

Biotecnologia para saúde humana: tecnologias, aplicações e inserção na indústria farmacêutica

Carla Reis, Luciana Xavier de Lemos Capanema, Pedro Lins Palmeira Filho,
João Paulo Pieroni, José Oswaldo Barros e Leandro Gomes da Silva

<http://www.bndes.gov.br/bibliotecadigital>

BIOTECNOLOGIA PARA SAÚDE HUMANA: TECNOLOGIAS, APLICAÇÕES E INSERÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

**Carla Reis
Luciana Xavier de Lemos Capanema
Pedro Lins Palmeira Filho
João Paulo Pieroni
José Oswaldo Barros
Leandro Gomes da Silva***

** Respectivamente, economista, gerente, chefe de departamento, economista, economista e estagiário do Departamento de Produtos Intermediários Químicos e Farmacêuticos da Área Industrial do BNDES.*

COMPLEXO INDUSTRIAL DA SAÚDE

Resumo

As potencialidades de aplicação da biotecnologia no campo da saúde são muitas e têm atraído o interesse não apenas de cientistas, mas também da indústria, de investidores privados e dos gestores de políticas públicas em todo o mundo.

No sentido de contribuir para a organização e o desenvolvimento do complexo industrial da saúde no Brasil, é necessário entender melhor as apostas que estão sendo feitas em nível mundial, tanto pela indústria, em termos de aplicações, quanto pelo meio científico, em novos desdobramentos tecnológicos e ramos de pesquisa.

O objetivo deste artigo é contextualizar a inserção da biotecnologia na indústria farmacêutica mundial. Para isso, faz-se um panorama de algumas das principais aplicações da biotecnologia para saúde, relacionando-as às tecnologias utilizadas. Em seguida, observam-se estratégias adotadas na indústria farmacêutica associadas à incorporação dessa vertente tecnológica, em contraposição ao modelo de negócio preponderante nas empresas de biotecnologia.

Embora seja um termo geralmente revestido de uma conotação futurista, a biotecnologia não é uma novidade. Ao contrário, a humanidade vem utilizando processos biológicos para obtenção de produtos há milhares de anos. No entanto, a partir da segunda metade do século XX, o conhecimento científico sobre os processos biológicos se aprofundou rapidamente, o que melhorou a compreensão da ciência sobre uma série de fenômenos e proporcionou o desenvolvimento de novas tecnologias consideradas capazes de impactar radicalmente a ciência, a produção e, conseqüentemente, a sociedade.

A biotecnologia moderna trabalha com partes de organismos (células e moléculas), frequentemente modificando-as com técnicas de engenharia genética, em contraposição à biotecnologia clássica, que utiliza organismos vivos em sua forma original e melhoramento genético tradicional [Silveira e Borges (2004)].

Formas de vida complexas são compostas de vários tipos diferentes de células, habilitadas para executar tarefas específicas. As funções celulares são realizadas por diferentes proteínas, enquanto o ácido desoxirribonucleico (DNA) comanda os processos celulares, definindo quais proteínas devem ser produzidas e em que quantidade. Apesar da diversidade de suas funções, as células são bastante similares em termos de seus componentes e dos processos que utilizam. Por isso, as informações e especificações contidas no DNA de uma célula podem ser lidas e implementadas por outras células em outros organismos vivos.

Em 1953, James Watson e Francis Crick identificaram o DNA como o código genético que define todas as características e o funcionamento dos organismos vivos. Vinte anos depois, a descoberta da técnica de DNA recombinante, publicada em 1973 por Stanley Cohen e Herbert Boyer, permitiu a criação de células artificialmente construídas para produzir proteínas encontradas na natureza ou novas proteínas. O próprio Boyer uniu-se ao investidor de risco Robert Swanson para, juntos, fundarem em San Francisco, nos Estados Unidos, a Genentech, considerada a primeira empresa de biotecnologia do mundo.

O desenvolvimento da ciência seguiu gerando novas descobertas que aperfeiçoaram rapidamente a compreensão dos mecanismos celulares e se ramificaram em novos campos do conhecimento. Em paralelo, o reconhecimento legal dos produtos dessas novas técnicas como invenções passíveis de serem patenteadas e, portanto, potencialmente lucrativas, abriu caminho para o surgimento de novas empresas de base científica, voltadas para o desenvolvimento de aplicações comerciais ou prestação de serviços nesses novos campos do conhecimento [Burns (2005)].

As potencialidades de aplicação da biotecnologia são muitas e têm atraído o interesse não apenas de cientistas, mas também da indústria, de investidores privados e dos gestores de políticas públicas em todo o mundo. Os novos campos científicos da biotecnologia têm aplicações transversais e entre os principais setores impactados destacam-se agropecuária e alimentos, a indústria química e a farmacêutica.

O foco deste trabalho é a biotecnologia aplicada à saúde humana. Para esse propósito, a definição de indústria farmacêutica adotada não se restringe ao desenvolvimento e à produção de fármacos e medicamentos, mas engloba também outros segmentos nos quais atuam grandes empresas farmacêuticas, tais como o desenvolvimento e a produção de vacinas e reagentes para diagnóstico, além de novas formas terapêuticas, como a terapia celular e a terapia gênica. Ressalta-se ainda que este artigo não se propõe a abordar a interface entre a biotecnologia e os segmentos de equipamentos e materiais médicos e odontológicos.

Com a finalidade de contribuir para a organização e o desenvolvimento do complexo industrial da saúde no Brasil, é necessário entender melhor as apostas que estão sendo feitas em nível mundial, tanto pela indústria, em termos de aplicações, quanto pelo meio científico, em novos desdobramentos tecnológicos e ramos de pesquisa.

O objetivo deste artigo é contextualizar a inserção da biotecnologia na indústria farmacêutica mundial, com vistas a, em uma próxima etapa, analisar o caso brasileiro. Para isso, na segunda seção, apresenta-se o panorama de algumas das principais aplicações da biotecnologia para saúde, relacionando-as às tecnologias utilizadas. Na terceira seção, observam-se estratégias adotadas na indústria farmacêutica associadas à incorporação dessa vertente tecnológica, em contraposição ao modelo de negócio preponderante nas empresas de biotecnologia. Ao final, são feitas considerações sobre a inserção mundial da biotecnologia na indústria de saúde e levantam-se alguns pontos merecedores de maior aprofundamento para futuras reflexões sobre a biotecnologia e seu papel para o desenvolvimento do complexo industrial da saúde no Brasil.

Aplicações da Biotecnologia em Saúde

Na indústria de saúde, a biotecnologia tem um amplo espectro de aplicações. Algumas tecnologias têm caráter mais específico e outras são transversais, perpassando as cadeias de desenvolvimento e produção de diversos segmentos. Não é o propósito deste artigo estudar com profundidade todos os campos da biotecnologia. Serão abordados apenas alguns conceitos mais elementares e as principais aplicações para fundamentar a visão apresentada sobre a inserção da biotecnologia na indústria de saúde.

Tecnologias

DNA Recombinante

As proteínas têm grande importância terapêutica, mas, por se tratar de moléculas muito grandes e complexas – até mil vezes maiores que fármacos sintéticos –, não se dispõe de tecnologia para obtê-las por síntese química. Antes do advento da tecnologia do DNA recombinante (DNAr), o único método conhecido de produção de proteínas era o isolamento a partir de fontes naturais. Produziam-se insulina do pâncreas triturado de porcos, fator VIII a partir de sangue humano e hormônio de crescimento proveniente da glândula pituitária de cadáveres.

A tecnologia do DNA recombinante surgiu a partir do desenvolvimento de um protocolo para a manipulação de DNA de células visando a orientá-las para a produção de proteínas específicas. Consistia em isolar o DNA de interesse – produtor da proteína desejada –, inseri-lo em uma bactéria ou célula e isolar e purificar as proteínas produzidas nesse processo.

O DNA recombinante abriu novos campos, não só de possibilidades terapêuticas, mas também para o entendimento das causas de doenças. Nesse sentido, pode ser utilizado para sintetizar enzimas e receptores causadores ou envolvidos em processos de doenças, facilitando o estudo de possíveis alvos para o desenvolvimento de medicamentos. Por causa de suas vastas possibilidades, a tecnologia do DNA recombinante é muitas vezes referida como a pedra fundamental da biotecnologia moderna.

Os primeiros produtos recombinantes vieram justamente para substituir as proteínas terapêuticas que já eram obtidas de fontes naturais, como a insulina (1982), o hormônio de crescimento (1985) e o fator VIII (1992), que apresentavam risco de segurança e limitações de quantidade.

Alguns dos principais produtos comerciais à base de proteínas obtidas por DNA recombinante são para o tratamento de anemia (eritropoetina, EPO); hemofilia (fatores de coagulação VIII e IX); neutropenia (G-CSF e GM-CSF); hepatite (interferon) e infarto agudo do miocárdio (t-PA).

Os anticorpos naturais são produzidos por células do sistema imunológico, denominadas linfócitos, para defesa do organismo contra partículas ou moléculas identificadas como corpos estranhos (antígenos).

Anticorpos Monoclonais

Os anticorpos monoclonais (AM) são produzidos por células artificiais chamadas de hibridomas. Um hibridoma é uma célula

construída pela fusão de um linfócito clonado com uma célula tumoral. Herdam das células tumorais a capacidade de se replicar indefinidamente, sendo, por isso, conhecidos como células imortais.

Uma vez desenvolvidos, esses hibridomas podem produzir, em escala industrial, anticorpos sempre idênticos em especificidade, estrutura e afinidade. A invenção da técnica de produção de anticorpos monoclonais é atribuída a Kohler e Milstein em 1975 [Pisano (2006)].

