

# **Biodiversidade brasileira como fonte da inovação farmacêutica: uma nova esperança?**

**Vitor Pimentel**

**Vitor Vieira**

**Thiago Mitidieri**

**Felipe França**

**João Paulo Pieroni\***

## **Resumo**

A diversidade biológica é constantemente referida como uma das possíveis fontes de vantagem competitiva para o Brasil, sendo a indústria farmacêutica um dos setores com maior potencial para seu aproveitamento. Entretanto, na última década, a ascensão dessa indústria no país passou ao largo do patrimônio genético, o que pode ser atribuído à complexa regulação de acesso a esses recursos e ao redirecionamento das metodologias de descoberta de medicamentos no mundo. Esse cenário está se modificando com a redescoberta dos produtos naturais pela ciência moderna, o amadurecimento das estratégias de inovação das empresas farmacêuticas nacionais e, principalmente, a fixação de um novo marco regulatório, que pretende incentivar a geração de valor sustentável a partir da biodiversidade brasileira.

---

\* Respectivamente, economista pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); advogado pela UFRJ e especialista em propriedade intelectual pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio); economista pela UFRJ; graduando em Economia pela Universidade Federal Fluminense (UFF) e estagiário; e economista pela Universidade Estadual Paulista (Unesp) e mestre em Economia Política pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP) – todos do BNDES. Os autores agradecem às empresas e instituições visitadas a disponibilidade e a Pedro Palmeira, Renata Gomes e pareceristas anônimos os comentários críticos. Este artigo é de exclusiva responsabilidade dos autores, não refletindo, necessariamente, a opinião do BNDES.

## **Abstract**

Biologic diversity is often referred to as one of Brazil's competitive advantages, specially for the development of its pharmaceutical industry. Nevertheless, on the last decade, this industry has risen based on generic medicines, not using the country's genetic resources. The paper discusses two complementary reasons for that: regulatory uncertainty and the global swift to random screening techniques. For the future, it is argued that the Brazil's biodiversity may return to the center of the agenda due to a new regulatory framework, alongside with the recent re-emergence of natural products for drug discovery and the Brazilian companies need for alternative innovation strategies.

## Introdução

O Brasil é um dos 17 países megadiversos do mundo, com exuberante diversidade biológica tanto em número de espécies quanto na variedade e na complexidade de seus biomas. Esses recursos naturais são frequentemente negligenciados pela expansão de atividades econômicas exploratórias ou superestimados por movimentos conservacionistas.

A obtenção de substâncias com propriedades terapêuticas é uma das aplicações mais antigas e consolidadas da biodiversidade. A natureza exibe enorme variedade química, sendo capaz de criar estruturas complexas e, muitas vezes, de difícil reprodução em laboratório. Nos últimos dois séculos, a indústria farmacêutica tem usado compostos químicos de ocorrência natural tanto como princípios ativos em si quanto como base para o desenvolvimento de novas moléculas.

Entretanto, recentemente observou-se redução do interesse da indústria pela biodiversidade, tendo em vista diversos fatores, tanto de ordem técnica quanto política. Do ponto de vista técnico, a própria metodologia de pesquisa de novos princípios ativos farmacêuticos tomou novos caminhos, principalmente com a aposta em técnicas de laboratório, como a química combinatória e a engenharia genética. Do ponto de vista político, os acordos internacionais celebrados para regular o acesso e a repartição de benefícios advindos dos recursos da biodiversidade, a partir de 1992, contribuíram para aumentar os custos necessários para o uso dessa fonte de inovação, levando à redução dos investimentos.

No caso do Brasil, a trajetória de acumulação de competências na indústria farmacêutica, inicialmente por meio dos medicamentos genéricos, ainda a distanciava da possibilidade de investir em produtos inovadores. Mesmo nesse contexto de aprendizado, registram-se

algumas experiências de uso da biodiversidade como fonte de descoberta por empresas brasileiras, principalmente no segmento de fitoterápicos, nicho com menor complexidade técnica e regulatória. No entanto, essas iniciativas foram marcadas por forte controvérsia e insegurança jurídica gerada pelo marco regulatório de acesso à biodiversidade no país.

Lançada em um contexto de tensão em torno de acusações de biopirataria realizada por empresas multinacionais, a Medida Provisória 2.186-16/2001 teve como objetivo limitar e controlar o uso da biodiversidade brasileira. Essa motivação estabeleceu um ambiente excessivamente regulado que desestimulou tanto a pesquisa acadêmica quanto a prospecção legítima por empresas brasileiras. Assim, de grande oportunidade, a biodiversidade tornou-se fonte inesgotável de controvérsias e disputas infrutíferas.

No artigo, tem-se como objetivo delinear os recentes avanços políticos, tecnológicos e empresariais que podem trazer a diversidade biológica de volta ao centro da agenda de desenvolvimento do Brasil. O estudo teve como motivação original a proposta de um novo marco legal para acesso ao patrimônio genético brasileiro, o Projeto de Lei 7.735/2014, aprovado pelo Congresso Nacional em 27 de abril de 2015.

Em paralelo, documentam-se a renovação do interesse pela química de produtos naturais como fonte de descoberta de novos medicamentos, com uma visão moderna do processo, e os desafios atuais de queda de produtividade da pesquisa e desenvolvimento (P&D) em âmbito global. Analisa-se, ainda, a evolução da indústria farmacêutica brasileira em sua trajetória de acúmulo de competências, discutindo as possibilidades que a biodiversidade, reabilitada dos pontos de vista técnico e político, pode oferecer como alternativa de diferenciação competitiva.

A metodologia envolveu revisão bibliográfica e entrevistas livres com representantes de empresas farmacêuticas, empresas de base tecnológica e instituições públicas relacionadas ao tema. Na análise do marco legal atual e do projeto de lei, recorreu-se tanto à leitura direta de documentos primários (relatórios de atividades, exposição de motivos da lei) quanto à posição de comentaristas especializados e da mídia.

O artigo se divide em mais quatro seções, além desta introdução. Na segunda seção, delineiam-se os principais conceitos relacionados à diversidade biológica, discutindo sua distribuição no mundo e suas aplicações, com foco em seu histórico de contribuições para a saúde humana. Em seguida, discutem-se as questões jurídicas relacionadas ao acesso à biodiversidade, tanto do ponto de vista dos diversos tratados internacionais quanto do marco legal brasileiro. Na quarta seção, discute-se a evolução da indústria farmacêutica nacional, apresentando-se os principais avanços tecnológicos que contribuíram para o renovado interesse da comunidade científica pelos produtos naturais. Adicionalmente, busca-se identificar os gargalos remanescentes do sistema de inovação brasileiro para a descoberta e o desenvolvimento de novas moléculas no país. Na última seção, são tecidas as considerações finais e se delineiam algumas possibilidades de políticas públicas.

## **Biodiversidade no mundo**

### **Definições e conceitos**

Os sistemas naturais da Terra proveem os recursos básicos e fundamentais que sustentam todas as formas de vida. Os seres humanos são parte da natureza e interagem diretamente com todos os seus elementos. Entretanto, o reconhecimento da centralidade dos recursos naturais ainda não é consensual em diversos campos do

conhecimento. Em particular, tanto na teoria econômica quanto na prática dos negócios, os recursos naturais são compreendidos como externos ao sistema, o que tende a opor o desenvolvimento econômico e a preservação da natureza [CDB (2014); Ipea (2010)].

Por esses motivos, os movimentos de valorização dos recursos naturais, por um lado, eram compreendidos como um entrave ao desenvolvimento econômico. Por outro lado, as estratégias ambientais predominantes baseavam-se exclusivamente na proteção dos recursos naturais, por meio da disseminação de áreas de conservação em que era vedada a ação humana. A tensão entre as abordagens desenvolvimentistas e conservacionistas vem gradativamente sendo solucionada pelo conceito de sustentabilidade, ou seja, pelo estímulo ao uso não predatório dos recursos naturais [Veiga e Ehlers (2003)].

Ao lado dos mais conhecidos, como terra, água, luz solar, minerais, entre outros, a biodiversidade é também considerada um recurso natural. Em âmbito internacional, pode ser definida como:

a variabilidade entre organismos vivos de qualquer origem incluindo, entre outros, ecossistemas terrestres, marinhos e outros ecossistemas aquáticos, e os complexos ecológicos de que fazem parte; isto inclui diversidade dentro de espécies, entre espécies e de ecossistemas [Brasil (2000, p. 9)].

Distinguem-se três níveis de biodiversidade: dentro de espécies (micro), entre espécies (meso) e de ecossistemas (macro). Entre elas, a mais comumente associada à biodiversidade é a segunda (meso). Estima-se haver cerca de 8,7 bilhões de espécies<sup>1</sup> diferentes no

---

<sup>1</sup> Espécie é um dos níveis básicos da classificação científica dos seres vivos, definida como o maior grupo de indivíduos capazes de se reproduzir entre si e gerar descendentes férteis.

mundo, e apenas 14% das terrestres e 9% das marinhas são conhecidas [Ipea (2010); Sweetlove (2011)].

Embora controversa, a diversidade de ecossistemas (macro) relaciona-se às diferentes paisagens ou fisionomistas de vegetação, mais tecnicamente denominadas biomas. Além da subjetividade da paisagem, outro elemento que contribui para caracterizar um bioma é o endemismo – a ocorrência exclusiva de determinadas espécies em territórios delimitados.

Por sua vez, a diversidade dentro de espécies (micro) abrange toda a variação entre indivíduos de uma população, incluindo raças de animais e variedades de plantas, por exemplo. Esse tipo de diversidade é o que envolve maior dificuldade de verificação e mensuração, e seu mapeamento ainda é incipiente. Contudo, esse nível não deve ser desprezado, já que a redução da diversidade genética compromete a capacidade de adaptação da espécie e, por consequência, sua viabilidade no longo prazo. Além disso, a diversidade dentro de espécies é um dos elementos fundamentais para a otimização do uso de processos biológicos pelas atividades humanas [Ipea (2010)].

O Brasil apresenta posição privilegiada em biodiversidade em todos os conceitos. Considerando-se apenas o restrito universo de espécies catalogadas no mundo, o país detém a maior quantidade total (13%) e a segunda maior quantidade de espécies endêmicas em valores absolutos, praticamente empatado com a Indonésia (Tabela 1). Assim, o Brasil destaca-se no grupo de 17 países megadiversos do mundo.

Além disso, o território brasileiro é composto por sete biomas principais: Amazônia, Cerrado, Caatinga, Mata Atlântica, Pampa, Pantanal e Zona Costeira e Marinha. Desses, Mata Atlântica e Cerrado são exclusivos do território brasileiro.

