

Desenvolvimento de novos fármacos e sua estreita relação com conflitos de interesse financeiros: uma revisão de literatura

Development of new drugs and their close relationship with conflicts of financial interest: a literature review

Mariana Santos Magalhães CORTEZ¹, Milena Melo GAMBOGI¹, Maria Luiza Andrade SIQUEIRA¹, Renato Santiago GOMEZ², José Helvécio Kalil de SOUZA^{1,2}.

(1) Curso de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH). Belo Horizonte – MG, Brasil.

(2) Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte – MG, Brasil.

Autor correspondente:

Milena Melo Gambogi (milenagambogimed@gmail.com)

José Helvécio Kalil de Souza (jhalil@gmail.com)

Faculdade de Minas (FAMINAS-BH).

Av. Cristiano Machado, 12001. Vila Cloris.

31744-007. Belo Horizonte – MG, Brasil.

Conflitos de interesses: Os autores deste artigo declaram que não possuem conflito de interesse de ordem financeiro, pessoal, político, acadêmico e comercial. Todos os autores leram e aprovaram a versão final da revisão de literatura.

Recebido: 27/01/2021

Aceito: 24/02/2021

Editor de Seção:

Dr. Sérgio Gomes da Silva

Afiliação do Editor:

Centro Universitário

UNIFAMINAS e Hospital

do Câncer de Muriaé –

Fundação Cristiano Varella.

Resumo

O processo do desenvolvimento de novos fármacos compreende perspectivas socioeconômicas, jurídicas, comerciais além da ocorrência de conflitos de interesse. Em razão do retorno financeiro que as empresas buscam, tais conflitos podem se sobrepor à preocupação com a saúde da população e ao desenvolvimento científico. O objetivo do artigo é explorar a relação adjunta e pouco abordada entre o desenvolvimento dos fármacos e o lucro. Foram analisados artigos em inglês, dos últimos 5 anos, na Biblioteca Virtual em Saúde, e do período compreendido entre 17 de março de 2019 e 17 de março de 2020, no Pubmed, na base de dados MedLine, além do livro de Farmacologia Básica e Clínica, do autor Bertram G. Katzung, do ano de 2017. Para a pesquisa dos descritores (drug development, economics e ethics), foi utilizado o MeSH, pelo portal U.S National Library of Medicine. Foram encontrados 34 artigos, dos quais 12 fazem parte da revisão. Esta enfatiza a grande influência dos conflitos financeiros no desenvolvimento de fármacos, os quais, antes de serem comercializados, precisam passar por estudos pré-clínicos e clínicos. Estes podem ser financiados por empresas que objetivam sobretudo o monopólio e os lucros subsequentes. Com isso, o desenvolvimento de fármacos para o tratamento de doenças crônicas e lucrativas é priorizado em detrimento daqueles destinados a doenças raras ou parasitoses. Tal contexto é decisivo para a relação entre disponibilidade e acessibilidade dos pacientes aos medicamentos. Portanto, infere-se que o desenvolvimento de fármacos é moldado sobretudo pelos interesses financeiros e, conseqüentemente, causando impacto na produção de diversos medicamentos.

Palavras-chave: desenvolvimento de drogas; economia; ética.

Abstract

The process of developing new drugs comprises social economics, legal, commercial, and conflict of interest perspectives. In reason of the financial return that companies search for, the conflicts may overlap the concern with the population health and the scientific development. The objective of the article is to explore the close relation and little addressed between the elaboration of the drugs and profit. Were analyzed articles in English, from the last 5 years, on the Virtual Library in Health, in the period understood between march 17 2019 and march 17 2020, on Pubmed, in the database MedLine, beyond the book Basic and Clinical Pharmacology, from the author Bertram G. Katzung, 2017. To the search from descriptors (drug development, economics and ethics), were used the MeSH, from the portal U.S National Library of Medicine. Were found 34 articles, of which 12 made part of the revision. The revision emphasizes the big influence of the financial conflicts in the drugs development, which, before being commercialized, need to go through preclinical and clinical studies. They can be financed for companies that mainly aim for the monopoly and future profit. With this, the development of drugs for the treatment of lucrative chronic diseases is prioritized over those destined for rare diseases or parasites. This context is decisive to the relation between the availability and accessibility from patients to medications. Therefore, it is inferred that the drugs development is sold especially from the financial interest and, consequently, the production of many medications is impacted.

Keywords: drug development; economics; ethics.

