financeira e alçada de valores.

Resposta por meio de evidência: envio de arquivo eletrônico contendo cópia do ato administrativo, jurídico etc. que tenha dado outorga de poderes para realização de despesa financeira e alçada de valores.

16. Qual o valor financeiro efetivamente desembolsado pelo LFOB nos últimos 36 meses?

Resposta numérica:

<b>ANO</b>	<b>VALOR (R\$)</b>
2016	X.XXX.XXX,XX
2017	
2018	
<b>TOTAL</b>	<b>XXX.XXX.XXX,XX</b>

17. Qual o valor financeiro efetivamente desembolsado pelo LFOB nos últimos 36 meses em investimento?

Resposta numérica:

<b>ANO</b>	<b>VALOR (R\$)</b>
2016	X.XXX.XXX,XX
2017	
2018	
<b>TOTAL</b>	<b>XXX.XXX.XXX,XX</b>

18. O LFOB apresentou despesas superiores às receitas próprias da entidade no último exercício fiscal fechado?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

19. Quantos colaboradores o LFOB possui?

Resposta numérica: XXXX.

20. Quantos advogados com registro na Ordem do Advogados do Brasil (OAB) existem no quadro próprio do LFOB?

Resposta numérica: XXX.

Em caso de resposta MAIOR QUE ZERO na questão (20) responder à questão (21), caso contrário seguir para a questão (22).

21. Quantos advogados estão lotados na assessoria ou consultoria jurídica da entidade?

Resposta numérica: XXX.

22. A entidade possui contrato externo para o provimento de assessoria ou consultoria jurídica da entidade?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

23. Quantas pessoas estão lotadas na atividade aquisição da entidade?

Resposta numérica: XXX.

24. Existe Comissão Permanente de Licitações na própria entidade?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

25. Nos últimos 36 meses a entidade realizou quantas aquisições segundo modalidade a seguir:

26. Compra direta

Resposta numérica:

ANO	QUANTIDADE
2016	XXX
2017	
2018	
<b>TOTAL</b>	<b>XXX</b>

27. Pregão presencial

Resposta numérica:

ANO	QUANTIDADE
2016	XXX
2017	
2018	
<b>TOTAL</b>	<b>XXX</b>

28. Pregão eletrônico

Resposta numérica:

ANO	QUANTIDADE
2016	XXX
2017	
2018	
<b>TOTAL</b>	<b>XXX</b>

29. Dispensa de licitação

Resposta numérica:

ANO	QUANTIDADE
2016	XXX
2017	
2018	
<b>TOTAL</b>	<b>XXX</b>

30. Inexigibilidade de licitação

Resposta numérica:

ANO	QUANTIDADE
2016	XXX
2017	
2018	
<b>TOTAL</b>	<b>XXX</b>

31. Compra emergencial

Resposta numérica:

ANO	QUANTIDADE
2016	XXX
2017	
2018	
<b>TOTAL</b>	<b>XXX</b>

32. Concorrência Internacional

Resposta numérica:

ANO	QUANTIDADE
2016	XXX
2017	
2018	
<b>TOTAL</b>	<b>XXX</b>

33. Ata de registro de preços

Resposta numérica:

ANO	QUANTIDADE
2016	XXX
2017	
2018	
<b>TOTAL</b>	<b>XXX</b>

## BLOCO II – CARACTERIZAÇÃO PRODUTIVA E TECNOLÓGICA DO LFOB

34. Qual o número de farmacêuticos com registro no Conselho Regional de Farmácia no quadro próprio do LFOB

Resposta numérica: XXX.

35. A entidade possui contrato externo para o provimento de assessoria ou consultoria farmacêutica?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

36. Qual o número de engenheiros com registro no Conselho Regional de Engenharia e Agronomia (CREA) no quadro próprio do LFOB

Resposta numérica: XXX.

37. A entidade possui contrato externo para o provimento de assessoria ou consultoria em engenharia?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

38. Liste os Certificados de Boas Práticas de Fabricação relacionados com o CNPJ do LFOB.

Resposta em lista contendo uma coluna com o número do CBPF na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e outra com a data de expiração do certificado.

CBPF	DATA EXPIRAÇÃO
Resolução - RE n.º: XXX	XX/XX/XXXX

39. Liste os Registro de Medicamento relacionados com o CNPJ do LFOB.

Resposta em lista contendo uma coluna com o número do registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e outra com a data de expiração do registro.

REGISTRO	VALIDADE DO REGISTRO
X.XXXX.XXXX.XXX-X	XXX/XX

40. Liste os Registro de Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) relacionados com o CNPJ do LFOB.  
Resposta em lista contendo uma coluna com o número do registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e outra com a data de expiração do registro.

REGISTRO	VALIDADE DO REGISTRO
X.XXXX.XXXX.XXX-X	XXX/XX

41. Possui Registro de medicamentos relacionados com o CNPJ do LFOB em agência regulatória fora do território brasileiro?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

42. Possui linhas produtivas inativas?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

43. Há unidades produtivas ou linhas de produção em construção ou reforma?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

44. Quantas unidades farmacêuticas foram produzidas nos últimos 36 meses por tipo de produto.

45. Comprimidos por compressão direta

Resposta numérica: XXX.

46. Doses de vacina.

Resposta numérica: XXX.

47. Frasco-Ampola de medicamento biológico

Resposta numérica: XXX.

48. Quilogramas de semissólidos

Resposta numérica: XXX.

49. Litros de medicamentos orais

Resposta numérica: XXX.

50. Seringas preenchidas

Resposta numérica: XXX.

51. Unidades Internacionais de hemoderivados e fatores plasmáticos

Resposta numérica: XXX.

52. Possui ao menos uma linha de produção certificada por entidade ou agência internacional?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

53. Liste o número das cartas-patente relacionadas como o CNPJ do LFOB segundo tipo de proteção.

TÍTULO DA CARTA-PATENTE	REGISTRO INPI	STATUS (CONCEDIDA/DEPOSITADA)
XXXXXXXXXX	BR XX XXXX XXXXXX X	

54. Liste as autorizações de pesquisa pré-clínica relacionadas com o CNPJ do LFOB.

Resposta em lista contendo uma coluna com o número do registro aprovados no Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

TÍTULO DA PESQUISA	REGISTRO
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX

55. Há biotério instalado para a condução de estudos pré-clínicos de acordo com Boas Práticas Laboratoriais (BPL)?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

56. Liste as autorizações de pesquisa clínica relacionadas com o CNPJ do LFOB.

Resposta em lista contendo uma coluna com o número do registro aprovados na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)

TÍTULO DA PESQUISA	REGISTRO
XXXXXXXXXX	HNMD: X.XXX.XXX

57. Possui Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo vigentes?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

58. Possui alguma iniciativa para transferência de tecnologias além das PDP?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

**BLOCO III - ALTA GESTÃO, RH, GESTÃO DO CONHECIMENTO, COMPRAS, FINANCEIRO.**

59. Quais as competências autodeclaradas pelo LFOB?

Resposta textual: (*Exemplo: medicamentos de base química, medicamentos de base biotecnológica, reagentes e kits para diagnóstico, dispositivos ou equipamentos médicos*).

60. Existe legislação/normativa de fundação do LFOB?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

Em caso de resposta SIM na questão (7) responder às questões (61-63), caso contrário seguir para a questão (64).

61. Se sim, qual a denominação?

Resposta textual:

62. O conselho possui estatuto ou regimento próprio?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

63. Qual sua composição?

Resposta por meio de evidência: envio de arquivo eletrônico contendo a composição do órgão colegiado ou conselho.

64. O LFOB está vinculado a qual órgão e instância da administração pública?

Resposta textual:

65. É servido por um órgão jurídico central geral da administração pública federal o estadual?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

66. O LFOB possui política de Boas Práticas de Integridade ou Compliance?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

67. O LFOB presta contas à sociedade de suas atividades por meio de relatórios de gestão?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

Em caso de resposta SIM na questão (67) responder às questões (68), caso contrário seguir para a questão (69).

68. Qual a periodicidade?

Resposta de múltipla escolha de marcação múltipla: MENSAL; TRIMESTRAL; QUADRIMESTRAL; SEMSTRAL; ANUAL; BIENAL; TRIENAL; QUADRIENAL; QUINQUENAL.

69. O LFOB participa do planejamento orçamentário juntamente com o órgão da administração pública ao qual está vinculado?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

70. O LFOB possui autonomia para gestão técnico-administrativa?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

71. O LFOB possui autonomia para gestão orçamentária?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

72. O LFOB realiza benchmarking de gestão ou operação com outros LFOB ou mesmo com laboratórios farmacêuticos privados?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

Em caso de resposta SIM na questão (72) responder às questões (73), caso contrário seguir para a questão (74).

73. Como?

Resposta textual:

74. Parte da renda das vendas é revertida para pesquisa e desenvolvimento (P&D)?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

75. Parte da renda das vendas é revertida para melhorias na infraestrutura fabril?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

76. Parte da renda das vendas é revertida para capacitação e treinamento de pessoal?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

77. Qual o montante de recursos financeiros captados e destinados a investimentos (obras, reformas e equipamentos) no LFOB nos últimos 36 Meses?

78. Obras.

Resposta numérica:

ANO	VALOR (R\$)
2016	X.XXX.XXX,XX
2017	
2018	
<b>TOTAL</b>	<b>XXX.XXX.XXX,XX</b>

79. Reformas.

Resposta numérica:

ANO	VALOR (R\$)
2016	X.XXX.XXX,XX
2017	
2018	
<b>TOTAL</b>	<b>XXX.XXX.XXX,XX</b>

Equipamentos.