Tabela 1

**Número de espécies de vertebrados e plantas superiores, países megadiversos**

	Vertebrados			Plantas superiores			Vertebrados e plantas		
	Espécies	Endemismo	Taxa (%)	Espécies	Endemismo	Taxa (%)	Espécies	Endemismo	Taxa (%)
Brasil	3.131	788	25	56.000	18.500	33	59.131	19.288	33
Colômbia	3.374	634	19	51.000	17.000	33	54.374	17.634	32
Indonésia	2.827	848	30	37.000	18.500	50	39.827	19.348	49
México	2.501	802	32	30.000	15.000	50	32.501	15.802	49
China	2.404	484	20	30.000	10.000	33	32.404	10.484	32
África do Sul	1.415	146	10	23.420	16.500	70	24.835	16.646	67
Equador	2.606	310	12	21.100	5.000	24	23.706	5.310	22
Venezuela	2.145	189	9	21.070	8.000	38	23.215	8.189	35
Rússia	2.586	342	13	20.000	5.356	27	22.586	5.698	25
Papua-Nova Guiné	1.509	355	24	21.000	16.000	76	22.509	16.355	73
Estados Unidos	1.651	388	24	18.956	4.036	21	20.607	4.424	21
Índia	2.222	393	18	17.000	7.875	46	19.222	8.268	43
Austrália	1.984	1.350	68	15.638	14.458	92	17.622	15.808	90
Malásia	1.450	163	11	15.000	8.000	53	16.450	8.163	50
Filipinas	1.013	474	47	12.000	6.000	50	13.013	6.474	50
Congo	1.857	137	7	11.000	3.200	29	12.857	3.337	26
Madagascar	836	630	75	12.000	9.600	80	12.836	10.230	80

Fonte: Ipea (2010).

Além de seu valor intrínseco associado à manutenção dos ecossistemas da Terra, estima-se que 40% da economia mundial se baseia diretamente em produtos e processos relacionados à biodiversidade. Em particular, setores como alimentos, combustíveis, fibras, madeira, extratos, óleos, medicamentos e cosméticos utilizam matérias-primas originárias da biodiversidade [CDB (2014); CNI (2014)].

## **Biodiversidade e medicamentos**

A obtenção de substâncias com propriedades terapêuticas é uma das aplicações mais tradicionais e consolidadas da biodiversidade, datando de milhares de anos. Antes da revolução da medicina moderna, inúmeros povos ao longo da história descobriram o uso de plantas com propriedades curativas, práticas até hoje comuns em diversos países, inclusive no Brasil [CDB (2015)].

A medicina ocidental moderna também apresenta diversos compostos extraídos da – ou inspirados na – natureza, com destaque para as plantas. Por exemplo, no início do século XIX, a obtenção de morfina pura a partir do extrato de folhas de papoula (*Papaver somniferum*) amplificou significativamente as propriedades analgésicas dessa planta, conhecidas desde o Império Romano. Ao longo daquele século, muitos outros compostos puros extraídos de plantas foram obtidos, sendo utilizados até hoje, como codeína, efedrina e quinina [Ramoutsaki, Askitopoulou e Konsolaki (2003); Marinho (2006); Kingston (2011)].

Nesse contexto, um dos desenvolvimentos mais marcantes foi o da Aspirina®. Durante milênios, as cascas do salgueiro (*Salix alba*) foram usadas para combater febre e dor na Europa e na Ásia, mas somente em meados do século XIX sua principal substância ativa foi isolada do extrato, a salicina. Já em 1898, com o objetivo de reduzir os efeitos colaterais e seu custo de produção, cientistas da

Bayer obtiveram, por meio de síntese química, uma molécula semelhante, o ácido acetilsalicílico. Lançada em 1899, a Aspirina® é um dos produtos mais bem-sucedidos da história da indústria farmacêutica moderna [Yunes e Cechinel (2001)].

Mais recentemente, um dos maiores *blockbusters* da indústria contemporânea, o paclitaxol (Taxol®), foi encontrado e extraído da casca da árvore teixo do Pacífico (*Taxus brevifolia*). Descoberto na década de 1960, o medicamento da Bristol-Myers Squibb alcançou vendas superiores a US\$ 3 bilhões em 2006, chegando a figurar em primeiro lugar na lista dos oncológicos mais vendidos no mundo, com indicações para o tratamento de diversos tipos de câncer, como ovário, mama, pâncreas e pulmão [Yvon (2012); Kingston (2011)].

Em abrangente estudo da origem das Novas Entidades Químicas registradas no mundo nos últimos trinta anos (1981-2010), Newman e Cragg (2012) concluem que ao menos 27% delas têm clara relação com a biodiversidade. São produtos naturais, fitoterápicos (extratos não isolados) ou fitoquímicos, substâncias purificadas extraídas diretamente do metabolismo de seres vivos encontrados na natureza, como o paclitaxol (Gráfico 1).

Se considerada a categoria mais ampla dos produtos elaborados por via de síntese química, mas cujo desenvolvimento valeu-se de moléculas encontradas na natureza, como foi o caso do ácido acetilsalicílico, a participação da biodiversidade no arsenal médico moderno ultrapassa 50% (Gráfico 1), percentual que se manteve relativamente estável ao longo dos trinta anos cobertos pelo levantamento. Em particular, nas classes terapêuticas de oncologia e anti-infecciosos, a participação dos produtos naturais na descoberta de novos fármacos ultrapassa dois terços.

Por outro lado, é notável o crescimento da participação dos biológicos e vacinas, também resultado do metabolismo de seres vivos, embora, em geral, em processos induzidos pelo homem,

saindo de 8% no quinquênio 1981-1985 e alcançando 42% no período 2006-2010. Contrariando o senso comum, não só a química exclusivamente sintética contribuiu com menos de 30% dos novos princípios ativos no período completo, como também vem perdendo espaço para os biológicos, regredindo sua participação de 48% para 14% nos mesmos intervalos temporais.

Gráfico 1

### **Novas entidades químicas registradas no mundo, por origem da descoberta, 1981-2010**



Fonte: Elaboração própria, com base em dados de Newman e Cragg (2012).

## **A regulação do acesso aos recursos genéticos**

### **Direito internacional**

Os problemas ambientais decorrentes do processo de industrialização e do acelerado crescimento econômico, acumulados ao longo dos últimos dois séculos, passaram a ocupar a atenção de especialistas, governos e entidades da sociedade civil de forma mais intensa

a partir dos anos 1970. Estabelecido em 1972, o Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (PNUMA) tem como objetivo promover a conservação e o uso sustentável do meio ambiente. Durante suas primeiras décadas de existência, o PNUMA foi marcado por fortes embates entre os representantes dos países desenvolvidos e subdesenvolvidos. Em um contexto internacional marcado pela Guerra Fria, o Brasil desempenhou importante liderança no bloco do então chamado Terceiro Mundo [Barbosa (2003)].

A ausência de regulamentação para acesso a biodiversidade e recursos genéticos era considerada um dos fatores responsáveis pela intensificação das assimetrias entre países. A superioridade tecnológica dos países desenvolvidos lhes assegurava a dianteira no uso da biodiversidade dos países em desenvolvimento. À época, a biodiversidade era vista como patrimônio da humanidade, o qual poderia ser usufruído por todos indistintamente e sem qualquer espécie de remuneração pelo uso.

Após duas décadas de intenso debate, celebrou-se a Convenção da Diversidade Biológica (CDB), uma das três convenções estabelecidas na Conferência das Nações Unidas para o Meio Ambiente e o Desenvolvimento,<sup>2</sup> conhecida como ECO-92, realizada no Rio de Janeiro em 1992. É uma convenção do tipo quadro,<sup>3</sup> que tem como objetivos a conservação da biodiversidade, a promoção de seu uso sustentável e a repartição justa e equitativa de seus benefícios. O órgão decisório máximo da CDB se chama Conferência das Partes (COP) e funciona como uma espécie de “assembleia legislativa”

---

<sup>2</sup> As outras convenções tratam de mudanças climáticas e desertificação. A Conferência elaborou outros documentos oficiais notórios, como a Agenda 21 e a Carta da Terra.

<sup>3</sup> Tipo de tratado com escopo amplo e de conteúdo genérico, que delimita o espaço normativo dentro do qual o órgão instituído pelo tratado pode estabelecer normativos especiais (protocolos), normas de esclarecimento e detalhamento do texto sem recorrer aos procedimentos diplomáticos formais de renegociação.

dos países signatários, responsável pela adoção de protocolos e pela elaboração de emendas ao texto básico da Convenção [CDB (2014)].

Na Convenção, consolida-se o entendimento da soberania dos países sobre os recursos genéticos<sup>4</sup> presentes em seus territórios e do direito aos benefícios pelo uso de sua biodiversidade, reconhecendo-se o direito de comunidades e povos indígenas sobre conhecimentos tradicionais associados à biodiversidade. Além disso, retoma-se a questão da transferência de tecnologia como compensação pelas assimetrias entre países desenvolvidos e subdesenvolvidos dentro do conceito de repartição de benefícios. Com o advento da CDB, encerra-se o livre acesso aos recursos genéticos – cada país signatário deve adotar legislação específica que regule o acesso e as formas de repartição de benefícios [Barbosa (2003); CNI (2012)].

A Convenção conta com ampla aceitação na comunidade internacional, abrangendo 194 países signatários e 168 ratificações, com a notável exceção dos Estados Unidos. Tendo em vista o fato de ser um tratado do tipo quadro, seus principais desafios referem-se (i) à colisão de alguns de seus princípios com outros tratados internacionais de temas correlatos e (ii) à adequação de diversos arcabouços jurídicos nacionais às suas diretrizes.

Em virtude da natureza transversal e multidisciplinar de sua matéria, a CDB deve ser cotejada com outros tratados internacionais de que os países signatários também sejam parte. Nesse contexto, destacam-se aqueles que versam sobre os diversos aspectos da propriedade intelectual, como a Convenção da União de Paris (CUP) e o Acordo sobre Direitos de Propriedade Intelectual relacionados

---

<sup>4</sup> O conceito de recursos biológicos compreende recursos genéticos, organismos ou partes destes, populações, ou qualquer outro componente biótico de ecossistemas, de real ou potencial utilidade ou valor para a humanidade [Brasil (2000)].

ao Comércio (Agreement on Trade-Related aspects of Intellectual Property Rights – TRIPS), além dos relacionados a plantas e alimentação, como União para a Proteção de Variedades de Plantas (Union for Protection of Plant Varieties – UPOV) e o Tratado Internacional sobre Recursos Fitogenéticos para a Alimentação e Agricultura (TIRFFA).

No que diz respeito à implementação de suas diretrizes nas legislações nacionais, a COP tem adotado uma série de acordos específicos, como o Protocolo de Cartagena (2000).<sup>5</sup> Já em 2010, durante a 10ª Conferência das Partes (COP 10), no Japão, foi estabelecido o Protocolo sobre Acesso a Recursos Genéticos e Repartição de Benefícios, conhecido como Protocolo de Nagoia. Esse protocolo estabelece a necessidade de que o acesso aos recursos genéticos seja realizado mediante consentimento prévio informado do provedor, além de prever condições para a repartição justa e equitativa de benefícios atuais e futuros. Reconhece, ainda, o direito das comunidades tradicionais sobre os conhecimentos associados aos recursos genéticos [CDB (2011)].

Em síntese, o Protocolo de Nagoia cria um sistema internacional de repartição de benefícios entre os países signatários. Nesse sistema, benefícios gerados em um país podem ser remetidos ao local de origem dos recursos genéticos. Em sua ausência, os países provedores não teriam instrumento jurídico para demandar a repartição de benefícios de um produto comercializado em outro país.