Um gene é uma região do DNA formada por uma sequência de nucleotídeos capaz de determinar ou influenciar alguma característica específica em um organismo. Os nucleotídeos são compostos de uma base nitrogenada, uma pentose e um fosfato, e são as unidades que formam a sequência do DNA ou RNA. No DNA, encontram-se as bases adenina (A), guanina (G), citosina (C) e timina (T) e, no RNA, esta última é substituída pelo uracil (U). As sequências de letras iniciais das bases representam as sequências de DNA ou RNA.

A genômica é um ramo da bioquímica que examina as sequências de DNA e as funções gênicas dos organismos e divide-se em genômica estrutural e genômica funcional [Pisano (2006)].

A genômica estrutural é o ramo que estuda e compara a estrutura sequencial do DNA de diversos indivíduos. Além de identificar os genes, é preciso conhecer suas funções, que proteínas codificam e que funções têm essas proteínas. Esse campo é chamado de genômica funcional.

O estudo da genômica iniciou-se em meados da década de 1970, com a invenção da primeira técnica, ainda bastante manual, para leitura do código genético (sequenciamento de genes). A partir da técnica de reação de cadeia polimerase (PCR), do início dos anos 1980, que permitia ampliar seletivamente os fragmentos de DNA, produziu-se rapidamente um volume grande de material para estudos de genômica. Em 1986, foi desenvolvido o primeiro sistema automático para sequenciamento de DNA, capaz de analisar 300 pares de bases a cada 12 horas. A evolução foi rápida, de modo que, em 1995, já havia um sequenciador capaz de ler 7.200 pares de bases por hora. Em 2003, o consórcio responsável anunciou que estava completado o projeto de sequenciamento do genoma humano (3 milhões de pares de bases).

A proteômica é o estudo da estrutura e da função das proteínas. É ainda mais complexa que a genômica, visto que, se há

no genoma humano cerca de 25 mil genes, as estimativas sobre o número de proteínas chegam a 20 milhões. As ferramentas disponíveis para o estudo da proteômica não são tão sofisticadas e requerem, ainda, etapas manuais.

Além da complexidade quantitativa, o processo de expressão das proteínas tem, geralmente, baixíssima tolerância a desvios de seus parâmetros, ou seja, pequenas interferências no processo podem modificar a forma final da proteína produzida e, por conseguinte, sua ação terapêutica. Vale ainda mencionar que algumas proteínas, após serem expressas pelos micro-organismos ou células modificadas, sofrem modificações pós-traducionais, combinam-se ou são ativadas ao reagir com outros elementos.

A clonagem é um mecanismo comum de propagação da espécie em plantas ou bactérias. Clones são moléculas, células ou organismos que se originaram de uma única célula e que são idênticos à original e entre si.

Clonagem

A clonagem molecular ou de genes é largamente utilizada em pesquisas e tem interações com muitas aplicações em biotecnologia, pois a utilização de moléculas clonadas permite um controle maior de variáveis de pesquisa. Essa técnica possibilitou a identificação, a localização e a caracterização de genes, a criação de mapas genéticos e o sequenciamento de genomas, entre outras.

Embora tenha se tornado conhecida do grande público em 1997, com a clonagem da ovelha Dolly, a tecnologia vinha sendo desenvolvida e testada desde os anos 1950. Dolly foi considerada uma ruptura científica, não por ser o clone de um mamífero, mas por ter sido produzida com base no material genético de uma célula adulta e não de um embrião.

A clonagem de embrião é a forma mais simples de obter um clone. Consiste na replicação *in vitro* do processo de divisão celular natural que gera gêmeos idênticos (univitelinos), com a posterior implantação dos embriões resultantes no útero de “mães de aluguel”. O processo mais sofisticado, utilizado no caso da ovelha Dolly, consiste na transferência do núcleo de uma célula somática (i.e., não reprodutiva) para um óvulo cujo núcleo tenha sido retirado. Com alguma manipulação química, o óvulo passa a se comportar como um ovo fertilizado e pode ser implantado.

As descobertas relacionadas à clonagem de organismos complexos têm chamado a atenção do grande público. Todavia,

para a ciência médica, uma aplicação mais relevante é a clonagem terapêutica, utilizada na produção de células-tronco. Ela consiste em substituir o núcleo de um óvulo pelo de uma célula somática, sem, contudo, implantá-lo. Ao deixar que a célula resultante se multiplique em laboratório, são produzidas células-tronco pluripotentes, capazes de fabricar diversos tecidos.

Células-Tronco

Células-tronco (CT) são células genéricas que têm a capacidade de se regenerar e se diferenciar, transformando-se em células de diversos tipos. Por suas potenciais aplicações, há grande interesse científico nas técnicas para sua obtenção, manipulação e utilização para fins terapêuticos.

Logo após a fecundação de um óvulo por um espermatozóide, a célula resultante começa a se dividir. Até a fase em que a divisão gerou oito células, cada uma delas é capaz de se desenvolver em um ser humano completo – são as chamadas células totipotentes.

Na fase de oito a 16 células, ocorre a separação entre as células que formarão a placenta e anexos embrionários e aquelas que continuarão se dividindo no embrião. Na fase de blastocisto, que ocorre por volta do quarto dia após a fecundação, o embrião tem cerca de cem células. Essas células-tronco embrionárias são pluripotentes, ou seja, capazes de gerar todos os tipos de tecidos que formam o organismo humano.

A fonte mais comum dessas células para pesquisa e uso terapêutico são embriões doados, não utilizados em processos de fertilização *in vitro*. Além de serem pluripotentes, as células-tronco embrionárias são encontradas em grandes quantidades e são superiores também em facilidade de manipulação e rendimento. Por isso, há o interesse de cientistas em todo o mundo em obter permissão para trabalhar com elas, apesar da polêmica envolvida no uso de embriões para fins de pesquisa.

Passada a fase de blastocisto, as células do embrião começam a se diferenciar nos vários tecidos que vão compor o corpo humano. Neles, são encontradas células-tronco adultas, chamadas de multipotentes ou tecido-específicas, que têm capacidade mais limitada de se diferenciar, pois mantêm as características do tecido de onde foram obtidas.

As principais aplicações da biotecnologia para a indústria farmacêutica são as seguintes: i) suporte à pesquisa e ao desenvolvimento (P&D) farmacêutico, de modo geral; ii) desenvolvimento e produção de biofármacos; iii) desenvolvimento e produção de *kits* e reagentes para diagnóstico; iv) desenvolvimento e produção de vacinas; v) terapia gênica; e vi) terapia celular ou de reposição de órgãos e tecidos.

Aplicações

O processo de P&D farmacêutico se sofisticou significativamente ao longo dos últimos trinta anos, com o surgimento de novas ferramentas, não só de base biotecnológica, mas também combinando tecnologia da informação e química avançada. Muitas dessas ferramentas são de utilização ampla em diversas etapas da cadeia de desenvolvimento de um medicamento.

Suporte a P&D Farmacêutico

As etapas de descoberta e desenvolvimento de um medicamento podem ser descritas da seguinte forma [Burns (2005)]:



As três primeiras fases do esquema acima compreendem a descoberta de um composto-candidato a medicamento. Uma vez selecionado, este composto-candidato segue para as fases de desenvolvimento, quando são realizados os testes pré-clínicos, voltados principalmente para a avaliação da segurança, e os testes clínicos em seres humanos, voltados para a validação da eficácia e da segurança e para a otimização das doses.

Na fase de descoberta, a evolução do conhecimento científico, passando do entendimento da biologia dos tecidos para a análise das células e a compreensão das estruturas moleculares das doenças, permitiu a identificação mais precisa de alvos, possibilitando o tratamento de doenças complexas, anteriormente não atendidas pela indústria. Além disso, são utilizados química combinatoria para síntese em massa de novas moléculas químicas e bancos de dados complexos e *high throughput screening* (HTS) para a seleção de compostos-candidatos.

A fase de desenvolvimento pré-clínico se beneficia das novas tecnologias ampliando as possibilidades de realização de testes em células que podem substituir parcialmente os modelos animais. As etapas dos testes pré-clínicos e clínicos ganham também com as tecnologias que proporcionam maior precisão, rapidez e robustez nos diagnósticos.

Biofármacos

Biofármacos são fármacos produzidos por rota biotecnológica. Geralmente, a expressão biofármaco refere-se a proteínas obtidas pela tecnologia de DNA recombinante ou a anticorpos monoclonais. Ao contrário dos farmoquímicos, obtidos por meio da combinação de substâncias químicas, os biofármacos geralmente envolvem o cultivo de células ou micro-organismos e sua modificação para a produção (expressão) de substâncias em condições controladas.

As proteínas recombinantes com sequência de aminoácidos idêntica à das proteínas naturais, voltadas para a reposição ou o aumento do nível das mesmas, são chamadas de biofármacos de primeira geração.

Muitos dos biofármacos recentemente aprovados já são de segunda geração. Trata-se de proteínas modificadas para apresentar propriedades terapêuticas diferenciadas em relação às naturais. Por meio de alterações relativamente pequenas na estrutura da proteína original, pode-se, por exemplo, controlar a duração do efeito terapêutico [Castilho (2008)], como é o caso das diversas versões de insulina disponíveis no mercado, que têm efeitos diferenciados, atendendo melhor às necessidades de pacientes distintos.

Outra tecnologia que se destaca na produção de biofármacos são os anticorpos monoclonais. Paul Ehrlich, no início do século XX, propôs que, se fosse possível encontrar um elemento que mirasse seletivamente em um agente causador de doença, então, esse elemento poderia carregar uma toxina para esse agente [Pisano (2006)].

