

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE ECONOMIA**

BERNARDO PEREIRA CABRAL

**FUTURO ESPERADO DA ATENÇÃO AO CÂNCER: UM ESTUDO DE
TECHNOLOGY FORESIGHT BASEADO EM EXPECTATIVAS DE
ESPECIALISTAS**

RIO DE JANEIRO

2018

BERNARDO PEREIRA CABRAL

**FUTURO ESPERADO DA ATENÇÃO AO CÂNCER: UM ESTUDO DE
TECHNOLOGY FORESIGHT BASEADO EM EXPECTATIVAS DE
ESPECIALISTAS**

Tese de Doutorado apresentada ao Instituto de Economia da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Economia da Indústria e Tecnologia.

Orientador: Maria da Graça Derengowski Fonseca

Co-orientador: Fábio Batista Mota

RIO DE JANEIRO

2018

FICHA CATALOGRÁFICA

C117 Cabral, Bernardo Pereira.

Futuro esperado da atenção ao câncer: um estudo de technology foresight baseado na expectativa de especialistas / Bernardo Pereira Cabral.- 2018.

119 p. ; 31 cm.

Orientador: Maria da Graça Derengowski Fonseca.

Coorientador: Fábio Batista Mota

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Economia, Programa de Pós-Graduação em Economia da Indústria e Tecnologia, 2018.

Bibliografia: f. 102 – 110.

1. Technology foresight. 2. Inovação. 3. Câncer. I. Fonseca, Maria da Graça

BERNARDO PEREIRA CABRAL

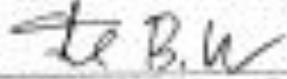
**FUTURO ESPERADO DA ATENÇÃO AO CÂNCER: UM ESTUDO DE
TECHNOLOGY FORESIGHT BASEADO EM EXPECTATIVAS DE
ESPECIALISTAS**

Tese de Doutorado apresentada ao Instituto de Economia da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Economia da Indústria e Tecnologia.

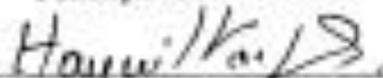
BANCA EXAMINADORA:



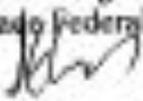
Profa. Dra. Maria da Graça Derengowski Fonseca (Orientadora)
Universidade Federal do Rio de Janeiro



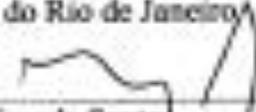
Dr. Fábio Batista Mota (Co-Orientador)
Fundação Oswaldo Cruz



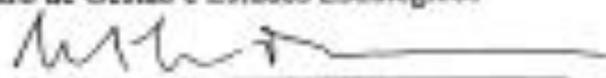
Prof. Dr. Hamilton de Mota Ferreira Junior
Universidade Federal da Bahia



Prof. Dr. José Eduardo Cassiolato
Universidade Federal do Rio de Janeiro



Dr. Márcio de Miranda Santos
Centro de Gestão e Estudos Estratégicos



Dr. Martin Hernan Boramino
Instituto Nacional de Câncer

RIO DE JANEIRO, 23 DE FEVEREIRO DE 2018

AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), que durante três anos me concedeu uma bolsa de estudos.

À professora Graça, minha orientadora, pelo apoio que começou em sua participação na minha banca de dissertação, tomou forma nas suas excelentes aulas e culminou com preciosas discussões em sua sala. Agradeço por nunca deixar de me instigar com ideias novas, por sempre estar ao meu lado e por ser a responsável pelo interesse que desenvolvi em biotecnologia.

Ao meu amigo e co-orientador Fábio, que me inspira academicamente desde antes de me conhecer pessoalmente. Quis o destino que trilhássemos um caminho muito parecido e torço para que esta sina seja a mesma por muitos anos. Agradeço muitíssimo pela paciência, rigor, tempo, carinho e dedicação. Se sou o pesquisador que sou hoje, agradeço sua influência.

Ao professor Hamilton, que mesmo distante se manteve presente das mais diferentes formas nos últimos anos. Não fosse por ele, certamente jamais escreveria um agradecimento numa tese de doutorado. Obrigado por ser o primeiro a acreditar em mim e me incentivar a seguir a carreira acadêmica. Todas as minhas conquistas, menores ou maiores, terão sempre a sua coautoria.

À Nicolle, pelo apoio e companheirismo oferecido em todas as suas formas. Você esteve ao meu lado todos os dias em que me debrucei sobre esta tese e sua contribuição provavelmente merecia uma nota de rodapé em cada página (eu perguntei, mas aparentemente não posso fazer isso). Agradeço pelo carinho e pela compreensão. Agradeço pelas palavras de conforto e atenção. Agradeço pelos cafés quentes e pelos jantares deliciosos. Agradeço, principalmente, por todo o tempo que se dispôs a discutir medicina com um economista pretencioso.

À minha família, esse pedaço tão importante de mim. Mãe, obrigado pelas ligações preocupadas, pelas visitas maravilhosas e por sempre me imaginar como sendo muito maior do que sou. Pai, obrigado por querer o melhor para mim e por sempre conspirar pelo meu sucesso. Irmão, sei que cada palavra sua vale ouro - muito obrigado por me presentear com uma grande fortuna.

Aos meus amigos, pré e pós-Rio de Janeiro. Lagariça e Deco, por terem se tornado a minha família carioca – compartilhamos tanta coisa que os últimos quatro anos parecem terem sido

dez. A turma do SL, que me provou que mesmo nos piores momentos podemos encontrar as melhores pessoas – Bauer, Ru, Tiaguinho, Karen, Fastek e Mari, muito obrigado!

Aos colegas e amigos da FGV. Shirley, Carol, Rafael, Janaína, Rubia e Fernanda, muito obrigado por transformarem tantos dias plenamente banais em dias tão maravilhosos e compartilharem as agruras da vida doutoranda. Aos professores Paulo Figueiredo e Maurício Canedo, que me acolheram na FGV e tanto me ensinaram nos dois anos em que trabalhamos juntos.

Aos amigos carioca-palmeirenses que me acompanharam nos últimos títulos nacionais, Felipe e Gabriel. Obrigado por dividirem comigo vários momentos especiais e ideias maravilhosas sobre economia, política e futebol.

Aos colegas e amigos do grupo de estudos prospectivos da Fiocruz. Esta tese é o que é pela influência de vocês na minha vida. Roseli, muito obrigado por me acolher tão efusivamente na equipe e por compartilhar o meu interesse nas inovações em saúde. Luiza, Flávia, Leo e Kamaiaji, obrigado pela ajuda em todas as etapas da tese – ela não seria como é se não fosse por vocês.

Ao Centro de Estudos Estratégicos (CEE) da Fiocruz, que me abrigou e incentivou neste último ano de pesquisas e discussões.

Aos amigos ‘baianos’, que em maior ou menor escala sempre estiveram presentes na minha vida. Matheus, Stéfanie, Henk, Jorge, Pedro, Gabriel, Laurinha, Syd, Raísa e tantos outros. Não consigo pensar na minha vida sem que vocês façam parte dela.

Aos professores, colegas e funcionários que fizeram parte da minha caminhada no Instituto de Economia da UFRJ.

Aos membros da minha banca de defesa de tese. Professores Cassiolato, Márcio e Martin, muito obrigado pelos seus comentários.

Aos pesquisadores que me receberam para entrevistas e responderam o questionário da pesquisa desta tese. Minha admiração pelas suas ocupações se tornou imenso e agradeço não só pela participação essencial que tiveram para o desenvolvimento da tese, mas pelo serviço que tão zelosamente prestam à sociedade.

“The future is not written, it remains to be carried out”
(Michel Godet)

“Jim Watson and I have probably made a most important discovery”
(Carta de Francis Crick para o filho Michael anunciando seu modelo para a estrutura do
DNA)

RESUMO

O objetivo desta tese é gerar informação qualificada sobre tecnologias que poderão ser relevantes para a atenção ao câncer nos próximos trinta anos (2017-2047). Utilizou-se o referencial teórico e empírico de *technology foresight* para aprofundar conceitos e incorporar métodos para investigação de *future technologies*. A pesquisa se concentrou em tecnologias desenvolvidas a partir de ferramentas biotecnológicas (ou *biopharmaceuticals*). Para identificação das *future technologies*, desenvolveu-se um método a partir da consulta de editoriais de revistas especializadas em oncologia. Este método permitiu a seleção de nove tecnologias com potencial para ter impacto futuro na atenção ao câncer. Além disso, desenvolveu-se um método de consulta a um grande número de especialistas a partir de e-mails de autores de artigos indexados na base *Web of Science*, da *Thomson Reuters*. Nesta pesquisa, mais de 83 mil especialistas em câncer foram convidados a informar, por meio de um *Web Survey*, as suas expectativas sobre o futuro da atenção ao câncer. O questionário foi respondido por 2.408 especialistas – dos quais, 1.348 auto declararam-se especialistas com alto conhecimento no tema. Os resultados aqui apresentados referem-se às respostas dos especialistas de alto conhecimento. Estes especialistas apontaram que terapêuticas relacionadas a anticorpos, imagem molecular e sistemas de tumor delivery são as tecnologias com maior probabilidade de serem utilizadas na atenção ao câncer nos próximos trinta anos. Entre os motivos apontados para a escolha destas tecnologias, destacam-se, principalmente, a melhoria no prognóstico da doença e a maior confiabilidade nos diagnósticos. Entre as tecnologias com baixa expectativa de sucesso, destacaram-se barreiras de conhecimento e científicas como principais empecilhos para seu desenvolvimento.

Palavras-chave: technology foresight; câncer; biotecnologia; inovação; futuro

ABSTRACT

The aim of this thesis is to generate qualified information about technologies that may be relevant to cancer care in the next 30 years (2017-2047). We used technology foresight framework to deepen concepts and incorporate methods for future technologies research. The research focused on technologies developed from biotechnological tools (or biopharmaceuticals). For the identification of future technologies, a method was developed from the consultation of editorials of journals specialized in oncology. This method allowed the selection of nine technologies with the potential to have a future impact on cancer care. In addition, a method of consulting a large number of experts was developed from e-mail from authors of indexed articles in the Thomson Reuters' Web of Science database. In this survey, more than 83,000 cancer specialists were invited to report, through a Web Survey, their expectations about the future of cancer care. The questionnaire was answered by 2,408 specialists - of whom, 1,348 auto declared themselves experts with high knowledge in the subject. The results presented here refer to the answers of high knowledge specialists. These experts pointed out that antibody-related therapies, molecular imaging, and tumor delivery systems are the technologies most likely to be used in cancer care for the next thirty years. Among the reasons pointed out for the choice of these technologies, we highlight, mainly, the improvement in the prognosis of the disease and the greater reliability in the diagnoses. Among the technologies with a low expectation of success, knowledge and scientific barriers were highlighted as the main obstacles to its development.

Keywords: technology foresight; cancer; biotechnology; innovation; future

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Diferentes tipos de métodos de TF de acordo com suas capacidades.....	22
Figura 2 – Número de <i>biopharmaceuticals</i> aprovados nos Estados Unidos e Europa (1982 - 2014).....	32
Figura 3 – Participação (%) dos anticorpos monoclonais (mAbs) nos <i>biopharmaceuticals</i> aprovados nos Estados Unidos e Europa (1982 - 2014).....	32
Figura 4 – Participação cumulativa de cada categoria de <i>biopharmaceutical</i> no total produzido entre 1982 e 2014 (%)	33
Figura 5 – Ranking de periódicos com mais publicações sobre câncer e seus fatores de impacto (2012-2017*)	50
Figura 6 – Ranking de países com mais publicações em câncer (2012-2017*).....	51
Figura 7 – Número de publicações em câncer por país entre 2012 e 2017*	52
Figura 8 – Rede de países com publicações em câncer (2012-2017*).....	54
Figura 9 - Ranking de organizações com mais publicações em câncer (2012-2017*).....	55
Figura 10 – Rede de instituições com publicações em câncer (2012-2017*)	57
Figura 11 – Ranking de áreas de pesquisa com mais publicações em câncer (2012-2017*)...	58
Figura 12 – Número de publicações em câncer por área de pesquisa entre 2012 e 2017*	62
Figura 13 – Rede de áreas de pesquisas entre as publicações sobre câncer (2012-2017*)	64
Figura 14 – Número de publicações em câncer por país de acordo com área de pesquisa (2012-2017*).....	66
Figura 15 – Número de publicações das principais organizações indexadas nas principais áreas de pesquisa (2012-2017*)	68
Figura 16 – Ranking de palavras-chave mais citadas nos artigos sobre câncer (2012-2017*)	69
Figura 17 – Número de palavras-chave em publicações sobre câncer entre 2012 e 2017*	71
Figura 18 – Número de palavras-chave mais frequentes nos artigos das principais organizações (2012-2017*)	73
Figura 19 – Rede de palavras-chave relacionadas a câncer (2012-2017*).....	74
Figura 20 – Rede de palavras-chave selecionadas relacionadas a câncer (2012-2017*)	75
Figura 21 – Ocupação dos respondentes autodeclarados de alto conhecimento	82
Figura 22 – Probabilidade de o câncer ser curado nos próximos trinta anos (2017-2047)	83
Figura 23 – Principais barreiras para o desenvolvimento de <i>biopharmaceuticals</i> radicalmente inovadores.....	84
Figura 24 - Probabilidade de o tratamento de câncer ser monoterapêutico nos próximos trinta anos (2017-2047).....	85
Figura 25 – Probabilidade de ocorrência de uma revolução nos tratamentos oncológicos nos próximos trinta anos (2017-2047)	86
Figura 26 – Ranking de tecnologias com maior probabilidade de causarem impacto no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)	87
Figura 27 – Razões para provável sucesso e insucesso de terapêuticas relacionadas a anticorpos no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047).....	89
Figura 28 - Razões para provável sucesso e insucesso de imagem molecular no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)	91
Figura 29 – Razões para provável sucesso e insucesso de sistemas de tumor delivery no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)	92
Figura 30 - Razões para provável sucesso e insucesso de biópsia líquida no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)	93
Figura 31 - Razões para provável sucesso e insucesso de terapias celulares no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)	95

Figura 32 - Razões para provável sucesso e insucesso de vacinas no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)	96
Figura 33 – Razões para provável sucesso e insucesso de ferramentas de edição gênica no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)	97
Figura 34 - Razões para provável sucesso e insucesso de terapia de RNA no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)	99
Figura 35 - Razões para provável sucesso e insucesso de vírus oncolíticos no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)	100

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Diferentes tipos de métodos de TF de acordo com sua natureza.....	21
Tabela 2 – Sumário de definições de <i>biopharmaceuticals</i> , medicamentos biotecnológicos e biológicos	29
Tabela 3 – Caracterização de biomoléculas mais significantes usando a definição da Tabela 2	30
Tabela 4 – Etapas sequenciais do tratamento de câncer	36
Tabela 5 – Seleção de áreas de pesquisa da Web of Science e suas descrições	58
Tabela 6 – <i>Future technologies</i> para atenção ao câncer	76

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. TECHNOLOGY FORESIGHT	17
2.1 ASPECTOS TEÓRICOS E METODOLÓGICOS	17
2.2 EXPERIÊNCIAS EMPÍRICAS	22
3. BIOTECNOLOGIA E BIOPHARMACEUTICALS	26
3.1 BIOTECNOLOGIA COMO <i>SCIENCE-BASED INDUSTRY</i>	26
3.2 <i>BIOPHARMACEUTICAL</i> COMO CONCEITO	29
3.3 INDÚSTRIA DE <i>BIOPHARMACEUTICALS</i> NO MUNDO	31
4. ESTADO ATUAL E TENDÊNCIAS DA ATENÇÃO AO CÂNCER	35
4.1 TRATAMENTOS TRADICIONAIS PARA O CÂNCER	35
4.2 TENDÊNCIAS NO TRATAMENTO DE CÂNCER E USO DE <i>BIOPHARMACEUTICALS</i>	37
4.2.1 Hormônios recombinantes para o tratamento de câncer	38
4.2.2 Fatores de crescimento recombinantes para o tratamento de câncer	38
4.2.3 Interferons, interleucinas e fatores de necrose tumoral recombinantes para o tratamento de câncer	40
4.2.4 Vacinas recombinantes para o tratamento de câncer	40
4.2.5 Anticorpos monoclonais para o tratamento de câncer	41
4.2.6 Outros <i>biopharmaceuticals</i> para o tratamento de câncer	42
5. MÉTODO	45
5.1 IDENTIFICAÇÃO DE TECNOLOGIAS	45
5.2 LISTA DE RESPONDENTES PARA O WEBSURVEY	45
5.3 MAPEAMENTO DAS PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS EM CÂNCER	47
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	49
6.1 ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA E REDES NA PRODUÇÃO CIENTÍFICA EM CÂNCER	49
6.2 <i>FUTURE TECHNOLOGIES</i> PARA ATENÇÃO AO CÂNCER	75
6.2.1 Tumor delivery	77
6.2.2 Terapias celulares	78
6.2.3 Vacinas de câncer	78
6.2.4 Biópsia líquida	79
6.2.5 Imagem molecular	79
6.2.6 Ferramentas de edição gênica	79
6.2.7 Terapêutica de RNA	80
6.2.8 Vírus oncolíticos	80
6.2.9 Terapêuticas relacionadas a anticorpos	81
6.3 EXPECTATIVAS PARA O FUTURO DA ATENÇÃO AO CÂNCER	81
6.3.1 Impressões gerais dos especialistas sobre o futuro da atenção ao câncer	81
6.3.2 Expectativas sobre <i>future technologies</i> para atenção ao câncer	86
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	101
REFERÊNCIAS	103
APÊNDICES	112
Apêndice A – Instrumento de coleta da pesquisa	113
Apêndice B – Sumário de resultados do websurvey	117

1. INTRODUÇÃO

Esta tese de doutorado foi realizada a partir das pesquisas desenvolvidas pelo Núcleo de Estudos em Foresight (NEF) do Centro de Estudos Estratégicos (CEE) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) em cooperação técnica com o Instituto de Economia (IE) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Este grupo é responsável pela elaboração de diferentes estudos usando ferramentas de *technology foresight* e especializa-se em temas relacionados a *future technologies*, afim de contribuir com a saúde pública no Brasil.

A palavra câncer foi utilizada pela primeira vez por Hipócrates, pai da medicina. Seu nome advém da semelhança das células cancerosas com caranguejos e atualmente é o nome utilizado para designar um conjunto de pelo menos 100 doenças, que tem em comum o crescimento desordenado de células, que tendem a invadir tecidos e órgãos próximos. Ao invés de multiplicarem-se e morrerem como as células naturais, as células cancerosas continuam crescendo de forma incontrolada, formando novas células anormais (INCA, 2012; SUDHAKAR, 2009).

Também chamadas de neoplasias, esses crescimentos desordenados de células podem ser benignos ou malignos. As neoplasias (ou tumores) benignas tem crescimento de forma organizada, geralmente lenta, expansiva e com limites nítidos. As neoplasias malignas, por outro lado, têm maior grau de autonomia e podem invadir outros tecidos e provocar metástases, normalmente resistentes a tratamentos e podendo causar morte ao paciente. Podem surgir em qualquer parte do corpo humano, mas alguns órgãos são mais afetados que outros. Cada órgão, por sua vez, pode ser acometido por diferentes tipos de tumor. Normalmente os cânceres são apresentados a partir de sua localização primária, com menção aos órgãos ou tecidos com metástase em seguida (INCA, 2012).

De acordo com as estimativas de Fitzmaurice et al (2017), em 2015 foram pelo menos 17,5 milhões de casos de câncer no mundo, com pelo menos 8,7 milhões de mortes. Entre 2005 e 2015 a taxa de incidência aumentou em 33% - parte por conta do crescimento populacional e parte por conta do envelhecimento populacional. Atualmente, o câncer é a segunda maior causa de morte em todo o mundo. Segundo estimativas da *International Agency for*

Research on Cancer (IARC)¹, em 2030 o câncer acometerá pelo menos 27,1 milhões de pessoas no mundo, principalmente em países ricos. O principal motivo será o envelhecimento populacional e manutenção de hábitos cotidianos associados à doença: tabagismo, alcoolismo, sedentarismo etc. Os cânceres diretamente associados a esses hábitos, como pulmão, mama e colorretal, já estão aumentando até em países com crescimento econômico recente (STEWART ET AL, 2017).

O destaque do câncer no perfil epidemiológico mundial tem sido motivador para engajamento científico e tecnológico em novos produtos e procedimentos para combatê-lo. Espera-se que estas tecnologias se transformem muito no futuro, incluindo inovações incrementais em tecnologias já existentes e desenvolvimento de rotas tecnológicas completamente distintas das utilizadas hoje (WALSH, 2014). No entanto, quais serão estas tecnologias nas próximas décadas é uma questão não respondida, mas de grande interesse para orientar as ações de pesquisadores, gestores e *policy makers*.

Considerado o exposto, o objetivo deste estudo é gerar informação qualificada sobre tecnologias que poderão ser relevantes para a atenção ao câncer nos próximos trinta anos (2017-2047). A pergunta que esta tese busca responder é: qual o futuro esperado para a atenção ao câncer nos próximos trinta anos no que diz respeito ao uso de novas tecnologias? A partir do avanço dos medicamentos desenvolvidos a partir de ferramentas biotecnológicas nos últimos anos e sua posição na fronteira do desenvolvimento tecnológico em saúde (WALSH, 2014), a hipótese do trabalho é que a provável trajetória tecnológica para atenção ao câncer envolva a prescrição destes medicamentos em proporção crescente.

Para atender ao objetivo desta pesquisa, a tese encontra-se dividida em sete capítulos, incluindo introdução e considerações finais. Inicialmente, apresenta-se a abordagem de *technology foresight* (TF). Este capítulo apresenta elementos teóricos, metodológicos e empíricos da abordagem de TF, enfatizando aqueles mais pertinentes ao escopo desta tese. Buscou-se apresentar a gênese do termo, seus avanços teóricos e metodológicos e, ao fim, alguns exemplos de estudos que usaram esta abordagem para formulação de políticas científicas e de inovação em diferentes países nas últimas décadas. Embora haja um esforço

¹ Trata-se da agência especializada em câncer da Organização Mundial de Saúde (OMS)

de detalhamento da literatura relevante, ressalta-se que não se trata de uma exposição extensiva sobre todos os diferentes aspectos associados aos estudos de TF.

A partir dos elementos teóricos da abordagem de TF, o capítulo três apresenta os conceitos e visões sobre biotecnologia e sua aplicação na saúde na forma de *biopharmaceuticals*², bem como uma breve exposição do estado atual da indústria no mundo. Inicialmente, apresenta-se a biotecnologia como intrinsecamente *science-based* (baseada em ciência) e os *biopharmaceuticals* como produto resultado da aplicação de biotecnologias para manufatura de medicamentos. Finaliza-se com uma breve exposição dos resultados recentes desta indústria no mundo. Em seguida, no capítulo quatro, apresentam-se os tipos de tratamento que são comumente utilizados para o combate ao câncer e a tendência mais recente de utilização de *biopharmaceuticals*. Os tipos de *biopharmaceuticals* utilizados são descritos de acordo com a classificação proposta por Walsh (2014).

O capítulo cinco apresenta o método utilizado para realização da tese. Desenvolveu-se, no âmbito da abordagem de TF, um método de consulta a um grande número de especialistas a partir de e-mails de autores de artigos indexados na base *Web of Science*, da *Thomson Reuters*. Nesta pesquisa, mais de 83 mil especialistas em câncer foram convidados a informar, por meio de um *Web Survey*³, as suas expectativas sobre o futuro da atenção ao câncer. O questionário foi respondido por 2.408 especialistas – dos quais, 1.348 auto declararam-se especialistas com alto conhecimento no tema. Os resultados aqui apresentados referem-se às respostas dos especialistas de alto conhecimento⁴.

O capítulo seis compila os resultados encontrados através dos diferentes métodos utilizados nesta tese. Inicialmente, apresentam-se os resultados encontrados a partir da análise bibliométrica e de redes das publicações em câncer entre 2012 e setembro de 2017. Esta seção apresenta um mapeamento das publicações científicas em oncologia neste período e apresenta um overview da pesquisa, instituições e colaboração em pesquisa dos respondentes do

² Nesta tese, usa-se o termo em inglês *biopharmaceutical* por entender que não há uma tradução perfeita deste termo para o português.

³ Web surveys como instrumento para pesquisas de *foresight* são uma aplicação conhecida na literatura (e.g. KARACA; ÖNER, 2015; MOTA; CASSIOLATO; GADELHA, 2014; YODA, 2011). Essa estratégia permite a consulta de um grande número de especialistas com maior velocidade e menor custo (SAUERMAN; ROACH, 2013).

⁴ Os resultados para todos os níveis de conhecimento podem ser encontrados no Apêndice B – Sumário de resultados do websurvey.

websurvey. Em seguida, o resultado da pesquisa por *future technologies*⁵ para o tratamento do câncer nos próximos trinta anos. Por fim, apresenta-se o resultado do websurvey e o futuro esperado para a atenção ao câncer na visão dos especialistas que publicaram estes artigos neste período. O capítulo sete traz as considerações finais da tese.

⁵ Não há uma tradução perfeita deste termo para o português. Desta forma, nesta tese, optou-se por manter o termo em inglês.

2. TECHNOLOGY FORESIGHT

2.1 ASPECTOS TEÓRICOS E METODOLÓGICOS

A abordagem de *technology foresight* foi delineada, inicialmente, por John Irvine e Ben Martin na *Science Policy Research Unit* (SPRU), da Universidade de Sussex, como tentativa de delimitar um campo de pesquisa para estudos de futuro em ciência e tecnologia (MARTIN, 2010; MILES, 2010). Antes da publicação dos trabalhos destes autores, os estudos sobre *future technologies* realizados na SPRU eram nomeados de *anticipation* (e.g. PAGE; MARSTRAND; ENCEL, 1975), *forecasting* (e.g. WHISTON, 1979) ou *future studies* (e.g. FREEMAN; JAHODA, 1978). O termo *foresight*⁶ começou a ser utilizado na prática a partir de um projeto de pesquisa financiado pelo *Advisory Council for Applied Research and Development* (ACARD) do Reino Unido em 1983. No relatório final desta pesquisa, Irvine e Martin adotam o termo *foresight* como recurso para identificação de “*research areas (...) likely to lead to the greatest economic and social benefits*” (IRVINE; MARTIN, 1983, p. 2). A opção pelo uso deste termo foi feita para criar um contraponto ao termo *hindsight* – uma outra área de interesse da SPRU que diz respeito a estudos retrospectivos sobre fontes de inovação⁷ (MARTIN, 2010; MILES, 2010).

Os dois livros publicados na década de 1980 por Irvine e Martin (IRVINE; MARTIN, 1983; MARTIN; IRVINE, 1989) a partir da pesquisa financiada pelo ACARD, foram pioneiros na criação de metodologias e *insights* que ajudariam governos a priorizar seu financiamento a pesquisa nas décadas seguintes (MARTIN, 2010; MILES, 2010). Foram nestes trabalhos também que se identificaram distinções importantes entre duas abordagens de estudos de futuro: *foresight* e *forecast*. Esta última, desenvolvida nas décadas de 1940 e 1950, nos Estados Unidos, almejava fornecer resultados probabilísticos com alto grau de confiança sobre o futuro – uma visão determinista da dinâmica econômica e inovativa. Nesta abordagem, destaca-se principalmente o papel da RAND Corporation como lócus de desenvolvimento empírico. Por outro lado, a abordagem de TF propunha reconhecer que as escolhas feitas hoje moldam o futuro de maneira não determinística, sendo afetadas social e

⁶ Para fins didáticos, nesta tese os termos ‘technology foresight’ e ‘technology forecast’ serão usados de maneira intercambiável por ‘foresight’ e ‘forecast’, respectivamente.

⁷ No final da década de 1960 era realizado o *Project Hindsight* que objetivava analisar o papel da pesquisa no desenvolvimento de armas entre o fim da Segunda Guerra e a década de 1960 (SHERWIN; ISENSON, 1967).

politicamente pelos agentes envolvidos nos processos de tomada de decisão (MARTIN; IRVINE, 1989; MARTIN, 2010).

Mais do que uma simples distinção semântica, a separação entre abordagens de *foresight* e *forecast* foi pauta de vários trabalhos científicos, principalmente pela preocupação com a validade dos seus resultados. Segundo Martin e Irvine (1989, p. 4), há pelo menos três grandes distinções entre essas abordagens: (1) nos estudos de TF a ênfase é maior no processo do que no conjunto de técnicas, (2) enquanto as técnicas de *forecast* costumam ser obscuras na determinação de seus resultados determinísticos, as técnicas de *foresight* se preocupam mais com a compreensão dos possíveis desenvolvimentos e as forças que os moldam, (3) enquanto as técnicas de *forecast* buscam previsões que podem ser justificadas cientificamente e conectam passado e futuro linearmente, o TF questiona o mais sistematicamente possível quais as chances para novos desenvolvimentos e qual o leque de ações possíveis para compreender e moldar o futuro no presente.

Diferente da oposição entre pesquisas de *forecast* e *foresight*, pode-se ressaltar a similaridade da última com a abordagem desenvolvida por diferentes autores franceses – mais conhecida como *la prospective* (e.g. GODET, 1986). Embora existam diferenças na ênfase das duas abordagens, o consenso se dá principalmente na compreensão de que existem muitos futuros possíveis. Enquanto o *forecast* resulta em uma postura passiva em relação ao futuro, as abordagens de TF e *la prospective* exigem uma posição ativa: o futuro precisa ser criado através das ações dos *stakeholders* envolvidos na dinâmica econômica (MARTIN; IRVINE, 1989; MARTIN, 2010).

Pietrobelli e Puppato (2016) resumem algumas das características que seriam distintivas da abordagem de TF em relação a *la prospective* e *forecast*, distribuídas entre diferentes autores. Primeiramente, seu potencial para influenciar a direção tecnológica e ajudar o futuro esperado a se concretizar (e.g. MILES, 2010). Em seguida, sua estrutura participativa garante a inclusão de atores que podem expandir as possíveis estratégias para além dos interesses individuais – inclusive em relação a estratégias empresariais (e.g. LALL, 2004). A diversidade de possíveis lócus de análise a partir de TF, seja organizacional, local, regional, nacional e supranacional é outra característica importante (e.g. CIARLI; COAD; RAFOLS, 2013). Por fim, seu esforço em conectar e reorientar ciência e inovação numa escala regional e nacional pode ser associado à abordagem de Sistemas de Inovação – especialmente na

ênfase dada entre redes de indústrias, universidades e entidades governamentais (e.g. ANDERSEN; ANDERSEN, 2014).

Miles (2017) acrescenta outros elementos que considera importante para a abordagem de TF. Primeiramente, esta abordagem deve ser aplicada para influenciar as políticas públicas e não como um exercício teórico apenas⁸ - em outras palavras, é imperativo o acesso a tomadores de decisão fora da academia. Ademais, o TF é prospectivo por definição – ou seja, é necessária uma visão de longo prazo que muitas vezes não é comum para as políticas públicas. Por fim, ressalta a necessidade de desenvolvimento e aprimoramento de algumas capacidades complementares às de TF, como: (1) gestão, (2) visualização de áreas científicas e tecnológicas relevantes, (3) prática social e (4) relacionadas a políticas públicas.

A partir destes elementos, a abordagem de TF foi também incorporada na prática de empresas. Neste caso, o uso como insumo para processos decisórios de empresas é por vezes chamado de *strategic foresight* (e.g. ADEGBILE; SARPONG; MEISSNER, 2017; PIETROBELLI; PUPATTO, 2016). O uso de ferramentas de *strategic foresight* é relativamente comum em países industrializados desde as origens da abordagem, na década de 1990. Mais recentemente, há um esforço de incorporar estes elementos também em empresas de países em desenvolvimento (e.g. FEIGE; VONORTAS, 2017; PIETROBELLI; PUPATTO, 2016). A proximidade das empresas de países industrializados com a fronteira tecnológica é normalmente um estímulo para o engajamento em atividades de *strategic foresight*. A incorporação destas atividades em empresas de países em desenvolvimento é vista como ferramenta competitiva para lidar com a crescente complexidade e intersectorialidade do capitalismo atual (PIETROBELLI; PUPATTO, 2016).

Tanto na esfera das políticas públicas quanto na esfera empresarial, o TF é essencialmente uma materialização de parte dos elementos teóricos descritos pela literatura neo-schumpeteriana. A noção schumpeteriana de que o processo de destruição criadora⁹ em uma economia global também funciona nessa mesma escala é fundamental para entender os padrões competitivos do mundo moderno. Neste cenário, o acompanhamento e busca de

⁸ No texto original, em inglês, o autor usa o termo *ivory-tower exercise*. A expressão “torre de marfim” é comumente utilizada nos Estados Unidos com conotação pejorativa relacionada ao mundo acadêmico.

⁹ Este é um termo criado por Joseph Schumpeter, que descreve o “*process of industrial mutation that incessantly revolutionizes the economic structure from within, incessantly destroying the old one, incessantly creating a new one*” (SCHUMPETER, 1942, p. 82-83).

novas oportunidades tecnológicas são imperativos para sustentar o aumento da qualidade de vida da população mundial. O TF permite o desenvolvimento de políticas científicas e tecnológicas que propiciam a melhoria das oportunidades inovadoras como um todo e das capacidades tecnológicas das empresas (METCALFE, 1997).

Do ponto de vista empírico, o TF tem sido visto como um processo sistemático com cinco fases interconectadas e complementárias: (1) pré-foresight, (2) recrutamento, (3) geração, (4) ação e (5) renovação. A fase de pré-foresight (também chamada de fase de escopo) é aquela onde se traça a estratégia do estudo – esta depende das aspirações do trabalho (rationale, objetivos gerais e específicos, plano de trabalho, resultados esperados, etc). A fase de recrutamento é aquela onde os *stakeholders* com conhecimento e expertise em determinada área são envolvidos no estudo. A fase de geração é a principal do estudo, onde o conhecimento prospectivo e as visões de futuro são geradas pelos participantes do estudo: (1) o conhecimento codificado é combinado, analisado e sintetizado, (2) o conhecimento tácito é combinado e contrastado com o conhecimento codificado e (3) idealmente, novo conhecimento é gerado na forma de visões compartilhadas sobre o futuro. A fase de ação abarca conseguir envolvimento dos principais atores dispostos a dar continuidade aos estudos gerados na fase de geração através de políticas públicas e estratégias empresariais. Por fim, a fase de renovação é aquela onde são identificadas as oportunidades e ameaças às recomendações do trabalho (MILES, 2010; POPPER; 2008).

A efetiva materialização da abordagem envolve principalmente o uso adequado dos métodos de pesquisa. A escolha do método para realizar o estudo de TF é particularmente importante, principalmente dada a grande variedade de métodos encontrados na literatura (MAGRUK, 2015; MILES; SARITAS; SOKOLOV, 2017; POPPER, 2008). Ademais, cada método é mais ou menos adequado não só ao tema do estudo, mas também a cada uma das cinco etapas do processo de pesquisa em TF (MILES, 2010; POPPER; 2008). Por exemplo, Popper (2008) afirma que existem pelo menos trinta tipos diferentes de métodos para realização de pesquisas de TF – e reconhece a possibilidade de existência de muitos outros¹⁰.

A variedade de métodos de TF é compatível com a natureza complexa dos estudos de futuro. Segundo Popper (2008), eles podem ser segmentados de acordo com dois atributos: sua

¹⁰ Popper atualiza os métodos que podem ser utilizados para estudos de TF com frequência em seu blog. Disponível em: <https://rafaelpopper.wordpress.com/foresight-diamond/>;

natureza e sua capacidade¹¹. Sobre a natureza, a divisão pode ser feita entre métodos qualitativos, quantitativos, semiquantitativos e outros (POPPER, 2008). A variedade de métodos de acordo com essa segmentação pode ser vista na Tabela 1¹².

Tabela 1 – Diferentes tipos de métodos de TF de acordo com sua natureza

	Exemplos de métodos
Métodos qualitativos	(1) backcasting, (2) brainstorming, (3) painel de cidadãos, (4) scanning ambiental, (5) relatórios, (6) painéis de especialistas, (7) workshops de futuro, (8) jogos, (9) entrevistas, (10) revisão de literatura, (11) análise morfológica, (12) questionários, (13) árvores de relevância, (14) cenários e (15) análise SWOT
Métodos quantitativos	(1) bibliometria, (2) simulação ou modelagem, (3) extrapolação de tendências ou megatendências
Métodos semiquantitativos	(1) análise interimpacto ou estrutural, (2) Deplhi, (3) tecnologias-chave, (4) análise multicritério, (5) mapeamento do tomador de decisão e (6) roadmapping
Outros tipos de métodos	(1) wild cards, (2) science fictioning, (3) genius forecast, (4) teatro, (5) votação, (6) indicadores/TSA, (7) análise de patentes, (8) benchmarking

Fonte: Popper (2008)

Em relação as capacidades, os métodos podem ser considerados mais ou menos dotados de pelo menos uma de quatro características: criatividade, expertise, interação e evidência. Esta é uma forma de agrupar os tipos de método de acordo com características relevantes ao objetivo e tema do estudo de TF (POPPER, 2008). A Figura 1 mostra como cada um dos métodos está em uma posição diferente no que diz respeito às suas características intrínsecas. Por exemplo, o painel de especialistas é o método com maior grau de uso de expertise, é também pouco interativo, com pouca evidência e criatividade. A realização de conferências e workshops, por outro lado, é considerado um método com alta interação, mas sem tanto uso de expertise, evidências ou criatividade.

Segundo Popper (2008), que avaliou cerca de 2.000 publicações com estudos de TF, os métodos mais utilizados são revisão de literatura, painel de especialistas e cenários – todos de natureza qualitativa. Em oposição, árvores de relevância, análise multicritério e jogos foram os métodos com menor frequência de uso. Em média, cada um destes estudos apresentava entre cinco e seis métodos diferentes.

¹¹O termo capacidade é uma tradução literal de *capability*. Para Popper (2008), trata-se da habilidade de agregar ou processar informações baseadas em evidência, expertise, interação e criatividade.

¹² Por serem muitos, não se fará aqui uma exploração minuciosa de como cada um dos métodos funciona. Sugere-se a leitura de Popper (2008) para aprofundamento na descrição de cada método.