Críticos como CNI (2014) consideram o Protocolo de Nagoia muito abrangente. Questões relevantes permanecem em aberto,

---

<sup>5</sup> No ano 2000, a Conferência das Partes da CDB adotou um acordo suplementar à Convenção conhecido como Protocolo de Cartagena sobre Biossegurança. O protocolo se destina a proteger a diversidade biológica dos riscos potenciais dos organismos vivos geneticamente modificados resultantes da biotecnologia moderna.

como a definição do centro de origem dos recursos genéticos, já dispersos pelo planeta por obra humana, e a atribuição de propriedade ao conhecimento tradicional. Em que pesem tais considerações, o Protocolo avança sobre as bases do que devem ser os sistemas locais de acesso e repartição de benefícios, além de criar um arcabouço que viabiliza o intercâmbio internacional de recursos genéticos e a repartição dos benefícios entre os países-membros.

Embora a atuação do Brasil na 10<sup>a</sup> COP tenha sido determinante para a aprovação do Protocolo de Nagoia, o país ainda não o ratificou. A principal controvérsia reside no possível impacto para o setor agropecuário, uma vez que as espécies cultivadas no Brasil são praticamente todas exóticas, ou seja, trazidas para o território brasileiro ao longo da história [CNI (2014); Marinello (2014)].

## **Contexto e a Medida Provisória**

Após a legitimação da soberania nacional sobre os recursos genéticos, com a promulgação e a ratificação da CDB pelo Brasil, em 1994, o país passou a discutir no Congresso Nacional uma legislação para regular um dos pilares da CDB, qual seja, a repartição justa e equitativa dos benefícios provenientes da utilização dos recursos genéticos [Sacarro Jr. (2013)].

Tendo em vista a complexidade do tema e o pioneirismo do Brasil na matéria, em momento anterior ao Protocolo de Nagoia, as discussões no Congresso não avançaram até que, em maio de 2000, a organização social Bioamazônia celebrou com a Novartis AG contrato de bioprospecção que previa a remessa para o exterior de material genético vivo (germoplasma) da Amazônia para P&D de medicamentos pela multinacional suíça. Esta deteria a titularidade dos direitos de propriedade intelectual e de exploração comercial dos eventuais produtos oriundos da pesquisa. Em troca,

a multinacional aportaria a quantia de R\$ 4 milhões<sup>6</sup> na Bioamazônia, valor destinado a treinamento de pessoal e transferência de tecnologia, e pagaria *royalties* quando da efetiva comercialização dos produtos gerados pela pesquisa [Santilli (2005)].

O caso teve grande repercussão negativa tanto na comunidade científica como na sociedade civil brasileira, que acusaram ambas as partes de “biopirataria”. Menos de dois meses depois, foi editada a Medida Provisória (MP) 2.052, de 29 de junho de 2000, a qual passou por reedições periódicas, até a edição atualmente em vigor, a de número 2.186-16, de 23 de agosto de 2001<sup>7</sup> [Sacarro Jr. (2013)].

Talvez atendendo a certo anseio preservacionista da sociedade, a MP 2.186-16 criou um rígido e complexo sistema de controle prévio do acesso ao patrimônio genético. Atribuiu ao Estado amplos poderes para controlar quem pode acessar, o que pode ser acessado, de que forma poderia ser feito o acesso e, eventualmente, como deve ser efetuada a repartição de benefícios resultante da exploração econômica da biodiversidade brasileira [Rodriguez (2010)].

Assim, o Brasil foi um dos primeiros países do mundo a instituir um sistema de acesso e repartição de benefícios. Conforme a MP, o sistema passou a ser administrado pelo Conselho de Gestão do Patrimônio Genético (CGEN),<sup>8</sup> presidido pelo Ministério do Meio Ambiente, com atribuições tanto normativas quanto deliberativas. Entre suas atribuições normativas, o Conselho recebeu a competência de expedir normas técnicas, critérios e diretrizes infralegais.

---

<sup>6</sup> Corresponde a pouco mais de R\$ 10 milhões, em valor de dezembro de 2014, corrigido pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA)/Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

<sup>7</sup> A Emenda Constitucional (EC) 32/2001, que disciplina o uso de medidas provisórias, determinou que aquelas editadas anteriormente à EC permanecessem em vigor até que a medida provisória ulterior as revogasse ou até a deliberação definitiva do Congresso Nacional. Como até o presente momento isso não ocorreu, a MP 2.186-16 continua em vigor.

<sup>8</sup> Colegiado composto por 19 órgãos e entidades da administração pública federal.

Já suas atribuições deliberativas dizem respeito à avaliação de cada caso concreto de acesso ao patrimônio genético, de acordo com a legislação e os regulamentos em vigor. Assim, compete ao CGEN autorizar previamente o acesso à amostra (coleta) de componente do patrimônio genético e/ou conhecimento tradicional associado. Todas as amostras devem contar com uma cópia depositada em instituições credenciadas, como os herbários públicos.

Na MP, distinguem-se três categorias de acesso ao patrimônio genético brasileiro: pesquisa científica (sem fins comerciais), bioprospecção (potencial uso comercial) e desenvolvimento tecnológico (com fins comerciais). Para a realização de qualquer uma delas, é obrigatório que se obtenha autorização administrativa prévia, que deve ser requerida ao CGEN ou a um órgão por ele credenciado para tal fim, como Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Renováveis (Ibama), Instituto do Patrimônio Histórico e Artístico Nacional (Iphan) ou Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Até que um produto oriundo da biodiversidade chegue ao mercado, deve, necessariamente, passar pelas três autorizações, acompanhando o processo de P&D.

A diferença entre os três tipos de autorização é um dos aspectos mais controversos dessa sistemática. Em particular, os setores empresarial e acadêmico afirmavam ser impossível determinar, *a priori*, se uma pesquisa científica resultaria na descoberta de produto comercializável, tendo em vista a incerteza inerente aos processos inovativos [Ferreira e Sampaio (2013)].

A MP também instituiu um “conteúdo mínimo” para contratos de repartição de benefícios, denominados Contratos de Utilização do Patrimônio Genético e de Repartição de Benefícios (Curb).<sup>9</sup> Esses contratos devem ser negociados entre as partes e submetidos à

---

<sup>9</sup> Art. 7º, inciso XIII, e arts. 24 a 29 da MP 2.186-16.

aprovação do CGEN (anuência prévia) sempre que houver bioprospecção ou desenvolvimento tecnológico, ou seja, pesquisas com fins econômicos. Trata-se do instrumento que visa assegurar que os benefícios da exploração econômica de um produto ou processo sejam compartilhados entre as partes contratantes, usuário, o proprietário da terra (público ou privado) ou o representante da comunidade indígena. Tais contratos só se tornam eficazes após a aprovação do CGEN [Zucolloto e Freitas (2013)].

Novamente, grande parte das críticas recai sobre o momento em que é exigida a celebração do Curb, ainda em estágio de bioprospecção ou desenvolvimento tecnológico. Nesse momento, os potenciais benefícios da pesquisa são ainda incertos, o que eleva, de forma significativa, os custos de transação e a complexidade de sua elaboração [Zucoloto e Freitas (2013)].

Em norma infralegal,<sup>10</sup> estipulou-se que a concessão de direitos de propriedade intelectual sobre processo ou produto obtido a partir de amostra de componente do patrimônio genético ficou condicionada à autorização de acesso à pesquisa pelo CGEN ou por outro órgão competente. Como consequência, esse requisito adicional para a análise de patentes levou a um indeferimento em massa dos depósitos de patentes, tendo em vista as dificuldades para se obter a autorização necessária [Oliveira *et al.* (2011)].

A legislação brasileira considera os extratos de plantas e as substâncias ativas presentes nas plantas, mesmo quando isoladas da natureza, descobertas e, portanto, não passíveis de patente.<sup>11</sup> No

---

<sup>10</sup> Resolução INPI 207, de 24 de abril de 2009.

<sup>11</sup> Art. 10, IX, da Lei 9.279/96. Ver também o Ato Normativo INPI 127/1997, de 5 de março de 1997 (em especial, os itens 16.1 a 16.4), e as “Diretrizes para o Exame de Pedidos de Patente nas Áreas Biotecnológica e Farmacêutica”, em especial o item 2.28.2, para os pedidos de patentes depositados após 31 de dezembro de 1994.

entanto, são patenteáveis os processos para a obtenção de extratos ou para isolar substâncias ativas a partir de plantas, composições farmacêuticas e seus processos de preparação e mesmo outros usos de produtos obtidos a partir de plantas [Muller e Macedo (2005)].

O arcabouço criado pela MP 2.186-16 foi, desde sua entrada em vigor, objeto de críticas quase unânimes por parte dos atores envolvidos. O setor produtivo enxerga no complexo sistema de autorizações e na necessidade de se celebrar um contrato de repartição de benefícios antes mesmo de a pesquisa apresentar resultados economicamente viáveis um entrave praticamente intransponível. Dificuldades relacionadas à identificação da contraparte contratual elevam ainda mais os custos inerentes ao cumprimento da regulação.

Já o setor acadêmico alega que o arcabouço da MP dificulta o avanço da pesquisa científica a partir da biodiversidade brasileira. Por fim, comunidades tradicionais, indígenas, quilombolas, entre outras, escudadas, em regra, na atuação de organizações não governamentais, argumentam não terem o direito de decidir sobre as políticas e o destino dos recursos da biodiversidade brasileira.<sup>12</sup>

Ao longo dos últimos 15 anos, os órgãos envolvidos na implementação da política de acesso à biodiversidade brasileira, em especial o CGEN, editaram uma série de normas com vistas a dotar o sistema de operacionalidade e torná-lo mais ágil, aproximando-o de uma visão de exploração sustentável da biodiversidade, a qual busca conciliar a necessidade de preservação das práticas tradicionais com a exploração comercial.

Em vista da amplitude do escopo das atividades de autorização, envolvendo todas as etapas a partir da pesquisa científica, rapidamente se observou que a estrutura organizacional do CGEN não

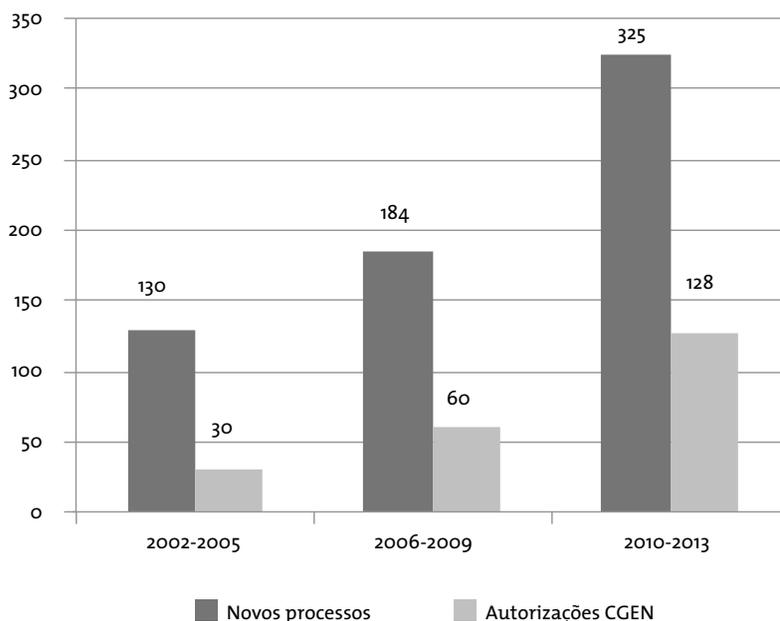
---

<sup>12</sup> Para um resumo das posições críticas, ver Ferreira e Sampaio (2013).

vinha sendo capaz de analisar tempestivamente os pedidos de autorização, conforme mostra o Gráfico 2.

