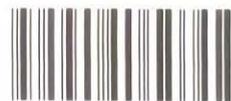


ch

Economia Agrária



1290000978



TCC/UNICAMP P415b

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE ECONOMIA

" BIOTECNOLOGIA EM PRODUTOS NATURAIS "

o caso dos esteróides

aluna LIDIA CARMEN PEREZ  
RA 860528

Monografia apresentada ao Instituto de  
Economia - UNICAMP.

ORIENTADOR: Prof. JOSÉ MARIA F. J. SILVEIRA ✓

dezembro 1989 ✓

*Biotecnologia*

*Esteróides - Biotecnologia*

#### DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais que me incentivaram nesses quatro anos e especialmente ao meu noivo pelo carinho, atenção e ajuda.

## ÍNDICE

	pag
INTRODUÇÃO	
CAPÍTULO 1 - A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	
1.1 HISTÓRICO MUNDIAL	1
1.2 HISTÓRICO NACIONAL	9
CAPÍTULO 2 - OS PRODUTOS NATURAIS	
2.1 OS PRODUTOS NATURAIS	24
2.2 HISTÓRICO DE UTILIZAÇÃO	30
2.3 O CASO BRASILEIRO	36
CAPÍTULO 3 - OS ESTERÓIDES	41
CONCLUSÕES	54
BIBLIOGRAFIA	57

## INTRODUÇÃO

O presente trabalho pretende apontar o estado de utilização dos produtos naturais, bem como seu potencial ainda não usado. Nossa meta é direcionar o estudo para o caso brasileiro, ressaltando seu potencial e o atual estado do aproveitamento dos produtos naturais.

Ao longo do trabalho pretendemos evidenciar o papel dos produtos naturais na indústria farmacêutica, bem como sua relação com os produtos da síntese. Para isto faz-se necessária uma breve revisão do histórico da conformação da indústria farmacêutica e suas atuais características tanto a nível mundial como nacional.

Colocadas as características da indústria farmacêutica, pretendemos definir o que são produtos naturais, sua atual utilização nos vários campos do conhecimento e evidenciar seu papel dentro da indústria farmacêutica. Concomitantemente, pretendemos mostrar o espaço ocupado atualmente pelos produtos naturais e no caso brasileiro definir o espaço existente para expansão de seu uso.

Finalmente, mostramos o estudo de caso sobre os esteróides - classe terapêutica dos hormônios esteroidais - que ilustra a inserção dos produtos naturais na indústria farmacêutica e sua relação com a síntese. Para este estudo são abordados aspectos como importação, produção nacional e seus processos.

O problema que procuramos evidenciar ao longo do trabalho, é o fato de que grande demanda reprimida existente no setor de saúde pode ser entendida de um lado como resultado da própria

conformação da indústria farmacêutica nacional e de outro à falta de investimentos em pesquisas para aproveitamento de matérias vegetais abundantes no país.

Este pano de fundo que pretendemos realizar é fruto da questão com que se depara a indústria farmacêutica, que enfrenta uma espécie de esgotamento tecnológico. Este é devido principalmente a aumento de custos na indústria farmacêutica em geral. A biotecnologia surge como forma de descobrir novos caminhos sanando por um lado a questão tecnológica e de outro buscando uma redução nos custos via melhoramento ou otimização de processos.

O problema que levantamos é que face a este panorama de esgotamento tecnológico, no caso brasileiro adiciona-se uma grande demanda não atendida e os produtos naturais são uma alternativa não no sentido de substituição dos sintéticos, mas como ampliação do seu próprio espaço já existente. É uma simples questão de ocupar nichos de mercado ainda não ocupados.

## CAPÍTULO 1

### A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

#### 1.1 HISTÓRICO MUNDIAL

Nos primórdios dos tempos, feiticeiros, magos e curandeiros se valem das plantas e raízes para praticar a medicina rudimentar. É o que se pode chamar de "gérmen" da indústria farmacêutica.

Esse tipo de atividade curandeira, que era quase sempre associada a dons sobrenaturais, prevalece aproximadamente até o século XV, e durante sua predominância foram sendo diferenciadas quanto ao uso inúmeras plantas, como coca, tabaco, e várias raízes. Dentro deste século como já colocou Salles apud "... 1425 se deu a separação entre a medicina e a farmácia na França, constituindo marco dos desenvolvimentos autônomos".

A química farmacêutica teve como precursor Paracelso, que fazia a extração de princípios ativos para curar doenças.

A farmacologia, porém, só se tornaria ciência em 1850, quando Magendie introduz a experimentação em animais. A partir daí o progresso é vertiginoso.

É neste período que começa-se a perceber uma mudança de forma de utilização das plantas no tratamento de doenças. Não mais são usados seus preparados, mas sim, suas moléculas ativas.

Dentro ainda do século XIX há a descoberta dos micróbios patogênicos, que leva à invenção de vacinas por Robert Koch, Pasteur e outros.

Até aqui o que se nota é que toda a produção farmacêutica se constituía de atividade puramente artesanal.

Já no começo deste século apesar da sobrevivência dos princípios naturais botânicos (este perdura nas três primeiras décadas deste século) observa-se um grande incremento na produção de "produtos biológicos" em grande parte estimulada pelas descobertas de Pasteur (1822-1894).

O progresso espantoso desse período está associado aos impulsos da revolução industrial. Desenvolve-se então a química orgânica, que possibilita a criação de inúmeras substâncias pela manipulação de moléculas ativas.

Com o desenvolvimento da química sintética, que se assenta como tecnologia dominante no primeiro quarto deste século, há mudança na base tecnológica da indústria farmacêutica.

Mesmo com esse grande avanço, até 1935 pouco havia para combater moléstias de origem bacteriana. No entanto a partir deste ano descobre-se várias substâncias de estrutura química definida com forte ação anti-bacteriana.

O início da quimioterapia moderna se deu com a descoberta das drogas a base de sulfa.

O impacto das sulfas não foi tão grande se comparado com os antibióticos, devido a estes últimos cobrirem maior variedade de doenças. O primeiro antibiótico foi descoberto em Londres, 1927 por Sir Alexander Fleming.

A segunda Guerra Mundial (1939/45) teve papel destacado no desenvolvimento do setor farmacêutico a nível mundial, seja pela demanda inusitada causada pela guerra, seja pela necessidade de medicamentos mais eficazes, permitindo o rápido crescimento das empresas existentes e a criação de novas, contribuindo assim para incorporação de P & D como atividade inerente a esta indústria. Os países capitalistas apoiaram decididamente o desenvolvimento e consolidação das empresas nacionais, por entenderem o desdobramento estratégico que as novas drogas representavam.

O país que mais se destacou na introdução de novos produtos no mercado mundial foi Estados Unidos, que respondeu por 64% do total de novas drogas colocadas no período 1940/75. Observe-se que, estas inovações surgiram a partir de pesquisas acadêmicas que contaram com o financiamento das indústrias e de apropriação das patentes químicas alemãs no pós- II guerra.

As firmas norte-americanas em sua fase inicial tiveram muitas vantagens, que acabaram por propiciar as condições necessárias para que montassem a atual infra-estrutura tecnológica e comercial que possuem. As vantagens mais evidentes vieram por parte do próprio governo americano : a) incentivo à produção devido ao esforço de guerra; b) necessidade da produção em larga escala de medicamentos para evitar epidemias - por exemplo a penicilina. Por outro lado as indústrias puderam contar com um vasto mercado formado pelos exércitos em conflito, o que proporcionou o sucesso do investimento na produção.

A partir daqui o domínio em P & D passa a principal estratégia, resultando em maior empenho na formação de recursos ma-

teriais e humanos por parte das empresas. Com isso possibilitou-se uma capacitação tecnológica e científica associada à expansão do mercado. Isto implicou em uma verticalização das grandes empresas.

Segundo Frenkel, " Há indicações de que, inicialmente, as firmas da indústria se deparam com a possibilidade de aproveitar comercialmente medicamentos novos que foram descobertos originalmente por fontes externas a elas e que lhes forneceram o ponto de partida para as pesquisas que depois se desenvolveram."

Ainda segundo Frenkel "O crescimento da indústria durante a II Guerra Mundial e nas décadas subsequentes, atraiu a entrada de novas firmas para o setor. Nos EUA esta entrada realizou-se em grande parte, através da compra de firmas estabelecidas no ramo, pois isto asseguraria, primeiro, a disponibilidade de uma rede de vendas adequada às características do processo de distribuição dos produtos farmacêuticos e, segundo, garantiria para a nova empresa um nome comercial com o qual a classe médica já estivesse familiarizada."

No processo de desenvolvimento da indústria farmacêutica as firmas com experiência em produção de remédios populares e que se familiarizaram com os processos e técnicas de produção e distribuição de medicamentos, passaram a atuar no mercado ético. Há que se distinguir o mercado popular do mercado ético, sendo o primeiro aquele que não exige receita médica para a compra de medicamentos, além do que a promoção e a propaganda dos produtos é livre. O segundo tem a propaganda limitada à classe médica.

No caso das indústrias que passaram a atuar no mercado ético, sua entrada se deu pela compra de pequenas firmas, que já se encontravam no mercado, ou criaram divisões específicas e com nome distinto. Estas medidas foram tomadas para conquistar a classe médica.

Durante este período o que se nota, além de várias descobertas farmacológicas, é que existe uma profunda transformação da indústria.

Para garantir o círculo vicioso descrito por GIOVANI " P&D de novos produtos - monopólio - lucro extraordinário - P&D de novos produtos... etc " que leva à concentração econômica e oligopolização de mercado, incentivou-se o mecanismo de reconhecimento de patentes como medida de proteção, a nível internacional. Essas patentes incidem sobre os empreendimentos privados e garantem o influxo de capital àqueles que haviam desenvolvido novos produtos e processos.