1 Introdução

O desenvolvimento de novos fármacos envolve fatores econômicos, comerciais, jurídicos e sociais. Sob essa perspectiva, conflitos de interesse, sobretudo financeiros, podem influenciar, de modo negativo, na produção e comercialização de um fármaco, tendo em vista o objetivo das empresas em maximizar os lucros. O conflito de interesse ocorre quando vantagens financeiras ou até mesmo perspectivas de crescimento em carreira se sobrepõem a algum interesse primário, como a saúde da população e o progresso científico. (KATZUNG, 2017, DECENSI et al., 2018).

No que se refere à pesquisa, existem processos pelos quais os fármacos novos devem passar para que sejam aprovados e comercializados. Depois da descoberta de uma substância, é imprescindível que se busque conhecimento sobre interações do fármaco com os alvos biológicos, determinando a segurança, eficácia, potência e seletividade. Nos Estados Unidos, bem como em outros países, existe órgão específico para supervisionar e aprovar o processo de desenvolvimento de um novo fármaco. O órgão norte-americano é o *Food and Drug Administration* (FDA), criado em 1862, com a função de supervisionar não só medicamentos, como também alimentos. Devem ser feitos estudos pré-clínicos e clínicos, sendo que os testes em humanos são dispostos em três fases antes que ocorra comercialização do novo fármaco. Durante esta, ocorre a fase 4, a qual tem objetivo de monitoramento de efetividade e toxicidade (KESSELHEIM et al., 2015, KATZUNG, 2017). Os ensaios clínicos podem ser “não-cegos” ou “cegos”. Um estudo “não-cego” significa que tanto os pesquisadores quanto os voluntários têm consciência do que está sendo administrado (forma ativa ou placebo), ou seja, eles sabem em que grupo estão. Um estudo “simples-cego” significa que apenas o pesquisador sabe em que grupo os sujeitos se encontram, de modo que a pesquisa é controlada por um placebo. Em um estudo “duplo-cego”, por sua vez, nem o pesquisador nem o voluntário sabem o que está sendo administrado neste, evitando, pois, um viés de observador (KATZUNG, 2017).

Vale ressaltar, ainda, que após a fase 3, um protocolo de pedido de patente deve ser submetido ao órgão administrativo. Quando aprovada, a patente tem duração de 20 anos na maioria dos países e garante direitos exclusivos de propriedade e produção, o que caracteriza um monopólio. Após a expiração da patente, qualquer empresa pode produzir o

fármaco e até comercializá-lo como genérico, caso seja demonstrada a equivalência exigida (KATZUNG, 2017).

As fases dos estudos clínicos, em sua maioria, consideram o custo-benefício para empresas e para pacientes, de modo que seja viável a produção e comercialização do fármaco. Tendo em vista o interesse das empresas em maximizar os lucros, pode ocorrer financiamento de estudos clínicos e até mesmo de médicos, durante a fase 4, por exemplo (KATZUNG, 2017, DECENSI et al., 2018). Outrossim, a produção de fármacos que serão de uso crônico é priorizada em comparação com fármacos destinados a doenças raras, os chamados fármacos órfãos, ainda que existam incentivos governamentais em diversos países. De acordo com a definição do FDA, doenças raras são aquelas que afetam menos de 200.000 pessoas e são geralmente fatais ou debilitantes (RHEE et al., 2015).

Dessa forma, vale ressaltar a importância da discussão acerca dos problemas relacionados à influência dos objetivos financeiros de empresas no desenvolvimento de fármacos, responsável por altos preços de medicamentos e monopólios. Ademais, é fundamental questionar sobre a relação entre disponibilidade e acessibilidade aos medicamentos, sobretudo quando se trata de populações desprovidas de boas condições socioeconômicas. Embora seja imperioso o conhecimento sobre os estudos relacionados à comercialização de novos fármacos, poucos estudos focam nos conflitos de interesse inerentes ao desenvolvimento de novos fármacos que podem prejudicar a população e a ciência.

Nesse sentido, o presente trabalho traz uma abordagem sobre os aspectos burocráticos envolvidos no desenvolvimento de novos fármacos e a relação com os interesses que existem entre as indústrias farmacêuticas, os centros de pesquisa e os médicos, mormente no que tange a objetivos financeiros. Além disso, o estudo discorre sobre o grande impasse que existe no desenvolvimento de fármacos órfãos, possivelmente por incentivos insuficientes quando comparados aos fins lucrativos das empresas.