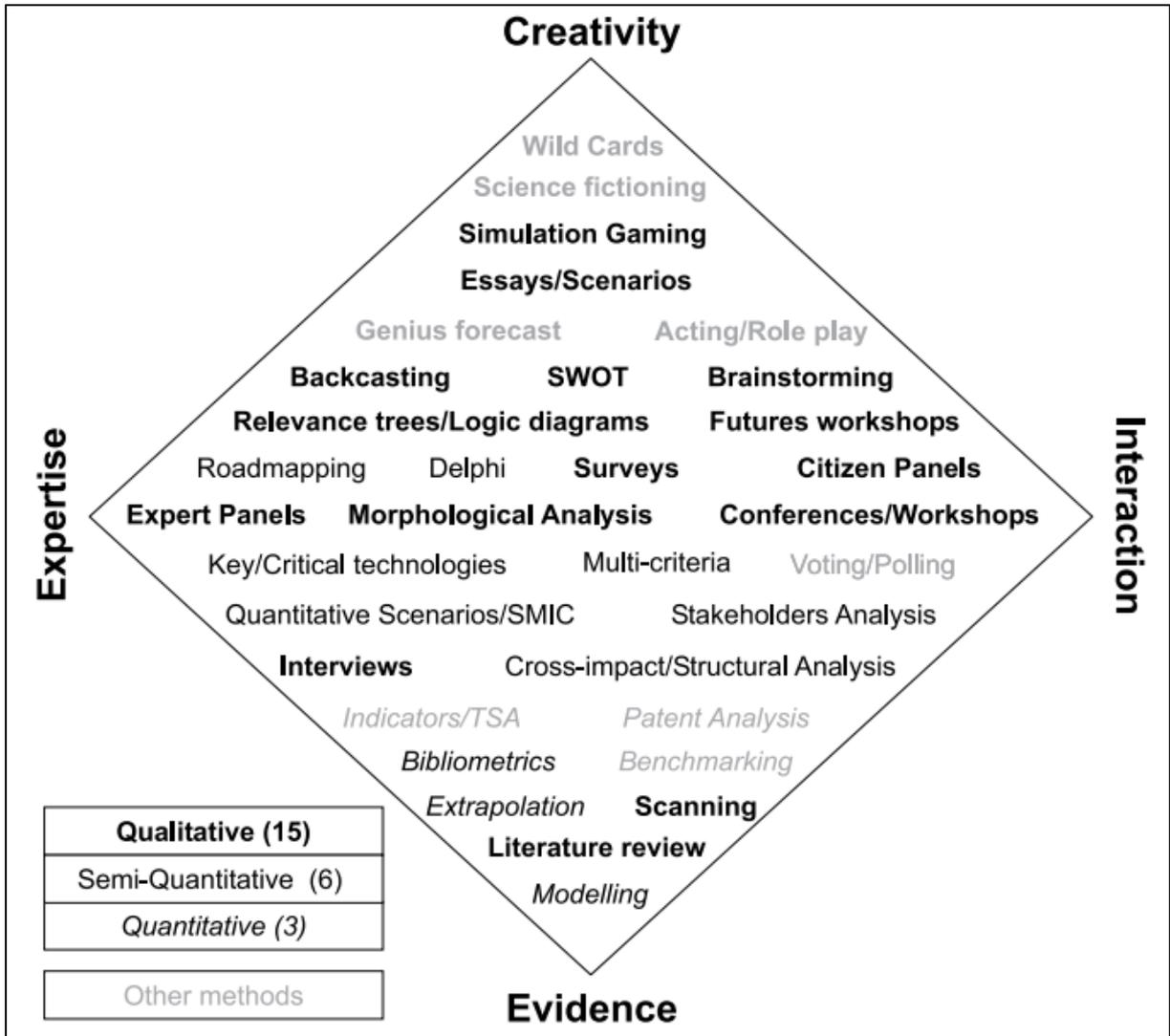


Figura 1 – Diferentes tipos de métodos de TF de acordo com suas capacidades
 Fonte: Popper (2008)

2.2 EXPERIÊNCIAS EMPÍRICAS

Conforme explicitado por Martin (2010), os primeiros exercícios de TF já existiam antes de haver uma abordagem que as fundamentassem. Parte dos resultados de Irvine e Martin (1983) e Martin e Irvine (1989) foi exatamente o mapeamento destes estudos, realizados em países industrializados. O Japão, por exemplo, já realizava estudos que poderiam ser considerados como de TF na década de 1970 - ainda que a abordagem como se conhece hoje ainda não existisse. Na época, os grandes estudos para planejar os esforços tecnológicos do país eram chamados de *forecast activity*, embora, pelas ferramentas e abordagens utilizadas, possam certamente ser classificados como TF (MILES, 2010; PIETROBELLI; PUPPATO, 2016). Logo após o Japão, a França iniciou estudos de TF na década de 1980, no que foi seguida por

Suécia, Austrália e Canadá (UNIDO, 2005). Em seguida, traz-se alguns exemplos de estudos de TF realizados por governos e empresas e parte dos resultados gerados.

A experiência japonesa na década de 1970 foi gestada na Agência de Ciência e Tecnologia (STA, na sigla em inglês) deste país. O primeiro exercício foi realizado pensando em um horizonte de trinta anos e objetivou capturar impressões gerais e previsões sobre todas as áreas possíveis de ciências e tecnologia, de maneira a prover informações qualificadas para os tomadores de decisão tanto na esfera pública quanto privada. Consultaram-se centenas de especialistas da indústria, academia e governo através de um questionário e estes responderam sobre diferentes inovações, sua probabilidade de ocorrência, barreiras e impacto para a sociedade (MARTIN, 2001).

O Instituto Nacional de Política Científica e Tecnológica (NISTEP, na sigla em inglês), uma das principais instituições japonesas dedicadas à inovação, realizou uma avaliação deste primeiro exercício de TF vinte anos depois de sua realização. À época, constatou-se que cerca de 60% dos participantes haviam considerado o estudo como um insumo de alta importância para as estratégias que foram realizadas por suas organizações no ano seguintes ao estudo. Além disso, o NISTEP constatou que pelo menos dois terços dos tópicos tratados pelo estudo foram considerados parcial ou completamente realizados nos vinte anos seguintes (KUWAHARA, 1999).

Na Holanda, o Ministério de Assuntos Econômicos começou a realizar pesquisas de TF na década de 1990. Diferente da experiência japonesa, onde foram feitos exercícios de *foresight* para todas tecnologias, na Holanda foram escolhidas algumas tecnologias consideradas críticas. O objetivo foi informar pequenas e médias empresas de oportunidades e desafios no desenvolvimento de tecnologias inovadoras, além de gerar uma rede entre estas empresas. O estudo foi considerado altamente valioso por três quartos dos participantes, sendo que pelo menos 60% destes realizaram esforços inovativos a partir das informações obtidas no estudo (VAN DIJK, 1991).

A Alemanha começou a realizar seus estudos de TF a partir de uma consulta ao governo japonês, na década de 1990. O *Fraunhofer Institute for Systems and Innovation Research* (ISI) teve a iniciativa de traduzir os tópicos gerados pelos estudos japoneses e usar uma estratégia de pesquisa muito semelhante à realizada no Japão. Em um dos primeiros casos de

estudos com potencial de comparação, notou-se um forte grau de convergência entre as opiniões dos especialistas dos dois países (BREINER; CUHLS; GRUPP, 1994). O sucesso desta experiência deu início a uma série de outros estudos de TF que seriam realizados na Alemanha nos anos seguintes (MARTIN, 2001).

Embora tenha realizado iniciativas de futuro ainda na década de 1980, a França somente dedicou-se mais explicitamente aos estudos de futuro¹³ em meados da década de 1990. Através de envio de questionários para mais de 3000 especialistas, objetivou-se o mapeamento das chamadas ‘tecnologias-chave’. Mais uma vez, os resultados foram comparados com aqueles obtidos no Japão e Alemanha e, novamente, encontraram-se vários tópicos de consenso. Foi na França que se realizou também o primeiro exercício de TF para uma região do país – no caso, a região de Bordeaux (BELIS-BERGOUIGNAN; LUNG; HÉRAUD, 2001).

Entre os países em desenvolvimento, há destaque principalmente para iniciativas realizadas na China e Rússia¹⁴. Na China, há a percepção de que o TF é uma ferramenta essencial para a criação de políticas públicas e há um interesse cada vez maior da academia e governo em estudos desta natureza (LI; CHEN; KOU, 2017). Na Rússia, desde a década de 2000 são realizados estudos de TF com frequência, na maioria das vezes com horizonte de vinte anos. Os estudos são insumo para a realização de políticas científicas e tecnológicas neste país (SOKOLOV, 2008).

O uso recorrente destes exercícios por países industrializados, e em seguida por países em desenvolvimento, fez com que a abordagem de TF fosse também incorporada no escopo de atividades de instituições supranacionais, como a Organização das Nações Unidas para o Desenvolvimento Industrial (UNIDO, na sigla em inglês). Para esta instituição, o TF:

“is regarded as the most upstream element of the technology development process. It provides inputs for the formulation of technology policies and strategies that guide the development of the technological infrastructure. In addition, technology foresight provides support to innovation, and incentives and assistance to

¹³ Aqui, ressalta-se que os estudos eram realizados usando a abordagem de *la prospective* – no entanto, há diversos elementos de TF nestes estudos.

¹⁴ Feige e Vonortas (2017) relatam estudos de TF em outros países em desenvolvimento, como Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, Tchêquia, Hungria, Índia, Peru, Polônia, Eslovênia, África do Sul, Tailândia, Turquia, Ucrânia, Venezuela e Vietnã. No entanto, nestes países há pouca evidência de implementação de políticas públicas a partir destes estudos.

enterprises in the domain of technology management and technology transfer, leading to enhanced competitiveness and growth” (UNIDO, 2017).

Nesta década, a UNIDO, a pedido dos membros participantes, implementou uma iniciativa global e regional para realizar diferentes estudos de TF. Além de treinar capital humano para realização destes estudos em países selecionados, a instituição também criou um portal para compartilhamento de informações, o UNIDO *Technology Foresight Database*. Atualmente, a instituição afirma realizar estudos de TF na Ásia, centro e leste da Europa e na América Latina (UNIDO, 2017).

Além das experiências no âmbito público, muitos estudos têm sido realizados com ferramentas de TF em empresas. Na literatura há relatos de ganhos para empresas que usam TF principalmente: (1) no aumento da percepção das mudanças tecnológicas, (2) na capacidade de interpretação das mudanças tecnológicas e (3) na melhora da habilidade de aprendizagem organizacional. No entanto, a contribuição das ferramentas de TF para empresas é mais comum para aquelas que já são líderes de seus respectivos campos tecnológicos. (ROHRBECK; SCHWARZ, 2013).

3. BIOTECNOLOGIA E *BIOPHARMACEUTICALS*

3.1 BIOTECNOLOGIA COMO *SCIENCE-BASED INDUSTRY*

Embora biotecnologia seja um termo relativamente difundido, sua conceptualização, bem como dos produtos que gera, é feita de diferentes formas dentro da literatura especializada. Suas aplicações atendem áreas como saúde humana, desenvolvimento de drogas e medicamentos, produção e processamento de alimentos, novos materiais e químicos finos, energia, sensores e aplicações ambientais. De maneira geral, trata-se da aplicação de conhecimento de organismos vivos e seus componentes para uso em processos e produtos industriais.

No entanto, esta definição encontra diferentes versões na literatura, seja para órgãos internacionais (e.g. OECD, 2009), organizações de empresas (e.g. BIO, 2016) ou governos (e.g. FDA, 2016). Há ainda diferenças entre as chamadas biotecnologia moderna e tradicional (e.g. BRINK; MCKELVEY; SMITH, 2004) e as chamadas biotecnologia nova e ampla (e.g. RADER, 2008). Em cada uma dessas versões, as áreas inclusas podem ser distintas inclusive em termos de tamanho de mercado.

Embora seja apresentada (e compreendida) de diferentes formas pela literatura, a característica principal da biotecnologia é seu caráter *science-based* (baseado em ciência). Esse conceito foi popularizado por Pavitt (1984), em trabalho sobre taxonomia de firmas inovadoras. A contribuição de Pavitt (1984) sobre as características dessas firmas foi ponto de partida para uma série de outros estudos, inicialmente fundamentados em sua taxonomia e, *a posteriori*, voltados especificamente para esse tipo de firma.

As categorias iniciais de Pavitt eram: (1) empresas dominadas pelos fornecedores (inovam adquirindo máquinas e equipamentos), (2) empresas especializadas de bens de capital e equipamentos, que vivem em grande proximidade com seus clientes, (3) firmas baseadas em ciência (*science-based*) e (4) firmas intensivas em escala que atuavam em indústrias de produção em massa (PAVITT, 1984). Essa taxonomia foi revista em Pavitt (1990), com a inclusão de uma quinta categoria, que seria a de firmas intensivas em informação, que tem como grande fonte de acumulação tecnológica o processamento de dados, como no setor bancário, comércio e turismo.

Segundo Pavitt (1984), a categoria de firmas inovadoras do tipo baseadas em ciência foi prevista e, de certa forma, descrita por Adam Smith. Com o levantamento de informações realizado em uma extensa pesquisa sobre inovações no Reino Unido, Pavitt (1984) afirma que as principais fontes de tecnologia para estas firmas são as atividades de pesquisa e desenvolvimento (P&D) realizados dentro das firmas do setor e baseado no desenvolvimento científico de universidades e institutos de pesquisa. Apoiado nas contribuições de Freeman e Soete (2008 [1982]) e Pavitt (1984) afirma que o desenvolvimento de sucessivas ondas de produção dependem a priori de um desenvolvimento em ciência básica.

Além das características descritas por Pavitt (1984), Coriat e Weinstein (2001), Coriat et al (2003) e Marsili (2001) apontam outras características particulares das firmas *science-based*. Usando os elementos constituintes sugeridos por esses autores, pode-se (re)definir as firmas *science-based* como aquelas atuando onde:

(1) Innovation is significantly based on research and since much of this takes place outside firms, the access to external knowledge produced by universities and public research institutions is a critical factor in innovation; innovation thus means the commercial use of a type of knowledge that is often at the leading edge of state-of-the-art developments, this knowledge coming largely from noncorporate organizations. (2) technological opportunities are particularly rich and persistent: scientific advances create a large spectrum of potential new products (Marsili 2001). And (3) product (and process) design is thus based on the commercial exploitation of a cluster of scientific results belonging to related but often distinct disciplines (CORIAT ET AL, p. 233, 2003).

As definições de firmas baseadas em ciência descritas por Coriat e Weinstein (2001), Coriat et al (2003) e Marsili (2001), apresentam elementos já encontrados em Pavitt (1984; 1990), mas enfatizam um aspecto fundamental: a possibilidade de diversidade entre essas firmas principalmente pelos distintos padrões institucionais nos lócus da inovação. Embora as firmas *science-based* tenham, de maneira geral, características comuns (P&D apoiado no desenvolvimento da ciência, por exemplo), sabe-se que não se trata de um grupo homogêneo (CORIAT ET AL, 2003; NIOSI, 2000). Algumas indústrias são maduras, como aeronáutica e equipamentos elétricos pesados, e outras são muito novas, como tecnologia da informação (TI) e biotecnologia. Historicamente algumas se estabeleceram como indústrias concentradas e se mantiveram dessa forma com o tempo e outras começaram como indústrias empreendedoras e passaram por um processo de concentração (NIOSI, 2000).

Por outro lado, Pisano (2006; 2010) faz uma contribuição teórica importante com o objetivo de entender a firma baseada em ciência como um novo tipo de empresa na economia contemporânea. Para Pisano (2010), de maneira semelhante a Coriat et al (2003) e Niosi (2000), a nova forma organizacional da empresa baseada em ciência do século XXI tem na indústria de biotecnologia o seu grande exemplo.

Analisando a dinâmica do que chama de “*business of science*”, Pisano (2010) se aproxima muito de Coriat et al (2003) ao atribuir as mudanças nas firmas baseadas em ciência às mudanças históricas ocorridas no sistema de inovação americano no fim do século XX e começo do século XXI. Inicialmente, atribui papel importante ao desmonte dos grandes laboratórios de pesquisa corporativos, resultado de mercados cada vez mais competitivos e mudanças significativas na governança corporativa (ênfatisando a maximização de lucros a curto prazo, e. g. Lazonick, 2011). Uma outra mudança importante, também apontada por Coriat et al (2003), foi a da postura das universidades na busca de retornos financeiros para a sua propriedade intelectual. As universidades se tornaram mais ativas no “*business of science*” através de patenteamento, licenciamento e até como investidoras em empresas *spinoffs* (PISANO, 2010).

As entidades a que Pisano (2006; 2010) se refere se parecem muito pouco com os grandes laboratórios presentes dentro das grandes firmas do século XX, onde as receitas com venda eram obtidas com outros produtos para sustentar as pesquisas. Essas novas firmas, por vezes são empresas sem produto, atuando apenas como organização de pesquisa. Também não são como as pequenas empresas empreendedoras americanas em setores de TI e eletrônica – essas se engajam em processo de desenvolvimento e aplicação de ciência já existente, o que permite que lancem produtos com relativa rapidez. No caso das novas empresas baseadas em ciência, trata-se de um confronto intenso com o risco e incerteza, características típicas da ciência básica (PISANO, 2010)

Por fim, Pisano (2010) afirma que o pilar mais importante na emergência de um novo regime, aliado a uma nova forma organizacional, é a criação da firma *especializada* no mercado de ciência, que em trabalho anterior define como “*entities that both participate in the creation and advancement of science and attempt to capture financial returns from this participation. They are not simply “users” of science, but contributors to it as well*”. (PISANO, p. 14, 2006).

3.2 BIOPHARMACEUTICAL COMO CONCEITO

De maneira semelhante ao que é encontrado para o conceito de biotecnologia, tem-se para as aplicações biotecnológicas em saúde uma série de categorias usadas com pouco rigor e consistência. Termos como produtos biotecnológicos, medicamentos biotecnológicos, biológicos e *biopharmaceuticals* são usados como sinônimos de maneira recorrente (WALSH, 2002). Nesta tese, adota-se a proposição de Walsh (2002; 2003; 2014), que fundamenta os trabalhos desenvolvidos pela revista *Nature Biotechnology*¹⁵. Sua sugestão é que os termos produtos biotecnológicos/medicamentos biotecnológicos sejam considerados mais amplos do que o termo *biopharmaceutical*, porque incluem não só produtos com informações sobre proteínas e ácidos nucleicos, como também células e tecidos em sua totalidade (Tabela 2). Deve-se ressaltar, no entanto, que essa visão não é amplamente aceita (e.g. RADER, 2008).

Tabela 2 – Sumário de definições de *biopharmaceuticals*, medicamentos biotecnológicos e biológicos

Termo	Definição
<i>Biopharmaceuticals</i>	Fármaco elaborado a partir de uma proteína ou ácido nucleico usado para propósitos de tratamento ou diagnóstico <i>in vivo</i> , que é produzido por meios outros que não a extração direta de fonte biológica nativa (sem engenharia)
Medicamento biotecnológico/produto de biotecnologia farmacêutica	Qualquer produto farmacêutico usado para propósitos de tratamento ou diagnóstico <i>in vivo</i> , que é produzido em parte ou na totalidade por meios biotecnológicos
Biológico	Um vírus, soro terapêutico, toxina, antitoxina, vacina, sangue, componente ou derivado sanguíneo, produto alergênico, arsfenamina e seus derivados ou qualquer outro componente de arsênico orgânico trivalente aplicado para prevenção, cura ou tratamento de doenças

Fonte: Walsh (2002; 2003)

Embora pareça que o termo biológico se refira a todo produto farmacêutico produzido com técnicas biotecnológicas, sua definição é mais limitada. Entre farmacêuticos, biológicos normalmente se referem a produtos medicinais derivados de sangue, assim como vacinas, toxinas e produtos alergênicos. Por outro lado, biotecnologia se refere ao uso de sistemas biológicos (e.g. células e tecidos) ou moléculas biológicas (e.g. enzimas ou anticorpos) para/na produção de produtos comerciais (WALSH, 2003).

¹⁵ A revista em questão tem um fator de impacto de 43.113 para 2015, o que a coloca em primeiro lugar entre os periódicos dedicados à biotecnologia (THOMSON REUTERS, 2016).

O termo *biopharmaceutical*, por sua vez, começou a ser utilizado na década de 1980 para descrever uma classe de terapias proteicas produzidas por técnicas de biotecnologia moderna, especificamente engenharia genética ou tecnologia de hibridoma. No entanto, embora a maioria dos *biopharmaceuticals* sejam proteínas produzidas por engenharia genética, o termo *biopharmaceutical* também passou a incorporar produtos com base em DNA/RNA ou baseados em células (WALSH, 2002; 2003).

A Tabela 3 resume as categorias de *biopharmaceuticals*, medicamentos biotecnológicos e biológicos. Nota-se que a categoria de medicamentos biotecnológicos é mais ampla do que a de *biopharmaceuticals*, principalmente por incorporar medicamentos que podem ser extraídos diretamente de produtores nativos (e.g. insulina retirada do pâncreas de porcos). No entanto, a categoria de biológicos corresponde apenas ao que foi estritamente estabelecido na Tabela 2, o que não é representado por nenhum produto farmacêutico presente na Tabela 3.

Tabela 3 – Caracterização de biomoléculas mais significantes usando a definição da Tabela 2

Produto farmacêutico	<i>Biopharmaceuticals</i> ?	Medicamento biotecnológico?	Biológico?
Proteína recombinante	✓	✓	Não
Anticorpo monoclonal	✓	✓	Não
Proteínas obtidas por extração direta de fonte nativa (ex.: fatores coagulantes derivados do sangue)	Não	✓	Alguns (ex.: fatores sanguíneos e anticorpos policlonais)
Produtos de terapia genética	✓	✓	Não
Oligonucleotídeos antisense produzidos por síntese química direta	✓	Não	Não
Oligonucleotídeos antisense produzidos por síntese enzimática	✓	✓	Não
Peptídeos produzidos por síntese química direta	Não	Não	Não
Peptídeos obtidos por extração direta de fonte nativa	Não	✓	Não
Antibióticos obtidos por extração direta de um produtor nativo ou por semi-síntese (ex.: taxol)	Não	✓	Não
Agentes terapêuticos baseados em terapia gênica/celular	Não	✓	Não

Fonte: Walsh (2003)

Em relação a distinção entre os *biopharmaceutical* e os medicamentos produzidos pela rota química tradicional, outras diferenças são ressaltadas. Enquanto os medicamentos sintetizados quimicamente são considerados “drogas de moléculas pequenas”, os *biopharmaceuticals* em geral são moléculas mais complexas com até cem vezes o tamanho dos medicamentos tradicionais. Há ainda maior heterogeneidade entre os produtos, uma completa diferença no seu processo de manufatura e de segurança/eficácia (SEKHON, 2010).

3.3 INDÚSTRIA DE *BIOPHARMACEUTICALS* NO MUNDO

A partir da década de 1980, avanços em biologia celular e molecular permitiram que houvesse uma grande mudança no cenário de produção de medicamentos mundial: começaram a ser fabricados os primeiros *biopharmaceuticals*. Deve-se destacar principalmente a iniciativa de mapeamento do genoma humano, que permitiu uma melhor compreensão dos vetores moleculares para diferentes doenças (PINA; HUSSAIN; ROQUE, 2010; HOPKINS ET AL, 2007).

Embora estejam na fronteira do desenvolvimento tecnológico para medicamentos de saúde humana e representem pelo menos um quarto do ganho das empresas farmacêuticas para o ano de 2014, os *biopharmaceuticals* tem tido uma taxa de aprovação de novos produtos, para os Estados Unidos e Europa, praticamente estáveis nos últimos anos (Figura 2). Até o ano de 2014 estavam licenciados nesses dois mercados o total de 246 *biopharmaceuticals*, sendo apenas 166 destes com componentes realmente distintos e 34 que foram retirados de circulação após sua aprovação (WALSH, 2014). Deve-se ressaltar que Estados Unidos e Europa são, atualmente, os dois maiores parques produtores de *biopharmaceuticals* no mundo.

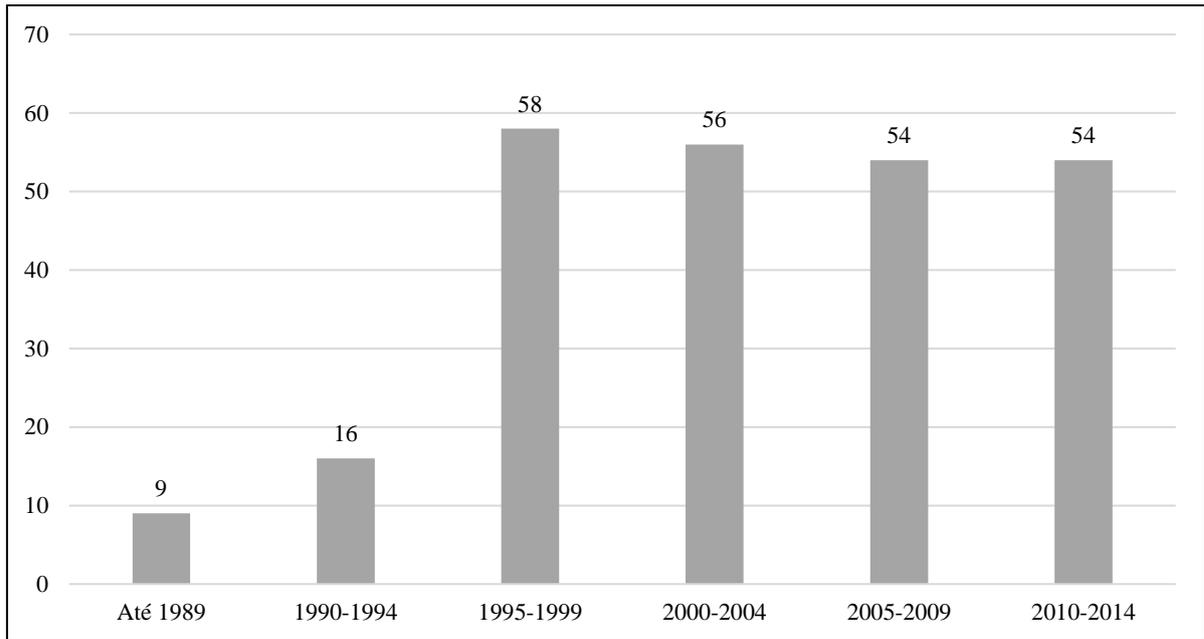


Figura 2 – Número de *biopharmaceuticals* aprovados nos Estados Unidos e Europa (1982 - 2014)
Fonte: Walsh (2014)

A partir da aprovação do primeiro *biopharmaceutical* em 1982 (Humulin® da Eli Lilly, insulina humana recombinante), apenas mais oito *biopharmaceuticals* foram aprovados na década de 1980. Os números de aprovações se elevaram para o patamar atual a partir da segunda metade da década de 1990, com a ascensão dos anticorpos monoclonais (mAbs), representando um pouco mais de um quarto do total de *biopharmaceuticals* aprovados nos Estados Unidos e Europa para o período de 2010-2014 (Figura 3).

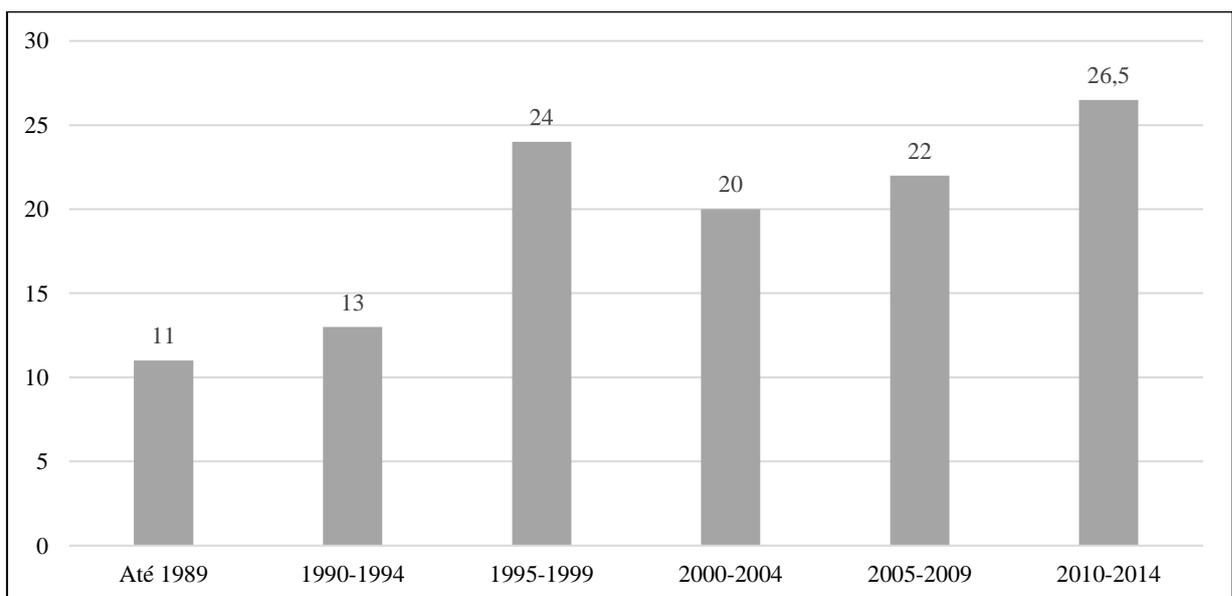


Figura 3 – Participação (%) dos anticorpos monoclonais (mAbs) nos *biopharmaceuticals* aprovados nos Estados Unidos e Europa (1982 - 2014)
Fonte: Walsh (2014)

Informação semelhante, mas para todos os tipos de *biopharmaceuticals*, pode ser encontrada na Figura 4, que aponta a participação cumulativa de cada categoria de *biopharmaceutical* no total produzido entre 1982 e 2014. Percebe-se que, cumulativamente, os hormônios acompanham os mAbs e representam grande parte do total de *biopharmaceuticals* produzidos nas últimas décadas. São seguidos por fatores de crescimento, outros¹⁶, vacinas, citocinas, fatores sanguíneos e outros *biopharmaceuticals* relacionados a sangue¹⁷.

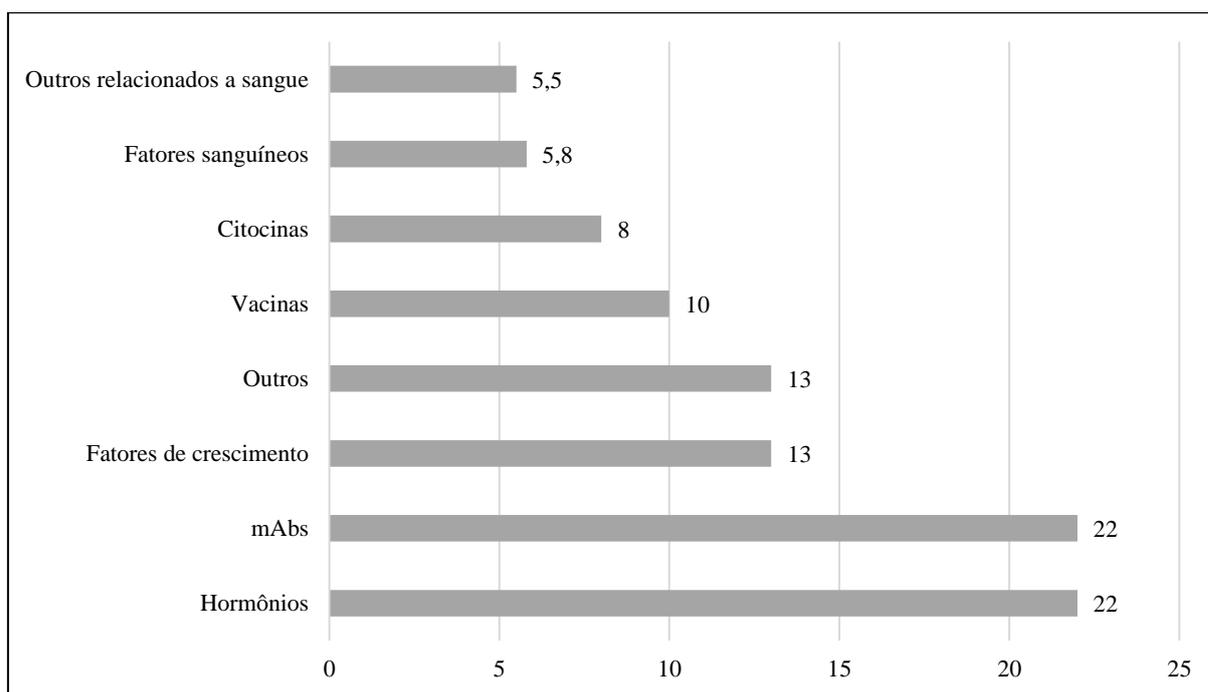


Figura 4 – Participação cumulativa de cada categoria de *biopharmaceutical* no total produzido entre 1982 e 2014 (%)

Fonte: Walsh (2014)

Para 2015, o valor em vendas para a indústria de *biopharmaceuticals* foi superior aos U\$ 140 bilhões e pelo menos trinta e sete *biopharmaceuticals* foram considerados *blockbusters* (i.e., receita com venda superior a U\$ 1 bilhão). Apenas um deles, o Humira® (adalimumab) da AbbVie & Eisai, alcançou entre o período de 2010 e 2013 as cifras de U\$ 35 bilhões em vendas. É importante ressaltar que entre os 20 *biopharmaceuticals* mais vendidos nessa década, a maioria (18) foram aprovados há pelo menos uma década, sendo 11 destes aprovados entre 1980 e 1990 (LAMERIE, 2016).

¹⁶ Nessa categoria são incluídos produtos como plasma humano recombinante, inibidores de esterase e antitrombina.

¹⁷ Nessa categoria são incluídos produtos como trombolíticos recombinantes e anticoagulantes.

Embora sua relevância econômica seja inegavelmente destacada, a literatura aponta que, pelo menos até o estágio atual, a “revolução” dos *biopharmaceuticals* seguiu um padrão de desenvolvimento tecnológico parecido com o encontrado na indústria farmacêutica tradicional. Especificamente, trata-se de uma indústria com avanços lentos e incrementais, onde tendências conhecidas da indústria farmacêutica tradicional, como a produção de drogas “*me-too*”¹⁸ e genéricas¹⁹, também são encontradas (HOPKINS ET AL, 2007). Deve-se ressaltar também algumas características caras ao entendimento da organização industrial dessa indústria como, por exemplo, a necessidade de monitorar os desenvolvimentos científicos, ferramentas biotecnológicas e inovações em produto (SILVEIRA; FUTINO; OLALDE, 2016).

Em relação a produção de *biopharmaceuticals*, trata-se não só de um esforço mais complexo do que o usual para a produção tradicional de medicamentos por síntese química, mas também produtos com muita heterogeneidade. Para os mAbs, por exemplo, as especificidades na sua produção geram vários tipos de problemas em escala industrial (e.g. FARID, 2007). Ainda assim, a produtividade na produção de anticorpos teve um aumento massivo desde o início de sua produção (JUNGBAUER, 2008).

No entanto, a importância dos *biopharmaceuticals* para o atual estágio do combate a doenças vem acompanhada de uma preocupação da literatura em comprovar sua eficácia (e.g. WILSON; NEUMANN; 2012). Esse movimento se dá principalmente pela necessidade de comprovar que os altos preços desses produtos, questionados por reguladores, prescritores e consumidores, é justificado pela sua eficácia (SIMON, 2006). Ainda hoje, o acesso a esses medicamentos de alto custo enfrenta diferentes tipos de barreiras, como capacidade de pagamento do sistema de saúde, localização geográfica, decisão por parte dos planos de saúde e comunicação entre médicos (WAHLSTER, 2015).

¹⁸ Também chamadas de *follow on drugs*, tratam-se de drogas que replicam a ação de drogas já existentes (HOLLIS, 2004).

¹⁹ Medicamentos produzidos a partir da expiração de uma determinada patente. Para o caso dos *biopharmaceuticals*, são chamados de biosimilares, *follow-on biopharmaceuticals* ou biológicos de entrada subsequente (SEKHON; SALUJA, 2011).

4. ESTADO ATUAL E TENDÊNCIAS DA ATENÇÃO AO CÂNCER

4.1 TRATAMENTOS TRADICIONAIS PARA O CÂNCER

O diagnóstico de câncer é feito a partir da história clínica e exame físico. Sempre que possível, busca-se visualização direta da área atingida através de diferentes tipos de exame, de acordo com o suposto tipo câncer (INCA, 2012). Quanto ao tratamento, deve-se dizer que nem sempre a meta é a cura; em alguns casos o objetivo pode ser apenas a melhora na vida do paciente (e.g. MILLER ET AL, 2016).

Os tratamentos curativos são eficazes para apenas um terço dos casos de câncer (INCA, 2012) e normalmente são realizados de seis formas: cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal, terapia alvo e imunoterapia. Como representa um conjunto de doenças distintas, ainda que com alguma similaridade entre si, o uso de cada tipo de tratamento depende de variados fatores associados com o tipo de câncer (CANCER, 2017).

No século XIX, a única possibilidade de tratamento para o câncer era a cirurgia, que corresponde a retirada do tumor (e áreas adjacentes) através de uma intervenção cirúrgica. Quando a anestesia foi inventada em 1846 as primeiras cirurgias começaram a ser feitas para a remoção dos tumores, mas em condições distantes da que são encontradas atualmente. Em muitos casos, as cirurgias eram feitas não só para retirada dos tumores, mas também para avaliação da gravidade do câncer – visto que não havia até então forma de diagnóstico mais precisa. Só na década de 1970, com o progresso do ultrassom, tomografia computadorizada, ressonância magnética e PET *scans* foi que estas cirurgias exploratórias foram substituídas (SUDHAKAR, 2009).

Ainda no século XIX, começou-se também a utilizar a radioterapia como forma de tratamento do câncer, que é o método de tratamento que utiliza equipamentos radioativos para irradiar a área doente. Por exemplo, apenas alguns anos depois da descoberta do raio-X, em 1896, este recurso já era utilizado para diagnóstico e tratamento de câncer (SUDHAKAR, 2009). O câncer de mama, que sempre foi alvo destacado para os médicos, foi o primeiro a ser tratado com radioterapia nos casos onde a cirurgia não era possível. Algumas décadas depois, foram oncologistas dedicados ao câncer de mama os primeiros a perceber que a radioterapia poderia ser usada em paralelo à realização da cirurgia – uma prática vigente até os dias de hoje

(COTLAR; DUBOSE; ROSE, 2003). Em 2005, pelo menos metade dos pacientes que faziam algum tratamento de câncer fizeram uso de radioterapia, sendo que para o câncer de mama, esôfago e sistema nervoso central esse número era substancialmente maior (83%, 80% e 92%, respectivamente) (DELANEY ET AL, 2005).

Cirurgia e radioterapia dominaram o tratamento de câncer até pelo menos a década de 1960, quando se notou que as taxas de cura usando estes métodos haviam se estagnado em aproximadamente 33% dos casos porque ainda havia resquícios das células cancerígenas na forma de micrometástases. Ao mesmo tempo, uma série de estudos com drogas recém elaboradas já mostrava indícios claros da eficácia na combinação das terapias. O uso dessas drogas tradicionais, chamada quimioterapia, diz respeito ao tratamento através do uso de medicamentos administrados em intervalos regulares, que variam de acordo com o esquema terapêutico. Já na década seguinte alguns cânceres começam a ser curados através do uso de quimioterapia em combinação com radioterapia e/ou cirurgia (DEVITA; CHU, 2008). Desenvolve-se ainda a noção de terapias neoadjuvantes e adjuvantes – ambas funcionam como auxiliares da terapia principal, mas a primeira é dada antes dessa ser realizada e a segunda depois (WEST; JIN, 2015), conforme Tabela 4.

Tabela 4 – Etapas sequenciais do tratamento de câncer

Terapia neoadjuvante	Terapia primária	Terapia adjuvante
Objetivo		
Reduzir tamanho do tumor primário	Eliminar tumor	Eliminar células cancerígenas restantes
Eliminar células cancerígenas que se espalharam para outros locais		
Tratamento (sozinho ou combinado)		
Quimioterapia	Cirurgia	Quimioterapia
Terapia hormonal	Radioterapia	Terapia hormonal
Terapia alvo		Terapia alvo
Radioterapia		Radioterapia

Fonte: WEST; JIN, 2015

O uso de medicamentos quimioterápicos, em conjunto com cirurgia e/ou radioterapia, abriu a possibilidade para uso de outros tipos de medicamentos que pudessem ajudar no tratamento do câncer. Esse foi o caso das terapias hormonais, em um primeiro momento, e das terapias-alvo e imunoterapia mais recentemente. A terapia hormonal convencional normalmente envolve administração de hormônios, principalmente esteroides, que podem ajudar na parada de crescimento ou morte de alguns tipos de células cancerígenas – mama, próstata,

endométrio e córtex adrenal. Também se considera como terapia hormonal a retirada cirúrgica de órgãos endócrinos, como ooforectomia²⁰ e orquiectomia²¹ (CANCER, 2017).