Segundo Salles F<sup>o</sup>, " O instrumento da patente que visa garantir os direitos comerciais dos inventores, apresentou diferentes tipos de reflexos : por um lado controlava a P&D, na medida da criação de monopólios de fornecimento de matérias-primas, com a fixação de preços de transferência às subsidiárias de multinacionais, assegurando o monopólio de produção e venda que convergia para oligopolização de mercado; e por outro, desestimulava a P&D enquanto protegia prioritariamente os interesses do empresário que detinha os direitos do trabalho do inventor. "

O sistema de patentes foi formulado na Convenção de Paris em 1884 e até hoje é adotado. Porém há que se levar em consi-

deração que esse sistema foi criado em pleno auge das descobertas científicas e como já foi dito acima, visava proteger o inventor - era um meio de atenuar as incertezas. Atualmente o sistema de patentes gira em torno da propriedade industrial da marca e do processo.

Além do instrumento de patente, as indústrias passaram a unir-se com universidades e instituições de pesquisa para que estas últimas lhes fornecessem a P&D necessária para enfrentar a concorrência industrial.

O período atual está marcado pelo rápido desenvolvimento e difusão de novas tecnologias caracterizadas até como revolucionárias. A biotecnologia é uma delas.

Na indústria farmacêutica, a biotecnologia surgiu há muitos anos com Alexander Fleming, que produziu a penicilina através de fungos e bolores.

A partir disso a biotecnologia começa a ser aplicada, sendo que atualmente é usada em larga escala, especialmente por empresas americanas. As causas da larga utilização da biotecnologia são relacionadas abaixo:

- tempo de desenvolvimento da nova aplicação farmacêutica é menor;
- os novos produtos da biotecnologia podem ser adicionados aos produtos no mercado ou substituí-los;
- a biotecnologia surge como oportunidade para diversificação;
- a biotecnologia pode ser arma competitiva tanto para pequenas quanto grandes indústrias quando se trata de mercados

específicos.

Resumindo, ao longo da trajetória da indústria farmacêutica os produtos naturais foram sendo substituídos pela síntese, nos casos em que a síntese obtinha maior rendimento ou um produto com maior eficiência. Isto ocorre, pois esta última permite uma maior diversidade de princípios ativos e combinações medicamentosas a um custo relativamente baixo.

Note-se também que o maior avanço se fez durante a II guerra, que exigiu maior potencial de cura por parte dos medicamentos e por outro lado abriu amplo mercado para as indústrias existentes ou entrantes. Para ilustrar basta recordar o fato citado acima sobre os incentivos à indústria farmacêutica americana durante o período de conflito.

Com incentivos governamentais e grande mercado, as empresas norteamericanas iniciam um desenvolvimento que até hoje prevalece. Neste movimento houve pesados investimentos da indústria que em muitos casos se aliou a universidades e instituições de pesquisa. Tudo isto fruto da estratégia de persistente inovação adotada por estas empresas.

Devido à massificação do consumo de medicamentos, crescimento vertiginoso do mercado, especialmente durante a guerra, e constante necessidade de inovação, abandona-se os medicamentos provenientes diretamente de extratos de plantas, estes passam em alguns casos a serem utilizados como precursores da síntese.

Atualmente biotecnologia surge como grande potencial de desenvolvimento de novos processos e produtos dentro de um setor altamente oligopolizado e com técnicas patenteadas. Surge também

em meio de um movimento mundial de volta ao natural, onde se procura minimizar o consumo de produtos obtidos artificialmente.

Em termos econômicos a biotecnologia surge como um meio de se ampliar a capacidade inovativa, de barateamento de custos e impulso tecnológico. Fatores importantes num mercado tão competitivo como o farmacêutico.

## 1.2 HISTÓRICO NACIONAL

A história da produção farmacêutica no Brasil até a virada do século esteve ligada, e limitada, à manipulação de extratos vegetais e substâncias de origem animal. Esta predominância pode ser explicada pelo estágio tecnológico dos produtos farmacêuticos e pela tradição em produtos naturais. Esta última pode ser percebida através do grande interesse em estudar nossa flora, demonstrado pelos colonizadores.

### 1.1 Cronologia das expedições e estudos da flora brasileira

- 
- 1630/54 - Maurício de Nassau estuda a flora do Norte e Nordeste, descobrindo a Ipeca, o Jaborandi e o Tabaco, como plantas medicinais.
  - 1840 - Von Martius e Von Spix respectivamente botânico e zoólogo publicam a Flora Brasiliensis.
  - 1847 - Teodor Peckholt descobre vários princípios ativos tais como a Agoniadina.
  - 1899/1931 Compilação farmacopéia brasileira - Rodolfo Albino D. da Silva
- 

Fonte: Salles F<sup>o</sup>, et alii

Neste período a necessidade tecnológica para a produção farmacêutica não oferecia impecilhos à entrada de pequenos inventores. Um exemplo que tornou-se típico no Brasil, foi o caso do iotônico Fontoura imortalizado pela personagem de Monteiro Lobato, o Jeca Tatu. Foi um dos felizes exemplos do estabelecimento de empresas de cunho familiar no Brasil.

A necessidade de combater os surtos epidêmicos do início do século motivou a implantação de laboratórios estatais, que produzissem e pesquisassem vacinas e soros. Surgem então o Instituto Butantã (1889) e o Instituto Oswaldo Cruz (1902), que se destacam no papel de desenvolver tecnologia nesta área.

A partir deste "núcleo de tecnologia nacional" começaram a surgir os laboratórios nacionais. Estes tiveram origem no antigo boticário que transformou-se em farmacêutico e que em muitos casos montou seu próprio laboratório. Entre os "laboratórios pioneiros" destacaram-se: Sousa Soares, Araújo Pereira, Alves Câmara, Werneck, Marques de Holanda, Silva Araújo, Moura Brasil, Dandt Filho, Paulo Seabra, Candido Fontoura, Vital Brasil, entre outros, Salles F<sup>o</sup> (1987). Nesta época o censo geral da república contou 186 estabelecimentos existentes.

Esta indústria teve seu auge na década de 30, mesmo quando já havia algumas drogas sintéticas no mercado.

Há que se destacar que até as primeiras décadas do século, esta indústria baseada na manipulação de extratos vegetais e animais supria o mercado nacional.

Até este período além dos laboratórios nacionais, existiam também as casas de representação que embalavam e engarrafava-

vam matéria-prima importada. Não tinham, porém, representação industrial visto que não possuíam qualquer laboratório completo.

A partir da década de 30 há radical mudança da base tecnológica, com o advento das sínteses (1930) e antibióticos (1940), que implica em rápida e completa alteração do panorama internacional. Esta revolução implicou em radical transformação tecnológica na produção de medicamentos que a âmbito nacional implicou em forte pressão competitiva sobre as indústrias nacionais que enfrentaram, no período, rápida obsolescência da maioria de seus produtos.

Apesar de todo avanço anterior da indústria brasileira, com o florescimento de vários laboratórios nacionais, começa um processo de diferenciação entre a indústria brasileira e as européia e americana. Isto é notório no tipo de estratégia tecnológica adotada por essas últimas, com vistas ao domínio de mercados. Esta tornou-se uma das maiores dificuldades de acesso das empresas nacionais à oferta mundial de fármacos bem como a novas tecnologias, implicando em desvantagem para enfrentar e sobreviver no mercado, visto que a inovação resultava no contínuo lançamento de novos produtos no mercado. Configura-se a defasagem de nossa indústria às outras.

A grande diferenciação importante entre a indústria brasileira e dos países desenvolvidos é que nestes últimos a indústria farmacêutica desenvolveu-se como desdobramento da indústria química. Esta fornecia recursos, processo e experiência de produção industrial.

O desenvolvimento de uma indústria de química fina plenamente constituída é premissa para o desenvolvimento de uma indústria farmacêutica desenvolvida. Isto se deve ao fato de que desse modo a primeira fornecerá à segunda os insumos básicos e intermediários principais. Estes insumos, em sua maioria, são obtidos de produtos da química pesada.

O fato da indústria farmacêutica nacional não se desenvolver com o apoio de um parque industrial de química fina, aliado à questão da inexistência de força da indústria nacional equivalente às estrangeiras, pode ser apontado como um dos impecilhos ao "... encurtamento do chamado "hiato tecnológico", Salles F<sup>o</sup> (1987).

O advento da II Guerra Mundial, com a restrição das importações, propiciou, por um lado "... mercado seguro para a indústria farmacêutica nacional com a formação de novas firmas ou ampliação das antigas pelos remédios científicos; e por outro lado a intensa produção de antibióticos, preferencialmente pelas firmas norte-americanas, a partir das necessidades geradas pelo esforço de guerra", Salles F<sup>o</sup> (1987).

Este período tornou-se para a indústria farmacêutica nacional uma fase áurea, pois foi o período de formação das empresas locais. Isto foi possível devido a grande expansão da demanda por medicamentos no período, notadamente a penicilina.

Conforme já dissemos, a II Guerra foi um período de grande expansão para indústria farmacêutica a nível mundial e nacional. Com o esforço de guerra houve necessidade de aumentos quantitativos na produção e por outro lado de remédios mais efi-

cientes. Esta segunda necessidade impulsionou a indústria mundial a novas revoluções tecnológicas.

O Brasil, porém, teve seu acesso vedado a essas tecnologias por ser signatário da Convenção de Paris (1884). Esta previa o patenteamento de processos e produtos farmacêuticos. Em 1945 o Brasil passou a não reconhecer patentes de produtos mantendo, entretanto, a patente dos processos. "Destarte, a indústria nacional, sem capacidade de alocação dos recursos em P&D em volume suficiente para acompanhar a evolução tecnológica a nível da inovação de produtos e processos, e sem contar com apoio governamental de qualquer natureza, tornou-se presa fácil para as empresas transnacionais", Cadernos CODETEC (1987).

Após a guerra, na "esteira" da conformação do complexo químico a nível mundial, o Brasil assim como todos os países sem lastro tecnológico foram submetidos à estratégia de expansão internacional das empresas inovadoras. Começam a se formar "joint-ventures" no Brasil como Fontoura Wyeth e Laborterápica Bristol. Com isso percebe-se neste período e ao longo de toda a década de 50, um claro movimento da indústria farmacêutica nacional para segmentos mercadológicos com menor necessidade tecnológica. A indústria nacional começa a perder espaço.

Neste período, as multinacionais começam um maciço movimento de instalação de subsidiárias, ou aquisição de laboratórios nacionais, movimento este que não implicou em transferência de tecnologia. Isto porque o segredo tecnológico de desenvolvimento, residia na fabricação dos insumos, tarefa que ficou restrita ao país de origem da subsidiária.