Gráfico 2

### Número de novos processos autuados e número de processos deferidos, por triênio, 2002-2013



Fonte: Elaboração própria, com base nos Relatórios Anuais de Atividades do CGEN.

Nessa esteira, talvez o instrumento que mais tem contribuído para a operacionalização do sistema no modelo atual é a delegação de atribuições de autorização do CGEN a outros órgãos e entidades da administração pública, como o CNPq, o Ibama e o Iphan. O primeiro órgão cadastrado a emitir autorizações de acesso foi o Ibama, ainda em 2003.<sup>13</sup> Posteriormente, foram cadastrados

<sup>13</sup> Resolução CGEN 40/2003.

o CNPq (2009)<sup>14</sup> e o Iphan (2011).<sup>15</sup> Juntos, os três órgãos foram responsáveis por 68% das autorizações concedidas desde 2002 [CNPq (2015); Brasil (2014a)]. Assim, a experiência de separação entre as atribuições normativa e deliberativa tem permitido que se aprimore a gestão do sistema.

A partir de 2010, é notável o crescimento do número de pedidos de autorização, coincidindo com um exercício mais efetivo do poder de polícia pelo Ibama. Entre 2010 e 2013, o órgão deflagrou a chamada “Operação Novos Rumos”, durante a qual expediu cerca de 450 autos de infração e aplicou mais de R\$ 200 milhões em multas em empresas, instituições tecnológicas, universidades públicas e até mesmo professores universitários brasileiros. Na maioria dos casos, as autuações alegavam que aquelas instituições haviam acessado patrimônio genético e/ou conhecimento tradicional associado sem as devidas autorizações ou que não haviam repartido os benefícios pela exploração comercial da biodiversidade brasileira [Marques e Souza (2012); Andrade (2013)].

As multas materializaram a situação de insegurança jurídica do sistema e levaram, inicialmente, à ampliação da demanda de autorizações na CGEN e em órgãos credenciados. A grande elevação do número de pedidos evidenciou a complexidade do sistema, provocando retração dos investimentos públicos e privados.

## **Novo marco legal – o PL 7.735**

As críticas ao modelo adotado pela MP 2186-16 mobilizaram diversos atores a efetuarem propostas de mudança do marco regulatório de acesso à biodiversidade brasileira. Assim, após vários anos de complexas negociações, tomou forma o Projeto de Lei 7.735/2014,

---

<sup>14</sup> Deliberação CGEN 246/2009 e Deliberação CGEN 268/2010.

<sup>15</sup> Deliberação CGEN 279, de 2011.

proposto pelo Poder Executivo, em regime de urgência, ao Congresso Nacional, em 24 de junho de 2014.

Durante a tramitação na Câmara dos Deputados, o PL 7.735 foi alvo de 221 emendas (“destaques”) e modificado pelo substitutivo formulado pelo relator. Em 9 de fevereiro de 2015, o Plenário da Câmara aprovou o substitutivo do relator, o qual foi objetivo de revisão (acréscimo de 23 emendas) pelo Senado Federal. Por essa razão, o projeto voltou à Câmara Federal, que, em 27 de abril de 2015, aprovou o texto final do projeto de lei. Até a data da última revisão deste artigo, o projeto de lei aguarda sanção presidencial. Assim, a análise do PL 7.735/2014 feita a seguir tem como referência o texto final do projeto de lei aprovado pelo Legislativo.

O PL 7.735/2014 promove significativa alteração no arcabouço da legislação brasileira de acesso à biodiversidade. A chave para compreendê-la é o afastamento do princípio do controle prévio em prol do princípio da boa-fé. Como se observou na seção anterior, a regulação de acesso ao patrimônio genético presumia que, caso o usuário não fosse vigiado antes de efetuar o acesso à biodiversidade, poderia fazê-lo de maneira insustentável e sem repartir benefícios. Já o PL 7.735/2014 se propõe a incentivar o usuário a respeitar o arcabouço legal, com base na presunção de que ele também é parte interessada na preservação da biodiversidade e na justa repartição de benefícios, ou seja, o controle estatal passa a ser realizado em paralelo à atividade de acesso ou mesmo *a posteriori* [Brasil (2014b; 2015)], e não *a priori* como no modelo anterior.

Essa mudança de paradigma materializa-se em três principais diretrizes: (i) substituição da autorização prévia por um cadastro, (ii) critérios mais objetivos para a repartição de benefícios e (iii) regularização do passivo.

### *Substituição de autorizações prévias pelo cadastro*

No cerne da proposta está a substituição da autorização prévia por um cadastro perante o CGEN, tanto para pessoas físicas quanto para

as jurídicas, públicas e privadas brasileiras. Além disso, elimina a distinção entre pesquisas sem e com fins econômico-financeiros, fonte de inúmeras discordâncias entre os atores no regime anterior.

Nesse contexto, apenas na hipótese em que o acesso seja realizado por pessoa jurídica sediada no exterior não associada a uma instituição nacional de pesquisa científica e tecnológica poderá ser necessário obter autorização. Em tal hipótese, será decidido em regulamento posterior se a autorização será prévia ou não.

Atendendo a reivindicações das diversas partes interessadas, como empresários, academia, populações indígenas e comunidades tradicionais, o projeto de lei<sup>16</sup> prevê uma modificação na composição do CGEN. Atualmente composto apenas por órgãos da Administração Pública Federal, o Conselho passará a contar com, no mínimo, 40% de seus representantes oriundos da sociedade civil, com representação paritária de seus três grupos.

### *Regras mais objetivas para a repartição de benefícios*

Já a repartição de benefícios passa a seguir uma sistemática de “tributo-pedágio”, expressão cunhada por Rodriguez (2010). O autor parte da premissa de que a utilização do patrimônio genético e/ou do conhecimento tradicional gera benefícios que podem ser expressos em um crédito monetário. Assim, propõe a criação de um tributo ou taxa que funcione como pedágio para a utilização desses conhecimentos – em analogia ao *royalty* sobre a exploração de recursos naturais.

Ao mesmo tempo que retira a carga das etapas iniciais da pesquisa científica, os requerimentos de repartição de benefícios passam a concentrar seus esforços no momento da efetiva geração de recursos

---

<sup>16</sup> Originalmente, o PL 7.735 não previa a participação da sociedade na composição do CGEN.

monetários. Assim, só fica obrigado a repartir benefícios o fabricante do produto acabado ou material reprodutivo<sup>17</sup> cujo componente do patrimônio genético ou do conhecimento tradicional associado seja um dos principais elementos de agregação de valor ou apelo comercial do produto. Dessa forma, mesmo que realizem acesso, integrantes da cadeia de P&D e fabricantes de bens intermediários ficam desobrigados de repartir benefícios. Esse é um dos pilares do PL, pois atribui a necessidade de repartição de benefícios aos elos mais fortes das cadeias produtivas, além de impedir eventuais efeitos em cascata.

O PL prevê duas modalidades de repartição de benefícios, uma monetária e outra não monetária. Tendo em vista a grande complexidade inerente à negociação de contratos de repartição entre provedores e usuários, estabelece o valor de referência de 1% da receita líquida anual obtida com a exploração de produto acabado ou material reprodutivo oriundo do patrimônio genético brasileiro. Esse percentual pode ser reduzido para, no mínimo, 0,1% mediante acordo setorial, caso se verifique que o valor de referência inviabiliza a atividade econômica particular em que se insere.

Já na modalidade não monetária, o usuário poderá realizar projetos para conservação ou uso sustentável da biodiversidade, distribuir gratuitamente produtos em programas de interesse social e contribuir para a capacitação de recursos humanos, entre outras hi-

---

<sup>17</sup> Nos termos do art. 19, essa expressão delimita a incidência de repartição de benefícios com finalidade agrícola. Ainda atendendo a reivindicações do setor agropecuário, o art. 47 dispõe que, até a data de entrada em vigor da lei, a utilização de espécie introduzida no Brasil pela ação humana (espécies exóticas) não estará sujeita a nenhuma outra repartição de benefícios, a não ser aquela prevista no TIRFFA. A inserção desse artigo tem o objetivo de impedir eventual cobrança de repartição de benefícios relativos a espécies exóticas, anteriores a uma possível ratificação do Protocolo de Nagoia pelo Brasil.

póteses. Para incentivar essa modalidade, tendo em vista os maiores custos de transação, o CGEN poderá definir critérios para que a repartição não monetária seja equivalente a 75% do valor correspondente à modalidade monetária.

A formalização do acordo de repartição de benefícios dependerá do tipo de acesso à biodiversidade que foi realizado. No caso de patrimônio genético ou conhecimento tradicional associado de origem não identificável, deverá ser celebrado um acordo de repartição de benefícios entre o usuário que explora economicamente o produto acabado e a União, por intermédio do Ministério do Meio Ambiente. A celebração do acordo pode ser substituída pelo simples depósito pelo usuário do valor de referência ao Fundo Nacional de Repartição de Benefícios (FNRB).

Criado no âmbito do projeto de lei, o FNRB é uma das potenciais soluções para reduzir os custos de transação inerentes à repartição de benefícios e assegurar que os recursos sejam efetivamente destinados a projetos de conservação e uso sustentável da biodiversidade. Seu comitê gestor deve ser composto tanto por representantes da Administração Pública Federal quanto de comunidades tradicionais, populações indígenas e agricultores. Entretanto, a maior parte de suas questões operacionais mais práticas é remetida a regulamento futuro, tendo em vista a complexidade dos interesses em questão.

No caso de conhecimento tradicional associado de origem identificável, deverá ser celebrado um acordo de repartição de benefícios entre o usuário que explora economicamente o produto acabado e o provedor do CTA, seguindo os parâmetros mínimos previstos na lei. Além disso, o usuário deverá depositar metade do percentual negociado com o provedor no FNRB, como mecanismo de reserva para remunerar terceiros detentores do mesmo conhecimento que

não tenham sido contemplados na negociação.<sup>18</sup> Esse mecanismo visa proteger o usuário de situações em que o mesmo conhecimento identificável é reclamado por diversos provedores. Entretanto, constitui-se em dupla repartição de benefícios, uma diretamente ao provedor e outra para o Fundo, que se somam, o que pode inibir o uso do conhecimento tradicional identificável [Marinello (2014)].

Assim, institui-se no país um sistema híbrido de repartição de benefícios. Mantém-se o modelo contratual entre as partes (usuário e provedor), adicionando-se a sistemática de compensação ambiental, segundo o qual, em certos casos, haverá contribuição ao FNRB. Sob a gestão do Estado, o Fundo será encarregado de alocar parte dos benefícios monetários advindos da exploração comercial da biodiversidade [Rodriguez (2010)].