Resposta numérica:

ANO	VALOR (R\$)
2016	X.XXX.XXX,XX
2017	
2018	
<b>TOTAL</b>	<b>XXX.XXX.XXX,XX</b>

80. Outros.



Resposta numérica:

ANO	VALOR (R\$)
2016	X.XXX.XXX,XX
2017	
2018	
<b>TOTAL</b>	<b>XXX.XXX.XXX,XX</b>

81. Quais os projetos contemplados?

Liste os projetos que utilizaram os recursos de investimento.

TÍTULO DO PROJETO	INVESTIMENTO (R\$)		EXECUÇÃO (%)	CAPTAÇÃO DE RECURSOS EM ANDAMENTO (SIM/NÃO)
XXXXXXXXXX	OBRAS	XX.XXX,XX	XX,XX	
	REFORMAS			
	EQUIPAMENTOS			
	OUTROS			

82. Há recursos destinados exclusivamente ao financiamento de PD&I relacionados à produção farmacêutica?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

Em caso de resposta SIM na questão (82) responder às questões (83), caso contrário seguir para a questão (84).

83. Qual a origem desses recursos?

Resposta de múltipla escolha de marcação múltipla: DOTAÇÃO ORÇAMENTÁRIA PÚBLICA; EMISSÃO DE NOTA FISCAL DE PRESTAÇÃO DE SERVIÇO; EMISSÃO DE NOTA FISCAL DE COMERCIALIZAÇÃO DE PRODUTO ou TRANSFERÊNCIA VOLUNTÁRIA PRIVADA.

84. Existem alianças estratégicas com entidades públicas ou privadas para a obtenção de conhecimento e tecnologia.

Resposta textual: *(Exemplo: para a condução de ensaios clínicos, para vigilância pós comercialização, distribuição do produto etc.)?*

85. O LFOB realiza compras conjuntas com outro LFOB ou instituição, ou por meio de Atas de Registro de Preços?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

Em caso de resposta MAIOR QUE ZERO na questão (23) responder à questão (86), caso contrário seguir para a questão (87).

86. Como se dá a interação com o corpo técnico?

Resposta textual:

Em caso de resposta MAIOR QUE ZERO na questão (32) responder à questão (87), caso contrário seguir para a questão (88).

87. Dispõe de expertise para concorrências internacionais?

Resposta textual: *(detalhar o processo)*

88. O LFOB possui processos definidos para seleção ou desenvolvimento de fornecedores?

Resposta textual: *(detalhar o processo)*

89. O LFOB dispõe de mapeamento de sua cadeia produtiva especificando seus fornecedores e clientes?

Resposta por meio de evidência: envio de arquivo eletrônico contendo cópia da folha de rosto do mapeamento da cadeia produtiva, fornecedores e clientes.

90. O LFOB utiliza algum banco de preços para nortear suas aquisições?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

91. Como o LFOB programa e gerencia seus estoques?

Resposta textual:

92. Utiliza software?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

Em caso de resposta SIM na questão (92) responder à questão (93), caso contrário seguir para a questão (94).

93. Qual?

Liste os softwares utilizados.

NOME DO SOFTWARE UTILIZADO

94. O LFOB dispõe de Núcleo de Inovação Tecnológica (NIT)?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

95. O LFOB participa de redes para o intercâmbio de experiências, treinamentos, etc., com outros LFOB, laboratórios privados ou outros?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

96. Há política de gestão de recursos humanos institucionalizada no LFOB?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

Em caso de resposta SIM na questão (96) responder às questões (97-98), caso contrário seguir para a questão (99).

97. Contempla todos os postos e tipos de contratos de trabalho?

Resposta por meio de evidência: envio de arquivo eletrônico contendo cópia da homologação de Acordo Coletivo de Trabalho ou equivalente.

98. Há plano de carreira, cargos e salários no LFOB?

Resposta por meio de evidência: envio de arquivo eletrônico contendo cópia da homologação de Acordo Coletivo de Trabalho ou equivalente.

99. Qual o número de colaboradores por formação e tipo de vínculo?

TIPO DE VÍNCULO EMPREGATÍCIO	FORMAÇÃO	
EMPREGADO (CLT);	FUNDAMENTAL	XXX
	MÉDIO	
	SUPERIOR	
	ESPECIALIZAÇÃO	
	MESTRADO	
	DOUTORADO	
EMPREGADO PÚBLICO (CLT);	FUNDAMENTAL	XXX
	MÉDIO	
	SUPERIOR	
	ESPECIALIZAÇÃO	

	MESTRADO	
	DOUTORADO	
SERVIDOR PÚBLICO;	FUNDAMENTAL	XXX
	MÉDIO	
	SUPERIOR	
	ESPECIALIZAÇÃO	
	MESTRADO	
	DOUTORADO	
CARREIRA MILITAR.	FUNDAMENTAL	XXX
	MÉDIO	
	SUPERIOR	
	ESPECIALIZAÇÃO	
	MESTRADO	
	DOUTORADO	
OUTROS	FUNDAMENTAL	XXX
	MÉDIO	
	SUPERIOR	
	ESPECIALIZAÇÃO	
	MESTRADO	
	DOUTORADO	
<b>TOTAL</b>		<b>XXXX</b>

100. Como são realizados os processos de seleção, contratação, supervisão e avaliação de profissionais terceirizados?

Resposta textual:

101. Há pessoal capacitado e em número suficiente para todos os postos de trabalho do LFOB?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

102. Quais são as áreas críticas?

Resposta textual:

103. Há iniciativas institucionais para promover o aperfeiçoamento profissional?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

Em caso de resposta SIM na questão (103) responder às questões (104-105), caso contrário seguir para a questão (106).

104. São esporádicas ou continuadas?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: ESPORÁDICA ou CONTINUADA.

105. Quais são as fontes de financiamento?

Resposta textual:

106. O LFOB possui plano para o desenvolvimento de lideranças?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

107. Há mecanismos para a retenção de pessoal capacitado?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

108. O LFOB oferece programa de estágio?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

Em caso de resposta SIM na questão (108) responder às questões (109-116), caso contrário seguir para a questão (117).

109. Para quais áreas?

Resposta textual:

110. Para qual nível de formação?

Resposta de múltipla escolha de marcação múltipla: MENOR APRENDIZ; MÉDIO; GRADUAÇÃO OU PÓS-GRADUAÇÃO.

111. Para graduandos, a partir de qual período é aceito?

Resposta numérica: XX período.

112. Quem financia as bolsas de estágio?

Resposta textual:

113. Existe convênio com outras instituições?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

Em caso de resposta SIM na questão (113) responder às questões (114), caso contrário seguir para a questão (115).

114. Quais?

Liste as organizações com as quais o LFOB tem convênio na área de estágios

NOME DA ENTIDADE	OBJETIVO DO CONVÊNIO
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX

115. Qual a carga horária oferecidas?

Resposta numérica: XX horas por semana.

116. Quem exerce a orientação do estágio?

Resposta textual:

117. O LFOB oferece algum tipo de incentivo para estimular a produtividade e qualidade do trabalho dos diversos colaboradores?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

Em caso de resposta SIM na questão (117) responder às questões (118-119), caso contrário seguir para a questão (120).

118. Quais incentivos?

Resposta textual:

119. Para quais categorias profissionais?

Resposta textual:

120. Há mapeamento dos processos e conhecimentos considerados críticos para sustentar a efetividade de gestão do LFOB?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

Em caso de resposta SIM na questão (120) responder às questões (121-129), caso contrário seguir para a questão (130).

121. Quais são?

Resposta textual:

122. Por quê?

Resposta textual:

123. Considerando os processos críticos, há plano de substituição, reposição ou sucessão dos responsáveis por esses processos?

Resposta por meio de evidência: envio de arquivo eletrônico contendo a folha de rosto do documento de reposição ou sucessão.

124. Considerando os conhecimentos considerados críticos, há plano de compartilhamento ou transferência desses conhecimentos por parte de seus detentores?

Resposta por meio de evidência: envio de arquivo eletrônico contendo a folha de rosto do documento de compartilhamento ou transferência desses conhecimentos.

125. Há procedimentos operacionais para execução dos processos considerados críticos?

Resposta por meio de evidência: envio de arquivo eletrônico contendo a folha de rosto do documento contendo os procedimentos operacionais.

126. Há registros formais das atividades ligadas aos processos críticos?

Resposta por meio de evidência: envio de arquivo eletrônico contendo exemplo de registro formal da atividade de um processo crítico.

127. Há registros formais dos conhecimentos críticos?

Resposta por meio de evidência: envio de arquivo eletrônico contendo exemplo de registro formal de um conhecimento crítico.

128. As atividades de gestão do conhecimento estão difundidas entre todos os níveis de gestão ou estão concentradas em um setor específico do LFOB?