A enorme especificidade dos anticorpos os torna poderosas ferramentas de diagnóstico. Eles podem detectar e mensurar com grande precisão pequenas quantidades de substâncias específicas. Dessa seletividade deriva também sua aplicação terapêutica, pois os anticorpos monoclonais são capazes de direcionar um medicamento para uma célula ou tecido específico, evitando efeitos indesejáveis em outras células ou tecidos não-alvo.

As primeiras versões de anticorpos monoclonais utilizados como biofármacos eram provenientes de células de roedores (murinas). Porém, uma vez inoculados em humanos, seu sistema imunológico os identificava como antígenos e os atacava. Para reduzir o problema, cientistas criaram anticorpos quiméricos, que combinam as partes dos anticorpos de roedores que se ligam aos antígenos com partes de anticorpos humanos verdadeiros. Na tentativa de minimizar a resposta imunológica do corpo humano, avançou-se para a fabricação de anticorpos humanizados, utilizando uma parte ainda menor dos anticorpos de murinos.

Algumas das principais aplicações de anticorpos monoclonais até o momento são para atingir seletivamente células cancerosas e diagnosticar doenças infecciosas. Há ainda potencial para seu uso em tratamento de rejeição de órgãos transplantados e doenças autoimunes.

A biotecnologia reduziu os custos de diagnósticos ao proporcionar a realização de testes diversos com uma única amostra de sangue. Permitiu o desenvolvimento dos chamados testes rápidos, de utilização simples e leitura fácil, substituindo com vantagens alguns testes convencionais.

Diagnóstico

Muitos novos testes são portáteis e permitem que o médico os realize no local da consulta e decida imediatamente qual o tipo de tratamento necessário, sem que seja preciso enviar a um laboratório. Como são testes de fácil realização, baseados em cores, por exemplo, como os testes de farmácia para gravidez, não exigem pessoal qualificado, equipamentos de laboratório ou infraestrutura cara, ampliando sua aplicabilidade.

Outro segmento importante que se desenvolveu com o avanço da biotecnologia foi o de ensaios moleculares, com alto conteúdo tecnológico e, geralmente, de maior sensibilidade e precisão.

Reduziu-se a necessidade de procedimentos custosos e invasivos, envolvendo cirurgias, com a utilização de testes mais confortáveis para o usuário. Assim, hoje é possível utilizar testes de base biotecnológica para diagnosticar alguns tipos de câncer pela amostra sanguínea.

Além dos ganhos em custos, precisão e rapidez, a biotecnologia acena também com a possibilidade de diagnóstico precoce, que melhora os prognósticos dos pacientes. Pesquisas em proteômica encontraram marcadores que indicam doenças em fase muito inicial, antes que sejam visíveis alterações celulares ou sintomas. Espera-se que, cada vez mais, haverá testes capazes de detectar esses biomarcadores antes do início do processo das doenças.

O desenvolvimento de um reagente para diagnóstico é significativamente mais barato e mais rápido do que o de uma vacina ou de um medicamento. Não são exigidos testes pré-clínicos e clínicos, o que reduz significativamente o custo do desenvolvimento e abrevia muito o tempo entre as fases de descoberta e de início do processo de produção. Esses fatores também minimizam as barreiras à entrada de empresas de menor porte nesse segmento.

A indústria de reagentes para diagnóstico ainda é pequena, em relação ao tamanho do mercado farmacêutico, mas espera-se um forte crescimento nos próximos anos, motivado pela evolução da chamada medicina personalizada.

A medicina personalizada reflete-se, até o momento, na perspectiva crescente de intervenções de base genética, mais do que em tratamentos individualizados, de fato. Um de seus pilares fundamentais é a ideia de que, se for possível identificar perfis ou tipos de pacientes, medicamentos mais adequados em eficiência e segurança podem ser desenvolvidos para esses grupos. Além disso, com a compreensão da biologia humana no nível molecular, podem-se identificar respostas diferentes de pacientes a uma mesma droga e predisposições individuais ou de determinados grupos a doenças específicas.

O foco em intervenções de base genética muda o papel do diagnóstico na indústria de saúde. Além da crescente importância das competências em diagnóstico para o processo de desenvolvimento de medicamentos, os testes tendem a se tornar parte do pacote terapêutico. As drogas desenhadas para atacar genes específicos irão requerer aprovação simultânea de testes diagnósticos e produtos terapêuticos pelas agências reguladoras.

Com essa perspectiva, as grandes empresas farmacêuticas têm feito acordos com empresas de diagnóstico ou têm desenvolvido essas competências internamente. Ganham valor as ferramentas e os produtos voltados para a predição de doenças pelo conhecimento da genética individual e para a identificação precisa das existentes e a compreensão de seu estágio evolutivo. Ao serem oferecidos o diagnóstico e o medicamento de modo combinado, é possível caminhar em direção a tratamentos não apenas eficazes, mas também mais eficientes para os diversos perfis de pacientes.

Nessa última década, foram identificados inúmeros genes associados a doenças genéticas, mas o mecanismo molecular não foi ainda identificado em grande parte delas.

A informação da genômica deverá proporcionar diagnósticos precoces de doenças hereditárias, como diabetes tipo I, fibrose cística, Alzheimer e Parkinson, que só eram detectáveis depois do aparecimento dos sintomas. Também torna-se possível, com testes genéticos, identificar predisposição a alguns tipos de câncer, osteoporose, enfisema, diabetes tipo II e asma, possibilitando a prevenção dessas doenças.

Em 1998, o Food and Drug Administration (FDA) aprovou a primeira droga considerada farmacogenômica – o Herceptin (trastuzumab), um anticorpo monoclonal para tratamento de um tipo es-

pecífico de câncer de mama –, combinada com testes diagnósticos para identificação do gene causador da doença [Hu et al. (2005)].

Apesar da rapidez com que se desenvolveu esse ramo da biotecnologia e das grandes expectativas geradas, ainda há muito que avançar. Um complicador é que poucas doenças podem ser atribuídas a um único gene defeituoso: geralmente, há vários genes envolvidos e às vezes a doença pode ser atribuída à forma como o gene ou os genes relacionam-se com o meio ambiente.

Vacinas visam à produção de imunidade a doenças pelo estímulo à produção de anticorpos específicos [WHO (2009)]. Com a exposição deliberada do indivíduo a um antígeno, em condições nas quais a doença não pode evoluir, obtém-se, como consequência, imunidade à mesma.

Vacinas

Apesar de serem, do ponto de vista da saúde pública, as formas historicamente mais eficazes de evitar doenças, o desenvolvimento e a produção de vacinas perderam importância na estratégia da indústria farmacêutica ao longo do tempo. Segundo reportagem da revista *Nature Biotechnology* de setembro de 2005, apenas cinco empresas produziam vacinas em 2005, comparadas com as mais de 25 que o faziam em 1967 [Forde (2005)].

As vacinas precisam alcançar um nível de segurança extremamente elevado, visto que – ao contrário de medicamentos terapêuticos, utilizados para tratar grupos restritos de doentes – são, tradicionalmente, ministradas a um amplo número de indivíduos ainda saudáveis. Além do requisito de segurança, as vacinas devem ser eficazes, estáveis e de baixo custo, para que possam atingir o objetivo, na maioria dos casos, de utilização universal.

Por isso, o segmento de vacinas apresenta margens de lucro menores e altos custos fixos de produção. O processo de desenvolvimento é longo e são crescentes as exigências de regulação para testes, licenciamento e produção.

As primeiras gerações de vacinas são oriundas de vírus ou bactérias inativados (mortos) ou atenuados. Já as vacinas de segunda geração utilizam a tecnologia do DNA recombinante. Estas vacinas recombinantes geralmente são voltadas para a prevenção do mesmo tipo de enfermidades das vacinas convencionais. No entanto, representam um grande salto qualitativo, pois são mais seguras, menos passíveis de contaminação no processo produtivo e podem ser também mais eficazes.

Nas vacinas recombinantes, os genes produtores dos antígenos de interesse são inseridos em uma molécula transportadora, denominada vetor, que pode ser, por exemplo, um vírus de baixa virulência. O próprio vetor pode ser usado como vacina ou o antígeno pode ser expressado e purificado em laboratório e, posteriormente, injetado. A vantagem desta tecnologia, em relação aos métodos tradicionais, é que o vetor pode ser selecionado segundo características de segurança e produtividade, reduzindo o custo de produção. A desvantagem é que o custo de desenvolvimento é mais elevado, por causa da necessidade de localizar, clonar e expressar no vetor os genes para os antígenos de interesse. Um exemplo de sucesso já disponível para uso em humanos é a vacina recombinante contra o vírus da hepatite B (HBV).

A terceira e mais avançada geração de vacinas vem despertando maior interesse da indústria farmacêutica. São as chamadas vacinas gênicas ou vacinas de DNA. Assim como nas vacinas recombinantes, os genes para o antígeno de interesse são localizados e clonados. No entanto, nesse caso, o DNA é injetado diretamente no músculo da pessoa ou animal a ser vacinado, com uma espécie de pistola de ar comprimido que espalha o DNA nas células musculares. Ao absorver o DNA com o código do antígeno de interesse, as células musculares passam a expressá-lo, desencadeando, assim, a desejada resposta imunológica.

As vacinas de DNA apresentam vantagens econômicas, técnicas e logísticas. Têm custo de produção em larga escala reduzido, controle de qualidade mais simples e não precisam ser mantidas em ambiente refrigerado. Contudo, há desvantagens associadas principalmente à possibilidade de efeitos negativos de uma integração do DNA injetado ao genoma hospedeiro.