### *Regularização do passivo*

Ao fim, o PL apresenta dois mecanismos de regularização do passivo, fundamentais para limpar o terreno das diversas controvérsias que acabaram por desacreditar o sistema. Primeiro, as solicitações de acesso em tramitação devem ser reformuladas consoante o novo arcabouço, ou seja, inscritas no cadastro. Os usuários terão um ano para efetuar o cadastramento dos acessos realizados sob a legislação anterior, valendo-se da nova sistemática, prazo contado a partir da data da efetiva disponibilização do sistema de cadastro pelo CGEN.

O segundo mecanismo promove ampla anistia para aqueles que efetuaram atividades de acesso e repartição de benefícios em desacordo com a sistemática da MP 2186-16, mesmo para os casos anteriores a 2000, encerrando litígios administrativos ou judiciais. Para tanto, usuário e União devem celebrar um “Termo de

---

<sup>18</sup> Ver, por exemplo, o caso que envolve diversas tribos de índios Krahô, descrito em Kleba (2008).

Compromisso”, documento que permite extinção ou redução das sanções administrativas que acaso tenham sido aplicadas, conforme os arts. 38 a 44 do projeto de lei.

A análise do texto do novo arcabouço legal evidencia a busca por promover a preservação da biodiversidade por meio de uso comercial sustentável. Se, por um lado, a criação de novos instrumentos pela nova legislação representa um grande desafio dos pontos de vista gerencial e administrativo, por outro, mostra-se uma grande aposta – especialmente por destravar o acesso e a pesquisa em torno do tema – para tornar o país um dos líderes no uso sustentável de sua própria biodiversidade.

## **Inovação farmacêutica a partir da biodiversidade**

### **Trajetória da indústria farmacêutica brasileira**

A demanda por medicamentos no Brasil passou por grandes mudanças nos últimos anos, em razão do aumento do poder aquisitivo e da melhor distribuição de renda. Esses fatores, combinados com os processos de transição demográfica e epidemiológica, culminaram no aumento expressivo da demanda por medicamentos no país. Assim, desde 2004, o mercado farmacêutico de varejo vem crescendo a taxas superiores a dois dígitos ao ano, atingindo R\$ 64 bilhões em 2014 [Pimentel *et al.* (2012); Sindusfarma (2015)].

Simultaneamente, foi implementada uma agenda de políticas públicas com o objetivo de estimular a maior participação da produção local no mercado brasileiro. Em particular, o alinhamento entre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – aprimorando os requisitos de segurança e eficácia dos produtos brasileiros – e o BNDES – responsável por financiar os investimentos relacionados à produção e à inovação – possibilitou que as empresas brasileiras aproveitassem o grande crescimento do mercado interno. A partir

de 2008, o Ministério da Saúde, por meio de instrumentos de poder de compra, tem induzido a produção local de produtos estratégicos para o país, com forte apoio da regulação e do financiamento.

Esse contexto favorável foi aproveitado principalmente pelas empresas de capital nacional, cuja participação no mercado de varejo saltou de 33% em 2004 para 55% em 2014 [Sindusfarma (2015)]. Esse crescimento baseou-se principalmente no segmento de medicamentos genéricos e similares. Entretanto, ainda que o futuro desse mercado seja promissor, com altas taxas de crescimento, envolverá um nível de concorrência mais elevado, com provável redução na rentabilidade [Gomes *et al.* (2014)].

Além de aumento de porte e elevada geração de caixa, as empresas brasileiras vêm seguindo uma trajetória positiva de acumulação de competências tecnológicas, já se mostrando capazes de inovações incrementais relevantes, como combinação de princípios ativos e troca de via de administração. A trajetória virtuosa das empresas farmacêuticas reflete-se no crescente investimento em atividades de P&D, que se descolou da média da indústria de transformação brasileira.<sup>19</sup>

Considerando esse cenário, diversas estratégias de diferenciação competitiva para a indústria farmacêutica brasileira vêm sendo discutidas. Dentre elas, destacam-se o *catch-up* em biotecnologia moderna [Reis, Landim e Pieroni (2011)], a inovação incremental [Gomes *et al.* (2014)], a maior inserção internacional [Pimentel *et al.* (2014)] e a verticalização farmoquímica [Mitidieri *et al.* (2015)].

Nesse contexto, a biodiversidade brasileira pode representar uma nova estratégia possível para a indústria brasileira, especialmente

---

<sup>19</sup> Em 2003, a razão das atividades de P&D sobre a Receita Líquida de Vendas da indústria farmacêutica era de 0,5%, mesmo patamar da média da indústria de transformação. Em 2011, o índice da farmacêutica elevou-se para 2,4%, enquanto a indústria de transformação ficou estagnada em 0,7%.

em relação às possibilidades de inovação radical. Conforme discussão a seguir, o ressurgimento dos compostos naturais como fonte de descoberta de novos medicamentos, associado a métodos modernos de *drug discovery*, tem potencial para inserir o país no mapa da P&D internacional.

## **Biodiversidade como fonte de inovação farmacêutica**

Apesar de sua relevância para o desenvolvimento da química medicinal, nas últimas décadas se verificou forte redução dos investimentos da indústria farmacêutica em projetos de pesquisa relacionados à biodiversidade. O menor interesse deveu-se a uma combinação de fatores políticos e técnicos [Harvey, Ebel e Quinn (2015)].

Do lado político, exacerbaram-se os conflitos entre a dinâmica industrial e de P&D dos países desenvolvidos e a abundância de recursos naturais dos países em desenvolvimento. Considerando o histórico de uso indiscriminado de seus recursos naturais, os países em desenvolvimento buscavam defender-se da chamada biopirataria. No entanto, a promulgação das legislações específicas, após o estabelecimento da CDB em 1992, tem sido lenta na maioria dos países. Assim, as grandes empresas farmacêuticas reduziram significativamente seus programas de bioprospecção, tendo em vista a insegurança jurídica relacionada ao uso da biodiversidade e a dificuldade em se estabelecerem contratos de repartição de benefícios seguindo as leis locais [Kingston (2011)].

Do ponto de vista técnico, distinguem-se fatores relacionados à ascensão de novas tecnologias voltadas à descoberta de novos fármacos e às próprias limitações da pesquisa a partir de produtos naturais. Entre os novos instrumentos de pesquisa de medicamentos inovadores, a indústria apostou principalmente na química

combinatória associada à triagem aleatória de alta velocidade (High Throughput Screening – HTS) [Yunes e Cechinel (2001)].

A química combinatória é o conjunto de métodos de síntese química que possibilitam a preparação de centenas de milhares de compostos diferentes em um único processo, a partir de moléculas simples. Baseia-se na hipótese de que, quanto maior for a diversidade de estruturas moleculares, maior será a probabilidade de se encontrarem substâncias com potencial farmacológico. Assim, grandes bibliotecas de substâncias sintetizadas em laboratório são testadas contra alvos terapêuticos definidos, em equipamentos de triagem de alta velocidade (HTS). Todo esse processo é conduzido de forma aleatória, sendo necessário testar milhares e até mesmo milhões de compostos para que se obtenha ao menos um com indicação de atividade terapêutica. Posteriormente, esse composto é otimizado para melhorar suas propriedades farmacológicas e de interação com o organismo humano, e submetido a ensaios pré-clínicos e clínicos [Amaral *et al.* (2003)].

Para a formação dessas bibliotecas, algumas das possíveis fontes de variabilidade são justamente os extratos vegetais e outras frações da biodiversidade. Entretanto, por serem misturas complexas, cujas diversas substâncias ativas podem apresentar baixa concentração, os extratos vegetais mostraram-se pouco aderentes à técnica de HTS. Outro problema decorrente da avaliação de bibliotecas de extratos é a possível presença de substâncias com atividade farmacológica já conhecida, o que pode acarretar em redundância. Já a alternativa de se isolarem individualmente as substâncias de cada extrato antes de se realizar a triagem apresentava custos proibitivos para o nível inicial da pesquisa [Kingston (2011)].

Da mesma forma, a complexidade estrutural de moléculas originárias da biodiversidade muitas vezes impede sua produção por métodos exclusivamente sintéticos, mais acessíveis. A baixa

disponibilidade de matérias-primas, principalmente nas etapas iniciais, eleva significativamente o custo da pesquisa em um momento em que a incerteza é ainda extremamente elevada. Outras dificuldades relacionam-se ao isolamento de compostos presentes em baixa concentração e aos eventuais efeitos de sinergia entre as diferentes substâncias presentes em um extrato [Harvey, Ebel e Quinn (2015)].

Além disso, uma vez no mercado, caso não seja obtida uma rota de síntese para sua produção, os medicamentos originários da biodiversidade exigem a formação de cadeias produtivas agrícolas ou extrativistas, muitas vezes insustentáveis no longo e incerto ciclo de pesquisa, desenvolvimento e produção da indústria. Foi o caso, por exemplo, do Paclitaxol, conforme relatam Cragg *et al.* (1993). A formação dessas cadeias produtivas será abordada na próxima seção.

Atualmente, um dos debates centrais da indústria farmacêutica é a chamada queda da produtividade da P&D, expressa na redução do número de novas moléculas registradas anualmente ante os crescentes investimentos. Em geral, esse movimento relaciona-se ao endurecimento dos requisitos de segurança e eficácia pelos agentes reguladores e ao crescimento da incerteza inerente aos projetos de P&D, que se voltam, cada vez mais, para necessidades de saúde não atendidas [Pammolli, Magazzini e Riccaboni (2011); Macarron *et al.* (2010)].

Entretanto, é possível que parte da explicação desse movimento possa ser atribuída à reorientação das metodologias de descoberta em direção à triagem aleatória, em detrimento do uso dos compostos naturais. Kingston (2011) e Harvey, Ebel e Quinn (2015) relacionam diversos problemas das metodologias exclusivamente sintéticas que contribuem para sustentar essa hipótese.

Na química combinatória, valoriza-se a diversidade das estruturas moleculares que atendam a critérios preestabelecidos relacionados à

sua interação com o organismo humano.<sup>20</sup> Contudo, essas características não avaliam a relevância biológica da diversidade química. Em contraste, os produtos naturais apresentam amplo rol de farmacóforos<sup>21</sup> e grande diversidade de organizações espaciais (estereoquímica), o que lhes confere maior relevância biológica [Harvey, Ebel e Quinn (2015)].

Além dessas características, o universo de compostos da química combinatória sintética é cem vezes maior do que o universo de substâncias oriundas da biodiversidade. Assim, estas representam um conjunto mais focado, com maior probabilidade de se encontrarem moléculas com atividade terapêutica, o que pode contribuir para melhorar a produtividade da P&D farmacêutica [Harvey, Ebel e Quinn (2015)].

Todavia, não se trata de abandonar as metodologias modernas em prol de um retorno ao passado, em direção aos produtos naturais, mas de ambas as técnicas se aprimorarem mutuamente. Os produtos naturais podem ser usados como modelos para a química combinatória, estabelecendo o elo entre sua conformação espacial e a habilidade da química combinatória de gerar um grande número de análogos. Mais recentemente, as bibliotecas obtidas por meio da química combinatória têm sido alteradas, na tentativa de imitar essas características estruturais [Kingston (2011)].

