

VACINAS E VACINAÇÃO NO BRASIL: HORIZONTES PARA OS PRÓXIMOS 20 ANOS


Akira Homma
Cristina Possas
José Carvalho de Noronha
Paulo Gadelha
ORGANIZADORES

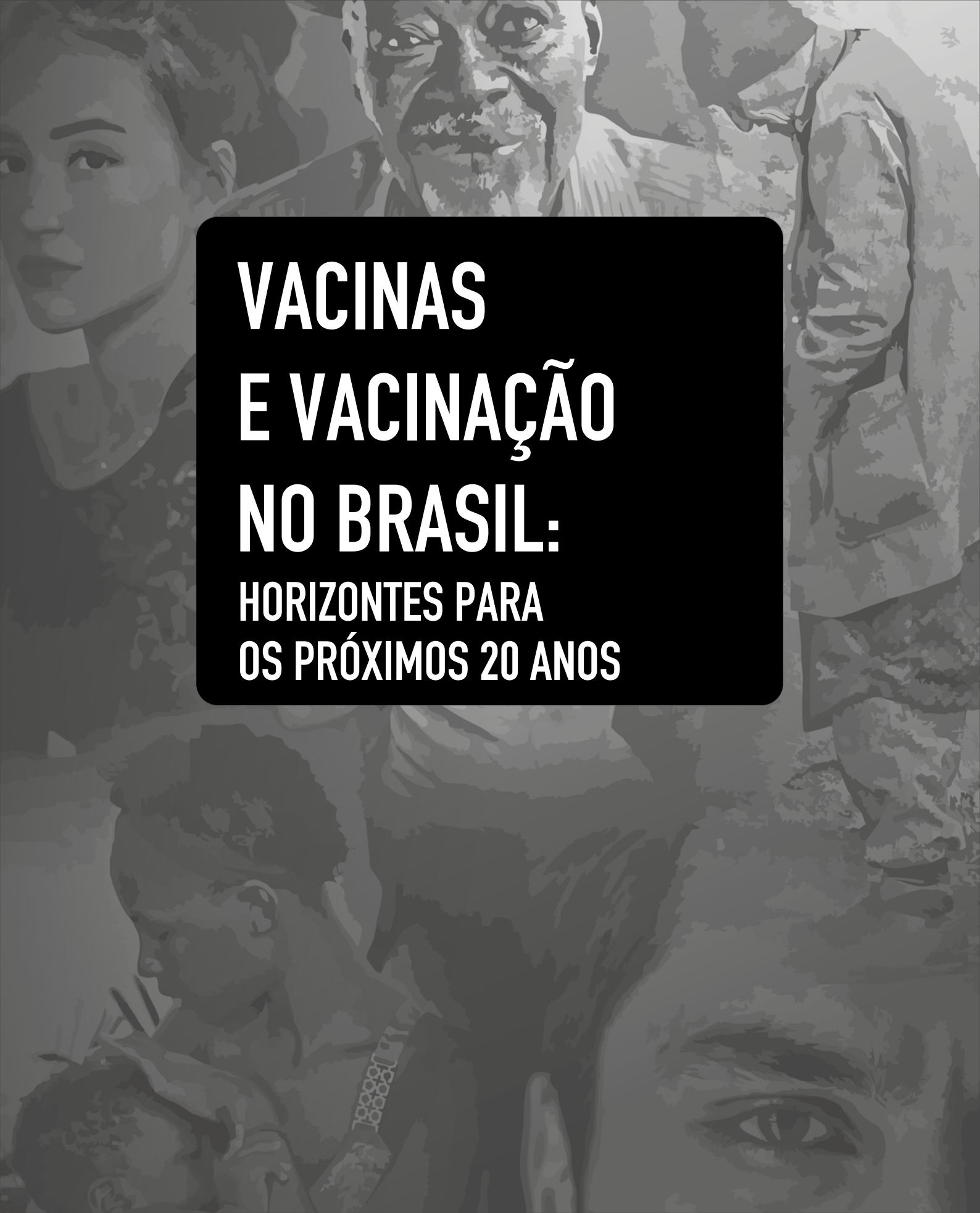
ESTRATÉGIA
FIOCRUZ
PARA AGENDA 2030

**SAÚDE
AMANHÃ** 

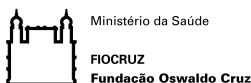
Prospecção Estratégica do
Sistema de Saúde Brasileiro


EDIÇÕES LIVRES


Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



**VACINAS
E VACINAÇÃO
NO BRASIL:
HORIZONTES PARA
OS PRÓXIMOS 20 ANOS**



Fundação Oswaldo Cruz

Presidente
Nísia Trindade Lima

Vice-presidente de Ambiente, Atenção e Promoção da Saúde
Marco Antonio Carneiro Menezes

Vice-presidente de Ensino, Informação e Comunicação
Cristiani Vieira Machado

Vice-presidente de Gestão e Desenvolvimento Institucional
Mario Santos Moreira Rodrigo Correa de Oliveira

Vice-presidente de Pesquisa e Coleções Científicas
Rodrigo Correa de Oliveira

Vice-presidente de Produção e Inovação em Saúde
Marco Aurelio Krieger



Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde

Diretor
Rodrigo Murtinho

Vice-diretor de Pesquisa, Ensino e Desenvolvimento Tecnológico
Christovam Barcellos

Vice-diretor de Informação e Comunicação
Tânia Cristina Pereira dos Santos

Vice-diretor de Desenvolvimento Institucional
Jacques Sochaczewski



Estratégia Fiocruz para Agenda 2030

Coordenador
Paulo Gadelha



Iniciativa Brasil Saúde Amanhã

Coordenador-executivo
José Carvalho de Noronha

VACINAS E VACINAÇÃO NO BRASIL: HORIZONTES PARA OS PRÓXIMOS 20 ANOS

Akira Homma
Cristina Possas
José Carvalho de Noronha
Paulo Gadelha


ORGANIZADORES

ESTRATÉGIA
FIOCRUZ
PARA AGENDA 2030

SAÚDE
AMANHÃ 

Prospecção Estratégica do
Sistema de Saúde Brasileiro


EDIÇÕES LIVRES


Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

1ª Edição: Edições Livres, 2020

coordenação geral
Rodrigo Murtinho

coordenação editorial
Mauro Campello

capa e projeto gráfico
Mauro Campello

revisão
Jorge Moutinho

fotos da capa
Amir Mohammad | Unsplash
Fred Kearney | Unsplash
Mika Tapani | Unsplash
Roberto Delgado | Unsplash
Salvador Scofano | Acervo Comer pra quê? | Fiocruz Imagens

Este livro foi publicado de acordo com a Política de Acesso Aberto ao Conhecimento da Fiocruz. Os textos constantes nessa publicação podem ser copiados e compartilhados desde que: não sejam utilizados para fins comerciais; e, que seja citada a fonte e atribuídos os devidos créditos. Distribuição gratuita.



Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Manguinhos / ICICT / FIOCRUZ - RJ

V119 Vacinas e vacinação no Brasil: horizontes para os próximos 20 anos [recurso eletrônico] / Akira Homma, Cristina Possas, José Carvalho de Noronha, Paulo Gadelha, organizadores. – Rio de Janeiro : Edições Livres, 2020.
244 p. : il.
Inclui bibliografia.
Modo de acesso: World Wide Web.
ISBN: 978-65-87663-01-2

Este livro, organizado pela Iniciativa Saúde Amanhã, no contexto da Estratégia Fiocruz para a Agenda 2030 e dialogando com a Coordenação de Ações de Prospecção na Presidência, é fruto do Seminário “Vacinas e vacinação no Brasil: horizontes para os próximos 20 anos”, realizado em abril de 2019, na Fundação Oswaldo Cruz.

1. Vacinas. 2. Vacinação. 3. Desenvolvimento sustentável. 4. Infecções por Coronavírus. 5. Brasil. I. Homma, Akira. II. Possas, Cristina de Albuquerque. III. Noronha, José Carvalho de. IV. Gadelha, Paulo. V. Fundação Oswaldo Cruz.

CDD 614.470981

Prospecção Estratégica do Sistema de Saúde Brasileiro

Qual o futuro do sistema de saúde brasileiro? Esta é a pergunta norteadora da Iniciativa de Prospecção Estratégica do Sistema de Saúde Brasileiro “Brasil Saúde Amanhã”, uma rede multidisciplinar de pesquisa que investiga e propõe caminhos para o país e o setor Saúde no horizonte dos próximos 20 anos. Em articulação com a Estratégia Fiocruz para Agenda 2030, a Iniciativa contribui para a atuação nacional e institucional em direção aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável. Dessa forma, a prospecção de cenários futuros para a saúde pública brasileira integra os esforços da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) para consolidar e qualificar o Sistema Único de Saúde (SUS) e garantir melhores condições de vida e saúde para a população brasileira.

A Iniciativa Brasil Saúde Amanhã visa dar subsídios para o planejamento estratégico do setor Saúde, considerando três eixos: acesso e qualidade da atenção à saúde; financiamento e gestão do SUS; segurança em saúde e Complexo Econômico e Industrial da Saúde (CEIS).

Este livro, organizado pela Iniciativa Saúde Amanhã, no contexto da Estratégia Fiocruz para a Agenda 2030 e dialogando com a Coordenação de Ações de Prospecção na Presidência, é fruto do Seminário “Vacinas e Vacinação no Brasil: Horizontes para os próximos 20 anos”, realizado em abril de 2019, na Fundação Oswaldo Cruz.

AUTORES

Akira Homma

Graduação em Medicina Veterinária, UFF (1967), Doutor em Ciências (Departamento Medicina Preventiva), Faculdade Medicina, USP (1972). Presidente da Fiocruz 1989/1990. Membro do Conselho Executivo do DCVMN (Developing Countries Vaccine Manufacturers Network). Assessor Científico Senior de Bio-Manguinhos.

Bernardo Bahia Cesário

Graduação em Ciências Econômicas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (2012). Auxiliar de pesquisa na Coordenação das Ações de Prospecção e do Grupo de Pesquisa sobre Desenvolvimento, Complexo Econômico-Industrial e Inovação em Saúde (GIS/ENSP/PR/FIOCRUZ), vinculado à Presidência da Fundação Oswaldo Cruz.

Carlos Augusto Grabois Gadelha

Graduação em Ciências Econômicas/UFRJ. Doutor em Economia pelo Instituto de Economia/UFRJ. Coordenador e líder do Grupo de Pesquisa sobre Desenvolvimento, Complexo Econômico-Industrial e Inovação em Saúde (GIS/ENSP/PR/FIOCRUZ); professor e pesquisador do Departamento de Administração e Planejamento em Saúde da ENSP/Fiocruz; Coordenador das Ações de Prospecção da Presidência da Fiocruz.

Cristina de Albuquerque Possas

Graduação em Psicologia, PUC/RJ, 1972. Mestre em Ciências Sociais, UNICAMP/SP, 1980. Doutora em Saúde Pública, ENSP/Fiocruz 1988. Pós-Doutora em Saúde Internacional, Harvard School of Public Health, 1992. Pesquisadora Titular da Fiocruz e Takemi Fellow in International Health, Harvard University, onde atuou por 10 anos, de 1992 a 2002 como Pesquisadora Visitante e como membro do Harvard New Diseases Group. Assessora Sênior de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

João Baptista Risi Junior

Graduação em Medicina pela Universidade Federal Fluminense, especialista em vigilância epidemiológica pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC-EUA). Servidor público inativo do Ministério da Saúde, Brasil.

José Carvalho de Noronha

Graduação em Medicina pela UFRJ (1970) e doutorado em Saúde Coletiva pela UERJ (2001). Médico da Fundação Oswaldo Cruz, onde coordena a iniciativa de Prospecção Estratégica do Sistema de Saúde Brasileiro "Brasil Saúde Amanhã"; docente do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Informação e Comunicação em Saúde/ICICT/Fiocruz.

Karla Bernardo Mattoso Montenegro

Graduação em Comunicação Social, habilitação jornalismo. Mestre em Saúde Pública e especialista em Comunicação e Saúde. Assessora da Coordenação das Ações de Prospecção da Presidência da Fundação Oswaldo Cruz e membro do Grupo de Pesquisa sobre Desenvolvimento, Complexo Econômico-Industrial e Inovação em Saúde (GIS/ENSP/PR/FIOCRUZ).

Luiz Antonio Bastos Camacho

Graduação em Medicina (Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 1977), Doutorado em Saúde Pública (Johns Hopkins University, 1994) e Pós-Doutorado (London School of Hygiene and Tropical Medicine, 2002). Pesquisador titular da Fundação Oswaldo Cruz.

Marcos da Silva Freire

Graduação em Veterinária pela Universidade Federal Fluminense (1983) e Doutorado em Biologia Parasitária pela Fundação Oswaldo Cruz (2004). Vice Coordenador Geral de Desenvolvimento Tecnológico do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS/Fiocruz) e Assessor Científico de Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Maria da Luz Fernandes Leal

Graduação em Farmácia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (1979). Especialização em Good Manufacturing Practices GMP pela Fundação Oswaldo Cruz (1992). Atualmente é Tecnologista em Bio-Manguinhos / Fundação Oswaldo Cruz.

Patrícia Seixas da Costa Braga

Graduação em Direito UFRJ, em 1996. Mestre em Direito Econômico, pela Universidade Gama Filho, em 2002; mestre em Saúde Pública, pela Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP) da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), em 2010. Membro da Coordenação das Ações de Prospecção da Presidência da Fundação Oswaldo Cruz e do Grupo de Pesquisa sobre Desenvolvimento, Complexo Econômico-Industrial e Inovação em Saúde (GIS/ENSP/PR/FIOCRUZ).

Paulo Gadelha

Graduação em Medicina pela UERJ (1976), doutorado em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública (1995). Presidente da Fiocruz no período de 2009 a 2016. Atualmente é Pesquisador Sênior da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e Coordenador da "Estratégia Fiocruz para a Agenda 2030".

Paulo Lee Ho

Graduação em Ciências Biológicas, Bacharelado pelo Instituto de Biociências/USP. Doutor em Ciências (Bioquímica e Biologia Molecular), Instituto de Química/USP. Pós-Doutorado em Biologia Molecular, Universidade de Columbia/NY/EUA. Pesquisador Científico VI do Serviço de Bacteriologia da Divisão BioIndustrial do Instituto Butantan.