A partir do exposto, conclui-se que neste período o avanço da produção e mesmo do mercado farmacêutico, se fez concomitante a uma progressiva desnacionalização do setor. O quadro abaixo mostra o histórico da compra paulatina dos laboratórios nacionais por grandes empresas ou grupos estrangeiros. Podemos dizer que esta estratégia de entrada das multinacionais no mercado nacional foi feita via "take over", ou seja, a firma estrangeira traz a tecnologia (não a de ponta, aquela de domínio comum) e garante o poder inovativo frente às empresas no mercado. Enquanto isso a firma nacional fornece a matéria-prima e a mão-de-obra. Outra fonte do processo de desnacionalização foi a incapacidade financeira e tecnológica de enfrentar as empresas multinacionais em igualdade de condições, em termos de estratégia de marketing e de diferenciação de produto.

QUADRO DE DESNACIONALIZAÇÃO DA INDÚSTRIA NACIONAL

ano	empresa vendida	empresa compradora	origem do capital da empresa compradora
1936	SILVA ARAUJO	ROUSSEL	FRANÇA
1949	FONTOURA	WYETH	EUA
1957	LABORTERAPICA	BRISTOL MYERS	EUA
1957	PRAVAZ	RECORDATI LAB.	ITÁLIA
1958	MOURA BRASIL	MERREL	EUA
1959	SANITAS	LEO DO BRASIL	DINAMARCA
1960	ENDOCHIMICA	MEAD JONHSON	EUA
1961	NOVOTERÁPICA	BRACCO	ITÁLIA
1962	MYRTONIL	IMMUNO	AUSTRIA
1963	TORRES	SILVA ARAUJO ROUSSEL	FRANÇA
1965	EXACTUS	MIDY FARMACÊUTICA	FRANÇA
1967	SINTÉTICO	SEARLE	EUA
	CYRILLO MOTHE	A. H. ROBINS	EUA
1968	LAFI	U S VITAMIN REVLON	EUA
	LABORAL	SYNTEX	EUA
1969	PROCIENX	BYK	ALEMANHA
	HAEMO DERIVADOS	HOESCHT	ALEMANHA
1970	HORMOQUÍMICO DER.	RORER	EUA
1971	YATROPAN	RECOFARMA	ITÁLIA
	USFARMA	ICN	EUA
1972	KERATO-LOIL	ALLERGAN	EUA
	QUIMIOFARMA	BOEHRINGER BR	ALEMANHA
	MAURICIO VILLELA	BEECHAM	INGLATERRA
	INST. PINHEIROS	SYNTEX	EUA
1973	ENILA-LUTECIA	SMITH KLEIN FRENCH	EUA
	LABONOBEL	FERRER	ESPANHA
	CISSA	ALCON	EUA
	DELFO	ALCON	EUA
1974	QUIMIOTERAPICO	MUNDIFARMA	EUA
	SCIL	CBC INTERNACIONAL	EUA
	PANQUIMICA	EMUSA	ESPANHA
	PELOSI	URIACH QUIM BR	EUROPA
	PROCAMPO	SCHERING	EUA
1975	VEMACO	EATON	EUA
1976	BALDASSARI-ALCIATE	MEDIPROPI	EUROPA
1977	HIPLEX	FRESENIUS	ALEMANHA
	RIEDEL	ZABINKA	ITÁLIA
1980	LABORTIL	SEARLE	EUA
1982	BIOSSINTÉTICA	NESTLE/ ALCON/SYNTHELABO	SUIÇA
	BULLER	3M RIKER	EUA
1983	WESLEY	DEGUSSA	ALEMANHA
	LABOLESSEL	CARRET	INGLATERRA
	RECOFARMA	SARSA	FRANÇA

FONTE : Salles F<sup>o</sup> et alii

A indústria mundial voltava-se cada vez mais para investimentos de P&D para geração de novos produtos, pois devido ao fato de serem protegidos por patentes, proporcionam um alto lucro industrial. Com isso novos produtos eram constantemente lançados no mercado, fato não diferente no Brasil, devido à presença das multinacionais. Com isso a indústria nacional, deslocou-se cada vez mais para a produção de remédios populares.

A política econômica dos anos 50, que visava a industrialização do país, acentuou o processo descrito acima, pois os constantes estímulos à vinda do capital estrangeiro trouxeram consigo a implantação de várias subsidiárias em território nacional. Além de estimular o capital estrangeiro a vir para cá, estimulou também as importações de fármacos, o que levou a um grande suprimento do mercado, mas em contrapartida, desestimulou enormemente a produção nacional. O desestímulo vem por conta do fato de que as importações em muitos casos, eram mais vantajosas do que a produção, ou, em outros casos, do que o desenvolvimento da tecnologia para produção nacional. Fato esse que ocorre ainda nos dias de hoje, no tocante a insumos e alguns produtos acabados neste setor.

Além de resultado da política do governo as multinacionais para cá se dirigiram devido a outras vantagens, como o aumento da rentabilidade industrial pelos seguintes mecanismos:

a) preço de transferência que implica na sobrefaturação da matéria-prima;

b) aumento da vida média dos medicamentos,

c) possibilidade de exportação para esses países de substâncias que tem seu uso proibido em países de legislação mais rígida.

Nos anos 60, ocorreu uma quebra no regime de patenteamento, com países mais flexíveis neste regime, passando a dominar processos produtivos e ingressando no mercado como fornecedores independentes

Com isso, algumas empresas nacionais puderam entrar neste mercado de remédios patenteados - mercado ético - pois, muitos dos laboratórios nacionais eram formados com profissionais que trabalhavam nas multinacionais.

Há que se notar que o não reconhecimento de patentes de processos farmoquímicos não levou à verticalização da indústria nacional pela própria produção de fármacos.

Com a maior flexibilidade no regime de patenteamento ( não reconhecimento de patentes a partir de 1969 ) as empresas nacionais passaram a importar fármacos e competir com as subsidiárias, via uso de estratégia semelhante: ambas formulam e comercializam os mesmos produtos.

Atualmente o setor farmacêutico brasileiro atende satisfatoriamente a demanda por medicamentos, dado o domínio (ainda pequeno) da tecnologia de formulação e avançadas técnicas de comercialização.

Portanto como vimos, a indústria farmacêutica nacional desenvolveu-se de modo bastante particular se comparado ao desenvolvimento mundial. Sua conformação histórica implicou em rápida expansão da produção e do mercado interno sem que fosse superada

a dependência de importações de matérias-primas básicas. No tocante ao desenvolvimento tecnológico, as atividades de P&D empresarial foram praticamente inexistentes ao longo de todo processo de expansão econômica industrial do pós guerra à exceção de algumas atividades simples como formulação de medicamentos e controle de qualidade.

A partir deste panorama passamos a uma caracterização do atual estágio de desenvolvimento da indústria farmacêutica brasileira. Para tanto usaremos a classificação de Vianna (1987):

a) P&D de novos fármacos: implica em obtenção de novas drogas por síntese ou identificação de substâncias quimicamente ativas, ou seja, neste estágio existe o domínio de todo Know how vigente e por vir. Caso típico das nações mais desenvolvidas.

b) Produção de novos fármacos: implica na existência de uma indústria capaz de formular e sintetizar drogas, ou seja, domínio da técnica existente. Aqui enquadra-se a indústria brasileira com a ressalva de que já existem alguns casos de descobertas de medicamentos nacionais.

Esta classificação inclui ainda dois estágios:

c) Produção industrial de medicamentos: implica na existência de uma indústria capaz de formular e sintetizar drogas, ou seja, domínio da técnica existente. Aqui enquadra-se a indústria brasileira com a ressalva de que já existem alguns casos de descobertas de medicamentos nacionais.

d) Distribuição e comercialização de medicamentos - não existe indústria constituída, sendo a demanda suprida pelas importações.

A indústria nacional já possui pesquisas, com certo sucesso, na criação de fármacos nacionais via fitoquímica, como lançamento do novo antiinflamatório pelo CPQBA - UNICAMP. Porém não significa que estejamos na iminência de passarmos ao primeiro estágio, pois para tal existem muitos obstáculos que são citados a seguir:

- histórico da indústria farmacêutica brasileira que levou à crescente desnacionalização e também ao deslocamento da indústria nacional a setores de pouco domínio tecnológico;

- fatores relacionados à lucratividade das multinacionais aqui estabelecidas que fizeram com que suas subsidiárias só formulassem os medicamentos com as matérias - primas e intermediários vindos da matriz. Isto ocorre pois há possibilidade de sobrefaturamento, além do que este processo aumenta o ciclo de vida do produto.

- fatores relacionados ao padrão competitivo: a indústria nacional impõe um padrão concorrencial que em estratégias se iguala às subsidiárias. Isto ocorre devido a fragilidade tecnológica e financeira da indústria nacional, que a impossibilita de empregar grandes somas em P&D e assim fazer frente ao grande poder inovador da indústria mundial. Note-se sobre este aspecto que toda inovação incorre em dose acentuada de incerteza, especialmente no setor farmacêutico, onde o tempo gasto em pesquisa e a conseqüente colocação no mercado é relativamente grande. Isto eleva os gastos de P&D e assim como pode levar a altos lucros, pode resultar em grandes prejuízos;

- Inexistência de apoio explícito do governo à pesquisa bem como a capacitação de pessoal - um dos problemas do Brasil, pois falta incentivo,

- Um dos fatores mais importantes e de nosso particular interesse, é o fato de que a indústria nacional se desenvolveu sem superar a dependência de matérias-primas. Fato que implica em altos em altos custos de importação e em muitos casos decorre do histórico da indústria nacional, que não se desenvolveu como ramo da química fina. Como vimos a nível mundial o grande impulso da indústria farmacêutica foi devido ao seu desenvolvimento a partir da química fina.

No caso brasileiro é aqui que se encaixa a corrida aos produtos naturais já que apresentam duas vantagens :

- Devido a vastidão de nossa flora, já foram catalogadas 120 mil espécies, o que se pretende em alguns setores é que os produtos naturais surjam como alternativas às importações. A substituição das importações faz-se necessária neste tempo de crise que atravessamos.