A combinação de metodologias tornou-se possível também graças a diversos avanços recentes nas técnicas para pesquisa envolvendo extratos da biodiversidade. As bibliotecas de extratos podem receber tratamentos específicos para a remoção de substâncias, tanto as indesejáveis quanto as conhecidas, como os taninos e os polifenóis

---

<sup>20</sup> Absorção, Distribuição, Metabolização, Excreção e Toxicidade (ADMET).

<sup>21</sup> Região de uma molécula responsável por sua conexão/interação com outra molécula, usualmente designada de receptor.

no caso de extratos vegetais. Além disso, o pré-fracionamento por meio de modernas técnicas de cromatografia e espectroscopia por ressonância magnética nuclear permite separar grupos de substâncias com características químicas afins. A taxa de acerto (*hit rate*) da triagem de alta velocidade sai de menos de 10% em extratos crus para quase 80% por meio do uso de bibliotecas de extratos pré-fracionados. Além disso, a utilização de técnicas de sequenciamento de DNA (metagenômica)<sup>22</sup> e de avaliação de substâncias produzidas pelo metabolismo (metabolômica)<sup>23</sup> permite prever quais são os compostos com real atividade dentro de um extrato pré-fracionado [Harvey, Ebel e Quinn (2015)].

No que diz respeito à delimitação do escopo de substâncias a serem testadas contra alvos terapêuticos específicos, a coleta seletiva de amostras da biodiversidade a partir de informações etnobotânicas e da medicina tradicional pode reduzir significativamente os custos de pesquisa. Entretanto, o uso do conhecimento tradicional associado pode envolver camadas adicionais de complexidade política e contratual [Kingston (2011)].

As características dos compostos naturais relacionadas ao elevado peso molecular e à complexidade estrutural os tornam particularmente eficazes para alvos terapêuticos em que haja interação entre duas proteínas, em especial nas áreas de oncologia e antibióticos. Essas características geravam limitações na produção em escala que, atualmente, podem ser enfrentadas com a disseminação de técnicas de engenharia genética e cultivo de células. Assim, a biodiversidade seria fonte especialmente relevante para a obtenção de

---

<sup>22</sup> Sequenciamento do DNA a partir de amostras obtidas no ambiente, sem a necessidade de se cultivarem clones do indivíduo a ser mapeado.

<sup>23</sup> Avaliação das substâncias produzidas pelo metabolismo de determinado ser vivo sob determinadas circunstâncias temporais e ambientais.

compostos inéditos a serem produzidos por meio da biotecnologia moderna recombinante [Harvey, Ebel e Quinn (2015)].

Nesse contexto, a biodiversidade brasileira pode representar uma oportunidade ímpar para o desenvolvimento de novas moléculas, ao associar o conhecimento dos produtos naturais às técnicas modernas de *screening* de drogas.

## Fitomedicamentos e sua cadeia produtiva

A condução do processo de descoberta de novas moléculas a partir da biodiversidade pode resultar em diferentes tipos de tecnologia de produção de medicamentos. Esta seção se concentra nos produtos que mantêm sua tecnologia de produção relacionada aos produtos naturais, envolvendo cadeia agrícola ou extrativista.<sup>24</sup>

O conceito de medicamentos originários de produtos naturais engloba os fitoterápicos e os fitofármacos. Os fitofármacos são compostos químicos puros isolados de plantas ou de seus derivados e são utilizados diretamente como insumos farmacêuticos ativos (IFA) para a formulação de medicamentos. Podem ser alterados por processos de semissíntese para a obtenção de moléculas com maior potência e/ou menor toxicidade. No Brasil, as grandes empresas farmacêuticas concentram sua atuação em medicamentos de síntese química, com a importação de 90% dos princípios ativos. A pequena parcela de medicamentos de origem vegetal é composta por produtos cujo princípio ativo é um fitofármaco [Mitidieri *et al.* (2015); Freitas (2007)].

Dentre os fitofármacos desenvolvidos a partir da biodiversidade brasileira, destacam-se, por exemplo, a pomada cicatrizante

---

<sup>24</sup> Para uma visão geral da cadeia produtiva de síntese química, ver Mitidieri *et al.* (2015). Para os aspectos relacionados à biotecnologia moderna, ver Reis, Landim e Pieroni (2011).

colagenase, enzima produzida pela bactéria *Clostridium histolyticum*, e a pilocarpina, princípio ativo de colírio para tratamento de glaucoma, isolado do jaborandi (*Pilocarpus microphyllus*).

Por sua vez, os fitoterápicos são medicamentos cujos componentes ativos são misturas de composição química indefinida, como extratos de plantas (caule, folhas, raízes, flores, sementes e frutos) ou derivados vegetais (extratos brutos, sucos, óleos, ceras etc.). Diferem dos fitofármacos por não terem substâncias isoladas nem associações com outros princípios ativos sintéticos. Apesar da dificuldade de se obterem dados confiáveis, estima-se que os fitoterápicos representem cerca de 3% do mercado farmacêutico mundial, ou seja, aproximadamente US\$ 30 bilhões [IMS Health (2012); Guilhermino, Quental e Bomtempo (2012)].

No Brasil, estima-se que a indústria de fitoterápicos seja composta por 119 empresas com registro de produtos na Anvisa, como Tamarine®, PlantaBem® e Achéflan®. Apesar do potencial da biodiversidade brasileira, estima-se o mercado de fitoterápicos em R\$ 1 bilhão, o que representa menos de 2% do mercado farmacêutico brasileiro, percentual inferior à participação desse segmento no mercado mundial [Guilhermino, Quental e Bomtempo (2012)].

A organização da cadeia produtiva dos fitomedicamentos envolve uma fase agrícola/extrativista, uma fase industrial intermediária e uma fase de formulação final. A matéria-prima básica para sua produção são os vegetais, obtidos por processos de cultivo (agricultura) ou extrativismo. No Brasil, a maior parte da produção de plantas medicinais ocorre por meio de processos extrativistas. Observa-se, contudo, que a área ocupada pelo cultivo orgânico de plantas medicinais vem crescendo cerca de 10% a.a. [Guilhermino, Quental e Bomtempo (2012)].

A obtenção de plantas medicinais apresenta características de produção de especialidades, com produtos de menor volume

desenvolvidos para atender a propósitos específicos, representando um nicho de alto valor do setor primário da economia. Sua dinâmica não comporta o regime agrícola dominante no país, o agronegócio, aproximando-se mais dos modelos de agricultura familiar e até da agroecologia [Marques e Souza (2012)].

Assim, o uso de matérias-primas naturais para a produção de medicamentos pode contribuir para a disseminação das práticas de conservação do meio ambiente no campo. O rígido controle de qualidade, a menor necessidade de escala e o maior valor agregado inerente aos medicamentos tornam a preservação ambiental mais rentável para comunidades ou agricultores locais, proporcionando incentivos para que a exploração dos recursos naturais torne-se sustentável [Kingston (2011)].

Graças à complexa composição das substâncias vegetais, alguns parâmetros são de grande importância. Por exemplo, a parte da planta que será utilizada (folhas, raízes, flores etc.), a coleta do material vegetal, o método de extração e os passos adicionais de purificação, o tipo e a concentração do solvente, entre outros.

Diferenças nas concentrações dos princípios ativos de extratos vegetais são minimizadas por processos tecnológicos de padronização do extrato bruto por meio de métodos de secagem. Após a etapa de obtenção dos extratos ou da substância isolada, a produção de medicamentos segue o rito de formulação farmacêutica consolidado na indústria [Guilhermino, Quental e Bomtempo (2012)].

## **Gargalos remanescentes do sistema de inovação**

A conjunção do renovado interesse da indústria farmacêutica internacional pela biodiversidade como fonte de inovação com o novo marco legal para acesso ao patrimônio genético brasileiro pode representar uma oportunidade ímpar para o Brasil. Em particular, na

trajetória da indústria farmacêutica brasileira, torna-se uma estratégia possível para a diferenciação de produto. Adicionalmente, é possível combinar a estratégia de desenvolvimento industrial aos conceitos de desenvolvimento sustentável, ao se incorporarem atividades de maior valor agregado nas cadeias produtivas primárias.

Nesse contexto, o elemento central da dinâmica é o sistema brasileiro de inovação, sem o qual a indústria e a cadeia agrícola/extrativista não são mobilizadas. Os desafios de se estruturar a cadeia de P&D no país envolvem bases acadêmicas, empresariais e diversas instâncias de governo.

Ao analisarem a qualidade das patentes farmacêuticas envolvendo produtos naturais no país, Oliveira *et al.* (2011) ressaltam que parte significativa dos indeferimentos se relacionava à falta de qualidade em sua redação. Considerando o dilatado tempo entre o depósito e a análise da patente, é possível que os dados não reflitam a situação das novas patentes depositadas a partir da consolidação dos Núcleos de Inovação Tecnológica (NIT) nas universidades brasileiras. De todo modo, é fundamental que o movimento de qualificação dos NITs prossiga de forma acelerada, a fim de que se aprofunde a interação entre os sistemas empresarial e universitário [Paranhos (2013)].

A superação das etapas iniciais de pesquisa pode esbarrar na cadeia de serviços tecnológicos necessários ao desenvolvimento de novos medicamentos, como ensaios pré-clínicos e clínicos, ainda em construção. Nesse aspecto, o país vem evoluindo, principalmente após a criação de dois centros para a prestação de serviços tecnológicos em condições certificadas, o Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), em Fortaleza (CE), e o Centro de Inovação e Ensaios Pré-Clínicos (CIEnP), em Florianópolis (SC). A criação de demanda qualificada pela indústria nacional é condição necessária para a consolidação competitiva desses

serviços, o que demandará esforço, interação e resiliência das partes envolvidas [Pimentel *et al.* (2013)].

No que diz respeito à produção do conhecimento, como a comunidade acadêmica foi uma das mais penalizadas pela sistemática da MP 2.186-16, é possível que muitos pesquisadores brasileiros tenham se afastado do tema. Segundo Saccaro Jr. (2013), atualmente cientistas brasileiros preferem trabalhar com espécies exóticas. Assim, a retomada das pesquisas em torno da biodiversidade brasileira deve passar por um período de transição e envolver significativo esforço de fomento por parte dos órgãos financiadores de ciência e tecnologia no país. Do mesmo modo, pelo lado empresarial, o retorno da atratividade da P&D por produtos oriundos da biodiversidade brasileira provavelmente exigirá um tempo de adequação das principais empresas farmacêuticas. O cenário anterior levou à redução ou à quase extinção das equipes de pesquisa dedicadas a esse tema.

Parece evidente, assim, que a alteração do marco legal de acesso a biodiversidade é condição necessária, mas não suficiente, para o real aproveitamento do patrimônio genético brasileiro pela indústria farmacêutica. A remoção dessa barreira provavelmente evidenciará outros problemas ainda latentes no país, que podem ser enfrentados em melhores condições pela articulação institucional coesa entre as diversas partes interessadas – empresas, academia, governo e comunidades tradicionais.