ÍNDICE DE TABELAS, FIGURAS E QUADROS

Capítulo 1

Figura 1. Coberturas vacinais de poliomielite em <1 ano e distribuição percentual de municípios por estratos de coberturas – Brasil, 2017	33
Tabela 1. Cobertura vacinal no Brasil: 2012-2018 entre 2010-2015.	37
Tabela 2. Heterogeneidade da cobertura vacinal – estados com maior e menor cobertura: Brasil, 2018	37
Tabela 3. Cobertura vacinal nos estados de maior densidade populacional: São Paulo e Rio de Janeiro, 2018	38
Tabela 4. Cobertura vacinal com tríplice viral, na rotina em crianças de 1 ano de idade por tipo de dose, por UF com casos confirmados de sarampo – Brasil, 2018	40
Tabela 5. Calendário Nacional de Vacinação 2019	44
Figura 2. Orçamento do Programa Nacional de Imunizações para aquisição e introdução de novas vacinas, Brasil 1995 a 2019* em bilhões de reais (R\$)	53
Figura 3. Percentagem de crianças com cobertura vacinal pentavalente de terceira dose e cobertura de primeira dose do sarampo – Brasil 2015-2018, com projeções para 2020 e 2030	65
Figura 4. Cobertura vacinal média no Brasil de sete vacinas básicas em crianças, recomendadas pela GAVI,1 e três vacinas específicas para determinadas regiões – Brasil, 2015-2018, com projeções para 2020 e 2030	66
Figura 5. Equidade geográfica no Brasil quanto à cobertura de vacinas entre os estados no período 2015-2018 e projeção para 2020 e 2030	67
Figura 6. Mercado mundial para vacinas inovadoras: 2006-2016 e projeção para 2023	75
Figura 7. As dez principais empresas farmacêuticas no mercado biológico	76
Tabela 6. As cinco principais empresas farmacêuticas produtoras de vacinas: participação no mercado global segundo receita de vacinas em 2017	77
Figura 8. Fluxo na PD&I de vacinas	83

Tabela 7. Novas vacinas inovadoras para doenças emergentes e negligenciadas que poderiam impactar as metas do Desenvolvimento Sustentável – projetos promissores selecionados	87
Figura 9. Participação dos produtores no mercado público nacional de vacinas, Brasil 2018	113
Tabela 8. Aquisições de vacinas no Brasil pelo PNI em 2018	114
Tabela 9. Exportação de vacinas de febre amarela e meningite AC/W por Bio-Manguinhos no período 2008-2018	123
Tabela 10. Projetos de desenvolvimento tecnológico de vacinas Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2019	125
Tabela 11. Vacinas: projetos transferência de tecnologia – Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2019	126
Tabela 12. Percentual de gastos com P&D em relação à Receita de Fornecimento de Produtos por Bio-Manguinhos ao Ministério da Saúde, 2014-2018	127
Figura 10 – Participação nos depósitos de patentes de vacinas no mundo para os dez maiores países de prioridade – 2008-2013	159

Capítulo 3

Gráfico 1. Aprovação FDA (1996-2017)	214
Gráfico 2. Testes clínicos em andamento (mundo) - Doenças infecciosas Produtos ainda não registrados ou lançados	216
Gráfico 3. Participação proprietária em famílias de patentes com testes clínicos em andamento - doenças infecciosas - produtos ainda não lançados e sem registro final aprovado (%)	217
Quadro 1. Laboratórios públicos: fornecimentos de vacinas humanas ao PNI(2018)	225
Gráfico 4. Aquisição de vacinas pelo PNI: principais fornecedores	226
Gráfico 5. Dispendios com aquisições de vacinas pelo PNI (2018)	227
Gráfico 6. Produtos ainda não registrados ou lançados Doses da vacina adquiridas pelo PNI (2018)	228
Gráfico 7. CEIS 2018 - Balança Comercial de Vacinas	229
Gráfico 8. Evolução do Déficit da Balança Comercial do segmento	230

SUMÁRIO

Prefácio 13

Apresentação 15

Capítulo 1 17

Vacinas e Vacinações no Brasil: Agenda 2030 na Perspectiva do
Desenvolvimento Sustentável

Cristina de Albuquerque Possas

Akira Homma

João Baptista Risi Junior

Paulo Lee Ho

Luiz Antonio Bastos Camacho

Marcos da Silva Freire

Maria da Luz Fernandes Leal

Capítulo 2 201

NOTAS COMPLEMENTARES

Desenvolvimento e produção da vacina SARS-CoV-2

Akira Homma

Cristina de Albuquerque Possas

Capítulo 3 205

Tendências econômicas e de inovação no mercado de vacinas: uma nota
exploratória sobre a dinâmica global e nacional

Carlos Augusto Grabois Gadelha

Patrícia Seixas da Costa Braga

Karla Bernardo Mattoso Montenegro

Bernardo Cesário Bahi

A pandemia da Covid-19 e os desafios estruturais da inovação para o acesso universal no Brasil

Carlos Augusto Grabois Gadelha

PREFÁCIO

A obra *Vacinas e Vacinações no Brasil: horizontes para os próximos 20 anos*, coordenada por Akira Homma e Cristina Possas, dois brilhantes construtores do caminhar na saúde pública brasileira, tem em seu DNA a Fiocruz e sua longa e brilhante trajetória nos campos da pesquisa, desenvolvimento tecnológico e produção em bioprodutos em nosso país. Partindo da tradição e da história institucional, ela projeta seu olhar sobre o futuro tomando como base a Agenda 2030 na Perspectiva do Desenvolvimento Sustentável da Fiocruz e enfrenta o desafio de pensar o futuro para vacinas e imunizações para o Sistema Único de saúde.

Nesta obra o leitor encontrará uma abordagem sistêmica e intersetorial que lhe permitirá aprofundar sua compreensão do tema, como também das trajetórias que colocaram nosso país em uma posição diferenciada no contexto dos países em desenvolvimento, no campo da vacinologia. Sua ampla visão do conjunto de temas e objetos que compõe este campo de estudo interessará a todos que se debruçam sobre o tema das vacinas, mas também a estudantes, formuladores de políticas e gestores, além dos estudiosos do campo da prospecção tecnológica em saúde.

É uma obra ambiciosa, que transita da pesquisa ao desenvolvimento e inovação de vacinas, mas também aborda sua produção, desvenda os desafios regulatórios no contexto da globalização e recomenda uma agenda para o futuro em uma perspectiva das relações entre saúde, ciência e política industrial.

Aliando abordagem histórica, visão estratégica e percorrendo as diversas dimensões desse campo fascinante da intervenção humana na defesa da vida e da melhoria dos indicadores sanitários, esta obra guiada pela ciência e pelo

compromisso ético, também se constitui em guia para a ação política nos campos da ciência, do desenvolvimento tecnológico, e da formulação de políticas públicas; em um contexto de grandes transformações em termos globais.

No exato momento em que a sociedade humana enfrenta um dos maiores desafios de sua existência e que, para superá-lo depende do desenvolvimento de uma vacina que nos proteja contra a COVID19, a oportunidade deste trabalho se reveste de importância política, estratégica e programática.

Boa leitura!

José Gomes Temporão
Ex- Ministro da Saúde

APRESENTAÇÃO

Este livro, que integra a Iniciativa Brasil Saúde Amanhã da Estratégia Fiocruz para 2030, resultou de uma reflexão em profundidade pelos autores sobre uma ampla gama de determinantes que têm historicamente limitado o amplo acesso da população brasileira a vacinas de qualidade desenvolvidas e produzidas no país, apesar do reconhecimento internacional da excelência do Programa Nacional de Imunizações – PNI, do Ministério da Saúde.

Neste momento crítico da pandemia do COVID-19 em que novas vacinas estão em desenvolvimento no *pipeline* global e aguardadas com expectativa, esta reflexão se torna ainda mais premente.

O primeiro capítulo, elaborado pela Prof. Cristina Possas, Dr. Akira Homma e colaboradores, resultado do projeto *Vacinas e Vacinações no Brasil: Agenda 2030 na Perspectiva do Desenvolvimento Sustentável* apoiado por Bio-Manguinhos/Fiocruz, é direcionado à prospecção tecnológica das atividades de pesquisa, desenvolvimento e produção de vacinas no país. Discute os fatores envolvidos no declínio da cobertura vacinal no país e cenários futuros até 2030 para vacinas e imunizações no SUS, em busca do alcance até o final da próxima década da cobertura universal vacinal em nosso país, em consonância com o disposto na Constituição de 1988 e legislação correlata. Com esta perspectiva, aponta as principais estratégias necessárias a uma Política de Inovação e Desenvolvimento de Vacinas em nosso país que efetivamente fortaleça a capacidade nacional e reduza a dependência externa de insumos e equipamentos no setor. Destaca para tanto a importância e a urgência do fortalecimento da capacidade de desenvolvimento e produção dos

produtores públicos no país, como Bio-Manguinhos, Instituto Butantan e outros. Os autores chamam finalmente atenção para a necessidade urgente de uma mudança de paradigma na Política de Vacinas no país, integrando o PNI a uma estratégia efetiva de Inovação, Desenvolvimento e Produção de Vacinas sustentável e de longo prazo, capaz de responder prontamente a pandemias como a do COVID 19 em consonância com as diretrizes do Global Vaccine Action Plan, da estratégia internacional da Decade of Vaccines Collaboration e que tome por referência os indicadores do Desenvolvimento Sustentável e as metas específicas para vacinas em 2030 propostas pela GAVI em colaboração com a OMS.

O terceiro capítulo, elaborado pelo Prof. Carlos Gadelha e colaboradores, “Tendências econômicas e de inovação no mercado de vacinas: uma nota exploratória sobre a dinâmica global e nacional”, complementa de forma bastante instigante e pertinente as reflexões anteriores, em uma abordagem ousada, examinando cenários alternativos e procurando responder a uma pergunta crucial para a PD&I de vacinas no país: “morreremos, ficaremos estagnados e dependentes ou seremos inovadores nos próximos 20 anos?”.

Trata-se, sem dúvida, de uma leitura obrigatória!

Marco Krieger

Vice-Presidência de Produção e Inovação em Saúde/Fiocruz

Vacinas e Vacinações no Brasil: Agenda 2030 na Perspectiva do Desenvolvimento Sustentável

Cristina de Albuquerque Possas¹

Akira Homma¹

João Baptista Risi Junior¹

Paulo Lee Ho²

Luiz Antonio Bastos Camacho³

Marcos da Silva Freire¹

Maria da Luz Fernandes Leal¹

In Memoriam Dr. Reinaldo de Menezes Martins (28/10/1936 – 17/01/2019)

Este trabalho é dedicado in memoriam ao Dr. Reinaldo de Menezes Martins, brilhante médico, pesquisador e assessor científico sênior de Bio-Manguinhos/Fiocruz, com quem tivemos o privilégio de conviver e interagir de forma muito produtiva ao longo das últimas décadas em várias das publicações relacionadas aos diversos tópicos que compõem este trabalho e que estão referidas neste documento.

Apresentação

O projeto que deu origem a este trabalho – Vacinas e Vacinações no Brasil: Agenda 2030 na Perspectiva do Desenvolvimento Sustentável –, apoiado por Bio-Manguinhos/Fiocruz, de prospecção tecnológica das atividades de pesquisa, desenvolvimento e produção de vacinas no país, situa-se em um contexto mais amplo, como propósito da Iniciativa Brasil Saúde Amanhã no âmbito da Estratégia Fiocruz para a Agenda 2030.

A Estratégia Fiocruz incorpora o documento das Nações Unidas ao desenvolvimento estratégico e ao programa de trabalho da Fundação Oswaldo Cruz a médio e longo

1. Bio-Manguinhos/Fiocruz. 2. Instituto Butantan. 3. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/Fiocruz.

prazos. Ao conferir centralidade ao documento das Nações Unidas, seus objetivos e metas passam a permear o processo de planejamento, definição de prioridades e estratégias políticas da Presidência, das unidades e dos órgãos colegiados da Fiocruz (Brasil, 2012). Nesse sentido, a iniciativa “Brasil Saúde Amanhã”, com um horizonte móvel de vinte anos nas pesquisas e estudos prospectivos que realiza, contribui para o fortalecimento dessa perspectiva.

A prospecção tecnológica é uma área dos estudos prospectivos que busca identificar as principais mudanças tecnológicas num horizonte temporal definido, com o objetivo de examinar as oportunidades de investimento em determinados processos ou produtos numa perspectiva estratégica, buscando antecipar os riscos envolvidos em mudanças paradigmáticas nos cenários tecnológicos (Antunes e Magalhães, 2008). Conduzida de forma sistemática, com metodologias e abordagens predefinidas, a prospecção é uma ferramenta que contribui para a construção de uma visão compartilhada do futuro e do alcance dos impactos desejados (Bahruth, 2005). Este documento aborda, portanto, na perspectiva de prospecção tecnológica, cenários futuros até 2030 para vacinas e imunizações no Sistema Único de Saúde (SUS) em busca do alcance até o final da próxima década da cobertura universal vacinal em nosso país, em consonância com o disposto na Constituição de 1988 e na legislação correlata. Nesse contexto, trata a prospecção em biotecnologia com foco em vacinas inovadoras e cada vez mais multipatenteadas (Homma et al., 2013; Possas et al., 2015).

O grande número de patentes de vacinas depositadas, em particular nas últimas três décadas, com crescimento expressivo de patentes de adjuvantes e de novas estratégias e combinações vacinais, leva à constatação de que vacinas como tecnologia do futuro aliada a outras estratégias inovadoras, como as imunoterapias, já constituem um segmento de importância cada vez maior na indústria farmacêutica, com crescimento exponencial, como detalharemos mais adiante no item especificamente dedicado a esse tópico.

O primeiro capítulo trata do Programa Nacional de Imunizações (PNI): da sua criação, da sua trajetória e do seu sucesso, que resultou em grande reconhecimento internacional pelas suas importantes conquistas em um país de dimensão continental. Trata também das suas recentes dificuldades que se acentuaram ao longo desta década, quando se observam expressivo declínio na cobertura vacinal e a persistência da enorme heterogeneidade nessa cobertura entre regiões, estados e municípios brasileiros. Os possíveis determinantes dessas dificuldades do PNI são discutidos e, no final do capítulo, se apresentam as metas para cobertura vacinal no Brasil para 2030, tomando por referência indicadores internacionais propostos pela Global Alliance for Vaccines and Immunizations (GAVI) em colaboração com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Fundo das Nações Unidas para a Infância (Unicef) (GAVI, 2018a, 2018b, 2018c).

O segundo capítulo trata da pesquisa, desenvolvimento e inovação de vacinas em nosso país, com foco nos gargalos existentes e na necessidade de aceleração do fluxo da pesquisa básica ao produto final e no papel estratégico indutor do Estado. Aqui procuramos mostrar que o desenvolvimento de vacinas de grande importância para a saúde pública e do interesse das populações mais pobres de países como o Brasil não pode ser deixado ao livre jogo do mercado, pois requer forte indução estratégica governamental. Com efeito, essa necessidade de indução fica evidente quando se considera que, embora 240 vacinas candidatas estejam em desenvolvimento hoje no mundo para doenças infecciosas negligenciadas e emergentes – como malária, dengue, HIV, tuberculose e pneumonia, entre outras – que afetam principalmente os países mais pobres, apenas duas destas vacinas conseguiram chegar ao produto recentemente e são amplamente usadas nesses países.