Para tentar solucionar estes problemas é que devemos entrar na discussão da absorção e desenvolvimento da biotecnologia. Isto se justifica pelo fato de que " A indústria farmacêutica é um dos maiores sucessos do setor de alta tecnologia do mundo econômico, pois a pesquisa é o fundamento da estratégia competitiva e porque os produtos farmacêuticos são os primeiros aos quais a biotecnologia tem sido aplicada", OTA (1984). Além disso a biotecnologia permite a criação de novos produtos que sempre acabam por criar novos mercados.

Até aqui o que pudemos perceber na evolução do setor farmacêutico nacional é que ele nasceu através do uso de extratos vegetais como medicamentos e seu desenvolvimento foi regular até o advento da II guerra. A partir daí com o avanço vertiginoso da indústria de química fina, que se ramificou para o setor farmacêutico, e também com a grande expansão do mercado devido a belligerância reinante, as indústrias americanas e européias implementaram muitos progressos.

Mesmo depois de terminado o conflito, como as indústrias neste período tiveram altos lucros, começa um movimento de exportação de capital configurado no caso brasileiro na vinda das subsidiárias. Este fato coincide ( estamos nos referindo à década de 50) com o grande período expansivo da industrialização nacional marcado pelo Plano de Metas. Com o constante estímulo à vinda do capital externo, na busca de completar o processo de industrialização, o que acaba ocorrendo é um deslocamento da indústria nacional para setores de baixa necessidade tecnológica.

Este fato acaba por provocar a desnacionalização do setor devido a que as indústrias estrangeiras trazem novos métodos de produção, porém os insumos vêm da matriz.

Como consequência temos o grande volume de importações de fármacos que em alguns casos possuem um preço unitário muito alto, como veremos no caso dos esteróides. E apesar das importações, atualmente o Brasil possui uma demanda reprimida calculada em 1987 pela CODETEC em US\$ 3,6 bilhões.

No mesmo estudo, o Brasil aparece como o sétimo mercado em produtos farmacêuticos, constituindo um total de US\$ 1,6 bi-

lhão. O consumo per capita é de US\$ 14,33 conforme podemos perceber no quadro abaixo:

COLOCAÇÃO	PAIS	MERCADO FARMACEUTICO US\$ BILHOES	POPULACAO MILHOES	CONSUMO PER CAPITA/ANO US\$	PARTICIPACAO NO MERCADO MUNDIAL %	PARTICIPACAO ACUMULADA
1	E.U.A	22,0	234	94	31,4	31,4
2	JAPAO	13,4	120	111	19,1	50,5
3	ALEMANHA OC.	5,6	62	90	8,0	58,5
4	FRANCA	4,4	55	80	6,3	64,8
5	ITALIA	3,2	58	55	4,6	69,4
6	GRA BRETAGHA	2,8	56	50	4,0	73,4
7	BRASIL	1,9	135	14	2,7	76,1
8	ESPANHA	1,7	38	44	2,4	78,5
9	CANADA	1,4	25	56	2,0	80,5
10	ARGENTINA	1,1	30	38	1,6	82,1

Através da tabela podemos perceber que apesar do Brasil estar entre os dez maiores mercados, nosso consumo per capita está bem abaixo dos países desenvolvidos. Este fato pode ser explicado pela existência da grande demanda reprimida acrescida de um outro fato: a distribuição do consumo é " perversa " somente 23% da população consome 60% da produção e uma boa parte da população não tem acesso a medicação. Note-se que isto poderia ser resolvido através do aumento do consumo governamental, que poderia ser direcionado ao atendimento da população de baixa renda.

Portanto a indústria farmacêutica nacional sofre de vários problemas devidos a sua própria formação.

## CAPÍTULO 2

### 2.1 OS PRODUTOS NATURAIS

Pelo exposto no capítulo anterior pudemos perceber que a história da indústria farmacêutica no Brasil revela o grande grau de desnacionalização no setor. Aproximadamente 84% do valor da produção, segundo dados de 1987, estão nas mãos das empresas multinacionais, sendo este fato derivado do salto tecnológico da indústria farmacêutica mundial notadamente nas décadas de 30 e 40, como demonstramos anteriormente.

Outro ponto importante é o grau de concentração do setor que é muito alto, dificultando às pequenas empresas de capital nacional à entrada no mercado.

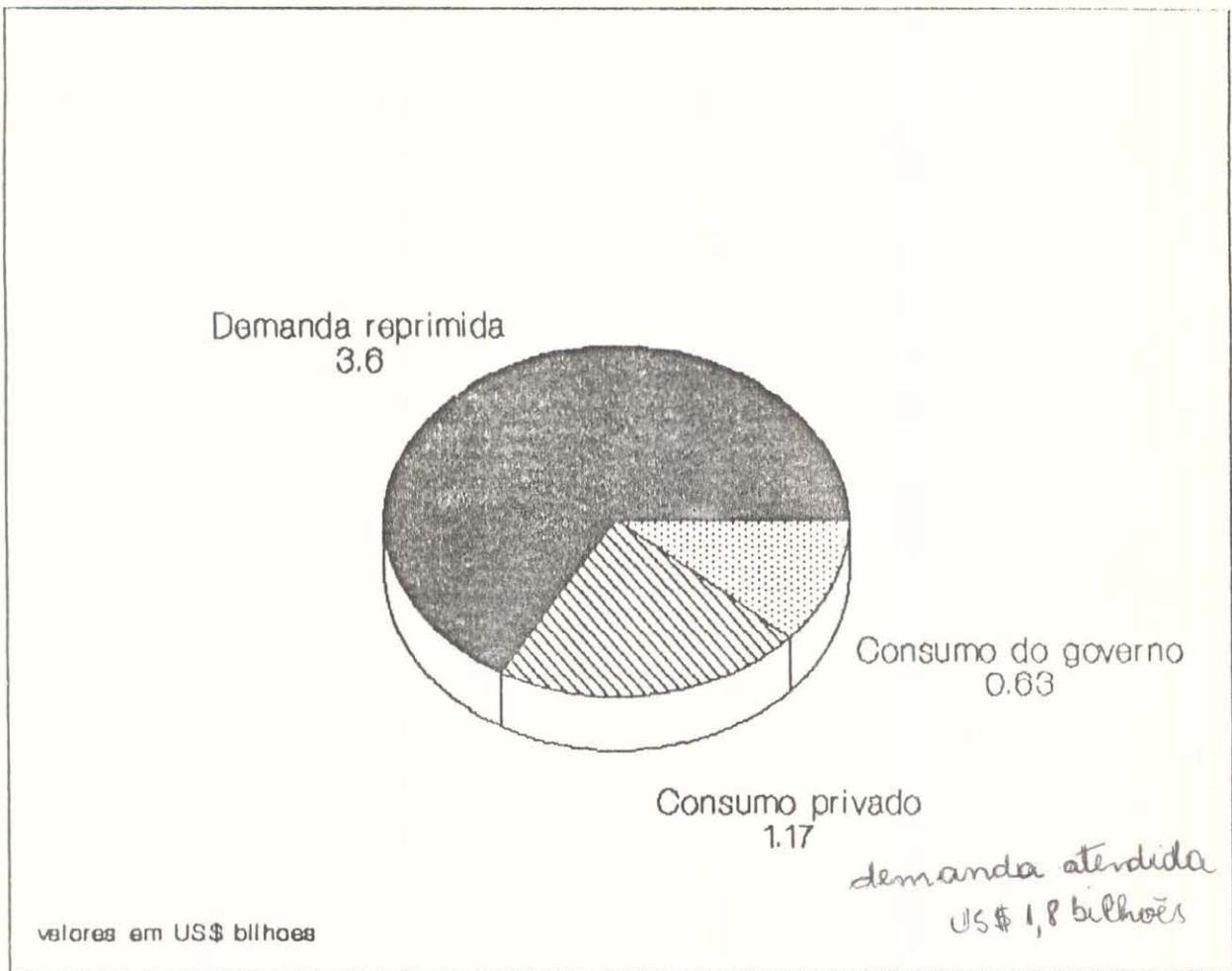
Como se pode perceber trata-se um setor muito segmentado com vários mercados diferenciados, onde grandes empresas multinacionais o dominam tecnologicamente, bem como são líderes em vendas. Trata-se de um oligopólio diferenciado, o setor farmacêutico.

Além de todos os fatores apontados acima há que se ressaltar que a falta de capacitação tecnológica nacional é devida a inexistência de explícito apoio governamental do governo.

Note-se que o Brasil possui uma demanda reprimida, calculada em US\$ 3,6 bilhões, segundo a CODETEC (1987), o que signifi-

ca a existência de espaço passível de ser ocupado pela indústria  
necessidade de deslocar as multinacionais atuantes no setor. Este  
fato podemos perceber através do quadro abaixo:

LEDOC/IE/UNICAMP



FONTE: CADERNOS CODETEC, 1987

Em vista do fato de que a demanda reprimida está basicamente relacionada ao consumo potencial do setor de baixa renda, a iniciativa deveria partir do setor governamental. Com base no diagnóstico feito pela CEME em Maio de 1987, 104 milhões de pessoas (80% da população), não têm acesso a medicação básica (fato que não é compatível com nossa posição de 8ª economia do mundo), aponta como principais causas da demanda reprimida, as que são relacionadas abaixo:

a) Insuficiência de embalagens - principalmente devido a queda no fornecimento pela indústria de vidro, bem como dos produtos cartonados e folhas de alumínio;

b) Falta de matérias-primas farmacêuticas - devido a desativação parcial do parque industrial interno de matérias-primas farmacêuticas essenciais, tais como a penicilina e ampicilina, bem como a fabricação de medicamentos. Com isto, medicamentos tradicionais estão sendo deslocados por produtos mais novos com preço fixado e melhores condições para o fabricante. Outro fator que contribui para crise do abastecimento de matérias-primas é a grande dependência de suprimento externo. Segundo a CEME (1987) cerca de 86% das substâncias são importadas;

c) Subaproveitamento da capacidade instalada - Em decorrência dos dois fatores acima os laboratórios governamentais vêm apresentando queda na produção. O setor privado apresenta o mesmo problema, só que derivado do alto custo financeiro do capital de giro principalmente para aquisição de insumos.

d) Desarticulação operacional dos órgãos governamentais ligados a produção e comercialização de medicamentos - necessidade de articulação dos órgãos governamentais para que os programas de assistência farmacêutica possam beneficiar-se dos incentivos a elas oferecidas.