2 Métodos

O estudo trata-se de uma revisão de literatura. Foram utilizados artigos da base de dados National Library of Medicine (MedLine), por intermédio das plataformas Pubmed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Para a pesquisa dos descritores, foi utilizado o Medical Subject Headings (MeSH), por meio do

portal da *U.S National Library of Medicine*. Foram utilizados os descritores: *drug development*, *economics* e *ethics*.

Para a revisão de literatura, foram utilizados critérios de inclusão: artigos em inglês, dos últimos 5 anos, na Biblioteca Virtual em Saúde, e do período compreendido entre 17 de março de 2019 e 17 de março de 2020, no Pubmed, com resumos disponíveis na base de dados escolhida; artigos que abordaram assuntos relacionados ao desenvolvimento de novos fármacos nas indústrias, conflitos de interesse, economia relacionada à fármacos e, ética médica. Foram excluídos artigos que não abordavam o tema deste estudo. Procurou-se minimizar possíveis vieses durante a pesquisa. Foram encontrados 34 artigos, dos quais 12 contemplaram os critérios de inclusão e fazem parte das referências desta revisão bibliográfica.

Além disso, o Livro de Farmacologia Básica e Clínica, do autor Bertram G. Katzung, do ano de 2017, foi utilizado para a construção deste estudo de revisão. O capítulo estudado foi “Introdução: natureza, desenvolvimento e regulação de fármacos”, escrito por Bertram G. Katzung e Anthony J. Trevor. A apresentação dos resultados e discussão da pesquisa foi feita de forma qualitativa.

3 Resultados e discussão

3.1 Burocratização dos estudos clínicos

Em se tratando do desenvolvimento de novos fármacos, sempre que uma substância é descoberta ou sintetizada, deve-se buscar o entendimento das interações farmacológicas com os alvos biológicos. Tanto a segurança quanto a eficácia de um fármaco devem ser determinadas antes de sua comercialização. Nos Estados Unidos, o órgão administrativo que faz a supervisão do processo de desenvolvimento de fármacos e aprova o comércio destes é o FDA, e, em outros países, a regulação referente à essa aprovação é semelhante à norte-americana (KATZUNG, 2017). Essa fiscalização, mesmo com as falhas que apresentaremos a seguir, é de fundamental importância para o controle do desenvolvimento dos fármacos, minimizando erros e o risco para os pacientes.

Pode-se afirmar que todos os fármacos são tóxicos em alguns indivíduos em determinada dose. Assim, os riscos potenciais devem ser avaliados antes, durante e depois de testes clínicos. Ainda que nenhum fármaco possa ser considerado

completamente seguro, os riscos devem ser estimados, de acordo com a necessidade e com a provável duração da terapêutica. Os estudos pré-clínicos farão a previsão da toxicidade mais relevante a ser monitorada em estudos clínicos. Assim, uma pequena parte de fármacos conseguirá atingir os experimentos clínicos e uma parcela menor ainda conseguirá chegar ao mercado (KATZUNG, 2017). Dessa forma, pode ocorrer uma desmotivação por parte dos criadores, já que terão um gasto exacerbado, podendo não conquistar resultados esperados e obterem, até mesmo, prejuízos.

Indubitavelmente, para doenças sobre as quais os testes pré-clínicos são escassos, como no autismo, faltam bons fármacos, ao contrário de doenças como hipertensão arterial sistêmica (KATZUNG, 2017). Conforme Ahmadiani e Nikfar (2016), um medicamento anti-hipertensivo além de ser administrado por mais clientes, será usado pelo resto da vida, por no mínimo 10 a 15 anos aproximadamente, o que explica o desinteresse de grandes empresas farmacêuticas em antiparasitários modernos, evidenciando a importância da esfera financeira para o desenvolvimento de fármacos. Portanto, remédios com menor possibilidade de lucro financeiro são menos atraentes e interessantes para serem desenvolvidos por parte das indústrias.

Para Katzung (2017), geralmente, são necessários de 4 a 6 anos de testes clínicos para a análise de dados necessários, sendo que em cada fase, todos os voluntários e pacientes devem ser informados sobre os riscos e sobre o estado do fármaco no momento, além de a possibilidade de desistirem de receber o fármaco do estudo. No que se refere aos estudos clínicos, a fase 1 é responsável pelo estabelecimento dos efeitos do fármaco em um número pequeno de voluntários saudáveis, variando de 20 a 100 pessoas, exceto quando é esperado que o fármaco tenha toxicidade relevante, pois, nesse contexto, voluntários doentes são usados no estudo. Essa fase, em geral realizada em centros de pesquisas, determina prováveis limites da variação de dosagem clínica segura. Assim, podem ser feitos ensaios “não-cegos” ou “cegos”. Na fase 2, o estudo é feito em voluntários portadores da doença-alvo, com o objetivo de determinar a eficácia e as doses a serem utilizadas em próximo ensaio de segmento. Comumente, um estudo “simples-cego” é usado, geralmente feito em clínicas especiais e com aproximadamente 100 a 200 pacientes. Cerca de 25% dos fármacos alcançam a fase 3, devido a detecção de uma faixa ampla de efeitos tóxicos e a alta taxa de falhas.