O terceiro capítulo trata da produção de vacinas e da capacidade instalada no país, mostrando a trajetória e as dificuldades dos principais produtores públicos, como Bio-Manguinhos/Fiocruz e o Instituto Butantan, que respondem por 85% das vacinas fornecidas ao Programa Nacional de Imunizações. Destacamos que uma mudança na estratégia governamental nacional com relação aos produtores públicos de vacinas, com visão de futuro e expressivos investimentos nas atividades de Pesquisa, Desenvolvimento

e Inovação (PD&I), novas plataformas e recursos humanos qualificados, é urgente para se assegurar uma ação coordenada e sinérgica na condução do binômio vacinas e vacinações em nosso país.

O quarto capítulo trata dos desafios regulatórios para a qualidade das vacinas e das crescentes barreiras regulatórias no mercado global, que vêm dificultando maior protagonismo dos produtores dos países em desenvolvimento como o Brasil. Descreve a atuação das principais instâncias regulatórias no país, como Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio) e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (Conep), mostrando os seus importantes avanços e dificuldades, destacando a necessidade urgente de criação de mecanismos mais ágeis na avaliação dos projetos de pesquisa e desenvolvimento de vacinas para doenças emergentes e negligenciadas, como fast track e expedited review.

O quinto capítulo trata da governança das políticas públicas para busca de resultados em vacinas, mostrando que é urgente uma redefinição das estratégias de governança de vacinas em nosso país, com enorme dispersão e pulverização dos esforços nas várias esferas do governo. Aqui chamamos a atenção para a necessidade de imediata elaboração e implementação de um Plano Nacional de Vacinas que seja concebido em consonância com as diretrizes do Global Vaccine Action Plan, formulado no âmbito da estratégia internacional da Decade of Vaccines (Decade of Vaccines Collaboration, 2013; Homma et al., 2013). Este plano deverá tomar por referência os indicadores do Desenvolvimento Sustentável e as metas específicas para vacinas em 2030 propostas pela GAVI em colaboração com a OMS.

Concluimos ressaltando a urgência em nosso país de uma mudança de paradigma com relação ao binômio vacinas e vacinações, de modo a criar mecanismos mais ágeis e estratégias inovadoras e efetivas, necessárias para garantir até 2030 o acesso universal a vacinas, alta cobertura vacinal e homogênea em todo o país, acelerando a inovação e a tecnologia de vacinas contra doenças emergentes e negligenciadas.

Introdução

Neste documento, examinamos a evolução do binômio vacinas e vacinações no Brasil na perspectiva das iniciativas globais previstas no Global Vaccine Action Plan (GVAP) 2011-2020 (Decade of Vaccines Collaboration, 2013) e das metas da Agenda 2030 do Desenvolvimento Sustentável (Sustainable Development Goals/Objetivos de Desenvolvimento Sustentável) pactuadas entre os países na 27ª Assembleia Geral da Organização das Nações Unidas (ONU) (United Nations, 2015).

O GVAP busca até o final desta década alcançar boa parte das metas estabelecidas na estratégia global da Década de Vacinas: um mundo em que todos os indivíduos e comunidades desfrutem de uma vida livre de doenças preveníveis por vacinação. A Agenda Vacinas 2030 do Desenvolvimento Sustentável, ao estabelecer objetivos ainda mais ousados para o final da próxima década, permite avançar nessa direção, propondo a cobertura universal de imunizações com vacinas inovadoras.

O binômio vacinas e vacinações vem sendo considerado, portanto, nessas estratégias globais fundamentadas em evidências científicas, como a atividade de saúde pública de maior impacto epidemiológico e uma das formas mais efetivas de garantir a qualidade de vida e uma longevidade saudável. É reconhecido como uma das atividades de saúde pública que contribuem mais fortemente para aumentar a expectativa de vida das populações. Além disso, o alto custo-benefício por ele proporcionado já foi demonstrado amplamente em vários estudos científicos (Bloom, Fan e Sevilla, 2018).

No mundo, todos os anos as vacinas poupam 6 milhões de vidas, incluindo as de 2,5 milhões de crianças (Bloom, Fan e Sevilla, 2018), e milhões de outras estão protegidas contra doenças e incapacidades. Desde 2000, a Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) e os seus parceiros ajudaram os países a imunizar quase 640 milhões de crianças, salvando mais de 9 milhões de vidas. A longo prazo, tem a meta de imunizar mais 300 milhões de crianças até 2020 (WHO/Unicef, 2017).

No final do século XX, o Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC) destacou as vacinas em primeiro lugar entre as dez principais conquistas dos EUA nas intervenções preventivas em saúde pública naquele século, superada apenas pela ampliação da infraestrutura de saneamento e higiene (CDC, 1999).

Recentemente, estudo de pesquisadores da Universidade de Harvard apoiado pela Bill and Melinda Gates Foundation mostrou que vacinas têm enorme impacto não apenas na saúde, mas também na equidade, ajudando a manter as pessoas fora da pobreza (Chang et al., 2018). Os autores estimaram que o aumento dos investimentos em dez vacinas - sarampo, hepatite B, HPV, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), *Streptococcus pneumoniae*, rotavírus, rubéola, meningite A, febre amarela e encefalite japonesa – administradas em países de baixa e média rendas, ao longo de um período de 15 anos, poderia evitar até 36 milhões de mortes e 24 milhões de casos em populações com dificuldades de acesso ao sistema de saúde.

Por oportuno, é necessário também ressaltar que as conquistas do binômio vacinas e vacinação vêm contribuindo para avanços significativos no sistema da saúde dos países. Nas Américas, Dr. C. E. Taylor, professor do Departamento de Saúde Internacional/School of Hygiene & Public Health da Johns Hopkins University, Baltimore/EUA, na época um grande opositor das campanhas de vacinação, acabou reconhecendo essas evidências científicas. Na ocasião, o Dr. Ciro de Quadros, Diretor de Imunizações da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), convidou-o para fazer uma análise e avaliação das campanhas de vacinação e infraestrutura da saúde nos países da América Latina. No final da sua avaliação ele produziu o famoso Relatório Taylor, demonstrando que as campanhas de vacinação resultaram também no fortalecimento das políticas e da infraestrutura de saúde em toda a região das Américas (PAHO, 1995).

No Brasil, além da consolidação da infraestrutura e dos serviços de saúde por todo o país, o apoio governamental às atividades orientadas para o binômio vacinas e vacinações também contribuiu fortemente para a estruturação e o fortalecimento da

vigilância epidemiológica de doenças em geral, com a consolidação dos laboratórios de saúde pública, redes de laboratórios de referência, estendendo-se inclusive à implementação de programas de vigilância de primatas não humanos, como forma de prevenir a circulação do vírus da febre amarela. Outro segmento importante que avançou de forma substantiva foi a área de regulação sanitária, com a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que será objeto de discussão no contexto deste documento.

No entanto, como se verá mais adiante, novos investimentos são necessários para as novas demandas em saúde pública, para a manutenção das infraestruturas construídas e para a resposta a outras demandas atuais, no contexto do binômio vacinas e vacinações. A falta de novos investimentos pode representar um grande retrocesso e um grande risco para a saúde pública no país, como ilustra o recente aumento do número de casos de sarampo e a consequente perda do status de país livre da doença.

É crucial, portanto, para podermos avançar de forma consistente e acelerada em direção às metas do Global Vaccine Action Plan e da Agenda Vacinas do Desenvolvimento Sustentável 2030, que nos orientemos por lições de experiências passadas bem-sucedidas. A principal delas, a erradicação global da varíola, apoiada no binômio vacinas e vacinações, foi sem dúvida a maior conquista da saúde pública mundial e contribuiu fortemente para o fortalecimento da infraestrutura e dos sistemas de saúde nos países.

A primeira vacina preventiva no mundo foi criada para evitar a varíola, que causava grandes epidemias e enorme mortalidade nos idos de 1800. Essa virose, possivelmente originária da Ásia, com as grandes navegações, espalhou-se para os diversos continentes e disseminou-se pelos países ocidentais e no continente africano.

A população brasileira, sobretudo os indígenas, foi infectada pelo vírus da varíola trazido pelos colonizadores e pelos escravos infectados e doentes. A varíola era endêmica na África, havendo estimativas de tráfico de 8 milhões de escravos entre

os anos de 1500 e 1800. A varíola determinava epidemias com milhares de casos e inúmeras mortes em diversas regiões do país, como no Rio de Janeiro, em Mato Grosso, Minas Gerais, Pará, Ceará e outros estados.

Em 1796, Edward Jenner observou que os ordenhadores de leite de vaca tinham pústulas causadas pelo vírus *cowpox*; no entanto, eles não ficavam doentes de varíola. Jenner, muito perspicaz, pensou então em utilizar o material da pústula da mão do ordenhador para infectar uma pessoa suscetível à varíola. E observou que as pessoas inoculadas com esse material não contraíam a varíola, um vírus do gênero *Orthopoxvirus*, da família *Poxviridae*, do qual são, além do *cowpox*, o *monkeypox*, a vaccínia e outros. Essa metodologia passou a ser adotada para imunizar contra a doença, tendo Jenner denominado esse material de vacina – sendo derivado da palavra vaca, em latim, a origem do material. Levou quase um século para que então Louis Pasteur introduzisse metodologias laboratoriais para descobrir a vacina da cólera aviária, do antraz e da raiva humana; ele designou como “vacina” esses produtos em homenagem a Jenner.

Em 1804, por iniciativa do Marquês de Barbacena, sete escravos foram levados para a Europa para serem inoculados com o vírus da pústula do vírus vaccínia e então trazerem os vírus infectados no braço. Teve início a vacinação jenneriana no Brasil (Fernandes, 1999).

Em face do aumento da disseminação da virose e para ampliar a vacinação, em 1811 D. João, muito sensível à questão da varíola por ter perdido dois irmãos e um filho infectados pela doença, criou a Junta Vacínica da Corte. Mas havia grande resistência popular à vacinação. Numerosas personalidades da época eram contra a vacinação por diversos motivos – um deles, a origem do material ser de pústula de vaca (Benchimol, 1990).

Para reforçar a prática da vacinação, em 1846 D. Pedro II transformou a Junta em Instituto Vacínico do Império, que reafirmou o caráter obrigatório da vacinação da

varíola. No entanto, a eficácia da vacinação continuava a ser criticada, à medida que apareciam casos de varíola, ainda que menos severos, em indivíduos vacinados (Gurgel, Rosa e Camercini, 2011).

Desde 1878, o Barão de Pedro Afonso estudava a produção do vírus *cowpox* nos flancos de vitelos, tendo logrado resultados positivos apenas em 1887, com a introdução da glicerina na formulação da polpa de vírus, provenientes do Instituto Chambon de Paris. Em 1894, com a criação do Instituto Vacínico Municipal, teve início a produção da vacina da varíola em flancos de vitelos, técnica introduzida pelo Barão de Pedro Afonso e que possibilitou a ampliação da produção da vacina no país (Telarolli Jr., 1999).

Em 1904, no esforço de controlar a varíola na cidade do Rio de Janeiro, onde era frequente a ocorrência de epidemias por varíola, Oswaldo Cruz conseguiu a aprovação da lei da obrigatoriedade da vacinação. No entanto, em face de uma conjuntura de fatores políticos e sociais da época, houve uma grande reação contrária e eclodiu a chamada “Revolta da Vacina”, um enorme conflito com trinta mortos, 110 feridos, 945 detidos e centenas de deportados. Como consequência, a obrigatoriedade da vacinação foi cancelada por Rodrigues Alves, Presidente da República na época (Benchimol, 1990, 2001).

Em 1906, Oswaldo Cruz foi redimido e passou a ser reconhecido como herói da saúde pública brasileira, após a conquista da medalha de ouro na Feira de Higiene de Hamburgo por suas ações e resultados na eliminação da febre amarela e peste bubônica. A população retornou voluntariamente a tomar a vacina da varíola.

A decisão da erradicação mundial da varíola (1967-1980), cuja certificação de erradicação pela OMS ocorreu em 8 de maio de 1980, foi uma extraordinária conquista da saúde pública internacional. O Brasil, em consonância com essa decisão internacional, conseguiu eliminar a virose em 1973, tendo vacinado

mais de 80 milhões de pessoas no período de 1966 a 1973, utilizando as vacinas produzidas pelo laboratório de produção do Instituto Oswaldo Cruz.

É, portanto, necessário que o nosso país prossiga de forma consistente nessa direção em um campo de atuação em que foi tão bem-sucedido não apenas nas imunizações, área de grandes conquistas históricas, mas sobretudo em pesquisa, desenvolvimento tecnológico e produção de vacinas inovadoras.

Países desenvolvidos, destacando-se os EUA, vêm realizando grandes investimentos na PD&I de vacinas, com grandes empresas farmacêuticas multinacionais aplicando pesadamente em desenvolvimento tecnológico na busca de novos produtos vacinais, em contraste com países em desenvolvimento, como o Brasil, que têm investido muito aquém do necessário na PD&I de vacinas. Os seus laboratórios produtores, em sua maioria públicos, também aplicam valores muito baixos, comparados com as vultosas inversões das empresas multinacionais. Se não ocorrerem logo, com forte indução estratégica governamental, mudanças substantivas nessa situação, apoiando os seus principais produtores públicos, o Brasil continuará dependendo de importação de novas vacinas ou de transferência de tecnologia, para incorporação de novas tecnologias de produção de novas vacinas.

O enorme avanço científico e tecnológico ocorrido nas últimas décadas em biologia molecular, DNA recombinante, genômica, imunoma, proteoma, tecnologias de expressão e produção de antígenos vem aumentando a expectativa mundial e em nosso país por novos imunizantes, mais complexos tecnologicamente, mais eficazes e com efeitos adversos reduzidos. Esses novos imunizantes, que serão na quase totalidade desenvolvidos pelas grandes multinacionais, serão incorporados ao calendário vacinal dos países e poderão determinar um enorme impacto na expectativa de vida e na qualidade de vida da população global.

No entanto, a expectativa é de que ocorrerão “barreiras” significativas ao acesso às novas vacinas nesse mercado – pelo alto custo inicial e pequena escala de produção

– que serão oferecidas às populações dos países mais ricos. Tais barreiras incluirão questões tecnológicas, de regulamentação, financiamento e de governança, que deverão ser superadas para possibilitar a incorporação nos programas de imunização dos países em desenvolvimento. Essas “barreiras” certamente constituirão um grande obstáculo para o alcance da cobertura vacinal da população suscetível e necessitam ser superadas para se alcançarem as metas dos Sustainable Development Goals (SDGs) ou Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODSs).