Essas tecnologias podem ser usadas também para o desenvolvimento das chamadas vacinas terapêuticas, que visam a controlar doenças já existentes. A lógica dessas vacinas é acionar o sistema imunológico para que ele mesmo seja capaz de combater e eliminar o patógeno causador da doença. No caso das vacinas contra o câncer, por exemplo, a ideia é que elas estimulem o sistema imunológico a detectar e atacar as células tumorais sem afetar as demais. As vacinas em desenvolvimento contra o HIV seguem o mesmo princípio, ou seja, visam restaurar ou preservar a resposta imune anti-HIV.

Terapia Gênica

Terapia gênica, terapia genética ou geneterapia é a inserção de genes nas células e tecidos de um indivíduo com vistas a reparar problemas causados por genes defeituosos ou ausentes. A ideia começou a se mostrar realizável a partir de desenvolvimentos

da tecnologia do DNA recombinante, com a introdução de genes humanos em bactérias para a produção de proteínas humanas, como a insulina.

Geralmente, o processo de substituição de um gene defeituoso ou inserção de um faltante é feito por meio de um vetor que “infecta” as células-alvo com o gene terapêutico. Esse processo pode ocorrer fora do corpo, sendo as células modificadas depois transplantadas para o paciente (*ex vivo*), ou diretamente dentro do corpo (*in vivo*), pela inoculação do vetor no próprio paciente.

A primeira terapia gênica autorizada foi realizada em 1990, por pesquisadores do National Institutes of Health (NIH), dos Estados Unidos, em uma menina de quatro anos, portadora de imunodeficiência combinada grave. O processo, de forma simplificada, consistiu na retirada de alguns de seus glóbulos brancos, que tiveram, então, incluído o gene faltante, e foram reinsertos posteriormente na paciente. Apesar de bem-sucedido, o procedimento não proporcionou uma cura definitiva: os glóbulos brancos tratados geneticamente funcionaram por poucos meses, e o processo teve de ser frequentemente repetido.

Algumas dificuldades já identificadas da terapia gênica são as seguintes: i) pacientes podem ter de se submeter várias vezes à terapia, seja por problemas com a integração do DNA terapêutico dentro das células-alvo ou pela curta vida útil das células; ii) muitas vezes, as doenças são causadas por alterações em vários genes e seus efeitos combinados, dificultando o tratamento eficaz via terapia genética; iii) se o DNA for integrado no lugar errado do genoma, por exemplo, em um gene supressor tumoral, poderá induzir o surgimento de um tumor; e iv) possibilidade de rejeição pelo sistema imunológico, por não reconhecer o novo gene e rejeitar as células portadoras do mesmo.

A insegurança associada aos possíveis efeitos colaterais da terapia gênica tem gerado cautela nas agências reguladoras, refletindo-se em exigências mais abrangentes de testes e adiamento da aprovação de terapias. Em 2003, foi noticiada a primeira aprovação comercial de terapia gênica, para o tratamento de um tipo específico de câncer de cabeça e pescoço, autorizada pelo órgão regulador chinês. Atualmente, já há pedido de registro para terapia gênica, bastante similar à autorizada na China, em tramitação no órgão regulador norte-americano.

Terapia celular consiste em tratamento de pacientes com transplante de células ou tecidos para recuperação de tecidos da-

Terapia Celular

nificados por doenças ou traumas. A terapia celular torna-se uma possibilidade a partir dos desenvolvimentos das tecnologias de clonagem e do conhecimento das células-tronco.

A produção em laboratório de células ou tecidos específicos voltados para reposição deverá ser baseada em células-tronco. No caso da utilização de células-tronco embrionárias, uma dificuldade apontada deve ser a compatibilidade, tal qual ocorre nos transplantes heterólogos de órgãos.

Em janeiro de 2009 foi concedida pelo FDA a primeira autorização para testes em seres humanos de uma terapia à base de células-tronco embrionárias. Estas células serão injetadas em pacientes com paralisia causada por lesão grave na medula espinhal. Além da possibilidade de rejeição das células transplantadas, acredita-se que também há risco de formação de tumores. No entanto, a autorização do órgão regulatório norte-americano para a realização de testes clínicos reforça a percepção de que são muitos os benefícios potenciais da terapia celular.

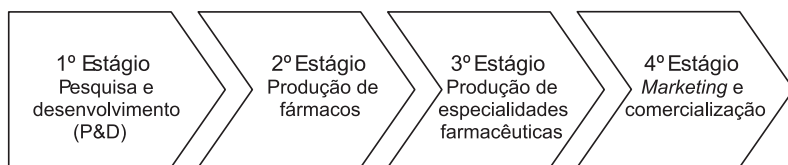
Com a possibilidade de as células-tronco utilizadas na terapia serem do próprio paciente, espera-se solucionar a questão da rejeição. Com esse propósito, estão sendo desenvolvidas técnicas para a produção de células-tronco pluripotentes induzidas por reprogramação celular de células adultas. Essa tecnologia promete eliminar o problema da compatibilidade doador-receptor, pois permite utilização de células-tronco produzidas de material genético do próprio paciente. Recentemente, grupos de pesquisa brasileiros obtiveram resultados positivos na reprogramação de células epiteliais e renais.

Estrutura da Indústria, Estratégias e Modelos de Negócios

Características Estruturais do Setor Farmacêutico

Altamente concentrado e oligopolizado, o setor farmacêutico caracteriza-se por elevado conteúdo técnico-científico, alta dependência da pesquisa básica e longo tempo de maturação até a introdução de novos produtos no mercado. É fortemente baseado no sistema de patentes e apresenta grandes necessidades de capital, tanto para o desenvolvimento de novos produtos quanto para a posterior comercialização dos medicamentos produzidos.

A estrutura da cadeia produtiva da indústria farmacêutica pode ser entendida pela proposta de classificação de seus estágios evolutivos, elaborada pela Comissão Econômica para a América Latina e o Caribe (Cepal) e apresentada a seguir [Palmeira Filho e Pan (2003)].



As grandes multinacionais da indústria farmacêutica operam nos quatro estágios, distribuídos pelos mais diversos países, de acordo com a infraestrutura existente nesses países e com suas estratégias globais. A incorporação de um desses estágios, tanto por uma empresa quanto por um país, implica a transposição de significativas barreiras de entrada, econômicas e institucionais. Por isso, necessita do apoio de políticas de médio e longo prazos tanto governamentais quanto das empresas [Frenkel (2001)].

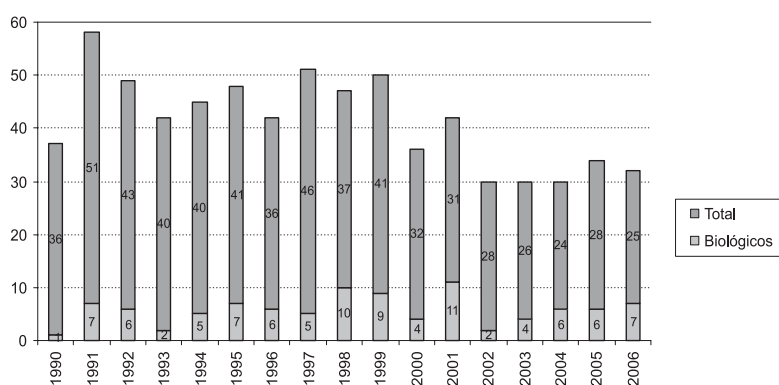
Segundo Silva (1999), os grandes laboratórios internacionais utilizam como sustentação de suas vendas a diferenciação de produto obtida de duas formas: i) por meio da inovação, traduzida no lançamento de novos produtos; e ii) por meio de intensivos gastos em *marketing*. No mundo, essa indústria investe cerca de 15% de suas vendas em P&D de novos medicamentos. Os retornos provenientes dessa atividade de alto risco têm sua apropriabilidade assegurada pelo instrumento da patente, amplamente difundido na indústria farmacêutica [Capanema e Palmeira (2007)].

O ritmo de lançamento de novos medicamentos tem diminuído nos últimos anos. Como pode ser observado na Figura 1, o número de novas moléculas lançadas no mundo oscilou durante a década de 1990 entre quarenta e cinquenta por ano. Nos anos 2000, houve uma mudança de patamar no número de lançamentos, que passou a situar-se em torno de trinta novas moléculas por ano.

Apesar do crescimento do volume de recursos investido em P&D e das novas tecnologias disponíveis para o apoio ao processo de descoberta e desenvolvimento de novas drogas, a produtividade da P&D vem caindo na indústria farmacêutica. Estudos apontam que as chances de uma molécula passar por todas as fases de pesquisa, desenvolvimento e aprovação e chegar ao mercado variam de 1 em 5.000 a 1 em 10.000 [EFPIA (2008)]. O custo associado ao processo completo de pesquisa e desenvolvimento de uma nova molécula química até sua chegada ao mercado foi estimado em cerca de US\$ 1,3 bilhão, em 2006. No caso de um biológico, o custo é semelhante, de cerca de US\$ 1,2 bilhão [Dimasi e Grabowski (2007)].

Mudanças Estruturais e Estratégias das Empresas Farmacêuticas

Figura 1
Número de Novas Moléculas Lançadas no Mundo
(1990–2006)



Fonte: EFPIA.

Essa situação pode ser atribuída, em parte, ao aumento dos custos das pesquisas de fase clínica, envolvendo maior número de pessoas e testes mais sofisticados, em consequência do crescente rigor exigido pelas agências reguladoras para registro de novos medicamentos. Além dos testes clínicos, a tendência de incorporação de ferramentas tecnológicas mais sofisticadas em outras fases do P&D também pode ter como contrapartida um aumento do custo.