As terapias-alvo e a imunoterapia, por sua vez, representam uma verdadeira mudança de paradigma do tratamento de câncer no mundo. As drogas nestas duas categorias, que começaram a ser aprovadas para uso em humanos no fim da década de 1990, já podem ser consideradas, pela forma como são produzidas, como *biopharmaceuticals* (HOPKINS ET AL, 2007). Visto que se tratam de terapias mais modernas e com uso crescente no combate ao câncer, serão tratadas especificamente na subseção a seguir.

4.2 TENDÊNCIAS NO TRATAMENTO DE CÂNCER E USO DE *BIOPHARMACEUTICALS*

Embora o câncer seja uma doença catalogada na medicina há séculos, os tratamentos para combatê-lo sofreram mudanças substanciais apenas nas últimas décadas. De maneira geral, a grande última transformação no tratamento do câncer passou pelo uso de *biopharmaceuticals* – inicialmente anticorpos monoclonais (terapias-alvo) e mais recentemente o uso de medicamentos de imunoterapia²² (REUBEN; MILLIKEN; PARADIS, 2010). O uso destes medicamentos para tratamento de câncer superou a desconfiança de parte considerável dos especialistas e empresas, que consideravam o sucesso destas drogas improvável pelo tamanho das moléculas ser maior que das tradicionais, além das dificuldades de se descobrir novos produtos (EDGINGTON, 1992).

O advento da genômica, desenvolvido a partir do Projeto Genoma Humano (HGP na sigla em inglês) e a subsequente disponibilidade de equipamentos para sequenciar DNA no fim da década de 1980 e começo da década de 1990 fez com que novas técnicas para desenvolvimento destes medicamentos fossem criadas e difundidas. A chegada dos anticorpos monoclonais ao mercado, no fim década de 1990, dá início a uma mudança substancial no tratamento de câncer. A busca por novas terapêuticas baseadas em alteração de DNA torna-se tendência nesse mercado nas décadas subsequentes (HOPKINS ET AL, 2007).

²⁰ Retirada dos ovários

²¹ Retirada dos testículos

²² Chama-se de imunoterapia o “tratamento do câncer que promove a estimulação do sistema imunológico, por meio do uso de substâncias modificadoras da resposta biológica” (INCA, 2012).

Os diferentes *biopharmaceuticals* desenvolvidos até então podem ser divididos segundo classificação proposta por Walsh (2014), que os segmenta em oito categorias distintas: (1) fatores sanguíneos recombinantes, (2) trombolíticos e anticoagulantes recombinantes, (3) hormônios recombinantes, (4) fatores de crescimento recombinantes, (5) interferons, interleucinas e fatores de necrose tumoral recombinantes, (6) vacinas recombinantes, (7) anticorpos monoclonais e (8) outros²³. No entanto, nem todas estas categorias têm medicamentos usados na detecção ou tratamento de câncer. Em seguida, apresentam-se com maior detalhe as categorias de *biopharmaceuticals* onde há pelo menos um medicamento utilizado no tratamento de câncer.

4.2.1 Hormônios recombinantes para o tratamento de câncer

Hormônios são moléculas sinalizadoras produzidas por glândulas que são transportadas no sistema circulatório para regular a fisiologia e comportamento de órgãos no corpo humano e animal (DORLAND, 2011). Os hormônios recombinantes normalmente podem ser divididos em quatro subcategorias: (1) insulinas, (2) hormônio de crescimento humano, (3) hormônio folículo-estimulante e (4) outros. As insulinas representam uma fatia tradicionalmente relevante do mercado de *biopharmaceuticals* mundial, com quatro medicamentos entre os vinte mais vendidos no mundo em 2013 (WALSH, 2014). Destas categorias, apenas a subcategorias outros tem medicamentos que podem ser utilizados para o tratamento do câncer.

Até o presente momento, o único hormônio recombinante utilizado para tratamento de câncer é o hormônio estimulador da tireoide (TSH na sigla em inglês). O medicamento é chamado de alfatirotropina (Thyrogen®) e é utilizado para a detecção de tecidos remanescentes de tireóide e de câncer de tireóide bem diferenciado em pacientes pós-tireoidectomizados, em terapia de supressão com hormônio da tireóide (GENZYME, 2017).²⁴

4.2.2 Fatores de crescimento recombinantes para o tratamento de câncer

Os fatores de crescimento são conjuntos de substâncias, a maioria de natureza proteica, que fazem o controle externo do ciclo celular – em outras palavras, tem parte da responsabilidade

²³ Inclui proteínas morfogênicas de osso, enzimas recombinantes, proteínas de fusão e terapia gênica (WALSH, 2014).

²⁴ É importante ressaltar que não se trata, nesse caso, de terapia hormonal convencional como foi mencionado na seção anterior. Os hormônios recombinantes são fruto de manipulação gênica de hormônios humanos e, dessa forma, se enquadram em uma categoria distinta de terapia.

no estímulo da proliferação, migração e diferenciação celular (DORLAND, 2011). Podem ser subdivididos em: (1) eritropoietinas, (2) fatores estimuladores de colônia e (3). Destes, apenas os fatores estimuladores de colônias têm alguma aplicação no tratamento de câncer outros (WALSH, 2014).

Por sua vez, os fatores estimuladores de colônia (CSF na sigla em inglês) ou fatores de crescimento hematopoiéticos são glicoproteínas secretadas pelo corpo humano que se unem a proteínas receptoras na superfície de células tronco hematopoiéticas. Essa ação ativa a sinalização intracelular que pode causar proliferação ou diferenciação de células em um tipo específico de célula sanguínea (normalmente, glóbulos brancos) (ALBERTS ET AL, 2002).

O seu nome advém do método pelo qual foram descobertas. Em uma cultura de células hematopoiéticas em uma matriz semissólida, que previne as células de se mover, a partir do momento em que uma das células começa a se proliferar, todas as células derivadas desse processo vão se agrupar no local onde a primeira célula estava originalmente localizada. Esse grupo de células ficou conhecido como colônia. Com a adição de substâncias a essas colônias de células tronco hematopoiéticas, foi possível ver quais eram aquelas que eram estimuladas por essas colônias. No caso de uma substância que estimulava a formação de colônia de macrófagos, chamou-se fator estimulador de colônias macrófagos; no caso de uma substância que estimulava colônias granulocitárias, chamou-se fator estimulador de colônias granulocitárias, etc. (ALBERTS ET AL, 2002).

A administração de fatores de colônia estimula as células tronco na medula óssea a produzir mais de um glóbulo branco específico, que migra para o sangue e combate algum tipo específico de infecção. Esse tipo de medicamento é usado em pacientes realizando tratamentos de cânceres que diminuem a quantidade de glóbulos brancos no sangue (neutropenia) e coloca o paciente em risco de infecção. De maneira geral, seu uso tende a diminuir o tempo em que os pacientes ficam neutropênicos (DRUGS, 2016).

Os CSFs não são usados diretamente para o combate ao câncer, mas sim para diminuir alguns dos efeitos colaterais dos tratamentos de cânceres convencionais. Em alguns casos, o tratamento de câncer reduz a contagem de células sanguíneas a uma quantidade tão baixa que o tratamento tem que ser descontinuado. O uso de CSFs permite que mesmo diante de uma diminuição no número dessas células, a diminuição seja reduzida para que o tratamento possa

se dar sem interrupções. Em outros casos, tratar-se com CSFs permite ainda que o paciente seja tratado com doses mais altas de quimioterapia ou radioterapia, o que pode aumentar a eficácia do tratamento (CANCER, 2016b).

4.2.3 Interferons, interleucinas e fatores de necrose tumoral recombinantes para o tratamento de câncer

Esse grupo de *biopharmaceuticals* compila diferentes medicamentos compostos por citosinas recombinantes. Citocinas são uma denominação ampla para um grupo de pequenas células que realizam diferentes funções de sinalização celular. Sua função se assemelha com a dos hormônios, visto que também são responsáveis por induzir comportamentos distintos em outras células do corpo. No entanto, citocinas circulam em concentrações menores e também podem (hipoteticamente) ser produzidas por qualquer célula com núcleo no corpo humano (DORLAND, 2011).

De maneira geral, pode-se dizer que as versões recombinantes das citocinas atuam no tratamento de câncer: (1) interferindo na forma com que as células cancerígenas crescem e se multiplicam, (2) estimulando o sistema imune e encorajando células T e outras células a atacar células cancerígenas e (3) encorajando células cancerígenas a produzir substâncias que atraem o sistema imune a elas. Dentro das citocinas, os interferons recombinantes são os instrumentos mais comuns no combate ao câncer, especificamente de rim, melanoma, mieloma múltiplo e alguns tipos de leucemia (CANCER RESEARCH, 2017).

O medicamento de interferon recombinante mais comumente prescrito é o Proleukin® (aldesleucina), que é muito parecida com a proteína humana interleucina-2 (IL-2). É produzida numa célula da bactéria *Escherichia coli* e ativa os linfócitos do corpo para combater células de câncer do rim (CANCER RESEARCH, 2017).

4.2.4 Vacinas recombinantes para o tratamento de câncer

Vacinas são um tipo de preparação biológica que proporciona imunidade adquirida para uma doença específica (DORLAND, 2011). O uso mais comum de vacinas recombinantes é para imunização de hepatite A e/ou B, mas mais recentemente algumas vacinas para câncer também foram desenvolvidas (WALSH, 2014). Diferente do uso profilático em pessoas saudáveis normalmente associado às aplicações de vacina, as vacinas contra câncer também

são desenvolvidas para fortalecer o sistema imune de pessoas que já tem a doença (LOLLINI ET AL, 2006). O resultado esperado no uso dessas vacinas é atacar e destruir células cancerígenas sem afetar as células normais do paciente – em outras palavras, podem ser usados para inibir o crescimento e avanço dos cânceres que são refratários a terapias convencionais, como cirurgia radioterapia e quimioterapia (GUO, 2013).

Atualmente, dois tipos de vacinas preventivas e uma para tratamento já estão disponíveis e são utilizadas no combate ao câncer. A vacina do vírus do papiloma humano (VPH ou HPV, do inglês *human papiloma virus*) é utilizada para prevenção de câncer cervical, anal, orofaríngeal, vaginal, vulvar e peniano. São três as vacinas aprovadas pelo FDA para infecção de HPV: Gardasil®, Gardasil 9®, and Cervarix®. A outra vacina para prevenção de câncer é do vírus da hepatite B (HBV, na sigla em inglês), utilizada para prevenção de câncer no fígado. Duas vacinas já foram aprovadas pelo FDA para HBV: Engerix-B® and Recombivax HB®. Para o tratamento de câncer propriamente dito a primeira vacina desenvolvida foi a sipuleucel-T (Provenge®, da empresa Dendreon Corporation), recomendada para homens com câncer de próstata metastático (CANCER, 2017).

4.2.5 Anticorpos monoclonais para o tratamento de câncer

Os anticorpos monoclonais (comumente conhecidos como mAbs) são os *biopharmaceuticals* mais utilizados para combate ao câncer, principalmente por serem considerados menos tóxicos do que os agentes de quimioterapia citotóxicos para o tratamento de câncer (ADAMS; WEINER, 2005). Inicialmente, foram desenvolvidos a partir do experimento de Köhler e Milstein (1975), que criaram um método de produção de anticorpos a partir da fusão de duas células (um linfócito oriundo de clone de linfócitos de rato imunizado) com uma célula tumoral imortalizada – o que deu origem a uma única espécie de anticorpo bem definido e com alta abundância *in vitro* (hibridoma imortalizado). O adjetivo “monoclonal” é usado em oposição aos anticorpos policlonais, que são uma mistura de anticorpos produzidos por vários clones celulares (AMB, 2013).

Nos tratamentos quimioterápicos citotóxicos convencionais existe dificuldade em diferenciar células tumorais de células saudáveis, o que dificulta o combate à doença sem aumentar a toxicidade do paciente (REICHERT, 2008). Por outro lado, o uso dos mAbs para câncer está associada principalmente a sua capacidade de combate específico às células tumorais do

paciente. Esses medicamentos tem a capacidade de, ao mesmo tempo, atacar as células tumorais e ativar o sistema imune para que este também ataque as células tumorais (SHUPTRINE et al, 2012).

De maneira geral, os mAbs são classificados como de primeira ou segunda geração. Os monoclonais de primeira geração são essencialmente de origem murina (pequenos roedores) e chegavam a provocar resposta imunológica adversa clinicamente significativa em 50% a 75% dos receptores. Além disso, tinham meia-vida curta na circulação e eram incapazes de ativar o sistema imune do paciente (AMB, 2013; OLDHAM; DILLMAN, 2008). Esses problemas fizeram com que estes tipos de mAbs deixassem de ser foco das pesquisas na área e procurou-se desenvolver anticorpos humanizados e quiméricos. Esses mAbs, também chamados de segunda geração, são aqueles onde substitui-se apenas a seção do anticorpo murinho que se conecta aos antígenos pela mesma seção humana (nesse caso, chamam-se quiméricos) ou grande parte do anticorpo por equivalentes humanos (nesse caso, chamam-se humanizados) (AMB, 2013; RANG ET AL, 2007).

A nomenclatura dos mAbs apresenta um padrão pré-estabelecido que permite conhecer qual o alvo da sua utilização e a origem do seu anticorpo. Esses medicamentos possuem sufixo “mab” (sigla para o termo inglês *monoclonal antibody*) e são precedidos por letras que informam a fonte do anticorpo: “U” para humano; “O” para camundongo; “E” para hamster; “I” para primata; “A” para rato; “ZU” para humanizado; e “XI” para quimérico. O alvo da doença é designado por uma sigla que antecede as outras informações, como: “bac” para bacteriano; “lim” para o imunomodulador; “mel” para melanoma; “pr(o)” para o tumor de próstata; “gov” para o tumor de gônada(ovário); “ci(r)” para cardiovascular; “vir” para viral; “col” para o tumor de colo; “mar” para o tumor mamário; “got” para o tumor de gônada (testículo) e “tum” para outros tumores. Além disso, se outra molécula for adicionada ao anticorpo, uma outra palavra será adicionada a seu nome: no caso de uma toxina, deve-se, por exemplo, acrescentar o termo “tox” Deve-se dizer ainda que, no Brasil, acrescenta-se a letra “e” depois do sufixo “mab” para melhor adaptação à língua portuguesa (DOS SANTOS ET AL, 2002).

4.2.6 Outros *biopharmaceuticals* para o tratamento de câncer

Além das categorias citadas, podem-se incluir ainda medicamentos nas subcategorias: (1) proteínas morfogenéticas ósseas, (2) enzimas recombinantes e (3) proteínas de fusão. Destas, apenas as proteínas de fusão têm alguma aplicação no tratamento de câncer. Mais especificamente, pode-se dizer que as proteínas de fusão aquelas criadas a partir de genes fundidos, que são criados pela junção de partes de dois genes diferentes. Essas proteínas podem surgir naturalmente no corpo humano pela transferência de DNA entre cromossomos (é o caso, por exemplo, do gene BCR-ABL encontrado em alguns tipos de leucemia). No caso dos *biopharmaceuticals*, são proteínas desenvolvidas a partir da combinação de genes ou partes de genes de um organismo ou de organismos diferentes (CANCER, 2016a). Nesse caso, busca-se um novo gene que apresente a propriedades funcionais dos dois genes fundidos (SCHMIDT, 2009).

Segundo Schmidt (2009), as proteínas de fusão podem ser categorizadas de acordo com as propriedades das proteínas que são combinadas. Na maioria dos casos, um dos elementos da fusão tem a função de reconhecimento molecular, enquanto o outro elemento transfere outras funcionalidades (e.g. melhorias em estabilidade, meia-vida, toxicidade, rotas de entrega, etc.). Uma divisão sugerida é de: 1) imunotoxinas, 2) fusões de citocinas, 3) fusão de fragmentos cristalizados, 4) fusões de albuminas e 5) outros tipos de proteínas de fusão (SCHMIDT, 2009). Há ainda uma divisão de acordo com a sua atividade farmacológica: 1) substituição de uma proteína deficiente, 2) aumento de uma rota de entrega existente, 3) fornecer nova função ou atividade, 4) interferir na molécula ou organismo, 5) entrega de uma carga proteica (SCHMIDT, 2013).

A primeira proteína de fusão desenvolvida comercialmente foi a Etanercept (nome comercial Enbrel®), pela empresa Amgen em 1998. Tratava-se de uma droga com aplicações amplas que iam desde a artrite reumatoide até a psoríase (SCHMIDT, 2009). Consiste da fusão de duas moléculas do fragmento do gene 75 kDa do receptor do TNF²⁵ alfa humano com parte do gene da imunoglobina. Esse mecanismo é responsável por prevenir doenças inflamatórias dependentes de TNF (DUCHARME; WEINBERG, 2008). Até 2014, dez *biopharmaceuticals* desse tipo haviam sido aprovados pelo FDA, sendo que um deles (alefacept) teve o seu registro retirado pela empresa produtora (WALSH, 2014). Inicialmente as proteínas de fusão eram dedicadas ao tratamento de doenças autoimunes e, embora esse ainda seja o caso para a

²⁵ Sigla em inglês para *tumor necrosis factor* ou fator de necrose tumoral.

maioria das drogas no mercado, recentemente drogas também foram desenvolvidas para o combate ao câncer (SCHMIDT, 2009; 2013).

De maneira geral, pode-se resumir este capítulo afirmando que o tratamento de câncer foi provavelmente aquele com mais transformações nas últimas décadas da medicina. Por se tratar de uma doença de diferentes origens e com base genética, pode-se traçar claramente uma linha do tempo que caminha na direção da manipulação gênica para seu tratamento. No entanto, das 62 novas drogas de base biotecnológica aprovadas entre 2003 e 2013, 23% aumentaram a expectativa de vida dos pacientes apenas em 3 meses e 11% em menos de 3 meses - para as demais, não há evidência de sobrevida. Embora estas drogas representem um passo importante na melhoria das terapias de combate ao câncer, a magnitude dos benefícios clínicos em contrapartida a seus custos é uma preocupação constante dos especialistas (SALAS-VEGA; ILIOPOULOS; MOSSIALOS, 2017).

No capítulo a seguir, apresenta-se a estratégia de método da pesquisa realizada nesta tese em seus dois grandes objetivos. O primeiro foi detectar, através das publicações em editoriais de revistas científicas especializadas em oncologia, quais poderiam ser os tratamentos de câncer em um horizonte de 30 anos. O segundo foi coletar uma lista de respondentes para uma pesquisa de opinião sobre o futuro do câncer e das tecnologias detectadas na primeira etapa.

5. MÉTODO

5.1 IDENTIFICAÇÃO DE TECNOLOGIAS

Para a identificação de tecnologias passíveis de utilização na atenção ao câncer, no futuro, procedeu-se à leitura de editoriais de periódicos científicos especializadas em oncologia, indexados na base Web of Science (WoS), da Thomson Reuters, e publicados nos últimos cinco anos (2010-2017). Como sabido, editoriais são usualmente escritos por especialistas com larga experiência em sua área de atuação e com o propósito de apresentar opiniões gerais sobre temas relevantes no ambiente científico. Para tanto, elaborou-se a seguinte estratégia de busca, que combinou descritores relativos à oncologia e à futuro:

(ts=((cancer* or neoplasia* or neoplasm* or tumor*) and (future* or foresight* or forthcoming* or prospective* or imminent*))) and tipos de documento: (Editorial Material), tempo estipulado: 2010-2017, índices: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI.

Esta etapa da pesquisa foi realizada no dia 25 de setembro de 2017 e obteve 207 documentos. Ao final da análise, foram selecionadas nove tecnologias: Tumor delivery; Terapias celulares; Vacinas de câncer; Biópsia líquida; Imagem molecular; Ferramentas de edição gênica; Terapêutica de RNA; Vírus oncolíticos; e Terapêuticas relacionadas a anticorpos. A busca em editoriais foi complementada com informações contidas em relatórios de consultorias especializadas em oncologia. Uma vez que envolvem manipulação genética de diferentes organismos para uso clínico (seja para prevenção, diagnóstico ou tratamento do câncer), todas estas tecnologias podem ser consideradas *biopharmaceuticals*.

5.2 LISTA DE RESPONDENTES PARA O WEBSURVEY

Em seguida, de modo a gerar a lista de respondentes do Web Survey sobre o futuro da atenção ao câncer, realizou-se uma nova busca na WoS. Utilizou-se uma estratégia voltada à identificação de pesquisadores que publicaram resultados de pesquisa em câncer nos últimos cinco anos. A query utilizada nesta etapa foi:

(ti=(cancer* or neoplasia* or neoplasm* or tumor*) and su=(oncology)) and tipos de documento: (Article), tempo estipulado: 2012-2017, índices: SCI-EXPANDED.

Optou-se por restringir a busca apenas aos artigos porque estes documentos atendem a padrões de qualidade mais elevados do que outros tipos de materiais de divulgação científica (GONZÁLEZ-ALBO; BORDONS, 2011). Restringiu-se a busca apenas ao índice SCI-EXPANDED para que se pudesse identificar respondentes cuja pesquisa é vinculada às ciências naturais – especialmente aqueles com publicações na área biomédica. A busca, realizada no dia 9 de outubro de 2017, obteve 105.512 registros de artigos, que foram importados em arquivo de texto para o software proprietário VantagePoint 10.0. As duplicatas foram removidas a partir do número identificador do artigo (ISI) e do nome dos títulos, de modo que o número de documentos foi reduzido para 89.067.

Dos 89.067 títulos únicos da base, 87.762 tinham pelo menos um autor e 87.013 tinham pelo menos um e-mail de correspondência, sendo que 14.728 destes tinham mais de um e-mail disponível por título (alguns títulos chegavam a ter cerca de 40 e-mails diferentes). Foram recuperados 126.014 e-mails, dos quais 81.122 eram e-mails distintos. Assim, a lista final totalizou 81.122 e-mails. Destes, foi possível identificar o usuário da conta de 52.506 e-mails. Em web surveys, mencionar o nome do respondente no convite para participação na pesquisa contribui para o aumento da taxa de resposta (SAUERMAN; ROACH, 2013). Infelizmente, não foi possível identificar o usuário da conta de 28.616.

O questionário final (Apêndice A) foi validado por dois especialistas em oncologia do INCA. Uma vez que se trata de uma pesquisa de abrangência mundial, o e-mail convite, os e-mails lembrete e o questionário foram redigidos em inglês. Os e-mails foram enviados pela plataforma SurveyMonkey (disponível em: <http://pt.surveymonkey.com/>), utilizada para a realização do web survey. O questionário online enviado para 81.120 autores continha um máximo de nove e um mínimo de 1 pergunta – o número de perguntas variava de acordo com as respostas de cada especialista.

No dia 24 de outubro de 2017 realizaram-se dois pilotos com uma amostra aleatória compreendendo 1% dos e-mails (286 e-mails sem nome do autor e 525 e-mails com nome do autor). Os pilotos tiveram taxa de resposta de 5,7% para os e-mails com nome do autor e 0,0%

para os e-mails sem nome do autor. Não houve qualquer alteração no instrumento de coleta após a finalização da etapa piloto.

Tanto para o piloto quanto para a etapa principal da pesquisa, o e-mail convite foi enviado com um aviso de que o questionário estaria à disposição do respondente por sete dias. No terceiro, quinto e último dia foram enviados e-mails lembrete para os respondentes. Nos e-mails convite e lembrete, buscou-se seguir diferentes recomendações existentes na literatura sobre web surveys, como: (1) uso do nome do respondente no cabeçalho do e-mail; (2) solicitação clara do que será pedido no websurvey e quanto tempo isso tomará do respondente; (3) ênfase na importância da participação do respondente para os resultados da pesquisa; e (4) identificação do *sponsor* da pesquisa (COUPER; MILLER, 2008; KAPLOWITZ; HADLOCK; LEVINE, 2004; SAUERMAN; ROACH, 2013). Adicionalmente, os e-mails informaram o título do artigo que identificou e qualificou o respondente para participação na pesquisa.

A etapa principal do web survey teve início no dia 30 de outubro de 2017 e foi encerrada no dia 16 de novembro de 2017. Devido a uma limitação do SurveyMonkey, um máximo de 10 mil e-mails pôde ser enviado por dia – de maneira que o total de respondentes precisou ser dividido em nove grupos diferentes. Para cada grupo foram enviados um total de quatro e-mails, sendo 01 convite para participação na pesquisa e 03 lembretes. A taxa de resposta foi de 3,85% para os e-mails com nome do autor e 1,6% para os e-mails sem nome do autor. No total, a taxa de resposta foi de 3% (2.408 questionários respondidos). Essa taxa é compatível com uma amostra representativa de 95% de confiança e 3% de margem de erro²⁶.

5.3 MAPEAMENTO DAS PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS EM CÂNCER

Além da coleta de e-mails a partir dos 105.512 documentos, também buscou-se processar as informações existentes nestes documentos. No software VantagePoint os campos de filiação do autor e país foram normalizados usando a lógica geral *fuzzy* da ferramenta de limpeza e também manualmente. As palavras-chave foram agrupadas a partir do tipo de câncer, forma de tratamento ou tecnologia utilizada. Os rankings para países, periódicos e organizações foram produzidos no VantagePoint e exportados para o Microsoft Excel para construção dos

²⁶ O cálculo amostral foi feito de acordo com a seguinte fórmula: $Amostra = \frac{(z^2 \times p(1-p)) / e^2}{1 + ((z^2 \times p(1-p)) / e^2 N)}$, onde N = tamanho da população, e = margem de erro e Z = valor crítico que corresponde ao grau de confiança desejado.

gráficos. Os gráficos do tipo *bubble chart* foram os únicos produzidos no próprio VantagePoint.

Para a criação das redes de países, organizações, áreas de pesquisa e palavras-chave gerou-se uma matriz de co-ocorrência que foi exportada para o software livre Gephi 0.8.3. Este software utilizou o algoritmo Force Atlas 2, que assume a priori a existência de grupos ou clusters dentro da rede (GOLBECK, 2013). Para cada uma destas redes utilizou-se como referência o seu grau de centralidade. O grau de centralidade é baseado no número de nós diretamente conectados a outros nós na rede e é adequado para representar a influência de cada nó na rede (FREEMAN, 1978).

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA E REDES NA PRODUÇÃO CIENTÍFICA EM CÂNCER

A Figura 5 apresenta o ranking de periódicos com mais publicações sobre câncer entre 2012 e setembro de 2017 e seus fatores de impacto para o período 2016/2017. Os periódicos foram organizados de acordo com a participação relativa de suas publicações no total de publicações do período analisado, até aqueles que tinham o mínimo de 1% de participação relativa. A quantidade de artigos publicados nestes periódicos evidencia aqueles onde a comunidade científica voltada ao estudo do câncer tem preferência em publicar. O destaque fica por conta da revista *Oncotarget*, que, no período analisado, publicou 7575 artigos relacionados a câncer (7,3% do total), seguido das revistas *Tumor Biology* e *BMC Cancer*, ambas com participação relativa de 2,8%.

Entre as revistas com mais publicações, grande parte é dedicada inteiramente ao tópico de câncer - exceção apenas para a revista *Molecular Medicine Reports*, cujo escopo inclui diferentes tópicos em medicina molecular (farmacologia, patologia, genética, neurociência, doenças infecciosas, cardiologia molecular e cirurgia molecular) (SPANDIDOS, 2017). A maior parte dos periódicos tem fatores de impacto altos, com destaque para a revista *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, que teve fator de impacto para o período 2016/2017 de 187,040.

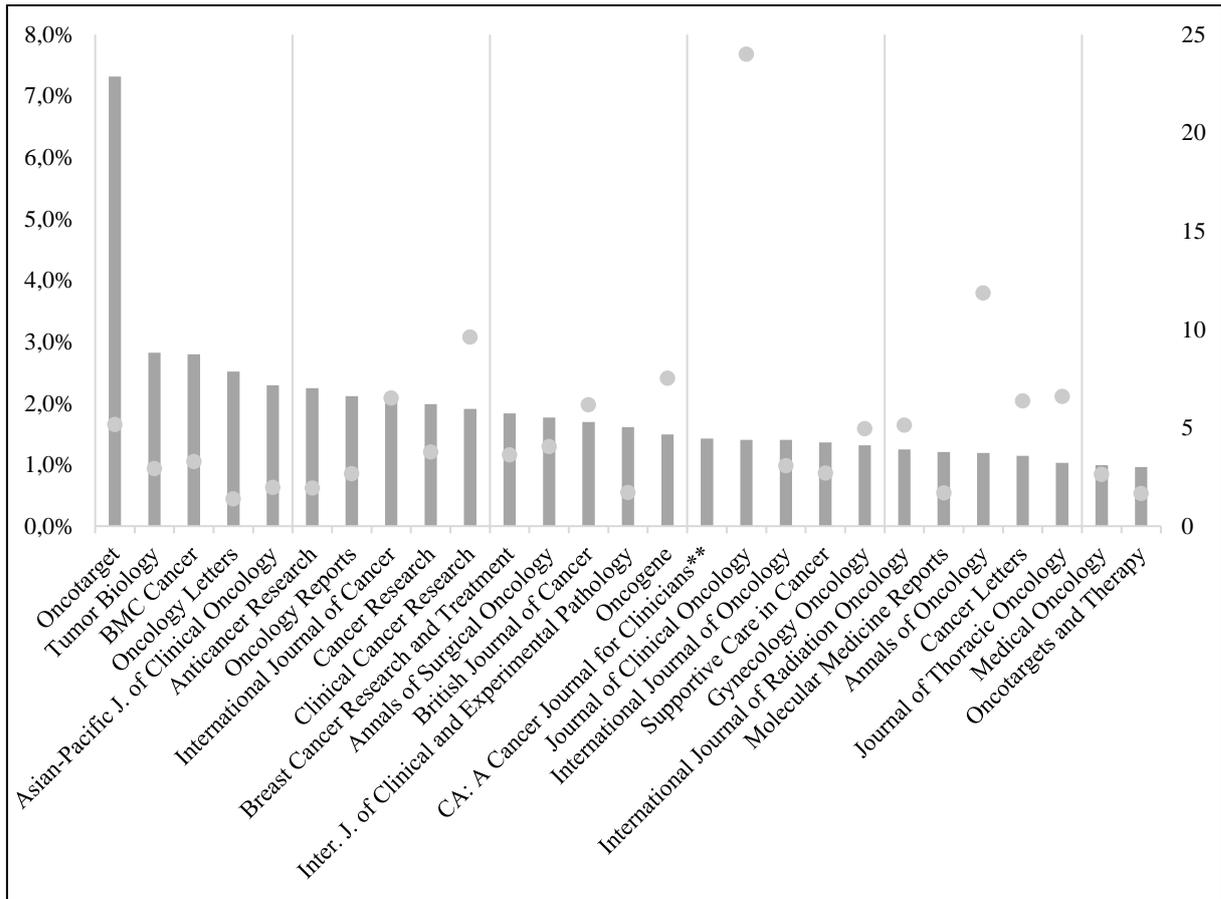


Figura 5 – Ranking de periódicos com mais publicações sobre câncer e seus fatores de impacto (2012-2017*)

*Dados até setembro de 2017

**O periódico *CA: A Cancer Journal for Clinicians* teve fator de impacto de 187,040 em 2016

Fonte: Dados da pesquisa

A Figura 6 mostra o ranking dos países com mais publicações em câncer no período analisado pela pesquisa. São evidenciados neste gráfico todos os países com participação relativa de pelo menos 1% no total das publicações. O destaque fica por conta do volume da produção de Estados Unidos (32,7% do total de publicações) e China (24,5% do total de publicações). Somados, estes dois países representam mais da metade das publicações científicas em câncer no mundo e estão muito à frente do terceiro colocado do ranking, o Japão (8,6% do total de publicações). O ranking é composto em grande parte por países com elevados índices de desenvolvimento humano, com exceção de China, Índia, Turquia e Brasil.

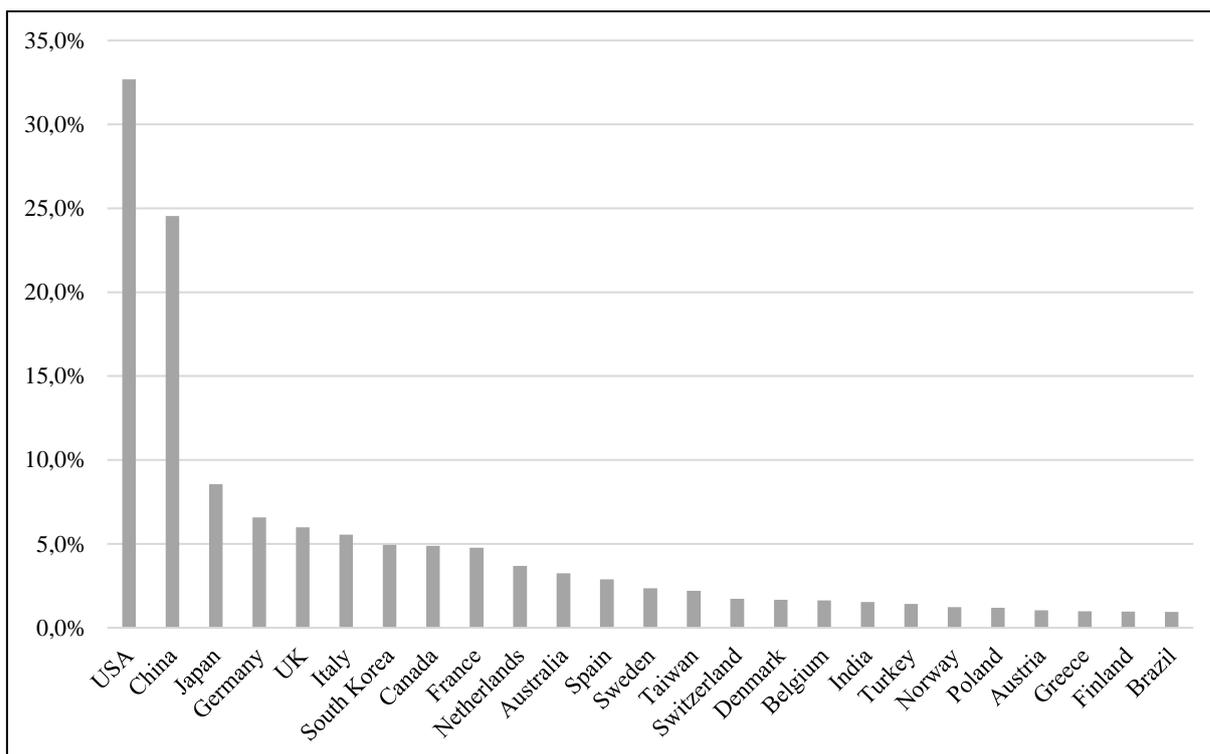


Figura 6 – Ranking de países com mais publicações em câncer (2012-2017*)

*Dados até setembro de 2017

Fonte: Dados da pesquisa

A Figura 7 aponta as mudanças na quantidade de publicações entre os países com pelo menos 1% da publicação mundial. Nota-se que a liderança dos Estados Unidos no número de publicações se mantém durante os últimos cinco anos, mas também que a China aumentou consideravelmente sua quantidade de publicações, saltando de 2346 no ano de 2012 para 5966 em 2016 – um crescimento de aproximadamente 154%. No ano de 2017, até o mês de setembro, a publicação da China chegou a ultrapassar o total das publicações americanas no mesmo ano (4767 e 4605, respectivamente). Entre os outros países no topo do ranking de publicações, todos tiveram aumento no número de publicações no período analisado. No entanto, o aumento no número destas publicações foi pequeno.

O destacado aumento na quantidade de publicações da China em câncer deve ser analisado levando-se em consideração aspectos importantes sobre este país. O câncer é a principal causa de morte nesse país desde 2010 (CHEN, 2016) e a busca por formas de lidar com este problema de saúde pública foi ressaltado no último plano quinquenal deste país – o que inclui um substancial aumento nos investimentos em pesquisa (NDRC, 2017).

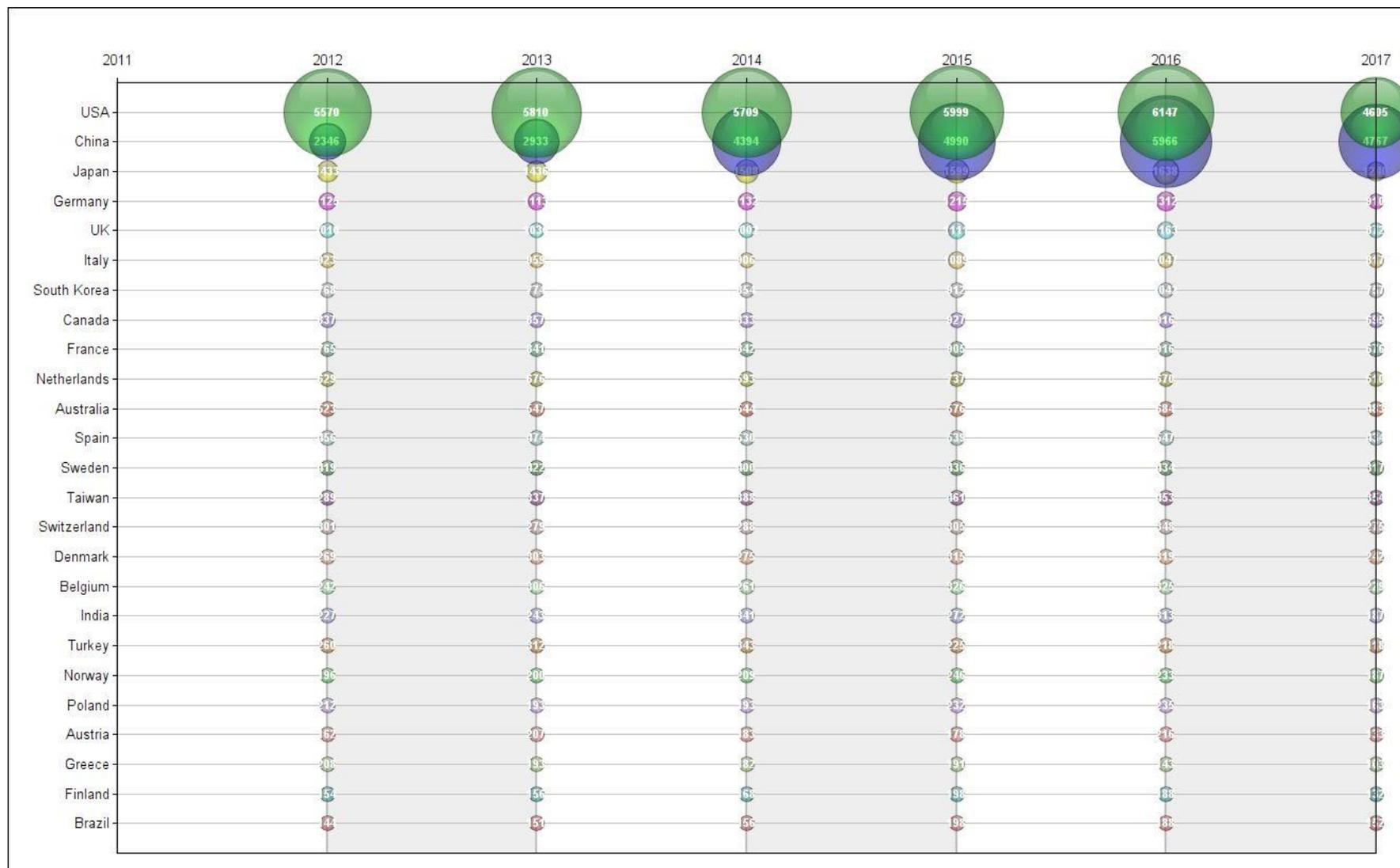


Figura 7 – Número de publicações em câncer por país entre 2012 e 2017*

*Dados até setembro de 2017

Fonte: Dados da pesquisa

A Figura 8 complementa as informações mostradas, apresentando a rede de países com publicações em câncer no período analisado. A rede contém todos os países onde houve publicação de algum autor vinculado à uma organização daquele país, com o destaque nominal para aqueles que realizaram mais parcerias – no caso, publicações em coautoria. Construiu-se a rede a partir do grau de entrada de cada país na matriz de co-ocorrência de publicações – ou seja, os países estão organizados na rede de acordo com o total de parcerias realizadas neste período. O tamanho de cada círculo (ou nó) destaca os países que realizaram mais parcerias e a espessura de cada aresta destaca a quantidade de parcerias que foi realizada entre os dois países.