Em vista do exposto pode-se perceber que o problema principal da indústria farmacêutica nacional reside em dois pontos básicos: falta de capacitação tecnológica e segundo a CEME a falta de matérias-primas farmacêuticas. Este último ponto traz como consequência a necessidade de importações para suprir as indústrias existentes.

É neste ponto que podemos centrar nosso enfoque sobre os produtos naturais, que surgem como grande potencial no fornecimento de matérias-primas ou em alguns casos até no produto acabado. Note-se que a pesquisa em produtos naturais poderia proporcionar a descoberta de novos princípios ativos ou materiais de partida para sínteses posteriores, sem a necessidade de entrar em conflito direto com o mercado de sintéticos.

A justificativa desta opção já é dada pelo seguinte fato: segundo Korolkovas " de nossa flora já são extraídos vários fármacos e outras matérias-primas farmacêuticas como relacionados abaixo:

a) princípios ativos - pilocarpina, emetina, atropina, cocaína, rutina etc...

b) matéria-prima para hormônios esteroidais: estigmasterol e sitosterol do óleo de soja e hecogenina do sisal.

c) outros produtos: ácidos orgânicos, gomas, álcoois, aldeídos, óleos essenciais, saponinas, sucos e extratos vegetais".

Note-se que este fato mostra que a utilização de produtos naturais não é fato inédito e que já existe alguma tecnologia no setor.

Segundo OTA (1984) as plantas medicinais possuem vários campos de atuação em termos econômicos:

Exemplos de produtos com valor econômico derivados de plantas superiores por área de aplicação:

QUADRO 2.1- ATUAL UTILIZAÇÃO DOS PRODUTOS NATURAIS NOS DIVERSOS CAMPOS DO CONHECIMENTO.

---

QUÍMICA AGRÍCOLA

Piretrina, rotenona, nicotina, compostos aleopáticos.

DROGAS FARMACÊUTICAS

Codeína, morfina, esteróides , glicosídeos cardíacos, alcalóides, reserpinas, ácido retinóico, cafeína, canabinóide, compostos anti-tumores.

FARINHAS E SAIS

Licorice, cumarina.

CORANTES E PIGMENTOS

Antociamina e betacianina, carotenos.

INTERMEDIÁRIOS INDUSTRIAIS

Latex, lignina, produtos de alcalóides e esteróides.

---

FONTE: OTA, 1984.

A partir disso passaremos a uma breve trajetória dos produtos naturais e sua atual importância.

## 2.2 HISTÓRICO DA UTILIZAÇÃO DOS PRODUTOS NATURAIS

Nas origens da história, quando pouco a pouco o saber popular emerge das trevas, a noção de plantas terapêuticas e tóxicas passa a ser objeto de interesse: feiticeiros, magos e curandeiros dominam a ciência dos venenos e das drogas. Disto resulta o poder sobrenatural que lhes é conferido.

Portanto, os produtos naturais não constituem fato novo na indústria farmacêutica, tendo seu uso se modificado substancialmente através dos tempos passando do uso "in natura", à utilização de sucos e infusos e mais tarde ao uso das moléculas ativas contidas nas plantas.

Este último conceito - utilização de princípios ativos contidos na planta - foi introduzido por Paracelso (1490/1541) que afirmou "... não é a planta inteira que funciona como agente terapêutico. Haveria na planta o seu "espírito" - a "quinta essência" a qual seria extraída e concentrada", Sharapin, N. (1982) apud Paracelso.

Alguns princípios ativos já eram conhecidos no século XVIII, geralmente eram componentes de óleos essenciais, como por exemplo o Timol.

A partir do século XIX inúmeros princípios ativos de plantas, muitos até hoje sem substituto, foram isolados. Abaixo apre-

sentamos alguns que até hoje são consumidos e não possuem substituto economicamente viável por via sintética:

QUADRO 2.2 - CRONOLOGIA DA DESCOBERTA DE PRINCÍPIOS ATIVOS

ANO	PRINCÍPIO ATIVO	ISOLADO POR
1806	MORFINA	SETURNER
1818	ESTRICNINA	PELLETIER & CAVENTOU
1820	QUININA	PELLETIER & CAVENTOU
1833	ATROPINA	MEIN
1851	ESPARTEÍNA	STENHOUSE
1860	COCAÍNA	WOHLER
1875	PILOCARPINA	HARDY
1881	ESCOPOLAMINA	LADENBURG

FONTE: INFORMACHÉ, 1989.

No século XX surge uma nova tendência que é a extração de substâncias naturais abundantes, porém inativas e sua transformação mediante etapas de síntese em substâncias terapeuticamente ativas.

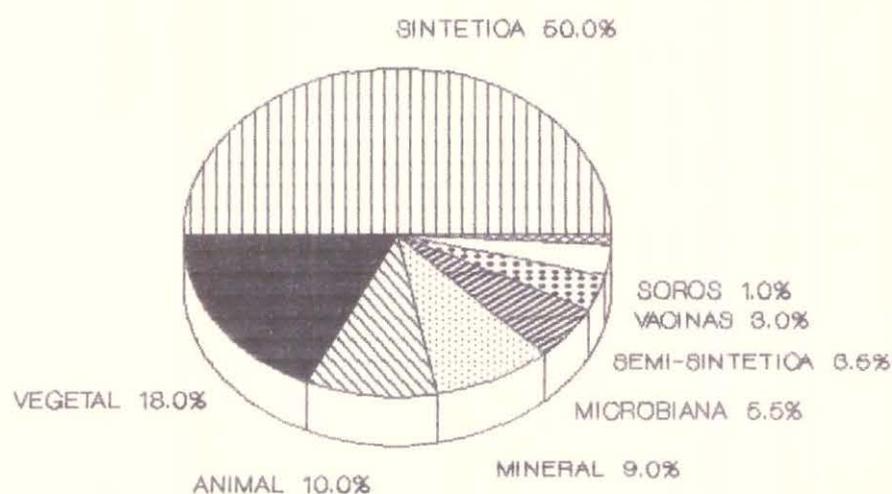
Atualmente existe uma visão muito divulgada de que quase todas as drogas consumidas e de relevância são produzidas em laboratórios de síntese. Porém, uma pesquisa conduzida pelo prof. Norman Farnsworth da Universidade de Illinois, revelou que no período 1959/68, das prescrições médicas, 25% dos princípios ativos por elas receitados, provinham de plantas superiores. Como no período analisado o percentual não sofreu bruscas alterações, Farnsworth (1970), concluiu que o mercado de produtos naturais é

estável nos EUA, mesmo porque neste período houve um incremento no número de prescrições e nenhum lançamento de princípio ativo advindo de planta superior.

A partir disto pode-se perceber, portanto, que os princípios ativos de origem natural não foram "deixados de lado" simplesmente criou-se uma visão de que todos os princípios medicamentosos saíram dos laboratórios de síntese, o que já apontamos como falso. Ainda para reforçar este argumento apresentamos abaixo a distribuição percentual segundo procedência, conforme a RENAME.

QUADRO 2.3 - DISTRIBUIÇÃO DA ORIGEM DOS MEDICAMENTOS

## Origem dos medicamentos inscritos na RENAME ( em % )



Note-se que segundo o gráfico, depois da síntese, a mais importante fonte de medicamentos é a origem vegetal.

Cabe uma observação: os produtos naturais não são vistos como substitutos dos produtos sintéticos, já que existem produtos sintéticos que não são encontrados em ocorrência natural e outros naturais que não são passíveis de substituição por via sintética, por não serem economicamente viáveis ou por se tratarem de substância de difícil obtenção por via sintética. Portanto poderíamos dizer que se tratam de caminhos complementares na obtenção de fármacos.

A pesquisa em produtos naturais também encontra respaldo no fato de que dos 4000 fármacos hoje utilizados na terapêutica, 720 são de origem vegetal.

Segundo Korolkovas (1979), " Considerando que na Terra existem aproximadamente 600.000 espécies vegetais ( das quais 250.000 a 500.000 são plantas superiores ) e que somente cerca de 5% foram investigadas especificamente e sob os aspectos químicos e farmacológico fornecendo várias centenas de drogas e fármacos, é certo que o arsenal terapêutico irá paulatinamente enriquecendo-se com novas drogas de origem vegetal".

Este fato parece ter despertado o interesse de companhias de biotecnologia, com o passar dos anos. Fato que pode ser percebido pelo movimento do mercado mundial de plantas medicinais que praticamente dobrou no período 1976 a 1980, passando de US\$ 225 milhões para US\$ 581 milhões, segundo dados do Development Dialo-

gues (1988).

O interesse das companhias de biotecnologia dos EUA pode ser explicado pelo fato descrito acima, de que as plantas medicinais fornecem vários tipos de matérias-primas para princípios ativos, bem como em alguns casos fornecerem o princípio ativo pronto. Este ponto, aliado ao argumento de que um quarto de toda prescrição mundial contém pelo menos um componente vegetal, dá uma dimensão do mercado, Development Dialogues (1988).

Note-se que a competitividade em biotecnologia baseia-se na novidade do produto e originalidade do processo, portanto se as indústrias de biotecnologia investirem em pesquisas no campo de plantas medicinais, podem via cultura de tecidos ou melhoramento genético, desenvolverem plantas com maior teor da substância desejada.

Dentro desse contexto pode-se notar que as plantas medicinais surgem como fonte inesgotável de recursos visto que são passíveis de renovação e podem ser melhoradas no tocante ao rendimento, como já relatado acima.

Em vista de todos esses argumentos parece que as indústrias de biotecnologia perceberem o fato de que as florestas, principalmente as tropicais, são reservas potencialmente lucrativas em termos de plantas medicinais. E aqui nos referimos às tropicais, pois em termos de pesquisa de espécies medicinais, muito pouco foi feito nesta área. Segundo estudos preliminares existem nestas localidades aproximadamente 200 drogas potencializadas e

se caso houver a destruição destas florestas "...o preço da extinção de cada espécie vegetal com potencial farmacológico é estimado em US\$ 203 milhões ", segundo dados do Development Dialogues (1988).