Dois outros fenômenos somam-se à dificuldade enfrentada pelo setor nos novos desenvolvimentos, representando ameaças de médio prazo aos lucros do setor: de um lado, a iminência do vencimento de patentes de medicamentos muito lucrativos, que têm peso significativo no faturamento das grandes empresas farmacêuticas; de outro, o crescimento da parcela de mercado dos medicamentos genéricos.

Com vistas a enfrentar essa situação adversa, as empresas buscam estratégias distintas de posicionamento no mercado. Aqui destacamos três delas, que são adotadas exclusivamente, combinadas entre si ou, ainda, combinadas com outras estratégias.

A primeira envolve a desverticalização de empresas antes totalmente integradas. A motivação subjacente é a necessidade de concentrar esforços nas competências mais estratégicas para o negócio. Essas competências centrais estão associadas às etapas da cadeia de desenvolvimento e produção que permitem maior geração e apropriação de valor: de um lado, a pesquisa de moléculas inovadoras e plataformas tecnológicas que permitam o desenvolvimento de novos produtos com elevado potencial de geração de

receitas; de outro, as forças de *marketing* e vendas que possibilitem o acesso aos mercados e a efetiva realização desse potencial de receitas. As etapas intermediárias do desenvolvimento – pesquisa pré-clínica e pesquisa clínica – e mesmo partes da produção, propriamente dita, têm sido frequentemente terceirizadas.

Outra estratégia adotada consiste no estudo e no relançamento de medicamentos existentes com outras indicações ou com formulações galênicas diferenciadas. Assim, a indústria solicita nova proteção patentária e introduz um novo produto no mercado, meses antes do vencimento da patente. Essa estratégia possibilita maior rapidez na inserção de novos produtos no mercado, com menor custo, graças à eliminação das primeiras etapas do desenvolvimento. Esse tipo de inovação incremental, também chamado de extensão de patentes, utiliza conhecimentos desenvolvidos com o uso clínico do produto já comercializado ou decorre de novas associações de farmoquímicos [Capanema e Palmeira (2007)].

A terceira estratégia é a dos medicamentos genéricos, que consiste na cópia de medicamentos cuja patente tenha expirado. Como têm o custo do desenvolvimento menor, voltado aos processos de produção e aos testes de bioequivalência, podem ser vendidos a preços inferiores e ainda se manter lucrativos. De fato, a venda de genéricos tem sido um forte gerador de caixa para as empresas em alguns casos, como o brasileiro, e pode ser adotada como uma estratégia de entrada no mercado para firmas de menor porte. Vale ressaltar que algumas empresas inovadoras também comercializam medicamentos genéricos, mesmo que por meio de uma segunda marca. Nesses casos, a principal motivação parece ser a de evitar ganhos de mercado pelas concorrentes.

Embora se observe a adoção pela indústria farmacêutica das três estratégias citadas, dada a característica do setor, de ser intensivo em ciência e tecnologia e com a apropriabilidade de ganhos fortemente baseada em patentes, a criação de vantagens competitivas parece estar, inexoravelmente, associada à diferenciação de produto via inovação, seja ela radical ou incremental. Contudo, para que essas vantagens competitivas sejam sustentáveis no tempo, as empresas dessa indústria precisam criar, internalizar e acumular competências dinâmicas, ou seja, aquele conjunto de habilidades que permitem a uma empresa integrar, construir e reconfigurar suas competências internas e externas para adaptar-se às mudanças ambientais [Teece e Pisano (1994)].

Daí o interesse crescente das grandes empresas farmacêuticas pela nova trajetória tecnológica que se apresenta com a biotecnologia, seja com vistas ao desenvolvimento de novos produtos, seja visando à internalização de plataformas transversais de base biotecnológica que poderiam alavancar sua P&D.

A esse respeito, vale contextualizar ainda a questão dos chamados medicamentos biossimilares: os genéricos de medicamentos de base biotecnológica. Ao contrário dos medicamentos de base química que são bem definidos por sua composição química, no caso dos biossimilares, pequenas diferenças de processo podem acarretar alterações na molécula em relação ao medicamento de referência. As discussões são grandes a respeito do impacto ou não dessas alterações na eficácia e na segurança do medicamento, de modo que as principais agências reguladoras do mundo ainda não têm um tratamento homogêneo da questão. Enquanto o FDA trata os biossimilares como produtos inovadores, exigindo todos os respectivos testes para registro, a European Medicines Agency (Ema) faz uma análise caso a caso. A regulação brasileira para biossimilares tende a se aproximar da europeia, aceitando testes de não-inferioridade.

É importante ressaltar que, do ponto de vista da empresa, a adoção de uma estratégia de desenvolvimento e produção de biossimilares tende a induzir a internalização de competências dinâmicas, necessárias para a atividade inovadora em biotecnologia. Assim, a adoção, em um segundo momento, de uma estratégia voltada para a inovação de fato parece ficar facilitada pelas competências tecnológicas – e pelo processo de aprendizado subjacente – adquiridas no desenvolvimento de biossimilares.

Segundo Burns (2005), as empresas consideram três aspectos-chave na definição de suas estratégias de pesquisa de novos medicamentos. Em primeiro lugar, buscam trabalhar em áreas terapêuticas com alto valor, considerando o volume da demanda e o preço estimado do produto. Em segundo, buscam áreas em que as tecnologias disponíveis tenham um real potencial de oferecer soluções. Em terceiro, procuram atuar onde identificam que suas competências lhes permitem destaque frente aos concorrentes. O movimento da indústria farmacêutica em direção à biotecnologia parece representar uma nova orientação estratégica para sua P&D, levando em consideração os aspectos-chave acima mencionados.

O modelo tradicional de negócio da indústria farmacêutica é o do *blockbuster* – termo utilizado na indústria farmacêutica para designar drogas cujo faturamento individual supera US\$ 1 bilhão –, baseado na colocação de um medicamento de ampla utilização, com margens muito altas, que seja capaz de, em poucos anos, remunerar acionistas e gerar receitas para pagar por muitos anos de investimento no desenvolvimento de outras moléculas.

No contexto desse modelo, as classes terapêuticas mais disputadas pela indústria, historicamente, foram as de doenças crônicas e de alta incidência na população, que podiam gerar produtos de grande demanda. Contudo, a presença de muitas competidoras

tende, em tese, a reduzir o preço. Deve ser ressaltado o caso dos produtos que se destacam como superiores dentro de suas classes durante mais tempo e, com isso, obtêm altas parcelas de mercado praticando preços relativamente altos.

Recentemente, as grandes empresas começaram a se interessar mais por doenças antes não atendidas, como os diversos tipos de câncer e doenças raras. Se, de um lado, a biotecnologia trouxe viabilidade técnica, de outro, o modelo de seguros-saúde contribuiu para o deslocamento do investimento da indústria para produtos de nicho e de altíssimo valor. Essa contribuição ocorre tanto pelo poder de barganha que têm sobre preços de medicamentos de alta demanda, reduzindo sua atratividade, quanto por atuarem financiando o pagamento de tratamentos caros, que muitos dos pacientes individualmente não poderiam sustentar. Outros mecanismos institucionais também ajudaram a viabilizar esses investimentos, como a legislação norte-americana para drogas órfãs, de 1983 (Orfan Drugs Act), que criou incentivos para o desenvolvimento de drogas para doenças raras.

Na abordagem de Ernst & Young (2008), o esgotamento do modelo não significa que os *blockbusters* deixarão de existir, pois ainda haverá drogas capazes de render individualmente mais de US\$ 1 bilhão. O que se espera com o avanço da compreensão dos processos moleculares e com a medicina de base genética é que as drogas de US\$ 1 bilhão sejam de menor volume de vendas e mais alto valor em relação aos *blockbusters* atuais.

Um importante desafio apresentado para o setor farmacêutico é o delicado balanço entre a busca de novos medicamentos e tratamentos para os pacientes e seu custo. As agências de regulação começam a incorporar essa dimensão, denominada farmacoeconomia, em suas análises.

Nesse sentido, um fator foi adicionado aos tradicionais obstáculos para aprovação de novos produtos pelas agências de regulação. Além de segurança, eficácia e qualidade do produto, agências como a britânica, National Institute for Health and Clinic Excellence (Nice), impuseram uma quarta barreira pela avaliação do custo-efetividade dos novos produtos.

Três novos medicamentos biotecnológicos foram rejeitados pela Nice em 2006, por esta última barreira. Fato semelhante ocorreu na Austrália, cujo órgão Pharmaceutical Benefits Advisory Committee rejeitou a vacina Gardasil contra HPV. Nos Estados Unidos, o projeto Drug Effectiveness Review da Universidade de Saúde e Ciência de Oregon está avaliando evidências de custo e efetividade para fazer recomendações de cobertura do Medicaid, programa

estadual que permite o uso de um fundo federal para pagamento de planos de saúde e de medicamentos, sob determinadas condições. Tudo isso constitui um considerável poder de barganha para pressionar a redução do preço dos novos medicamentos.

As Empresas de Biotecnologia

A biotecnologia aplicada à saúde caracteriza-se por alta interdisciplinaridade e grande complexidade dos conhecimentos envolvidos, dificultando a diferenciação entre pesquisa básica e aplicada.