Resposta textual: (*detalhar o processo*)

129. Considerando os processos críticos, há plano de gerenciamento de riscos e mitigação de problemas relacionados a esses pontos?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

#### BLOCO IV – CAPACIDADE PRODUTIVA

130. Número de unidades produtivas existentes no LFOB?

TIPO DE LINHA PRODUTIVA	ATIVAS	INATIVAS	EM REFORMA	CAPACIDADE ANUAL DE PRODUÇÃO TOTAL
Unidade de produção de medicamentos sólidos de síntese química	XX	XX	XXX	XXXX Comprimidos por compressão direta
Unidade de produção de medicamento biológico injetável (vacinas)				XXXX Doses de Vacina
Unidade de produção de medicamento biológico injetável (anticorpos monoclonais)				XXXXX Frasco-Ampola de medicamento biológico
Unidade de produção de medicamentos semissólidos				XXXX Quilogramas de semissólidos
Unidade de produção de medicamentos líquidos orais				XXX Litros de medicamentos orais

Unidade de fracionamento de plasma				XXXX Unidades Internacionais de hemoderivados e fatores plasmáticos
Unidade de produção de medicamento biológico injetável (soros Hiperimunes)				XXXX Doses de Soros Hiperimunes e Antígenos

Em caso de resposta MAIOR QUE ZERO na questão (130) para a coluna "INATIVAS" responder às questões (131), caso contrário seguir para a questão (132).

131. Descrever os principais motivos para a inatividade das linhas produtivas?

Resposta textual:

132. Quantos turnos de trabalho possui o LFOB para cada linha produtiva ativa?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: UM TURNO ou DOIS TURNOS ou TRÊS TURNOS.

133. Cada turno é composto por quantas horas?

Resposta numérica: XX horas.

134. A capacidade dos almoxarifados e câmaras frias do LFOB são suficientes para atender às necessidades de estocagem?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

135. Há projetos em andamento para ampliação da capacidade de estocagem do LFOB?

Resposta textual:

136. O LFOB dispõe de laboratório e pessoal dedicado ao desenvolvimento farmacotécnico?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

137. A tecnologia a ser incorporada no parque fabril é selecionada com base na análise de custo-benefício, considerando também os investimentos necessários, custos de operação, tempo de comercialização e aprovação do produto?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

138. Quais os percentuais de matérias primas importadas são utilizados na produção?

Resposta numérica: XX,XX%

139. O LFOB considera aspectos de sustentabilidade e respeito ao meio-ambiente ao fazer reformas e construções?

Resposta textual:

140. O LFOB possui plano para gerenciamento de resíduos?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

141. O LFOB cumpre os requisitos da RDC nº 17/2010 da Anvisa em suas instalações?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

142. Os projetos básicos e executivos de obras do LFOB são, via de regra, elaborados por equipe própria ou por terceiros?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: PRÓPRIA ou TERCEIROS.

#### BLOCO V - QUALIDADE, REGULATÓRIO E PESQUISA CLÍNICA

143. As capacidades operacionais dos Laboratórios de Controle de Qualidade (LCQ) do LFOB são suficientes e compatíveis com o planejamento e a programação da produção?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

144. Há projetos em andamento para ampliação das capacidades de análises dos LCQ?

Resposta textual:

145. Quais linhas de produção estão em processo de obtenção de Boas Práticas de Fabricação?

Resposta em lista contendo uma coluna com o número do CBPF na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e outra com a data de peticionamento do registro e a terceira com a previsão de obtenção.

CBPF	DATA DE PETICIONAMENTO	PREVISÃO DE OBTENÇÃO
Protocolo Número XXX	XX/XX/XXXX	XX/XX/XXXX

146. O LFOB dispõe de setor e profissionais dedicados aos assuntos regulatórios?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

147. Há produtos com registro que serão descontinuados?

Resposta em lista contendo uma coluna com o número do registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e outra com a data de expiração do registro.

REGISTRO	VALIDADE DO REGISTRO
X.XXXX.XXXX.XXX-X	XXX/XX

148. Há solicitação de registro para novos produtos em andamento?

Resposta em lista contendo uma coluna com o número do registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e outra com a data de peticionamento do registro e a terceira com a previsão de obtenção.

REGISTRO	DATA DE PETICIONAMENTO	PREVISÃO DE OBTENÇÃO
X.XXXX.XXXX.XXX-X	XX/XX/XXXX	XX/XX/XXXX

149. Há sistema de farmacovigilância para monitorar os eventos adversos no período de distribuição e comercialização dos produtos?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

Em caso de resposta SIM na questão (149) responder às questões (150), caso contrário seguir para a questão (151).

150. O sistema se baseia em captação passiva ou busca ativa de queixas técnicas e eventos adversos?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: CAPTAÇÃO PASSIVA DE QUEIXAS TÉCNICAS E EVENTOS ADVERSOS ou BUSCA ATIVA DE QUEIXAS TÉCNICAS E EVENTOS ADVERSOS.

151. O LFOB possui setor dedicado para a realização de pesquisas clínicas?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

152. Existe algum projeto específico para implantação da rastreabilidade nas linhas de produção?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

Em caso de resposta SIM na questão (152) responder às questões (153), caso contrário seguir para a questão (154).

153. Existe uma estimativa de custos para implantação do maquinário necessário?

Resposta numérica: R\$ XX.XXX.XXX,XX

154. O LFOB desenvolve alguma ação para promover o uso seguro e racional dos medicamentos por ele produzidos?

Resposta textual:

155. O LFO possui algum produto pré-qualificado por Organismo Internacional?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

Em caso de resposta NÃO na questão (155) responder às questões (156), caso contrário seguir para a questão (157).

156. Há intenção de pré-qualificar algum produto visando a venda para organismos como OPAS/OMS, UNFPA, UNICEF?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

#### BLOCO VI – COMERCIAL

157. Como são definidos os medicamentos a serem desenvolvidos e fabricados pelo LFOB?

Resposta textual:

158. Há setor dedicado às atividades comerciais?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

159. Há profissionais dedicados às atividades comerciais?

Resposta numérica: XXX

160. Há profissionais dedicados às atividades de relações institucionais e governamentais?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

161. Os prazos e tempos de execução dos processos licitatórios são satisfatórios e suficientes?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

162. A Assessoria Jurídica ou a Procuradoria do LFOB estão devidamente capacitadas para agilizar os processos de aquisição de bens e serviços da área farmacêutica?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

163. A Assessoria Jurídica ou a Procuradoria se atualizam acerca das legislações pertinentes às atividades de pesquisa, desenvolvimento e produção de medicamentos?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

Em caso de resposta SIM na questão (163) responder às questões (164), caso contrário seguir para a questão (165).

164. Com qual periodicidade?

Resposta de múltipla escolha de marcação múltipla: MENSAL; TRIMESTRAL; QUADRIMESTRAL; SEMSTRAL; ANUAL; BIENAL; TRIENAL; QUADRIENAL; QUINQUENAL.

165. Quais os principais fornecedores de insumos farmacêuticos ativos? Detalhar por insumos farmacêuticos ativos

Lista dos Insumos Farmacêuticos Ativos utilizados pelo LFOB na produção.

NOME DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO	NOME DO FORNECEDOR PRINCIPAL
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX

166. Quais os principais clientes do LFOB?

Resposta numérica:

CLIENTE	ANO	VALOR (R\$)
---------	-----	-------------



MINISTÉRIO DA SAÚDE	2016	X.XXX.XXX,XX
	2017	
	2018	
SECRETÁRIAS ESTADUAIS	2016	X.XXX.XXX,XX
	2017	
	2018	
SECRETÁRIAS MUNICIPAIS	2016	X.XXX.XXX,XX
	2017	
	2018	
FARMÁCIAS E CLÍNICAS	2016	X.XXX.XXX,XX
	2017	
	2018	
HOSPITAIS PÚBLICOS E PRIVADOS	2016	X.XXX.XXX,XX
	2017	
	2018	
CONSUMIDOR FINAL	2016	X.XXX.XXX,XX
	2017	
	2018	
<b>TOTAL</b>		<b>XXX.XXX.XXX,XX</b>

167. Há ações para o desenvolvimento/ a captação de novos clientes?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

168. O LFOB dispõe de Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC)?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

Em caso de resposta SIM na questão (168) responder às questões (169-170), caso contrário seguir para a questão (171).

169. É próprio ou terceirizado?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: PRÓPRIO ou TERCEIRIZADO.

170. Quais são os principais assuntos abordados pelo SAC?

Resposta textual:

171. O LFOB possui mecanismo para gerenciar as expectativas dos clientes e verificar se estas foram atendidas ou frustradas?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

172. O LFOB é o responsável pela realização da logística de escoamento dos produtos acabados até seus clientes?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

Em caso de resposta SIM na questão (172) responder às questões (173), caso contrário seguir para a questão (174).

173. Tipo da frota?

Resposta de múltipla escolha de marcação múltipla: PRÓPRIA ou TERCEIRIZADA.

174. Existe setor dedicado à gestão de contratos e convênios?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

Em caso de resposta SIM na questão (174) responder às questões (175), caso contrário seguir para a questão (176).

175. Há separação por finalidade?



---


188. O LFOB possui PDP canceladas?

Resposta de múltipla escolha de marcação única: SIM ou NÃO.