Para melhor confirmação de segurança e eficácia, é feita a fase 3. Nessa fase o fármaco tem a fórmula como planejada para o mercado e é estudado em milhares de voluntários com a doença-alvo, por intermédio de técnicas “duplo-cegas” e cruzadas, em contextos semelhantes aos previstos para o uso final do fármaco. Quando esse satisfaz as expectativas, faz-se o pedido de permissão de comercialização ao FDA. A duração da revisão varia de meses a anos, período no qual estudos adicionais podem ser exigidos. Além disso, a empresa farmacêutica pode submeter um protocolo de pedido de patente à FDA, com o intuito de garantir 20 anos de monopólio caso o pedido seja aceito. A depender da necessidade de tratamento, a FDA pode permitir comercialização antes mesmo que as fases 2 e 3 estejam completas (KATZUNG, 2017). Essa necessidade é estabelecida, por exemplo, por uma carência de terapêutica para uma doença que ainda não tem tratamento.

No entanto, para que haja aprovação acelerada, há exigência de monitoramento de efetividade e toxicidade, o que nem sempre é fiscalizado adequadamente pela FDA, o que configura um impasse, pois muitos efeitos tóxicos têm incidência baixa, sendo descobertos apenas com fiscalização detalhada em grandes amostras. A fase 4, por sua vez, não possui duração fixa e monitora a segurança do fármaco em condições reais de uso em grande número de pacientes, para que sejam observados efeitos induzidos por fármacos, embora tal monitoramento tem sido, muitas vezes, ineficiente (KATZUNG, 2017). Com isso, muitos efeitos adversos de fármacos e interações medicamentosas deixam de ser notificados, podendo prejudicar os pacientes, os quais podem sofrer com os efeitos tóxicos.

De acordo com Vyas et al. (2019), mais de um terço dos adultos recém-diagnosticados com câncer apresentam problemas de saúde mental e cerca de 17% deles acabam fazendo uso de medicamentos psicotrópicos nos Estados Unidos, frequentemente prescritos por oncologistas e psiquiatras. Entretanto, ainda são necessárias pesquisas relacionadas à polifarmácia psicotrópica, uma vez que essa tem grande potencial para causar efeitos adversos, que devem ser identificados na fase 4. Nesse viés, esses efeitos podem refletir em danos para os pacientes e maiores custos no que tange à assistência médica.

Sob essa conjectura, todas as fases dos estudos clínicos devem ser desenvolvidas pensando em um bom custo-benefício para as indústrias e para os pacientes com a doença-alvo. Para

isso, a determinação da dosagem e da duração da terapêutica são fatores importantes, embora ainda ocorram falhas (KATZUNG, 2017). O estudo randomizado de Earl et al. (2019) no Reino Unido avaliou 152 pacientes com câncer de mama precoce que receberam tratamento com trastuzumab por 6 ou 12 meses a cada 3 semanas. A indicação do tratamento é de 12 meses, mas o estudo mostrou que a terapêutica de 6 meses não foi inferior e apresentou menos cardiotoxicidade e menos efeitos adversos, além de diminuir os custos significativamente, o que é bastante promissor. Esse exemplo mostra que, possivelmente, houve uma falha em alguma das fases de desenvolvimento dos novos fármacos no que se refere à duração do uso do fármaco, o que levou a um prejuízo no custo-benefício por parte dos pacientes, estes que também poderiam sofrer com mais efeitos adversos devido a um maior tempo de uso.

Ademais, a situação do uso da buprenorfina mostra como as barreiras impostas pela FDA podem ser altamente prejudiciais para os pacientes, já que nessa situação apenas 20% dos mais de 2 milhões de americanos com transtorno do uso de opioides, recebem o tratamento necessário, que seria a buprenorfina. Isso ocorre porque, entre outros fatores, o mercado desse remédio é extremamente lucrativo, o que fez com que a Reckitt Benckiser, indústria responsável pelo fármaco, explorasse os procedimentos regulatórios da FDA, para que não houvesse a entrada de concorrentes genéricos e assim pudesse manter seus preços elevados, embora isso faça com que grande parte dos pacientes não tenha acesso ao tratamento (HAFFAJEE et al. 2020).