Inicialmente, a análise da rede de publicações neste período evidencia o papel de destaque dos Estados Unidos. Este país é aquele com o maior nó – em outras palavras, é aquele que realizou mais parcerias. Embora este resultado seja esperado pela quantidade de artigos que autores com filiação neste país realizaram no período analisado, o mesmo não pode ser dito sobre China e Japão. Embora estes países figurem, respectivamente, em segundo e terceiro no ranking de países com mais publicações, o tamanho dos seus nós aponta um grau de parceria menor do que outros países com menos publicações. França e Reino Unido são países com quantidade de publicações significativamente menor que estes dois, mas que apresentam grau de entrada superior na rede. Nesse caso, intui-se que, para as publicações de China e Japão, a ocorrência de parcerias com outros países é menor do que os países ocidentais e, quando ocorrem, são predominantemente entre instituições de pesquisa dentro do país. Por outro lado, países europeus com menores quantidades de publicações realizam parcerias externas com maior frequência.

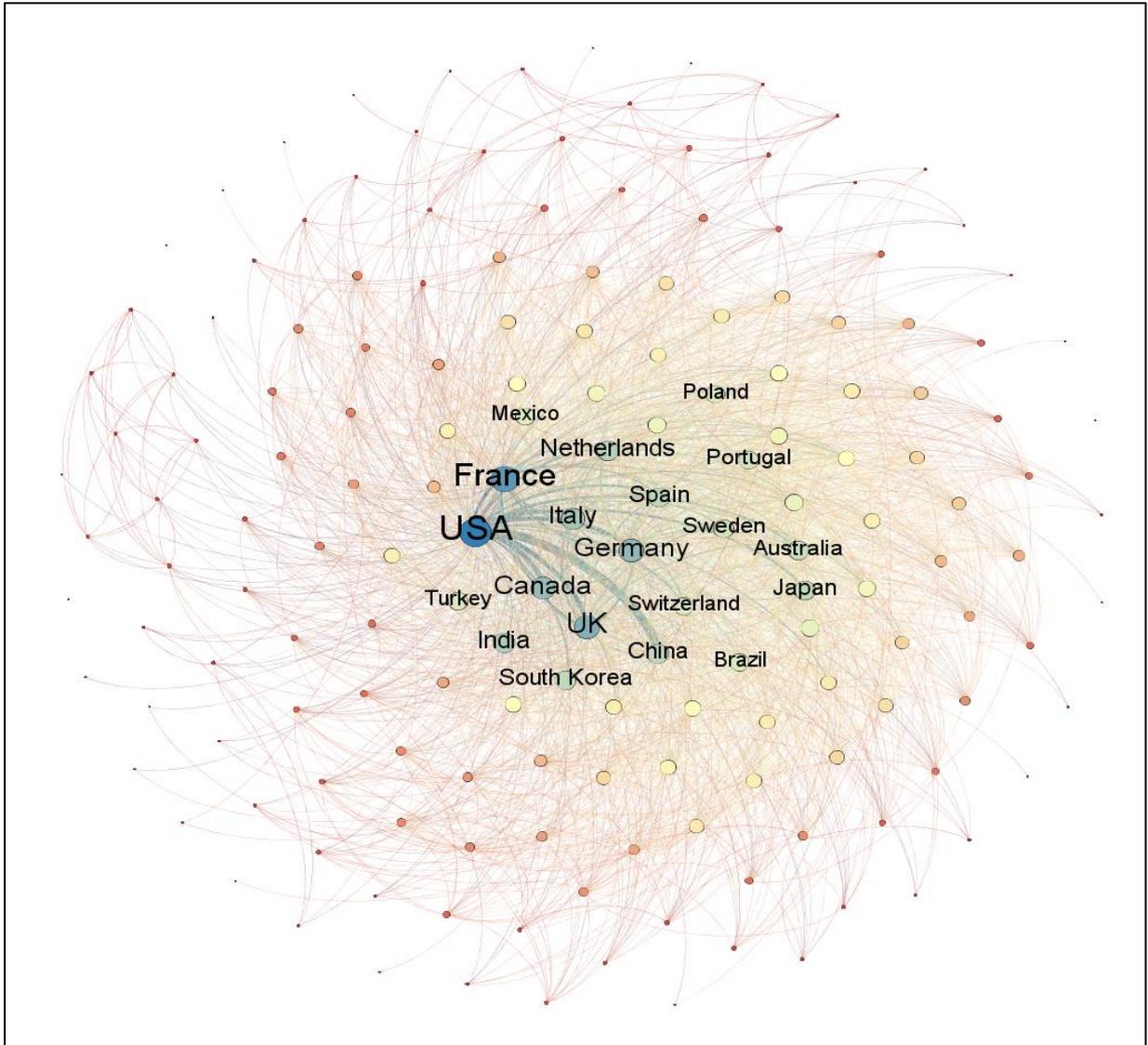


Figura 8 – Rede de países com publicações em câncer (2012-2017*)

*Dados até setembro de 2017

Fonte: Dados da pesquisa

A Figura 9 apresenta todas aquelas instituições²⁷ com participação de pelo menos 1% no total de publicações. São vinte instituições de seis países diferentes: (1) Estados Unidos, com doze instituições, (2) China, com quatro instituições e (3) Canadá, Suécia, Coreia do Sul e Alemanha, com uma organização cada. O ranking de instituições, embora se assemelhe com o de países, apresenta distinções importantes. Embora no total de publicações no acumulado do período analisado a China esteja próxima dos Estados Unidos, quando a análise é individualizada por organização a relevância dos Estados Unidos se destaca. Isto mostra indícios de que a produção científica chinesa está pulverizada em diversas instituições. O

²⁷ Nesta tese, consideram-se todos os vínculos dos autores com a denominação genérica de ‘instituições’.

somatório das três primeiras instituições no ranking, todas americanas, representa aproximadamente 10% do total das publicações científicas em câncer no período analisado.

Outro destaque entre as instituições com mais publicações é o *Karolinska Institutet*, da Suécia. Esta organização é a décima terceira neste ranking, com representação muito superior à da Suécia no total dos países. O *Karolinska Institutet* é responsável por mais da metade das publicações em câncer na Suécia e publica pouco menos do que as principais instituições de câncer da China. Esta organização, fundada em 1810, é uma das principais instituições médicas do mundo, com 80% da sua receita dedicada exclusivamente à pesquisa e é a responsável por conceder o Prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina (E-CANCER, 2017).

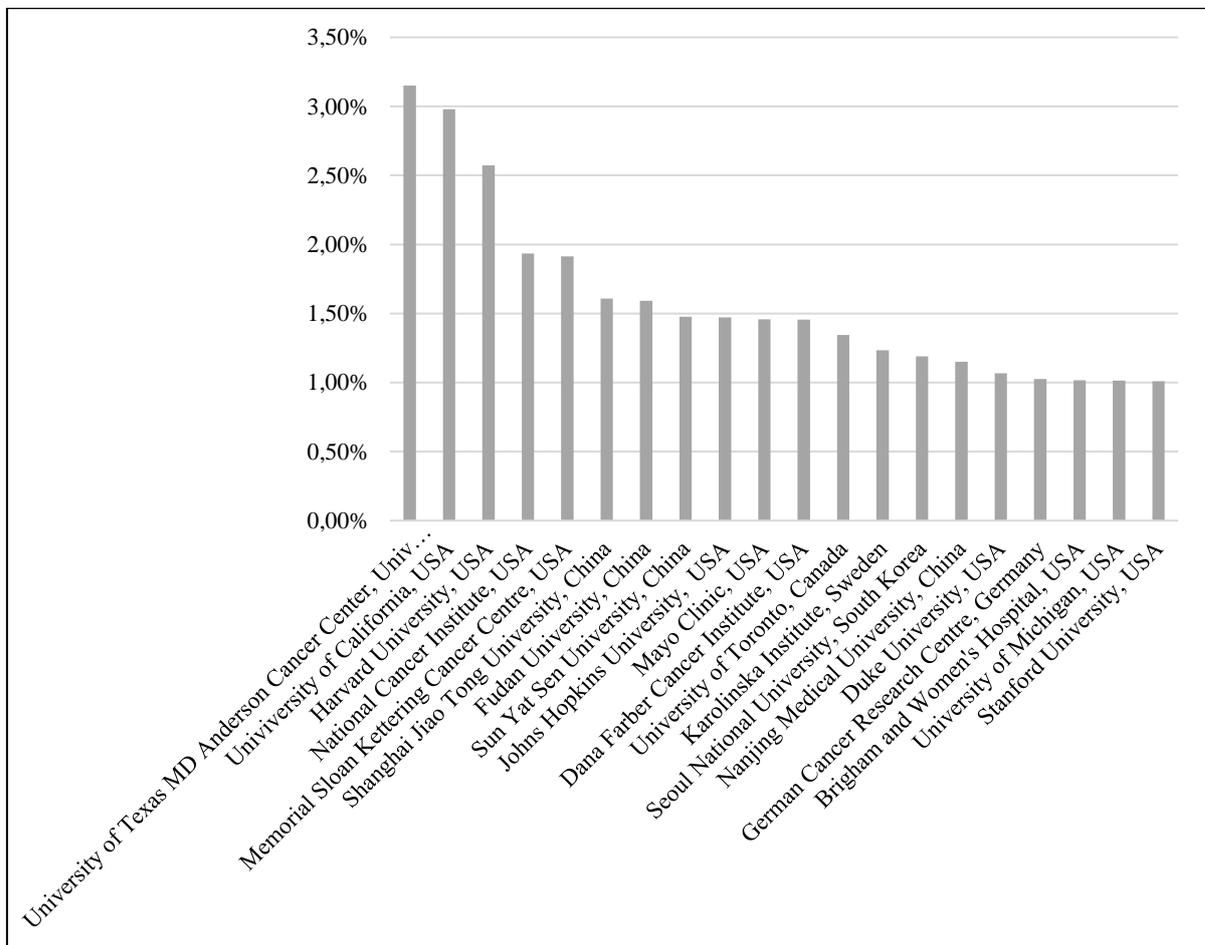


Figura 9 - Ranking de organizações com mais publicações em câncer (2012-2017*)

*Dados até setembro de 2017

Fonte: Dados da pesquisa

A Figura 10 evidencia como as instituições que publicaram em câncer entre 2012 e setembro de 2017 interagiram. Assim como a rede para países, esta rede é organizada de acordo com o grau de entrada de cada nó – mais precisamente, a quantidade de artigos em autoria com

autores de outras instituições. Destacou-se nominalmente aquelas organizações com mais parcerias no período analisado²⁸. O algoritmo de redes utilizado (Fruchterman Reingold ou FR) possibilita visualizar alguns agrupamentos de instituições que interagem mais entre si, como é o caso do agrupamento na parte superior da imagem, que conta apenas com instituições americanas²⁹. Há também um agrupamento de instituições europeias no lado esquerdo da figura e outro agrupamento de instituições americanas no lado direito, que inclui a principal organização dedicada a câncer no país, o *National Cancer Institute* (NCI).

Mais uma vez a comparação entre o total de publicações e de parcerias na China tem características distintas. Ainda que este país tenha quatro das vinte instituições que mais publicaram em câncer no período analisado, a quantidade de parcerias realizadas é significativamente menor do que as encontradas em instituições com menos publicações. No caso desta rede, nota-se ainda que a menor escala de parcerias nas instituições chinesas não só é encontrada em parcerias entre países diferentes, mas também dentro do próprio país. Intui-se que o alto volume de publicações neste país resulta, com mais frequência, de esforços intrainstitucionais.

²⁸ Destacou-se também a Fudan University, organização chinesa com mais parcerias. Buscou-se evidenciar a principal instituição, em termos de parcerias, de um dos países com maior quantidade de publicações em câncer.

²⁹ Para facilitar a visualização, agrupou-se o *MD Cancer Center* da Universidade do Texas com as demais instituições que também fazem parte do chamado Texas System. Na Figura 10 estas instituições estão agrupadas pelo nome 'UTexas'.

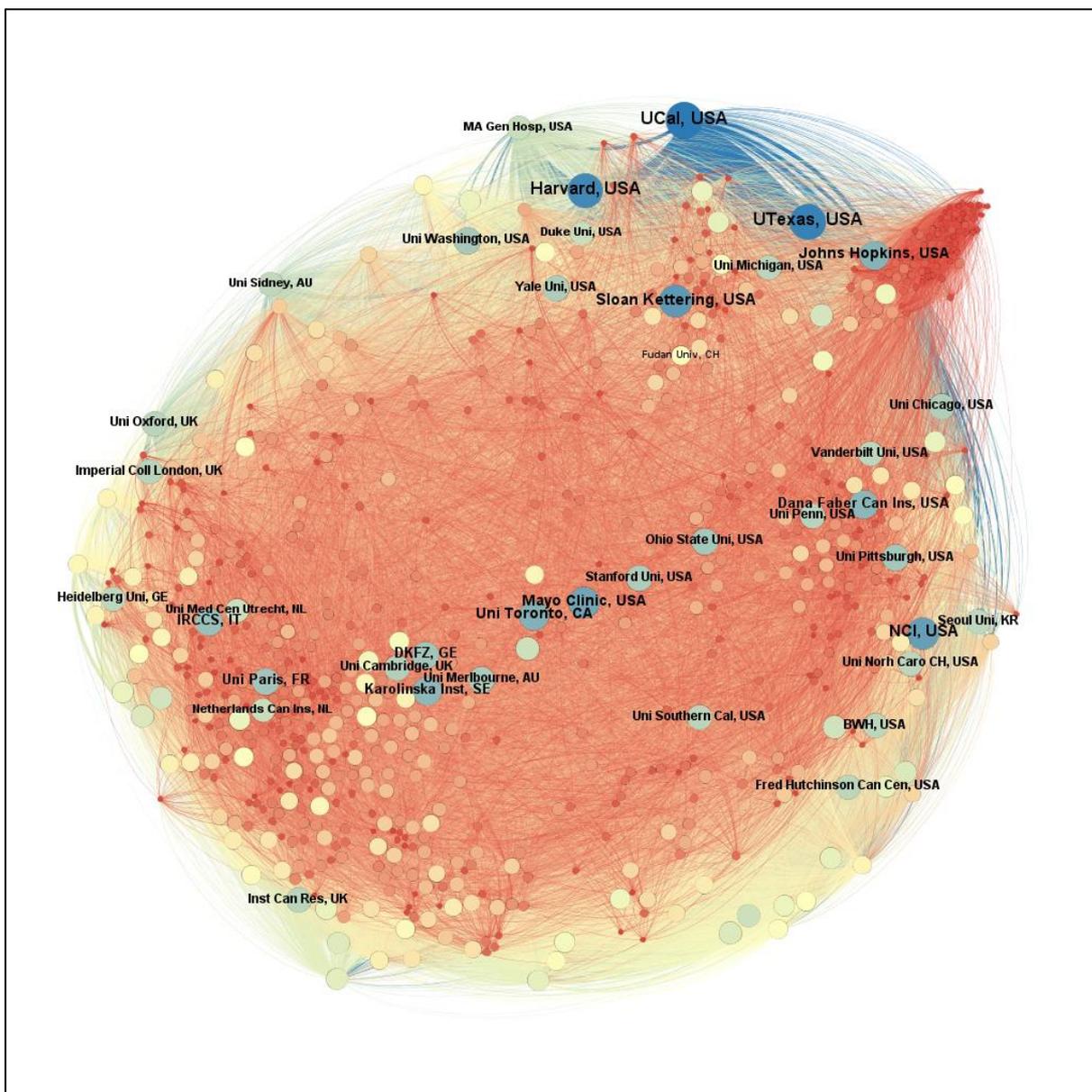


Figura 10 – Rede de instituições com publicações em câncer (2012-2017*)

*Dados até setembro de 2017

Fonte: Dados da pesquisa

Outra categoria relevante para o mapeamento das publicações científicas em câncer é a área de pesquisa. A equipe da Thomson Reuters classifica os artigos indexados na base de dados da Web of Science e atribui para cada um deles uma ou mais áreas de pesquisa. Em 2017, constavam 151 áreas de pesquisa, divididas em cinco grandes grupos: (1) Biomedicina e Ciências da Vida, (2) Ciências Físicas, (3) Tecnologia, (4) Artes e Humanidades e (5) Ciências Sociais (CLARIVATE ANALYTICS, 2017). A Figura 11 evidencia o ranking das áreas de pesquisa com mais publicações em câncer no período analisado pela pesquisa. São exibidas aquelas áreas com participação relativa de pelo menos 1% no total das publicações.

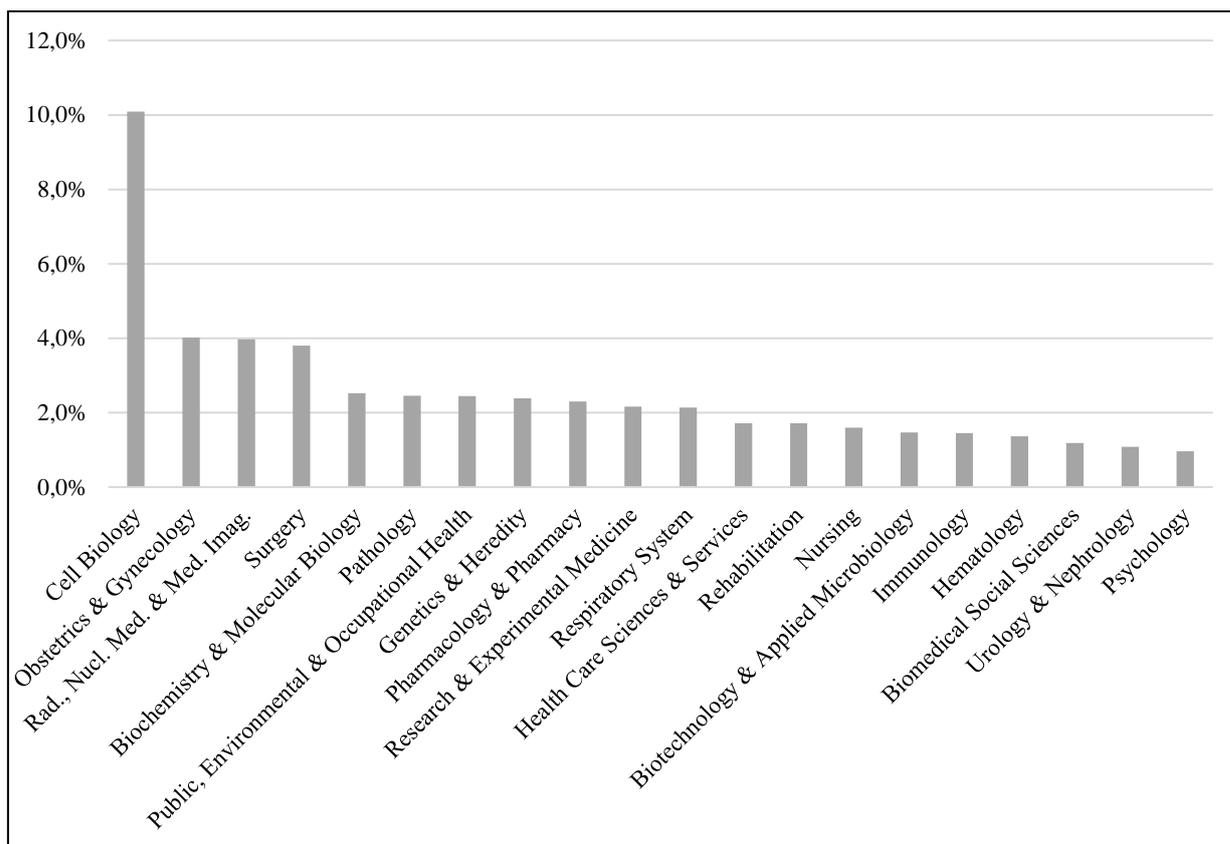


Figura 11 – Ranking de áreas de pesquisa com mais publicações em câncer (2012-2017*)

*Dados até setembro de 2017

Fonte: Dados da pesquisa

As áreas de pesquisa com mais destaque podem ser divididas entre grandes áreas de conhecimento segmentadas por local do câncer (obstetrícia e ginecologia, sistema respiratório etc.), tipos de tratamento (cirurgia, radioterapia, imunologia etc.) e tipo de conhecimento científico (biologia celular, biologia molecular etc.). O detalhamento do que significam as áreas de pesquisa na Web of Science pode ser visto na Tabela 5. Foram incluídas as principais áreas com publicações em câncer, mas excluíram-se os termos relacionados aos tipos de sistemas do corpo humano, cuja definição é intuitiva.

Tabela 5 – Seleção de áreas de pesquisa da Web of Science e suas descrições

Área de pesquisa	Descrição
Biologia Celular (<i>Cell Biology</i>)	Inclui pesquisas em todos os aspectos da estrutura e função de células eucarióticas. O princípio característico dos recursos nesta categoria é a ênfase na integração no nível celular de informações bioquímicas, moleculares, genéticas, fisiológicas e patológicas. Esta categoria considera material em tecidos específicos, diferenciados e embrionários.
Radiologia, Medicina Nuclear e Imagem Médica (<i>Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging</i>)	Inclui pesquisas de radiação em biologia e biofísica. Os recursos nesta categoria se concentram em radiologia intervencionista, radiologia investigativa, neurorradiologia, radioterapia e oncologia. Os recursos de medicina nuclear estão preocupados com o uso diagnóstico, terapêutico e investigativo de radionuclídeos. Os recursos de imagens médicas estão preocupados com imagens e gráficos médicos computadorizados.

Bioquímica e Biologia Molecular (<i>Biochemistry and Molecular Biology</i>)	Abrange temas de bioquímica geral e biologia molecular, como carboidratos, lipídios, proteínas, ácidos nucleicos, genes, drogas, substâncias tóxicas e outros constituintes químicos ou moleculares de células, micróbios e plantas e animais superiores, incluindo humanos. Excluem-se os recursos que se concentram em bioquímica em células, tecidos ou órgãos e aqueles cujo principal foco é o organismo de estudo, e. plantas, micróbios, etc. Excluídos, também, são recursos que se concentram em métodos em bioquímica ou biologia molecular.
Patologia (<i>Pathology</i>)	Inclui pesquisas especializadas nas técnicas, causas e efeitos de desenvolvimento da doença no tecido vivo. Esta categoria também considera as aplicações médicas e biomédicas de métodos histológicos e citogenéticos, o desenvolvimento e uso de novas técnicas e aplicações de diagnóstico e o estudo patológico de tecidos ou doenças específicas.
Saúde pública, Ambiental e Ocupacional (<i>Public, Enviromental & Occupational Health</i>)	Abrange pesquisas que lidam com epidemiologia, higiene e saúde; doenças parasitárias e parasitológicas; medicina tropical; medicina industrial; Medicina Ocupacional; Controle de infecção; e medicina preventiva. Também estão incluídos recursos sobre saúde ambiental; causas e controle do câncer; aviação, aerossol e medicina da região selvagem.
Genética e Hereditariedade (<i>Genetics and Heredity</i>)	Pesquisas que tratam da estrutura, funções e propriedades dos genes e as características da hereditariedade. Esta categoria também considera traços hereditários, genética populacional, frequência e distribuição de polimorfismo, bem como doenças hereditárias e distúrbios do processo replicativo. A categoria é distinguível da Bioquímica e Biologia Molecular pela sua ênfase específica no gene como uma única unidade funcional e no efeito do gene sobre o organismo como um todo.
Pesquisa e Medicina Experimental (<i>Research & Experimental Medicine</i>)	Pesquisas médicas em geral com especial ênfase em técnicas extremamente inovadoras e intervenções clínicas em uma ampla gama de especializações e aplicações médicas, incluindo desenvolvimento de vacinas, substituição de tecidos, imunoterapia e outras estratégias terapêuticas experimentais. Os recursos nesta categoria refletem intervenções clínicas que estão em estágios iniciais de desenvolvimento, usando modelos in vitro ou animais e ensaios clínicos em pequena escala.
Ciências da Saúde e Serviços (<i>Health Care Sciences and Services</i>)	Inclui pesquisas em serviços de saúde, administração hospitalar, gestão de cuidados de saúde, financiamento de cuidados de saúde, política e planejamento de saúde, economia da saúde, educação em saúde, história de medicina e cuidados paliativos.
Reabilitação (<i>Rehabilitation</i>)	Pesquisas em terapias para auxiliar na recuperação ou aprimoramento de habilidades físicas, cognitivas ou sociais diminuídas por defeitos congênitos, doenças, lesões ou envelhecimento.
Biotecnologia e Microbiologia Aplicada (<i>Biotechnology and Applied Microbiology</i>)	Pesquisas em tópicos sobre a manipulação de organismos vivos para produzir produtos ou resolver problemas para atender às necessidades humanas. Os tópicos incluem engenharia genética; técnicas de diagnóstico molecular e terapêuticas; mineração de dados do genoma; bioprocessamento de alimentos e drogas; controle biológico de pragas; biorremediação ambiental; e produção de bioenergia. Esta categoria também cobre recursos que lidam com as questões sociais, empresariais e regulamentares relacionadas.
Imunologia (<i>Immunology</i>)	Inclui pesquisas dedicadas a todos os aspectos da resposta e regulação imune, tanto a nível celular-molecular quanto ao nível clínico. Outros tópicos incluem estudos da interação entre agentes patogênicos e imunidade do hospedeiro, bem como imunologia clínica, imunoterapias emergentes e a contribuição imunológica ao curso da doença.
Hematologia (<i>Hematology</i>)	Inclui pesquisas que lidam com o sangue e os tecidos formadores de sangue, bem como as funções, doenças e tratamentos desses sistemas. Os tópicos incluídos são hemofilia, distúrbios neoplásicos do sangue ou tecidos linfóides e mecanismos e distúrbios da trombose.

Fonte: CLARIVATE ANALYTICS (2017)

Inicialmente, percebe-se o destaque da área de pesquisa de biologia celular em relação às demais, com mais de 10 mil publicações indexadas. As principais modalidades de diagnóstico e tratamento são representadas por áreas de pesquisa com destaque no ranking analisado – exceção feita a imunologia, que se encontra apenas na décima sexta posição. Embora esta modalidade de tratamento seja considerada atualmente como uma das mais modernas no cuidado ao câncer, as abordagens tradicionais de tratamento ainda são aquelas que concentram a maior quantidade de publicações.

O câncer é o nome genérico para uma doença com mais de 100 tipos distintos, que tem diferentes origens e acomete diferentes partes do corpo humano (INCA, 2012). Desta forma, é de se esperar que as áreas de pesquisa com publicações indexadas para este tópico envolvam diferentes tipos de sistemas do corpo humano, opções de diagnóstico e tratamento, ferramentas de pesquisa e tópicos de outras áreas de saúde não médicas (psicologia, enfermagem, reabilitação).

A Figura 12 desagrega o acumulado de publicações por cada área de pesquisa nos últimos cinco anos. Destaca-se no gráfico o aumento exponencial no número de publicações na área de biologia celular – um salto de 514 publicações em 2012 para 3411 publicações em 2016 (ou 564%). Outras áreas também tiveram crescimento no número de publicações no período analisado, como cirurgia, patologia e pesquisa e medicina experimental. Ao mesmo tempo, destacam-se as áreas de radiologia, medicina nuclear e imagem médica e sistema respiratório como sendo aquelas onde houve maior redução no número de publicações.

A classificação da Web of Science para os artigos indexados em sua base não é exclusiva – um artigo pode ser indexado em uma ou mais áreas de pesquisa. Desta forma, embora as pesquisas em câncer tenham caminhado em diferentes direções nos últimos anos, o aumento do número de publicações em biologia celular deve-se, principalmente, ao caráter amplo desta categoria. O câncer é uma doença associada com o comportamento celular desregulado e questões relacionadas a esta área de pesquisa englobam muitas das pesquisas na área nos últimos anos.

Entre as categorias que se destacaram no mapeamento, ressalta-se ainda a categoria de pesquisa e medicina experimental. Esta categoria engloba artigos que analisam ou promovem a criação de técnicas consideradas *extremamente* inovadoras. A maioria dos trabalhos envolve pesquisas em estágio inicial de desenvolvimento, ou seja, que ainda estão distantes do mercado e com grande incerteza associada a seu futuro. Nota-se que esta categoria foi uma das que mais cresceu proporcionalmente no período analisado – um aumento de 86%. A busca por intervenções inovadoras no cuidado ao câncer é tendência presente na indústria e academia há algumas décadas e o financiamento destas pesquisas vem crescendo substancialmente (KANAVOS ET AL, 2010).

A pesquisa e desenvolvimento em oncologia é conhecida na indústria como tendo uma das menores taxas de sucesso (e maiores custos) entre as doenças mais prevalentes no perfil epidemiológico mundial. Normalmente, nesta área, para cada nova molécula que entra em estudo clínico a probabilidade de se tornar um produto comercialmente viável é de apenas 5% (KANAVOS ET AL, 2010). Ainda assim, em 2016 havia 544 empresas no mundo com pesquisas em última fase clínica e pelo menos 631 novas moléculas em estágio de desenvolvimento (QUINTILESIMS INSTITUTE, 2017).



Figura 12 – Número de publicações em câncer por área de pesquisa entre 2012 e 2017*

*Dados até setembro de 2017

Fonte: Dados da pesquisa

A Figura 13 complementa a análise das áreas de pesquisa com a rede de áreas de pesquisa através das publicações selecionadas. O tamanho e relevância do nó da área de pesquisa de oncologia era esperado, uma vez que a estratégia de busca de artigos exigia que a publicação estivesse na área de oncologia. Todos os nós foram nomeados na figura, mas o tamanho da fonte está relacionado com a frequência de co-ocorrência de cada área com as demais. A rede confirma a relevância da área de pesquisa de biologia celular nas pesquisas realizadas em câncer nos últimos cinco anos, já que a aresta entre as duas áreas é espessa. Destaca-se novamente a área de ‘pesquisa e medicina experimental’, que, apesar do volume menor do que outras áreas, é aquela que possui mais co-ocorrência com as demais.

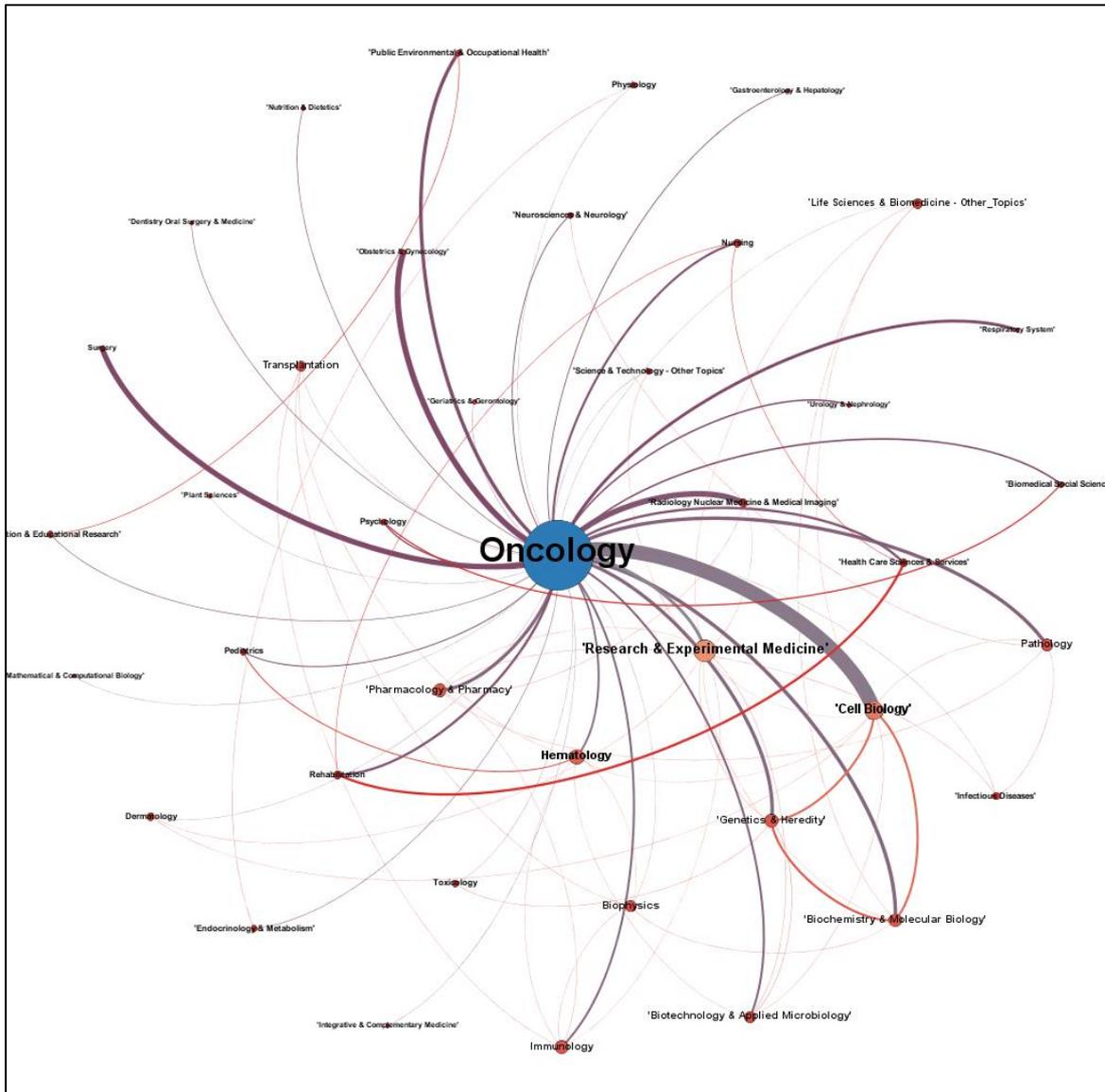


Figura 13 – Rede de áreas de pesquisas entre as publicações sobre câncer (2012-2017*)

*Dados até setembro de 2017

Fonte: Dados da pesquisa

Além das redes de cooperação entre as áreas de pesquisa, pode-se obter outras informações pela distribuição das publicações por área de pesquisa entre os principais países que publicam sobre câncer. A Figura 14 destaca principalmente a distribuição de Estados Unidos e China em termos de publicações. Além de um grande número de publicações na área de biologia molecular, nota-se que há uma especialização nestes países para as outras oito áreas de pesquisa com maior frequência de publicações. Estados Unidos concentram suas pesquisas em: (1) obstetrícia e ginecologia, (2) radiologia, medicina nuclear e imagem médica, (3) cirurgia, (4) bioquímica e biologia molecular, (5) saúde pública, ambiental e ocupacional e (6) genética e hereditariedade. Por outro lado, China concentra publicações em: (7) patologia e (8) pesquisa e medicina experimental.

Ressalta-se nesta figura a relevância da China na área de ‘pesquisa e medicina experimental’. Uma análise mais detalhada das publicações indexadas nesta área permitiu ver que as vinte e duas organizações com mais publicações nesta área são chinesas. Embora não tenha sido possível analisar profundamente as publicações deste país indexadas nesta área, a definição da Thomson Reuters de que nesta área estão as pesquisas *extremamente* inovadoras sugere que este país aparenta ser aquele mais dedicado a avanços científicos mais radicais nos últimos cinco anos. De fato, os investimentos financiados pelo governo chinês apontam para uma busca dos pesquisadores deste país por intervenções inovadoras no cuidado ao câncer (YOU ET AL, 2015).

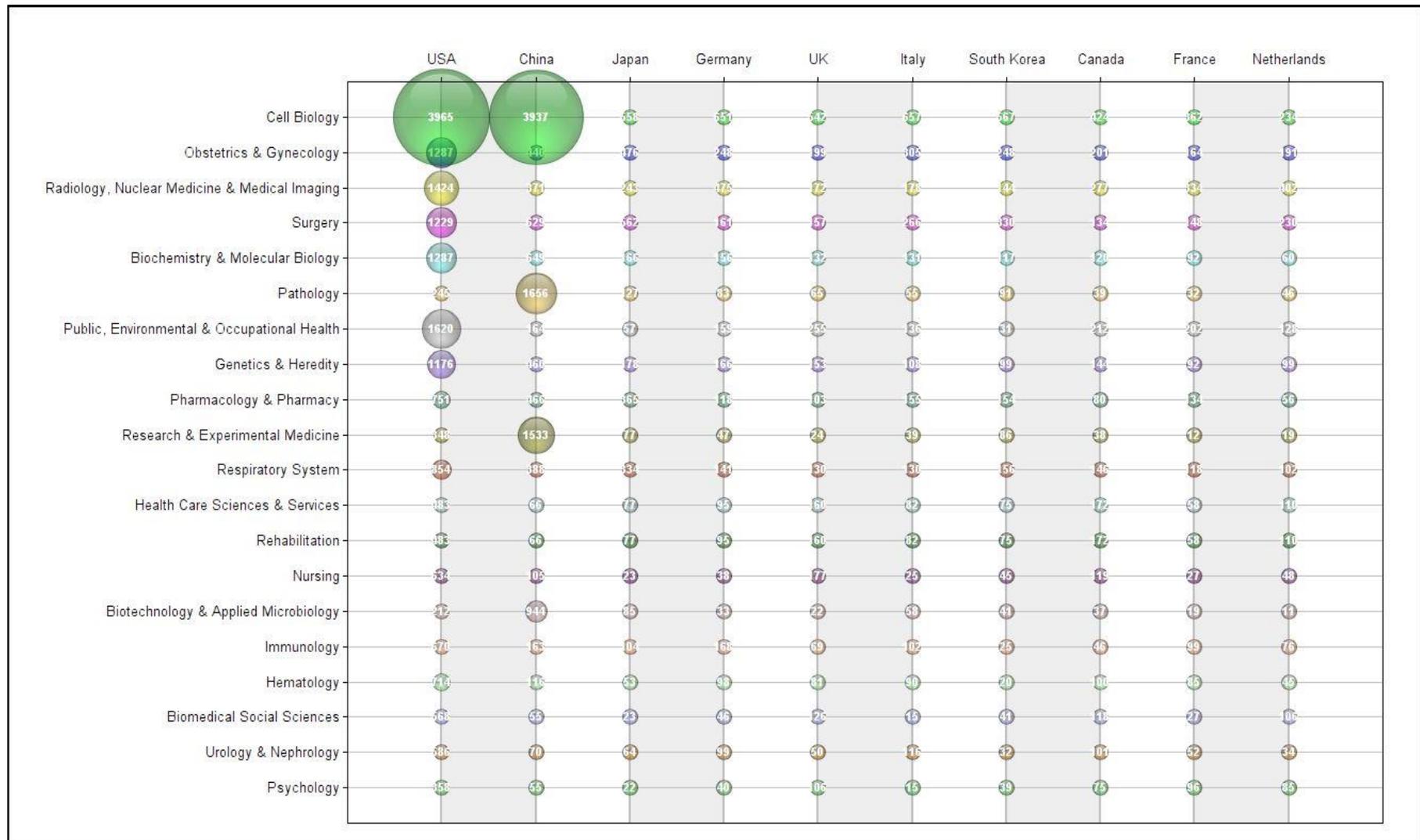


Figura 14 – Número de publicações em câncer por país de acordo com área de pesquisa (2012-2017*)

*Dados até setembro de 2017

Fonte: Dados da pesquisa

A Figura 15 detalha os esforços em publicações das vinte organizações com mais publicações em câncer no período analisado de acordo com as áreas de pesquisa. Nota-se que a área de pesquisa de biologia celular é aquela com mais publicações para praticamente todas estas organizações. O motivo para este destaque deve-se provavelmente ao caráter generalista desta área de pesquisa, que engloba vários tipos de pesquisa – principalmente aquelas com ferramentas tecnológicas mais modernas. Além disso, nota-se uma especialização entre as organizações para algumas áreas de pesquisa específicas. O *MD Cancer Center* da Universidade do Texas, nos Estados Unidos, publica na área de ‘radiologia, medicina nuclear e imagem médica’ praticamente a mesma quantidade do que é produzido por todas as outras organizações do ranking nesta área. O *Memorial Sloan Kettering*, por sua vez, é a principal instituição na área de pesquisa de ‘cirurgia’, publicando mais nesta área do que em ‘biologia celular’. Já na área de ‘saúde pública, ambiental e ocupacional’, o NCI é a principal organização entre as líderes do ranking.

