



ATIVIDADES DE P&D DAS MULTINACIONAIS FARMACÊUTICAS NO BRASIL R&D ACTIVITIES OF PHARMACEUTICAL MULTINATIONALS IN BRAZIL

Alexandre Aparecido Dias^a; Isabela Grespan da Rocha Teixeira^a; Sérgio Robles Reis de Queiroz^b; Simone Vasconcelos Ribeiro Galina^a

^a Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil - Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade de Ribeirão Preto (FEARP)

^a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil - Instituto de Geociências (IG)

Resumo

A internacionalização da pesquisa e desenvolvimento (P&D) das empresas multinacionais tem se intensificado, especialmente em indústrias dependentes da inovação como a farmacêutica. Assim, este artigo tem como objetivo caracterizar a participação do Brasil nas atividades internacionais de P&D de empresas farmacêuticas multinacionais, nas quais se sobressaem as etapas finais do desenvolvimento, especialmente as pesquisas clínicas (PC). Essa caracterização possibilitou mapear as fontes de financiamento, fases realizadas e características das empresas, além de identificar as dificuldades e os benefícios da realização dessa atividade no Brasil. O estudo compreende duas etapas: (i) estudos de casos com sete empresas estrangeiras, e (ii) análises estatísticas a partir dos dados obtidos no Clinical Trials com 1.459 testes registrados no Brasil.

Os resultados mostram que a PC no Brasil é financiada majoritariamente pela indústria. O principal obstáculo refere-se ao ambiente regulatório brasileiro. Por outro lado, os fatores positivos são: o alto número de pacientes e a diversidade genética encontrada no país, o custo competitivo, a qualificação dos pesquisadores e a qualidade das instituições que realizam PC. Concluímos que o Brasil é um importante centro de PC no mundo, no entanto não consegue atrair os centros de P&D das empresas multinacionais para atividades anteriores à PC.

Palavras-chave: Pesquisa Clínica, Internacionalização de P&D, Multinacionais, Subsidiária Brasileira.

Abstract

The internationalization of research and development (R&D) of multinational companies has intensified, especially in innovation dependent industries such as pharmaceutical. Thus, this article aims to characterize Brazil's participation in international R&D activities of multinational pharmaceutical companies, which stand out in the final stages of development, especially clinical research (CR). This characterization enabled map the sources of funding, phases performed and firm characteristics, and identify the difficulties and benefits of performing this activity in Brazil. The study comprises two steps: (i) case studies with seven foreign companies, and (ii) statistical analysis of the data obtained from the Clinical Trials with 1,459 tests registered in Brazil.

The results show that CR in Brazil is supported mainly by the industry. The main obstacle refers to the Brazilian regulatory environment. On the other hand, the positive factors are: the high number of patients and the genetic diversity found in the country, competitive cost, the qualifications of the researchers and the quality of institutions that perform CR. We conclude that Brazil is an important CR center in the world, yet can not attract R&D centers of multinational companies to perform previous CR activities.

Keywords: Recycling. Clinical Research, R&D Internationalization, Multinationals, Brazilian Subsidiary.

1. INTRODUÇÃO

Os estudos realizados na área de internacionalização de negócios têm ganhado cada vez mais destaque com a consolidação do processo de globalização. Pesquisa e desenvolvimento global de produtos é um dos objetivos

das empresas que buscam atuação internacional. A internacionalização da pesquisa e desenvolvimento (P&D) das empresas multinacionais é observada há pelo menos três décadas e ela tem se intensificado. A maioria das subsidiárias envolvidas com P&D dessas multinacionais está localizada nos países desenvolvidos, no entanto, observa-se atualmente um crescimento maior do direcionamento dos investimentos para países emergentes. A possibilidade de



ter distintos países como potenciais realizadores de inovação é fundamental para indústrias altamente dependentes da inovação, como a farmacêutica. Assim, as maiores empresas farmacêuticas têm atuação mundial não apenas para exploração de mercado, mas também para realizar suas atividades de P&D.

Porém desenvolver produtos globalmente não é tarefa simples. É necessário investir grandes quantias de recursos para acessar os repositórios de conhecimento espalhados pelo mundo e transformá-los em produtos e processos inovadores. Na indústria farmacêutica, o desenvolvimento de novos produtos ganha uma complexidade ainda maior. Estima-se que sejam necessários quase US\$ 1 bilhão para o desenvolvimento de uma nova molécula e esforços de 10 a 12 anos para que ela chegue ao mercado (Agarwal *et al.*, 2007). O mercado é altamente internacionalizado, com 40% das vendas totais obtidas no mercado internacional (Palmeira Filho e Pan, 2003). O que significa que cerca de 40% do que é produzido é vendido para fora dos países-sede das indústrias farmacêuticas.

Dessa forma, o gerenciamento das atividades de P&D na esfera internacional assume um grau de sofisticação mais complexo, se comparado às atividades de P&D locais. Espera-se que os custos adicionais de coordenação internacional sejam balanceados com os benefícios dos efeitos sinérgicos da cooperação, redução do tempo de lançamento de novos produtos, aumento da eficiência e capacidade de aprendizagem (Gassmann *et Zedtwitz*, 1999).

Nesse contexto, este artigo tem como objetivo geral caracterizar a participação do Brasil nas atividades internacionais de P&D realizadas por empresas farmacêuticas multinacionais localizadas no país, nas quais se sobressaem as pesquisas clínicas (PC) para o desenvolvimento de fármacos, além de identificar as dificuldades e os benefícios para realização desse tipo de pesquisa no Brasil. Buscamos responder às seguintes perguntas:

- Como é a PC realizada por empresas multinacionais estrangeiras no Brasil em termos das fontes de financiamento, das principais fases de testes realizadas e das empresas que mais investem no país para realizar esta atividade?
- Quais as maiores dificuldades e os principais benefícios, por parte da indústria, para a realização de PC no Brasil em relação a outros países?

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Indústria farmacêutica e P&D

Na cadeia e produção de medicamentos existem basicamente três rotas tecnológicas. A primeira e a mais

importante delas é por meio da síntese química, que gera os princípios ativos, também denominados de farmoquímicos. A segunda é por extração, a partir de produtos de origem vegetal ou animal. A terceira forma, que tem ganhado especial destaque na produção de novas drogas, é por meio da biotecnologia (Capanema *et Palmeira Filho*, 2007).