189. Quais os motivos?

Resposta textual:



---

# C

---

## Código Fonte do robô em Python

O primeiro robô utilizado (*DMN<sub>J</sub>EFFBOT9A*) - Para extração dos registros e data de validade.

```
#Bibliotecas usadas.
from selenium import webdriver #Selenium simula uma instância do navegador.
from selenium.webdriver.chrome.options import Options
from selenium.webdriver.common.keys import Keys
import time #Para pausas
import pandas as pd #Organização dos dados.
from bs4 import BeautifulSoup

data = 'D:\Daemon\TESE - Controlando o Complexo Industrial da Saúde no
Brasil\Versão para Qualificação\DMN_JEFFBOT1\data'
d_options = webdriver.ChromeOptions()
d_options.add_argument("headless")
driver = webdriver.Chrome(options=d_options)

linhaRegistro = pd.read_excel('D:\Daemon\TESE - Controlando o Complexo
Industrial da Saúde no Brasil\Versão para
Qualificação\DMN_JEFFBOT1\data\consulta_medicamento.xls')
baseMedicamento = pd.DataFrame(linhaRegistro)
url = []
```

```
resultado_reg = []
j = 1
# Criando a função filter_garbage

def filter_garbage(textRaw):

    """
    Função de limpeza do conteúdo HTML, transformação em texto puro e retirada de
    elementos indesejáveis
    """

    textRaw = []
    textRaw = soup.findAll(text=True)
    for element in textRaw:
        garbage = ['\n', '\r', '\t', '-', ' ', ',']
        if not element in garbage:
            if "ngIf:" not in element:
                if "ngRepeat:" not in element:
                    if "Voltar" not in element:
                        if "Expandir Todas" not in element:
                            if element.__contains__('/') and not
                                element.__contains__('C/') and not element.__contains__('U') and not
                                element.__contains__('O') and not element.__contains__('I') and not
                                element.__contains__('E') and not element.__contains__('A') and not
                                element.__contains__('S/A') and not element.__contains__(':') and not
                                element.__contains__('G') and not element.__contains__('MG') and not
                                element.__contains__('BLIS') and not
                                element.__contains__('ML'):
                                    if element.__contains__(''):
                                        return(element)

# Ação de formação do URL para acesso ao site a partir dos processo e registro da
Anvisa

#filtro para preparação do número do processo

for element in baseMedicamento['Processo']:
    new_element_1 = element.replace("/", "")
    new_element_2 = new_element_1.replace(".", "")
```

```
new_element_3 = new_element_2.replace("-", "")

# Obtem recursivamente url do processo e registro

url="https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/"+str(new_element_3)+"/?numeroRegistro=" + str(baseMedicamento.iloc[j,2])
driver.get(url)
time.sleep(2) #tempo para a pagina carregar

#carrega código html da pagina em uma lista

ele =
driver.find_element_by_xpath('/html/body/div[3]/div[1]').get_attribute('innerHTML')
soup = BeautifulSoup(ele, 'html.parser')
dataRegistro = filter_garbage(soup)
resultado_reg.append(dataRegistro)
resultado_reg.append(baseMedicamento.iloc[j,2])
resultado_reg.append(baseMedicamento.iloc[j,6])
resultado_reg.append(";")
j = j + 1
#Espera 1 segundos
time.sleep(1)

#salva variável num arquivo de texto

with open(data+"\mainRegistro.txt",'w') as f:
    print(resultado_reg, file=f)
```

O segundo robô (DMNBLUTZ2A) utilizado para extração da base completa de dados da Anvisa com 12 variáveis.

```
#Bibliotecas usadas.
```

```
from selenium import webdriver #Selenium simula uma instância do navegador.
```

```
from selenium.webdriver.chrome.options import Options
```

```
from selenium.webdriver.common.keys import Keys
```

```
import time #Para pausas
```

```
import pandas as pd #Organização dos dados.
```

```
from bs4 import BeautifulSoup
```

```
data = 'D:\Daemon\TESE - Controlando o Complexo Industrial da Saúde no  
Brasil\Versão para Qualificação\DMN_JEFFBOT1\data'
```

```
d_options = webdriver.ChromeOptions()
```

```
d_options.add_argument("headless")
```

```
driver = webdriver.Chrome(options=d_options)
```

```
linhaRegistro = pd.read_excel('D:\Daemon\TESE - Controlando o Complexo  
Industrial da Saúde no Brasil\Versão para  
Qualificação\DMN_JEFFBOT1\data\consulta_medicamento1.xls')
```

```
baseMedicamento = pd.DataFrame(linhaRegistro)
```

```
url = []
```

```
resultado_reg = []
```

```
j = 1
```

```
# Ação de formação do URL para acesso ao site a partir dos processo e registro da  
Anvisa
```

```
#filtro para preparação do número do processo
```

```
for element in baseMedicamento['Processo']:
```

```
    new_element_1 = element.replace("/", "")
```

```
    new_element_2 = new_element_1.replace(".", "")
```

```
    new_element_3 = new_element_2.replace("-", "")
```

```
# Obtem recursivamente url do processo e registro
```



```
url="https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/"+str(new_element_3)+"/?numer
oRegistro=" + str(baseMedicamento.iloc[j,2])
    driver.get(url)
    time.sleep(2) #tempo para a pagina carregar

#carrega código html da pagina em uma lista

    ele =
driver.find_element_by_xpath('/html/body/div[3]/div[1]').get_attribute('innerHTML')
    soup = BeautifulSoup(ele, 'html.parser')
    dataRegistro = soup.text
    dataRegistro_new = dataRegistro.replace("\n", "")
    dataRegistro_new_1 = dataRegistro_new.replace("\t", "")
    dataRegistro_new_2 = dataRegistro_new_1.replace("\r", "")
    dataRegistro_new_3 = dataRegistro_new_2.replace("+", " ")
    dataRegistro_new_4 = dataRegistro_new_3.replace(".", "")
    dataRegistro_new_5 = dataRegistro_new_4.replace("-", "")
    dataRegistro_new_6 = dataRegistro_new_5.replace("/", "")
    dataRegistro_new_7 = dataRegistro_new_6.replace(":", "")
    dataRegistro_new_8 = dataRegistro_new_7.replace("(", "")
    dataRegistro_new_9 = dataRegistro_new_8.replace(")", "")
    dataRegistro_new_10 = dataRegistro_new_9.replace("-", "")
    dataRegistro_new_11 = dataRegistro_new_10.replace("Detalhe do Produto", "")
    dataRegistro_new_12 = dataRegistro_new_11.replace("Nome da Empresa
Detentora do Registro", ";")
    dataRegistro_new_13 = dataRegistro_new_12.replace("CNPJ", ";")
    dataRegistro_new_14 = dataRegistro_new_13.replace("Autorização", ";")
    dataRegistro_new_15 = dataRegistro_new_14.replace("Processo", ";")
    dataRegistro_new_16 = dataRegistro_new_15.replace("Categoria Regulatória", ";")
    dataRegistro_new_17 = dataRegistro_new_16.replace("Data do registro", ";")
    dataRegistro_new_18 = dataRegistro_new_17.replace("Nome Comercial", ";")
    dataRegistro_new_19 = dataRegistro_new_18.replace("Registro", ";")
    dataRegistro_new_20 = dataRegistro_new_19.replace("Vencimento do registro",
";")
    dataRegistro_new_21 = dataRegistro_new_20.replace("Princípio Ativo", ";")
    dataRegistro_new_22 = dataRegistro_new_21.replace("Medicamento de
referência", ";")
    dataRegistro_new_23 = dataRegistro_new_22.replace("Classe Terapêutica", ";")
    dataRegistro_new_24 = dataRegistro_new_23.replace("ATC", ";")
```

```
dataRegistro_new_25 = dataRegistro_new_24.replace("Parecer Público", ";")
resultado_reg.append(dataRegistro_new_25[1:350])
```

```
j = j + 1
#Espera 1 segundos
time.sleep(1)
```

```
#salva variável num arquivo de texto
```

```
with open(data+'\mainATC1.txt','w') as f:
    print(resultado_reg, file=f)
```

Terceito robô (DMNJJEFFSON2A), utilizado para tratamento dos dados obtidos pelos robôs anteriores.

```
import json
from bs4 import BeautifulSoup
import os
import pandas as pd
import requests

df = pd.read_csv('D:\Daemon\TESE - Controlando o Complexo Industrial da Saúde
no Brasil\Versão para Qualificação\DMN_JEFFBOT1\source\source.txt',
header=None)
label = pd.read_excel('D:\Daemon\TESE - Controlando o Complexo Industrial da
Saúde no Brasil\Versão para Qualificação\DMN_JEFFBOT1\source\label.xls')
df_t = df.T

n = 0
j = 0
j_max = 2
df_label = pd.DataFrame(label)
while j < j_max:

    df_label['DETALHE'] = df_t[n:n+1].values
    df_label['DETENTOR'] = df_t[n+1:n+2].values
    df_label['CNPJ'] = df_t[n+2:n+3].values
    df_label['AUTORIZACAO'] = df_t[n+3:n+4].values
    df_label['PROCESSO'] = df_t[n+4:n+5].values
    df_label['CATEGORIAREG'] = df_t[n+5:n+6].values
    df_label['DATAREGISTRO'] = df_t[n+6:n+7].values
    df_label['NOMECOMER'] = df_t[n+7:n+8].values
    df_label['REGISTRO'] = df_t[n+8:n+9].values
    df_label['VENCIMENTOREG'] = df_t[n+9:n+10].values
    df_label['CLASSTERAPEUTICA'] = df_t[n+10:n+11].values
    df_label['ATC'] = df_t[n+11:n+12].values
    df = df.append(df_label)
    print(df)
    n = n + 12
```

$j = j + 1$

```
df.to_csv(r'D:\Daemon\TESE - Controlando o Complexo Industrial da Saúde no  
Brasil\Versão para Qualificação\DMN_JEFFBOT1\source\basefinal.txt',  
header=True, index=None, sep='\t', mode='a')
```