3.2 O desenvolvimento de novos fármacos e os conflitos de interesse

Segundo Decensi et al. (2018), existe conflito de interesse quando o julgamento do profissional sobre certo interesse primário, como bem-estar do paciente, pode ser influenciado por um interesse secundário, como um interesse financeiro. Conflitos de interesse estão presentes em vários aspectos no desenvolvimento de fármacos, podendo influenciar negativamente na respectiva produção destes e afetando diretamente o paciente, o qual será o consumidor do produto. Além disso, para Fabbri et al. (2020) o principal interesse das empresas farmacêuticas é maximizar os lucros. Sendo assim, o fato de haver custeio de indústrias farmacêuticas em ações da FDA, pode influenciar negativamente no processo, já que

poderia ocorrer uma maior tendência a certas aprovações, partindo do pressuposto custeio, prejudicando substancialmente o paciente, que pode ter menor acesso ao remédio, sofrer efeitos colaterais, entre outros prejuízos.

Outrossim, além da influência que pode ocorrer na organização como um todo, a aprovação e suspensão de fármacos é feita por especialistas da comunidade científica. Todavia, estes também podem receber subvenções das respectivas indústrias (KATZUNG, 2017). Na produção de um medicamento, a forte perspectiva do lucro também inclui a maior velocidade de um fator determinante: o tempo. Desenvolvedores de medicamentos que passam por essa situação avaliam o mecanismo de ação de fármacos sem precedentes, mas sob pressão para que os pacientes tenham acesso a ele o mais rápido possível (VAN HOOGDALÉM, 2017).

Sob essa conjectura, os fármacos que são produzidos não têm sua eficácia comparada a um mais antigo que ele, mas sim a um placebo. Assim, sua toxicidade também não é comparada, podendo haver, dessa forma, a produção de um fármaco com maior toxicidade do que os já pré-existentes (KATZUNG, 2017). Outrossim, não há benefício para os voluntários que fazem uso do placebo em uma pesquisa e, por isso, seu uso deveria ser repensado. Além disso, segundo Katzung (2017), pode ocorrer o financiamento de estudos clínicos pequenos, com menor probabilidade de apresentarem os resultados desfavoráveis, esses que só aparecerão após uma maior distribuição do fármaco na população.

Ademais, pode haver um financiamento a médicos, por parte dessas indústrias, com o oferecimento de cursos e outros eventos, nos quais ocorre apresentação dos fármacos, além da grande disponibilização de amostras, essas que podem fazer com que os médicos optem por receitar esses, que não foram suficientemente testados, no lugar de um mais antigo. Embora inicialmente o remédio tenha sido gratuito, para que o paciente continue o tratamento, ele terá que comprar, trazendo lucro para a empresa. Igualmente, segundo Decensi et al. (2018), a relação econômica direta entre médicos e indústria farmacêutica está enraizada atualmente, sendo possível evidenciar um conflito de interesse na relação dos médicos com essas indústrias. Devido a relação de confiança existente entre médico e paciente, esse impasse é demasiadamente prejudicial ao paciente, o qual na sua situação de fragilidade poderá ser prejudicado financeiramente.

Para que não haja produção de genéricos, quando a patente do fármaco está no fim, as empresas podem financiar outros fabricantes, para que eles demorem mais a produzir o respectivo genérico e, dessa forma, ocorre uma extensão do período com apenas o fármaco referência no mercado, aumentando o lucro da empresa (KATZUNG, 2017). Todos esses fatores prejudicam a análise da qualidade do fármaco, podendo levar, por exemplo, a não descoberta de um efeito adverso, o que ocorre frequentemente com os medicamentos psicotrópicos, sobretudo se administrados em pacientes com esquizofrenia e demência (VYAS; KOGUT; AROKE, 2019).