Em que pese a reconhecida importância das vacinas para a saúde pública global, é importante destacar, com relação aos ODSs, que apenas um dos 17 objetivos desta estratégia global, o ODS 3, referente à saúde, menciona especificamente vacinas em seus dois subobjetivos: ODS 3.8 e ODS 3b. O primeiro, ODS 3.8, refere-se à cobertura universal de vacinas nos sistemas de saúde, e o segundo, ODS 3.b, à pesquisa, ao desenvolvimento tecnológico e acesso universal a vacinas a preços acessíveis no contexto dos acordos internacionais de propriedade intelectual, em consonância com a Declaração de Doha sobre o Acordo TRIPS (Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights) – o Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio. Para permitir uma ampla discussão dos inúmeros fatores envolvidos no desempenho do Brasil considerando as metas do Global Vaccine Action Plan e da Agenda Vacinas 2030 na perspectiva do Desenvolvimento Sustentável, o desenvolvimento deste trabalho se fará em cinco tópicos:

- I – Programa Nacional de Imunizações (PNI).
- II – Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação de Vacinas.
- III – Produção de vacinas: capacidade instalada no país.
- IV – Desafios regulatórios para a qualidade das vacinas.
- V – Governança das políticas públicas para a busca de resultados.

1. O Programa Nacional de Imunizações (PNI)

O êxito das campanhas de vacinação contra a varíola na década de 60 mostrou que a vacinação, quando bem organizada e estruturada, com um conjunto de ações direcionadas e articuladas às demais estratégias de saúde pública, desempenhou papel crucial na erradicação da doença. O grande sucesso dessa estratégia foi internacionalmente reconhecido, sendo ela apoiada por um forte sistema de vigilância epidemiológica (base do programa de erradicação mundial) e por atividades como produção e controle de qualidade de vacinas, técnicas de aplicação da vacina, diagnóstico laboratorial e mobilização da comunidade. O último caso de varíola notificado no Brasil foi em 1971 e, no mundo, em 1977, na Somália.

No bojo desse enorme sucesso da erradicação da varíola, com grande participação da sociedade e de toda a população, houve uma grande mobilização dos profissionais da saúde para aproveitar o momento altamente positivo e também a estrutura organizada para a campanha de erradicação da varíola. Foi criado em 1973, por determinação do Ministério da Saúde, o Programa Nacional de Imunização (PNI), com o objetivo de coordenar as ações de imunizações que se caracterizavam, até então, pela descontinuidade, pelo caráter episódico e pela reduzida área de cobertura. O PNI contemplava então cinco vacinas: BCG, DTP (difteria, tétano, coqueluche), sarampo, poliomielite e antivariólica.

A proposta básica para o Programa, constante de documento elaborado por técnicos do Departamento Nacional de Profilaxia e Controle de Doenças (Ministério da Saúde) e da Central de Medicamentos (CEME – Presidência da República), foi aprovada em reunião realizada em Brasília, em 18 de setembro de 1973, presidida pelo próprio Ministro Mário Machado Lemos, e contou com a participação de renomados sanitaristas e infectologistas, bem como de representantes de diversas instituições.

O PNI avançou ano a ano de forma contínua, para proporcionar melhor qualidade de vida, com a prevenção de doenças, à população brasileira. Assim como ocorre nos países desenvolvidos, o Calendário Nacional de Vacinação do Brasil contempla não só as crianças, mas também adolescentes, adultos, idosos, gestantes e povos indígenas. Atualmente, são disponibilizadas na rotina de imunização 19 vacinas, cuja proteção se inicia nos recém-nascidos, podendo se estender por toda a vida.

O PNI tomou grande impulso em 1980, quando foram estabelecidos os Dias Nacionais de Vacinação, estratégia de vacinação em massa, buscando vacinar em poucos dias o maior número de crianças de até 5 anos de idade (Olive, Risi Jr. e Quadros, 1997). Houve numerosas discussões para implementação da estratégia em campanhas, com grupos de profissionais defendendo a vacinação rotineira em unidades de saúde e postos de vacinação (Temporão, 2003). A enorme mobilização foi obtida graças ao apoio da população em geral e também de muitas sociedades profissionais.

O último caso de poliomielite no Brasil ocorreu na Paraíba, em março de 1989. Em setembro de 1994, em conjunto com os demais países da região das Américas, o Brasil recebeu da Comissão Internacional para a Certificação da Ausência de Circulação Autóctone do Poliovírus Selvagem nas Américas o certificado comprovando que a doença e o vírus foram eliminados do nosso continente. E graças ao Programa de Erradicação Global de Poliomielite da OMS, hoje em apenas três países – Afeganistão, Paquistão e Nigéria – o vírus selvagem da poliomielite vem causando apenas um número reduzido de casos.

Nesse contexto de véspera da erradicação global da poliomielite, a segunda virose a ser erradicada, uma enorme conquista da humanidade, é importante lembrar o protagonismo de três brasileiros:

- No plano nacional, o Dr. João Baptista Risi Jr., então Secretário de Ações Básicas do Ministério da Saúde, que propôs os Dias Nacionais de Vacinação, possibilitando imunizar 18 milhões de crianças em um dia; ele teve o Ministro Waldir Arcoverde e o Secretário Executivo Mozart de Abreu e Lima apoiando-o na proposta.
- No plano regional das Américas, o Dr. Ciro de Quadros, Diretor de Imunização da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), que teve outro brasileiro, Dr. Carlyle Guerra de Macedo, diretor da OPAS, dando total apoio.
- No plano global, o Dr. Carlyle Guerra de Macedo levou a proposta de erradicação global para a Organização Mundial da Saúde.

Para a eliminação do sarampo, a OPAS desenvolveu uma estratégia composta por três etapas de atividades (Quadros et al., 1996; Andrus et al., 2011):

- Catch-up – vacinação em massa de crianças de 9 meses a 14 anos de idade;
- Keep-up – alta cobertura da vacinação em crianças de 9 meses de idade;
- Follow-up – vacinação em massa de crianças de 9 meses a 14 anos de idade, tendo como racional a falha primária de vacinação de 2-4% que determinaria acúmulo de importante número de população suscetível.

Seguindo essa estratégia, desenvolvida pelo Dr. Ciro de Quadros e seu grupo na OPAS, o sarampo foi rapidamente controlado e eliminado das Américas. Em setembro de 2016, o Brasil recebeu da OPAS o Certificado de Eliminação do Sarampo, em seguida ao Certificado de Eliminação da Rubéola, recebido em dezembro de 2015. O espetacular êxito dessas iniciativas possibilitou ao PNI evoluir e obter novas conquistas e a menor notificação de doenças imunopreveníveis da história de saúde de pública do país.

Ao longo do tempo, a atuação do PNI alcançou consideráveis avanços ao consolidar a estratégia de vacinação com os Dias Nacionais de Vacinação e os crescentes investimentos governamentais no setor (Brasil, MS, 2013; Homma et al., 2013). O objetivo principal do Programa é oferecer todas as vacinas de alta qualidade a todas as crianças em nosso país, buscando alcançar coberturas vacinais de 100%, com cobertura homogênea em todos os municípios e em todos os bairros do país, resultando em controle e eliminação/erradicação das doenças imunopreveníveis.

Hoje o PNI tem 46 anos de existência exitosa, já tendo prevenido milhões de doenças e mortes, com benefícios intangíveis à população infantil, a adolescentes, gestantes, adultos e idosos. O PNI brasileiro, reconhecido internacionalmente pela sua abrangência e pelo seu sucesso, é considerado um dos programas de saúde pública de maior efetividade e maior custo-benefício, com alta confiança da população em geral. É o programa de imunização considerado mais completo dentre aqueles dos países em desenvolvimento e de alguns países desenvolvidos.

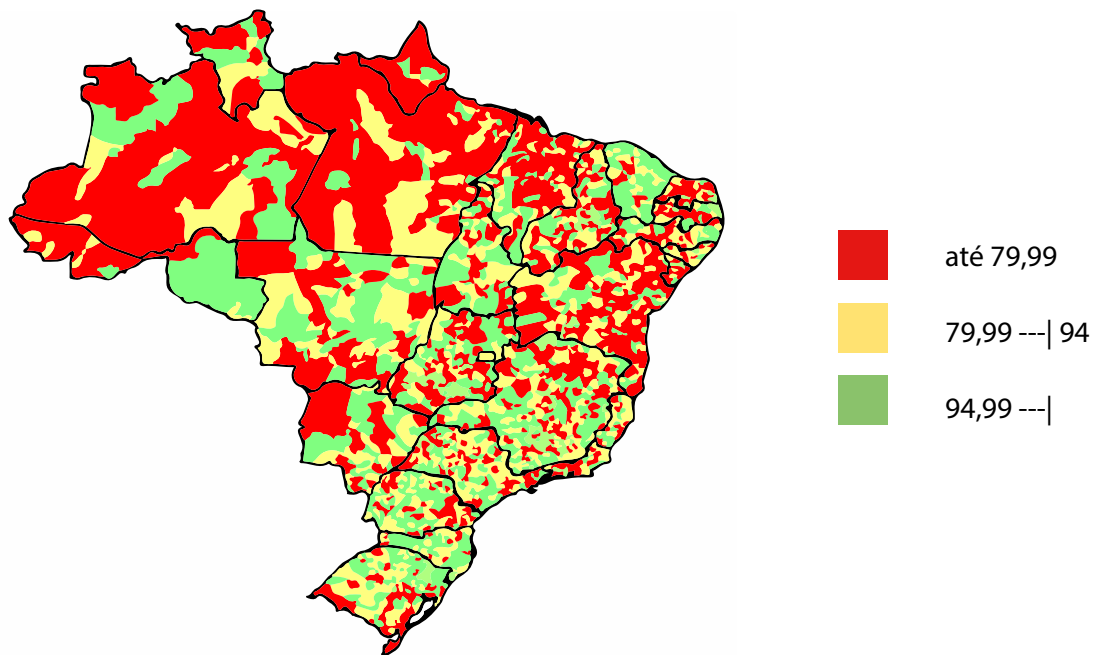
1.1 A cobertura vacinal na população infantil

No início de 2018, os dados disponíveis da cobertura vacinal da população infantil no país para 2017 (Brasil, MS, 2018) já atingiam o nível mais baixo nos últimos 16 anos. Nesse período, pela primeira vez, todas as vacinas indicadas a menores de 1 ano ficaram muito abaixo da meta do Ministério da Saúde, que prevê imunização de 95% da população-alvo. A maioria das vacinas no calendário infantil caiu para índices entre 70,7% e 83,9%. Com exceção da vacina BCG, oferecida nas maternidades, com 91,4%, esses são os menores níveis registrados desde 2002. Entre as vacinas no calendário infantil com redução na cobertura estão aquelas que protegem contra poliomielite, sarampo, caxumba, rubéola, difteria, varicela, rotavírus e meningite.

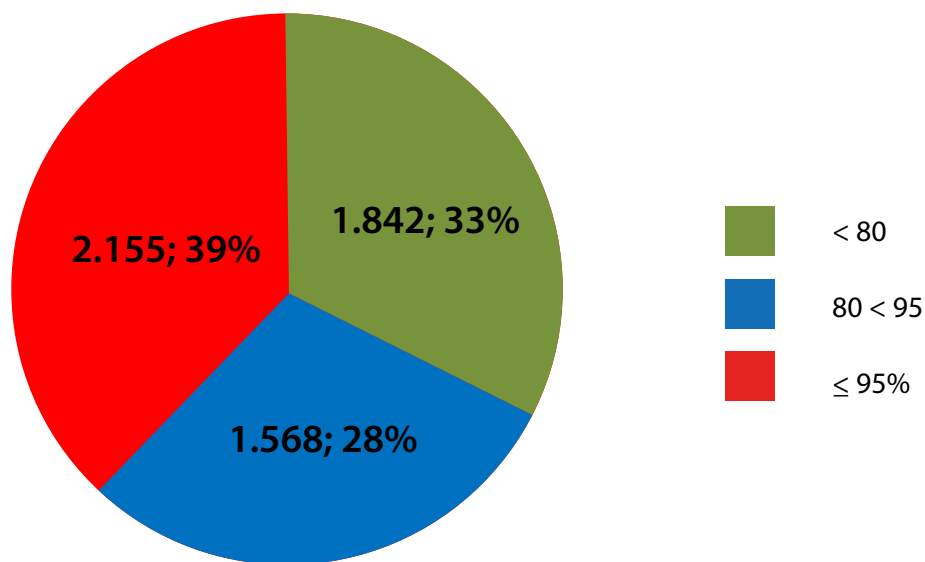
Essa situação é muito preocupante pelo risco de retorno de doenças erradicadas há décadas. Um nível de apenas 70% de cobertura significa ter 30% de suscetíveis em um ano, e os suscetíveis acumulam nos anos subsequentes, o que aumenta o risco do retorno de doenças erradicadas. Com efeito, uma epidemia de sarampo reintroduzido da Venezuela em 2018 acometeu milhares de crianças e adultos em Roraima, Amazonas e Pará, causando algumas dezenas de óbitos.

Os dados de cobertura vacinal para 2018 indicam um quadro ainda mais grave. O índice de crianças que receberam as doses de vacina contra a poliomielite, por exemplo, está em 77% – uma queda de 7,5% em relação a 2016 e 21% em comparação a 2015. A Figura 1 apresenta um quadro bastante preocupante, com 1.842 municípios brasileiros (33%) com cobertura vacinal abaixo de 80% e 312 municípios com cobertura abaixo de 50%. Esforços importantes foram feitos pelo PNI em 2018 e em 2019, na tentativa de mudar esse quadro, mas até o momento em que este documento foi preparado, não temos uma avaliação mais precisa do seu impacto no aumento da cobertura.

Figura 1 – Coberturas vacinais de poliomielite em <1 ano e distribuição percentual de municípios* por estratos de coberturas – Brasil, 2017



1.842 municípios com < 80% CV e 312 municípios com < 50% de CV



Fonte: PNI/SVS/MS. Disponível em: <<http://pni.datasus.gov.br>>. Acesso em: 3 jan. 2019.

* Excluídos cinco municípios sem dados populacionais disponíveis.

1.2 A cobertura vacinal nas populações de adolescentes, adultos e idosos

Desde 2004, o Ministério da Saúde passou a definir calendários de vacinação para adultos. Regulamentou a vacinação do adulto e idoso para as vacinas dT (dupla – difteria e tétano) de acordo com a situação vacinal anterior, instituiu a vacina dupla viral (sarampo e rubéola) ou tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) para o adulto do sexo feminino até 49 anos e do sexo masculino até 39 anos, em casos em que não se sabe a situação vacinal, e estabeleceu a vacina influenza em dose anual. No entanto, apesar da definição do calendário, a situação da cobertura da vacinação em adolescentes, adultos e idosos é ainda bem mais grave que a infantil, com baixíssima cobertura para a maioria das vacinas, o que ficou mais evidente nos recentes surtos de febre amarela e sarampo. Uma grande parte da população brasileira não sabia se já tinha tomado a vacina, e diante desse quadro a indicação foi revacinar os adultos, mesmo que muitos já tivessem sido vacinados.