# D

---

## Método econométrico computacional em linguagem B

```
# set options
options(stringsAsFactors = F)      # no automatic data transformation
options("scipen" = 100, "digits" = 12) # suppress math annotation
# load packages
library("readxl")
library(pdynmc)
library(car)
library("xlsx")

# load data
dat <- read_excel("/Users/SirCorujo/Desktop/basedatase8.xlsx")

m4 <- pdynmc(dat = dat, varname.i = "CAUSA", varname.t = "ANO",
             use.mc.diff = TRUE, use.mc.lev = FALSE, use.mc.nonlin = TRUE,
             include.y = TRUE, varname.y = "DALY", lagTerms.y = 1,
             fur.con = TRUE, fur.con.diff = TRUE, fur.con.lev = FALSE,
             varname.reg.fur = c("RTA", "PIB"), lagTerms.reg.fur = c(0,0),
             include.dum = TRUE, dum.diff = TRUE, dum.lev = FALSE,
             varname.dum = "ANO",
             w.mat = "iid.err", std.err = "corrected", estimation = "iterative",
             max.iter = 10, opt.meth = "BFGS")

summary(m4)

result1 = unlist(result)
write.xlsx(result, file = "result.xlsx",
           sheetName = "result", append = FALSE)
```

**Modelos Lineares, pooled, efeitos fixos e efeitos randômicos**

```
library(tidyr)
library(dplyr)
library(DT)
library(magrittr)
library(plm)
library(systemfit)
library(foreign)
library(car)
library(gplots)
require(plm)
library("readxl")
library(lmtest)
require(tseries)

Panel <- read_excel("/Users/SirCorujo/Desktop/basedatase4.xlsx")

# options('scipen'=100, 'digits'=4)
Panel.set <- pdata.frame(Panel, index = c("CAUSA", "ANO"))
formula <- log(DALY) ~ RTA + log(PIB) + DESAB + TEMPLFO

# pooled OLS
pooled <- plm(formula, data = Panel.set, index = c("CAUSA", "ANO"),
model = "pooling")
summary(pooled)

# o mesmo que o OLS comum sem especificar painel
ols <- lm(formula, data = Panel)
summary(ols)

# o modelo com erros-padrões robustos de Arellano
summary(pooled, vcov = function(x) vcovHC(x, method = "arellano"))

# o modelo com erros-padrões consistentes com heterocedasticidade de
White
summary(pooled, vcov = function(x) vcovHC(x, method = "white1"))
```

```
fixed.dum <- lm(formula, data = Panel)
summary(fixed.dum)
```

```
between <- plm(formula, data = Panel.set, model = "between")
summary(between)
```

```
firstdiff <- plm(formula, data = Panel.set, model = "fd")
summary(firstdiff)
```

```
fixed <- plm(formula, data = Panel.set, index = c("CAUSA", "ANO"), effect =
c("individual"),
  model = "within")
summary(fixed)
print(fixef(fixed))
```

```
fixed.onet <- plm(formula = formula, data = Panel.set, index =
c("CAUSA", "ANO"),
  effect = c("time"), model = "within")
summary(fixed.onet)
```

```
summary(fixed.onet, vcov = function(x) vcovHC(x, method =
"arellano"))
summary(fixed.two)
```

```
fixed.two <- plm(formula = formula, data = Panel.set, index =
c("CAUSA", "ANO"),
  effect = c("twoways"), model = "within")
fixef(fixed.two)
```

```
random <- plm(formula = formula, data = Panel.set, effect =
c("individual"), model = "random")
summary(random)
```

```
random.a <- plm(formula = formula, data = Panel.set, effect =
c("twoways"), model = "random",
  random.method = "amemiya")
summary(random.a)
```

```
random.wh <- plm(formula = formula, data = Panel.set, effect =
c("twoways"), model = "random",
```

```
random.method = "walhus")
summary(random.wh)
```

```
random.n <- plm(formula = formula, data = Panel.set, effect =
c("twoways"), model = "random",
random.method = "nerlove")
summary(random.n)
```

```
options(scipen = 100, digits = 4)
suppressMessages(library(stargazer))
stargazer(pooled, fixed.dum, firstdiff, column.labels = c("pooled",
"fixed.dum", "firstdiff"), title = "Título: Resultados das Regressões em
Painel",
align = TRUE, type = "latex", style = "all", keep.stat = c("aic", "bic",
"rsq", "adj.rsq", "n"))
```

```
stargazer(fixed, fixed.onet, fixed.two, column.labels = c("fixed",
"fixed.onet",
"fixed.two"), title = "Título: Resultados das Regressões em Painel -
fixed effects",
align = TRUE, type = "latex", style = "all", keep.stat = c("aic", "bic",
"rsq",
"adj.rsq", "n"))
```

```
stargazer(random, random.a, random.wh, random.n, column.labels =
c("random", "random.a",
"random.wh", "random.n"), title = "Título: Resultados das Regressões
em Painel - random effects",
align = TRUE, type = "latex", style = "all", keep.stat = c("aic", "bic",
"rsq",
"adj.rsq", "n"))
```

```
pcdtest(pooled, type="bp")
pcdtest(fixed, type="bp")
pcdtest(fixed.onet, type="bp")
pcdtest(fixed.two, type="bp")
pcdtest(random, type="bp")
pcdtest(random.a, type="bp")
pcdtest(random.wh, type="bp")
pcdtest(random.n, type="bp")
```



```
shapiro.test(pooled$residuals)
shapiro.test(fixed.dum$residuals)
shapiro.test(firstdiff$residuals)
shapiro.test(fixed$residuals)
shapiro.test(fixed.onet$residuals)
shapiro.test(fixed.two$residuals)
shapiro.test(random$residuals)
shapiro.test(random.a$residuals)
shapiro.test(random.wh$residuals)
shapiro.test(random.n$residuals)
```

```
bptest(pooled)
bptest(fixed.dum)
bptest(firstdiff)
bptest(fixed)
bptest(fixed.onet)
bptest(fixed.two)
bptest(random)
bptest(random.a)
bptest(random.wh)
bptest(random.n)
```

```
pbgtest(pooled)
pbgtest(firstdiff)
pbgtest(fixed)
pbgtest(fixed.onet)
pbgtest(fixed.two)
pbgtest(random)
pbgtest(random.a)
pbgtest(random.wh)
pbgtest(random.n)
```

```
pwtest(pooled)
```

```
pwtest(pooled, effect = "time")
```

```
adf.test(Panel$DALY, k=2)
```

### Gerador de Gráficos em R

```
# set options
options(stringsAsFactors = F)      # no automatic data transformation
options("scipen" = 100, "digits" = 12) # suppress math annotation
# load packages
library("readxl")
library(pdynmc)
library(car)
library("xlsx")

# load data
dat <- read_excel("/Users/SirCorujo/Desktop/basedatase8.xlsx")

m4 <- pdynmc(dat = dat, varname.i = "CAUSA", varname.t = "ANO",
  use.mc.diff = TRUE, use.mc.lev = FALSE, use.mc.nonlin = TRUE,
  include.y = TRUE, varname.y = "DALY", lagTerms.y = 1,
  fur.con = TRUE, fur.con.diff = TRUE, fur.con.lev = FALSE,
  varname.reg.fur = c("RTA", "PIB"), lagTerms.reg.fur = c(0,0),
  include.dum = TRUE, dum.diff = TRUE, dum.lev = FALSE, varname.dum
= "ANO",
  w.mat = "iid.err", std.err = "corrected", estimation = "iterative",
  max.iter = 10, opt.meth = "BFGS")

summary(m4)

result1 = unlist(result)
write.xlsx(result, file = "result.xlsx",
  sheetName = "result", append = FALSE)
```

## **ANEXOS**

---



**A**

---

**Carta autorização Alfob**



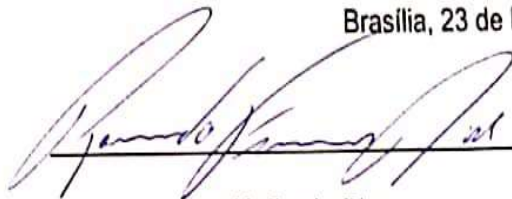
The logo for Alfob (Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil) features the word "Alfob" in a bold, sans-serif font, followed by a stylized graphic of three dots arranged in a slight arc.

#### CARTA DE AUTORIZAÇÃO

Eu, Ronaldo Ferreira Dias, Diretor Presidente da Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (Alfob), tenho ciência e autorizo a utilização dos dados da pesquisa Mapeamento e Caracterização dos Laboratórios Oficiais do Brasil na Tese de Doutorado, no Programa de Pós-Graduação do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InRad/FMUSP) intitulada ***Projeto de Pesquisa Método de promoção do acesso a medicamentos órfãos e para doenças negligenciadas por meio dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil: uma abordagem orientada pela tecnologia***, sob responsabilidade do pesquisador MSc. Rodrigo Gomes Marques Silvestre no GAESI - Gestão em Automação e TI, e orientada pelo Prof. Doutor Eduardo Mário Dias, sediado na Escola Politécnica da Universidade de São Paulo.

Ressalvando que todas as informações só poderão ser divulgadas de maneira agregada e não identificada por instituição. As informações também não poderão ser utilizadas para fins comerciais ou de maneira a prejudicar individual ou coletivamente a imagem dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil.