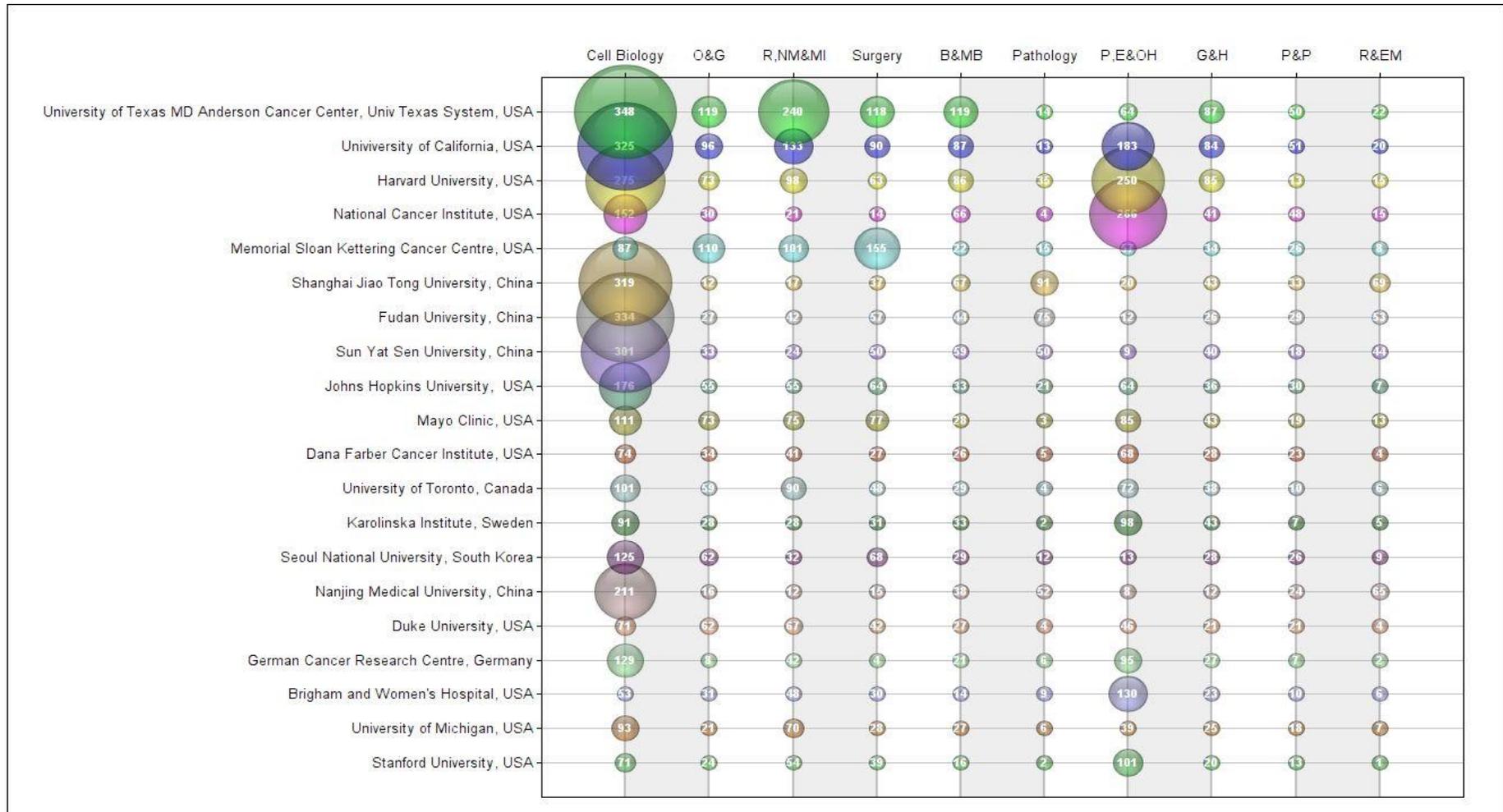


Figura 15 – Número de publicações das principais organizações indexadas nas principais áreas de pesquisa (2012-2017*)

Nota: O&G (Obstetrics & Gynecology), R, NM&MI (Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging), B&MB (Biochemistry and Molecular Biology), P, E&OH (Public, Environmental & Occupational Health), G&H (Genetics & Heredity), P&P (Pharmacology and Pharmacy), R&EM (Research and Experimental Medicine)

*Dados até setembro de 2017

Fonte: Dados da pesquisa

A Figura 16 apresenta o ranking das principais palavras-chave citadas nestes artigos no acumulado dos cinco anos, com exceção do termo ‘*cancer*’, que por razões óbvias foi aquele com maior frequência. Este ranking contém todos os termos que tiveram participação relativa no total de palavras-chave de pelo menos 1%. É um conjunto de termos que pode ser dividido entre tipos específicos de câncer, terapias e tecnologias. As três palavras-chave mais frequentes são câncer de mama, câncer de pulmão e câncer colorretal. Além destes três tipos específicos de câncer estão também entre os mais citados: câncer de próstata, gástrico, cervical, pancreático, bexiga, fígado, cólon, cabeça e pescoço e endometrial, nesta ordem. Além dos tipos específicos de câncer, também apareceram com destaque quimioterapia, radioterapia e cirurgia, que são os tratamentos convencionais mais comuns para câncer. Os termos metástase, biomarcadores, microRNA, imunohistoquímica e célula tronco cancerígena completam o ranking das palavras-chave mais frequentes nos documentos analisados.

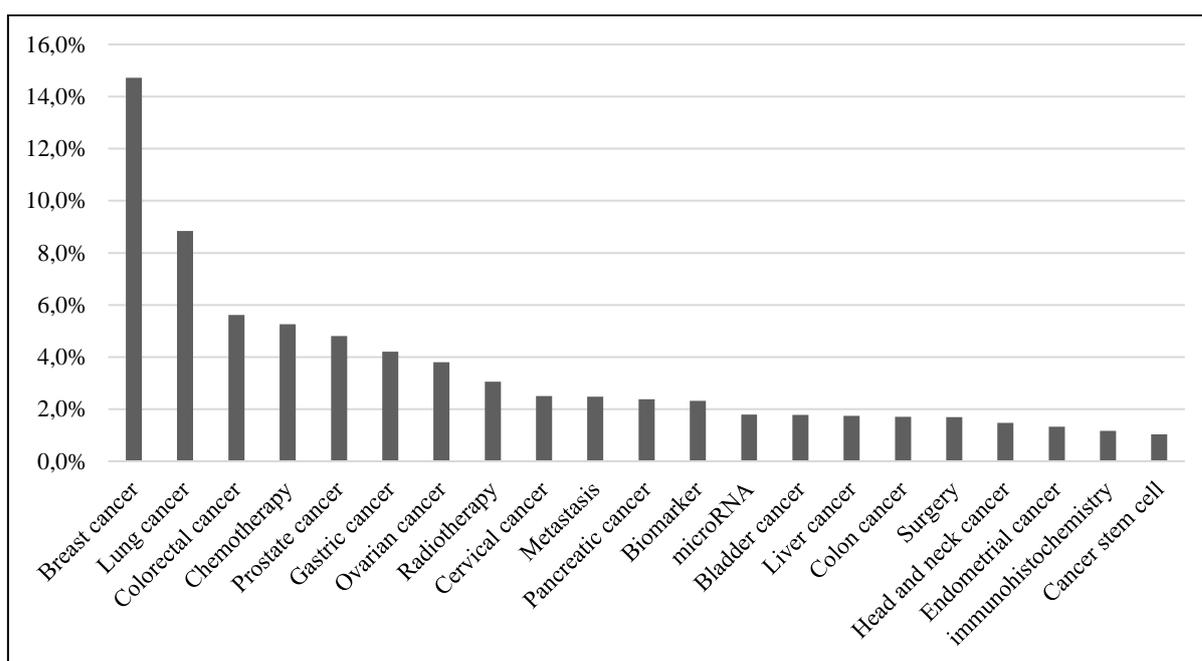


Figura 16 – Ranking de palavras-chave mais citadas nos artigos sobre câncer (2012-2017*)

*Dados até setembro de 2017

Fonte: Dados da pesquisa

O destaque para o câncer de mama entre as palavras-chave pode ser atribuída a relevância deste tipo de câncer no perfil epidemiológico mundial. O câncer de mama é responsável por 6% das mortes associadas ao câncer e 12% dos novos casos registrados em 2012³⁰. Embora o câncer de mama masculino exista em menor proporção, se forem considerados só os cânceres

³⁰Embora existam dados mais atualizados para países específicos, os números relativos ao total dos casos de câncer no mundo, que é compilado pela Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (IARC na sigla em inglês) da Organização Mundial de Saúde, só estão atualizados até 2012 (WHO, 2014).

em mulheres, este é aquele com maior mortalidade (14,7% do total de mortes por câncer) e maior incidência (25,2% do total de novos casos) em 2012. O câncer de mama é o mais comum em mulheres em 140 países e a causa mais frequente de mortalidade pela doença em 101 países (WHO, 2014).

Além do câncer de mama, um destaque em termos do perfil epidemiológico mundial deve também ser dado para os cânceres de pulmão e colorretal. O câncer de pulmão é o câncer com maiores índices de mortalidade e incidência entre todos os cânceres no ano de 2012, enquanto o câncer colorretal é o terceiro em termos de incidência e o quarto em termos de mortalidade. Uma análise dos números de incidência e mortalidade em câncer mostram que as publicações para o período analisado estão muito mais aderentes com as taxas de incidência das doenças do que com as suas taxas de mortalidade.

Além das informações sobre o perfil epidemiológico, outra informação que pode explicar a maior frequência de alguns tipos de câncer em relação aos demais é o total de dinheiro investido em pesquisas em cada uma destas áreas. Embora não exista um número total destes investimentos no mundo, uma *proxy* para estes investimentos pode ser encontrada no total dos investimentos realizados pelo *National Institutes of Health* (NIH), principal organização financiadora de pesquisas nos Estados Unidos (e talvez no mundo). O câncer de mama é aquele com maior investimento entre todos os outros tipos de câncer, com quase o dobro do financiamento em relação ao segundo colocado, câncer pediátrico (US\$656 milhões e US\$ 351 milhões, em 2016). Os cânceres de pulmão e colorretal também são tipos de câncer com um grande volume de financiamento nos últimos anos (NIH, 2017).

A

Figura 17 evidencia que entre as palavras-chave que tiveram participação relativa pelo menos 1% todas aumentaram sua frequência de citação. Essa tendência segue os números das publicações em câncer como um todo - o número de publicações saltou de 15.646 em 2012 para 20.922 em 2016, sem diferenças muito grandes entre a tendência de frequência de palavras-chave no período.

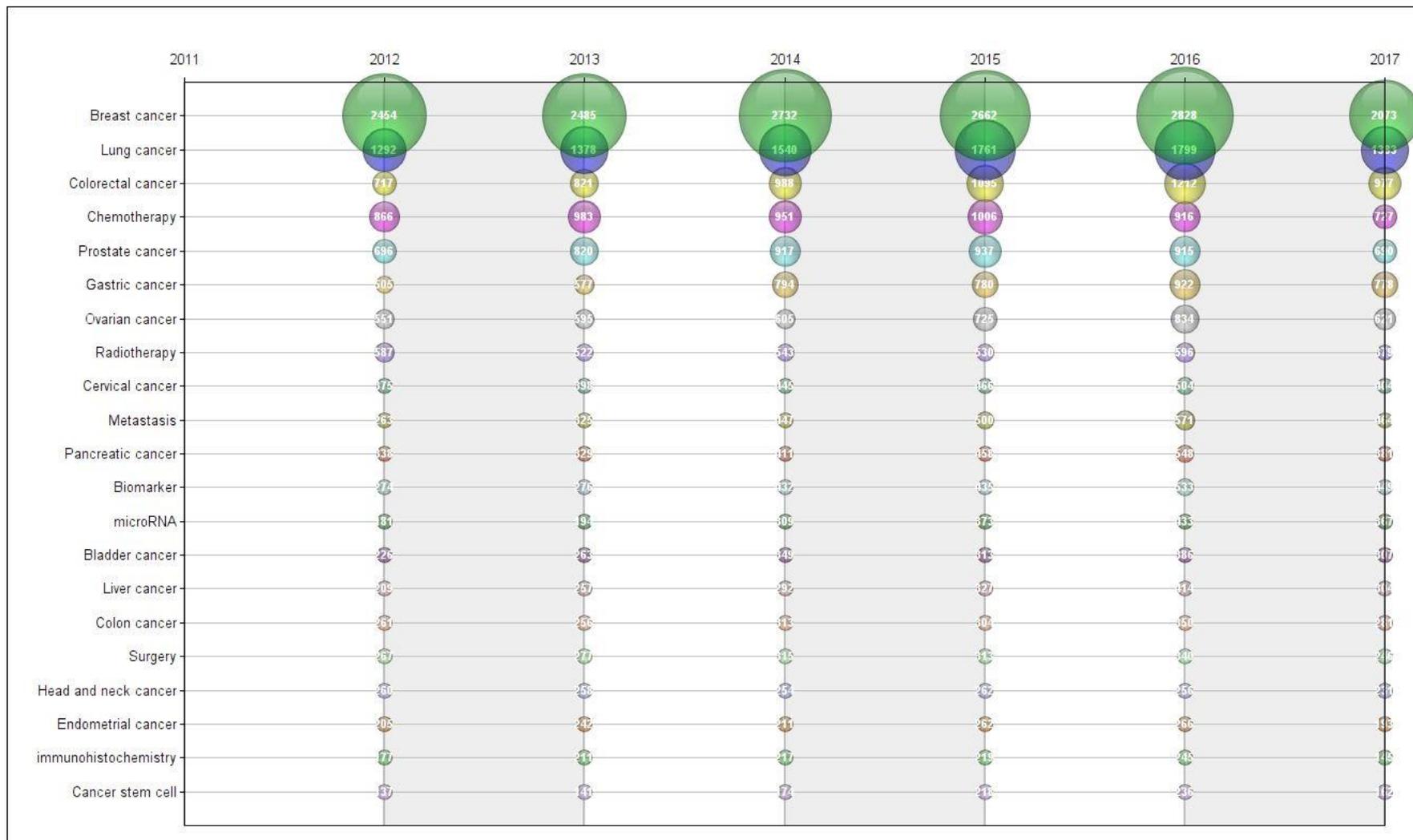


Figura 17 – Número de palavras-chave em publicações sobre câncer entre 2012 e 2017*

*Dados até setembro de 2017

Fonte: Dados da pesquisa

A Figura 18 detalha a frequência de palavras-chave dos artigos em câncer no período analisado entre as principais organizações do ranking. A priori, nota-se a relevância da palavra-chave ‘câncer de mama’ entre a grande maioria das organizações – mas principalmente para os países mais ricos. No caso das principais organizações chinesas (universidades de Shanghai Jiao Tong, Fudan, Sun Yat Sen e Nanjing), há maior frequência relativa de publicações em câncer de pulmão, colorretal e estômago (gástrico).

A China é o país mais populoso do mundo e aproximadamente 22% dos novos casos de câncer e 27% das mortes por câncer são registrados neste país (WHO, 2014). No entanto, o perfil epidemiológico deste país é diferente dos países desenvolvidos. Os quatro cânceres mais comuns na China são pulmão, estômago, fígado e esôfago – somados, representam mais da metade dos casos diagnosticados no país. Para efeito de comparação, estes mesmos cânceres são responsáveis por apenas 18% dos casos dos Estados Unidos (HOWLANDER, 2015). No total, entre metade e um terço do total mundial de casos de câncer de pulmão, estômago, fígado e esôfago ocorrem na China (WHO, 2014). Ademais, os cânceres mais comuns na China são aqueles com menores taxas de sobrevivência (HOWLANDER, 2015).

Não há dados disponíveis para o valor do financiamento do governo da China em câncer, mas sabe-se que atualmente este país financia suas pesquisas com valores similares aos gastos por países europeus (CHENG, 2007; MATEI; CHIRICA; AZOICAI, 2015). No entanto, o país ainda não realiza tantos estudos clínicos quanto os países mais ricos (HONG; DONG, 2014) e apenas recentemente começou a atrair investimentos privados em grande volume (MATEI; CHIRICA; AZOICAI, 2015).

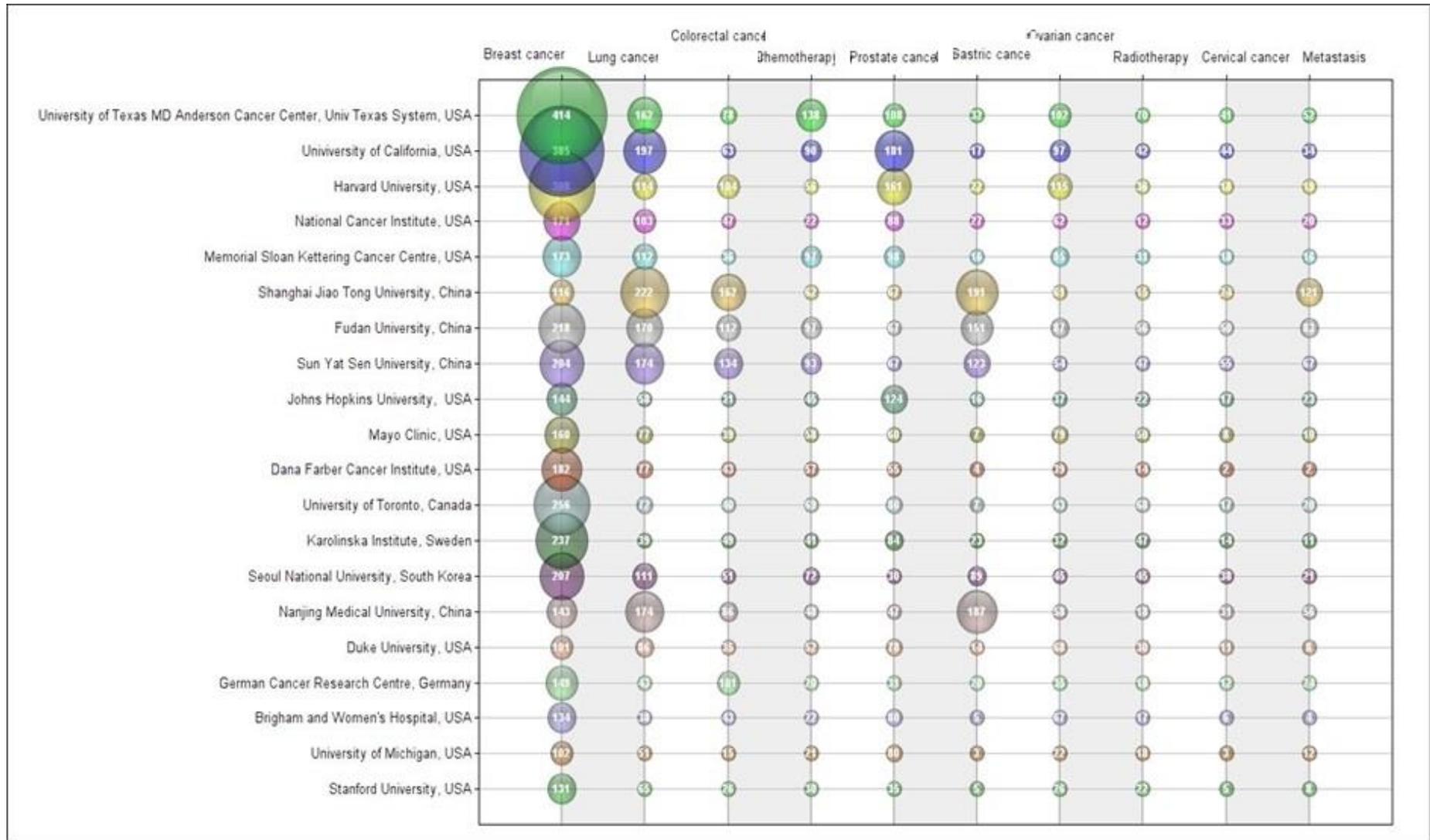


Figura 18 – Número de palavras-chave mais frequentes nos artigos das principais organizações (2012-2017*)

*Dados até setembro de 2017

Fonte: Dados da pesquisa

A Figura 19 mostra a rede de palavras-chave dos artigos. Foram identificados com nomes aquelas palavras com maior grau de entrada – ou seja, aquelas com maior co-ocorrência com as demais. Os cânceres com maiores frequências no ranking de palavras-chave foram aqueles que também tiveram maior grau de entrada: câncer de mama, pulmão e colorretal, respectivamente.

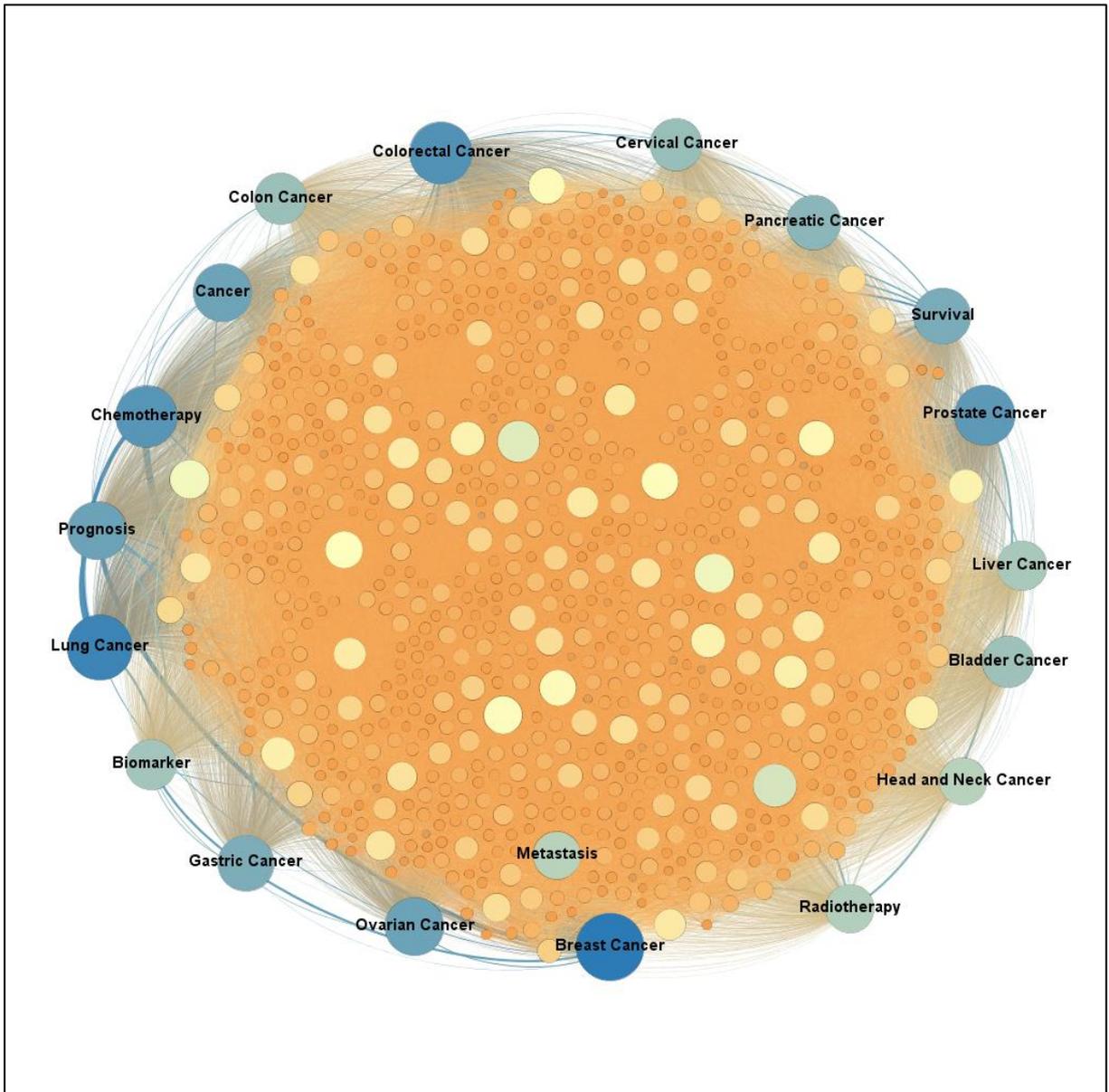


Figura 19 – Rede de palavras-chave relacionadas a câncer (2012-2017*)

*Dados até setembro de 2017

Fonte: Dados da pesquisa

As interações entre palavras-chave nas publicações sobre câncer podem ser melhores vistas na Figura 20. Para esta rede foram excluídas todas as palavras-chave que não tiveram pelo menos 400 conexões com as demais, o que ressalta as interações entre as principais palavras da rede. Nota-se que as principais co-ocorrências se dão pela palavra ‘câncer de mama’, que interage

com os termos ‘quimioterapia’, ‘prognóstico’ e ‘sobrevivência’. As co-ocorrências entre os tipos de câncer e de tratamento são comuns – principalmente para radioterapia e quimioterapia. Há pouca co-ocorrência entre dois tipos de câncer distintos, mas grande co-ocorrência de termos associados a novas pesquisas (como biomarcadores e microRNA) com alguns tipos de câncer – principalmente os três mais frequentes (mama, pulmão e colorretal).

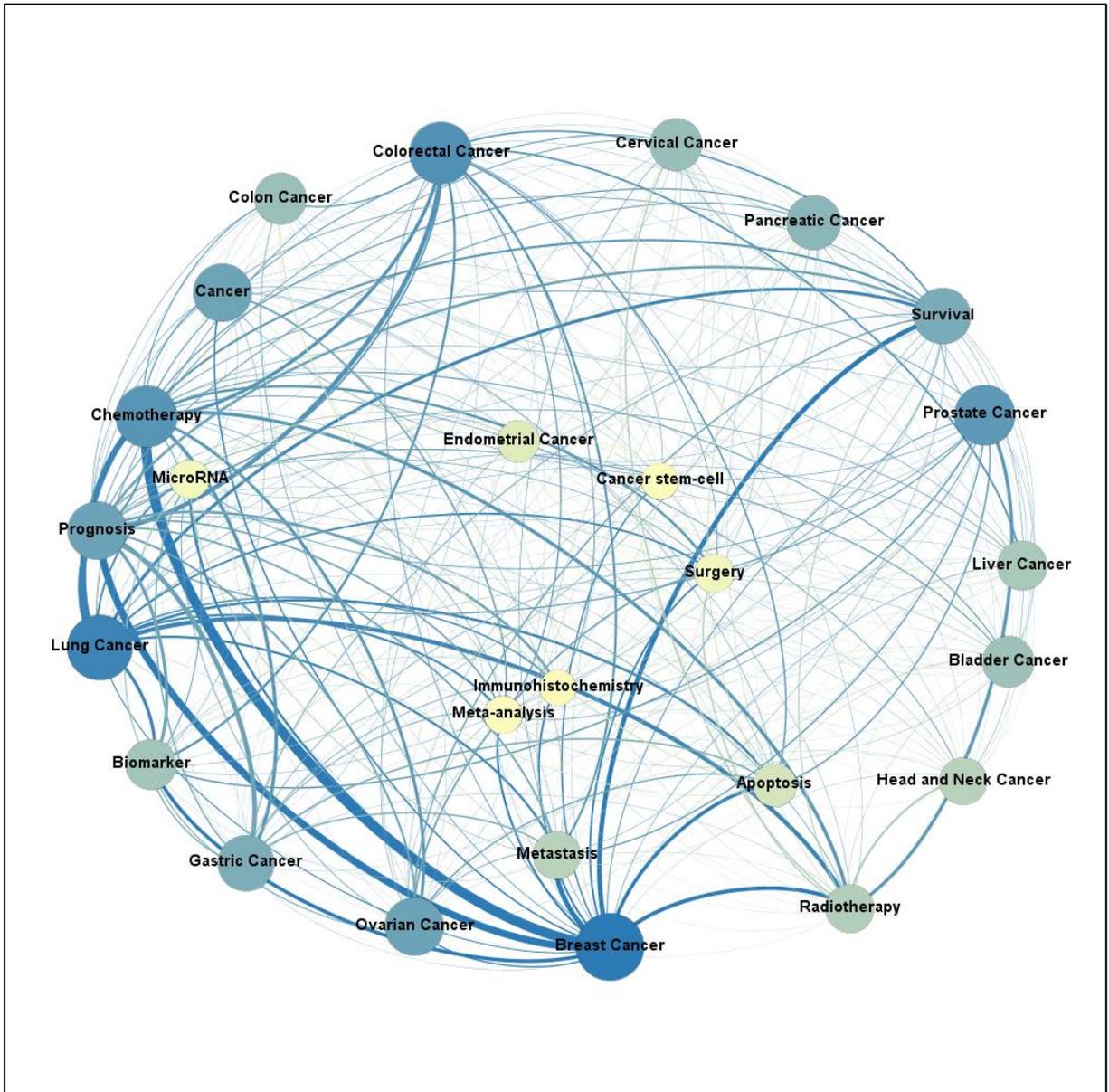


Figura 20 – Rede de palavras-chave selecionadas relacionadas a câncer (2012-2017*)

*Dados até setembro de 2017

Fonte: Dados da pesquisa

6.2 FUTURE TECHNOLOGIES PARA ATENÇÃO AO CÂNCER

Esta seção apresenta os resultados encontrados na busca por tecnologias que podem vir a ser utilizadas na atenção ao câncer nos próximos trinta anos. O termo ‘*future technologies*’ é normalmente como as tecnologias que ainda estão na etapa inicial do seu ciclo de vida são chamadas nos estudos que usam as técnicas de *technology foresight* (e.g. MARTIN, 2010; ADEGBILE; SARPONG; MEISSNER, 2017; KREIBICH; OERTEL; WOLK, 2011). De fato, algumas das ‘*future technologies*’ que serão apresentadas nesta seção ainda não são tecnologias na acepção clássica utilizada pelos economistas da inovação (e.g. ROSENBERG, 1976). Trata-se de um exercício didático com o intuito de agrupar invenções e inovações diversas em uma categoria comum que, no caso desta pesquisa, contém áreas de pesquisas amplas (e.g. terapêutica de RNA), aplicações (e.g. vacinas de câncer) e ferramentas (e.g. ferramentas de edição gênica).

A busca realizada para encontrar ‘*future technologies*’ na base de dados da Web of Science baseou-se em textos escritos em editoriais de revistas científicas na área de oncologia. Os editoriais são conhecidos por serem artigos escritos por especialistas de destaque, normalmente com muita experiência em sua área de atuação e com o objetivo de apresentar opiniões gerais sobre um determinado tópico (SINGH; SINGH, 2006). Nos mais de 200 editoriais analisados, foram selecionadas nove *future technologies* para atenção ao câncer, que podem ser resumidas na Tabela 6. Todas estas tecnologias podem ser classificadas dentro da categoria de *biopharmaceuticals*, uma vez que envolvem manipulação genética de diferentes organismos para uso clínico (seja para prevenção, diagnóstico ou tratamento do câncer). Algumas das tecnologias apresentadas a seguir são elaborações mais complexas a partir do que já é desenvolvido e comercializado atualmente, mas outras representam um conjunto de áreas de conhecimento mais disruptivas.

Tabela 6 – *Future technologies* para atenção ao câncer

Nome da tecnologia	Descrição	Bibliografia
<i>Tumor delivery</i>	Uso de sistemas nanométricos para dispensação de drogas, controle de metástases e alterações na forma, conteúdo e carga do DNA	KUMAR ET AL, 2016 LANGER; WEISSLEDER, 2015 SCHROEDER ET AL, 2012
Terapias celulares	Injeção de material celular no paciente	ASGCT, 2017 AMER, 2014
Vacinas de câncer	Criação de vacinas sob medida para cada paciente	LEDFORD, 2017 OTT, 2017 SAHIN, 2017
Biópsia líquida	Identificação de alelos	ALIX-PANABIÈRES; PANTEL,

	associados a câncer na corrente sanguínea do paciente	2013 CROWLEY, 2013
Imagem molecular	Exames de imagem em escala molecular para detecção de câncer	MA ET AL, 2017 MICHALSKI; CHEN, 2011 SAADATPOUR, 2016 WEISSLEDER, 2006
Ferramentas de edição gênica	Diferentes tipos de ferramentas que podem editar o gene humano	CYRANOSKI, 2016 SÁNCHEZ-RIVERA; JACKS, 2015
Terapêutica de RNA	Aplicações de RNA interferência para supressão de genes relacionados ao câncer	BARATA; SOOD; HONG, 2016 BURNETT; ROSSI, 2012 KACZMAREK; KOWALSKI; ANDERSON, 2017 MACLEOD; CROOKE, 2017
Vírus oncolíticos	Vírus nativos ou geneticamente alterados capazes de destruir células cancerígenas	CHIOCCA; RABKIN, 2014 FUKUHARA; INO; TODO, 2016 KAUFMAN; KOHLHAPP; ZLOZA, 2015
Terapêuticas relacionadas a anticorpos	Novas aplicações no uso de anticorpos contra câncer	SLIWKOWSKI; MELLMAN, 2013 ELGUNDI ET AL, 2016

Fonte: Dados da pesquisa

Não se propõe aqui esgotar todas as possibilidades de tecnologias para atenção ao câncer nos próximos 30 anos, mas apenas fazer um apanhado do que hoje é considerado como mais promissor na área a partir dos editoriais lidos nesta etapa da pesquisa. O formato aberto do questionário que foi respondido pelos especialistas e cujos resultados serão apresentados na seção 6.2 desta tese permitiu a inclusão de outras tecnologias que não as apresentadas neste capítulo. Grande parte da literatura menciona a tendência crescente de uso de mais de uma terapia no tratamento de câncer nos próximos anos e também de uso de terapias personalizadas (e.g. IN VIVO, 2017). A seguir, faz-se uma breve descrição dessas tecnologias, incluindo o motivo pelo qual são vistas como futuras ferramentas no combate ao câncer.

6.2.1 Tumor delivery

Essa categoria de tecnologia engloba uma série de soluções para entregar diferentes elementos para um tumor. É uma grande área que engloba soluções nanométricas para diagnóstico e prevenção de câncer. Um nanômetro é uma unidade de comprimento equivalente à bilionésima parte de um metro ou 1×10^{-9} metro e toda tecnologia desenvolvida nessa unidade de medida é comumente chamada de nanotecnologia (HOUAISS; VILLAR; FRANCO,

2001). A aplicação da nanotecnologia medicina é relativamente recente, mas já estão mudando o cenário da terapêutica médica e dispensação de drogas (LANGER; WEISSLEDER, 2015). No caso do câncer, seu uso ainda é completamente novo, mas com muito potencial (SCHROEDER ET AL, 2012).

Uma das suas possíveis aplicações seria o combate às células cancerígenas em metástase. Os tratamentos convencionais conseguem com alguma eficácia atacar as células de tumores grandes, mas tem dificuldade para atacar células isoladas que causam metástases em outros órgãos. As nanopartículas poderiam, por exemplo, melhorar substancialmente a dispensação de drogas até o local destas metástases e atacar com mais eficiência essas células (SCHROEDER ET AL, 2012).

6.2.2 Terapias celulares

Terapias celulares para tratamento de câncer se referem a pelo menos uma de três estratégias: (1) substituir o sistema imune do paciente para aumentar a resposta imune às células cancerígenas, (2) ativar o próprio sistema imune do paciente (células T ou células exterminadoras naturais) para matar células cancerígenas e (3) encontrar e atacar diretamente as células cancerígenas. No momento, uma série de terapias celulares estão em desenvolvimento e incluem desde a inserção de um gene que fragiliza parte das células cancerígenas à quimioterapia tradicional até modulações imunes onde usa-se RNA interferente (RNAi) para silenciar proteínas que fazem as células de câncer se desenvolver (ASGTC, 2017).

6.2.3 Vacinas de câncer

Diferente do que foi apresentado anteriormente, as novas gerações de vacinas para câncer não só serão administradas em indivíduos que já estão doentes, como serão desenvolvidas sob medida para aquele paciente específico (LEDFOURD, 2017). A partir do sequenciamento do genoma do paciente doente, é possível identificar as mutações específicas que caracterizam seu tumor e dessa forma prever quais seriam os antígenos mais adequados para combater esse tumor (OTT, 2017). Até o presente momento, as terapias seguem a lógica de atacar as células em grandes espectros, mas sabe-se que a maior parte das mutações cancerígenas são

específicas para cada paciente e por isso a tendência de terapias personalizadas é crescente (SAHIN, 2017).

6.2.4 Biópsia líquida

A análise das alterações genéticas de tumores é amplamente usada no diagnóstico, prognóstico e tratamento de câncer. Atualmente, é necessária a realização de um procedimento cirúrgico para obtenção do material para a biópsia – no entanto, não há a possibilidade de realização periódica devida a alta invasividade desse procedimento. Desta forma, tem-se um retrato apenas de um período específico, sem a percepção das transformações especiais e temporais da doença (CROWLEY ET AL, 2013). A biópsia líquida é uma forma de detecção do DNA circulante (cfDNA) das células tumorais do paciente que permitiria através de um exame de sangue a descoberta inicial do câncer, bem como o acompanhamento do tratamento do paciente (ALIX-PANABIÈRES; PANTEL, 2013; CROWLEY ET AL, 2013).

6.2.5 Imagem molecular

A imagem molecular se diferencia dos diagnósticos de imagem tradicionais porque usa biomarcadores como referência para formar uma determinada imagem - os diagnósticos tradicionais, por sua vez, usam métricas de densidade ou quantidade de água. A atividade bioquímica das células se alteram conforme estágios diferentes de uma mesma doença e isso nem sempre é detectado por exames tradicionais como tomografia computadorizada e ressonância magnética. Sua vantagem é permitir que os processos biológicos que acontecem no organismo sejam vistos em nível celular e molecular, o que permite, por exemplo, identificação de doenças em estágios iniciais (MA ET AL, 2017; MICHALSKI; CHEN, 2011; SAADATPOUR, 2016; WEISSLEDER, 2006).

6.2.6 Ferramentas de edição gênica

A edição gênica engloba uma série de tecnologias que possibilitam a mudança do DNA de algum organismo. Existem diferentes tipos de tecnologias deste tipo, mas recentemente aquela com maior popularidade é a chamada CRISPR. Esta é uma sigla em inglês para *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* ou Repetições Palindrômicas Curtas

Agrupadas e Regularmente Interespaçadas em português. Consiste em pequenas porções de DNA bacteriano compostas por repetições de nucleotídeos que de forma relativamente simples e barata, são capazes de alterar o DNA de outros organismos. Trata-se efetivamente de uma ferramenta para edição de DNA (CYRANOSKI, 2016).