Muitos adultos não seguem ou abandonam o calendário de vacinação ao longo da vida e só se vacinam em grandes campanhas ou casos de epidemia. Todas as quatro vacinas recomendadas para pessoas de 20 a 59 anos estão muito abaixo do considerado ideal de cobertura vacinal. Na vacina tríplice viral, a cobertura é baixíssima, de apenas 4,7%. De 2004 a 2013, a taxa de cobertura vacinal acumulada da hepatite B em adultos ficou em 46%. Apesar de a vacina ter sido introduzida também na rotina para adultos de 30 a 39 anos em 2013, a cobertura vacinal caiu para 39,4% (Brasil, 2015).

Segundo dados do Ministério da Saúde, das vacinas do calendário adulto a única que passa dos 50% de cobertura acumulada entre 1994 e 2018 é a da febre amarela, com uma cobertura de 78,8%. Os dados de cobertura vacinal do ministério, de 1980 a 2013 (Brasil, 2015), evidenciam as enormes dificuldades na vacinação de adultos, mostrando que um dos grandes desafios do PNI é alcançar coberturas vacinais elevadas e menos heterogêneas nesse grupo populacional, cujos resultados são ainda muito insatisfatórios.

Apesar de não estabelecer metas anuais para cobertura, no relatório de 2013 o Ministério da Saúde fixa o ideal de cobertura vacinal para cada vacina dos calendários. Todas as vacinas recomendadas para adultos estão abaixo do que o PNI considera uma cobertura vacinal adequada. A tríplice viral e a hepatite B deveriam estar com 95% de cobertura. A vacina dupla (dT e dTa) e a febre amarela deveriam atingir 100%. Mesmo com as ações de vacinação após as epidemias de 2017 e 2018 da febre amarela, a cobertura vacinal ainda não chegou a 80%. Embora essa baixa cobertura em adultos não seja um problema exclusivo do Brasil, a gravidade do cenário epidemiológico no país impõe a necessidade de urgente revisão desse quadro. Em adolescentes, a baixa cobertura da vacina HPV é também um problema que necessitará ser revertido. No período 2014-2017, apenas 48,7% das meninas de 9 a 14 anos tinham completado o esquema vacinal contra HPV.

Problemas como a introdução recente do calendário vacinal adulto e a alta taxa de abandono precisam ser enfrentados. As pessoas não retornam para tomar outras doses e não guardam seu registro vacinal. Falta informação sobre a importância do calendário adulto, falta maior envolvimento com a vacinação de adultos como se tem com a vacinação de crianças, culturalmente estabelecida apesar do declínio da cobertura. Talvez um sistema de registro de doses de vacinação que permita atuar sobre os refratários e os retardatários (no caso de lactentes) com mensagens e lembretes para completarem os esquemas vacinais facilite a intensificação da atuação das unidades de saúde, especialmente nas áreas cobertas pela Estratégia Saúde da Família.

1.3 Os problemas: a redução e a heterogeneidade da cobertura vacinal

Em contraste com as expressivas conquistas e avanços nas estratégias de imunizações no país, surgiram nos últimos anos problemas relacionados a duas questões de fundamental importância para o PNI: a queda da cobertura vacinal e a enorme heterogeneidade na cobertura vacinal entre os municípios e estados

brasileiros. Conforme dados do PNI, os índices de coberturas vacinais de crianças declinaram em 2016 e tiveram nova queda em 2017 e 2018.

O Ministério da Saúde vinha afirmando até 2017 que ainda era cedo para se identificar uma tendência de queda na vacinação, mas em 2018, quando a situação se agravou ainda mais, o governo federal passou a admitir o problema, conforme apresentado nos Boletins Epidemiológicos do Ministério da Saúde (Brasil, MS, 2018).

Em 2017, segundo dados do PNI amplamente divulgados, constatou-se que 26% dos municípios brasileiros não tinham alcançado as metas de cobertura para dez vacinas recomendadas para a população infantil (Brasil, MS, 2018; Cancian, 2018). Aqui também pode haver um artefato dos dados de registro com imprecisões na aferição da cobertura vacinal “administrativa”, já que as doses administradas em indivíduos fora do município de residência podem levar a distorções nas estimativas de coberturas, como sugerido pelas coberturas maiores do que 100% em alguns municípios.

As Tabelas 1, 2 e 3 apresentam dados do PNI que evidenciam a gravidade do problema do declínio da cobertura vacinal em nosso país e da heterogeneidade dessa cobertura.

A Tabela 1 mostra que houve um importante declínio da cobertura vacinal para todas as principais vacinas no país no período 2012-2018. Esse quadro passou a ficar mais evidente em 2015, quando se verificaram estabilidade e pequena redução na cobertura vacinal no país. Em 2017, observou-se uma queda ainda mais acentuada da cobertura. Se comparada a cobertura vacinal de 2012 com a de 2018, verificou-se queda importante: BCG de 106% para 89%, rotavírus de 86% para 80%, meningocócica C de 96% para 79%, pólio de 97% para 79%, penta de 94% para 78% e tríplice viral de 99,5% para 85%.

Tabela 1 – Cobertura vacinal no Brasil:* 2012-2018**

Vacinas	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018**
BCG	105,69	107,42	107,28	105,08	95,55	93,42	89,36
Rotavírus	86,37	93,52	93,47	95,35	88,98	77,87	80,01
Meningocócica C	96,18	99,70	96,34	98,19	91,68	81,32	79,04
Pneumocócica 10v	88,39	93,57	93,45	94,25	95,00	86,32	84,50
Pólio	96,55	100,71	96,76	98,29	84,43	79,54	79,25
DPT+Hb (penta)	93,81	95,89	94,85	96,30	89,27	79,15	78,07
Hepatite A	n.d.***	n.d.***	60,13	97,07	71,58	78,07	74,47
Tríplice viral	99,50	107,46	112,80	96,07	95,41	86,65	84,01

Fonte: Elaborado pelos autores com dados do PNI/DATASUS (2019). Disponível em: <<http://pni.datasus.gov.br>>. Acesso em: 3 jan. 2019.

* Coberturas acima de 100% indicando maior mobilidade urbana e/ou censo populacional desatualizado.

** 2018 – dados preliminares de janeiro a dezembro.

*** Não disponível.

A Tabela 2 mostra importante heterogeneidade nessa cobertura vacinal entre estados brasileiros, destacando-se no país o Ceará como o de maior cobertura para seis das oito vacinas e a Bahia como o estado de menor cobertura para seis das oito vacinas, destacando-se na Bahia e no Pará as baixíssimas coberturas vacinais. As coberturas acima de 100% podem indicar maior mobilidade urbana e/ou censo populacional desatualizado.

Tabela 2 – Heterogeneidade da cobertura vacinal – estados com maior e menor cobertura:* Brasil, 2018**

Vacinas	Maior cobertura	Menor cobertura
BCG	Alagoas - 104,32	Bahia - 61,24
Rotavírus	Ceará - 101,82	Bahia - 60,51
Meningocócica C	Ceará - 101,92	Pará - 57,77
Pneumocócica 10v	Ceará - 106,23	Bahia - 63,81
Pólio	Ceará - 98,33	Bahia - 58,79
DPT+Hb (penta)	Alagoas - 91,56	Pará - 49,79
Hepatite A	Ceará - 87,77	Bahia - 54,91
Tríplice viral	Ceará - 103,98	Bahia - 61,24

Fonte: Elaborado pelos autores com dados do PNI/DATASUS (2019). Disponível em: <<http://pni.datasus.gov.br>>. Acesso em: 3 jan. 2019.

* Coberturas acima de 100% indicando maior mobilidade urbana e/ou censo populacional desatualizado.

** 2018 – dados preliminares de janeiro a dezembro.

É interessante, sobretudo, observar na Tabela 3 que estados mais desenvolvidos economicamente e com maior densidade populacional, como São Paulo e Rio de Janeiro, vêm apresentando coberturas mais baixas que alguns estados do Nordeste, como Ceará e Alagoas. Há que se considerar também que as coberturas médias para grandes áreas não revelam subáreas com valores muito baixos constituindo substancial contingente de suscetíveis que se acumulam nas coortes de idade.

Tal cenário mostra-se especialmente preocupante considerando-se a grande densidade populacional e a extrema pobreza nas áreas periféricas desses dois estados, o que pode facilitar a rápida disseminação de doenças imunopreveníveis.

Tabela 3 – Cobertura vacinal nos estados de maior densidade populacional: São Paulo e Rio de Janeiro, 2018*

Vacinas	São Paulo	Rio de Janeiro
BCG	89,92	93,26
Rotavírus	78,13	77,32
Meningocócica C	74,78	76,19
Pneumocócica 10v	81,36	80,38
Pólio	77,78	74,63
DPT+Hb (penta)	76,79	74,43
Hepatite A	69,91	68,83
Tríplice viral	85,74	80,05

Fonte: Elaborado pelos autores com dados do PNI/DATASUS (2019). Disponível em: <<http://pni.datasus.gov.br>>. Acesso em: 3 jan. 2019.

* 2018 – Dados preliminares de janeiro a dezembro.

Da mesma forma, é também muito preocupante a baixíssima cobertura vacinal dos adolescentes e adultos, aliada ao fato de que estes grupos etários sempre foram os mais difíceis para se alcançar uma alta cobertura vacinal. Publicações recentes chamam a atenção para o agravamento do problema no período 2012-2017 (Moraes et al., 2018; Conass, 2017).

O declínio da cobertura vacinal não é fenômeno exclusivo do Brasil, pois vem sendo observado em todo o mundo, e no caso do sarampo houve um aumento de 30% nos últimos anos. Desde 2016, verificamos a maior epidemia de sarampo dos últimos anos na Romênia, expandida para dezenas de outros países. Até agosto de 2018, quatro países europeus – Romênia (4.317 casos), França (2.588 casos), Grécia (2.238 casos) e Itália (1.716 casos) – já tinham notificado milhares de casos com 31 mortes por sarampo. Apesar das vacinações que estão sendo realizadas nesses países, não existem ainda sinais de que essa epidemia será controlada nos próximos anos (WHO, 2018; Eddy, 2019; BBC News, 2019; Biopharma, 2019).

Nos Estados Unidos, com a disseminação do sarampo naquele país, o problema vem rapidamente se agravando, inclusive afetando a população adulta, que por ter sido vacinada na infância se julgava protegida, mas vem sendo surpreendida por graves manifestações da doença. O número de casos de sarampo nos EUA nos primeiros três meses de 2019 já ultrapassou o total de casos em 2018. Esse número já é, de acordo com dados preliminares do CDC, o segundo mais elevado em mais de uma década, passando da média histórica de 130 casos ao ano, no período 2015-2017, para 555 casos no primeiro trimestre de 2019. Esse fenômeno nos EUA tem sido atribuído pelas autoridades e pesquisadores especialistas aos movimentos antivacinas (anti-vaxers) que não se lembram da gravidade da epidemia do sarampo no passado, quando não existia ainda uma vacina: 3 milhões a 4 milhões de americanos foram infectados anualmente, incluindo 48 mil hospitalizações e quatrocentas a quinhentas mortes (Nedelman, 2019; CDC, 2019; France Medias Monde, 2019).

No Brasil, a recente epidemia de sarampo, que teve início em 2017 e ainda não está controlada, foi em decorrência da entrada no país, via Roraima, dos imigrantes venezuelanos doentes com a virose e que contaminaram a população brasileira em Roraima, Amazonas e outros estados como Rio de Janeiro, São Paulo, Mato Grosso e Rio Grande do Sul, com 10.197 casos no Brasil até 4 de dezembro de 2018. Três

estados apresentaram óbitos pela doença: Roraima (quatro), Amazonas (seis) e Pará (dois) (Brasil, 2018). Esse fato ocorreu devido à baixa cobertura vacinal das crianças e à baixa imunoproteção da população de adolescentes e adultos, o que pode ser deduzido como falta de vacinação nesses grupos ou queda da imunoproteção no decorrer dos anos (waning immunity).

Nesse particular, reitera-se que é necessário que as crianças tomem duas doses da vacina de sarampo e a cobertura vacinal seja superior a 95%. Com esse objetivo, o Programa Nacional de Imunizações vem intensificando as ações de vacinação nos locais de ocorrência dos casos. No entanto, apesar de todo o esforço governamental, na rotina de vacinação, dentre os estados que apresentaram casos confirmados de sarampo em 2018, somente Pernambuco alcançou cobertura vacinal acima de 95% para D1. Como mostra a Tabela 4, nenhuma unidade federada atingiu a meta para D2.

Tabela 4 – Cobertura vacinal com tríplice viral, na rotina em crianças de 1 ano de idade por tipo de dose, por UF com casos confirmados de sarampo – Brasil, 2018

UF	Cobertura vacinal na rotina (%)*	
	Dose 1 (D1)	Dose 2 (D2)
Rondônia	89,67	76,07
Amazonas	89,45	77,59
Roraima	74,04	67,92
Pará	69,42	51,18
Rio de Janeiro	84,51	60,32
São Paulo	78,15	65,71
Rio Grande do Sul	87,85	81,90
Pernambuco	103,32	67,66
Sergipe	93,02	
Distrito Federal	85,78	87,41
Bahia	60,66	47,13

Fonte: *<pni.datasus.gov.br>. Dados parciais atualizados em 22 jan. 2019, sujeitos a alteração.

Embora tenha sido observado pelas autoridades e profissionais de saúde que essas baixíssimas coberturas na vacinação poderiam estar relacionadas a problemas de registro, é importante destacar que estes são dados oficiais do governo brasileiro e, portanto, tais problemas devem ser urgentemente enfrentados e os registros corrigidos. Entre as dificuldades apontadas, destacam-se:

- o não registro ou atraso no registro dos boletins no SI-PNI de doses aplicadas;
- erros de digitação dos boletins de doses aplicadas;
- não transmissão dos dados registrados para a base nacional de dados;
- não processamento pelo DATASUS dos dados transmitidos, por incompatibilidade de versões do SI-PNI;
- a mobilidade populacional entre municípios.

Da mesma forma, a epidemia da febre amarela grassou no país desde dezembro de 2016 até o final de 2018, a maior em décadas. Essa epidemia resultou, no período de monitoramento de 1º de julho de 2017 a 30 de junho de 2018, em 1.376 casos confirmados de febre amarela no país e 483 óbitos. Ressalte-se que a epidemia começou em Minas Gerais, estado incluído como área recomendada para vacinação, mas encontrou outras regiões vulneráveis onde a cobertura vacinal atingia somente 40% da população, elevando o risco de disseminação e reurbanização da doença (Possas et al., 2018a, 2018b).

Como resultado dessa epidemia de febre amarela, em 2018 o PNI redefiniu regiões endêmicas, incluindo novas áreas como de risco, e em conjunto com os governos de São Paulo, Rio de Janeiro e Bahia organizou campanhas de imunização, utilizando a dose fracionada (Martins RM et al., 2018) para poder vacinar 30 milhões de pessoas nessas novas áreas o mais rapidamente possível. Também definiu que toda a população brasileira deverá ser vacinada até 2021.