Cabe ressaltar o seguinte fato : até o advento da biotecnologia , somente sete das "major drugs" podiam ser sintetizadas a um custo menor do que as extraídas dos vegetais. Em plena era da biotecnologia face aos dados acima poder-se-ia extrair várias drogas potencialmente ativas e lucrativas da floresta equatorial, segundo dados do Development Dialogues (1988).

Em termos de eficácia no combate do mal a que se propõe, convém dizer que a ação medicamentosa das plantas medicinais não possui efeitos rápidos, quando aplicada convenientemente, opera de modo brando e eficaz, pouco a pouco combatendo o mal existente sem provocar alterações bruscas. O seu efeito curativo, consequência dos princípios ativos, geralmente é dado pelo conjunto de substâncias que estão presentes. Portanto, a importância do uso de produtos naturais não é justificada por maior potencial ou eficiência na cura, já que neste ponto, em termos de rapidez são mais lentos que os sintéticos.

Mesmo depois de todos os fatos relatados há que se dizer que o número de compostos isolados das plantas, segundo Hansel, "é muito menor do que os químicos sintéticos numa proporção 1:100". Istose deve aos seguintes fatores: nem sempre o princípio ativo é encontrado na planta em teores economicamente passíveis de

exploração, sendo este obtível por via sintética a custos mais baixos; Outras vezes na planta existem substâncias que interferem na purificação do extrato para obtenção do princípio ativo.

Pela razões apontadas ao longo deste capítulo é que reafirmamos a posição de que os produtos naturais não são substitutos dos sintéticos, mas sim podemos chamá-los de complementares. A razão de ressaltarmos a utilização dos produtos naturais não reside no fato de que pretendemos substituir os sintéticos, mas sim alertar para o fato de que existe um espaço deixado pela síntese e que já é ocupado pelos produtos naturais, que poderia ser incrementado. Este acréscimo viria através da descoberta de novos princípios ativos de vegetais, que poderiam ser a base ativa de um medicamento, ou ainda componente em associações medicamentosas.

### 2.3 O CASO BRASILEIRO

No Brasil existem cerca de 120.000 espécies vegetais, que constituem um mercado amplo e com potencial para a descoberta de novos princípios ativos, que podem vir a ser lucrativos.

As substâncias provenientes de plantas medicinais hoje conhecidas, são fruto de três décadas de pesquisa na área.

O histórico da pesquisa em produtos naturais demonstraremos a seguir.

Em 1950 nasce o Instituto de Química Agrícola do Ministério da Agricultura, no Rio de Janeiro. Uma das pesquisas impor-

tantes deste Instituto foi a extração do suco do sisal, da matéria-prima de partida para a obtenção de hormônios esteroidais. Este caso exploraremos no capítulo seguinte. Este Instituto foi extinto em 1963.

Com sua extinção houve a dispersão dos técnicos e o estabelecimento de dois novos centros: um em Minas Gerais e outro no Rio de Janeiro.

Estes centros visavam basicamente pesquisar sobre substâncias farmacologicamente ativas de origem vegetal e síntese de interesse farmacológico a partir de produtos naturais abundantes.

Pudemos perceber através breve histórico que a pesquisa em produtos naturais é pequena no Brasil e subsidiada pelo governo. Portanto os produtos naturais não são algo novo no Brasil, nem as pesquisas nesta área, pois como já dissemos anteriormente, de nossa flora são retiradas várias substâncias entre fármacos e outras matérias-primas.

Colocados estes fatos adicionado aos problemas da indústria farmacêutica nacional que já apontamos, tais como o alto grau de desnacionalização e principalmente a existência de uma grande demanda reprimida, podemos delinear uma pequena análise.

Como vimos o Brasil é o sétimo mercado em produtos farmacêuticos no mundo, que em 1986 foi de US\$ 1,8 bilhão. Possui uma demanda reprimida de US\$ 3,6 bilhões.

Com estes dados podemos fazer o seguinte raciocínio: levando-se em conta que os produtos naturais não substituirão os

sintéticos e que de todos os medicamentos consumidos, 1/4 de seus componentes são de origem vegetal, poderíamos dizer que utilizando o potencial de nossa flora teríamos possibilidade de aumentar o atendimento à população, em potencialmente US\$ 900 milhões a longo prazo.

Note-se que estamos fazendo um raciocínio em termos de hipóteses e mercados potenciais, que dependem de pesquisa no setor e de nestas serem identificados princípios farmacologicamente ativos nas espécies de nossa flora. Depende de investimentos em pesquisa e não se trata de efeito imediato.

Pesquisas realizadas por instituições governamentais já identificaram espécies na nossa flora que contém princípios ativos, mas ainda é um número pequeno frente ao potencial de espécies existentes. Abaixo apresentamos uma relação de espécies que já possuem uso comprovado e já foram divulgadas em publicações internacionais.

QUADRO 2.4 - O VALOR DAS PLANTAS MEDICINAIS NA AMÉRICA LATINA.

PLANTA	AÇÃO
Pau darco	efeito sobre várias doenças principalmente malária e câncer. Maior componente: Lapachol - ação bactericida. Brasil.
Tecoma	às vezes substituto do Pau darco e tem ação similar a ele. Pode ser usado contra diabete

Erva doce ou Stévia	adoçante 300 vezes mais doce que o açúcar. É usada como anti-ácido e diurético, regula a pressão sanguínea e etc... Brasil.
Quassia	Usada tradicionalmente contra febres, ajuda a digestão e o apetite. Usada por viajantes para evitar problemas com a comida e água.
Cinchona	fonte natural de quinino, usado na cura de malária e palpitações cardíacas. Usada também como antiséptico. Brasil
Suma ou Ginseng brasileira	umenta a resistência a doenças. Na América do Sul é usada no tratamento de diabete e certos tipos de câncer. Possui várias outras aplicações. Brasil.
Guaraná	estimulante. Integrante em dietas. Nativos usavam como preventivo a doenças e como afrodisíaco. Usado em problemas digestivos e de nervos. Brasil
Mate	bebida popular na América do Sul. Assim como o guaraná, contém cafeína e é usado em dores de cabeça, insônia e como calmante. Brasil.
Ipeca	Indutor de vômito. Conhecida como remédio para desintéria causada por amebas e como expectorante.
Muirá Pauma	Nativos brasileiros usam na cura de impotência e como tônico nervoso. É um estimulante fraco e é tido como regulador do ciclo menstrual.

---

Fonte: Development Dialogues, 1988.

Por esta tabela pudemos perceber que as plantas são identificadas a partir do uso popular, de sua tradição familiar de

consumo, identificada principalmente nas regiões mais afastadas dos grandes centros.

Através de pesquisas nesta área futuramente poder-se-á descobrir novos princípios ativos ou novos materiais de partida para síntese de medicamentos existentes.

Como vimos anteriormente, o setor farmacêutico é basicamente inovativo, fato presente no padrão de competição calcado na diferenciação de produtos. Portanto, é um setor que depende da pesquisa que no caso brasileiro poderia ser direcionada para a investigação do potencial de nossa flora, descobrindo novos princípios ativos e materiais de partida para sínteses.

Com isso poder-se-ia alavancar tecnologicamente a indústria farmacêutica nacional, com vistas a que ela ocupe um espaço vago na demanda por produtos farmacêuticos e portanto não sofra retaliações das multinacionais presentes no mercado.

A pesquisa no campo de produtos naturais aliada a aplicação, em certos casos, de técnicas de cultura de tecidos e melhoramento genético, podem melhorar o rendimento dos princípios ativos existentes nas plantas.

Portanto pode-se perceber que em um país que possui 120.000 espécies vegetais, há muito o que se fazer, e neste sentido ressurge o aspecto de uma pesquisa feita em 1964, no tocante à extração de esteróides do suco das folhas do sisal. E é desta categoria terapêutica que nos ocuparemos no próximo capítulo, como forma de ilustrar a aplicação da pesquisa em produtos naturais.

## CAPÍTULO 3

No capítulo anterior pudemos perceber o surgimento das plantas como uma área alternativa de pesquisa para a descoberta de novos princípios farmacologicamente ativos bem como materiais de partida para a síntese de medicamentos já existentes.

Este fato aliado ao potencial de nossa flora este caminho de pesquisa surge como alternativa para resolução (a longo prazo) do problema que a CEME (1987) chama de crise de abastecimento.

Dentro desse contexto é que intencionamos desenvolver um estudo sobre uma determinada categoria terapêutica - os esteróides - que podem ser obtidos a partir de precursor natural para posterior síntese.

Segundo Crabbé (1979), " Os esteróides são substâncias naturais e seus derivados ocupam importante lugar na biologia, medicina e na química. Encontram-se em estado natural no corpo humano e compreendem as principais categorias de hormônios sexuais ( os andrógenos, estrógenos e progestrógenos que controlam o sistema reprodutor humano, e os hormônios adrenocorticais.."

Segundo Mors & Sharapin (1974) " A elucidação do papel dos hormônios na fisiologia animal e da estrutura química de alguns dos principais hormônios foi obra da ciência das décadas de 30 e 40. Eram, então, os hormônios substâncias raras e a terapêutica por seu intermédio, caríssima. Recorria-se a extratos de glândulas de animais ou aos hormônios dos fluídos orgânicos."

Note-se que os hormônios são " produtos de transformação de síntese parcial cuja matéria-prima é de origem vegetal " segundo Sharapin (1982), ou seja não se trata de princípio ativo pronto nas espécies vegetais.

Os primeiros métodos de obtenção de hormônios esteroidais por via sintética, datam de 50 anos atrás e utilizavam como matéria-prima de partida para síntese o colesterol e os ácidos biliares. Estes eram abundantes pois podiam ser obtidos de gado abatido, porém não se revelaram os materiais mais convenientes para a síntese industrial.