Além disso, de acordo com Kang et al. (2019), o apoio das indústrias farmacêuticas às organizações de defesa dos pacientes (PAOs) dos EUA tem trazido um impacto negativo aos mesmos, já que houve um aumento no número de posições contrárias aos interesses dos pacientes assumida por essas organizações. As PAOs exercem o papel de aconselhar e educar os pacientes quanto aos seus direitos, moldam agendas de pesquisas e estão envolvidas na defesa de políticas favoráveis aos pacientes. Essas organizações intervêm individualmente ou de forma mais ampla, financiam ou conduzem pesquisas, desempenham papel em políticas de saúde, educação pública e pesquisa (ROSE et. al. 2017). Nos EUA essas organizações têm grande influência no desenvolvimento de fármacos, e o financiamento advindo das indústrias coloca em risco a defesa dos direitos dos pacientes, como evidenciado pelo aumento de posições contrárias aos interesses dos pacientes assumidas por essas organizações.

De acordo com Fabbri et al. (2020), existem poucas pesquisas que visam entender a relação entre o financiamento da indústria farmacêutica às organizações de defesa dos pacientes em países de baixa e média renda. Dessa forma, a influência do setor pode ser ainda maior e mais prejudicial em locais com menos recursos. Cerca de 116 organizações financiaram pesquisas biomédicas e clínicas com uma mediana de US\$ 200.000, corroborando como argumento de que países subdesenvolvidos recebem menos atenção (ROSE et. al. 2017). Nesse aspecto, o menor desenvolvimento de antiparasitários para países subdesenvolvidos, os quais apresentam maior número de casos de parasitoses, é claramente entendido, já que além de serem menos lucrativos, podem ter seu desenvolvimento menos incentivado por essas organizações.

É importante destacar, também, que grande parte dos impasses relacionados à acessibilidade à medicina ocorre devido

à lei de patentes e de suas consequências, uma vez que no período da patente, há um monopólio que mantém o preço mais elevado possível. O Secretário Geral das Nações Unidas publicou em 2008, um relatório que informava que mais de 2 bilhões de pessoas no mundo não possuíam acesso suficiente à medicamentos essenciais. Essas pessoas estavam em risco de morte ou, no mínimo, em perigo de danos à saúde, por alguns motivos, como negligência do Estado e das empresas farmacêuticas, pouca ou nenhuma acessibilidade aos medicamentos por falta de disponibilidade ou altos custos, falta de cumprimento do Estado para com medicamentos essenciais. Em países em desenvolvimento, grande parcela da população dispõe de baixas condições socioeconômicas e possui maiores necessidades de medicamentos (AHMADIANI e NIKFAR, 2016).

3.3 Produção, acessibilidade e disponibilidade de fármacos órfãos

Nos Estados Unidos, no ano de 1983, as *Orphan Drug Amendments* iniciaram o incentivo a fármacos voltados para as doenças raras, que são definidas como “qualquer doença ou condição que (a) afete menos de 200 mil pessoas nos Estados Unidos, ou (b) afete mais de 200 mil pessoas nos Estados Unidos, mas para a qual não exista expectativa razoável de que o custo de desenvolver e tornar disponível no país um fármaco para essa doença ou condição seja recuperado nas suas vendas” (KATZUNG, 2017) por meio da Lei de Medicamentos Órfãos - ODA (RHEE et al, 2015). São aproximadamente 6.000 a 8.000 doenças raras (RHEE et al, 2015). Segundo Jarosiawski et al. (2018), certas doenças raras eram comumente omitidas por programas de pesquisa da indústria farmacêutica que tinham fins lucrativos, devido ao pequeno tamanho da população que faria seu uso e, conseqüentemente, não haveria o lucro desejado.

Por se caracterizarem como doenças fatais e/ou debilitantes cronicamente, além de muitas pessoas morrerem antes de atingirem uma idade adulta, o tratamento de doenças raras deve ser uma preocupação na saúde pública. Antes da ODA, na década de 1970, estavam disponíveis apenas 10 fármacos órfãos no mercado, já que devido à limitada demanda por esses medicamentos, as empresas dificilmente os produziram sem intervenção governamental (RHEE et al, 2015). Portanto, indubitavelmente, possíveis conflitos de interesses financeiros, entre as agências reguladoras e as

indústrias farmacêuticas, afetam consideravelmente a vida desses pacientes, uma vez que, sem os remédios, eles podem ter uma diminuição de tempo e qualidade de vida. Sendo assim, por ser uma necessidade de saúde pública, a preocupação com o desenvolvimento dos fármacos destinados às doenças raras deve ser constante.