Brasília, 23 de Maio de 2019

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Ronaldo Ferreira Dias", is written over a horizontal line.

Ronaldo Ferreira Dias  
Diretor Presidente da Alfob





# B

---

## **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**



#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Prezado (a) Senhor (a),

O (a) Sr (a). está sendo convidado a participar da pesquisa: "Mapeamento e Caracterização dos Laboratórios Oficiais do Brasil" que tem por objetivo mapear as diferentes características, históricos, natureza jurídica e desafios dos laboratórios produtores de itens para saúde no Brasil. Essa pesquisa será realizada com os Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil, pertencentes ao quadro de Associados da Associação dos Laboratórios Públicos Oficiais do Brasil (Alfob) na área de saúde pública, saúde coletiva e farmácia. Não participarão da pesquisa entidades produtoras de medicamentos ou produtos para saúde que não sejam associados da associação. Sua participação no estudo consistirá em responder a um questionário de caracterização e participar de uma entrevista semiestruturada sobre a produção de medicamentos e produtos para saúde para atendimento das demandas do Sistema Único de Saúde (SUS). A entrevista terá uma duração de mais ou menos duas horas.

Os riscos com essa pesquisa são mínimos, sendo que o Sr(a). pode se sentir desconfortável para responder alguma pergunta, mas o Sr(a). tem a liberdade de não responder ou interromper a entrevista em qualquer momento, sem nenhum prejuízo para sua participação como associado.

O Sr(a). tem a liberdade de não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, mesmo após o início da entrevista/coleta de dados, sem qualquer prejuízo. Está assegurada a garantia do sigilo das suas informações. O Sr(a). não terá nenhuma despesa e não há compensação financeira relacionada à sua participação na pesquisa.

Nenhum dado coletado na pesquisa será divulgado de maneira identificada, sendo utilizados apenas de maneira descaracterizada ou agregada, de maneira a resguardar o anonimato dos participantes. A base de dados com as informações brutas será mantida sob a guarda da Alfob em local apropriado com o devido controle e registro do acesso. Os membros participantes da pesquisa assinaram termo de confidencialidade (Anexo 1) deste termo e encontram-se a disposição para consulta e cópia dos participantes da pesquisa.

Caso tenha alguma dúvida sobre a pesquisa o Sr(a). poderá entrar em contato com os coordenadores responsáveis pelo estudo: Sr. Luiz Marinho (área farmacêutica) ou Sr. Rodrigo Gomes Marques Silvestre (área industrial), que podem ser localizados no Escritório da Alfob,



SRTVS Quadra 701, Bloco O, Lote 11, Ed. Multiempresarial, Salas 697 e 698, CEP 70.340-907, BRASÍLIA, DF das 8 às 17h ou pelos e-mails [marinho@alfob.org.br](mailto:marinho@alfob.org.br) ou [silvestre@alfob.org.br](mailto:silvestre@alfob.org.br), ou com a Sra. Eliane Baldon (técnica administrativa da Alfob) telefone Tel.: (61) 3225-4456 e FAX: (61) 3323-9501 ou pelo e-mail [alfob@alfob.org.br](mailto:alfob@alfob.org.br).

Sua participação é importante e voluntária e vai gerar informações que serão úteis para o aprimoramento das estratégias de fortalecimento dos Laboratórios Oficiais no Brasil, a criação de políticas específicas para o setor de maneira mais eficiente e para melhor obtenção de resultados no SUS. Os dados também serão relevantes para a realização de estudos acadêmicos para difundir o conhecimento sobre a atuação e situação dessas entidades. Este termo será assinado em duas vias, pelo senhor e pelo responsável pela pesquisa, ficando uma via em seu poder.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito do que li ou foi lido para mim, sobre a pesquisa: " Mapeamento e Caracterização dos Laboratórios Oficiais no Brasil ". Discuti com o pesquisador Sr. Luiz Marinho ou o Sr. Rodrigo Gomes Marques Silvestre, responsável pela pesquisa, sobre minha decisão em participar do estudo. Ficaram claros para mim os propósitos do estudo, os procedimentos, garantias de sigilo, de esclarecimentos permanentes e isenção de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo.

\_\_\_\_\_ / / \_\_\_\_\_ Assinatura do entrevistado

**Representante Laboratório Oficial**

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deste entrevistado, que é também o representante legal da entidade para a sua participação neste estudo.

\_\_\_\_\_ / / \_\_\_\_\_ Assinatura do responsável pelo estudo.

**Representante ALFOB**



#### ANEXO 1 – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE DA EQUIPE DA ALFOB

Eu, \_\_\_\_\_ portador(a) da Carteira de  
 Identidade nº \_\_\_\_\_, emitida por \_\_\_\_\_ CPF nº \_\_\_\_\_,  
 comprometo-me a:

- a) Tratar com estrita confidencialidade toda informação, documentada ou não, recebida ou obtida por mim no desempenho de minhas funções e não divulgar tais informações a qualquer pessoa ou organização, incluindo meus empregadores ou contratantes, e no futuro, não usar estas informações para obter vantagens pessoais;
- b) Relatar apenas à Alfob e ao CFF as constatações, comentários e conclusões resultantes das avaliações e reavaliações ou das inspeções e inspeções periódicas, das quais tenha acesso;
- c) Manter de forma segura e confidencial toda a documentação recebida durante a pesquisa, não permitindo a terceiros o seu manuseio, e devolvendo-a a empresa quando solicitado;
- d) Não produzir cópias, ou de qualquer forma reproduzir, ou ainda transferir para outra parte, quaisquer documentos referentes aos processos a serem observados, avaliados e/ou inspecionados sem a prévia autorização por escrito da organização pesquisada, da Alfob e do CFF;
- f) Não agir de maneira prejudicial à imagem ou aos interesses da entidade pesquisada, da Alfob e do CFF;
- g) Na eventualidade de qualquer desvio dos requisitos estabelecidos neste documento, cooperar totalmente para os procedimentos formais de investigação.

Eu, abaixo assinado, ciente das minhas responsabilidades, declaro estar de acordo com este Termo de Confidencialidade e comprometo-me em cumprir com as minhas obrigações, ficando sujeito às sanções disciplinares ou legais cabíveis quando de seu descumprimento.

LOCAL \_\_\_\_\_, Data \_\_\_\_\_

# C

---

## **Aprovação do Programa de Pós-Graduação em Radiologia INRAD/FMUSP**





Universidade de São Paulo  
Faculdade de Medicina  
Departamento de Radiologia e Oncologia  
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, s/nº - CEP 05403-010  
São Paulo - SP  
11 2661-7861

**DRO - APROVAÇÃO 214/2019**

**APROVAÇÃO**

O Departamento de Radiologia e Oncologia aprovou em 12/06/2019 o projeto de pesquisa: Método de promoção do acesso a medicamentos órfãos e para doenças negligenciadas por meio dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil: uma abordagem orientada pela tecnologia.

**Pesquisador(a) Responsável:** Eduardo Mario Dias

**Pesquisador(a) Executante:** Rodrigo Gomes Marques Silvestre

**Disciplina:** Radiologia

**Finalidade:** Doutorado

**Responsabilidades do Pesquisador:**

- Iniciar as atividades do estudo após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPesq, CEP-FMUSP ou CEUA) e instâncias regulatórias, conforme Resolução CNS nº 466/12 e fornecer cópia a este Departamento;
- Apresentar relatório parcial e/ou final do projeto semestralmente;
- Enviar publicação dos resultados finais do estudo.

São Paulo, 12 de junho de 2019.

**Profa. Dra. Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira**  
Chefe do Departamento de Radiologia e Oncologia  
Faculdade de Medicina da USP

# D

---

## **Folha de Rosto pesquisa envolvendo seres humanos**



1. Projeto de Pesquisa: Método de promoção do acesso a medicamentos órfãos e para doenças negligenciadas por meio dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil: uma abordagem orientada pela tecnologia.			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 17			
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 3. Engenharias , Grande Área 4. Ciências da Saúde, Grande Área 6. Ciências Sociais Aplicadas			
<b>PESQUISADOR RESPONSÁVEL</b>			
5. Nome: EDUARDO MARIO DIAS			
6. CPF: 763.083.088-20	7. Endereço (Rua, n.º): PADRE JOAO MANUEL 1175 CERQUEIRA CESAR apt 11B SAO PAULO SAO PAULO 01411001		
8. Nacionalidade: BRASILEIRO	9. Telefone: 11999830574	10. Outro Telefone:	11. Email: emdias@pea.usp.br
<p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do paramProjeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao paramProjeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.</p> <p>Data: <u>21 / 05 / 2019</u></p> <p style="text-align: right;">   <b>Eduardo Mario Dias</b>        Prof Titular da Escola Politécnica        Universidade de São Paulo     </p>			
<b>INSTITUIÇÃO PROPONENTE</b>			
12. Nome: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo		13. CNPJ: 63.025.530/0018-52	14. Unidade/Órgão:
15. Telefone: (11) 3061-7000	16. Outro Telefone:		
<p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição ): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.</p> <p>Responsável: _____ CPF: _____</p> <p>Cargo/Função: _____</p> <p>Data: _____ / _____ / _____</p> <p style="text-align: right;">Assinatura</p>			
<b>PATROCINADOR PRINCIPAL</b>			
Não se aplica.			