As diferenças estruturais e competências organizacionais encontradas nas empresas que compõem a cadeia produtiva farmacêutica fazem com que seja conveniente classificá-las em duas categorias: indústria de farmoquímicos e indústria de medicamentos, ainda que muitas das grandes empresas do setor sejam integradas e operem nas duas. As do primeiro grupo concentram suas atividades na química fina e, por conseguinte, apoiam-se fortemente em suas competências tecnológicas. O segundo conjunto costuma operar na concepção de um bom produto do ponto de vista do marketing (Capanema *et Palmeira Filho*, 2007).

Apesar das particularidades das empresas que atuam no setor farmacêutico, há algumas premissas que devem ser destacadas. Essa indústria está entre as que mais investem em P&D (UK, 2010). Além disso, as organizações farmacêuticas mais produtivas em P&D são as empresas globais com atividades de inovação tecnológicas distribuídas internacionalmente (Pammolli *et al.* 2011).

Capanema *et Palmeira Filho* (2007) destacam ainda uma tendência do setor: o número de novas descobertas tem diminuído nos últimos anos. De acordo com os autores, o fato é que os elevados custos de P&D e o rigor dos testes exigido pelos organismos reguladores têm repercutido negativamente sobre os novos projetos tecnológicos da indústria. A proteção da patente, que usualmente tem validade de vinte anos a partir da data de depósito no órgão concedente, tem grande parte do período de vigência consumida pelos testes pré-clínicos e clínicos. Portanto, se uma nova molécula leva em torno de doze anos para ser lançada no mercado na forma de medicamento, a proteção desta patente é de efetivamente oito anos, considerando o primeiro como o ano de depósito (Agarwal *et al.*, 2007).

Além do tempo prolongado de desenvolvimento, vale destacar o alto custo para colocar uma nova droga no mercado. Agarwal *et al.* (2007) estimam que o desenvolvimento de uma nova molécula custa entre 800 e 900 milhões de dólares. O estudo de DiMasi *et al.* (2003 apud Mortella *et al.*, 2008, p. 158) prevê um custo de cerca de US\$ 802 milhões, divididos em US\$ 355 milhões na etapa pré-clínica e US\$ 467 milhões na fase de pesquisa clínica.

No Brasil, grande parte das ações de P&D para o desenvolvimento de novas drogas realizadas por multinacionais estrangeiras concentra-se na realização



de PC. As atividades internacionais de P&D da indústria farmacêutica devem contemplar uma série de testes clínicos com pacientes de grupos variados. Daí a necessidade de as empresas buscarem por pacientes de todo o mundo no processo de desenvolvimento, o que demanda, por parte da indústria, a internacionalização das atividades de P&D.

A PC foi regulamentada a partir de 1996, por meio da Resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde e é embasada por três âncoras: os Comitês de Ética em Pesquisa (CEP), a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Nishioka (2006) aponta que a regulamentação da PC no país é relativamente recente, porém bastante avançada do ponto de vista bioético e está em nível de igualdade com as regulamentações dos países desenvolvidos.

A etapa de testes clínicos é crucial para a indústria farmacêutica haja vista que ela garantirá ou não a aprovação do produto inovador pelas autoridades sanitárias nos países onde será comercializado (Palmeira Filho *et Pan*, 2003). A Resolução nº 251, de 07 de agosto de 1997 (BRASIL, 1997), define quatro etapas para aprovar um medicamento, como apresenta a tabela 1.

Tabela 1 – Etapas de testes ao longo do desenvolvimento de um medicamento

Testes clínicos	Descrição
Fase I	Realizados em grupos pequenos de pessoas saudáveis, com o objetivo de estabelecer uma evolução preliminar da segurança e do perfil farmacocinético.
Fase II	Realizados em grupos pequenos de pacientes em determinada condição patológica, com o objetivo de demonstrar a atividade e estabelecer a segurança a curto prazo do princípio ativo.
Fase III	Realizados em grandes e variados grupos de pacientes, com o objetivo de determinar o risco/benefício a curto e longo prazos e o valor terapêutico global.
Fase IV	São estudos realizados depois de comercializado o produto, com objetivo de vigilância do valor terapêutico e do surgimento de novas reações adversas.

Fonte: Resolução nº 251, de 07 ago. 1997.

Considerando que o período de testes se estende por muitos anos, conseguir a aprovação do órgão responsável para a realização da pesquisa em tempo adequado é fundamental para a indústria. A Resolução nº 196/96 estabelece que o tempo necessário para a aprovação de um protocolo de pesquisa junto à CONEP é de 60 dias, desconsiderando eventuais pendências ou necessidade de auxílio a consultores *ad hoc*. No entanto, esse prazo estabelecido não é cumprido na prática, o que foi constatado junto às empresas multinacionais estudadas e cujos resultados são apresentados na seção 4 deste artigo.

É importante considerar que a PC e sua gestão é frequentemente realizada pela empresa em parceria com centros de PC, normalmente vinculados a hospitais ou universidades. Segundo Zago (2004), a relação entre a indústria farmacêutica e estes centros é de intranquilidade. Conseqüentemente, eles vêm perdendo espaço para empresas médicas especializadas em testar medicamentos, que passam a assumir a responsabilidade por todo o planejamento dos testes que até então era feito pela indústria.

2.2. Internacionalização das atividades de P&D e oportunidades para o Brasil

A internacionalização da P&D tem se intensificado, e o crescimento é ainda maior para países em desenvolvimento (UNCTAD, 2005). O aumento da internacionalização das atividades de P&D reflete uma mudança no papel destas atividades no nível internacional, que deixa de apoiar somente a unidade local de produção e ajustar produtos para o mercado local para criar conhecimento e pesquisa para toda a corporação. Adquirir vantagens de P&D já existente de empresas-alvo pode ser um modo de entrar em mercados que exigem maior densidade tecnológica e complementar recursos de P&D interno (Bertrand, 2009).