Em linhas gerais, as chamadas empresas de biotecnologia podem ser de três tipos: i) empresas voltadas para o desenvolvimento de produtos, frequentemente alvos de aquisição, fusão ou parcerias com grandes empresas integradas; ii) empresas verticalmente integradas, atuando nas etapas de desenvolvimento, produção e vendas finais; e iii) prestadoras de serviços, equipamentos e materiais, segmentos que vêm crescendo graças à progressiva complexidade das tecnologias utilizadas ao longo dos processos de desenvolvimento e produção e à estratégia de desverticalização adotada por algumas grandes empresas farmacêuticas.

Tipicamente, as empresas de biotecnologia começam como *start-ups* tecnológicas. O modelo adotado nesses casos associa, de um lado, cientistas detentores de conhecimento de ponta e, de outro, o capital de risco, que não raro agrega orientação gerencial e organizacional às empresas investidas. As empresas investidas por capital de risco, em geral, não preveem pagamento de dividendos aos acionistas, possibilitando o reinvestimento do capital acumulado em seu próprio crescimento.

Esse modelo só foi possível com o surgimento de mercados específicos, como a Nasdaq, que criou um mecanismo de saída para os investidores, com a abertura de capital na forma dos IPO (*initial public offer*). Após alguns anos recebendo investimentos de capital de risco, a empresa se depara com a escolha entre a aquisição por uma empresa estabelecida ou a abertura de capital no mercado, para tentar buscar o crescimento de forma autônoma.

A atual crise econômica, com patente enfraquecimento dos mercados financeiros, colocou em xeque esse modelo. Desde a bolha especulativa do mercado de capitais de 2000, apesar de a indústria de capital de risco ter passado por uma recuperação e se profissionalizado, ficou aparente que o modelo tinha limitações. A estratégia de abertura de capital sofre com a persistente diferença entre as avaliações feitas por investidores de risco e as realizadas por compradores estratégicos. Em 2006, pelo terceiro ano seguido,

a maioria dos IPO falhou, se considerados os preços de lançamento desejados [Ernst & Young (2007)].

As aberturas de capital têm sua dinâmica dada por um pequeno número de instituições compradoras que tipicamente conhecem bem o negócio de biotecnologia. Esses investidores estão utilizando análises de projeções de risco e retorno mais sofisticadas e conservadoras, que têm reduzido sua tolerância a riscos e a propensão a investir em empresas nascentes.

Consequentemente, os fundos de capital de risco precisam agora financiar a empresa por um período mais longo e investir significativamente mais, antes de a empresa estar preparada para abrir capital. Muitos deles passaram a exigir que as empresas apresentassem prova de conceito dos novos produtos, com dados validados de eficácia, e demonstrassem ter participação significativa na propriedade do produto.

Embora não haja mais dúvidas sobre a importância da biotecnologia para a inovação farmacêutica, foram poucas as empresas de biotecnologia para saúde que conseguiram crescer e se tornar lucrativas. As que conseguiram contaram com parcerias estratégicas ou aporte de capital de empresas estabelecidas ou, ainda, se valeram de fundos governamentais e legislações específicas, como no caso das drogas órfãs.

Dois notáveis casos de sucesso são as norte-americanas Genentech e Amgen, que, em 2006, respondiam juntas por dois terços dos lucros das empresas de biotecnologia norte-americanas lucrativas [Ernst & Young (2007)]. Ambas começaram como *spin-offs* de universidades e centros de pesquisa, sustentadas por capital de risco. A primeira foi fundada em 1976 e a segunda em 1980. Passados trinta anos, as duas se verticalizaram para atuar não apenas no desenvolvimento de drogas, mas também em produção e vendas. Os caminhos trilhados por essas empresas, no entanto, foram diferentes. Ambas abriram capital ainda nos anos 1980. A Genentech atuou majoritariamente por meio de parcerias e licenciamentos até 1990, quando vendeu parte de suas ações e, posteriormente, seu controle acionário para a Roche. A Amgen cresceu de modo mais independente: aumentou seu capital sucessivamente, trabalhou em parcerias de desenvolvimento com grandes empresas farmacêuticas nos anos 1980 e adquiriu oito empresas menores entre 1994 e 2007.

Apesar das altas somas investidas pelas empresas na P&D de novos medicamentos, essa atividade tem registrado baixa produtividade. Para compensar o alto custo do desenvolvimento de

Mercado

poucos produtos e maximizar a receita das vendas dos novos produtos enquanto ainda estão sob proteção patentária, as empresas procuram introduzi-los no maior número possível de mercados. Por isso, as grandes empresas do setor tendem a atuar globalmente.

Os Estados Unidos são o principal produtor de medicamentos do mundo, respondendo por 39,3% da produção global, seguidos por Japão e Alemanha. Em conjunto, Estados Unidos, Europa e Japão detêm 84% de toda a produção mundial [EFPIA (2008)].

As empresas de biotecnologia ainda estão concentradas nos Estados Unidos. Como mostra a Tabela 1, o país contava, em 2007, com 386 empresas de biotecnologia com ações negociadas em bolsa, faturando cerca de US\$ 65 bilhões e empregando mais de 134 mil pessoas.

Segundo Ernst & Young (2008), as receitas das empresas abertas de biotecnologia no mundo cresceram 8% entre 2006 e 2007, ultrapassando a marca de US\$ 80 bilhões. A taxa é mais modesta que as registradas em anos anteriores, por causa da distorção causada por duas significativas aquisições – da norte-americana Medimmune e da suíça Serono – por grandes empresas farmacêuticas. Sem esses negócios, o crescimento do lucro no ano chegaria a 17%.

Segundo EFPIA (2008), cerca de um quinto das novas moléculas lançadas no mercado mundial é de origem biotecnológica. Os dados do setor variam significativamente de acordo com a fonte adotada. A Tabela 2 apresenta os dez medicamentos de base biotecnológica mais vendidos no mundo em 2007, segundo a consultoria IMS Health. Metade deles é constituída de proteínas recombinantes (Enbrel, Aranesp, Neulasta, Erypo, Epogen) e a outra metade, de anticorpos monoclonais (Remicade, Mabthera, Herceptin, Avastin, Humira).

Tabela 1

Empresas de Biotecnologia de Capital Aberto

REGIÃO	NÚMERO DE EMPRESAS	FATURAMENTO		GASTOS EM P&D (US\$ Bilhões)	NÚMERO DE EMPREGADOS
		(US\$ Bilhões)	(%)		
EUA	386	65,18	77	25,84	134.600
Europa	181	12,95	15	4,57	47.720
Canadá	82	2,69	3	0,92	7.330
Ásia-Pacífico	149	3,97	5	0,49	15.280
Mundo	798	84,78	100	31,81	204.930

Fonte: Ernst & Young (2008).

Tabela 2

Dez Medicamentos de Base Biotecnológica mais Vendidos no Mundo (2007)

PRODUTOS	EMPRESAS	VENDAS	PARCELA DE MERCADO
		(US\$ Bilhões)	(%)
Enbrel	Amgen/Wyeth/Takeda	5,29	7,0
Aranesp	Amgen	4,42	5,9
Remicade	Johnson & Johnson/ Schering Plough	4,22	5,6
Mabthera/Rituxan	Roche (Genentech)	3,71	4,9
Neulasta	Amgen	3,56	4,7
Herceptin	Roche (Genentech)	3,26	4,3
Erypo/Procrit	Johnson & Johnson	3,29	4,4
Epogen	Amgen	2,98	4,0
Avastin	Roche (Genentech)	2,85	3,8
Humira	Abbott	2,79	3,7
10 mais Vendidos		36,36	48,4
Mercado Global		75,12	100,0

Fonte: IMS Health.

Tabela 3

Principais Empresas segundo a Receita de Vendas de Produtos Biotecnológicos (2007)

EMPRESAS	VENDAS	PARCELA DE MERCADO
	(US\$ Bilhões)	(%)
Amgen	16,0	21,3
Roche/Genentech	15,5	20,6
Johnson & Johnson	6,3	8,4
Novo Nordisk	5,9	7,8
Lilly	3,9	5,2
Sanofi-Aventis	3,2	4,3
Abbott	3,2	4,2
Merck KGaA	2,7	3,6
Schering Plough	2,6	3,4
Wyeth	2,3	3,0
10 Maiores Receitas	61,5	81,8
Mercado Global	75,1	100,0

Fonte: IMS Health.

Ao observarem-se as vendas de produtos biotecnológicos, por empresa, nota-se que, entre as principais líderes globais em biotecnologia, encontram-se, em sua maioria, grandes corporações do setor farmacêutico, reiterando a tendência de convergência. Os dados apresentados na Tabela 3 reforçam a tese de que a biotecnologia não seria um setor à parte e sim uma competência a ser perseguida pelas empresas inovadoras do setor farmacêutico e de saúde em geral.

Além de concentrarem a produção, os Estados Unidos são também o principal mercado, tanto da indústria farmacêutica em geral quanto de produtos biotecnológicos para saúde humana.

Como pode ser visto na Tabela 4, em 2007 cerca de 46% das vendas da indústria farmacêutica foram realizadas na América do Norte. Destaca-se também o crescimento das regiões menos desenvolvidas, ainda com pequenas parcelas do mercado global.

No caso dos biotecnológicos, o mercado norte-americano mostrou-se ainda mais expressivo em termos relativos, respondendo por 59% das vendas em 2007, como pode ser observado na Figura 2.

A Figura 2 mostra ainda o crescimento do segmento de medicamentos de base biotecnológica em nível global, que passou de um volume de vendas totais de pouco mais de US\$ 35 bilhões, em 2003, para um volume de cerca de US\$ 75 bilhões em 2007, dobrando seu tamanho em um período de quatro anos.