Prof. Dra. Maria Aparecida Azevedo  
Koike Folgueira  
Chefe do Departamento  
Radiologia e Oncologia - FMUSP



**E**

---

**Formulário de envio ao CEP/FMUSP**



## COMITÊ DE ÉTICA DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP

<b>NÚMERO DE PROJETO</b> (Preenchimento do CEP)	<b>TIPO (humano, banco de dados, metanálise...)</b> (Preenchimento do Pesquisador)  Banco de Dados	<b>Instituto:</b> (Preenchimento do Pesquisador)  Instituto de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InRad/FMUSP)
--	---	--

### 1 – Título do Protocolo de Pesquisa:

Método de promoção do acesso a medicamentos órfãos e para doenças negligenciadas por meio dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil: uma abordagem orientada pela tecnologia.

### 2 – Este Projeto envolve:

Pacientes HC ..... (  Sim ( x ) Não

Médicos ou Funcionários HC (como sujeitos de pesquisa) ..... (  Sim ( x ) Não

Documentos HC (Prontuários e Outros)..... (  Sim ( x ) Não

Materiais estocados no HC..... (  Sim ( x ) Não

Peças anatômicas de cadáveres ..... (  Sim ( x ) Não

### 3 – Nome e telefone de contato do Pesquisador Responsável (Orientador): Eduardo Mario Dias (cel. 11 99983-0574)

3.1 – Endereço virtual de Curriculum Lattes Atualizado (Máx. 6 meses):  
<http://lattes.cnpq.br/8988544492920958>

3.2 – Graduação: Engenharia

3.3 – Instituição de vínculo do Pesquisador: Escola Politécnica da USP e Instituto de Radiologia da USP

4 – Nome e telefone de contato do Pesquisador Executante: **Rodrigo Gomes Marques Silvestre (cel. 41 99671-7540)**

4.1 – Endereço virtual de Curriculum Lattes Atualizado (Máx. 6 meses):  
<http://lattes.cnpq.br/3597043038472212>

4.2 – Graduação: Ciências Econômicas

4.3 – Instituição de vínculo do Pesquisador: Daemon Planejamento e Controle Empresarial

5 – Possui co-autores? ( ) Sim (x) Não

5.1 – Nome dos co-autores:

6 – Onde a Pesquisa será realizada? (Departamento, Instituição, LIM...)

GAESI - Gestão em Automação & TI

7 – Haverá utilização de amostras provenientes de necropsia? ( ) Sim (x) Não

7.1 – Possui o Termo de SVO(Serviço de Verificação de Óbitos) ( ) Sim (x) Não

8 – O projeto envolverá OGM (Organismo geneticamente modificado)? ( ) Sim (x) Não

8.1 – Possui a anuência da CIBio (Comissão Interna de Biossegurança)? ( ) Sim (x) Não

9 – O projeto envolve Transplante de Órgãos e Tecidos? ( ) Sim (x) Não

9.1 – Possui anuência da CTOT (Comissão de Transplante de Órgãos e Tecidos)? ( ) Sim (x) Não

10 – O projeto envolve animais? ( ) Sim (x) Não

11 – O projeto envolve participantes do ICESP? ( ) Sim (x) Não

11.1 – Possui carta de anuência do Núcleo de Pesquisa do ICESP? ( ) Sim (x) Não

Caso não possua carta de anuência do ICESP, entrar em contato com Núcleo de Pesquisa através dos telefones 3893-2628/2619

**12 – Existe entidade externa envolvida?** ( ) Sim (x) Não

**12.1 – Nome da Instituição:**

**13 – Possui Participação estrangeira?** ( ) Sim (x) Não

**13.1 – Nome da Instituição:**

**14 – O projeto é multicêntrico?** ( ) Sim (x) Não

**14.1 – Nome das Instituições participantes:**

**15 – Há outros serviços / divisões do HCFMUSP envolvidos na pesquisa? (Incluir carta de anuência)** ( ) Sim (x) Não

**15.1 – Quais:** não se aplica.

**16 – Finalidade acadêmica da pesquisa e classificação:**

O presente projeto tem por principal hipótese: ser possível coordenar as ações de arranjos entre os 17 LFOB para ofertar os produtos com maior risco de desabastecimento no SUS.

O objetivo primário é propor uma estratégia de ação para oferta de medicamentos órfãos e para doenças negligenciadas por meio da coordenação entre os LFOB, particularmente pela utilização das ferramentas propostas no Decreto 9.245/17 que institui a Política Nacional de Inovação Tecnológica em Saúde (PNITS).

**17 – Investigação (Prospectiva / Retrospectiva)**

Prospectiva.

**18 – Materiais e métodos:**

A metodologia proposta é de pesquisa presencial, por meio de formulário fechado, mais possibilidade de inclusão de observações complementares por parte dos respondentes. A partir da lista de associados da Alfob é feito contato telefônico e por e-mail para proposição

das agendas de visita, com o envio do questionário completo, contendo as questões 1 até 189, sendo questões abertas, de múltipla escolha, levantamento de evidências, listas e tabelas. Esse questionário está dividido em sete blocos:

- BLOCO I – CARACTERIZAÇÃO INSTITUCIONAL DO LFOB
- BLOCO II – CARACTERIZAÇÃO PRODUTIVA E TECNOLÓGICA DO LFOB
- BLOCO III - ALTA GESTÃO, RH, GESTÃO DO CONHECIMENTO, COMPRAS, FINANCEIRO.
- BLOCO IV – CAPACIDADE PRODUTIVA
- BLOCO V - QUALIDADE, REGULATÓRIO E PESQUISA CLÍNICA
- BLOCO VI – COMERCIAL
- BLOCO VII - DESENVOLVIMENTO, INCORPORAÇÃO E TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA.

Cada bloco procura retratar um conjunto de aspectos que são relevantes para caracterizar as entidades que oferecem produtos para saúde e medicamentos no SUS. O questionário foi objeto de teste durante as visitas ao Instituto Biomanguinhos, nos dias 15 e 16 de abril de 2019, onde foram avaliadas as capacidades de resposta e compreensão do instrumento. As sugestões da equipe foram incorporadas no instrumento de avaliação e aplicadas já na entrevista e pesquisa realizada no Laboratório Farmacêutico da Marinha, nos dias 17 e 18 de abril de 2019. O anexo 1 do presente plano de pesquisa contém a versão final do instrumento, sendo a qual será utilizada para a tabulação e análise dos dados.

A coleta de dados está sendo feita por meio de visita presencial a todos os Laboratórios Oficiais, em dois times de dois pesquisadores cada, entre 15 de abril de 2019 e 31 de julho de 2019. A pesquisa de campo conta com mais três pesquisadores, são eles o Sr. Tarcisio Palhano, Sr. Felipe Dias e o Sr. Luiz Marinho que coordena a dimensão farmacêutica da pesquisa e é corresponsável por ela.

Em função do cronograma da pesquisa de campo, o presente projeto não contempla o período de realização da pesquisa, apenas o tratamento das informações e os relatos para utilização da parte empírica da tese e sua redação.

O plano de pesquisa e o modelo de termo de consentimento livre esclarecido e o questionário estão anexos a esse plano de pesquisa e encontram-se protocolados no processo de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Espera-se a partir da aplicação de ferramentas de dados em painel observar como os LFOB se agrupam de acordo as componentes principais dentre as informações colhidas na pesquisa de campo.

Após a realização da pesquisa de campo, serão exploradas as ociosidades e complementariedades encontradas nos diferentes LFOB para propor uma estratégia de ação que possa ofertar os medicamentos órfãos e para doenças negligenciadas com maior risco de desabastecimento para o SUS.

Esse plano poderá ser utilizado pela Alfob, CFF e pelo governo em geral como base de políticas de ação para promoção da saúde coletiva brasileiras e para o desenvolvimento econômico e tecnológico do Brasil.

Os riscos estão associados ao vazamento dos dados sobre os aspectos negativos dos LFOB envolvidos na pesquisa, gerando possíveis impactos nos contratos de suprimento atualmente em vigor ou em negociação para o SUS.

Para mitigar os riscos os dados não serão mantidos em plataforma em nuvem, ficando apenas armazenados em meio físico, de posse a Alfob, tendo seu acesso mediante identificação e registro de utilização e finalidade, após autorização da autoridade competente.

Os benefícios serão perceptíveis pelo Ministério da Saúde que já destinou, desde sua criação, mais de 15 Bilhões de reais (SIOPE, 2019) para fomentar os LFOB, dentre os quais alguns que não são associados da Alfob. Esses recursos poderão ser melhor utilizados após o conhecimento mais aprofundado das características dos LFOB, aumentando a eficiência no uso de recursos públicos.

Para a análise dos dados, uma vez finalizada a pesquisa de campo, será construída a base de dados, utilizando o software Access do pacote Microsoft Office 360. O tratamento dos dados será feito por meio da linguagem de programação R, específica para modelagem estatística.

Haverá também no presente trabalho o uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos etc.). Especialmente os dados orçamentários e financeiros do Ministério da Saúde, disponíveis por meio do DataSUS, também dados demográficos existentes no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

O desfecho primário esperado é a melhor efetividade na aplicação de recursos discricionários do Ministério da Saúde na promoção dos laboratórios oficiais farmacêuticos e de produtos para saúde no Brasil.

O desfecho secundário é a redução do número de itens em risco iminente de desabastecimento nos componentes da assistência farmacêutica do SUS, mensurado pelo Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF/SCTIE/MS).