Algumas empresas são tão internacionalizadas que precisam organizar suas atividades de P&D por meio de afiliadas especializadas que centralizam e dirigem atividades de inovação da empresa. A maioria destas afiliadas de base tecnológica está localizada nos EUA, e em uma menor extensão no Japão e em alguns países da Europa (Filippaios *et al.*, 2009). Observa-se, contudo, que nos últimos



anos a pressão pela globalização iniciou mudanças no ambiente competitivo que conduziram a uma dispersão do conhecimento e a uma concentração das competências por todo o mundo (Ambos *et Ambos*, 2009). Essa pressão gerou uma mudança substancial no panorama de inovação global. Segundo Li *et Kozhikode* (2009), as economias emergentes da Ásia, que tradicionalmente proporcionavam baixo custo de manufatura, começam agora a atrair investimentos substanciais em P&D vindos de todo o mundo.

Segundo Ambos *et Ambos* (2009), a partir da década de 80, o número de laboratórios instalados em economias emergentes apresentou aumento, muito embora os países desenvolvidos ainda sejam os maiores anfitriões das subsidiárias especializadas nas atividades de P&D.

Na década de 90, argumentava-se com certa frequência que o fenômeno observado não era propriamente internacionalização, mas sim “triadização” da tecnologia, haja vista a concentração dos investimentos externos em P&D nos países da tríade, EUA, Europa e Japão (Patel *et Pavitt*, 1998). Contudo, o rápido avanço nos anos 2000 de China e Índia, e em menor medida, de países do Leste Europeu e da América Latina, como o Brasil, mostrou que a capacidade de atração de investimentos em P&D não estava restrita aos países desenvolvidos (UNCTAD, 2005).

Verifica-se que tanto atividades de pesquisa quanto de desenvolvimento estão distribuídas geograficamente pelas empresas multinacionais. A indústria farmacêutica aparece como a mais internacionalizada em pesquisa podendo ter um centro de pesquisa para cada centro de desenvolvimento (Zedtwitz *et Gassman*, 2002). Ainda segundo esses autores, a indústria farmacêutica e elétrica de países que possuem forte engenharia, porém escassez de pesquisadores, geralmente tem a pesquisa mais descentralizada do que o desenvolvimento. Além disso, os autores também afirmam que a pesquisa é internacionalizada primeiramente.

Vários são os motivos das empresas quando procuram internacionalizar P&D, mas, de maneira geral, eles se resumem a fatores mercadológicos (como necessidade de acesso a mercados, respondendo às necessidades locais e de proximidade com os clientes) e fatores relativos à tecnologia (por exemplo, recrutamento de pessoal qualificado; acesso a talentos estrangeiros; acesso a tecnologias diferenciadas; acesso a infraestrutura de ciência e tecnologia, entre outros) (Florida, 1997; Zedtwitz *et Gassman*, 2002).

Kuemmerle (1999) estudou 32 empresas multinacionais com laboratórios de P&D internacional das indústrias farmacêutica e eletrônica. Foi detectado que os motivos por trás do investimento direto estrangeiro não estavam restritos a explorar a capacidade específica da empresa no ambiente estrangeiro. Eles estavam interessados em absorver o conhecimento da comunidade local, transformá-lo e transferi-lo para o P&D central da empresa. O P&D

aproveitou o conhecimento local para desenvolver novas competências para a organização.

3. METODOLOGIA

Este estudo foi composto por duas etapas: a primeira delas, de caráter exploratório, entrevistou executivos de sete empresas multinacionais estrangeiras da indústria farmacêutica com subsidiárias no Brasil, no intuito de mapear as atividades de P&D que realizam no país e quais os principais obstáculos e benefícios que aqui encontram. Esses estudos de caso são parte de uma pesquisa ampla, cujo propósito consistiu em contribuir para a formulação de políticas públicas capazes de alavancar investimentos tecnológicos de empresas multinacionais no Brasil.

Optou-se por uma primeira etapa qualitativa, pelo fato da necessidade de se conhecer com maior nível de profundidade esse fenômeno (Richardson, 1999). O estudo multicaso foi aqui utilizado uma vez que tratou de analisar os aspectos desejados com base em uma análise profunda (Yin, 2001). Os nomes das empresas não puderam ser revelados por motivo de solicitação de sigilo.

Com relação à coleta de dados da primeira etapa da pesquisa, utilizamos um roteiro de entrevista estruturado aplicado junto aos representantes das indústrias farmacêuticas. As entrevistas ocorreram de maio de 2007 a março de 2008 e os cargos dos entrevistados estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2 – Cargos ocupados pelos entrevistados em cada subsidiária

Subsidiária	Entrevistado
SF 1	Diretor Médico
SF 2	Diretor Médico / Gerente de Pesquisa Clínica
SF 3	Diretor Médico
SF 4	Diretor Médico
SF 5	Presidente da subsidiária no Brasil
SF 6	Diretor Médico
SF 7	Diretor de Operações Comerciais

Fonte: Elaborada pelos autores, de 05 ago. 2010

Os dados qualitativos foram analisados de acordo com o roteiro de entrevista estruturado, com base na análise do conteúdo e outros documentos fornecidos pelas empresas, como relatórios e informações disponíveis no *website* corporativo. Desse modo, a análise de conteúdo pôde ser utilizada como instrumento de diagnóstico, com possibilidade de se fazer inferências específicas e interpretações causais do fenômeno aqui estudado (Bardin, 1977).

A segunda etapa do estudo foi realizada a partir de uma análise descritiva dos dados obtidos a partir da base de dados *Clinical Trials*, desenvolvida pelo Instituto Nacional de Saúde dos EUA em colaboração com a *Food and Drug*



Administration (FDA). O *clinicaltrials.gov* reúne atualmente cerca de 80.000 testes clínicos, financiados por institutos nacionais de saúde, outras agências federais e indústrias privadas de 171 países. Os dados foram coletados em 12 de setembro de 2009, contemplando nesta data 1.459 estudos clínicos registrados no Brasil.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para revelar os resultados encontrados neste trabalho, foi conveniente dividi-los em dois blocos: (i) a caracterização da PC no Brasil, com base nos dados do *clinicaltrials.gov* e da atuação em P&D das multinacionais estrangeiras no país e (ii) uma reflexão sobre as maiores dificuldades e os principais benefícios em realizar PC no Brasil, sob o ponto de vista das subsidiárias farmacêuticas estudadas.