Em vista deste problema e devido ao grande impulso da indústria farmacêutica mundial no período da II Guerra, como já analisado anteriormente, iniciaram-se os estudos sobre substâncias existentes nas plantas, notadamente a classe das monocotiledôneas. Obtiveram sucesso e foram identificadas várias substâncias de natureza esteroideal e algumas revelaram-se importante ponto de partida para a síntese de hormônios.

Além das monocotiledôneas, outras fontes, plantas dicotiledôneas foram apontadas tais como os inhames ( tubérculos ) e as raízes da Discórea no México.

Segundo Mors & Sharapin (1974) " O grande passo dado com estas descobertas, além de provocar uma mudança nas técnicas de extração, provocou a queda em cerca de 1000 vezes no preço dos hormônios esteroidais. Note-se que anteriormente a síntese a partir de precursor vegetal, o preço da progesterona, por exemplo,

era cerca de US\$ 80,00 o grama ". Atualmente o preço da progesterona segundo dados da CACEX (1987), é de US\$ 1,00 o grama, aproximadamente.

Atualmente várias empresas, a âmbito mundial, procedem a fabricação dos hormônios esteroidais as principais são relacionadas abaixo:

QUADRO 3.1 - PRINCIPAIS EMPRESAS PRODUTORAS DE HORMÔNIOS  
ESTEROIDAIIS EM TERMOS MUNDIAIS EM 1985

EMPRESA	SUBSTÂNCIA
Diosynth Co ( Holanda )	Acetato de Cortisona Desoxicorticosterona Dexametasona Estradiol Estriol Estrona Etinilestradiol Prednisona
Schering Co ( Alemanha )	Acetato de Cortisona Desoxicorticosterona Estriol
Merck Co ( USA )	Acetato de Cortisona Medroxiprogesterona
Up John ( USA )	Acetato de Cortisona Fluoximesterona Hidrocortisona Medroxiprogesterona Progesterona Testosterona
Organon Inc. ( USA ) -N.V. ( Holanda )	Estriol Estrona Etinilestradiol Hidrocortisona Progesterona Testosterona
Biosynth By ( Holanda )	Hidrocortisona
Koch-Light Laboratories ( Inglaterra )	Estradiol Etinilestradiol
Syntex ( México )	Prednisona Testosterona Estradiol
Lepetit Spa ( Itália )	Dexametasona Prednisona

Fonte : MEIQ, 1985.

O consumo de esteróides, dada sua utilização principalmente para fabricação de anticoncepcionais, anabolizantes e outros medicamentos, é relativamente alto nos dias de hoje. Já em 1970, segundo Mors & Sharapin (1974)" ... este consumo era da ordem de US\$ 1 bilhão ao ano em termos mundiais."

No tocante ao Brasil, o consumo também é grande e basicamente atendido através de importações já que a produção interna é incipiente e somente alguns hormônios são fabricados tais como: o Estriol, Prednisona, Prednisolona e Hidrocortisona.

Do ponto de vista das importações estas são muito onerosas, já que o preço unitário dessas drogas é muito alto. Só para ilustrar podemos citar o exemplo da Estrona cujo preço de 1 Kg era de US\$ 1.058,00 FOB e da Prednisolona cujo preço de 1 Kg era de US\$ 2.113,90 FOB ambos em 1987. Além do que devido principalmente a dependência tecnológica da indústria farmacêutica nacional e da falta de investimentos em pesquisas, as importações na década de 70 dobraram no que diz respeito aos hormônios mais utilizados, como demonstramos na tabela a seguir:

QUADRO 3.2 - EVOLUÇÃO DAS IMPORTAÇÕES DOS PRINCIPAIS HORMÔNIOS DE 1970, 1980 E 1987

SUBSTÂNCIA	1970		QUANT. (KG)	1980		QUANT. (KG)	1987	
	QUANT. (KG)	VALOR (US\$)		VALOR (US\$)	VALOR (US\$)			
HIDROCORTISONA	381,0	163.000	2.858	2.089.929	1.046	40.391		
PREDNISOLONA	345,0	2.804.000	176	136.752	183	386.850		
ESTRONA	1.225,1	394.000	253	665.390	1	10.585		
ESTRIOL	14,1	123.000	11	289.993	3	33.109		
PROGESTERONA	214,4	190.000	222	487.512	47	34.915		
TESTOSTERONA	657,7	203.000	899	829.777	1.356	1.356.707		
TOTAL	2.837,3	3.877.000	4.419	4.499.353	2.636	1.862.557		

Fontes: Anuário da Cacex 1980 a 1987  
MEIQ, 1985  
Mors & Sharapin (1974)

QUADRO 3.3 - EVOLUÇÃO DAS IMPORTAÇÕES, INDICES PERCENTUAIS

SUBSTÂNCIA	1970		1980		1987	
	QUANT. %	VALOR %	QUANT. %	VALOR %	QUANT. %	VALOR %
HIDROCORTISONA	100	100	750	1282	275	25
PREDNISOLONA	100	100	51	4,87	53,04	14
ESTRONA	100	100	20,65	169	0,08	3
ESTRIOL	100	100	78	235	2,12	27
PROGESTERONA	100	100	103,5	257	22	18
TESTOSTERONA	100	100	136,6	409	206,1	668
TOTAL	100	100	155,7	116,05	93	48

Fonte: tabela anterior

A partir da tabela podemos perceber que durante a década de 1970 até 1980 houve um grande aumento nas importações. Considerando o ano de 1970 como base podemos verificar que o aumento retrata um aumento no consumo aliado a inexistência de produção nacional.

Já em 1987 podemos perceber a nítida queda das importações que deve ser decorrente do início da produção nacional de alguns hormônios tais como o caso do Estriol em 1985, da Prednisolona e a Prednisona em 1982 e 1983 respectivamente, por empresas como a CórteX, Químio, Proquímio e outras. Por outro lado a queda nas importações pode decorrer de dificuldades econômicas passadas.

Como já dissemos anteriormente, os esteróides são fruto de síntese parcial cujo ponto de partida é uma substância vegetal. Neste sentido cabe dizer quais são estas matérias-primas para realizarmos um contraponto com o processo utilizado na indústria nacional.

A indústria nacional geralmente tem por base um componente importado e sua base tecnológica resume-se na maioria dos casos a transformações sintéticas ou até mesmo microbiológicas da molécula. Portanto no Brasil não ocorre o desenvolvimento de uma rota tecnológica completa no caso dos esteróides, onde se extrai o princípio ativo e faz-se as transformações sintéticas.

Basicamente as matérias-primas mais utilizadas para síntese de esteróides são:

DIOSGENINA - matéria-prima presente nos tubérculos da espécie Discórea, cujo maior produtor é o México. O teor geralmente encontrado na planta é de 3 a 6%, o que viabiliza economicamente a extração, pois é um percentual calculado sobre a planta seca.

HECOGENINA - é isolada do suco das folhas do sisal. Em relação a anterior, necessita de etapas adicionais na síntese, o que seria suficiente para descartá-la. Porém a abundância da fonte, que é praticamente ilimitada, torna-a economicamente viável, pois trata-se do aproveitamento do resíduo da indústria sisaleira de fibras do Nordeste.

ESTIGMASTEROL - é encontrado na borra do óleo de soja, portanto novamente uma fonte abundante. Note-se que o Brasil exporta a borra do óleo principalmente para países grandes produtores de esteróides, o que nos leva a pensar que exportamos a borra e importamos os hormônios esteroidais.

SOLASODINA - está presente em espécies do gênero Solanum.

No tocante a produção nacional, abaixo relacionamos as empresas que a realizam em termos nacionais.

QUADRO 3.4 - EMPRESAS PRODUTORAS DE HORMÔNIOS ESTEROIDAIIS  
NO BRASIL, 1985.

EMPRESA	SUBSTÂNCIA	CAPACIDADE INSTALADA Kg/ANO
CORTEX (subsidiária do México )	DEXAMETASONA	600
	HIDROCORTISONA	200
	PREDNISOLONA	585
	PREDNISONA	1.100
MERCK SHARP (subsidiária Merck Co. EUA )	DEXAMETASONA ( várias formas )	1.304
PROQUÍMIO (subsidiária Akzo EUA )	ESTRIOL	99
	ESTRADIOL	20
QUÍMIO (subsidiária Roussel Uclaf França)	PREDNISOLONA	75
	PREDNISONA	70

Fonte: MEIQ, 1985.

Note-se que os dados acima reforçam o nosso raciocínio sobre a base tecnológica, pois pela tabela podemos notar que as empresas produtoras de hormônios esteroidais em território nacional, são subsidiárias, de acordo com a tabela acima. Todas as empresas da tabela acima tem sua linha de produção voltada basicamente para produtos farmacêuticos. Portanto é conveniente em termos de rentabilidade das matrizes, importar o princípio ativo acabado e fazer as transformações sintéticas necessárias nas subsidiárias, produzindo então o medicamento. É desnecessário dizer

que o processo por elas utilizado aqui, consiste em importar o material de partida para síntese e terminá-la aqui.

Este problema não pode ser ligada a uma ausência de tecnologia no setor, pois como vimos anteriormente, a extração de princípios ativos para a posterior síntese para a obtenção de hormônios esteroidais não é fato inédito no Brasil. Já houve a realização de um projeto em 1969, visando a extração de uma substância básica para síntese de hormônios esteroidais - a hecogenina. Este projeto foi realizado pelo Instituto de Química Agrícola - órgão do Ministério da Agricultura - e constituiu basicamente na obtenção de um dos precursores para síntese de hormônios esteroidais - a hecogenina a partir do resíduo da indústria sisaleira.

Esta experiência realizada no Rio Grande do Norte, onde existem muitas indústrias de fibras do sisal, chegou até a montagem de uma usina piloto, onde comprovou-se a viabilidade econômica do projeto. Contudo, devido a falta de apoio governamental, especialmente na fase experimental, o projeto não foi a frente. Houve ainda a extinção do órgão executor antes da conclusão do projeto.

Atualmente surgem novos caminhos a serem pesquisados mais profundamente, como alternativas à obtenção de precursores para síntese de esteróides: a borra resultante da purificação do óleo de soja e a "torta" resultante da prensagem da cana para fabricação de açúcar e álcool. Note-se que também estes caminhos consti-

tiuem aproveitamento de resíduos de atividade industrial.