Embora existam outras técnicas de edição de DNA (e.g. REARDON, 2014), o CRISPR tem chamado a atenção por ser muito mais simples e eficaz que técnicas predecessoras. A literatura enxerga nessa tecnologia o potencial para correção de mutações relacionadas ao câncer em pacientes com vários tipos de câncer (SÁNCHEZ-RIVERA; JACKS, 2015).

6.2.7 Terapêutica de RNA

Terapias baseadas em RNA incluem uma série de aplicações plataformas de DNA que podem ser utilizados no tratamento de diferentes doenças. Podem ser *small interfering* RNA (siRNA), antisense oligonucleotídeos (ASOs) e microRNA (mRNA) (KACZMAREK; KOWALSKI; ANDERSON, 2017). Por exercerem o mecanismo de interferência de RNA ou ribointerferência, essas moléculas são capazes de inibir a expressão gênica de determinado gene ou dificultarem a sua transcrição (BURNETT; ROSSI, 2012; MACLOED; CROOKE, 2017). Trata-se de um mecanismo de silenciamento de genes específicos que em uso terapêutico poderiam suprimir alguma função de um determinado gene e, embora ainda em fase inicial de pesquisa atualmente, é vista como uma tecnologia de grande potencial para tratamento de câncer (BARATA; SOOD; HONG, 2016).

6.2.8 Vírus oncolíticos

A imunoterapia com uso de vírus oncolíticos diz respeito ao uso de vírus nativos ou geneticamente modificados que se multiplicam dentro das células cancerígenas e são capazes de destruí-las. Embora ainda não sejam completamente entendidos, imagina-se que estes vírus atuem de duas formas: (1) atacando a célula cancerígena em seu ciclo de desenvolvimento e (2) estimulando o sistema imune do paciente a atacar as células cancerígenas (CHIOCCA; RABKIN, 2014; FUKUHARA; INO; TODO, 2016; KAUFMAN; KOHLHAPP; ZLOZA, 2015).

6.2.9 Terapêuticas relacionadas a anticorpos

O uso de anticorpos para o tratamento de câncer é uma aplicação conhecida dentro da literatura e indústria. Em relação às demais tecnologias esta é aplicação mais comum, mas a literatura aponta para uma possibilidade de mudanças no seu uso nas próximas décadas. Discute-se principalmente a mudança nas suas plataformas de manufatura e na forma como manipulam a resposta imune dos pacientes (SLIWKOWSKI; MELLMAN, 2013). Há espaço ainda para a melhoria na função efetora destes anticorpos, bem como para usá-los para atacar os tumores de diferentes formas – através do uso de anticorpos multi-específicos (ELGUNDI ET AL, 2016).

6.3 EXPECTATIVAS PARA O FUTURO DA ATENÇÃO AO CÂNCER

Esta seção detalha os resultados e discussão sobre os resultados do websurvey realizado com especialistas em câncer que publicaram artigos em revistas científicas especializadas em câncer entre 2012 e setembro de 2017. Entre os 2048 respondentes, 1348 se autodeclararam como tendo alto conhecimento em tratamentos de câncer – ou aproximadamente 56%. O conjunto de respostas analisado nesta seção diz respeito na maior parte do tempo às respostas destes especialistas – o total das respostas, incluindo respondentes com níveis de conhecimento pequeno e moderado podem ser encontrados no Apêndice B. Inicialmente, analisar-se-ão as respostas para as perguntas de natureza mais geral, onde os especialistas expressaram suas opiniões sobre diferentes aspectos do futuro dos tratamentos de câncer. Em seguida, apresentam-se os resultados mais específicos para as *future technologies* analisadas.

6.3.1 Impressões gerais dos especialistas sobre o futuro da atenção ao câncer

A Figura 21 apresenta o perfil dos 1.348 respondentes de alto conhecimento segundo a ocupação profissional. Deste total, dois terços eram professores ou pesquisadores. Resultado esperado, uma vez que a lista de respondentes foi gerada a partir de artigos científicos. Em seguida, as ocupações mais frequentes são: médicos clínicos (19%), cirurgiões (8%) e empregados da indústria (1%). Na categoria ‘outros’, destacam-se principalmente médicos que atuam com pesquisas, mas não quiseram se declarar apenas como pesquisadores.

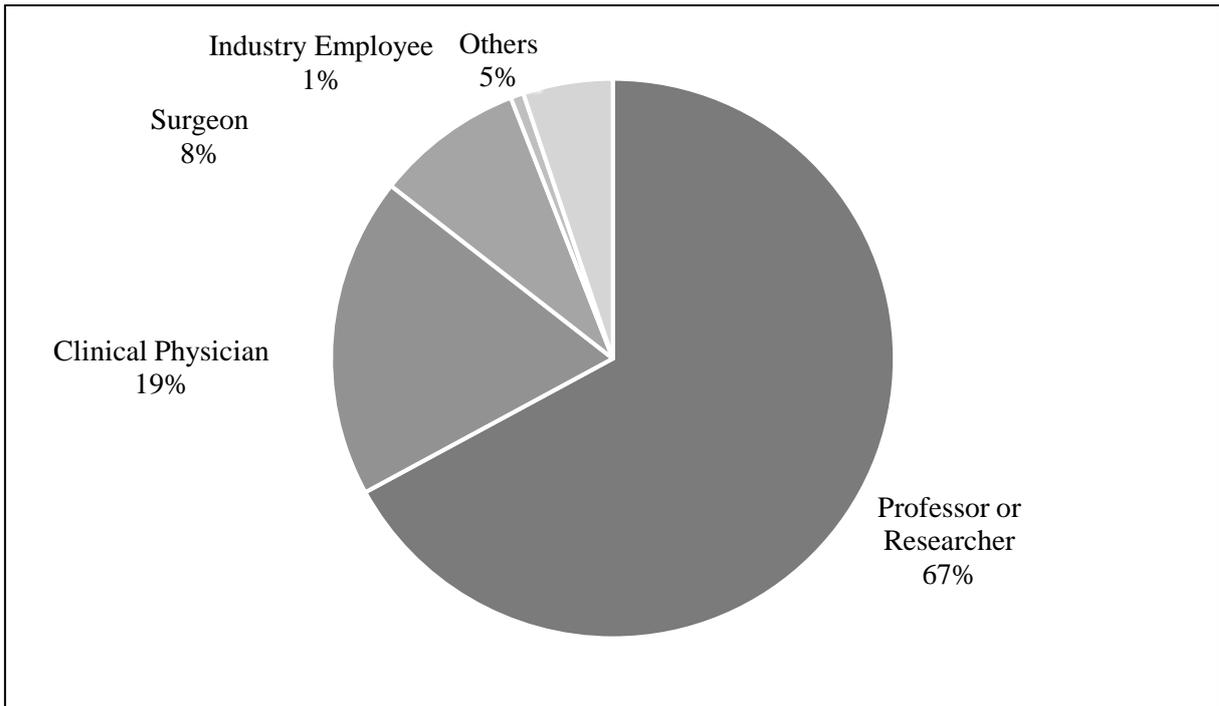


Figura 21 – Ocupação dos respondentes autodeclarados de alto conhecimento
Fonte: Dados da pesquisa

Em seguida, os respondentes foram questionados se o câncer poderá ser curado nos próximos trinta anos (2017-2047). A Figura 22 apresenta os resultados desta questão, apontando que a maioria dos respondentes (57%) acredita que a cura do câncer é improvável no período considerado. A literatura de TF reconhece que, no curto prazo, os especialistas com alto conhecimento em determinado tema costumam ser mais otimistas do que a média sobre o sucesso dos seus objetos de estudo (TICHY, 2004). Na presente pesquisa, o horizonte temporal de longo prazo (trinta anos) pode explicar, em parte, o ceticismo da maioria dos especialistas com relação à obtenção da cura do câncer. De fato, câncer é um termo que agrupa doenças de naturezas distintas. Na literatura científica, a busca por uma cura única para o câncer costuma ser tratada como uma “bala de prata” (e.g. GAPSTUR; THUN, 2010).

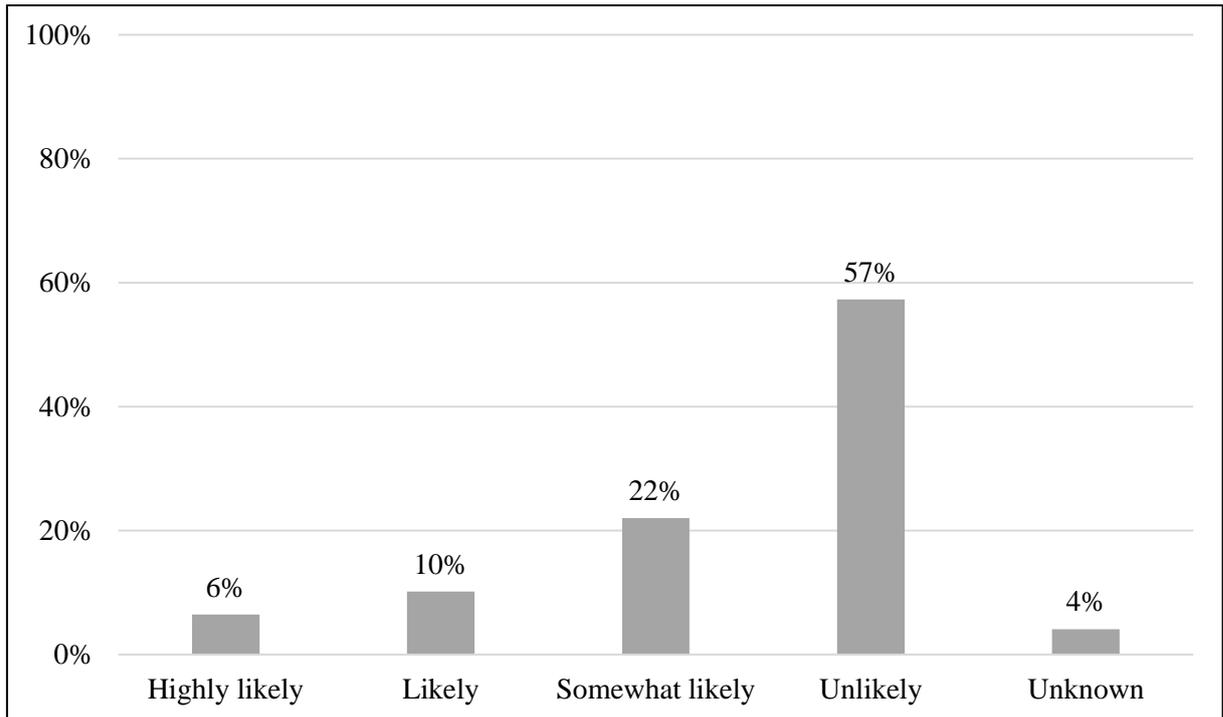


Figura 22 – Probabilidade de o câncer ser curado nos próximos trinta anos (2017-2047)

Fonte: Dados da pesquisa

A Figura 23 apresenta as probabilidades de ocorrência das principais barreiras ao desenvolvimento de *biopharmaceuticals* radicalmente inovadores para a atenção ao câncer³¹. Para os especialistas, nos próximos trinta anos a barreira mais relevante será o custo relacionado ao desenvolvimento dessas tecnologias. Sabe-se que a P&D em oncologia é conhecida na indústria farmacêutica como uma das mais caras e incertas (KANAVOS et al., 2010). Em seguida, encontram-se, respectivamente, as barreiras de conhecimento e as tecnológicas. Isso, embora nas últimas décadas tenhamos observado muitos avanços científicos e tecnológicos relacionados à oncologia (GAPSTUR; THUN, 2010).

Aspectos regulatórios e éticos foram considerados como barreiras com pouca probabilidade de serem relevantes para o desenvolvimento de novos *biopharmaceuticals*. Inclusive, 23,6% dos respondentes afirmaram que esta é uma barreira com pequena chance de ser relevante. Uma das discussões recentes relacionadas a estes dois tópicos é a do uso de testes genéticos para predição de doenças, como a predisposição para desenvolver câncer. Os temas de discussão envolvem: (1) consentimento dos pacientes, (2) custo da realização destes testes, (3)

³¹ Para esta questão, os respondentes tinham de dizer se cada uma destas barreiras era muito importante, importante, moderadamente importante, pouco importante e nada importante. Para calcular as probabilidades de ocorrência, dividiu-se o somatório das respostas com ‘muito importante’ e ‘importante’ pelo total de respostas; para calcular as probabilidades de não ocorrência, dividiu-se o somatório das respostas com ‘nada importante’ e ‘pouco importante’ pelo total de respostas.

discriminações genéticas para acesso a planos de saúde, (4) discriminações genéticas para contratação de empregados, (5) patenteamento dos genes relacionados a câncer e (6) testes em crianças e recém-nascidos (HARRIS; WINSHIP; SPRIGGS, 2005).

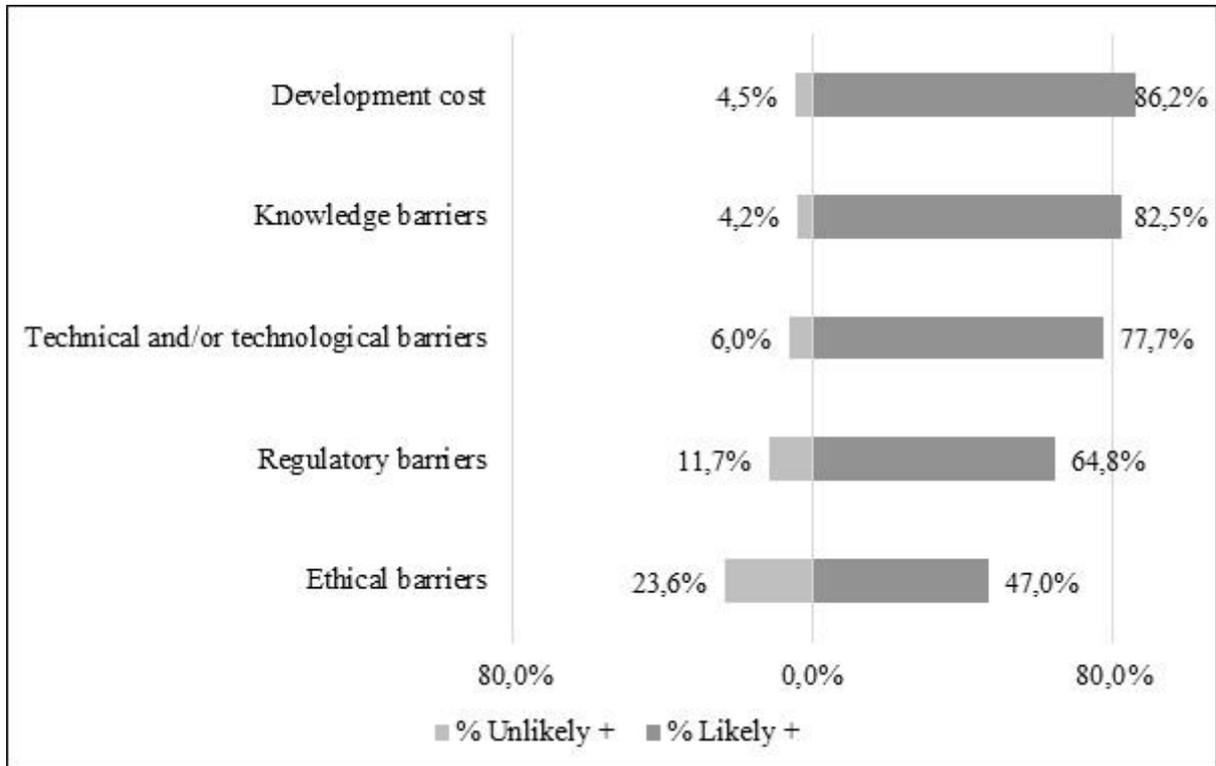


Figura 23 – Principais barreiras para o desenvolvimento de biopharmaceuticals radicalmente inovadores

Fonte: Dados da pesquisa

A Figura 24 aponta as expectativas dos especialistas em relação a probabilidade de que o tratamento de câncer seja monoterapêutico nos próximos trinta anos. Atualmente o tratamento para a maior parte dos cânceres é feito a partir de combinação de medicamentos – inclusive de diferentes rotas tecnológicas, como quimioterápicos e imunoterapêuticos. Diante desta realidade, as empresas que desenvolvem estes medicamentos têm que decidir se devem se engajar em coprodutos para drogas já existentes (próprias ou de concorrentes) ou em medicamentos com potencial para se tornar o padrão no tratamento de algum agravo específico. A expectativa dos especialistas, neste caso, é de perpetuação da realidade dos tratamentos atuais. A grande maioria (60%) afirma que os tratamentos continuarão a ser conjugados e que a probabilidade de desenvolvimento de um medicamento com potencial de tratamento isolado (ou monoterapêutico) é muito baixa. A manutenção deste cenário exige uma grande articulação entre as empresas que desenvolvem estes medicamentos, uma vez que

a combinação de terapias envolve testes clínicos específicos e, inevitavelmente, encarece o tratamento³².

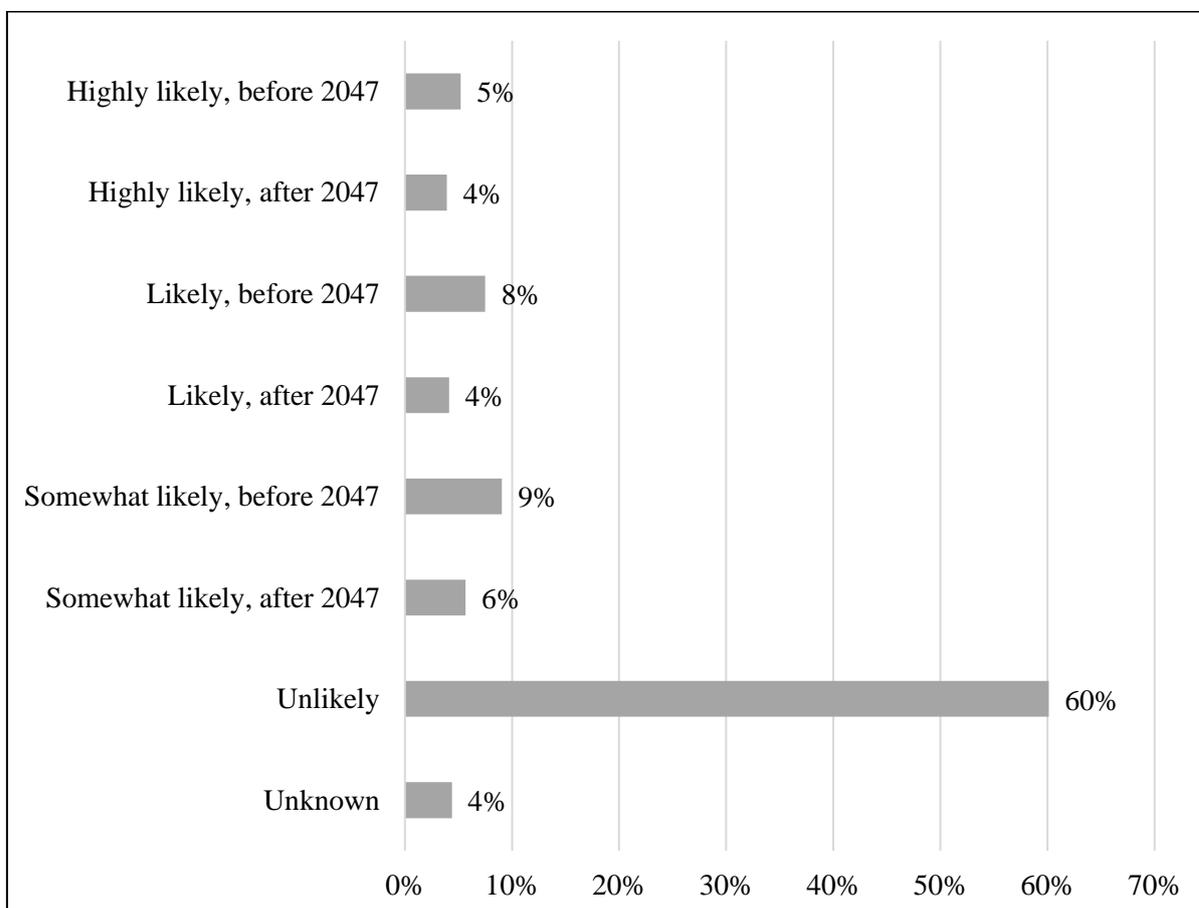


Figura 24 - Probabilidade de o tratamento de câncer ser monoterapêutico nos próximos trinta anos (2017-2047)

Fonte: Dados da pesquisa

Por fim, os especialistas também foram questionados se esperam que os tratamentos oncológicos passarão por uma revolução tecnológica nos próximos trinta anos. A Figura 25 mostra que apenas 6% dos respondentes acreditam que uma revolução neste período é improvável. Por outro lado, aqueles que acreditam que uma revolução é provável ou muito provável antes de 2047 representam mais da metade dos especialistas (60%). Este resultado está de acordo com a expectativa das consultorias especializadas³³ e com a trajetória recente do desenvolvimento científico e tecnológico em oncologia (GAPSTUR; THUN, 2010).

³² Esse é um dos resultados do relatório *Oncology disruption demands strategic transformation* da consultoria In Vivo. Disponível em: < [http://parthenon.ey.com/Publication/vwLUAssets/ey-oncology-disruption-requires-strategic-transformation/\\$FILE/ey-oncology-disruption-requires-strategic-transformation.PDF](http://parthenon.ey.com/Publication/vwLUAssets/ey-oncology-disruption-requires-strategic-transformation/$FILE/ey-oncology-disruption-requires-strategic-transformation.PDF) >.

³³ Além da In Vivo, o relatório *The next wave of innovation in oncology* do McKinsey Cancer Center também aponta para esta direção. Disponível em: <

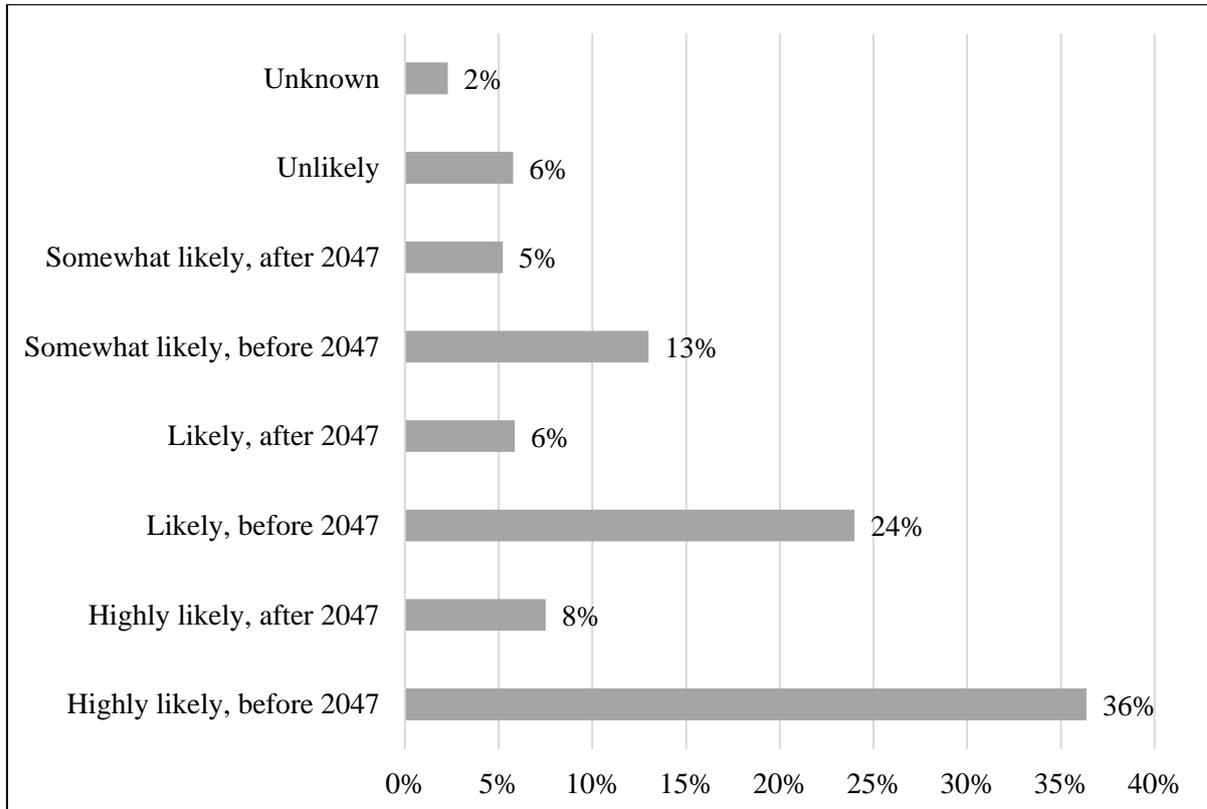


Figura 25 – Probabilidade de ocorrência de uma revolução nos tratamentos oncológicos nos próximos trinta anos (2017-2047)

Fonte: Dados da pesquisa

6.3.2 Expectativas sobre *future technologies* para atenção ao câncer

Inicialmente, os especialistas foram questionados sobre quais seriam, entre as nove tecnologias listadas, aquelas com maior probabilidade de causar impacto positivo no diagnóstico ou tratamento de câncer nos próximos trinta anos. A Figura 26 apresenta os resultados³⁴. Entre as quatro tecnologias com maior probabilidade de sucesso, destacam-se dois tratamentos (terapêutica relacionada a anticorpos e *tumor delivery*) e dois diagnósticos (imagem molecular e biópsia líquida).

Embora não houvesse expectativa *a priori* de ordenamento entre as tecnologias listadas, o destaque para terapias relacionadas a anticorpos não foi inesperado. Entre todas as tecnologias selecionadas, esta é aquela que deriva mais diretamente dos tratamentos já realizados

https://www.mckinsey.com/~media/mckinsey/our%20people/bjorn%20albrecht/mckinsey%20cancer%20center_next%20wave%20of%20innovation%20in%20oncology.ashx >.

³⁴ Utilizou-se a mesma estratégia adotada para a questão sobre principais barreiras ao desenvolvimento de *biopharmaceuticals*. Neste caso, as respostas poderiam ser: altamente provável, provável, pouco provável e improvável. Foram criadas probabilidades a partir da resposta dada pelos respondentes

atualmente – principalmente de anticorpos monoclonais. O destaque para esta tecnologia relaciona-se tanto com a dificuldade de se conceber terapias mais radicais (do ponto de vista tecnológico), mesmo no longo prazo, como com facilidade de se imaginar melhorias incrementais nas terapias já existentes. Esses resultados podem refletir um certo viés de ancoragem (KAHNEMAN; TVERSKY, 1982). Assim, tecnologias relativamente mais recentes, como edição gênica e terapias de RNA, foram consideradas com baixa probabilidade de sucesso.

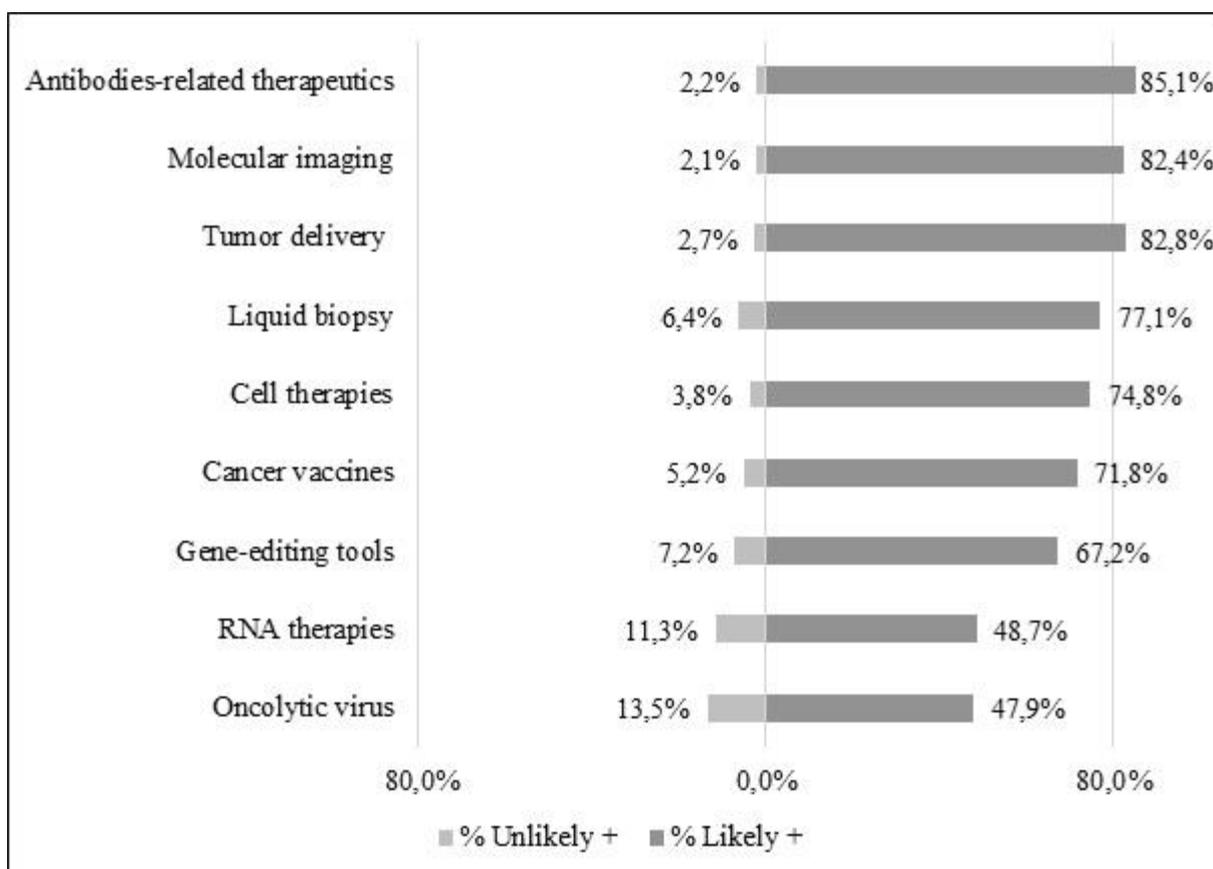


Figura 26 – Ranking de tecnologias com maior probabilidade de causarem impacto no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)

Fonte: Dados da pesquisa

Em seguida, foram investigados os possíveis fatores de sucesso e insucesso de cada tecnologia nos próximos trinta anos³⁵. A Figura 27 sumariza os resultados para terapêuticas

³⁵ Aqui, se um respondente apontasse o sucesso provável ou muito provável de alguma tecnologia, responderia na pergunta seguinte quais seriam os fatores relacionados a este sucesso. Por outro lado, se apontasse que a tecnologia teria sucesso pouco provável ou improvável, responderia quais seriam os fatores de insucesso. Para os fatores de possível sucesso das tecnologias, incluíram-se as opções: (1) melhor prognóstico ou resposta terapêutica, (2) melhora na qualidade de vida, (3) redução nos efeitos colaterais, (4) maior custo-efetividade e (5) diagnóstico mais confiável. Entre as razões para insucesso das tecnologias, incluíram-se as opções: (1) barreiras científicas e de conhecimento, (2) baixo custo-efetividade, (3) inviabilidade tecnológica, (4) prototipação em escala industrial e (5) tópicos relacionados a ética.

relacionadas à anticorpos. Para 53% dos especialistas, o principal fator de sucesso seria a melhoria no prognóstico ou resposta terapêutica dos pacientes. E, para 7% dos especialistas, barreiras científicas e de conhecimento são fatores que poderão levar ao insucesso dessas terapias nos próximos trinta anos. A principal hipótese para o destaque atribuído a esta barreira é o perfil dos respondentes – 67% formado por professores ou pesquisadores.

Algumas possibilidades para avanços em terapias relacionadas a anticorpos incluem o uso de conjugados de anticorpo-medicamento (ADCs na sigla em inglês), anticorpos biespecíficos, anticorpos manipulados e fragmentos de anticorpos (REICHERT.; DHIMOLEA, 2012). Destas abordagens, aquela mais avançada em pesquisas é a de conjugados de anticorpo-medicamento, que já é considerada uma das subclasses de anticorpos monoclonais mais importantes (BECK; REICHERT; 2014; PETERS; BROWN, 2015). De maneira geral, a literatura reconhece que, embora sejam muitos os avanços com estas terapias, há espaço, principalmente, para melhorias em imunogenicidade, afinidade de ligação ao antígeno, funções efectoras e farmacocinética (LIU, 2014).

Entre as tecnologias avaliadas nesta pesquisa, esta é aquela com maior grau de similaridade com as tecnologias já existentes no mercado. A literatura de inovação é enfática em apontar que questões relacionadas à chamada dependência do caminho (e.g. DAVID, 1994) são determinantes para explicar a trajetória das instituições. Parece ser este o caso quando esta tecnologia é comparada com as demais.

Importante notar também que a principal razão apontada para o insucesso desta tecnologia (barreiras científicas e de conhecimento), é aquela que será apontada para todas as tecnologias subsequentes. A principal hipótese para o destaque desta barreira é o perfil dos responderes – a grande maioria é acadêmica. O viés destes pesquisadores provavelmente enfatiza aspectos relacionados a questões científicas e dá menos ênfase a aspectos tecnológicos e econômicos.

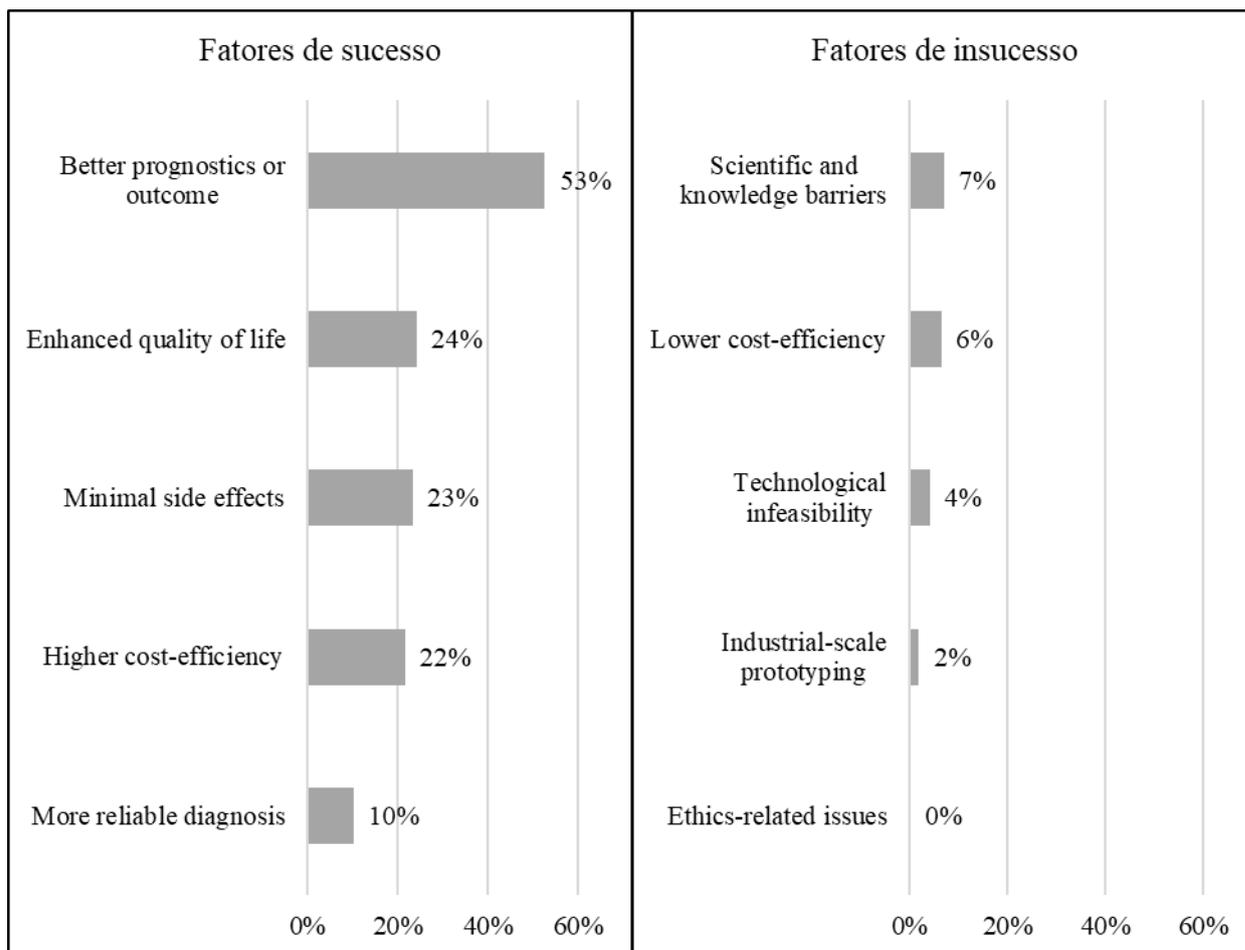


Figura 27 – Razões para provável sucesso e insucesso de terapêuticas relacionadas a anticorpos no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)

Fonte: Dados da pesquisa

A Figura 28 resume os resultados das expectativas dos especialistas para a tecnologia de imagem molecular. Por se tratar de uma ferramenta diagnóstica, não é surpreendente que o maior fator de sucesso apontado tenha sido a sua capacidade de fornecer diagnósticos mais confiáveis. Entre todas as tecnologias avaliadas, esta foi aquela com maior grau de destaque entre os especialistas – 60% afirmaram que o avanço desta tecnologia seria capaz de melhorar a qualidade dos diagnósticos em câncer. Como dito, assim como para as terapêuticas relacionadas a anticorpos, a maior preocupação dos especialistas para o avanço desta tecnologia está relacionada às barreiras científicas e tecnológicas. Observou-se, também, que os especialistas não esperam grandes barreiras em termos de escalonamento industrial e inviabilidade tecnológica – talvez porque imagem molecular represente, de certa forma, um avanço incremental com relação à outras tecnologias de imagem já disponíveis no mercado.

Embora os medicamentos, de maneira geral, sejam considerados as principais ferramentas no combate ao câncer, sabe-se que o diagnóstico ágil é tão ou mais importante (HUSSAIN;

NGUYEN, 2014). A imagem molecular permite destacar em um exame as características distintas de uma célula tumoral – o que permite não só o diagnóstico mais ágil, como também facilita o tratamento *a posteriori*. Além disso, a imagem molecular pode ainda auxiliar em testes clínicos de desenvolvimento de novos medicamentos, auxiliando na avaliação da sua biodistribuição e farmacogenética (REUBEN; MILLIKEN; PARADIS, 2010). O valor esperado para os investimentos nessa tecnologia é de aproximadamente U\$ 7 bilhões até 2027 (FUTURE MARKET INSIGHTS, 2017).

De maneira análoga ao encontrado para terapêuticas relacionadas a anticorpos, os resultados para imagem molecular estão, de certa forma, associados com um viés de ancoragem por parte dos respondentes. Embora mais radical que a anterior, esta tecnologia também representa um avanço incremental de tecnologias de imagem já disponíveis no mercado. Não por acaso, para imagem molecular também não há expectativa, por parte dos respondentes, de grandes barreiras em termos de escalonamento industrial e inviabilidade tecnológica.