4.1. Caracterização da pesquisa clínica no Brasil

Com o intuito de traçar um panorama da PC no país, o estudo apresentado nesta seção contemplou o levantamento

de dados secundários, por meio dos registrados no *clinicaltrials.gov*, e o levantamento de dados primários, valendo-se de entrevistas junto a sete multinacionais farmacêuticas estrangeiras com subsidiárias no Brasil.

Os 1.459 protocolos de PC levantados na base de dados americana são classificados em Fase 0, Fase I, Fase II, Fase III, Fase IV, Fase I | Fase II e Fase II | Fase III. Os registros enquadrados nestas duas últimas categorias foram computados nas duas fases que os compõem. Embora não haja uma explicação clara na plataforma do *clinicaltrials.gov* para estas classificações, tomou-se que um teste classificado em Fase I | Fase II ou Fase II | Fase III deva realizar as duas fases de testes paralelamente.

Do total de protocolos extraídos da base de dados, 268 estavam sem informação sobre a fase e 3 foram enquadrados na Fase 0 – fase em que se aplica doses mínimas (*microdose evaluation*) em voluntários sadios. O tratamento dos dados resultou num total de 1.280 testes clínicos para as Fases I, II, III e IV, fases estas que se constituem no foco de análise deste artigo. A figura 1 ilustra a distribuição dos testes clínicos realizados no Brasil de acordo com as suas fases.

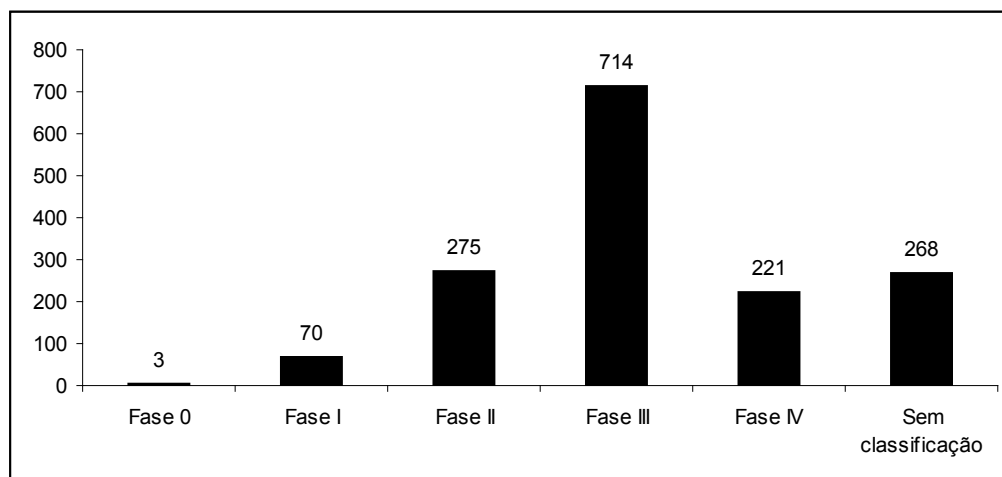


Figura 1 – Número de testes clínicos no Brasil por fase de desenvolvimento

fonte: Adaptado a partir do *clinicaltrials.gov* (2009).

Foi possível identificar que existem testes clínicos na Fase I realizados no Brasil, embora o número deles seja bem menor do que os registrados para as Fases II, III e IV. O que corrobora as constatações das entrevistas nas quais evidenciou-se um número mínimo de projetos em Fase I realizados no país pelas empresas estudadas.

O cruzamento dos dados também permitiu identificar os financiadores das PC. A base de dados classifica os financiadores em 38 categorias. O escopo deste trabalho, contudo, contemplou as seguintes categorias: (i) testes

financiados exclusivamente pela indústria; (ii) testes financiados por outro¹; (iii) testes financiados por indústria/outro em conjunto. Optou-se por analisar essas três categorias porque elas representam, juntas, 1.122 testes clínicos, ou seja, 87,65% do número total de registros válidos para esta análise. Das 1.122 PC que se enquadram nessas categorias, a indústria tem um papel fundamental no financiamento dos estudos clínicos (figura 2).

A figura 2 também revela que a cooperação entre indústrias e institutos de pesquisas e universidades para

¹ Esta categoria inclui majoritariamente universidade e institutos de pesquisa.



financiar PC não é muito forte (3% dos projetos). Uma explicação para isso é que a indústria busca por autonomia na realização de testes clínicos. Outra suposição é que as moléculas desenvolvidas por universidades ou institutos de pesquisa nem sempre são interessantes do ponto de vista

comercial para a indústria. Assim, mesmo que a molécula tenha sido desenvolvida na universidade e o teste clínico seja de interesse da indústria, esta é uma fase adiantada de desenvolvimento de produto. A universidade, se for o caso, já licenciou a patente para indústria, que irá coordenar a PC.

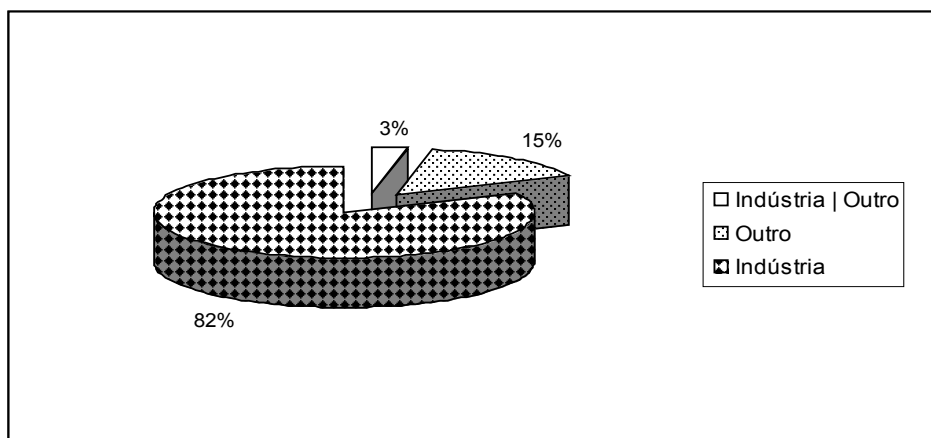


Figura 2 – Financiadores dos testes clínicos no Brasil

Fonte: Adaptado a partir do *clinicaltrials.gov* (2009).