Fármacos órfãos constituem uma categoria farmacológica pouco conhecida, desenvolvida e comercializada no mercado, pois estão destinados a prevenção, diagnóstico ou tratamento de doenças graves e potencialmente fatais. Doenças que possuem tais características não costumam receber prioridade econômica quando se trata do desenvolvimento de fármacos, já que afetam, em sua maioria, poucas pessoas. Como o custo do desenvolvimento do fármaco é alto e a população a ser beneficiada é relativamente baixa, ocorre uma diminuição na prioridade da indústria tradicional no desenvolvimento destes fármacos a menos que haja o suporte de fundos filantrópicos ou indivíduos de sociedades não lucrativas (KATZUNG, 2017).

Não só os fármacos recebem pouca atenção, mas também estudos sobre a fisiopatologia e os mecanismos destas doenças raras. Conseqüentemente, indivíduos nessa condição acabam por não ter importância na indústria farmacêutica e quando são desenvolvidos medicamentos, estes possuem um custo extremamente elevado (KATZUNG, 2017). Diversos estudos informam que medicamentos órfãos têm preços altíssimos, de modo a complicar a acessibilidade a eles. Como exemplo, o medicamento para tratamento da doença de Gaucher custa até US \$ 400.000 por ano para um paciente adulto, sendo que há cerca de 200 pessoas com essa condição nos EUA (RHEE et al., 2015).

Segundo Rhee et al. (2015), os fabricantes desses medicamentos podem definir seus preços quando lançam o fármaco no mercado, além de poderem criar um monopólio, o que é um impasse em negociação de preços. Além disso, mesmo com os incentivos, o foco se concentra em doenças raras, mas comercialmente lucrativas, como câncer. Por outro lado, Ahmadiani e Nikfar (2016), destacam que a negligência da indústria para com as doenças raras também se relaciona com uma grande possibilidade de Estados não pagarem pelos medicamentos e das indústrias terem que estabelecer preços insuficientes, sobretudo quando se trata de países em desenvolvimento.

Vale destacar que antes de 1983, ano em que a lei relacionada a medicamentos órfãos foi implementada nos Estados Unidos, as empresas de biotecnologia investiam muito pouco no desenvolvimento desses fármacos, alegando que as vendas destes não seriam o suficiente para recuperar os custos. Entretanto, após 1983, alguns incentivos passaram a ser fornecidos às empresas de biotecnologia e farmacêutica, como sete anos de exclusividade de mercado para medicamentos não patenteados designados como tratamentos para doenças raras, créditos tributários para custos de pesquisa, redução ou, até mesmo, eliminação de honorários processuais, rastreamento rápido de análise da FDA e aprovação de pedidos referentes a medicamentos para doenças raras. Desse modo, com o aumento da disponibilidade, a expectativa de diminuição da mortalidade relacionada a essas doenças foi criada. Contudo, menos de 10% dos pacientes com doenças raras são tratados nos Estados Unidos. Apesar da disponibilidade, os altos custos inviabilizam a acessibilidade (RHEE et al., 2015). Por conseguinte, o contexto ainda se caracteriza como um problema não resolvido, mesmo com sua importância na vida de muitos pacientes, seja por ineficiência dos Estados ou mesmo conflitos financeiros.

5 Conclusão

Por meio do presente estudo, constatou-se que a influência das indústrias farmacêuticas no desenvolvimento de fármacos e em sua distribuição acarreta grandes prejuízos aos pacientes, os quais, em situação de fragilidade podem ser afetados com mais efeitos adversos, por uma recomendação de maior tempo de utilização, por exemplo. Ademais, pacientes consumidores de fármacos podem ser afetados financeiramente, sendo influenciados para a compra de remédios mais onerosos, além de estarem fadados a menor acessibilidade a medicamentos que precisam, devido ao monopólio exercido pela indústria fabricante do remédio original durante o período de patente e à influência que essa indústria promove no desenvolvimento de genéricos, que são mais acessíveis devido ao seu menor custo. Isso significa que a indústria do medicamento referência pode

6 Referências

AHMADIANI, S.; NIKFAR, S. Challenges of access to medicine and the responsibility of pharmaceutical companies: a legal perspective. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 24, n. 13, 2016.

atrasar o desenvolvimento de genéricos por outras empresas, tendo em vista conflitos de interesse existentes.

Outrossim, essa influência caracteriza-se como um conflito financeiro, o qual está indubitavelmente presente nesse contexto. Todavia, tal conflito é mais caracterizado e estudado nos países desenvolvidos, não sendo muito abordado nos países em desenvolvimento. Sendo assim, é provável que nessas regiões o conflito de interesse aconteça em maior número e é conseqüentemente mais prejudicial, partindo do pressuposto de que a condição socioeconômica dos pacientes nesses países é menor, e, portanto, estes são ainda mais afetados por um prejuízo financeiro, decorrente do conflito de interesse.