## **Considerações finais e atuação do BNDES**

Em poucas áreas da economia o Brasil pode desempenhar papel tão destacado quanto no uso sustentável e inteligente do potencial de sua biodiversidade. O cenário que, aparentemente, inibiu os investimentos pela indústria farmacêutica nas últimas duas décadas está se alterando de forma expressiva.

Três principais aspectos parecem ser os impulsionadores desse movimento e foram destacados neste estudo: a alteração do marco legal de acesso e repartição de benefícios brasileiro, o retorno da utilização dos produtos naturais – associado a modernas técnicas de pesquisa – como fonte de novos medicamentos e a evolução do estágio tecnológico das empresas farmacêuticas brasileiras.

O projeto de lei de alteração do marco legal brasileiro – sempre apontado como gargalo para o investimento em produtos naturais – apresenta soluções positivas para o retorno do interesse de P&D desses produtos. A substituição das diferentes autorizações de acesso por um sistema de cadastro, a repartição de benefícios no estágio em que houver exploração econômica, a criação do Fundo Nacional de Repartição de Benefícios e a regularização do passivo de multas e infrações parecem ser avanços importantes para garantir a segurança jurídica nos investimentos a serem realizados.

A utilização de compostos naturais foi perdendo força na pesquisa farmacêutica à medida que avançavam as técnicas de química combinatória e *screening* de moléculas em alta velocidade. No entanto, diversos estudos recentes vêm demonstrando os benefícios de se associarem tais técnicas aos compostos naturais, que podem fornecer alvos mais precisos e redução significativa nos custos da pesquisa. O retorno da utilização dos compostos naturais torna-se ainda mais importante em um momento de redução da produtividade da P&D farmacêutica e de questionamento de seu modelo.

Nesse sentido, o momento da indústria farmacêutica brasileira é propício para se aproveitar essa oportunidade. Após um período de elevado crescimento de mercado baseado nos medicamentos genéricos, parece clara a necessidade das empresas de basear suas estratégias em produtos que forneçam diferencial competitivo, avistando um cenário mais acirrado de concorrência. Ao longo dos últimos anos, as empresas adquiriram determinadas competências de P&D

e vêm buscando especialmente inovações incrementais. A alteração do marco legal e as novas técnicas de *drug discovery* podem incentivar as empresas nacionais na busca por inovações de caráter radical, assumindo maior destaque na P&D farmacêutica.

No entanto, ainda há um extenso conjunto de desafios a serem superados. A própria implantação do marco legal exigirá a adaptação das empresas e das instituições públicas, bem como a edição de um conjunto de normas infralegais de normatização e operação pelo CGEN. É provável que as pesquisas que envolvem conhecimento tradicional associado ainda apresentem limitações, dada a dificuldade de se estabelecerem eventuais contratos entre empresas e comunidades locais.

Da mesma forma, há gargalos estruturais do sistema de inovação brasileiro que precisam ser equacionados, especialmente em torno da cadeia de P&D de medicamentos. A demanda incipiente de novas moléculas desenvolvidas no Brasil sempre foi apontada como um limitante para a prestação de serviços tecnológicos com qualidade, ao mesmo tempo que não havia estrutura nas condições exigidas pelos órgãos reguladores. A aposta em compostos inspirados na biodiversidade, com potencial de geração de novas moléculas, pode contribuir para o aprendizado e a consolidação dessa cadeia no país.

No passado, o baixo dinamismo dos investimentos em compostos naturais oriundos da biodiversidade brasileira foi determinante para o apoio incipiente do BNDES. Mesmo assim, a instituição financiou projetos pontuais por meio do BNDES Profarma e vem apoiando o desenvolvimento de um medicamento inédito para o combate ao câncer baseado em uma proteína extraída da saliva do carrapato-estrela (*Amblyomma cajennense*), em parceria com o Instituto de Pesquisas Tecnológicas (IPT), o Instituto Butantan e a empresa União Química. O projeto conta com aporte de R\$ 15 milhões em recursos não reembolsáveis do BNDES Funtec.

Ao mesmo tempo, o Banco vem acompanhando a construção da proposta do novo marco regulatório, com o objetivo de se preparar para contribuir com as possíveis políticas públicas a serem estabelecidas sobre o tema, do qual este trabalho é seu primeiro resultado concreto.

Uma variável importante a ser considerada no desenho das ações de políticas para a biodiversidade parece ser o tempo. A última década foi marcada pela descontinuidade dos investimentos e, conseqüentemente, das equipes de P&D envolvidas com produtos naturais. O mesmo ocorreu nas universidades e instituições tecnológicas, com a redução do número de projetos associados ao tema. Além disso, será necessária a publicação de normas infralegais relevantes após a esperada aprovação do novo projeto de lei. Assim, a política deve prever um período de readequação das estratégias dos diversos participantes do sistema brasileiro de inovação.

Um segundo aspecto relaciona-se à integração entre os diversos órgãos de governo e as instituições públicas e privadas na construção das políticas. Por ser uma área fortemente afetada pela regulação em temas como acesso a patrimônio genético, repartição de benefícios, propriedade intelectual e registro sanitário, é necessária a eleição de objetivos comuns, compartilhados pelas diferentes instituições, para que a política pública possa ser mais efetiva. Assim, uma eventual iniciativa que reúna, de forma estruturada, os principais atores do Estado no fomento ao potencial da biodiversidade brasileira em saúde pode vir a ser uma alternativa promissora.

## Referências

AMARAL, P. A. *et al.* Química Combinatória: moderna ferramenta para a obtenção de candidatos a protótipos de novos fármacos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 39, n. 4, out.-dez. 2003.

Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v39n4/02.pdf>>. Acesso em: 25 fev. 2015.

ANDRADE, H. V. *Acesso à biodiversidade no âmbito do PL 2177/2011 – Código Nacional de Ciência e Tecnologia*. Brasília: Câmara dos Deputados, PL 2177/11, Apresentações, jun. 2013. Disponível em: <<http://www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/comissoes/comissoes-temporarias/especiais/54a-legislatura/pl-2177-11-codigo-nacional-ciencia-e-tecnologia/audiencias-publicas/apresentacao-ibama-henrique-varejao>>. Acesso em: 25 fev. 2015.

BARBOSA, D. B. *Uma introdução à propriedade industrial*. 2. ed. Rio de Janeiro: Lumen Juris, 2003. Disponível em: <<http://www.denisbarbosa.addr.com/arquivos/livros/umaintro2.pdf>>. Acesso em: 3 mar. 2015.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. *A convenção sobre diversidade biológica – CDB. Cópia do Decreto Legislativo 2, de 5 de junho de 1992*. Brasília: Ministério do Meio Ambiente, 2000.

\_\_\_\_\_. Ministério do Meio Ambiente. *Relatório Anual de Atividades 2013*. Brasília, fev. 2014a.

\_\_\_\_\_. Câmara dos Deputados. *Projeto de Lei 7.735, de 24 de junho de 2014*. Brasília, 24 jun. 2014b. Disponível em: <[http://www.camara.gov.br/proposicoesWeb/prop\\_mostrarintegra;jsessionid=A3DD4EB8C69B7AAC20A5BD65FDACE92.proposicoesWeb?codteor=1262635&filename=PL+7735/2014](http://www.camara.gov.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra;jsessionid=A3DD4EB8C69B7AAC20A5BD65FDACE92.proposicoesWeb?codteor=1262635&filename=PL+7735/2014)>. Acesso em: 3 mar. 2015.

\_\_\_\_\_. Câmara dos Deputados. *Projeto de Lei 7.735, de 24 de junho de 2014 – Redação Final*. Brasília, 10 de fev. 2015. Disponível em: <[http://www.camara.gov.br/proposicoesWeb/prop\\_mostrarintegra;jsessionid=A3DD4EB8C69B7AAC20A5BD65FDACE92.proposicoesWeb?codteor=1300624&filename=REDACAO+FINAL+-+PL+7735/2014](http://www.camara.gov.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra;jsessionid=A3DD4EB8C69B7AAC20A5BD65FDACE92.proposicoesWeb?codteor=1300624&filename=REDACAO+FINAL+-+PL+7735/2014)>. Acesso em: 3 mar. 2015.

CDB – CONVENÇÃO DA DIVERSIDADE BIOLÓGICA. *Nagoya Protocol on Access to Genetic Resources and the Fair and Equitable Sharing of Benefits Arising from their Utilization to the Convention on Biological Diversity*. Secretariat of the Convention on Biological Diversity, United Nations, 2011. Disponível em: <<http://www.cbd.int/abs/doc/protocol/nagoya-protocol-en.pdf>>. Acesso em: 3 mar. 2015.

\_\_\_\_\_. *Global Biodiversity Outlook 4 – A mid-term assessment of progress towards the implementation of the Strategic Plan for Biodiversity 2011-2020*. Montréal, 2014. Disponível em: <<http://www.cbd.int/gbo4/>>. Acesso em: 3 mar. 2015.

\_\_\_\_\_. *Connecting Global Priorities: Biodiversity and Human Health Summary of the State of Knowledge Review*. Secretariat of the Convention on Biological Diversity and the World Health Organization: Montreal, 2015. Disponível em: <[http://www.cbd.int/getattachment/health/stateofknowledge/SOK-Summary-Finalv4\\_reduced-\(1\).pdf](http://www.cbd.int/getattachment/health/stateofknowledge/SOK-Summary-Finalv4_reduced-(1).pdf)>. Acesso em: 3 mar. 2015.

CNI – CONFEDERAÇÃO NACIONAL DA INDÚSTRIA. *Biodiversidade e indústria. Informações para uma gestão sustentável*. Brasília: CNI, out. 2012. Disponível em: <<http://ibnbio.org/wp-content/uploads/2013/03/Biodiversidade-e-Industria-Integral-VERS%C3%83O-SITE4.pdf>>. Acesso em: 2 mar. 2015.

\_\_\_\_\_. *Estudo sobre os impactos da adoção e implementação do Protocolo de Nagoya para a indústria brasileira*. Brasília: CNI, mai. 2014. Disponível em: <[http://arquivos.portaldaindustria.com.br/app/conteudo\\_24/2014/12/09/516/EstudossobreosImpactosdoProtocolodeNagoia.pdf](http://arquivos.portaldaindustria.com.br/app/conteudo_24/2014/12/09/516/EstudossobreosImpactosdoProtocolodeNagoia.pdf)>. Acesso em: 2 mar. 2015.

CNPQ – CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO. *Acesso ao patrimônio genético – autorizações emitidas*

pele CNPq (2010-2015). Jan. 2015. Disponível em: <<http://www.cnpq.br/documents/10157/0a5b05c0-ca2f-4a3e-b115-29ee4da6286e>>. Acesso em: 25 fev. 2015.

CRAGG, G. M. *et al.* The Taxol Supply Crisis. New NCI policies for handling the large-scale production of novel natural product anticancer and anti-HIV agents. *Journal of Natural Products*, v. 56, n. 10, p. 1.657-1.668, out. 1993. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7903979>>. Acesso em: 25 fev. 2015.