No tocante a esta última, em termos de rendimento apresentamos o seguinte esquema:

QUADRO 3.5

RENDIMENTO DA CANA DE AÇÚCAR

cana 1.000 tons.			
torta prensada			
Resíduo usado como fertilizante 7,2 toneladas			
suco cru 725 Kg			
fração graxa		cera bruta	
álcoois cristalinos [ esteróis 16 Kg 22 Kg [ ceryl [ álcool 6 Kg		cera refinada 386 Kg	piche 122 Kg
resíduo insaponificável 43 Kg			
glicerina 13 Kg			
cera e ácidos céricos 11 Kg			
ácidos graxos 66 Kg			
resíduo de ácido graxo 62 Kg		ácido solúveis 30 Kg	resíduo cera 92 Kg

FONTE: Paturau, Maurice. By products of the cane sugar industry.

Note-se por este esquema que o rendimento da cana de açúcar é reduzido, pois para obter-se 16 Kg precisamos de 1000 toneladas de cana. Este fato repete-se no caso do sisal. Contudo o fato favorável a pesquisa nesta área, refere-se ao ponto que as matérias-primas, torta da cana e suco do sisal são resíduos da

indústria de álcool e da indústria de fibras, respectivamente o que significa um material de partida a custo zero, praticamente.

Portanto a partir do demonstrado os esteróides constituem um exemplo clássico da complementariedade da síntese e dos produtos naturais. Como vimos não se trata de desenvolvimento de tecnologia complexa, mas sim de implantação de tecnologia já desenvolvida aqui.

No caso dos esteróides devido ao papel dos produtos naturais, pode levar a uma integração vertical que não necessariamente deve ocorrer, podendo ser reservada a algumas empresas a tarefa de fabricar o precursor da síntese para posterior revenda às indústrias farmacêuticas.

Note-se que movimentos como este são indesejados pelas multinacionais atuantes no mercado, pois acarreta a queda do seu raio de ação devido a um melhor controle do governo.

Existem várias alternativas para solução deste problema, sob o nosso ponto de vista as mais viáveis são as que apresentamos abaixo:

a) uma alternativa poderia ser dada por políticas de estímulo à produção nacional via aumento de imposto da importação sobre o produto final. Deste modo haveria uma proteção do produto fabricado internamente. As indústrias teriam um certo estímulo a começar a produção. Esta alternativa refere-se ao aproveitamento da indústria existente.

b) Deixando o quadro como está, criar políticas de incentivo para que novas indústrias entrem no setor. Poderiam ser realizadas políticas de incentivo a este setor, como já foram feitas em muitos outros. Neste caso poder-se-ia aplicar a lei do similar nacional e deste modo dar-se-ia a proteção a indústria nascente.

Promovendo estas políticas estar-se-ia por um lado substituindo importações e por outro lado aproveitando o potencial existente no Brasil, no tocante às matérias primas e capacitando o país tecnologicamente.

## CONCLUSÕES

Através do trabalho pudemos perceber que a indústria farmacêutica caracteriza-se por ser um setor oligopolizado com alta concentração e desnacionalização. Este processo de desnacionalização começou em 1936 e perdura até hoje, com os laboratórios nacionais sendo comprados pelas multinacionais. Como vimos este processo foi devido ao próprio histórico da indústria farmacêutica.

Em decorrência disto surgem problemas, reflexos da própria formação da indústria farmacêutica nacional, tais como a dependência tecnológica, dependência de importações no tocante a fármacos e uma grande demanda insatisfeita.

Conforme o que vimos no capítulo dois, um dos grandes problemas do setor farmacêutico reside na insuficiência de matérias-primas. Neste ponto como mostramos existe um grande potencial, ainda pouco explorado no Brasil, no tocante ao aproveitamento das fontes naturais tais como extração de princípios ativos de plantas ou ou precursores de síntese e em alguns casos aproveitamento de resíduos industriais.

A partir deste potencial poder-se-ia realizar pesquisas de forma a descobrir novos princípios ativos. Como vimos os produtos naturais não são substitutos dos sintéticos, mas seus complementos. Portanto pesquisas nesta área não entrariam em choque com produtos já existentes, nossa proposta não refere-se a substituição dos medicamentos sintéticos. Nosso argumento reside no fato de que os produtos naturais, que já possuem mercado dentro

do setor farmacêutico, como já tivemos oportunidade de dizer, constituem mais uma alternativa de pesquisa e que no caso brasileiro pode tornar-se importante visto os atuais problemas do setor de saúde.

Neste contexto os esteróides constituem um caso clássico de aproveitamento do potencial existente. Como vimos, os esteróides podem ser obtidos a partir do suco do sisal e da torta da cana. Este caso refere-se ao aproveitamento de resíduos industriais como pode-se perceber, mas caso não existisse a indústria sisaleira pode-se obter os esteróides a partir do suco do sisal.

Através do estudo de caso pudemos perceber que existem subsidiárias da Merck Co., da Roussel Uclaf e da Akzo, que produzem esteróides no Brasil. Só que no caso das subsidiárias a rota tecnológica preve a importação do fármaco para transformação em medicamento aqui.

A dificuldade para que o Brasil fabrique os precursores da síntese de esteróides em território nacional não são devidos a falta de tecnologia, pois como demonstramos, uma pesquisa e até a implantação da usina piloto foram realizadas no Brasil. Para que o projeto fosse adiante faltou apoio governamental.

Para que a produção fosse implantada no Brasil, existem vários caminhos tais como a entrada de novas indústrias no setor farmacêutico com a função de produzirem os precursores e os fármacos a partir das matérias-primas citadas. Neste caso poderia existir uma política de incentivos que protegessem esta indústria, que poderiam ser variados tais como aumento do imposto sobre o produto importado e se caso houvesse resistência pode-se-ia

aplicar a lei do similar nacional, o que impediria a importação.

Outra alternativa que poderíamos sugerir é uma política de incentivos à indústria existente para que utilizassem estas matérias-primas em suas rotas produtivas, internalizando o processo de produção dos esteróides.

Portanto o que podemos concluir é que o aproveitamento dos recursos naturais existentes em termos de flora é viável e não significa o deslocamento da atual estrutura existente no setor farmacêutico, já que já possuem espaço próprio. O acréscimo deste espaço poderia acontecer através da ocupação de espaços "vazios" - nichos de mercado.



## BIBLIOGRAFIA

ABIQUIM, GUIA BRASILEIRO DA INDÚSTRIA QUÍMICA, 1987 e 1988.

" A Indústria Farmacêutica no Brasil" Cadernos Codetec nº 1.

CACEX COMERCIO EXTERIOR DO BRASIL - IMPORTAÇÃO Anuários da Receita Federal. 1980 a 1986

CEME, MEDICAMENTOS ESSENCIAIS- medidas para assegurar o abastecimento texto para discussão, 1987.

CRABBE, P. Esteróides vegetais e a fertilidade humana. CORREIO DA UNESCO. 1979. Rio de Janeiro.

FARNSWORTH, N. "US\$ 3 billion anual prescription drug sales from higher plants : The sleeping giant of the drug industry". Illinois, USA, 1970

FRENKEL, Jacob. Tecnologia e Competição na indústria farmacêutica, FINEP 1978 MIMEO.

FIDCRUZ, Biotecnologia em saúde no Brasil - limitações e perspectivas. Rio de Janeiro, 1987 ( série política e saúde )

GADELHA, Carlos A. G. Determinantes econômicos e tecnológicos da produção de fármacos no Brasil: o caso dos antibióticos.

Brasília, CNPQ, 1987 ( texto 23)

GIOVANNI, Geraldo. "A questão dos remédios no Brasil" Coleção Sociologia e Saúde 1. 1980. Ed. POLIS

GOLDSTEIN, Daniel. "La capacidad de inovacion como requisito estratégico para la seguridad continental" mimeo

GOTLIEB & KAPLAN. Importância dos produtos naturais para o homem. Sinpronat, João Pessoa, 1984.

GOTLIEB, Otto & MORS, Walter B. "Estado atual da investigação em química de produtos naturais no Brasil" QUÍMICA NOVA, janeiro 1979.

----- . A floresta brasileira a fabulosa reserva fitoquímica. O CORREIO DA UNESCO. 1979. RJ.

HANSEL, R. " MEDICINAL PLANTS AND EMPIRICAL DRUG RESEARCH " in " Plants in the development of modern medicine " org. Tony Swain. Harvard, 1975.

KOROLKOVAS, A. " A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NO BRASIL ". QUÍMICA NOVA . 1979.

MANUAL ECONÔMICO DA INDÚSTRIA QUÍMICA , 1985.



MORS, W. & SHARAPIN, N. "Obtenção de esteróides através do suco do sisal" Instituto de Química Agrícola, 1974. mimeo.

NPCT/UNICAMP. Políticas de saúde: produção e disponibilidade de insumos. Relatório final. fevereiro de 1989. mimeo

OTA, OFFICE TECHNOLOGY ASSERTMENT COMMERCIAL BIOTECHNOLOGY 1984 E 1988.

On the high reef of the Human Dawn: Biodrugs - The "clean revolution" IN Development Dialogues, 1984.

PATURAU, J.M. By-products of the cane sugar industry. Elsevier Publishing Company. 1969.

ROSENBERG, Nathan. Inside the black box: Technology and Economics. Cambridge University Press, USA, 1982.

SALLES FILHO, S. L. et alii. Biotecnologia e produção de fármacos: uma primeira avaliação estratégica. Campinas, FUNCAMP, 1985. (mimeo)

SHARAPIN, N. Extração de medicamentos de plantas medicinais. palestra realizada em 1982. mimeo.



SINPRONAT. SIMPÓSIO DE PRODUTOS NATURAIS. 1984. JOÃO PESSOA-  
PB

TEMPORÃO, J.G. A propaganda de medicamentos e o mito da  
saúde. Graal, RJ, 1986.

VERNEGO, M. J. Novos medicamentos. Sinpronat, João Pessoa,  
1984.

VIANNA, C. M. M. Política de medicamentos versus política de  
produção de fármacos. Rio de Janeiro, UFRJ/IEI, 1985. (texto para  
discussão nº 133)