Quando se compara a distribuição do financiamento de PC para o desenvolvimento de fármacos de acordo com as quatro fases (figura 3), observa-se que o investimento está concentrado fortemente na realização da Fase III, que é o momento em que se determina o valor terapêutico da nova droga. O número reduzido de testes na Fase IV pode ser atribuído ao fator grau de sucesso² da droga na Fase III, ou ainda ao fato de que a nova droga pode não ter sido colocada no mercado brasileiro, lembrando que na Fase IV

o medicamento já é comercializado. Vale ressaltar que na Fase I o financiamento por parte de outras organizações (universidades e institutos de pesquisas) pode ser equiparado ao aporte feito pela indústria, o que mostra mais envolvimento das universidades e centros de pesquisa com as fases iniciais de desenvolvimento de novas moléculas e que o país não é atrativo para a realização de testes Fase I para a indústria.

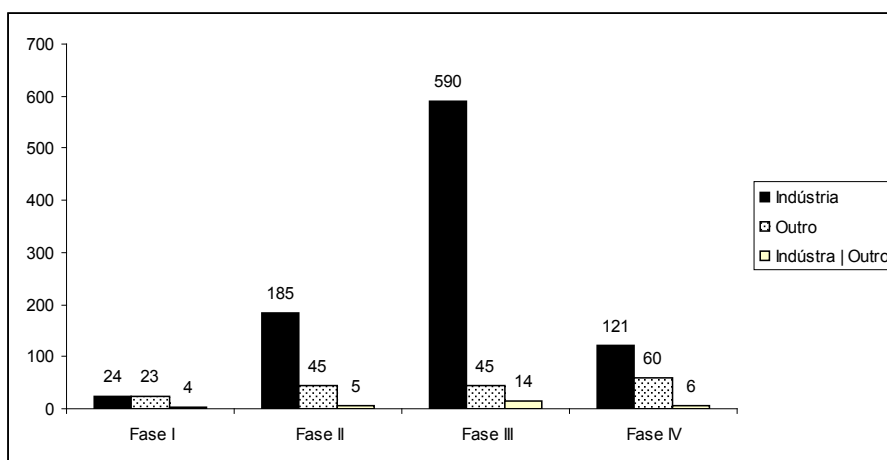


Figura 3 – Financiamento da PC no Brasil de acordo com as fases de testes clínicos

Fonte: Adaptado a partir do *clinicaltrials.gov* (2009).

² Nesta fase de desenvolvimento, a existência de eventos adversos graves pode inviabilizar a continuidade da comercialização da nova droga.



As principais indústrias que investem em PC no Brasil também são as maiores do setor. A tabela 3 mostra um *ranking*³ das principais indústrias farmacêuticas de acordo com o número de testes clínicos que realizam no Brasil. Três

laboratórios brasileiros (Cristália, Zurita e Eurofarma) foram considerados, revelando que o número de ensaios clínicos por eles realizados é muito menor quando comparado ao das MNCs estrangeiras no país.

Tabela 3 – *Ranking* das indústrias de acordo com o nº de testes clínicos realizados no Brasil

Empresa	Nº de testes clínicos no Brasil para as Fases I, II, III e IV
Sanofi-Aventis	125
Pfizer	83
Hoffmann-La Roche	65
Bristol-Myers Squibb	52
Novartis	45
AstraZeneca	44
Eli Lilly and Company	43
GlaxoSmithKline	42
Bayer	27
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals	26
Wyeth	18
Merck	11
Schering-Plough	5
Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda	2
Zurita Laboratorio Farmaceutico Ltda	1
Eurofarma Laboratorios Ltda	1

Fonte: Adaptado a partir do *clinicaltrials.gov* (2009).

Do ponto de vista das análises feitas a partir dos dados primários, há que se considerar que as subsidiárias estudadas fazem parte de grandes corporações do setor farmacêutico

e são importantes *players* neste mercado. Para se ter ideia do tamanho destas corporações, a tabela 4 apresenta dados coletados de fontes secundárias e primárias (entrevistas).

Tabela 4 – Faturamento e número de empregados das indústrias pesquisadas

Subsidiária	Faturamento global da corporação (2008)	Nº de empregados no mundo	Nº de empregados no Brasil	%
SF 1	US\$ 31,601 bilhões	65.000	1.200	1,85%
SF 2	€ 32,918 bilhões	108.600	3.500	3,22%
SF 3	US\$ 20,378 bilhões	40.450	564	1,39%
SF 4	£ 24,352 bilhões	99.003	1.100	1,11%
SF 5	US\$ 41,459 bilhões	96.717	2.923	3,02%
SF 6	US\$ 48,296 bilhões	80.000	1.800	2,25%
SF 7	CHF 45,617 bilhões	80.080	1.300	1,62%

Fonte: Entrevistas e relatórios das empresas, de 26 ago. 2009.

A caracterização das atividades de P&D das sete MNCs no Brasil foi analisada sob três dimensões. A primeira delas remete à localização dos centros de P&D dos grupos farmacêuticos estudados. A segunda categoria identifica e analisa as atividades de P&D mais relevantes desenvolvidas por essas empresas no Brasil. Por fim, as entrevistas buscaram identificar o grau de autonomia das subsidiárias em relação à matriz para desenvolver atividades de P&D no Brasil.

Todas as empresas analisadas afirmaram realizar apenas a etapa de testes clínicos no país. As pesquisas básicas que

contemplam a descoberta da nova molécula ficam sob a responsabilidade dos centros de P&D destas corporações, cujas localidades são confirmadas pelo que aponta a literatura, já que grande parte destes centros está no eixo EUA, Japão e países da Europa:

- SF1: Suécia, Reino Unido, EUA, Índia
- SF2: Alemanha, EUA
- SF3: EUA
- SF4: EUA, Reino Unido, Itália, China

³ Os dados não contemplam os estudos clínicos realizados em parceria entre duas ou mais indústrias.