FERREIRA, S. N.; SAMPAIO, M. J. A. M. *Biodiversidade e conhecimentos tradicionais associados: implementação da legislação de acesso e repartição de benefícios no Brasil*. São Paulo: SBPC, 2013. Disponível em: <[http://www.sbpcnet.org.br/site/publicacoes/outras-publicacoes/sbpc\\_biodiversidade\\_acesso.pdf](http://www.sbpcnet.org.br/site/publicacoes/outras-publicacoes/sbpc_biodiversidade_acesso.pdf)>. Acesso em: 3 mar. 2015.

FREITAS, A. *Estrutura de mercado do segmento de fitoterápicos no contexto atual da indústria farmacêutica brasileira*. Brasília: Ministério da Saúde, out. 2007. Disponível em: <[http://www.biofitoamazon.com.br/componentes/tabs\\_download.php?Cod=72](http://www.biofitoamazon.com.br/componentes/tabs_download.php?Cod=72)>. Acesso em: 3 mar. 2015.

GOMES, R. *et al.* O novo cenário de concorrência na indústria farmacêutica brasileira. *BNDES Setorial*, Rio de Janeiro, BNDES, n. 39, p. 97-134, abr. 2014.

GUILHERMINO, J. F.; QUENTAL, C.; BOMTEMPO, J. V. Sistema de inovação em fitomedicamentos: os desafios da gestão para o desenvolvimento de fitomedicamentos a partir da biodiversidade brasileira. *Revista Fitos*, v. 7, n. 3, p. 169-184, 2012. Disponível em: <<http://www.revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/download/151/149>>. Acesso em: 3 mar. 2015.

HARVEY, A. L.; EBEL, R. E.; QUINN, R. J. The reemergence of natural products for drug discovery in the genomics era. *Nature Reviews Drug*

*Discovery*, 23 jan. 2015. Publicação *on-line*. Disponível em: <<http://www.nature.com/nrd/journal/v14/n2/full/nrd4510.html>>. Acesso em: 10 abr. 2015.

IMS HEALTH. *Top-Line Market Data*. EUA: IMS Health, 2012. Disponível em: <<http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth/menuitem.18c196991f79283fddc0ddc01ad8c22a/?vgnextoid=6521e590cb4dc310VgnVCM10000a48d2ca2RCRD&vgnnextfmt=default>>. Acesso em: 2 mar. 2015.

IPEA – INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA. *Sustentabilidade ambiental no Brasil: biodiversidade, economia e bem-estar humano. Projeto Perspectivas do Desenvolvimento Brasileiro, livro 7*. Brasília: Ipea, 2010. Disponível em: <[http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/livros/livros/livro07\\_sustentabilidadeambienta.pdf](http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/livros/livros/livro07_sustentabilidadeambienta.pdf)>. Acesso em: 2 mar. 2015.

KINGSTON, D. G. I. Modern Natural Products Drug Discovery and Its Relevance to Biodiversity Conservation. *Journal of Natural Products*, Estados Unidos, n. 74, p. 496-511, 2011.

KLEBA, J. B. *Pajés, Etnofarmácia e Direitos Tortuosos – o caso krahô/ UNIFESP*. In: VII ESOCITE, Rio de Janeiro, 28-30 mai. 2008. Disponível em: <[www.necso.ufrj.br/esocite2008/trabalhos/35972.doc](http://www.necso.ufrj.br/esocite2008/trabalhos/35972.doc)>. Acesso em: 27 fev. 2015.

MACARRON, R. *et al.* Impact of high-throughput screening in biomedical research. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 10, p. 188-195, mar. 2011.

MARINELLO, L. R. Primeiras Impressões sobre o PL 7.735/2014 que dispõe sobre o Acesso ao Patrimônio Genético, Conhecimento Tradicional Associado e Repartição de Benefícios. *Revista da ABPI*, n. 132, 2014.

MARINHO, V. M. C. *A Biodiversidade e a geração de novas oportunidades para a indústria farmacêutica nacional*. In: XXVI ENEGEP, Fortaleza,

out. 2006. Disponível em: <[http://www.abepro.org.br/biblioteca/ENEGEP2006\\_TR560372\\_7387.pdf](http://www.abepro.org.br/biblioteca/ENEGEP2006_TR560372_7387.pdf)>. Acesso em: 2 mar. 2015.

MARQUES, F. Emaranhado burocrático – muitas acirram divergências entre pesquisadores e autoridades ambientais sobre lei antibiopirataria. *Revista Pesquisa FAPESP*, São Paulo, n. 179, p. 28-33, jan. 2011. Disponível em: <<http://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2012/05/028-033-179.pdf?be076b>>. Acesso em: 3 mar. 2015.

MARQUES, L. C.; SOUZA, C. M. Pesquisa e Desenvolvimento de Fitoterápicos: Relatos de Experiência em Indústria Farmacêutica Nacional. *Revista Fitos*, v. 7, n. 1, p. 50-66, mar. 2012. Disponível em: <<http://www.revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/137/135>>. Acesso em: 3 mar. 2015.

MITIDIERI, T. L. *et al.* Há espaços competitivos para a indústria farmacêutica brasileira? Reflexões e propostas para políticas públicas. *BNDES Setorial*, Rio de Janeiro, BNDES, n. 41, abr. 2015.

MULLER, A. C.; MACEDO, M. F. Patentes de Fitomedicamentos: como garantir o compartilhamento dos benefícios de P&D e do uso sustentável de recursos genéticos. *Revista Fitos*, v. 1, n. 2, p. 19-24, nov. 2005. Disponível em: <[http://www.revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/19/pdf\\_12](http://www.revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/19/pdf_12)>. Acesso em: 3 mar. 2015.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. *Journal of Natural Products*, n. 75, v. 3, mar. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3721181/>>. Acesso em: 2 mar. 2015.

OLIVEIRA, A. C. D. *et al.* Technological prospecting for patents on herbal medicines in Brazil. *International Research Journal of Biotechnology*, n. 5, v. 2, p. 78-84, abr. 2011. Disponível em: <<http://www.interesjournals>>.

org/full-articles/technological-prospecting-for-patents-on-herbal-medicines-in-brazil.pdf?view=inline>. Acesso em: 3 mar. 2015.

PAMOLLI, F.; MAGAZZINI, L.; RICCABONI, M. The Productivity Crisis in Pharmaceutical R&D. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 10, jun. 2011. Disponível em: <[http://emoglen.law.columbia.edu/twiki/pub/LawNetSoc/BahradSokhansanjFirstPaper/10NatRevDrugDisc428\\_pharma\\_productivity\\_crisis\\_2011.pdf](http://emoglen.law.columbia.edu/twiki/pub/LawNetSoc/BahradSokhansanjFirstPaper/10NatRevDrugDisc428_pharma_productivity_crisis_2011.pdf)>. Acesso em: 27 fev. 2015.

PARANHOS, J. *A interação entre empresas e instituições de ciência e tecnologia: o caso do sistema farmacêutico de inovação brasileiro*. Rio de Janeiro: EdUERJ, 2013.

PIMENTEL, V. P. *et al.* Saúde como desenvolvimento: perspectivas para atuação do BNDES no Complexo Industrial da Saúde. In: LAGE, F. (org.). *BNDES 60 anos – perspectivas setoriais*, v. I. Rio de Janeiro: BNDES, out. 2012, p. 300-332.

\_\_\_\_\_. O desafio de adensar a cadeia de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos biotecnológicos. *BNDES Setorial*, Rio de Janeiro, BNDES, n. 38, p. 173-212, set. 2013.

RAMOUTSAKI, I. A.; ASKITOPOULOU, H.; KONSOLAKI, E. Pain relief and sedation in Roman Byzantine texts: Mandragoras officinarum, Hyoscyamos niger and Atropa belladonna. *International Congress Series*, v. 1.242, p. 43-50, fev. 2003. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0531513102006994>>. Acesso em: 27 fev. 2015.

REIS, C.; LANDIM, A. B.; PIERONI, J. P. Lições da experiência internacional e propostas para incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica brasileira. *BNDES Setorial*, Rio de Janeiro, BNDES, n. 34, p. 5-44, out. 2011.

- RODRIGUEZ, J. R. (org.). Propriedade Intelectual e Conhecimentos Tradicionais: Avaliação Crítica da Disciplina Jurídica Brasileira. *Série Pensando Direito*, Brasília, n. 36, 2010. Disponível em: <[http://participacao.mj.gov.br/pensandoodireito/wp-content/uploads/2012/11/36Pensando\\_Direito.pdf](http://participacao.mj.gov.br/pensandoodireito/wp-content/uploads/2012/11/36Pensando_Direito.pdf)>. Acesso em: 3 mar. 2015.
- SACARRO JR., N. L. A regulação do acesso a recursos genéticos no Brasil: sugestões para um novo cenário. *Sustentabilidade em Debate*, Brasília, v. 4, n. 2, p. 194-214, 2013. Disponível em: <<http://periodicos.unb.br/index.php/sust/article/view/9167/7368>>. Acesso em: 3 mar. 2015.
- SANTILLI, J. *Socioambientalismo e novos direitos. Proteção jurídica à diversidade biológica e cultural*. São Paulo, Peirópolis, 2005. Disponível em: <[http://books.google.com.br/books/about/Socioambientalismo\\_e\\_novos\\_direitos.html?id=I9wPoB1Nrj4C](http://books.google.com.br/books/about/Socioambientalismo_e_novos_direitos.html?id=I9wPoB1Nrj4C)>. Acesso em: 3 mar. 2015.
- SINDUSFARMA – SINDICATO DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS NO ESTADO DE SÃO PAULO. *Regulação de Mercado – Indicadores Econômicos*. São Paulo: Sindusfarma, 2015. Disponível em: <[http://sindusfarma.org.br/cadastro/index.php/site/ap\\_indicadores](http://sindusfarma.org.br/cadastro/index.php/site/ap_indicadores)>. Acesso em: 2 mar. 2015.
- SWEETLOVE, L. Number of species on Earth tagged at 8.7 million. *Nature*, 23 ago. 2011. Publicação *on-line*. Disponível em: <<http://www.nature.com/news/2011/110823/full/news.2011.498.html>>. Acesso em: 27 fev. 2015.
- VEIGA, J. E.; EHLERS, E. Diversidade Biológica e Dinamismo Econômico no Meio Rural. In: MAY, P. H.; LUSTOSA, M. C.; VINHA, V. (org.). *Economia do meio ambiente: teoria e prática*. 5ª tiragem. Rio de Janeiro: Elsevier, 2003, cap. 11, p. 271-290.
- YUNES, R. A.; CECHINEL, V. Breve Análise Histórica da Química de Plantas Medicinais: sua importância na atual concepção de fármaco segundo os paradigmas ocidental e oriental. In: YUNES, R. A.; CALIXTO, J.

B. (org.). *Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna*. Chapecó: Argos, 2001, p. 17-44.

YVON, D. Paclitaxel ranks first among world's anti-cancer drugs. *Articles Factory*, 28 fev. 2012. Disponível em: <<http://www.articlesfactory.com/articles/marketing/paclitaxel-ranks-first-among-worlds-anti-cancer-drugs.html>>. Acesso em: 27 fev. 2015.

ZUCOLLOTO, G. F.; FREITAS, R. E. (org.). *Propriedade intelectual e aspectos regulatórios em biotecnologia*. Rio de Janeiro: Ipea, 2013.