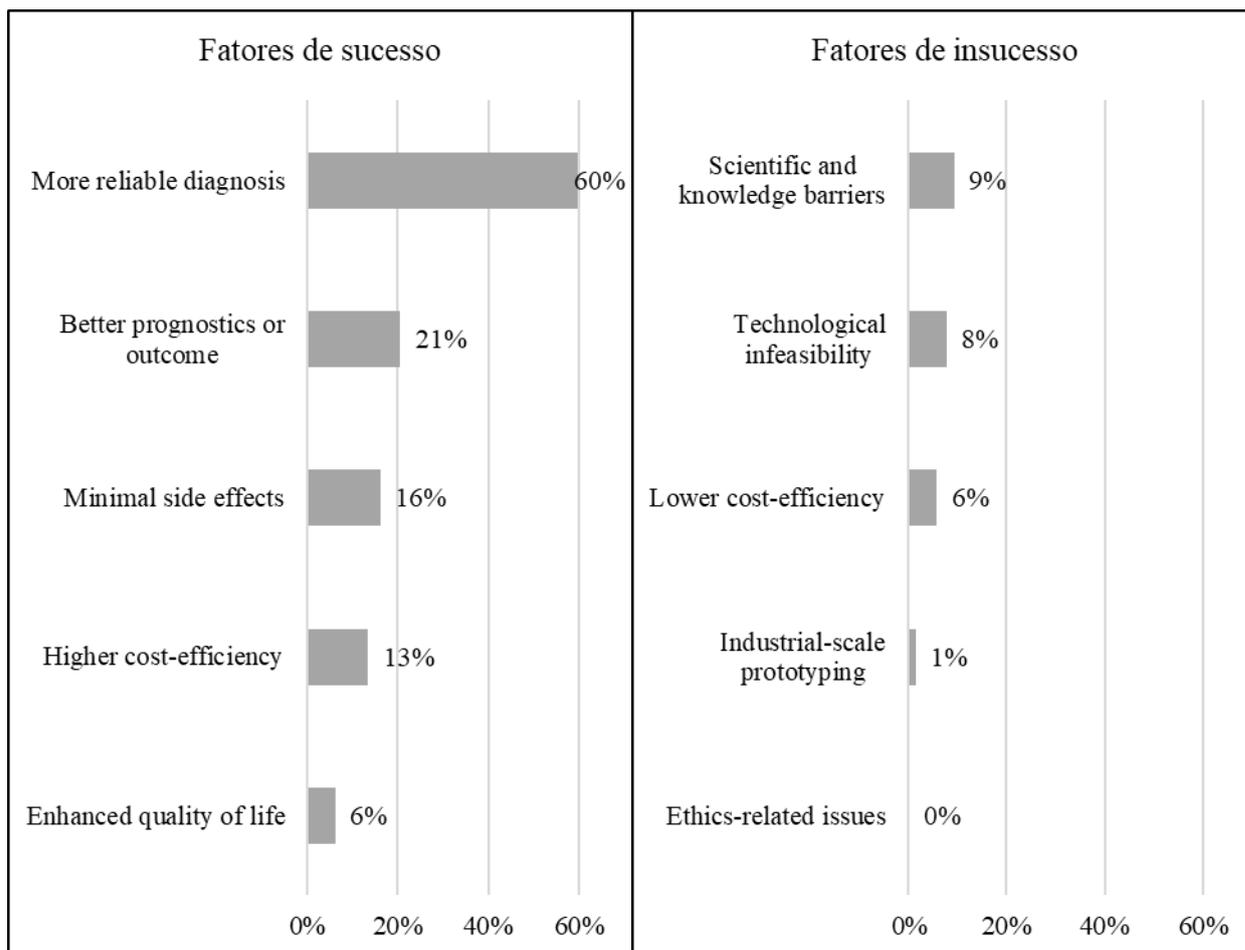


Figura 28 - Razões para provável sucesso e insucesso de imagem molecular no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)

Fonte: Dados da pesquisa

Novamente entre os tratamentos, destacaram-se, entre os especialistas, as expectativas em relação a sistemas de tumor delivery no tratamento de câncer. A Figura 29 apresenta os resultados para sistemas de *tumor delivery*. Os principais fatores para sucesso e insucesso desta tecnologia são, respectivamente, melhoria no prognóstico ou resposta terapêutica dos pacientes e barreiras científicas e de conhecimento. Para esta tecnologia, a expectativa é de que sejam capazes de superar barreiras conhecidas para os tratamentos convencionais de câncer – principalmente por sua habilidade de atacar seletivamente as células tumorais sem fazer tanto mal às células saudáveis (PILLAI; CEBALLOS-CORONEL, 2013).

Especificamente, a tecnologia de tumor delivery oferece o potencial para melhorar a solubilidade e estabilidade das drogas, aumentar a meia-vida das drogas no plasma, minimizar efeitos colaterais e concentrar a droga em um alvo específico (EDIRIWICKREMA; SALTZMAN, 2015). De maneira geral, a literatura está alinhada com os resultados apontados pelos especialistas, inclusive em relação aos desafios para esta tecnologia. Sabe-se, por

exemplo, que o avanço nesta tecnologia depende de desenvolvimentos em áreas de conhecimento fora da medicina (química, engenharia e física, principalmente) e que ainda não há relatos na literatura do uso desta tecnologia de maneira eficaz e com resultados validados (XU ET AL, 2015).

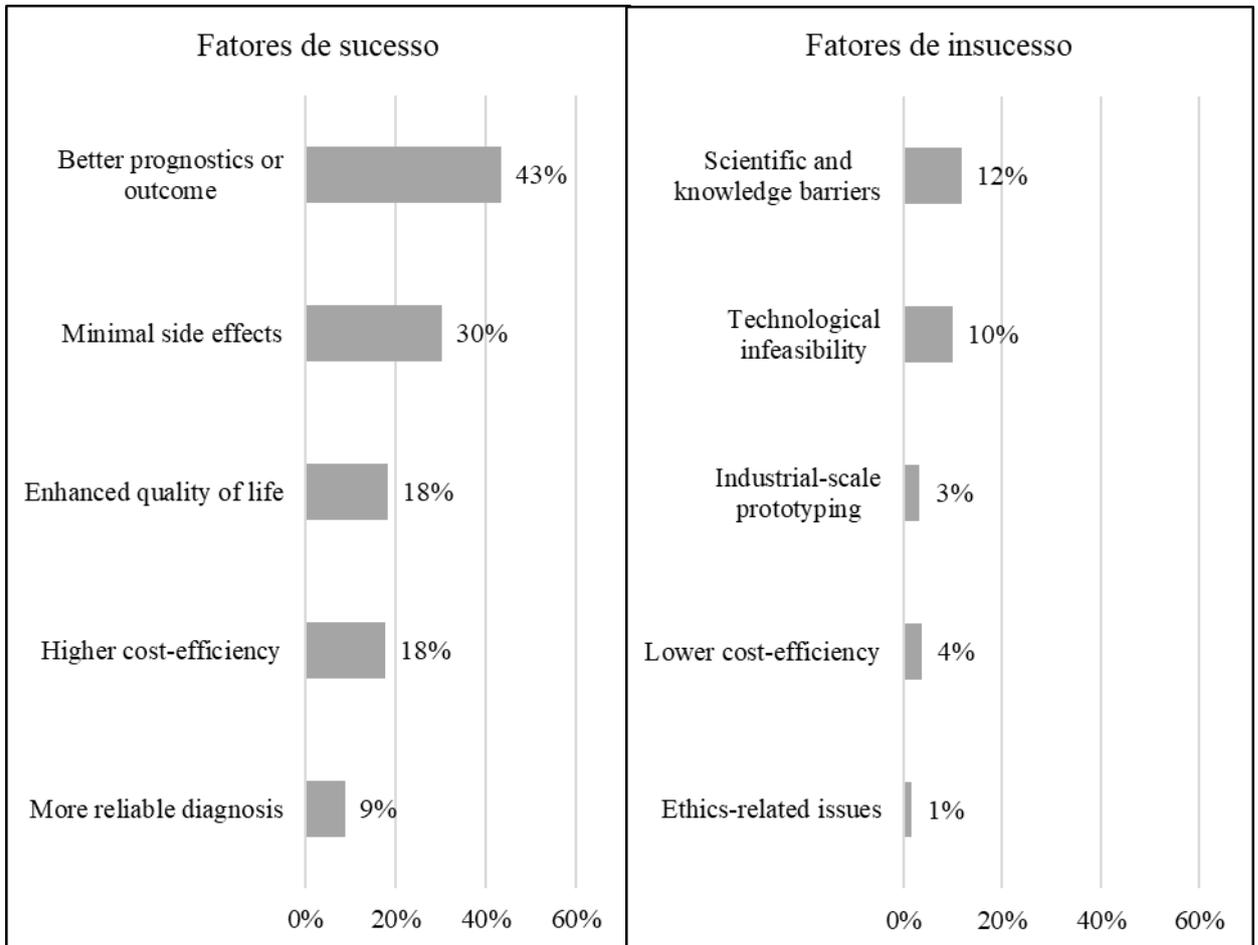


Figura 29 – Razões para provável sucesso e insucesso de sistemas de tumor delivery no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)

Fonte: Dados da pesquisa

Assim como a imagem molecular, a tecnologia de biópsia líquida foi outra com destaque entre aquelas relacionadas ao diagnóstico do câncer. A Figura 30 apresenta os resultados das expectativas dos especialistas consultados em relação a esta tecnologia nos próximos trinta anos. Para 52% dos especialistas, esta tecnologia seria capaz de prover diagnósticos mais confiáveis para os médicos oncologistas, embora 10% destes apontem que há barreiras científicas e de conhecimento que precisam ser superadas para que esta tecnologia tenha sucesso.

A biópsia líquida tem o potencial de detectar células tumorais circulantes ou o DNA circulante dos tumores na corrente sanguínea dos pacientes com câncer, o que a torna uma ferramenta poderosa tanto no diagnóstico quanto na avaliação da cura do paciente depois do tratamento (ALIX-PANABIÈRES; PANTEL, 2013; CROWLEY ET AL, 2013; HEITZER; ULZ; GEIGL, 2015). O avanço nesta tecnologia acompanha o avanço recente da oncologia na descoberta de biomarcadores – genes que estão associados com alguns tumores específicos em determinados estágios de desenvolvimento (STRIMBU; TAVEL, 2010).

Assim como apontado nos resultados do questionário, a literatura reconhece o potencial desta tecnologia, porém aponta que barreiras científicas e de conhecimento devem ser superadas. Destacam-se a falta de padronização nas técnicas de biópsia líquida (e a conseguinte comparação entre resultados), além da forma de avaliação dos dados obtidos com as biópsias (CROWLEY ET AL, 2013).

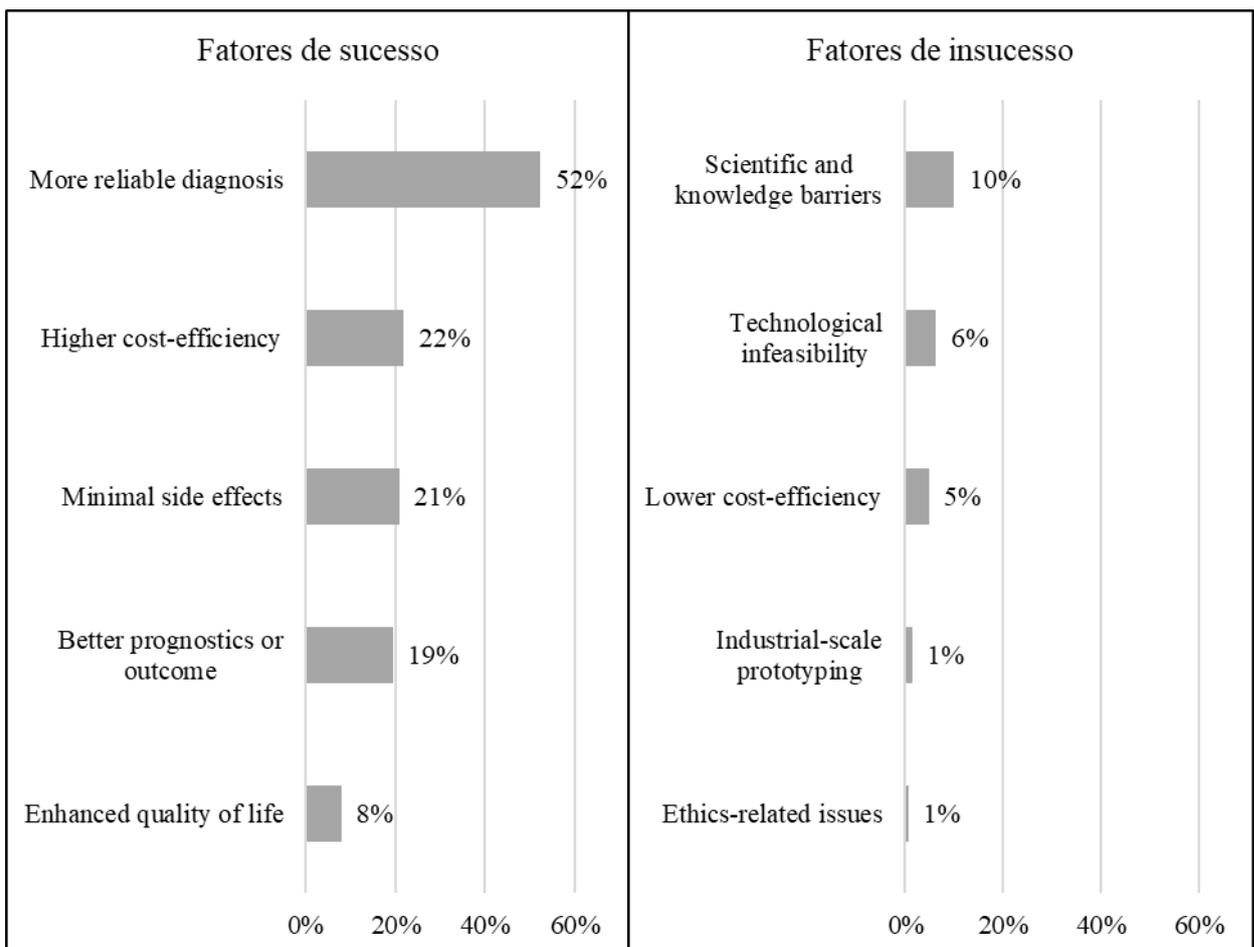


Figura 30 - Razões para provável sucesso e insucesso de biópsia líquida no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)

Fonte: Dados da pesquisa

A seguir, a Figura 31 apresenta os resultados para a tecnologia de terapia celular. Assim como terapêuticas relacionadas a anticorpos e sistemas de tumor delivery, esta é uma tecnologia voltada para o tratamento do câncer. Para os especialistas que responderam o questionário, o principal fator para o provável sucesso desta tecnologia é a melhor no prognóstico ou resposta terapêutica (45%). O principal fator para seu insucesso seriam barreiras científicas e de conhecimento.

Inclui-se nessa categoria, por exemplo, os medicamentos desenvolvidos a partir de células T geneticamente modificadas com receptores de antígenos quiméricos (CAR-T, na sigla em inglês). O primeiro medicamento que usa essa tecnologia foi aprovado pelo FDA em agosto de 2017 e se chama tisagenlecleucel (Kymriah®, da Novartis). Trata-se do primeiro medicamento que faz uso de terapia gênica e consiste numa terapia individualizada com chance de 83% de remissão para câncer em pessoas que não responderam aos tratamentos convencionais. (LABIOTECH, 2017; PAGEL; WEST, 2017).

A grande novidade neste tipo de tratamento é a forma com que o medicamento é desenvolvido. Sua manufatura exige que células T do paciente sejam extraídas e alteradas em laboratório para que aprendam a reconhecer as células cancerígenas e as ataquem. Embora aumente a chance de eficácia do tratamento, a individualização da terapia faz com que o custo destes medicamentos esteja entre os mais altos no mercado de *biopharmaceuticals* (aproximadamente U\$475,000 por tratamento) (LABIOTECH, 2017). Ainda assim, para apenas 7% dos respondentes o baixo custo-eficiência desta tecnologia é uma barreira relevante para seu desenvolvimento.

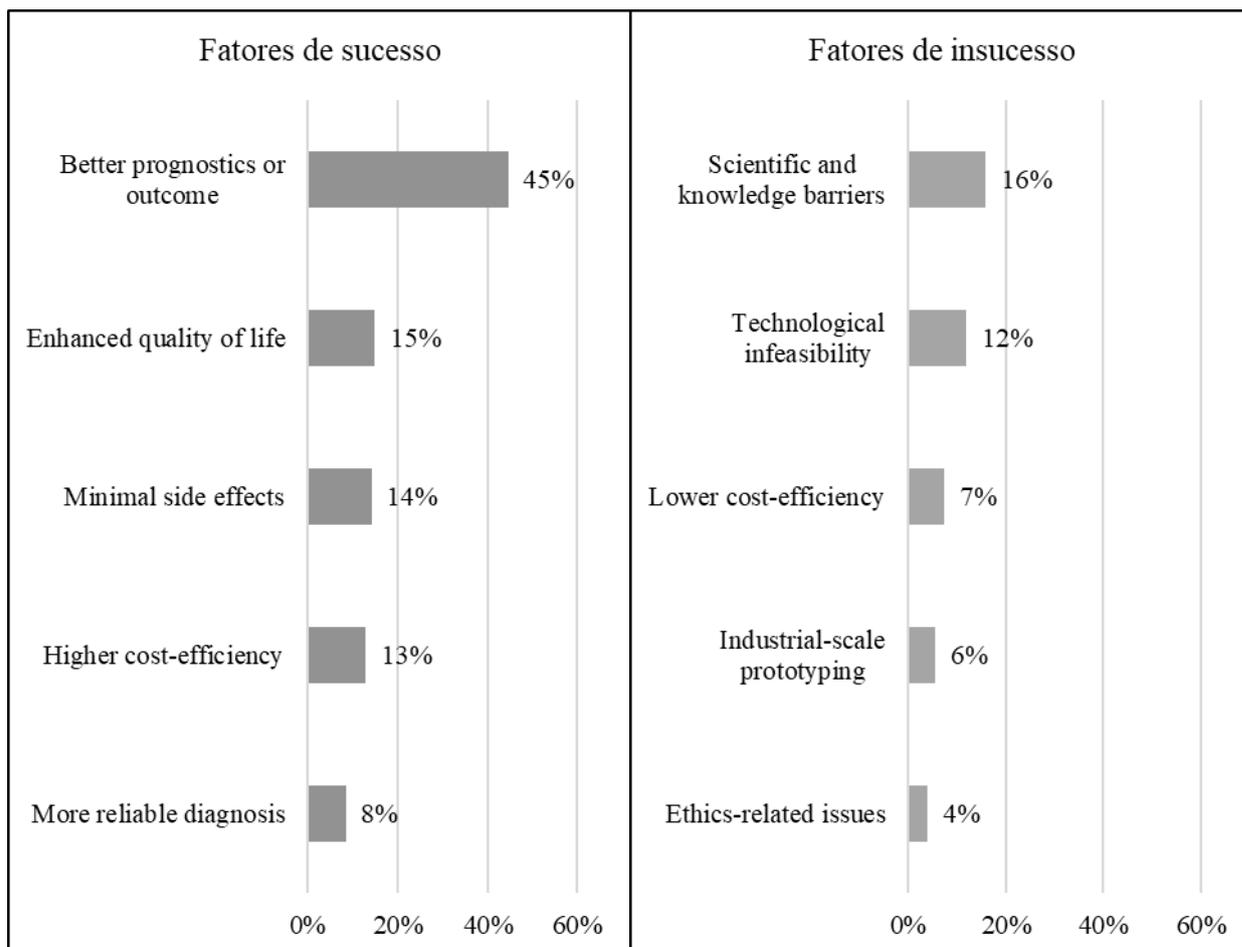


Figura 31 - Razões para provável sucesso e insucesso de terapias celulares no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)

Fonte: Dados da pesquisa

A Figura 32 resume os resultados encontrados para a tecnologia de vacinas para câncer. Assim como as terapias anteriores, a principal razão para seu sucesso seria o melhor o prognóstico ou resposta terapêutica (36%) e a principal razão para seu insucesso seriam as barreiras científicas e tecnológicas (22%). Este resultado não era esperado a priori, principalmente porque o conceito de uma vacina para tratamento de câncer já é conhecido entre os especialistas.

Como já mencionado, as novas gerações de vacinas para câncer não só serão administradas em indivíduos que já estão doentes, como serão desenvolvidas sob medida para aquele paciente específico (LEDFOORD, 2017). A tecnologia de vacinas para câncer é vista como uma das abordagens possíveis dentro de uma tendência mais geral no tratamento desta doença – a personalização do tratamento para cada paciente (VONDERHEIDE; NATHANSON, 2013).

No entanto, sabe-se que esta tecnologia enfrenta desafios alinhados com as expectativas dos respondentes – barreiras científicas e de conhecimento. A principal delas reside na necessidade de desenvolver adjuvantes para as vacinas que compensem a supressão imune. Os adjuvantes são componentes essenciais em uma vacina, que aumentam a sua eficácia ao aumentar a resposta imune a um antígeno específico (BANDAY; JEELANI; HRUBY, 2015).

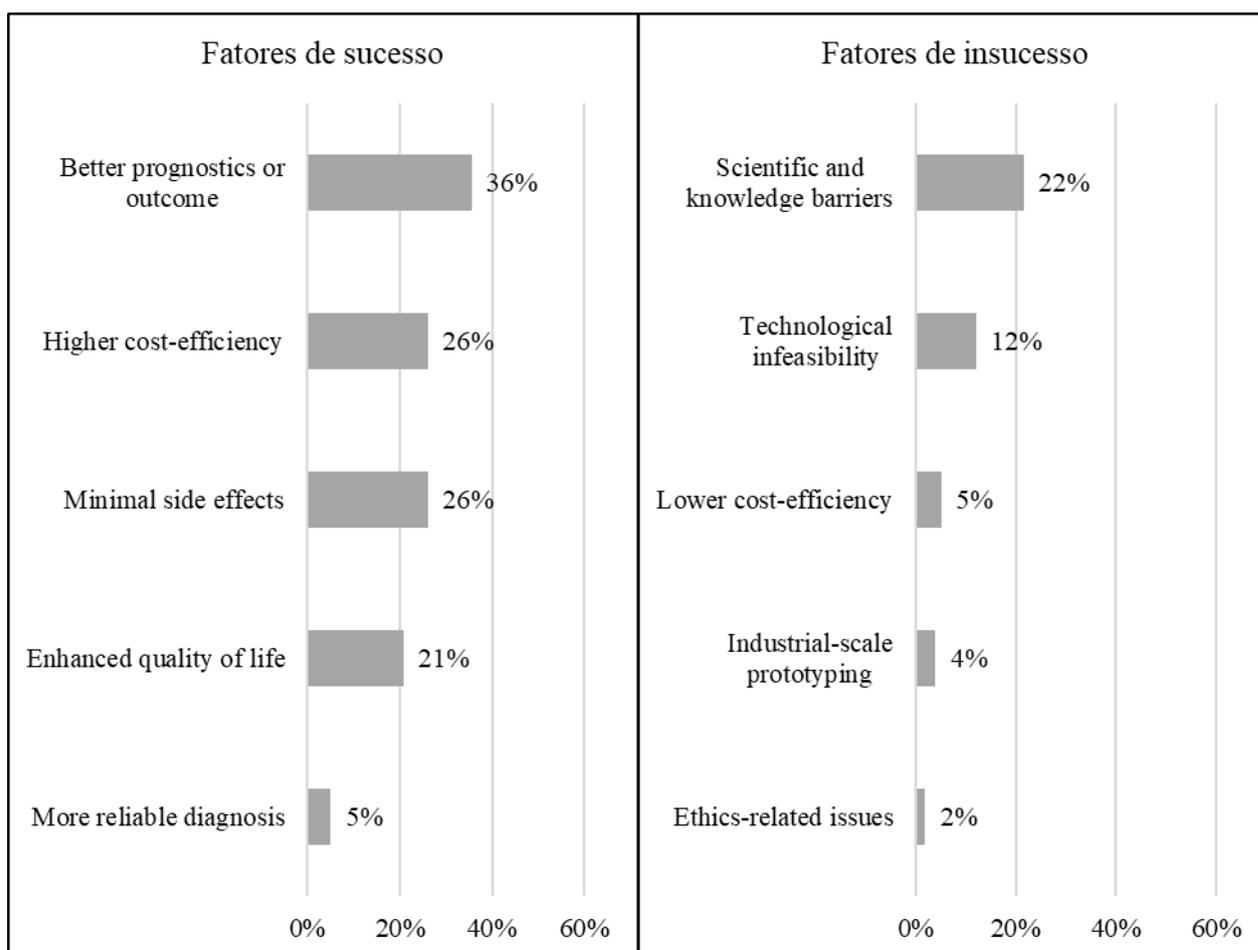


Figura 32 - Razões para provável sucesso e insucesso de vacinas no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)

Fonte: Dados da pesquisa

A Figura 33 apresenta o sumário dos resultados para ferramentas de edição gênica. Esta é a última tecnologia, entre aquelas analisadas nesta pesquisa, com mais especialistas apontando motivos para sucesso do que insucesso. Assim como as tecnologias já apresentadas, o principal fator para seu provável sucesso foi a melhoria no prognóstico ou resposta terapêutica (34%) e, para seu insucesso, as barreiras científicas e tecnológicas (22%). Destaca-se ainda que, diferente das outras *future technologies* para tratamento de câncer, houve número razoável de especialistas que a apontaram como uma tecnologia capaz de fornecer diagnósticos mais confiáveis (16%).

O resultado para esta tecnologia foi inesperado, uma vez que se imaginou que esta seria uma das tecnologias com maior destaque pelos respondentes. Sabe-se que, embora o progresso de plataformas como o CRISPR/Cas9 nos últimos tenha sido crescente, ainda não se conhece o exato mecanismo de reconhecimento e clivagem do DNA alvo (SHAIKH ET AL, 2017). No entanto, há sinais de grande potencial terapêutico a partir do que já foi realizado em testes pré-clínicos e em fase 1 (YI; LI, 2016). Para esta tecnologia, encontrou-se também o maior percentual de respondentes que apontaram barreiras éticas como sendo fatores de insucesso para seu desenvolvimento. De fato, aspectos éticos relacionados à edição gênica são discutidos com certa frequência na literatura científica (e.g. DOUDNA, 2015). A possibilidade de inviabilidade tecnológica da edição gênica é um fator de insucesso para 21% dos especialistas – percentual consideravelmente superior ao observado nas tecnologias anteriores.

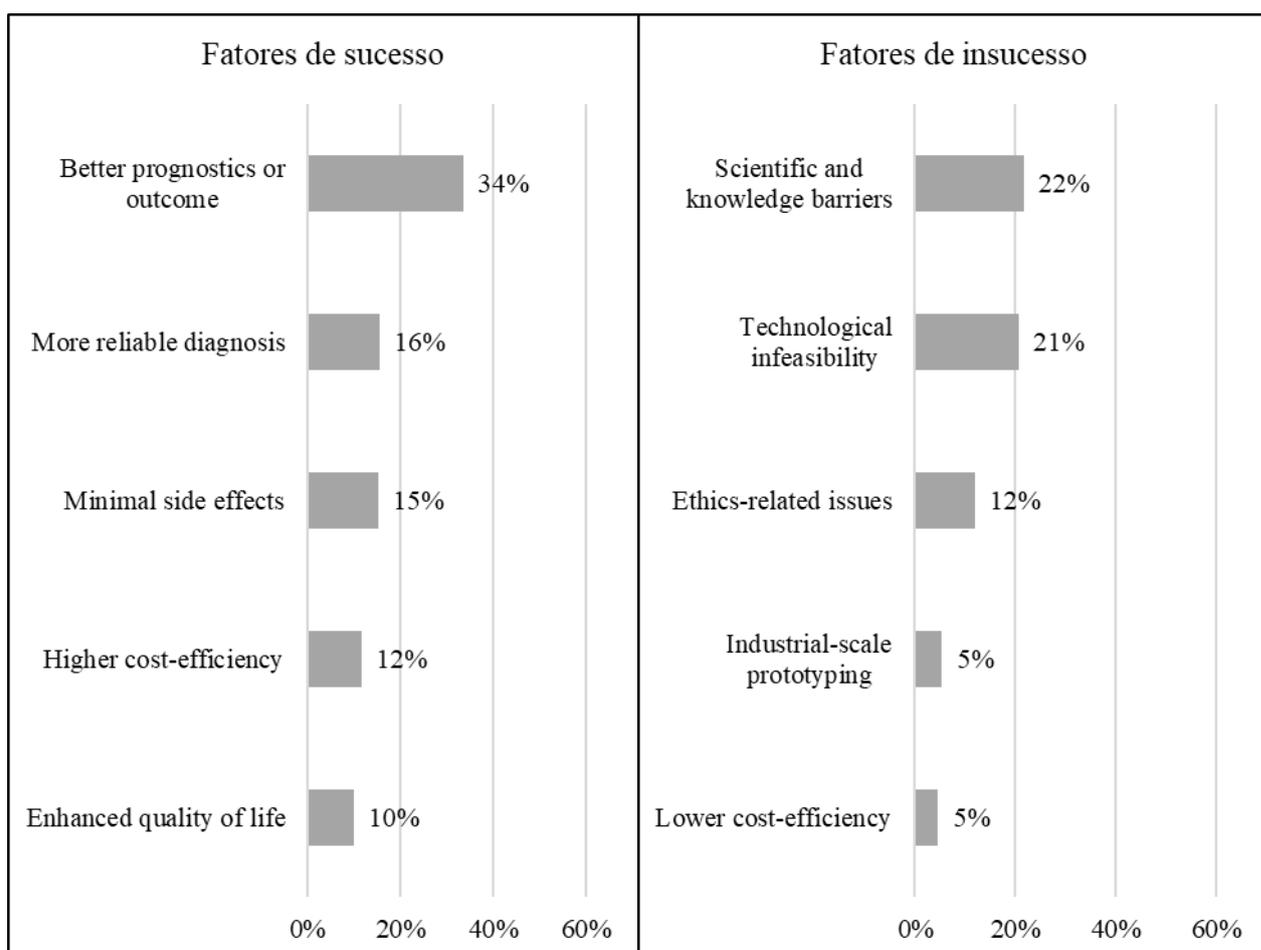


Figura 33 – Razões para provável sucesso e insucesso de ferramentas de edição gênica no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)

Fonte: Dados da pesquisa

A seguir, apresentam-se os resultados das duas tecnologias para as quais os especialistas apontaram mais motivos para insucesso do que para sucesso: terapia de RNA e vírus oncolíticos. A Figura 34 apresenta os resultados encontrados para a tecnologia de terapia de RNA. Também aqui o principal fator de insucesso relaciona-se às barreiras científicas tecnológicas. Porém, com um percentual de resposta consideravelmente superior às demais tecnologias (33%). Ao mesmo tempo, o principal fator para seu possível sucesso, a melhoria no prognóstico ou resposta terapêutica do paciente, apresentou baixo percentual vis-à-vis as tecnologias demais tecnologias (26%).

Entre as terapias com RNA, aquela considerada mais promissora é a que envolve o RNAi ou RNA interferência (SHAIKH ET AL, 2017). O RNAi é um processo natural que permite a células a destruição enzimática de RNAs mensageiros, evitando a sua tradução em proteína – um processo que inibe a função de um determinado gene. Seu potencial terapêutico estaria exatamente na sua capacidade de silenciamento – isso permitiria inibir uma característica não desejada de um gene (GONZALES-ALEGRE, 2010).

O potencial desta tecnologia é reconhecido na literatura, mas os respondentes mostraram preocupação com aspectos científicos e tecnológicos para seu uso. Assim como as ferramentas de edição gênica, as terapias de RNA envolvem sistemas programáveis que potencialmente permitem alvejar alvos específicos. No entanto, para as duas tecnologias há limitações relativas a dificuldades de alvejar apenas o alvo desejado com eficiência e especificidade. Para os especialistas, estas dificuldades se colocam a frente de características positivas da tecnologia de RNAi - é um mecanismo presente em todas as células de mamíferos e seu procedimento é relativamente bem estabelecido (SHAIKH ET AL, 2017).

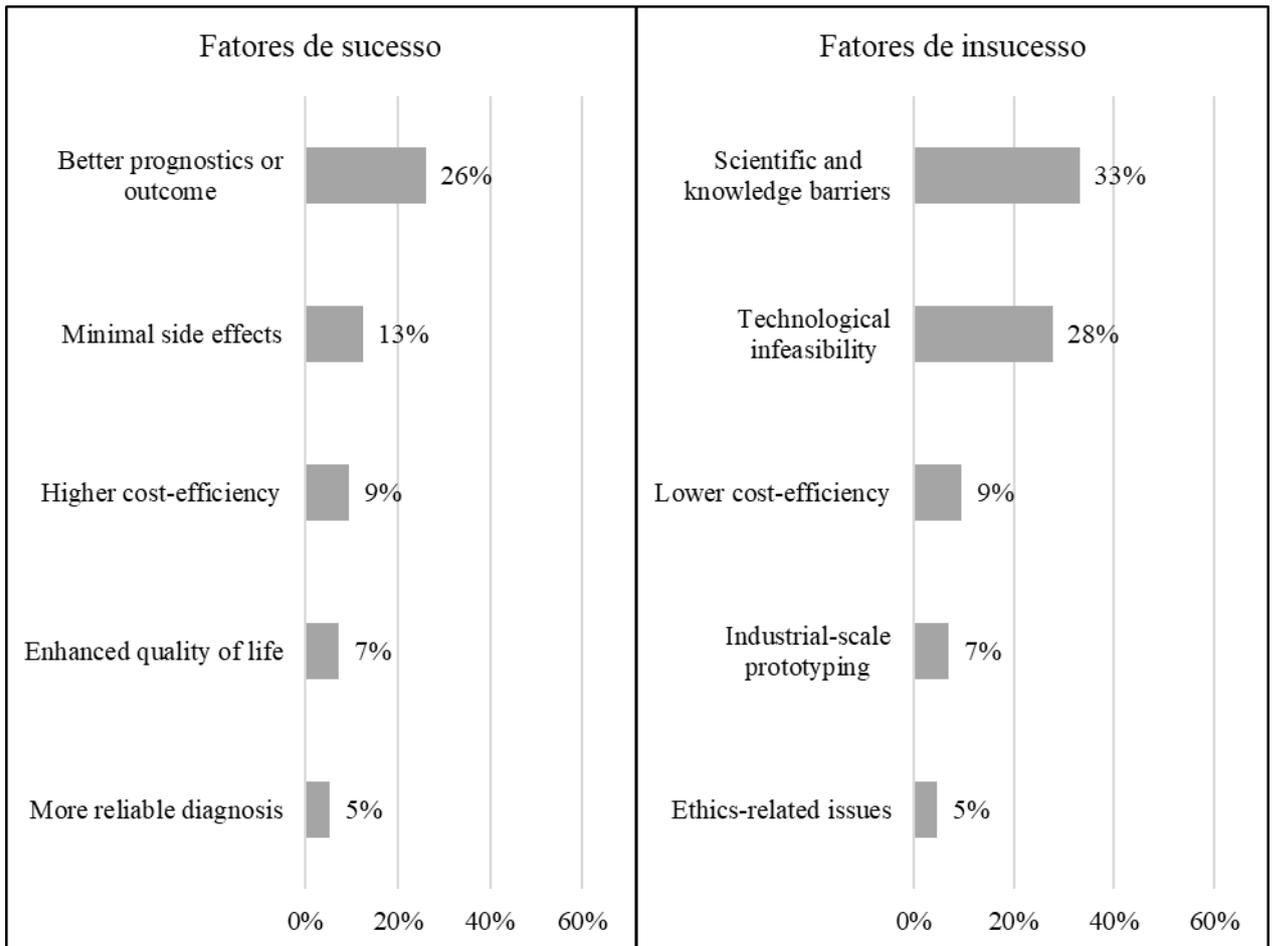


Figura 34 - Razões para provável sucesso e insucesso de terapia de RNA no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)

Fonte: Dados da pesquisa

Finalmente, a Figura 35 apresenta os resultados para a tecnologia de vírus oncolítico, considerada pelos respondentes como menos provável de ser incorporada na atenção ao câncer nos próximos 30 anos. Esta é a tecnologia com maiores percentuais para o principal fator de insucesso (35% para barreiras científicas e tecnológicas) e menores percentuais para o principal fator de sucesso (25% para melhoria no prognóstico ou resposta terapêutica do paciente).

A terapia com vírus oncolíticos é considerada por parte da literatura como uma terapêutica promissora (e.g. PATEL; KRATZKE, 2013) e até mesmo como a próxima grande revolução na atenção ao câncer (e.g. FUKURAHARA; INO; TODO, 2016). No entanto, entre os respondentes com alto conhecimento declarado, a expectativa é de que esta seja a tecnologia com menor chance de impacto na atenção ao câncer. As barreiras científicas e tecnológicas existentes nesta tecnologia são consideradas fundamentais para seu insucesso – principalmente porque o comportamento de parte destes vírus em animais é muito diferente

do comportamento em humanos. O trabalho pré-clínico tem sido realizado em enxertos de animais, o que é muito diferente da resposta imune existente em sistemas imunes intactos (PATEL; KRATZKE, 2013).

Outra preocupação diz respeito a redução de sua eficácia diante da presença de anticorpos circulantes do paciente. Os vírus que naturalmente causam viremia³⁶ são vulneráveis a anticorpos neutralizadores – ou seja, para estes vírus, o efeito antitumoral de uma administração intravenosa pode ser limitada em pacientes que já foram tratados ou vacinados anteriormente (FUKURAHARA; INO; TODO, 2016).