- SF5: Inglaterra, Suíça, EUA, Reino Unido, Áustria, Itália, Cingapura, China
- SF6: EUA, Canadá, Japão, Inglaterra
- SF7: Suíça, EUA, Japão, Alemanha, China

É interessante observar que, assim como identificou Ambos *et Ambos* (2009), alguns países emergentes (especialmente os asiáticos) passaram a ser considerados para a instalação de centros de P&D. Embora os países da tríade ainda sejam os maiores anfitriões, destaque deve ser dado à Índia e China com um e três centros de P&D, respectivamente. O centro de P&D chinês da subsidiária SF4, por exemplo, conta com 200 empregados e é especializado em doenças neurodegenerativas⁴. A empresa SF7 afirmou realizar pesquisa básica na China por conta da tradicional medicina chinesa. Dessa forma, o objetivo de instalarem um centro de P&D na China é descobrir novas moléculas com base nos resultados observados pela aplicação da medicina local. A subsidiária SF5, que conta com um centro de P&D em Xangai com foco em causas infecciosas para determinados tipos de câncer endêmicos na Ásia, aponta que a China tem um quadro de excelentes cientistas, fator este considerado como muito importante no momento de decidir onde instalar um centro de P&D.

No entanto, ao observar os dados de patentes levantados no *European Patent Office* (EPO) e no *United States Patent and Trademark Office* (USPTO) por Borges *et al.* (2008), nota-se que a participação de Brasil, China e Índia na solicitação de patentes dessas companhias é praticamente inexistente. Ainda que China e Brasil tenham tido nos últimos anos, para algumas das empresas estudadas, um aumento no número de patentes com inventores residentes nesses dois países, a quantidade é muito pequena. O percentual relativo ao número de patentes totais das companhias nas mesmas bases (EPO e USPTO) não passa de 0,3%. Índia tem um número um pouco melhor para algumas companhias, mas não caracteriza uma importância significativa. Apenas uma delas sai desses valores próximos a 0%, chegando a 1,2% do total de patentes, ou seja, 1,2% das patentes solicitadas ao USPTO pela SF1 tem inventor residente na Índia.

Percebe-se que, dentre os grupos empresariais pesquisados, somente dois deles realizam a primeira fase de testes clínicos no Brasil (tabela 5). Os entrevistados argumentaram que a Fase I dos testes clínicos, que prevê a aplicação da nova droga em indivíduos saudáveis, é feita com maior facilidade em países nos quais é permitido pagar pela participação das pessoas. Essa prática é proibida no Brasil. Ao participante é vedada qualquer forma de remuneração⁵, o que significa que o participante deve participar voluntariamente do protocolo de pesquisa clínica,

o que pode não motivá-lo.

A subsidiária SF7 acrescentou que é mais comum realizar a Fase I no Brasil quando se trata de uma molécula para combater uma doença regional e que, portanto, exigirá que os protocolos sejam desenvolvidos localmente. Mesmo assim, existe uma queixa por parte das empresas com relação à dificuldade em recrutar voluntários para participar da primeira fase de testes clínicos.

Tabela 5 – Fases de testes clínicos realizados pelas MNCs no Brasil

Subsidiária	Fases da pesquisa clínica realizadas no Brasil
SF 1	II, III
SF 2	I, II, III e IV
SF 3	II, III e IV
SF 4	III e IV
SF 5	II, III e IV
SF 6	II, III e IV
SF 7	I, II, III e IV

Fonte: Entrevistas e relatórios das empresas, de 26 ago. 2009.

No que tange ao grau de autonomia das subsidiárias em relação à matriz para o desenvolvimento das atividades de P&D no Brasil, observou-se que para a maior parte delas existe pouco ou um grau médio de autonomia. Apenas uma empresa (SF3) respondeu ter um grau mais elevado, porém para as atividades de desenvolvimento e não para pesquisa. Pelo fato de as indústrias concentrarem no país apenas a fase de testes é de se esperar que a autonomia para a realização de pesquisa básica seja restrita, ficando esta atividade sob a responsabilidade dos centros de P&D. As empresas SF5, SF6 e SF7 responderam possuir autonomia relativa para realizar atividades de P&D na fase de desenvolvimento. O que significa para elas: (i) fazer estudos locais; (ii) realizar atividades de desenvolvimento de drogas rentáveis sem existência de teto orçamentário e (iii) administrar integralmente a fase de testes clínicos no país.

Sobre este último ponto, cabe comentar que, no caso de protocolos de PC multicêntricos internacionais, a participação do Brasil no desenvolvimento do estudo pode ser feita por convite do time global ou por manifestação de interesse do país na participação do mesmo. A filial brasileira tem autonomia para identificar os centros de pesquisa que participarão do estudo, assim como o potencial de participação de pacientes. A condução e o controle do andamento da PC são de responsabilidade da filial, porém, as diretrizes globais devem ser seguidas.

⁴ Doenças que destroem as células responsáveis pelas funções cerebrais

⁵ Conselho Nacional de Saúde, Resolução 196/96.



4.2. Obstáculos e benefícios para a realização de pesquisa clínica no Brasil – uma análise a partir das entrevistas com MNCs estrangeiras

Dentre os obstáculos citados pelas empresas estudadas, a maior queixa diz respeito ao ambiente regulatório brasileiro. Dos sete casos, quatro apontaram que existe uma lentidão muito grande no processo de aprovação dos testes clínicos por parte da CONEP. Uma empresa mencionou que o tempo para aprovação é de aproximadamente sete meses no Brasil, contra cerca de três meses em países do leste europeu e EUA. Um contato por e-mail foi feito junto à CONEP para confrontar este dado, mas o órgão não retornou. Segundo Dainesi (2005, p. 122), “estudos clínicos internacionais conduzidos recentemente em nosso país mostram que o FPI (*First Patient In*⁶) é, de fato, maior no Brasil que em outros países, fazendo com que percamos competitividade com outros países da América Latina e leste europeu. Alguns casos têm levado mais de 12 meses para o início. Em estudos mais precoces, como os de fase I e II, este atraso pode simplesmente determinar a não participação de nosso país no estudo, uma vez que o número de pacientes nesses estudos é menor e, conseqüentemente, rapidamente atingido.”

No Brasil, as etapas para o FPI incluem, dentre outras, tradução e revisão do protocolo do pesquisador, aprovação pelo CEP e, posteriormente, pela CONEP e ANVISA e, finalmente, a obtenção da licença de importação. Segundo Dainesi (2005) é utópico acreditar que cada uma das etapas demore menos de um mês, mas se isso acontecesse, seriam gastos cerca de cinco meses para o FPI, prazo superior ao apresentado por grande parte dos países europeus e latino-americanos, concorrentes diretos pelos investimentos mundiais em PC. Algumas etapas já têm estabelecido prazo superior a um mês, por exemplo, a CONEP, leva 60 dias para emitir seu parecer sobre o estudo, como mencionado anteriormente.