Lentamente, os Estados Unidos vêm perdendo importância relativa nesse mercado, principalmente pela aceleração do crescimento da parcela europeia, com a criação expressiva de novas empresas de biotecnologia e com o reposicionamento das grandes farmacêuticas via aquisições.

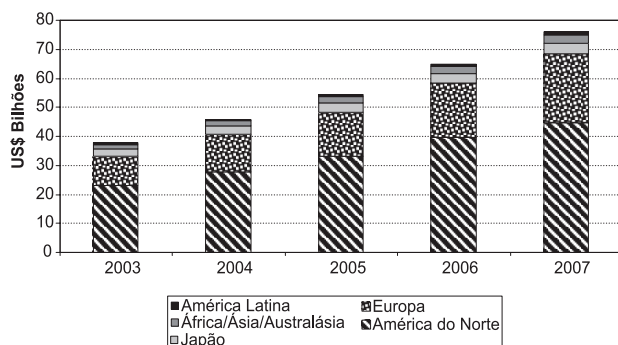
Tabela 4

Vendas Globais da Indústria Farmacêutica por Região (2007)

REGIÕES	VENDAS		CRESCIMENTO
	(US\$ Bilhões)	(%)	(%)
América do Norte	304,5	45,9	4,2
Europa	206,2	31,1	6,7
Ásia, Austrália, África	62,2	9,4	13,1
Japão	58,5	8,8	4,2
América Latina	32,0	4,8	12,0
Mundo	663,5	100,0	6,1

Fonte: *IMS Health*.

Figura 2
Distribuição Geográfica das Vendas de Medicamentos Biológicos



Fonte: IMS Health.

Historicamente, a indústria farmacêutica europeia sempre foi bastante expressiva, concentrando algumas das empresas com maiores receitas, investimentos em P&D e novos produtos lançados. No entanto, no segmento de biotecnológicos, pode-se dizer que a Europa saiu atrás, perdendo a primeira onda de *start-ups* dos anos 1980. Esse fato pode ser atribuído à relativa ausência de incentivos para a criação de novas empresas de biotecnologia, reflexo do mercado de capital de risco menos desenvolvido e do custo mais elevado da mão-de-obra qualificada nos países europeus.

Outra razão para a desvantagem da Europa em relação aos Estados Unidos tem sido a maior capacidade das empresas norte-americanas de explorar as potencialidades de seu vasto mercado interno, que apresentou maior crescimento da demanda que o europeu. Além disso, a indústria norte-americana tem tido mais sucesso na colocação de seus produtos globalmente.

Um aspecto que também merece destaque é o papel dos incentivos governamentais. Grande parte das pesquisas aplicadas que fundamentam a atual indústria de biotecnologia nos Estados Unidos é produto da pesquisa básica financiada com recursos públicos ou conduzida por universidades públicas e instituições governamentais. Em geral, a presença desse tipo de recurso torna as empresas mais aptas a atrair fundos privados.

Depois da indústria de defesa, a indústria de saúde é a maior recebedora de fundos para pesquisa oriundos do governo norte-americano, principalmente por intermédio do NIH, a maior rede mundial de pesquisa em saúde. Seu orçamento anual é da ordem de US\$ 29 bilhões, sendo apenas 10% gastos com pesquisas realizadas na própria instituição [NIH (2009)]. É importante ressaltar

o papel das empresas de converter em aplicações comerciais as pesquisas conduzidas nas universidades e instituições científicas e tecnológicas.

Por fim, deve-se notar o crescimento desse mercado na Ásia. A indústria de biotecnologia na China cresce a uma taxa de 20% ao ano. Espera-se um crescimento do mercado farmacêutico chinês de aproximadamente US\$ 12 bilhões, em 2006, para US\$ 48 bilhões, em 2015. O mercado indiano deve mais que dobrar no mesmo período, passando de US\$ 6 bilhões para US\$ 15 bilhões. E ambos os países estão produzindo cerca de três vezes o número de graduados em cursos relacionados a ciência e tecnologia se comparados aos Estados Unidos [Ernst & Young (2007)].

Reestruturação e Convergência de Modelos

Alinhadas com a estratégia de concentração em competências centrais para o seu negócio, as maiores empresas farmacêuticas intensificaram suas aquisições estratégicas nos últimos anos. Em busca da internalização de plataformas biotecnológicas no estágio inicial de desenvolvimento, algumas delas pagaram prêmios sem precedentes para adquirir empresas de biotecnologia. A Tabela 5 mostra os principais negócios realizados no ano de 2007.

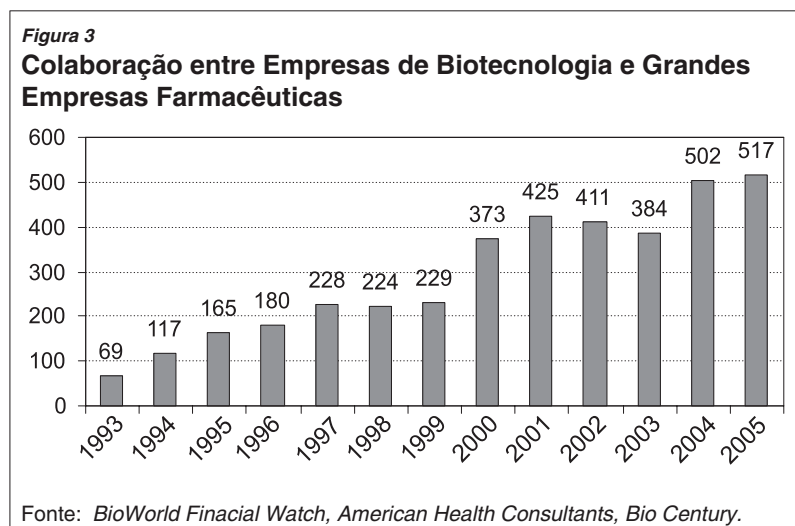
Tabela 5

Fusões e Aquisições de mais de US\$ 1 Bilhão em 2007

ADQUIRENTE	ALVO	NEGÓCIO-ALVO	LOCAL-ALVO	VALOR DO NEGÓCIO (US\$ Bilhões)
AstraZeneca	Medimmune	Doenças infecciosas, inflamatórias e câncer	EUA	15,7
Schering Plough	Organon	SNC/Saúde feminina	Holanda	14,4
Siemens	Dade Behring	Diagnósticos	EUA	7,2
Mylan	Merck Generics	Genéricos	Alemanha	6,7
Hologic	Cytec	Diagnósticos	EUA	5,9
Eisai	MGI Pharma	Câncer/Acute care	EUA	3,6
GSK	Reliant	Cardiovascular	EUA	2,8
Celgene	Pharmion	Câncer	EUA	2,7
Shire	New River	Neurologia	EUA	2,6
Reckitt Benckiser	Adams Respiratory	Respiratório	EUA	2,3
Quest Diagnostics	AmeriPath	Diagnósticos	EUA	1,9
MedcoHealth	PolyMedica	Diabetes/Diagnósticos	EUA	1,5
Qiagen NV	Digene	Diagnósticos	EUA	1,5
Inverness Medical	Biosite	Diagnósticos	EUA	1,5
Gedeon Richter	Polpharma	Genéricos	Polônia	1,3

Fonte: Burrill & Co. (2008).

Já as empresas de biotecnologia têm se movido da pura P&D para acordos orientados para o mercado, incluindo licenciamentos, compra de produtos e contratos de vendas e *marketing*. A Figura 3 mostra a trajetória de crescimento das colaborações entre empresas de biotecnologia e grandes empresas farmacêuticas entre 1993 e 2005.



Segundo a BioWorld, em 2007 foram estabelecidos 417 novos acordos de parceria entre empresas de biotecnologia e empresas farmacêuticas e 473 acordos de cooperação entre as próprias empresas de biotecnologia. Os números indicam que há uma grande relevância na cooperação entre empresas que atuam nesse mercado, possivelmente decorrente da necessidade de interdisciplinaridade *vis-à-vis* a característica de especialização das pequenas empresas de biotecnologia.

Segundo Ernst & Young (2007), o número de parcerias em 2006 mais que dobrou, se comparado a 2005, e seu valor teve um crescimento de 69%, atingindo US\$ 23 bilhões. Fusões e aquisições também atingiram o segundo maior recorde da história dessa indústria. Esse recorde não foi atingido por uma grande operação e sim por um número significativo de operações, reforçado pelo reconhecimento dos compradores do valor dos produtos e plataformas tecnológicas em desenvolvimento.

A partir da década de 1970, com a emergência da moderna biotecnologia, houve um ponto de inflexão tecnológica no processo de descoberta de drogas. Até então, a tecnologia de desen-

Considerações Finais

volvimento se restringia a moléculas pequenas, obtidas via síntese química, os mecanismos biológicos das doenças eram pouco conhecidos, dificultando a definição de alvos terapêuticos, e o processo de seleção de candidatas a drogas era fundamentalmente aleatório.

A partir de então, surgiram novas tecnologias que não só aumentaram a gama de compostos que podem ser desenvolvidos e utilizados com fins terapêuticos, como proporcionaram maior conhecimento dos processos causadores de doenças, diagnósticos mais precisos e mecanismos mais eficientes de entrega. Alguns exemplos são as tecnologias do DNA recombinante para produção de proteínas terapêuticas, de hibridização para produção de anticorpos monoclonais e as técnicas de clonagem e de manipulação de células-tronco.

Espera-se que essas tecnologias abram novas possibilidades de tratamento, antes inimagináveis, como medicina personalizada, terapias celular e gênica. No entanto, ainda permanecem dúvidas sobre os modelos institucionais necessários para viabilizar economicamente a demanda por essas novas terapias.