O Tamanho da Amostra no Brasil é de 17 entidades associadas à Alfob.

Os recursos que serão utilizados para a elaboração da tese serão referências bibliográficas, tanto em meio físico quanto meio digital. Bem como para avaliação da solução a ser proposta serão feitas entrevistas presenciais (ou por videoconferência) com especialistas ligados ao CIS para colher suas percepções sobre o tema. Para as videoconferências, editoração do texto e análise de dados serão utilizadas software de redação de textos, software de desenvolvimento de apresentações, entre outras ferramentas que se fizerem necessárias.

Os recursos utilizados para a pesquisa de campo foram resultado de um contrato de prestação de serviços com a Alfob e a empresa Daemon Planejamento e Controle Empresarial Ltda, da qual o pesquisador da presente tese é o economista-chefe. Teve o patrocínio para diárias e passagens do Conselho Federal de Farmácia (CFF). Os termos de autorização de



ambas entidades para a realização da presente pesquisa encontram-se à disposição para consulta mediante solicitação por e-mail: [silvestre@daemon.zone](mailto:silvestre@daemon.zone).

**19 – Gênero, classificação da pesquisa:**

Pesquisa bibliográfica e de campo para coleta de dados primários por meio de questionário e entrevista semiestruturada.

**20 – Áreas temáticas previstas na Res. 466/2012:**

Não se enquadra nas áreas temáticas cobertas pela Resolução 466/2012.

**21 – Patrocínio:**

Não se aplica.


**22 – Valor do financiamento: não se aplica.**

Valor de Passagens e Diárias: não se aplica.

**23 – Cronograma de execução da pesquisa:**

Atividade	2019		2020		2021	
	2º semestre	1º semestre	2º semestre	1º semestre	2º semestre	
Disciplinas						
Tabulação dos dados da pesquisa de campo						
Revisão sistemática da literatura						
Elaboração de artigo com a revisão sistemática da literatura e envio para publicação em revista A1 ou A2						
Realização das análises estatísticas dos dados por meio de ferramentas de dados em painel.						
Elaboração de artigo com a revisão sistemática da literatura e envio para publicação em revista A1 ou A2						
Escrita						
Exame de qualificação						
Depósito da tese para defesa						

24 – Assinaturas

SP 27/05/19   
Eduardo Mario Dias  
Prof<sup>o</sup> Titular da Escola Politécnica  
Assinatura, data e carimbo do Pesquisador

  
Assinatura, data e carimbo do Chefe de Departamento

(onde a pesquisa será realizada)  
APROVADO EM 12/06/2019  
Conselho do Departamento  
Radiologia e Oncologia - FMUSP  
Prof. Dr. Maria Aparecida Azevedo  
Kaiko Folgueira  
Chefe do Departamento  
Radiologia e Oncologia - FMUSP



**F**

---

**Parecer Consubstanciado de Aprovação CEP**

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Método de promoção do acesso a medicamentos órfãos e para doenças negligenciadas por meio dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil: abordagem orientada pela tecnologia.

**Pesquisador:** EDUARDO MARIO DIAS

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 17507119.1.0000.0065

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.556.433

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um projeto de pesquisa prospectivo com finalidade acadêmica de doutorado que consiste de uma revisão de literatura e coleta de dados por meio de um questionário e entrevista semi-estruturados que visa "investigar as características dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil (LFOB) com a finalidade de se propor uma estratégia nacional de acesso a tecnologia de produtos e medicamentos para o SUS, ou melhor, de aproveitar as competências e ociosidades dos 17 laboratórios oficiais associados à Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil (Alfob)." Entende-se que esses laboratórios oficiais estão espalhados pelo país como um complexo industrial de desenvolvimento tecnológico, mas de maneira desestruturada. Um dos importantes problemas na área farmacêutica no país é um alto risco de desabastecimento de diversos produtos inacessíveis nem pelo Governo ou via mercado privado por esses produtos terem se tornado economicamente pouco atrativos ou pela gradativa obsolescência da indicação dos medicamentos provocada pela introdução de novas drogas mais lucrativas ou de novos métodos terapêuticos.

O decreto no. 9.245 de 20 de dezembro de 2017 estabeleceu a Política Nacional de Inovação Tecnológica na Saúde para regular o papel do LFOB na sociedade brasileira contemporânea, projetando possível desabastecimento de medicamentos comercialmente não viáveis e para

**Endereço:** DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36  
**Bairro:** PACAEMBU **CEP:** 01.246-903  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 3.556.433

doenças negligenciadas. Assim o Brasil optou por incentivar a preservação e incorporação de tecnologias e fomentar a inovação como meio de prestação de serviço ao SUS. Portanto os LFOPs são os principais atores para preservação desses interesses públicos, abrindo espaço para a atuação sinérgica das iniciativas privadas para atendimento das necessidades do SUS. Neste sentido, essa estrutura ou as entidades precisam-se manter aptas a fornecer medicamentos antigos mas úteis para o SUS, bem como incorporar novos medicamentos que são em geral de alto custo de produção. O equilíbrio e balanço dessa dualidade de apoiar a inovação e manter a sobrevivência de tecnologias de baixa atratividade econômica são a essência buscada pelo decreto no.9.245/17. Assim o poder de compra gerado pelo Estado é o promotor do desenvolvimento tecnológico e industrial.

Neste cenário o presente projeto visa melhor conhecer e caracterizar os LFOPs associados à Alfob e a partir disso propor estratégias para manter sinérgicamente a produção dos diversos medicamentos por seus diversos atores, i.e. LFOPs, para mitigar os índices de desabastecimento de "drogas órfãs e medicamentos para doenças negligenciadas pelo uso dos instrumentos proporcionados pelo decreto no. 9.245/17 que criou a Política Nacional de Inovação Tecnológica em Saúde (PNITS).

O desfecho esperado é a partir da implementação das estratégias incrementar a eficiência da aplicação de recursos do Ministério da Saúde aplicados nos laboratórios farmacêuticos e de produtos para saúde no país.

Não se observa nenhum óbice ético na participação dos respondentes que também são direta ou indiretamente parte interessada nas estratégias que eventualmente serão adotadas.

**Objetivo da Pesquisa:**

Elaborar uma estratégia de ação para oferta de medicamentos órfãos e para doenças negligenciadas via coordenação das ações entre as 17 LFOPs.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O risco esperado é o desconforto ou a fadiga do respondente durante o preenchimento do longo questionário complementada pela entrevista estruturada. Entende-se que os respondentes como funcionários ou proprietários das 17 entidades associadas à Alfob podem-se beneficiar com os resultados da estratégia criada pois haverá aumento de produção dos medicamentos e melhor

**Endereço:** DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36  
**Bairro:** PACAEMBU **CEP:** 01.246-903  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 3.556.433

aplicação de recursos devido a fluxo de abastecimento mais contínuo das drogas órfãs e para doenças negligenciadas com aumento do faturamento. A própria sociedade brasileira se beneficiará pelo abastecimento mais eficiente desses medicamentos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto é relevante por lidar com um problema importante e estratégico de abastecimento e produção de drogas órfãs e para doenças negligenciadas no sistema de saúde brasileiro.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O TCLE está adequadamente elaborado para finalidade proposta. A Alfob, por meio de Diretor Presidente, autoriza a realização desta pesquisa colocando a ressalva de que as informações sejam usadas de maneira agregada sem a identificação por instituição, e que as informações obtidas não poderão ser utilizadas para fins comerciais ou que prejudiquem os LFOBs. Em sua essência como não se tratar de um projeto envolvendo o estudo biológico, psicológico ou de saúde de seres humanos, julga-se que não é necessário seguir o formato da resolução 466/2012. Os próprios respondentes são as partes interessadas e não se antevê nada que fira a dignidade, a liberdade ou a autonomia dos respondentes. Entende-se que este projeto está sendo analisado por este Comitê de Ética por se tratar de um trabalho de tese doutorado, que, em outras circunstâncias, um termo de anuência para uso dos dados dos questionários e entrevista seria suficiente para fins de pesquisa.

**Recomendações:**

Aprovação do projeto pois não se observa nenhum óbice ético.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Recomenda-se pela aprovação.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1395796.pdf	10/07/2019 15:51:46		Aceito
Folha de Rosto	214EMDfolharosto.pdf	10/07/2019 15:20:51	EDUARDO MARIO DIAS	Aceito
Outros	214EMDformcep.pdf	10/07/2019 15:16:48	RODRIGO GOMES MARQUES	Aceito

**Endereço:** DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36  
**Bairro:** PACAEMBU **CEP:** 01.246-903  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 3.556.433

Outros	214EMDformcep.pdf	10/07/2019 15:16:48	SILVESTRE	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	questionario.pdf	10/07/2019 15:16:05	RODRIGO GOMES MARQUES SILVESTRE	Aceito
Outros	214EMDaprovacaodepartamento.pdf	10/07/2019 15:15:39	RODRIGO GOMES MARQUES SILVESTRE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	plannedepesquisaRodrigoSilvestre.pdf	10/07/2019 15:15:09	RODRIGO GOMES MARQUES SILVESTRE	Aceito
Outros	cartaautorizacaofob.pdf	10/07/2019 15:08:39	EDUARDO MARIO DIAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	10/07/2019 15:07:31	EDUARDO MARIO DIAS	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 05 de Setembro de 2019

**Assinado por:**

**Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36  
**Bairro:** PACAEMBU **CEP:** 01.246-903  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br