Freitas *et Lobo* (2009) apontam que a proporção de

projetos com aprovação final no órgão em até 60 dias foi de 52,4% em 1999 e 74,3% em 2000. Os dados mais recentes, elaborados por Freitas *et al.* (2006) e publicados no *website* da CONEP, apontam que em 2004 79% dos projetos obtiveram o parecer do órgão dentro de 60 dias. Ambos os estudos revelam que grande parte dos projetos de PC não aprovados no prazo deve-se ao fato de não reunirem condições de aprovação na primeira oportunidade de apreciação, gerando pendências e necessidade de pareceres por parte dos pesquisadores *ad hoc*, que muitas vezes também demoram a responder. Várias são as razões que levam a essas pendências, conforme mostrado na tabela 6 (Freitas *et Lobo*, 2009).

Ao confrontar as informações divulgadas pela CONEP e aquelas coletadas nas empresas, pode-se apontar que existe uma necessidade de maior atenção aos aspectos burocráticos por parte das empresas no momento de apresentar o projeto de PC ao órgão. O que parece acontecer é que quando existe uma pendência ou necessidade de parecer dos pesquisadores, a CONEP demora em dar prosseguimento ao processo, o que gera um descontentamento para a subsidiária que têm prazos e compromissos com a matriz.

Duas empresas apontaram ainda dificuldades em importar o novo medicamento que será testado. Geralmente, nessa fase de testes, a nova droga é produzida em escala de laboratório e exportada para os países que realizarão a PC. As empresas atribuem à ANVISA esse obstáculo que, somado ao tempo de aprovação na CONEP, contribui acentuadamente para prolongar o tempo de desenvolvimento da nova droga.

Algumas empresas ainda argumentaram certa dificuldade de convencer a matriz em ampliar as atividades de P&D no Brasil. Guimarães (2006, p. 7) destaca que “o principal desafio para o parque de P&D em saúde no Brasil está associado ao amadurecimento do sistema de inovação em saúde”. Tendo em vista que apenas a PC é realizada por essas empresas no país, fica evidente que a inovação no nível do produto não acontece dentro do território brasileiro.

Tabela 6 – Motivos de geração de pendências nos protocolos de pesquisa junto à CONEP

Motivos	1999	2000
Protocolo incompleto/informações incompletas	89%	80%
TCLE inadequado	66%	77%
Falta intervenção para melhor cuidado do sujeito	29%	12%
Nº de sujeitos não definido	21%	2%
Falta relação de centros envolvidos	13%	17%
Acesso à continuidade do tratamento não assegurado	10%	8%
Informação incompleta de fases anteriores (pré-clínica ou clínica)	12%	12%
Cláusula restrita a publicação	6%	8%
Períodos de wash-out ou uso de placebo sem justificativa e análise crítica de risco	5%	8%
Orçamento incompleto/inadequado	5%	10%
Falta análise de risco/benefício	5%	5%
Uso de material biológico para outros fins	5%	13%
Necessidade de esclarecimentos/informações incompletas	0%	35%
Outros motivos/ necessidades de esclarecimentos	46%	15%
Percentual de Protocolos com 1º parecer pendente	58%	38%
Número de pareceres pendentes	268	327

Fonte: Freitas *et Lobo* (2009, p. 7).

⁶ FIP - o tempo gasto entre o recebimento do protocolo e a inclusão do primeiro paciente no estudo



Por fim, uma empresa apontou ainda a questão da fluência da língua inglesa como sendo uma dificuldade relevante que diz respeito aos profissionais brasileiros que trabalham na empresa, já que estes obrigatoriamente precisam se relacionar com os centros de P&D e a matriz.

As empresas multinacionais acabam aprimorando seus mecanismos de gestão da PC em âmbito global a partir dos aprendizados obtidos pelas subsidiárias no país. A SF2 destaca que após anos realizando PC no Brasil, eles aprenderam a “lidar com o CONEP e a evitar submissão de protocolos que demoram mais ou que têm chances mínimas de serem aprovados como, por exemplo, os que utilizam placebo em amostra comparativa” (TRECHO TRANSCRITO DA ENTREVISTA).

É interessante ressaltar, entretanto, que uma vez iniciado o estudo (pós FPI), os centros brasileiros apresentam elevada velocidade de inclusão, que compensa a defasagem inicial e rapidamente se atinge o número planejado de pacientes (Dainesi, 2005).

O alto número de pacientes e diversidade étnica e genética encontrada no país é um dos fatores que colocam o Brasil entre os principais países em atração de investimentos em PC segundo as MNC estudadas. Outro ponto positivo também levantado nos estudos de caso é o custo competitivo para PC no Brasil. E, finalmente, um fator tido como decisivo entre todas as empresas estudadas é a qualificação dos recursos humanos e a qualidade das instituições que realizam PC, o que envolve excelência no preenchimento dos prontuários em hospitais, disponibilidade de pesquisadores qualificados, tratamentos médicos de qualidade, dentre outros.

5. CONCLUSÕES

A principal contribuição deste artigo foi identificar a atuação das atividades de P&D das multinacionais farmacêuticas no Brasil sob a luz da caracterização da PC brasileira. Poucos estudos foram encontrados que descrevessem o panorama de testes clínicos para o desenvolvimento de novas drogas no país.

Os resultados encontrados permitem concluir que a pesquisa clínica no Brasil é financiada majoritariamente pela indústria, concentrada fortemente na Fase III de desenvolvimento. A realização de testes na Fase I é irrisória, alegando as empresas contempladas neste estudo dificuldade em recrutar voluntários sadios, já que a legislação brasileira não permite pagar pela participação destas pessoas.

Com relação às empresas pesquisadas – que são algumas das mais importantes do setor – elas realizam no Brasil, como parte das atividades internacionais de P&D, basicamente os testes clínicos. Os centros de P&D destas indústrias estão localizados preponderantemente nos países desenvolvidos,

o que corrobora as constatações encontradas na literatura. Algumas indústrias revelaram ter centros de P&D instalados na China e na Índia, e nenhum no Brasil, o que mostra que o Brasil precisa fortalecer sua capacidade para atrair este tipo de investimento.