Não obstante, organizações que deveriam buscar a defesa desses pacientes, seja diretamente, na regulação do desenvolvimento dos fármacos, como a FDA, ou indiretamente, como feito pelas organizações, que visam o apoio aos interesses dos pacientes, também sofrem influência das indústrias farmacêuticas por meio do conflito de interesse financeiro vigente. Sendo assim, essas organizações podem favorecer condutas que favoreçam as indústrias em detrimento dos pacientes, os quais enfrentam desafios para se apoderarem de tratamentos eficientes, que possam custear.

Ademais, a produção de fármacos órfãos ainda é um impasse, que prejudica substancialmente os pacientes, os quais dependem do mesmo para uma melhor qualidade de vida e para conquistarem uma possível cura para suas doenças. Apesar das leis que visam sua regulação, o interesse financeiro das indústrias é colocado como um obstáculo para a resolução da questão, já que mesmo quando são desenvolvidos, os fármacos são dispendiosos, e, desse modo, não são acessíveis para todos. Logo, o desenvolvimento de novos fármacos e os conflitos de interesse envolvidos são uma questão de saúde pública que deveria ter mais atenção por parte das agências reguladoras, dos Estados, além de ser um assunto que deveria ser mais discutido pela sociedade.

DECENSI, A.; NUMICO, G.; BALLATORI, E.; ARTIOLI, F.; CLERICO, M.; FIORETTO, L.; LIVELLARA, V.; RUGGERI, B.; TOMIROTTI, M.; VERUSIO, C. Conflict of interest among Italian medical oncologists: a national survey. **Bmj Open**, v. 8, n. 6, p. e020912, 2018.

EARL, H. M.; HILLER, L.; VALLIER, A.; LOI, S.; MCADAM, K.; HUGHES-DAVIES, L.; HARNETT, A. N.; AH-SEE, M.; SIMCOCK, R.; REA, D. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*, v. 393, n. 10191, p. 2599-2612, 2019.

FABBRI, A.; PARKER, L.; COLOMBO, C.; MOSCONI, P.; BARBARA, G.; FRATTARUOLO, M. P.; LAU, E.; KROEGER, C. M.; LUNNY, C.; SALZWEDEL, D. M. Industry funding of patient and health consumer organisations: systematic review with meta-analysis. *Bmj*, v. 368, p. 16925, 2020.

HAFFAJEE, R. L.; FRANK, R. G. Abuses of FDA Regulatory Procedures — The Case of Suboxone. *New England Journal Of Medicine*, v. 382, n. 6, p. 496-498, 2020.

JAROSŁAWSKI, S.; TOUMI, M.; AUQUIER, P.; DUSSART, C. Non-profit Drug Research and Development at a Crossroads. *Pharmaceutical Research*, v. 35, n. 52, 2018.

KANG, S.; BAI, G.; KARAS, L.; ANDERSON, G. F. Pharmaceutical Industry Support of US Patient Advocacy Organizations: an international context. : An International Context. *American Journal of Public Health*, v. 109, n. 4, p. 559-561, 2019.

KATZUNG, B. G. Introdução: natureza, desenvolvimento e regulação de fármacos. In: KATZUNG, B. G.; TREVOR, Anthony J. *Farmacologia Básica e Clínica*. 13. ed. Porto Alegre: Amgh, Cap. 1. p. 1-19, 2017.

KESSELHEIM, A. S.; CONNOLLY, J.; ROGERS, J.; AVORN, J. Mandatory disclaimers on dietary supplements do not reliably communicate the intended issues. *Health Affairs*, v. 34, n. 3, p. 438-446, 2015.

RHEE, T. G. Policymaking for Orphan Drugs and Its Challenges. *Ama Journal of Ethics*, v. 17, n. 8, p. 776-779, 2015.

ROSE, A.; SEKHAR, A. Bioethics of establishing a CHIM model for dengue vaccine development. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 84, p. 74-79, 2019.

VAN HOOGDALEM, E. Take Care of the Fast-in-Human Study. *Clinical and Translational Science*, v. 10, n. 3, p. 122-123, 2017.

VYAS, Ami M.; KOGUT, Stephen J.; AROKE, Hilary. Real-World Direct Health Care Costs Associated with Psychotropic Polypharmacy Among Adults with Common Cancer Types in the United States. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, v. 25, n. 5, p. 555-565, 2019.