Historicamente, os caminhos seguidos pela grande indústria farmacêutica e pelas empresas de biotecnologia foram distintos. No entanto, tendências recentes têm provocado uma convergência de rotas. Essa convergência tem como consequência a dificuldade crescente de categorizar separadamente a indústria farmacêutica da “indústria” de biotecnologia para saúde.

O esvaziamento dos *portfolios* de produtos em fases avançadas de desenvolvimento das grandes empresas farmacêuticas, o aumento dos custos de desenvolvimento, com o enrijecimento da regulação, e o avanço na descoberta de drogas de base biotecnológica levaram a indústria farmacêutica a se aproximar das empresas de biotecnologia.

As empresas farmacêuticas que adotaram a inovação como estratégia têm procurado concentrar esforços na internalização e no fortalecimento de competências dinâmicas, que lhes permitam buscar a sustentabilidade de suas vantagens competitivas, construídas exclusivamente sobre base química, em um novo cenário, em que a biotecnologia parece se apresentar como paradigma tecnológico para a P&D farmacêutica. Nesse processo, as empresas farmacêuticas prospectam oportunidades em empresas de biotecnologia, que ocorrem tanto nas formas de parcerias e colaborações quanto via aquisições diretas.

Para as empresas de biotecnologia, por sua vez, a possibilidade de crescimento via aquisição por parceiros estratégicos

também tem sido positiva. Foram poucas as que tiveram sucesso em saltar do estágio de empresas nascentes para um formato verticalizado, com foco em ciência, mas incorporando etapas de produção e comercialização.

Para a grande maioria das pequenas empresas de base biotecnológica, o modelo de financiamento por capital de risco ainda é o mais comum. No entanto, a percepção da limitação desse modelo, por causa das dificuldades relacionadas à abertura de capital, faz com que as pequenas empresas de biotecnologia busquem fusões e aquisições ou se capacitem para negociar consistentemente contratos de licenciamento e parcerias com grandes empresas que possam levar seus produtos a mercado.

Tendo em vista que as empresas farmacêuticas precisam atuar globalmente e de forma inovadora para criar vantagens competitivas sustentáveis e serem bem-sucedidas no mercado, no longo prazo, destacam-se alguns elementos fundamentais para viabilizar o desenvolvimento dessa indústria:

i) o desenvolvimento de um mercado consumidor robusto, tanto pelo incremento no poder de compra da população quanto pela presença de grandes compradores. Na questão dos grandes compradores, destaca-se o papel do Estado. No modelo norte-americano, esse papel é cumprido por meio dos programas de seguro-saúde Medicaid e Medicare, que, entre outras coisas, realizam reembolsos de despesas com aquisição de medicamentos. Em um modelo de sistema de saúde universal, como o brasileiro, a criação de mercado pode ocorrer por meio das compras diretas do governo. A qualificação dessas demandas é fundamental para a orientação dos investimentos das empresas a produtos considerados estratégicos, bem como para investimentos de maior risco na atividade inovadora;

ii) o financiamento público voltado para a formação de mão-de-obra qualificada e para o apoio à pesquisa básica e aplicada, tendo em vista requisitos de interesse público, capacitação técnica e viabilidade econômica;

iii) o ambiente regulatório deve levar em conta a segurança dos consumidores, a garantia do acesso da população aos tratamentos adequados, bem como garantir a estabilidade necessária para a indução do desenvolvimento de produtos inovadores que possam trazer benefícios não só para as empresas, mas para a sociedade como um todo; e

iv) o investimento privado das empresas em pesquisa e desenvolvimento, necessário à transposição do conhecimento gerado nos ambientes acadêmicos para a indústria.

Finalmente, com base na presente análise do cenário global da inserção da biotecnologia na indústria de saúde, espera-se avançar para, posteriormente, compreender as características particulares do caso brasileiro e contribuir para o debate sobre a estratégia de promoção do desenvolvimento dessa indústria no Brasil.

Referências

- BEUZEKON, B. & ARUNDEL, A. *OECD Biotechnology Statistics*, 2006.
- BURNS, L. R. *The business of healthcare innovation*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2005.
- BURRILL & COMPANY LLC. *Biotech 2008 – Life sciences: a 20/20 vision to 2020*. “XXII Annual Report on the Industry”, Burrill & Company, 2008.
- CAPANEMA, L. & PALMEIRA FILHO, P. L. “A cadeia farmacêutica e a política industrial: uma proposta de inserção do BNDES”. *BNDES Setorial*, Rio de Janeiro, n. 19, p. 23-48, mar. 2004.
- _____. “Indústria farmacêutica brasileira: reflexões sobre sua estrutura e potencial de investimentos”. *Perspectivas do Investimento 2007/2010*, BNDES, Rio de Janeiro, p. 163-206, 2007.
- CASTILHO, L. “Biotecnologia para saúde humana”. Apresentação realizada no BNDES em 23.10.2008.
- DELOITTE & TOUCHE LLP. “Convergence of opportunities and interests in pharmaceuticals and biotechnology”. By John Rhodes U.S. & Global Managing Partner, Life Sciences & Health Care Practice. Deloitte & Touche LLP, 2008.
- DIMASI, J. A. & GRABOWSKI, H. G. “The cost of biopharmaceutical R&D: Is biotech different?”. *Managerial and Decision Economics*, n. 28, p. 469-479, 2007.
- EFPIA – EUROPEAN FEDERATION OF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES AND ASSOCIATIONS. *The Pharmaceutical Industry in Figures – 2008 edition*. Bélgica, 2008.
- ERNST & YOUNG. *Beyond Borders: Global Biotechnology Report 2007*.
- _____. *Beyond Borders: Global Biotechnology Report 2008*.
- FORDE, Gareth. “Rapid response vaccines – does DNA offers a solution?”. *Nature Biotechnology*, v. 23, n. 9, set. 2005.
- FRENKEL, J. “O mercado farmacêutico brasileiro: a sua evolução recente, mercados e preços”. In: NEGRI, Barjas & DI GIOVANNI,

Geraldo. *Brasil: radiografia da saúde*. Campinas: Instituto de Economia da Universidade Estadual de Campinas (IE-Unicamp), 2001, p. 157-174.

_____. *Estudo da competitividade de cadeias integradas no Brasil: Impactos das zonas livres de comércio. Cadeia: Farmacêutica*. Campinas: Universidade Estadual de Campinas – Instituto de Economia –, Núcleo de Economia Industrial e da Tecnologia (Unicamp/IE/Neit), Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (MDIC), Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT), Financiadora de Estudos e Projetos (Finep), 2002.

GADELHA, C. A. G. et al. “Saúde e inovação: uma abordagem sistêmica das indústrias da saúde”. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 9, n. 1, Rio de Janeiro, jan./fev. 2003.

GUIMARÃES, M. “Novas ramificações: brasileiros dominam técnica para transformar células adultas em embrionárias”. *Pesquisa Fapesp*, n. 156, fev. 2009.

HU, S. X. et al. “Pharmacogenomics and personalized medicine: mapping of future value creation”. Fairfield, CT, IMS Health, *BioTechniques*, v. 39, n. 4, 2005.

McKELVEY, M. Health biotechnology: emerging business models and institutional drivers. OECD International Futures Project on “The Bioeconomy to 2030: Designing a Policy Agenda”, abr. 2008.

PALMEIRA FILHO, P. L. & PAN, S. K. “Cadeia farmacêutica no Brasil: avaliação preliminar e perspectivas”. *BNDES Setorial*, v. 18, p. 3-22, 2003.

PISANO, G. *Science business: the promise, the reality and the future of biotech*. Boston: Harvard Business School Press, 2006.

PIZA, F. “Cadeias de desenvolvimento e de produção de biofármacos no Brasil”. Apresentação realizada na oficina de trabalho Registro de biofármacos: Análise do marco legal à luz das necessidades do desenvolvimento brasileiro, Brasília, 08.12.2008.

RASMUSSEN, B. *Trends in biopharmaceutical alliances for the key business models*. Melbourne: Victoria University of Technology, Pharmaceutical Industry Project, dez. 2007 (Working Paper, 37).

SILVA, R. I. *Indústria farmacêutica brasileira: estrutura e a questão dos preços de transferência*. Rio de Janeiro: Escola de Química/ UFRJ, 1999 (Tese de Doutorado).

SILVEIRA, J. & BORGES, I. “Um panorama da biotecnologia moderna”. In: SILVEIRA, J. et al. *Biotecnologia e recursos genéticos: desafios e oportunidades para o Brasil*. Campinas: Unicamp, 2004.

TEECE, D. & PISANO, G. "The dynamic capabilities of firms: an introduction". *Industrial Corporate Change*, Oxford University Press, v. 3, p. 537-556, 1994.

ZATZ, M. "Aspectos atuais em terapia celular". Entrevista para a revista *Einstein*, 2 (4), 359-364, São Paulo, 2004

Sites Consultados

BIO – Biotechnology Industry Organization. Disponível em: <<http://bio.org/speeches/pubs/er/statistics.asp>>. Acesso em: 5 de dezembro de 2008.

FDA – Food and Drug Administration. Disponível em: <<http://www.fda.gov/>>. Acesso em: 5 de janeiro de 2009.

IMS Health. Disponível em: <<http://www.imshealth.com>>. Acesso em: 20 de janeiro de 2009.

NIH – National Institutes of Health. Disponível em: <<http://www.nih.gov/>>. Acesso em 31 de janeiro de 2009.

WHO – World Health Organization. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/vaccines/en/>>. Acesso em: 26 de janeiro de 2009.