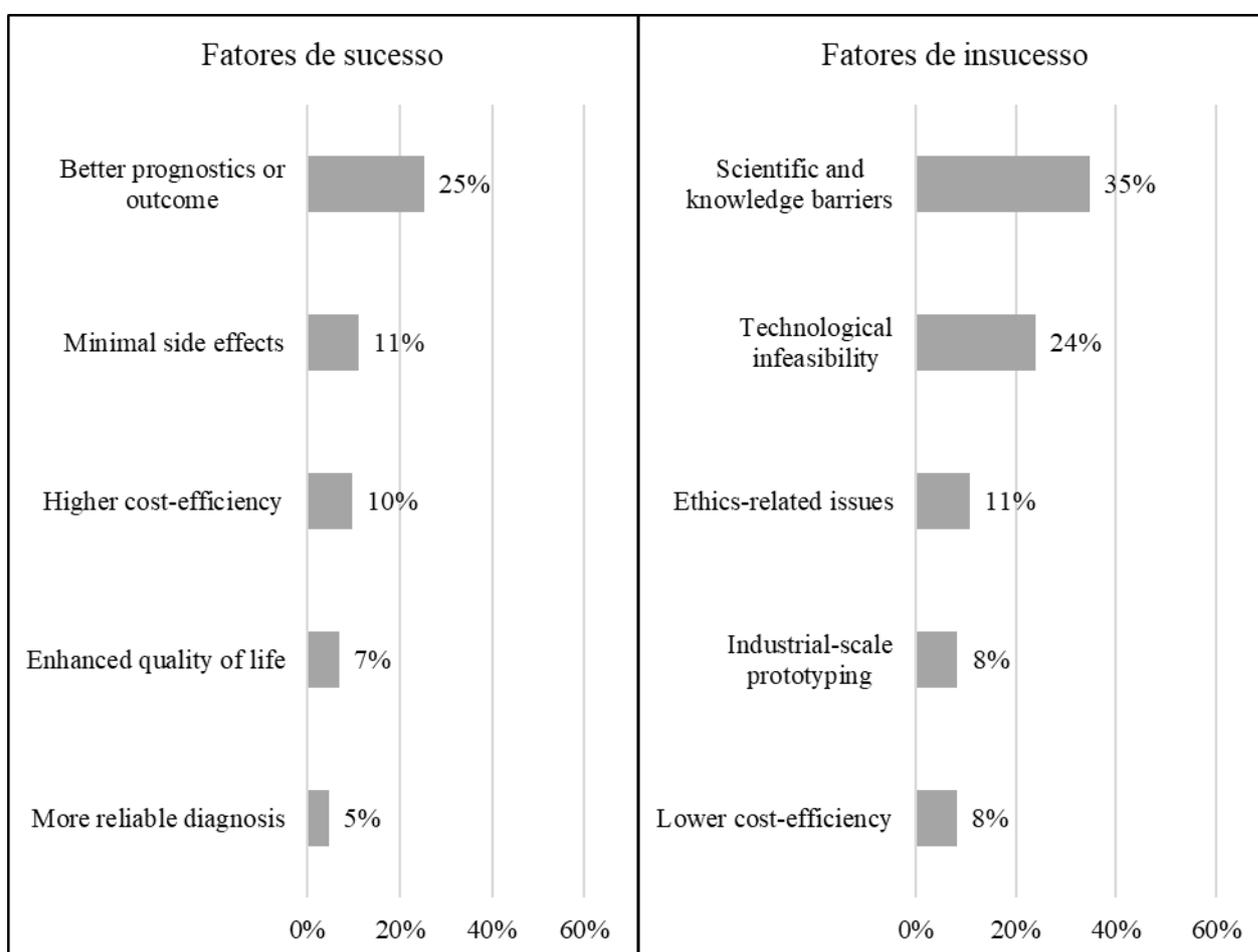


Figura 35 - Razões para provável sucesso e insucesso de vírus oncolíticos no tratamento de câncer nos próximos trinta anos (2017-2047)

Fonte: Dados da pesquisa

³⁶ Termo médico para presença de vírus no sangue circulante de um indivíduo.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos de TF são reconhecidos na literatura e entre *policy-makers* como ferramentas relevantes para planejamento de atividades científicas e tecnológicas. Este estudo objetivou contribuir com a criação de informação qualificada afim de apoiar decisores na estratégia de fomento e desenvolvimento de tecnologias para a atenção a câncer nos próximos trinta anos. No entanto, ressalta-se que, como prevê a literatura de TF, não se trata de uma proposição normativa sobre quais alternativas devem ser apoiadas – apenas uma visualização do horizonte das *future technologies* para a atenção ao câncer. Há aspectos relacionados à trajetória das pesquisas já realizadas e seus desdobramentos no médio prazo que devem ser levadas em consideração, mas, por estarem fora do escopo desta tese, não foram discutidos. Além disso, alguns aspectos econômicos associados ao processo de adoção e difusão destas tecnologias não foram ressaltados. Embora os incentivos associados a novas tecnologias sejam econômicos em última instância, são difusos ao longo do processo inovativo e, em geral, não ajudam a explicar muito em termos de *timing* e da atividade inovadora (ROSENBERG, 1976).

Embora tenha muitos méritos, é importante ressaltar as limitações de um estudo como este. A percepção sobre passagem do tempo e futuro é uma variável de natureza subjetiva, que pode ser influenciada inclusive por questões culturais (VALASKAKIS, 2010). Ademais, pela natureza do método utilizado para obter os endereços de e-mail dos especialistas (consulta a artigos científicos), obteve-se uma amostra de respondentes composta majoritariamente por pessoas de perfil acadêmico. Por um lado, estes especialistas representam uma porção representativa dos pesquisadores mais próximos a fronteira do conhecimento. Por outro lado, podem estar distantes da realidade da indústria e enfatizar aspectos mais relacionados a academia – o que de fato foi averiguado nas respostas.

É interessante, por exemplo, comparar a resposta dos especialistas para o grupo de perguntas mais gerais e para as perguntas específicas às tecnologias. Para todas as tecnologias, a principal barreira apontada foram as barreiras científicas e de conhecimento – que são familiares aos respondentes. No entanto, quando perguntados qual, de maneira geral, era a principal barreira para o desenvolvimento de novos *biopharmaceuticals*, apontou-se para o custo de desenvolvimento destes medicamentos. Para os respondentes, o custo é intuitivamente mais relevante, mas, porque não está associado diretamente a sua prática

cotidiana, é uma variável menos importante quando as perguntas são detalhadas para tecnologias específicas. Certamente barreiras de conhecimento são relevantes para o desenvolvimento de qualquer produto inovador nesta indústria, mas o perfil dos respondentes parece não contemplar outros aspectos igualmente relevantes.

Ao longo do desenvolvimento da pesquisa, constatou-se que a estratégia de realização de um websurvey a partir de uma doença específica funciona bem como uma ferramenta de mapeamento das expectativas de especialistas sobre o futuro desta doença. No entanto, esta estratégia carece de aprofundamento nas tecnologias que se destacam entre os especialistas, o que impossibilita uma análise mais complexa do que cada tecnologia pode oferecer e seus desafios. Uma possível solução seria realizar outro websurvey, mas voltado apenas para uma tecnologia específica que foi destacada pelos especialistas na doença. Esta segunda rodada envolveria respondentes que não necessariamente são especialistas na doença que deu início ao estudo, mas que conhecem com profundidade a tecnologia. O perfil dos respondentes seria mais heterogêneo e com maior capacidade para analisar minúcias da tecnologia estudada – o que efetivamente funcionaria como ferramenta para planejamento e desenvolvimento.

Além do websurvey, é importante destacar o papel do mapeamento de publicações científicas e das redes realizados nesta tese. Além de proporcionar uma visualização concisa da distribuição do conhecimento científico em milhares de publicações em todo o mundo, o mapeamento fornece elementos-chave para entender a dinâmica deste conhecimento. Embora o período analisado para a tese tenha sido de apenas cinco anos, foi o suficiente para mostrar tendências entre áreas de pesquisa, e a ascensão da China como agente importante na geração de conhecimento. As redes, por sua vez, mostraram como o câncer é alvo de esforços interinstitucionais em todo mundo – com maior densidade entre os países ocidentais.

A indústria de *biopharmaceuticals* para câncer vive um momento de expansão de produtos e pesquisas e, pela expectativa dos milhares de especialistas consultados nesta tese, tudo indica que a tendência é de uma expansão ainda maior. Certamente os desafios apontados pelos especialistas são relevantes, mas não há dúvida que a indústria e a sociedade entendem que estes esforços são essenciais para responder a uma doença considerada como um dos grandes agravos do século XXI. Espera-se que esta tese possa auxiliar, de alguma forma, estes esforços.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, G.; WEINER, L. Monoclonal antibody therapy of cancer. **Nature Biotechnology**, v. 23, n. 9, p. 1147-1157, 2005.
- ADEGBILE, A.; SARPONG, D.; MEISSNER, D. Strategic Foresight for Innovation Management: A Review and Research Agenda. **International Journal of Innovation and Technology Management**, p. 1750019, 2017.
- ALBERTS, B. et al. **Molecular Biology of the Cell** (4th ed.). New York, NY: Garland Science, 2002.
- ALIX-PANABIÈRES, C.; PANTEL, K. Circulating tumor cells: liquid biopsy of cancer. **Clinical chemistry**, v. 59, n. 1, p. 110-118, 2013.
- AMB. ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. **Medicamentos biológicos na prática médica**. São Paulo: Interfarma, 2013
- AMER, M. Gene therapy for cancer: present status and future perspective. **Molecular and cellular therapies**, v. 2, n. 1, p. 27, 2014.
- ANDERSEN, A.; ANDERSEN, P. Innovation system foresight. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 88, p. 276-286, 2014.
- AMERICAN SOCIETY OF GENE AND CELL THERAPY - ASGTC. **Cancer Gene Therapy and Cell Therapy**. Disponível em: <http://www.asgct.org/general-public/educational-resources/gene-therapy-and-cell-therapy-for-diseases/cancer-gene-and-cell-therapy>. Acesso em 30 set 2017.
- BANDAY, A.; JEELANI, S.; HRUBY, V. Cancer vaccine adjuvants—recent clinical progress and future perspectives. **Immunopharmacology and immunotoxicology**, v. 37, n. 1, p. 1-11, 2015.
- BARATA, P.; SOOD, A.; HONG, D. RNA-targeted therapeutics in cancer clinical trials: Current status and future directions. **Cancer treatment reviews**, v. 50, p. 35-47, 2016.
- BECK, A.; REICHERT, J. Antibody-drug conjugates: present and future. In: **MAbs**. Taylor & Francis, 2014. p. 15-17.
- BELIS-BERGOUIGNAN, M; LUNG, Y; HÉRAUD, J. Public foresight exercises at an intermediate level: the French national programmes and the experience of Bordeaux. **International Journal of Technology Management**, v. 21, n. 7-8, p. 726-738, 2001.
- BIO. BIOTECHNOLOGY INNOVATION ORGANIZATION. **What is biotechnology?** Disponível em: <https://www.bio.org/what-biotechnology>. Acesso em 29 ago 2016.
- BREINER, S.; CUHLS, K.; GRUPP, H. Technology foresight using a Delphi approach: a Japanese-German co-operation. **R&D Management**, v. 24, n. 2, p. 141-153, 1994.
- BRINK, J; MCKELVEY, M; SMITH, K. Conceptualizing and measuring modern biotechnology. In: MCKELVEY, M. D.; RICKNE, A.; LAAGE-HELLMAN, J. (Orgs.). **The economic dynamics of modern biotechnology**. Edward Elgar Publishing, 2004.
- BURNETT, J.; ROSSI, J. RNA-based therapeutics: current progress and future prospects. **Chemistry & biology**, v. 19, n. 1, p. 60-71, 2012.

CANCER RESEARCH. **Cytokines**. Disponível em: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/biological-therapy/types/interferon-interleukin-2>. Acesso em 19 set 2017.

CANCER. **Cancer Vaccines**. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/vaccines-fact-sheet#q4>. Acesso em 17 set 2017.

CANCER. **Colony-stimulating factors**. Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=44591>. Acesso em 24 out 2016b.

CANCER. **Fusion protein**. Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=44591>. Acesso em 24 out 2016a.

CHEN, W. et al. Cancer statistics in China, 2015. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 66, n. 2, p. 115-132, 2016.

CHENG, M. Cancer research funding in Asia. **Molecular oncology**, v. 1, n. 2, p. 135-137, 2007.

CHIOCCA, A.; RABKIN, S. Oncolytic viruses and their application to cancer immunotherapy. **Cancer immunology research**, v. 2, n. 4, p. 295-300, 2014.

CIARLI, T.; COAD, A.; RAFOLS, I. Quantitative analysis of technology futures. Part I: Techniques, contexts, and organizations. **NESTA Report**, SPRU, University of Sussex, Brighton, 2013.

CLARIVATE ANALYTICS. **Science Citation Index Expanded**. Disponível em: http://mjl.clarivate.com/scope/scope_scie/. Acesso em 17 out 2017.

CORIAT, B. et al. Does biotech reflect a new science-based innovation regime? **Industry and Innovation**, v. 10, n. 3, p. 231-253, 2003.

CORIAT, B; WEINSTEIN, O. The organization of R&D and the dynamics of innovation. **A sectoral view. European Sectoral Systems of Innovation (ESSY) Working Paper**, 2001.

COTLAR, A.; DUBOSE, J.; ROSE, M. History of surgery for breast cancer: radical to the sublime. **Current surgery**, v. 60, n. 3, p. 329-337, 2003.

COUPER, Mick P.; MILLER, Peter V. Web survey methods: Introduction. **Public Opinion Quarterly**, v. 72, n. 5, p. 831-835, 2008.

CROWLEY, E et al. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. **Nature reviews Clinical oncology**, v. 10, n. 8, p. 472-484, 2013.

CYRANOSKI, D. CRISPR gene-editing tested in a person for the first time. **Nature news**, v. 539, n. 7630, p. 479, 2016.

DAVID, P. Why are institutions the 'carriers of history'? Path dependence and the evolution of conventions, organizations and institutions. **Structural change and economic dynamics**, v. 5, n. 2, p. 205-220, 1994.

DELANEY, G. et al. The role of radiotherapy in cancer treatment. **Cancer**, v. 104, n. 6, p. 1129-1137, 2005.

DEVITA, V.; CHU, E. A history of cancer chemotherapy. **Cancer research**, v. 68, n. 21, p. 8643-8653, 2008.

DORLAND, W. **Dorland's Illustrated Medical Dictionary 32: Dorland's Illustrated Medical Dictionary**. Elsevier Health Sciences, 2011.

DOUDNA, J. Perspective: Embryo editing needs scrutiny. **Nature**, v. 528, n. 7580, p. S6-S6, 2015.

DRUGS. **Avastin approval history**. Disponível em: <https://www.drugs.com/history/avastin.html>. Acesso em 11 nov. 2016.

DUCHARME, E.; WEINBERG, J.: Etanercept. **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 8, n. 4, p. 491-502, 2008.

em: <http://ecancer.org/institute/88-karolinska-institutet.php>. Acesso em 21 out 2017.

EDGINGTON, S. M. Superfamily structure and biotech drug development. **Nature Biotechnology**, v. 10, n. 12, p. 1529-1534, 1992.

EDIRIWICKREMA, A.; SALTZMAN, W. Nanotherapy for cancer: targeting and multifunctionality in the future of cancer therapies. **ACS biomaterials science & engineering**, v. 1, n. 2, p. 64-78, 2015.

ELGUNDI, Z et al. The state-of-play and future of antibody therapeutics. **Advanced drug delivery reviews**, 2016.

FARID, S. S. Process economics of industrial monoclonal antibody manufacture. **J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci**, 848(1): 8–18, 2007.

FDA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **What is a biological product?** Disponível em: <http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm194516.htm>. Acesso em 29 ago 2016

FEIGE, D.; VONORTAS, N. Context appropriate technologies for development: Choosing for the future. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 119, p. 219-226, 2017.

FITZMAURICE, C. et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. **JAMA oncology**, v. 3, n. 4, p. 524-548, 2017.

FREEMAN, C.; SOETE, L. **A Economia da Inovação Industrial**. 1982 1a ed., Campinas: Unicamp, 2008.

FREEMAN, C; JAHODA, M. (Org.). **World futures: The great debate**. Londres: Martin Robertson, 1978.

FREEMAN, L. Centrality in social networks conceptual clarification. **Social networks**, v. 1, n. 3, p. 215-239, 1978.

FUKUHARA, H.; INO, Y.; TODO, T. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. **Cancer science**, 2016.

FUTURE MARKET INSIGHTS. **Molecular Imaging Market: Increasing Application of Integrated PET-CT and PET-MR Devices to Drive Revenue Growth: Global Industry Analysis 2012-2016 and Opportunity Assessment 2017-2027**. Disponível em: <https://www.futuremarketinsights.com/reports/molecular-imaging-market>. Acesso em 04 dez 2017.

GAPSTUR, S.; THUN, M. Progress in the War on Cancer. **Journal of the American Medical Association**, vol. 303, n 11, 2010.

- GENZYME. **Thyrogen**. Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5164712015&pIdAnexo=2676338. Acesso 17 set 2017.
- GODET, M. Introduction to la prospective: seven key ideas and one scenario method. **futures**, v. 18, n. 2, p. 134-157, 1986.
- GOLBECK, J. **Analyzing the social web**. Newnes, 2013.
- GONZALES-ALEGRE, P. **RNA Interference**. In: Encyclopedia of Movement Disorders, Academic Press, Oxford, P. 47-49, 2010.
- GONZÁLEZ-ALBO, B.; BORDONS, M. Articles vs. proceedings papers: Do they differ in research relevance and impact? A case study in the Library and Information Science field. **Journal of Informetrics**, v. 5, n. 3, p. 369-381, 2011.
- GUO, C. et al. Therapeutic cancer vaccines: past, present and future. **Advances in cancer research**, v. 119, p. 421, 2013.
- HARRIS, M.; WINSHIP, I.; SPRIGGS, M. Controversies and ethical issues in cancer-genetics clinics. **The Lancet Oncology**, v. 6, n. 5, p. 301-310, 2005.
- HEITZER, E.; ULZ, P.; GEIGL, J. Circulating tumor DNA as a liquid biopsy for cancer. **Clinical chemistry**, v. 61, n. 1, p. 112-123, 2015.
- HOLLIS, A. Me-too drugs: is there a problem. **WHO report**, 2004.
- HONG, W.; DONG, E. The past, present and future of breast cancer research in China. **Cancer letters**, v. 351, n. 1, p. 1-5, 2014.
- HOPKINS, M et al. The myth of the biotech revolution: An assessment of technological, clinical and organisational change. **Research policy**, v. 36, n. 4, p. 566-589, 2007.
- HOUAISS, A.; VILLAR, M.; FRANCO, F. Dicionário da língua portuguesa. **Rio de janeiro: Objetiva**, p. 353, 2001.
 Cambridge, pp. 67-93, 1999.
- HOWLANDER, N. et al. **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012**. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2015.
- HUSSAIN, T.; NGUYEN, Q. Molecular imaging for cancer diagnosis and surgery. **Advanced drug delivery reviews**, v. 66, p. 90-100, 2014.
- IN VIVO. **Oncology disruption demands strategic transformation**. Londres, 2017.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA – INCA.. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. Rio de Janeiro, INCA, 2012.
- IRVINE, J.; MARTIN, B. **Project Foresight: An Assessment of Approaches to Identifying Promising New Areas of Science**. SPRU, University of Sussex, Brighton, UK, 1983.
- JUNGBAUER, A. Editorial: Antibodies and other biopharmaceuticals. **Biotechnology journal**, v. 3, n. 9-10, p. 1103-1103, 2008.
- KACZMAREK, J.; KOWALSKI, P.; ANDERSON, D. Advances in the delivery of RNA therapeutics: from concept to clinical reality. **Genome medicine**, v. 9, n. 1, p. 60, 2017.
- KANAVOS, P. et al. The role of funding and policies on innovation in cancer drug development. **ecancermedicalsecience**, v. 4, 2010.

- KAHNEMAN, D.; TVERSKY, A. The psychology of preferences. **Scientific American**, v, 246, n. 1, p. 160-73, 1982.
- KAPLOWITZ, M.; HADLOCK, T.; LEVINE, R. A comparison of web and mail survey response rates. **Public opinion quarterly**, v. 68, n. 1, p. 94-101, 2004.
- KARACA, F.; ÖNER, M. Scenarios of nanotechnology development and usage in Turkey. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 91, p. 327-340, 2015.
- KAUFMAN, H.; KOHLHAPP, F.; ZLOZA, A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. **Nature reviews Drug discovery**, v. 14, n. 9, p. 642-662, 2015.
- KÖHLER, G.; MILSTEIN, C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. **Nature**, v. 256, p. 495-497, 1975.
- KREIBICH, R.; OERTEL, B.; WOLK, M. Futures studies and future-oriented technology analysis principles, methodology and research questions. **Methodology and Research Questions**, 2011.
- KUMAR, V. et al. DNA nanotechnology for cancer therapy. **Theranostics**, v. 6, n. 5, p. 710, 2016.
- KUWAHARA, T. Technology forecasting activities in Japan. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 60, n. 1, p. 5-14, 1999.
- LABIOTECH. The FDA Approves the First CAR-T Cell Therapy for Cancer. Disponível em: <https://labiotech.eu/car-t-approval-fda-novartis-kymriah/>. Acesso em 23 set 2017
- LALL, S. **Reinventing Industrial Strategy: The Role of Government Policy in Building Industrial Competitiveness**. G-24 Discussion Paper, 28. United Nations, 2004.
- LAMERIE. **Blockbuster Biologics 2015: Sales of Recombinant Therapeutic Antibodies & Proteins**. Disponível em: <http://www.lamerie.com/2013-10-02-18-25-07/item/21-new-record-of-biologics-sales-in-2015-exceeding-the-usd-150-bln-threshold>. Acesso em 31 ago 2016.
- LANGER, R.; WEISSLEDER, R. Nanotechnology. **Journal of the American Medical Association**, v. 313, n. 2, 2015.
- LAZONICK, W. From innovation to financialization: how shareholder value ideology is destroying the US Economy. **The Handbook of the political economy of Financial crises**, p. 491-511, 2011.
- LEDFORD, H. Personalized cancer vaccines show glimmers of success. **Nature News**, 2017.
- LIU, J. The history of monoclonal antibody development—Progress, remaining challenges and future innovations. **Annals of Medicine and Surgery**, v. 3, n. 4, p. 113-116, 2014.
- LOLLINI, P et al. Vaccines for tumour prevention. **Nature reviews. Cancer**, v. 6, n. 3, p. 204, 2006.
- MA, Y et al. Molecular Imaging of Cancer with Nanoparticle-Based Theranostic Probes. **Contrast Media & Molecular Imaging**, v. 2017, 2017.
- MACLEOD, A.; CROOKE, S. RNA Therapeutics in Oncology: Advances, Challenges, and Future Directions. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 57, n. S10, 2017.
- MAGRUK, A. The process of selection of the main research methods in foresight from different perspectives. **Business, Management and Education**, v. 13, n. 2, p. 234, 2015.
- MARSILI, O. **The Anatomy and Evolution of Industries: Technological Change and Industrial Dynamics**. Edward Elgar, Cheltenham, UK/Northampton, USA, 2001.

MARTIN, B. **Technology Foresight in a Rapidly Globalising Economy**. UNIDO Regional Conference on Technology Foresight for Central and Eastern Europe and the Newly Independent States, Vienna, April, 2001.

MARTIN, B. The origins of the concept of ‘foresight’ in science and technology: An insider's perspective. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 77, n. 9, p. 1438-1447, 2010.

MARTIN, B.; IRVINE, J. **Research Foresight: Priority-setting in science**. Londres: Pinter, 1989.

MATEI, M.; CHIRICA, V.; AZOICAI, D. A review on cancer research funding. **Social Research Reports**, v. 27, 2015.

MCKINSEY CANCER CENTER. **The next wave of innovation in oncology**. Chicago, 2016.

METCALFE, J. Science policy and technology policy in a competitive economy. **International Journal of Social Economics**, v. 24, n. 7/8/9, p. 723-740, 1997.

MICHALSKI, M.; CHEN, X. Molecular imaging in cancer treatment. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 38, n. 2, p. 358-377, 2011.

MILES, I et al. Technology foresight in transition. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 119, p. 211-218, 2017.

MILES, I. The development of technology foresight: A review. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 77, n. 9, p. 1448-1456, 2010.

MILES, I.; SARITAS, O.; SOKOLOV, A. **Foresight for Science, Technology and Innovation**. Basel: Springer, 2017.

MILLER, K. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 66, n. 4, p. 271-289, 2016.

MOTA, F; CASSIOLATO, J; GADELHA, C. Futuro da pesquisa, desenvolvimento tecnológico e produção industrial de biofarmacêuticos no Brasil. **Revista Eletrônica de Comunicação, Informação & Inovação em Saúde**, v. 8, n. 4, 2014.

NDRC – NATIONAL DEVELOPMENT AND REFORM COMMISSION. **The 13th five-year plan for economic and social development of The People’s Republic of China (2016-2020)**. Disponível em:

<http://en.ndrc.gov.cn/newsrelease/201612/P020161207645765233498.pdf>. Acesso em 21 out 2017.

NIH – NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **Estimates of Funding for Various Research, Condition, and Disease Categories (RCDC)**. Disponível em: https://report.nih.gov/categorical_spending.aspx. Acesso em 19 out 2017.

NIOSI, J. Science-based industries: a new Schumpeterian taxonomy. **Technology in Society**, v. 22, n. 4, p. 429-444, 2000.

OECD. **OECD Biotechnology Statistics 2009**. Paris, France: OECD, 2009.

OLDHAM, R.; DILLMAN, R. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy: 25 Years of Progress. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 11, p. 1774-1777, 2008.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL – UNIDO. **Technology Foresight Manual, Organizations and Method**. Volume 1, Nações Unidas, Viena, 2005.

- ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL – UNIDO. **Technology Foresight**. Disponível em: www.unido.org/foresight/. Acesso em 27 nov 2017.
- OTT, P. A. et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. **Nature**, v. 547, p. 217-221, 2017
- PAGE, W.; MARSTRAND, P; ENCEL, S. (Org.). **The art of anticipation: Values and methods in forecasting**. Martin Robertson, 1975.
- PAGEL, J.; WEST, H. Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy. **JAMA oncology**, 2017.
- PATEL, M.; KRATZKE, R. Oncolytic virus therapy for cancer: the first wave of translational clinical trials. **Translational research**, v. 161, n. 4, p. 355-364, 2013.
- PAVITT, K. Sectoral patterns of technical change: towards a taxonomy and a theory. **Research policy**, v. 13, n. 6, p. 343-373, 1984.
- PAVITT, K. What We Know About the Strategic Management of Technology. **California Management Review**, 32 (Spring), 17-26, 1990.
- PETERS, C.; BROWN, S. Antibody–drug conjugates as novel anti-cancer chemotherapeutics. **Bioscience reports**, v. 35, n. 4, p. e00225, 2015.
- PILLAI, G.; CEBALLOS-CORONEL, M. Science and technology of the emerging nanomedicines in cancer therapy: A primer for physicians and pharmacists. **SAGE open medicine**, v. 1, p. 2050312113513759, 2013.
- PINA, A. S.; HUSSAIN, A.; ROQUE, A. C. A. An historical overview of drug discovery. **Ligand-Macromolecular Interactions in Drug Discovery: Methods and Protocols**, p. 3-12, 2010.
- PISANO, G. P. **Science Business: The Promise, The Reality, and The Future of Biotech**. Harvard Business School Press: Boston, MA, 2006
- PISANO, G. P. The evolution of science-based business: innovating how we innovate. **Industrial and Corporate Change**, v. 19, n. 2, p. 465-482, 2010.
- POPPER, R. How are foresight methods selected? **foresight**, v. 10, n. 6, p. 62-89, 2008.
- QUINTILESIMS INSTITUTE. **Global Oncology Trends 2017 Advances, Complexity and Cost**, 2017.
- RADER, R. (Re) defining biopharmaceutical. **Nature biotechnology**, v. 26, n. 7, p. 743-751, 2008.
- RANG, H. et al. **Farmacologia**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007
- REARDON, S. Gene-editing method tackles HIV in first clinical test. **Nature**, 2014.
- REICHERT, J M.; DHIMOLEA, E. The future of antibodies as cancer drugs. **Drug discovery today**, v. 17, n. 17, p. 954-963, 2012.
- REUBEN, S. H.; MILLIKEN, E. L.; PARADIS, L. J. The future of cancer research: accelerating scientific innovation. **President's Cancer Panel**, v. 2011, 2010.
- ROHRBECK, R.; SCHWARZ, J. The value contribution of strategic foresight: Insights from an empirical study of large European companies. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 80, n. 8, p. 1593-1606, 2013.
- ROSENBERG, N. **Perspectives on technology**. CUP Archive, 1976.

- SAADATPOUR, Z. et al. Molecular imaging and cancer gene therapy. **Cancer gene therapy**, 2016.
- SAHIN, U. et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. **Nature**, v. 547, n. 7662, p. 222-6, 2017.
- SALAS-VEGA, S.; ILIOPOULOS, O.; MOSSIALOS, E. Assessment of overall survival, quality of life, and safety benefits associated with new cancer medicines. **JAMA oncology**, v. 3, n. 3, p. 382-390, 2017.
- SÁNCHEZ-RIVERA, F.; JACKS, T. Applications of the CRISPR-Cas9 system in cancer biology. **Nature reviews. Cancer**, v. 15, n. 7, p. 387, 2015.
- SAUERMAN, H.; ROACH, M. Increasing web survey response rates in innovation research: An experimental study of static and dynamic contact design features. **Research Policy**, v. 42, n. 1, p. 273-286, 2013.
- SCHMIDT, S. Fusion-proteins as biopharmaceuticals—applications and challenges. **Current Opinion in Drug Discovery & Development**, v. 12, n. 2, p. 284-295, 2009.
- SCHMIDT, S. R. (Org.). **Fusion protein technologies for biopharmaceuticals: applications and challenges**. John Wiley & Sons, 2013.
- SCHROEDER, A. et al. Treating metastatic cancer with nanotechnology. **Nature reviews. Cancer**, v. 12, n. 1, p. 39, 2012.
- SCHUMPETER, J. **Socialism, capitalism and democracy**. Londres: Harper and Brothers, 1942.
- SEKHON, B. Biopharmaceuticals: an overview. **Thai J. Pharm. Sci**, v. 34, n. 34, p. 1-19, 2010.
- SEKHON, B; SALUJA, V. Biosimilars: an overview. **Biosimilars**, v. 1, n. 1, p. 1-11, 2011.
- SHAIKH, M. et al. Can gene editing and silencing technologies play a role in the treatment of head and neck cancer?. **Oral Oncology**, v. 68, p. 9-19, 2017.
- SHERWIN, S.; ISENSON, R. Project hindsight. **Science**, v. 156, n. 3782, p. 1571-1577, 1967.
- SHUPTRINE, et al. Monoclonal antibodies for the treatment of cancer. **Seminars in Cancer Biology**, v. 22, p. 3-13, 2012.
- SILVEIRA, J. M.; FUTINO, A. M.; OLALDE, A. Biotecnologia: corporações, financiamento da inovação e novas formas organizacionais. **Economia e Sociedade**, v. 11, n. 1, p. 219-164, 2016.
- SIMON, F. Market access for biopharmaceuticals: new challenges. **Health Affairs**, v. 25, n. 5, p. 1363-1370, 2006.
- SINGH, A.; SINGH, S. What is a good editorial?. **Mens sana monographs**, v. 4, n. 1, p. 14, 2006.
- SLIWKOWSKI, M.; MELLMAN, I. Antibody Therapeutics in Cancer. **Science**, n. 341, v. 1192, 2013.
- SOKOLOV, A. Science and technology foresight in Russia: results of a national Delphi. In: **The 3rd International Seville Conference on Future-oriented technology analysis**. 2008
- SPANDIDOS. **Molecular Medicine Reports**. Disponível em: https://www.spandidos-publications.com/pages/mmr/aims_scope. Acesso em 21 out 2017.

- STEWART, B. W. K. P. et al. World cancer report 2014. **Health**, 2017.
- STRIMBU, K; TAVEL, J. What are biomarkers?. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 5, n. 6, p. 463, 2010.
- SUDHAKAR, A. History of cancer, ancient and modern treatment methods. **Journal of cancer science & therapy**, v. 1, n. 2, p. 1, 2009.
- TICHY, G. The over-optimism among experts in assessment and foresight. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 71, n. 4, p. 341-363, 2004.
- VALASKAKIS, K. Notes on relativity in future studies. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 77, n. 9, p. 1464-1468, 2010.
- VAN DIJK, A. Foresight studies: A new approach in anticipatory policy making in the Netherlands. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 40, n. 3, p. 223-234, 1991.
- VONDERHEIDE, R; NATHANSON, K. Immunotherapy at large: the road to personalized cancer vaccines. **Nature medicine**, v. 19, n. 9, p. 1098-1100, 2013.
- WAHLSTER, P. et al. Barriers to access and use of high cost medicines: A review. **Health Policy and Technology**, v. 4, n. 3, p. 191-214, 2015.
- WALSH, G. Biopharmaceutical benchmarks 2014. **Nature biotechnology**, v. 32, n. 10, p. 992-1000, 2014.
- WALSH, G. Biopharmaceuticals and biotechnology medicines: an issue of nomenclature. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 15, n. 2, p. 135-138, 2002.
- WALSH, G. **Biopharmaceuticals: biochemistry and biotechnology**. John Wiley & Sons, 2003.
- WEISSLEDER, R. Molecular imaging in cancer. **Science**, v. 312, n. 5777, p. 1168-1171, 2006.
- WEST, H.; JIN, J. Adjuvant Therapy. **JAMA Oncology**, v. 1, n. 5, p. 698, 2015.
- WHISTON, T. **Uses and abuses of forecasting**. Londres: Macmillan, 1979.
- WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research on Cancer. **World Cancer Report 2014**. Lyon: IARC; 2014.
- WILSON, A W.; NEUMANN, P J. The cost-effectiveness of biopharmaceuticals: A look at the evidence. In: **MAbs**. Taylor & Francis, 2012. p. 281-288, 2012.
- XU, X et al. Cancer nanomedicine: from targeted delivery to combination therapy. **Trends in molecular medicine**, v. 21, n. 4, p. 223-232, 2015.
- YI, L; LI, J. CRISPR-Cas9 therapeutics in cancer: promising strategies and present challenges. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer**, v. 1866, n. 2, p. 197-207, 2016.
- YODA; T. Perceptions of domain experts on impact of foresight on policy making: The case of Japan. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 78, n. 3, p. 431-47, 2011.
- YOU, H. et al. China's landscape in oncology drug research: perspectives from research collaboration networks. **Chinese Journal of Cancer Research**, v. 27, n. 2, p. 138, 2015.

APÊNDICES

Apêndice A – Instrumento de coleta da pesquisa

1. Please indicate your knowledge level on cancer

- I have no knowledge
- I have some knowledge
- I have a moderate knowledge
- I have a high knowledge

2. What is your profession?

- Professor or Researcher
- Clinical Physician
- Surgeon
- Industry Employee
- Other (please specify)

3. Will all cancers likely to be cured before 2047?

- Highly likely
- Likely
- Somewhat likely
- Unlikely
- Unknown

4. From the following technologies, please indicate those who will likely be more important in cancer care before 2047:

	Highly likely	Likely	Somewhat likely	Unlikely
Cancer vaccines				
Cell therapies				
Gene-editing tools (CRISPR, TALEN, etc.)				
Liquid biopsy				
Molecular imaging				
Tumor delivery (drugs,				

genes, RNA, etc.)				
Oncolytic virus				
RNA therapies				
Antibodies-related therapeutics				
Other (please specify)				

5. Why do you think those technologies will likely be important for cancer care before 2047?

You can choose more than one option.

	Higher cost-efficiency	More reliable diagnosis	Minimal side effects	Better prognostics or outcome	Enhanced quality of life
Cancer vaccines					
Cell therapies					
Gene-editing tools (CRISPR, TALEN, etc.)					
Liquid biopsy					
Molecular imaging					
Tumor delivery (drugs, genes, RNA, etc.)					
Oncolytic virus					
RNA therapies					
Antibodies-related therapeutics					
Other (please specify)					

6. Why do you think those technologies will not likely be important for cancer care before 2047? You can choose more than one option.

	Lower cost-efficiency	Technological infeasibility	Scientific and knowledge barriers	Ethics-related issues	Industrial-scale prototyping
Cancer vaccines					
Cell therapies					
Gene-editing tools (CRISPR, TALEN, etc.)					
Liquid biopsy					
Molecular					

imaging					
Tumor delivery (drugs, genes, RNA, etc.)					
Oncolytic virus					
RNA therapies					
Antibodies- related therapeutics					
Other (please specify)					

7. What are the main barriers for the development of radically new biopharmaceuticals for cancer care?

	Very important	Important	Moderately Important	Slightly Important	Not Important
Regulatory barriers					
Knowledge barriers					
Ethical barriers					
Technical and/or technological barriers					
Development cost					

Considering cancer treatments thirty years ahead (2018-2047), please indicate your expectations regarding the following assumptions about the future.

8. Future cancer treatments will probably be monotherapeutical.

- Highly likely, before 2047
- Highly likely, after 2047
- Likely, before 2047
- Likely, after 2047
- Somewhat likely, before 2047
- Somewhat likely, after 2047
- Unlikely
- Unknown

Oncology will probably face a revolution after the approval of therapies using new biotechnology tools (gene-editing tools, liquid biopsy, cell therapies, vaccines, oncolytic virus, molecular imaging, antibodies-related therapeutics, RNA therapies and tumor delivery)

- Highly likely, before 2047
- Highly likely, after 2047
- Likely, before 2047
- Likely, after 2047
- Somewhat likely, before 2047
- Somewhat likely, after 2047
- Unlikely
- Unknown

Apêndice B – Sumário de resultados do websurvey

Questão 1)

Please indicate your knowledge level on cancer treatments

Answer Choices	Responses	
I have no knowledge	1,08%	26
I have some knowledge	14,16%	341
I have a moderate knowledge	28,78%	693
I have a high knowledge	55,98%	1348
	Answered	2408
	Skipped	0

Questão 2)

What is your profession?

Answer Choices	Responses	
Professor or Researcher	71,58%	1713
Clinical Physician	13,46%	322
Surgeon	6,60%	158
Industry Employee	0,92%	22
Other (please specify)	7,44%	178
	Answered	2393
	Skipped	15

Questão 3)

Will all cancers likely to be cured before 2047?

Answer Choices	Responses	
Highly likely	5,49%	128
Likely	11,97%	279
Somewhat likely	21,88%	510
Unlikely	55,21%	1287
Unknown	5,45%	127
	Answered	2331
	Skipped	77

Questão 4)

From the following technologies, please indicate those who will likely be more important in cancer care before 2047

	Highly likely		Likely		Somewhat likely		Unlikely	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Cancer vaccines	33,25%	695	39,57%	827	21,67%	453	5,50%	115
Cell therapies	34,52%	708	41,10%	843	20,33%	417	4,05%	83
Gene-editing tools (CRISPR, TALEN, etc.)	29,71%	613	36,98%	763	26,37%	544	6,93%	143
Liquid biopsy	38,64%	781	35,38%	715	19,40%	392	6,58%	133
Molecular imaging	44,09%	899	37,22%	759	16,14%	329	2,55%	52
Tumor delivery (drugs, genes, RNA, etc.)	41,43%	863	41,57%	866	14,64%	305	2,35%	49

(drugs, genes, RNA, etc.)										
Oncolytic virus	12,10%	103	37,37%	318	53,23%	453	21,74%	185	14,34%	122
RNA therapies	14,93%	122	43,45%	355	54,71%	447	8,32%	68	11,63%	95
Antibodies-related therapeutics	32,55%	83	25,88%	66	41,96%	107	2,75%	7	17,65%	45
Any other reason? (please specify)										
									Answered	1384
									Skipped	1024

7)

What are the main barriers for the development of radically new biopharmaceuticals for cancer care?

	Very important	Important	Moderately Important	Slightly Important	Not Important					
Regulatory barriers	28,84%	528	35,88%	657	22,45%	411	9,72%	178	3,11%	57
Knowledge barriers	45,51%	846	37,82%	703	12,64%	235	2,90%	54	1,13%	21
Ethical barriers	19,08%	349	31,16%	570	27,88%	510	16,02%	293	5,85%	107
Technical and/or technological barriers	36,96%	687	41,80%	777	15,81%	294	4,46%	83	0,97%	18
Development cost	60,00%	1119	25,74%	480	10,29%	192	3,00%	56	0,97%	18
									Answered	1899
									Skipped	509

8)

Future cancer treatments will probably be monotherapeutical

Answer Choices	Responses
Highly likely, before 2047	5,93% 112
Highly likely, after 2047	4,02% 76
Likely, before 2047	8,57% 162
Likely, after 2047	4,18% 79
Somewhat likely, before 2047	9,52% 180
Somewhat likely, after 2047	6,19% 117
Unlikely	55,61% 1051
Unknown	5,98% 113
	Answered
	Skipped
	1890
	518

9)

Oncology will probably face a revolution after the approval of therapies using new biotechnology tools (gene-editing tools, liquid biopsy, cell therapies, vaccines, oncolytic virus, molecular imaging, antibodies-related therapeutics, RNA therapies and tumor delivery)

Answer Choices	Responses	
Highly likely, before 2047	34,45%	649
Highly likely, after 2047	6,95%	131
Likely, before 2047	24,95%	470
Likely, after 2047	5,84%	110
Somewhat likely, before 2047	14,01%	264
Somewhat likely, after 2047	5,57%	105
Unlikely	4,78%	90
Unknown	3,45%	65
	Answered	1884
	Skipped	524