Em fevereiro de 2019, já haviam sido informados casos novos no Vale do Ribeira e em outros municípios no sul do estado de São Paulo e também no litoral do Paraná, com avanços para o sul do país. O Ministro da Saúde já fez pessoalmente alerta e vem estimulando as populações nessas regiões a se vacinarem contra a febre amarela. A OMS fez alerta recente quanto a uma possível terceira onda do surto de febre amarela no Brasil, considerando a ocorrência de 36 novos casos no país entre dezembro de 2018 e janeiro de 2019 e o deslocamento da doença em direção aos estados do sul do país (WHO, 2019c).

Nas últimas campanhas de vacinação da febre amarela e do sarampo, que ocorreram em 2017 e 2018, foi feito um grande esforço para disseminar da forma mais ampla possível as informações sobre as vacinas e vacinação, por todos os meios de comunicação por vários dias e em diversos momentos do dia, em enorme esforço governamental, procurando integrar todas as suas agências de comunicação. Ainda assim, apesar de todo o empenho das autoridades nessas campanhas, a cobertura vacinal da febre amarela e do sarampo não atingiu as coberturas preconizadas no período estipulado.

São inúmeros e complexos os motivos apontados na literatura para a queda da cobertura vacinal e pela importância do tema, que deveria ser objeto de estudo aprofundado pelas autoridades de saúde do país. Vários artigos foram publicados, e o tema foi analisado e discutido em várias conferências e reuniões técnicas (WHO/Unicef, 2017; Sato, 2018; Novaes, Almeida e Bastos, 2015; Domingues e Teixeira, 2013; Domingues, Teixeira e Carvalho, 2012; Dietz et al., 2004). Muitas possibilidades foram identificadas e apontadas pelos autores como causa dessa baixa cobertura, tais como:

- o baixo interesse da população pela vacinação, decorrente da percepção de ausência de doenças, determinando uma falsa sensação de segurança;

- problemas de qualidade e abrangência dos dados, decorrentes da transição recente do sistema de informação para registro nominal;
- a complexidade do calendário vacinal (Tabela 5), que obriga as mães/responsáveis pelas crianças a uma dezena de visitas ao posto de vacinação para poderem cumprir com todo o calendário vacinal;
- horário restritivo dos postos de vacinação, horário comercial, impossibilitando às mães/responsáveis levarem as crianças para vacinação;
- postos de vacinação estabelecendo dias específicos para determinada vacina e limitando oportunidades de vacinação;
- população vivendo em áreas rurais sem acesso à vacinação;
- carência de informações técnicas atualizadas sobre a importância das vacinas à população em geral;
- falta de entendimento e compreensão da população sobre a importância da vacinação, que resulta dessa carência de informações técnicas atualizadas;
- receio de reações adversas determinadas pela vacinação e carência de argumentação dos benefícios da vacinação;
- falta de vacinas nos postos de vacinação, o que ocorreu em algumas ocasiões, prejudicando a confiabilidade no programa;
- receio à injeção, especialmente pela população masculina de adolescentes e adultos;
- erros na vacinação, prejudicando a criança ao receber dosagens erradas ou vacinas diferentes, assim como prejudicando a atividade de vacinação ao colocar dúvidas no sistema;
- erros na estratégia de comunicação, entre outros.

Tabela 5 – Calendário Nacional de Vacinação 2019

Grupo Alvo	Idade	BCG	Hepatite B	Penta/DTP	VIP/VOP	Pneumocócia 10V (conjugada) ¹	Rotavírus HUMANO	Meningocócia C (conjugada) ¹	Febre Amarela ²	Hepatite A ¹	Tríplice Viral ¹	Tetra Viral ^{1,4}	Varicela	HPV ⁵	Pneumocócia 23V ³	Dupla Adulta	dTpa ⁷	Influenza ⁸
Criança	Ao nascer	Dose única	Dose ao nascer															
	2 meses			1ª dose (com penta)	1ª dose (com VIP)	1ª dose	1ª dose											
	3 meses							1ª dose										
	4 meses			2ª dose (com penta)	2ª dose (com VIP)	2ª dose	2ª dose											
	5 meses							2ª dose										
	6 meses			3ª dose (com penta)	3ª dose (com VIP)													
	9 meses								Dose única									
	12 meses					Reforço		Reforço			1ª dose							
	15 meses			1º reforço (com DTP)	1º reforço (com VOP)					Uma dose		Uma dose						
4 anos			2º reforço (com DTP)	2º reforço (com VOP)								Uma dose						
5 anos														Uma dose a depender da situação vacinal anterior com a PNM10v				
9 anos																		
Adolescente	10 a 19 anos		3 doses (verificar a situação vacinal anterior)					1 reforço ou dose única (verificar a situação vacinal anterior - 11 a 14 anos)	Dose única (verificar a situação vacinal anterior)		2 doses (verificar a situação vacinal anterior)			2 doses (meninas de 9 a 14 anos) 2 doses (meninos de 11 a 14 anos)	Uma dose (a depender da situação vacinal anterior)	Reforço a cada 10 anos		
Adulto	20 a 59 anos		3 doses (verificar a situação vacinal anterior)						Dose única (verificar a situação vacinal anterior)		2 doses (20-29 anos) 1 dose (30 a 49 anos) (verificar a situação vacinal anterior)				Uma dose (a depender da situação vacinal anterior)	Reforço a cada 10 anos		
Idoso	60 anos ou mais		3 doses (verificar a situação vacinal anterior)						Dose única (verificar a situação vacinal anterior)						Reforço	Reforço a cada 10 anos		Uma dose (anual)
Gestante			3 doses (verificar a situação vacinal anterior)													3 doses (verificar a situação vacinal anterior)	Uma dose a cada gestação a partir da 20ª semana	Uma dose (anual)

¹ Administrar 1 (uma) dose da vacina Pneumocócica 10V (conjugada), da vacina Meningocócica C (conjugada), da vacina hepatite A e da vacina tetra viral em crianças até 4 anos (4 anos 11 meses e 29 dias) de idade, que tenham perdido a oportunidade de se vacinar.

² Indicada às pessoas residentes ou viajantes para as áreas com recomendação de vacinação. Atentar às precauções e contraindicação para vacinação. Esta vacina está indicada para todos os povos indígenas independente da Área com Recomendação para Vacinação (ACRV)

³ As pessoas que tiverem esquema vacinal completo, independente da idade em que foram vacinadas, não precisam receber doses adicionais.

⁴ A vacina tetraviral corresponde à segunda dose tríplice viral e à dose da vacina varicela nesta dose poderá ser aplicada a vacina tetra viral ou a vacina tríplice viral e vacina varicela (monovalente).

⁵ A vacina HPV também está disponível para as mulheres e homens de nove a 26 anos de idade vivendo com HIV/AIDS, transplantados de órgãos sólidos, medula óssea e paciente oncológicos, sendo o esquema vacinal de três doses (0, 2, 6 meses).

Os movimentos antivacinas sempre existirão, pois uns são de fundo religioso, outros de doutrina contrária à vacinação, negativistas e naturalistas (Levi, 2013; Nally, 2019; Hussain et al., 2019). Existem outros problemas que são as *fake news*, as quais minam a confiança das pessoas na vacinação e causam um dano irreparável, influenciando negativamente a população ao levá-la a evitar e mesmo rejeitar o processo de imunização. E o mais importante: as notícias falsas disseminam informação pelas redes sociais com alta velocidade para grande número de pessoas, enquanto um desmentido ou a informação correta é disseminado entre poucos e em baixa velocidade. É necessário, portanto, combater esses movimentos negativistas e naturalistas com inteligência e com evidências científicas sobre os benefícios e mínimos riscos das vacinas, de forma persistente e contínua, buscando convencer os indecisos a tomarem a vacina.

Outro estudo importante aponta dificuldades na percepção da importância das vacinas e vacinações entre os próprios médicos e examina o fenômeno da recusa vacinal numa escola de Medicina (Mizuta et al., 2019). Este estudo destaca uma importante linha de investigação que deve ser apoiada em nosso país, voltada à percepção da recusa de vacinas entre profissionais de saúde – além dos médicos, outros profissionais, como enfermeiros e atendentes de enfermagem.

Certamente, a não vacinação pode ser justificada por um conjunto de questões que formam uma justificativa robusta para não vacinar. Nesse contexto, existem dois fatores intrínsecos da vacina que devem ser analisados com mais cuidado pelos produtores de vacinas. O primeiro deles tem a ver com os eventos adversos e o outro com a forma de administração injetável.

Em ocasiões de surto de doenças como a febre amarela, existe uma corrida pela vacina nos postos de vacinação, com enormes filas e alguns problemas de atendimento. Porém, passada essa fase aguda de procura pela vacina, vem rapidamente o arrefecimento da demanda. Mesmo com as recentes campanhas de

vacinação do sarampo devido ao surto da virose, tem sido difícil atingir a cobertura vacinal requerida.

Todas as vacinas podem determinar um evento adverso, dor no local da injeção, uma febrícula ou febre mais prolongada, dor de cabeça etc., mas esses eventos são de intensidade moderada ou baixa e de curta duração na grande maioria dos casos. Muitas vezes, os sinais e sintomas não são específicos da vacina, podendo ser confundidos com os de outros problemas de saúde concomitantes. De qualquer forma, a equipe de saúde deve ser muito bem treinada para o acolhimento e atenção aos eventos adversos. Embora os eventos adversos por erro técnico de aplicação sejam incomuns, o monitoramento de reações locais deve identificar necessidades e oportunidades de retreinamento das equipes.

Algumas raras vezes, podem ocorrer eventos adversos mais graves. Pela questão ética, é absolutamente necessário informar a quem toma a vacina, ou aos responsáveis pela criança, sobre essa possibilidade de eventos adversos. No entanto, na mesma ocasião é necessário informar os benefícios da vacinação, pela prevenção das doenças e a vida saudável dela resultante e da proteção coletiva que a vacinação oferece, quando altas coberturas vacinais são atingidas.

Também deve ser estimulada ou mesmo induzida, pelos programas de fomento à inovação tecnológica, a busca de formas alternativas de administração de vacinas. Hoje, existem apenas duas vacinas virais (poliomielite oral – OPV – e rotavírus) e, ainda em fase de desenvolvimento, a vacinação com o uso de *patch* aplicando-se os antígenos vacinais diretamente na pele através de adesivos constituídos de microagulhas. Além disso, o desenvolvimento de vacinas com maior número de combinações diminuiria o número de aplicações da vacina.

A alta cobertura vacinal constrói uma barreira imunitária contra a disseminação do agente infeccioso imunoprevenível que tem seres humanos como reservatórios. Para isso é requerida a cobertura vacinal de 95% da população suscetível, e para se

obter um alto grau de imunoproteção individual e da população, são requeridas duas ou mais doses de vacina. Nas doenças para as quais não há imunidade de grupo, como tétano e febre amarela de transmissão silvestre, a cobertura vacinal deve ser de 100%.

É importante ressaltar que nos últimos anos, na cobertura vacinal das viroses sarampo, poliomielite e rubéola, essa taxa não vem sendo alcançada. Também é importante destacar que a imunoproteção individual diminui com o correr dos anos (*waning immunity*), pois nenhuma vacina oferece proteção por toda a vida.

Portanto, é urgente discutir esse grave fenômeno da queda da cobertura vacinal de forma sistemática e em profundidade, envolvendo profissionais das mais variadas áreas, para melhor entendimento das complexidades abarcadas nesse fenômeno e reverter essa queda da cobertura vacinal. Certamente, novas estratégias de imunização deverão ser formuladas e estabelecidas e envolverão maior investimento no treinamento dos profissionais em todas as áreas consideradas na operacionalização, no controle e na informatização do sistema, entre outras.

A estratégia de comunicação deve ser revista e aperfeiçoada, e para isso deve ter a presença de profissionais de comunicação de massa, para buscar uma linguagem mais compreensível para o grande público. No entanto, seria também importante o desenvolvimento de material científico/técnico para os profissionais de saúde para as questões específicas das vacinas, como a questão de uso de doses fracionadas da vacina da febre amarela.

Todos os meios eletrônicos disponíveis, como internet, Facebook, WhatsApp e Twitter, entre outros, deveriam ser utilizados na divulgação das informações de esclarecimento ao público sobre as vacinas e vacinações.

Complementarmente, devem ser revistas e analisadas as formas de fortalecer o sistema e a estrutura de vacinação nos níveis federal, estadual e municipal,

possivelmente com o estabelecimento de novas legislações que possibilitem a integração das atividades de imunização entre as diferentes esferas governamentais.

A OMS preconiza a alta cobertura vacinal de todas as vacinas. Para algumas das vacinas como sarampo, como já destacado anteriormente, é preconizada a cobertura de 95% e recomendada uma segunda dose, também buscando atingir 95% de cobertura. No entanto, essas coberturas são atingidas apenas por poucos países. Em 2019, a OMS definiu as dez maiores ameaças à saúde, e incluiu entre elas *vaccine hesitancy*, a hesitação da população para se vacinar, pois considera que a relutância ou a recusa, apesar da disponibilidade da vacina, ameaça reverter as enormes conquistas realizadas pelo binômio vacinas e vacinações globalmente (WHO, 2019d).

Essa preocupação e a discussão das estratégias para aumentar a cobertura vacinal vêm ocorrendo em vários fóruns nacionais e internacionais. Algumas das ações discutidas não são fáceis de operacionalizar, pois podem enfrentar obstáculos administrativos e legais, mas poderiam resultar em melhores resultados nas operações de vacinação. São mencionadas a seguir:

- Uma das primeiras ações deveria ser a identificação e a localização dos grupos locais/comunidades e regiões com baixa cobertura vacinal, assim como a busca das razões da baixa cobertura; talvez a identificação de estratégias bem-sucedidas em regiões com alta cobertura vacinal possa contribuir para revisar as estratégias nas regiões de baixa cobertura.
- Deve-se promover a vacinação de forma integrada, com a participação de instituições de diferentes esferas, instituições dos governo federal, estaduais e municipais. A integração das atividades de planejamento e operação deveria ser rotineira, com todas as operações sendo realizadas em conjunto, objetivando a cobertura vacinal, com todas as vacinas, de toda a população vivendo na região.
- Os postos de saúde deverão ter mapeado toda a população da região, com informação sobre o estado vacinal de cada habitante. Também se deverá

implantar um mecanismo preciso de identificação, buscando-se vacinar aqueles que não foram vacinados nas datas aprazadas. Para tanto, deve ser buscada a colaboração do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para mapeamento da população e utilização de metodologias avançadas de geoprocessamento e outras metodologias para levantar e quantificar a população-alvo de vacinação.