Dentre os principais obstáculos à realização dos testes clínicos no país, as empresas apontam o tempo de aprovação dos protocolos de pesquisa junto à CONEP. Percebeu-se, contudo, que parte deste atraso está relacionada a pendências existentes nos registros de pesquisas não observados pelas indústrias e que, por outro lado, a CONEP não consegue ser ágil quando recorre aos pareceres de pesquisadores. Outras dificuldades, como problemas com importação de medicamentos por parte da ANVISA e fluência da língua inglesa também foram apontadas pelas empresas.

As sete multinacionais apontaram como benefícios a grande quantidade de pacientes e as peculiaridades étnicas e genéticas dos indivíduos. Os custos, que já foram mais baixos, ainda tornam o país competitivo. E por fim, citado por todas as empresas estudadas está a qualidade das instituições e da mão de obra para realização dos testes.

Diante do exposto, conclui-se que o Brasil é um importante centro de pesquisa clínica no mundo, haja vista o aumento no número de protocolos registrados no *clinicaltrials.gov* nos últimos dez anos. As empresas, embora tenham se queixado dos entraves burocráticos, avaliam que o Brasil é um importante mercado e que encontram competências para a realização das fases de desenvolvimento de novas drogas. Entretanto, o Brasil ainda não consegue atrair os centros de P&D destas indústrias, perdendo espaço para outros países, incluindo alguns em desenvolvimento, dentre os quais China e Índia.

6. REFERÊNCIAS

- Agarwal, S. P., Gupta, A. e Dayal, R. (2007), “Technology transfer perspectives in globalising India (drugs and pharmaceuticals and biotechnology)”, *The Journal of Technology Transfer*, v. 32, pp. 397-423.
- Ambos, B, Ambos T. C. (2009), “Location Choice, management and performance of international R&D investments in peripheral economies”, *International Journal Technology Management*, v. 48, pp. 29-41.
- Bardin, L. (1977) Análise de conteúdo. Edições 70, Lisboa, 225 p.
- Bertrand, O. (2009), “Effects of foreign acquisitions on R&D activity: evidence from firm-level data for France”. *Research Policy*, v. 38, pp. 1021-1031.
- Borges, C. B., Santos, V. B. e Galina, S. V. R. (2008), “Internacionalização da P&D – Um estudo comparativo



entre Brasil, China e Índia”. *Anais do XXV Simpósio de Gestão da Inovação Tecnológica*, Brasília.

BRASIL. (1997), Resolução nº 251, de 07 de agosto de 1997. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Poder Executivo, Brasília, DF, 23 set.

Capanema, L. X. L, Palmeira Filho, P. L. (2009), “Indústria farmacêutica brasileira: reflexões sobre sua estrutura e potencial de investimentos”. Disponível em: <http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/export/sites/default/bndes_pt/Galerias/Arquivos/conhecimento/liv_perspectivas/06.pdf>. (Acesso em: 23 agosto de 2009).

Clinical Trials. (2009) (Disponível em: <http://www.clinicaltrials.gov/>). Acesso em: 12 set. 2009.

Dainesi, S. M. (2005) “Agilizando o processo regulatório de estudos clínicos no Brasil”, *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 51, pp. 121-132.

Filippaios, F., Papanastassiou, M., Pearce, R. e Rama, R., (2009), “New forms of organisation and R&D internationalization among the world’s 100 largest food and beverages multinationals”, *Research Policy*, v. 38, pp. 1032-1043.

Florida R. (1997), “The globalization of R&D: results of a survey of foreign-affiliated R&D laboratories in the USA”, *Research Policy*, v. 26, pp. 85-103.

Freitas, C. B., Lobo, M. (2006), *O sistema CEP/CONEP*. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/docs/doc_ref_eticaPesq/cadernos%20conep%207.pdf>. (Acesso em: 13 out. 2009).

Freitas, C. B, Lobo, M. e Hossne, W. S., (2009), *Sistemas CEPs-CONEP – 9 anos (1996 a 2005)*. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/comissao/eticapesq.htm>>. (Acesso em: 13 out. 2009).

Gassmann, O., Zedtwitz, M. (1999) “New concepts and trends in international R&D organization”. *Research Policy*, v. 28, pp. 231-250.

Guimarães, R. (2006), “Pesquisa em saúde no Brasil: contexto e desafios”, *Revista de Saúde Pública*, v. 40, pp. 3-10.

Li, J.; Kozhikode, R. K. (2009), “Developing new innovation models: shifts in the innovation landscapes in emerging economies and implications for global R&D management”. *Journal of International Management*, v. 15, pp.1-12.

Mortella, C. et al. (2008), *Saúde e indústria farmacêutica em debate*. Cubzac, São Paulo, 217 p.

Nishioka, S. A. (2006) “Regulação da pesquisa clínica no Brasil: passado, presente e futuro”, *Prática Hospitalar*, v. 48, pp. 17-26.

Palmeira Filho, P. L, Pan, S. S. K. , (2003), “Cadeira farmacêutica no Brasil: avaliação preliminar e perspectivas”. *BNDES Setorial*, v. 18, pp. 3-22.

Pammolli, F., Magazzini, L., Riccaboni, M. (2011) “The productivity crisis in pharmaceutical R&D”, *Nature Reviews Drug Discovery*. V. 10, pp. 428-438.

Patel, P., Pavitt, K. (1998), “National systems of innovation under strain: the internationalisation of corporate R&D”, Science Policy Research Unit, University of Sussex, Brighton.

Richardson, R. J. (org.). (1999) *Pesquisa social: métodos e técnicas*. 3. ed. São Paulo: Atlas, 334 p.

UK-United Kingdom. (2010), *R&D Scoreboard - The 2010 R&D Commentary & Analysis*. Department for Business, Innovation & Skills (BIS), UK.

Yin, R. K. (2001), *Estudo de caso: planejamento e métodos*. 2. ed. Porto Alegre: Bookman. 205 p.

Zago, M. A. (2004), “A pesquisa clínica no Brasil”, *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 9, pp. 363-374.

Zedtwitz, M., Gassman, O. (2002), “Market versus technology drive in R&D internationalization: four different patterns of managing research and development”, *Research Policy*, v. 31, pp. 569-588.