- Deve-se estabelecer um sistema de notificação e informação automatizado e digital, informando automaticamente à central de coleta e análise de informações os dados sobre as vacinações e todos os dados, reações adversas, estoque de vacinas e material, entre outros.
- Devem ser implantadas estratégias de educação e comunicação eficazes. Existe hoje um desconhecimento muito grande da importância das vacinas e vacinações na prevenção das doenças na população em geral. A atualização das informações entre os profissionais de saúde e mesmo nas academias científicas deveria ser rotineira, pois, pela ausência de muitas das doenças imunopreveníveis, o desinteresse pelo tema tende a aumentar. O assunto vacinas e vacinações deveria ser parte do currículo escolar desde o ensino fundamental até o universitário.
- Deve-se capacitar e fortalecer a atuação dos profissionais de saúde nessa estratégia educacional e de comunicação. Os médicos pediatras, infectologistas, epidemiologistas, clínicos e de todas as especialidades deveriam ser os primeiros a instruir a população para vacinação.
- O treinamento sobre vacinas e vacinações deve ser obrigatório e rotineiro e incluir todas as pessoas envolvidas nessa atividade; deve haver revisão e atualização dos temas relacionados à imunização.
- Deve-se promover o fortalecimento da atuação dos líderes comunitários, que precisam ser treinados e informados sobre a importância das vacinas e vacinações.
- Deve-se estimular a identificação, a busca e a formação de novas lideranças para a área, para a defesa e sustentação do programa, juntamente com sociedades de classe, a população, políticos, Congresso Nacional, Executivo etc.
- Também torna-se necessário o fortalecimento do PNI e de sua atuação no âmbito

local. O PNI deve organizar de forma sistemática, anualmente/semestralmente, reuniões com todos os coordenadores estaduais e municipais, para discutir os resultados e os desafios dos programas e as estratégias de vacinação, além de aspectos relacionados à operacionalização dessas atividades. Reuniões regionais, sub-regionais e locais para discutir e encaminhar temas de interesse específico deverão ser realizadas. Reuniões comunitárias sistemáticas com ampla divulgação deveriam ser parte do trabalho de informar sobre a importância de vacinar em todas as faixas etárias.

Ainda que essas medidas não constituam certamente novidade para o Brasil, pois fazem parte da longa trajetória do PNI, nem constituam uma solução emergencial para a epidemia de sarampo, é importante destacar a necessidade de resposta a curto prazo a esse cenário.

É urgente e crucial, portanto, que o Brasil consiga rapidamente reverter essa situação de baixa cobertura vacinal de todas as vacinas, para sustar a epidemia de sarampo e evitar outras epidemias que podem trazer doenças e mortes, considerando-se que estão disponíveis as vacinas capazes de preveni-las, assegurando-se com isso o atendimento das metas da Agenda 2030.

A heterogeneidade da cobertura vacinal das cidades e regiões brasileiras é um complexo desafio que deve ser solucionado com envolvimento de outros setores dos governos federal e estaduais. Na maioria das vezes, tem a ver com a incapacidade dos municípios em entregar o serviço de vacinação, por falta de estrutura dos serviços de saúde, de recursos humanos, resultado da carência de recursos financeiros.

Estudos recentes (Firjan, 2018) mostraram que mais de 30% dos municípios brasileiros têm situação orçamentária deficitária, sem recursos para pagar os salários dos seus profissionais. Essa situação dramática não deverá encontrar solução a curto, médio e mesmo longo prazos, pois tem a ver com um conjunto de fatores, entre eles limitada capacidade financeira, em razão de insuficientes fontes orçamentárias e gastos com administração municipal. Os estados também estão em situação

econômica crítica, bem como o governo federal, que vem enfrentando enormes dificuldades econômicas e tenta buscar formas de reverter tal panorama.

Nessa situação, os municípios/cidades com baixa cobertura vacinal deverão ter um encaminhamento alternativo, emergencial, com apoio dos governos federal/estaduais e outros meios. Deveria ser preparado um plano emergencial específico para aumentar a cobertura vacinal o mais rapidamente possível, buscando um pacto entre os setores dos governos federal, estaduais e municipais, para possibilitar a reversão dessa situação altamente precária.

A busca de uma cobertura homogênea em todo o país deve ser uma das metas prioritárias do PNI, atendendo a um dos primados da Constituição Brasileira: equidade no acesso à saúde para toda a população.

1.4 Perspectivas para incorporação de novas vacinas ao calendário vacinal brasileiro até 2030

O PNI adota há décadas critérios técnicos muito claros e rígidos para a introdução de uma nova vacina, tendo sempre como objetivos o controle e a eliminação da doença no país. Entre estes critérios, estão:

- Dados epidemiológicos que demonstrem a importância da doença como um problema de saúde pública, com indicadores de prevalência, incidência, taxa de hospitalização e mortalidade, entre outros;
- Qualidade da vacina em termos de eficácia e efetividade, proteção duradoura, além da segurança relacionada às reações adversas;
- Aplicação na população infantil, adolescente e adulta;
- Logística que envolve transporte, armazenamento central, regional e local, existência da rede de frio adequada;
- Análise do custo-efetividade e avaliação do impacto da introdução de uma nova vacina – benefícios à saúde, com redução dos custos relacionados à doença;

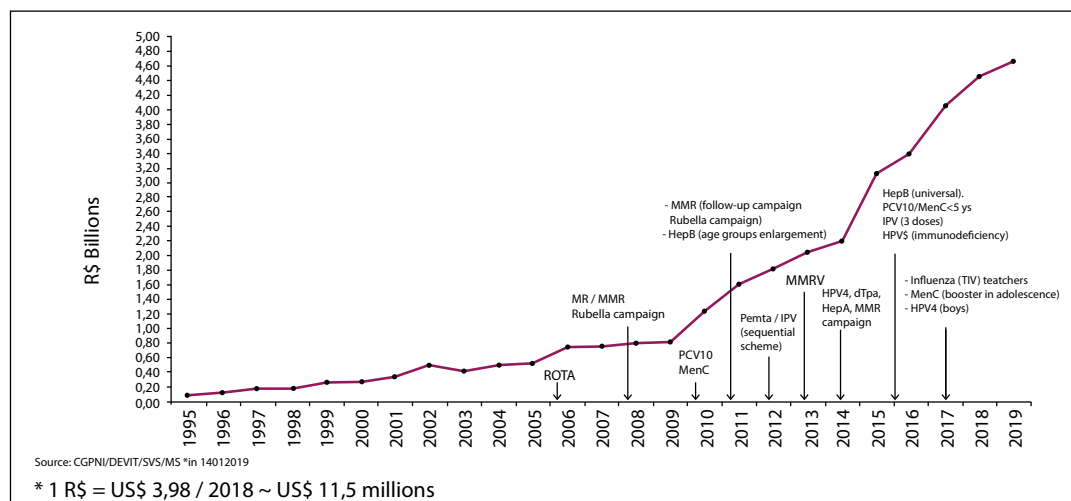
- Aprovação da introdução pelos comitês de especialistas, como o Comitê Técnico Assessor de Imunizações (CTAI), e pelas autoridades legais competentes, como a Anvisa;
- Garantia de recursos financeiros para introdução e operacionalização da vacinação;
- Suprimento sustentável de vacinas, produzidas no Brasil ou disponíveis no mercado, para um país com população-alvo tão grande como a brasileira.

Além dessas questões, outro fator levado em conta é a possibilidade e viabilidade de internalização da tecnologia de produção pelos laboratórios produtores do país. A implementação dessa política ao longo dos anos permitiu ao Brasil incorporar a tecnologia de produção de vacinas necessárias ao PNI, resultando em redução de preços, na garantia de fornecimento e na ampliação da capacidade tecnológica instalada no país.

O PNI tem obtido grande sucesso na introdução de novas vacinas, conseguindo incorporá-las tão logo cheguem ao mercado internacional, como são as vacinas HPV, DTPa, hepatite A, pentavalente, IVP/poliomielite inativada, rotavírus, pneumocócia 10V (conjugada), todas estas mais caras do que as vacinas utilizadas anteriormente.

Paralelamente, o PNI vem conseguindo aumentar seu orçamento para aquisição e operação da vacinação de forma muito competente e contínua, tendo aumentado de R\$ 94 milhões, em 1995, para a soma impressionante de R\$ 4,3 bilhões em 2017 (Figura 2). Esse incremento ocorreu na gestão de diferentes dirigentes do Ministério da Saúde, mostrando o entendimento e a compreensão das autoridades em relação às vacinas e vacinações.

Figura 2 – Orçamento do Programa Nacional de Imunizações para aquisição e introdução de novas vacinas, Brasil 1995 a 2019* em bilhões de reais (R\$)*



Fonte: PNI/MS (2019). Ministério da Saúde para 2019 segundo o Orçamento Anual dos Ministérios/Governo Federal

Um dos grandes desafios do PNI é a sua sustentabilidade econômica, procurando assegurar o necessário aumento orçamentário para que o programa possa fazer frente à demanda nacional por vacinas, em razão das enormes dificuldades econômicas que o país vem enfrentando nesse momento de transição.

Por sua grande importância, o tema da introdução de novas vacinas também foi discutido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), gerando numerosos e importantes documentos tratando de vários aspectos relacionados e envolvendo a introdução de novas vacinas nos calendários de imunização dos países.

Nesse contexto, a OPAS, já em 2007, desenvolveu um modelo para a introdução de novas vacinas nos países das Américas, buscando fortalecer a capacidade de tomada de decisões baseada em evidências, chamado de ProVac Initiative (Andrus et al., 2007). Algumas premissas do programa são:

- a decisão da introdução de novas vacinas deve ter base nacional, com evidências regionais e sub-regionais;

- a avaliação deve ser em processo isento de pressões de produtores de vacinas;
- a evidência utilizada para apoiar a decisão deve ter ampla base; além das informações relacionadas à carga da doença e eficácia da vacina, deve considerar o custo-benefício da vacina, a sustentabilidade econômica e financeira a longo prazo;
- a infraestrutura deve estar presente em apoio às atividades operativas nacionais, e as decisões devem envolver as autoridades locais, regionais e central, contando com profissionais altamente qualificados nos Comitês Assessores de Imunização.

Esse conjunto de premissas, na busca de decisões baseadas em evidências, coloca as estruturas de vacinação do país como foco central na geração de evidências para a tomada de decisão. As evidências utilizadas nesse processo de decisão para introdução de novas vacinas são as mais amplas possíveis, o que requer a existência de adequada infraestrutura no país para operacionalização das atividades de imunização (Andrus et al., 2007). No Brasil, o Ministério da Saúde, o Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) e o PNI têm desempenhado importante papel na indução de pesquisas orientadas para aplicação nos programas de imunização.

O ProVac foi utilizado em vários países da América Latina para decisão de introdução de novas vacinas, alcançando os objetivos propostos e fortalecendo os programas nacionais de imunização.

Nesse contexto de bem-sucedidas experiências regionais e após o sucesso do programa Global Immunization Vision and Strategy 2006-2015, a OMS desenvolveu o programa Global Vaccine Action Plan (GVAP) 2011-2020, que busca alcançar os objetivos estabelecidos na Década de Vacinas: um mundo em que todos os indivíduos e comunidades desfrutem de uma vida livre de doenças preveníveis por vacinação.

O GVAP, aprovado por 194 países na Assembleia Mundial da Saúde, em 2012, reitera a missão de estender a imunização para todos. Para alcançar este objetivo, o GVAP procura os recursos necessários, apoia o desenvolvimento da infraestrutura de saúde e busca apoio para os sistemas de saúde, com treinamento de recursos humanos necessários para alcançar a população marginalizada nos locais mais remotos. O plano também busca articulação com os esforços para desenvolvimento de novas vacinas, mais aperfeiçoadas, visando maximizar os benefícios da imunização em todo o mundo. As estratégias e recomendações do GVAP vêm sendo incorporadas pelo PNI brasileiro.

A vacina meningocócica conjugada sorogrupo ACWY já está no mercado, mas ainda não foi incorporada ao PNI. Outras inúmeras vacinas que estão em desenvolvimento final são potenciais vacinas para incorporação ao PNI. São vacinas de alta complexidade tecnológica e alto valor agregado, algumas delas na última etapa de estudos clínicos, a fase 3, podendo ser considerada a sua incorporação no calendário do PNI até 2030. Na lista de possíveis novas vacinas em fase final de desenvolvimento constam:

- RSV – vírus respiratório sincicial, que tem distribuição global; é o principal patógeno das infecções agudas das vias aéreas inferiores (IVAI). Os dados da OMS indicam que a IVAI é responsável por 40% a 60% de todos os atendimentos ambulatoriais em pediatria;
- Norovírus – reconhecido como vírus determinante de epidemias e gastroenterites em crianças e adultos. Embora infecções por esta virose determinem, em geral, gastroenterites leves e de curta duração, ela pode causar doença severa e algumas vezes fatal, especialmente em populações vulneráveis, crianças e idosos;
- Febre amarela inativada – embora raras, a vacinação da febre amarela cepa 17D pode determinar reações adversas graves, com mortes. Para evitar essa possibilidade, a vacina FA inativada poderia ser utilizada em populações de risco, como idosos, imunocomprometidos, como *prime-boost*, evitando as reações adversas;

- Dengue quadrivalente – os vírus da dengue continuam causando epidemias no Brasil, com alta morbidade e mortes. A vacina registrada da Sanofi/Pasteur tem algumas importantes limitações. É indicada para população de 9 anos a 45 anos, tem baixa eficácia, necessita que se faça *pre-screening* para vacinar, e apenas aqueles que tiverem anticorpos da dengue podem ser vacinados. As vacinas em desenvolvimento do Instituto Butantan e Takeda mostram, em resultados preliminares, que são eficazes e parecem seguras;
- Hexavalente DTP/HBV/Hib/IPV – com seis antígenos vacinais combinados, importante para diminuir o número de injeções;
- Hexavalente com pertussis acelular – com o componente pertussis acelular, importante para diminuir as reações adversas determinadas pelo componente pertussis bactéria inativada;
- Zika, flavivírus da mesma família do vírus da febre amarela – virose disseminada pelo vetor *Aedes aegypti*; continua determinando alta morbidade e problemas no desenvolvimento de crianças;
- Chikungunya, da família alphavirus – virose também disseminada pelo vetor *Aedes aegypti*; determina graves problemas de saúde nos infectados.

A incorporação de qualquer nova vacina aumentará a complexidade do calendário vacinal, hoje já muito complexo, devido ao grande número de vacinas, o que será um grande desafio para sua implementação.

A incorporação de novas vacinas é muito importante. No entanto, a manutenção das vacinas atuais, com o respectivo aumento de suas coberturas, também é um assunto de grande relevância e deve ser tratado como prioridade máxima.

Já foi destacado de que um dos fatores que determinam as baixas coberturas vacinais é a complexidade do atual calendário vacinal, que requer pelo menos nove visitas da criança, acompanhada da mãe/responsável para poder completar todo o esquema vacinal. Esse fato, muitas vezes aliado a outras dificuldades, como a longa distância para chegar ao posto e o conflito com o horário do trabalho das mães fora

de casa, cria uma equação difícil de resolver satisfatoriamente. É necessário buscar alternativas para evitar tal situação e possibilitar a vacinação das crianças.

Entretanto, até o ano 2030 existe a possibilidade da erradicação global da poliomielite, e se isso acontecer, esta vacina não será mais utilizada, com enorme impacto nos sistemas de saúde (WHO, 2019a, 2019b; Taylor e Waldmann, 1998; PAHO, 1995). Se a OMS atuar de forma mais contundente, embora seja um pouco mais difícil, existe a possibilidade da erradicação global do sarampo (WHO, 2019b; Homma et al., 2012) e da rubéola, e mais duas vacinas não seriam aplicadas. Apesar de factível, a erradicação destas duas viroses que não possuem reservatórios só será viabilizada com o aumento da cobertura vacinal mundial, e este deve ser o foco dos programas de imunização até 2030.

Espera-se que até 2030 seja possível atingir esses e outros objetivos, ampliando os investimentos no desenvolvimento de novos adjuvantes e novas tecnologias que permitam o surgimento de vacinas contra doenças não infecciosas, como o câncer e doenças crônicas – tarefa difícil, mas não impossível.

Devem ser formuladas alternativas operacionais para a vacinação da população e para a questão da alta complexidade do calendário vacinal, uma vez que a introdução de novas vacinas aumentará ainda mais essa complexidade. Nessas circunstâncias, deverão ser buscadas novas alternativas para a vacinação, que deverão incluir a vacinação de casa em casa, vacinação nos fins de semana, feriados e fora do horário comercial, estendendo ou antecipando os horários de atendimento em locais onde a população transita, entre outras possibilidades.

Outra questão diz respeito à distância dos postos de vacinação. Os novos condomínios, especialmente casas populares financiadas com dinheiro público, estão sendo construídos em localidades distantes dos grandes centros urbanos, sem infraestrutura de saúde. Para contornar tal situação, deverão ser organizados nesses locais postos volantes, ou mesmo pequenas unidades de vacinação.

Ficou célebre a tentativa de Oswaldo Cruz em 1904, relativa à vacinação obrigatória da antivariólica, mas a medida foi logo revogada após o episódio conhecido como “A Revolta da Vacina no Rio de Janeiro”, antes mencionado. Em 1961, o decreto n. 49.974-a, de 21 de janeiro de 1961, conhecido como “Código Nacional de Saúde”, reinstalou a obrigatoriedade dessa mesma vacina. Apesar disso, a erradicação da varíola no Brasil somente se viabilizou com o apoio da OMS a partir de 1966, que não levou em consideração a exigência legal em vigor.

Em 1975, o governo federal instituiu a obrigatoriedade de cumprimento do esquema básico de vacinação em crianças menores de um ano de idade, com base na lei n. 6.259, de 30/10/1975, regulamentada pelo decreto n. 78.231, de 12/8/1976. O descumprimento dessa lei seria penalizado com o não pagamento do salário-família, o que suscitou críticas. A lei ainda está vigente, mas a sua aplicação foi inteiramente desprezada.

Mais recentemente, em 2005, o Cartão da Criança foi substituído pela Carteira de Vacinação, para registro de todos os dados de saúde da criança e das vacinas recebidas. Existia a expectativa de se exigir que todo estudante deveria apresentar essa carteira de vacinação por ocasião das inscrições nas escolas. No entanto, tal obrigatoriedade teve uma implementação tímida e não foi levada à frente por numerosos problemas, sendo considerado o maior deles o fato de dificultar a matrícula da criança na escola. Esse problema poderia ser revisto com a busca de alternativas para a sua implementação, pois os surtos de sarampo que estão se espalhando pelo país têm o grupo escolar como um dos grupos de maior risco de infecção. Deveriam ser consideradas outras iniciativas, como incluir as escolas como locais de abordagem de refratários, obter apoio dos professores para ações de vacinação de crianças e adolescentes. Hoje, a carteira de vacinação tem serventia apenas para registrar a vacinação. Outra sugestão para ampliar e reforçar a vacinação é a obrigatoriedade dos pais/responsáveis de mostrarem a caderneta de vacinação completa dos filhos e adolescentes para pagamento da bolsa-família e outros programas de apoio do governo federal.

Outra legislação é o Estatuto da Criança e do Adolescente, revisto e estabelecido pela lei n. 8.069, de 13/07/1990 (Brasil, 1990), que claramente estabelece a obrigatoriedade da vacinação da criança e a responsabilidade dos pais/responsáveis para que a criança tenha todas as vacinas tomadas, sob pena de perda da guarda do menor. No entanto, nunca houve, em tempo nenhum, uma cobrança judicial dos pais/responsáveis nesse sentido, portanto tem sido uma legislação inócua.

Ao considerarem a inocuidade da legislação, muitos argumentam que talvez ações persuasivas devam ser perseguidas, evitando-se medidas coercitivas que suscitem reações ou exacerbem a rejeição à vacinação. Contudo, a questão da obrigatoriedade da vacina é um aspecto complexo, ainda em aberto, que deve ser enfrentado pela sociedade brasileira. Este é na verdade um dilema ético, pois as crianças têm direito à vacinação, e é responsabilidade dos pais proporcionarem a proteção contra doenças imunopreveníveis.

A inocuidade da legislação brasileira em vigor contrasta com a tendência recente internacional em direção à obrigatoriedade de vacinas. Recentemente, o governo italiano determinou que crianças não vacinadas, que não tenham a carteira de vacinação completa, não poderão frequentar escolas (BBC News, 2019). No início de 2019, a Prefeitura de Nova York/EUA, para controlar o surto de sarampo em um bairro judaico ultraortodoxo do Brooklyn, fechou escolas e determinou a aplicação de uma multa de US\$ 1 mil para os pais que não vacinarem suas crianças (NY Times, 2019). Na mesma direção, na Alemanha o Ministério da Saúde recomendou recentemente a proibição de entrada na escola de crianças não imunizadas contra o sarampo e uma multa de US\$ 2.800 para os pais. O principal argumento do Ministro da Saúde daquele país é o fato de que, apesar de o governo alemão ter optado por investir fortemente nas últimas décadas na persuasão e em campanhas educativas e informacionais para estimular as pessoas – especialmente os pais – a vacinarem as suas crianças, esses esforços infelizmente não tiveram o resultado esperado, o que é evidenciado pela gravidade dos surtos do sarampo em anos recentes, bem como pelo retorno de outras doenças imunopreveníveis no país (NY Times, 2019).

Essa questão da obrigatoriedade da vacinação e do dilema ético que governos têm que enfrentar diante da responsabilidade *versus* autonomia dos pais e necessidade de proteção da coletividade vem sendo motivo de amplo debate na literatura internacional, que abordamos mais adiante no capítulo 4.4, no tópico referente à bioética e à ética no campo das vacinas.

É importante destacar a necessidade urgente de reconhecimento pelas autoridades, em todos os níveis de governo, de que a prevenção das doenças por imunização é questão central da saúde pública, pois quando a adequada cobertura vacinal na população-alvo é atingida e mantida, os resultados são altamente positivos, podendo erradicar/eliminar uma doença. No entanto, quando a cobertura vacinal não é mantida em níveis adequados, havendo grande proporção da população suscetível, poderá ter início um surto ou mesmo uma epidemia, quando aparecem inúmeros casos em várias regiões do país, determinando grande número de casos e mortes desnecessárias.

Portanto, a baixa cobertura vacinal deve ser analisada e discutida por toda a sociedade, com vistas à proteção de toda a população. E se tomadas todas as medidas preconizadas e ao alcance e, ainda assim, não se conseguir a cobertura vacinal indicada, é necessário buscar outras alternativas. Não existe discussão de que a “saúde é dever do Estado e todo cidadão tem direito à saúde”, mas levanta-se a questão de que todo cidadão tem também responsabilidades e obrigação com o coletivo e com a saúde pública. É obrigação de todos os cidadãos buscar o cumprimento do calendário de vacinação e motivar todos a cumprirem com essa obrigação.

O Certificado de Eliminação do Sarampo, que a duras penas o Brasil conseguiu da Organização Pan-Americana da Saúde em 2016, acaba de ser perdido, pois são numerosos os surtos ocorrendo em várias regiões do país em um período de um ano ou mais.

A ausência das doenças imunopreveníveis, como a varíola, a poliomielite, a rubéola, tem impactos extraordinários e intangíveis para a sociedade em geral. A inexistência de crianças sofrendo por essas doenças, liberando os pais para outros afazeres, sem custos ou encargos para cuidar da doença, usufruir de saúde e alegria, é um bem intangível.

Estratégias de comunicação poderão também incluir alusões aos tempos em que a vacinação ausente ou incipiente favorecia a ocorrência de epidemias. Se a população em geral, as autoridades federais, estaduais, municipais, os órgãos direta/indiretamente associados, as comunidades e toda a sociedade entenderem dessa forma, poderemos ter altas coberturas de todas as vacinas e pensar na eliminação de outras doenças imunopreveníveis, como hepatite B, hepatite C, hepatite A, para as quais existem vacinas muito eficazes e ausência de reservatórios, o que torna a erradicação factível.

Para obtenção das necessárias coberturas altas e homogêneas, além de novas estratégias de implementação, é necessário ter o espírito de solidariedade, colaboração, participação e um alto grau de sinergia e espírito coletivo da sociedade, criando uma consciência coletiva sobre a importância da vacinação e a necessidade imperiosa da busca da melhor qualidade de saúde de toda a população.

A vacinação de animais é também uma medida importante de saúde pública e deve ser objeto de estudos. São várias frentes que devem ser estudadas: o controle de zoonoses – raiva, leptospirose, brucelose, entre outras doenças. Uma alternativa para diminuir a incidência do vírus da febre amarela é imunizar os primatas não humanos com vacinas em frutas, utilizando-se a tecnologia recombinante/transgênica, o que seria um importante avanço da ciência.

Finalmente, é fundamental assegurar no país o fortalecimento da vigilância epidemiológica das doenças imunopreveníveis, para que o PNI tenha condições de identificar de forma precisa as falhas vacinais e as necessidades de complementação vacinal.

1.5 Indicadores de cobertura vacinal no Brasil: 2015-2018 e projeções para 2020 e 2030

Ao se considerarem a alta efetividade e o alto custo-benefício das imunizações e com o objetivo de expandir e acelerar o acesso a estratégias de imunização para a população mundial, surgiram novos programas globais de imunização apoiados por OMS, OPAS, Unicef, GAVI, governos nacionais e organizações não governamentais internacionais como Bill and Melinda Gates Foundation (BMGF). Todos esses programas têm sido monitorados e avaliados por indicadores de desempenho (*performance indicators*).

Os “Objetivos de Desenvolvimento do Milênio” (ODM) para o período 2000-2015 – Millennium Development Goals (MDG) – foram incorporados por governos em todo o mundo e tiveram um forte poder de mobilização global na promoção de iniciativas sociais e de desenvolvimento, envolvendo líderes nacionais na elaboração e no monitoramento dessas metas. Essa mobilização foi facilitada pelo fato de as metas estabelecidas pelo ODM serem quantificáveis, podendo ser facilmente monitoradas e avaliadas. Embora os dois objetivos relacionados com a saúde – o ODM4 (reduzir a mortalidade de menores de 5 anos de 1990 a 2015 em dois terços) e o ODM5 (reduzir a mortalidade materna entre 1990 e 2015 em três quartos) – não tenham sido atingidos até 2015, com 19,4 milhões de crianças em todo o mundo ainda sem acesso a vacinas básicas, constatou-se que importantes avanços foram alcançados, com mortalidade infantil e materna reduzida aproximadamente à metade, com progresso global significativo.

Foi nesse contexto que a OMS desenvolveu o seu programa Global Vaccine Action Plan (GVAP) 2011-2020, que busca alcançar os objetivos estabelecidos na estratégia global da Década de Vacinas (Decade of Vaccines): um mundo em que todos os indivíduos e comunidades desfrutem de uma vida livre de doenças preveníveis por vacinação.

O GVAP foi aprovado por 194 países que participaram da Assembleia Mundial da Saúde em 2012 (WHO, 2012; Homma et al., 2013) e reitera a missão de estender a imunização para todos. Para alcançar esse objetivo, buscará os recursos necessários e apoiará o desenvolvimento de infraestrutura nos sistemas de saúde, bem como o treinamento de recursos humanos para alcançar a população marginalizada nos locais mais remotos. O GVAP também busca articulação com os esforços para desenvolvimento de novas vacinas e de vacinas mais aperfeiçoadas, visando maximizar os benefícios da imunização em todo o mundo.

Em sequência aos ODM, as Nações Unidas formularam em 2015 uma nova estratégia global, Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) – Sustainable Development Goals (SDG) 2016-2030 –, com 17 metas, das quais apenas uma (ODS 3) está diretamente relacionada à saúde, com duas submetas referentes a vacinas, ODS 3.8 e ODS 3.b.

O objetivo do ODS 3 é “garantir vidas saudáveis e promover o bem-estar para todos em todas as idades”, com 13 submetas, entre as quais a ODS 3.8 e a ODS 3.b mencionam especificamente vacinas.

A primeira submeta, ODS 3.8, diz respeito à cobertura universal de vacinas nos sistemas de saúde; a segunda, ODS 3.b., refere-se à pesquisa, ao desenvolvimento tecnológico e acesso a vacinas, referindo-se às condições de acesso universal a vacinas e medicamentos a preços acessíveis no contexto dos acordos internacionais de propriedade intelectual, em consonância com a Declaração de Doha sobre o Acordo TRIPS e Saúde Pública.

Meta ODS 3.8: Atingir a cobertura universal de saúde, incluindo a proteção do risco financeiro, acesso para todos a serviços essenciais de cuidados de saúde de qualidade, medicamentos e vacinas.

Indicador: “Proporção da população-alvo coberta por todas as vacinas incluídas no seu programa nacional”.

Meta ODS 3.b: Apoiar a pesquisa e o desenvolvimento de vacinas e medicamentos para as doenças transmissíveis e não transmissíveis que afetam principalmente os países em desenvolvimento, fornecer acesso a medicamentos e vacinas essenciais a preços acessíveis, de acordo com a Declaração de Doha sobre o Acordo TRIPS e Saúde Pública, que afirma o direito dos países em desenvolvimento de usar plenamente as disposições do Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio no que diz respeito a flexibilidades para proteger a saúde pública e, em particular, fornecer acesso a medicamentos para todos.

Indicador: “Proporção da população com acesso a vacinas e medicamentos a preços acessíveis e numa base sustentável”.

Nesse contexto, foram propostos pela Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI, 2018a) três indicadores de desempenho diretamente relacionados a vacinas dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) 3 (ODS 3.8).

Com base nesses três indicadores propostos pela GAVI, elaboramos indicadores de desempenho para o Brasil para o período 2015-2018 com projeções para 2020 e 2030.

Indicadores de desempenho do Brasil na cobertura de vacinas prioritárias para se atingirem os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável 3 (ODS 3):

1.5.1 Cobertura vacinal em sarampo primeira dose e pentavalente terceira dose na população infantil

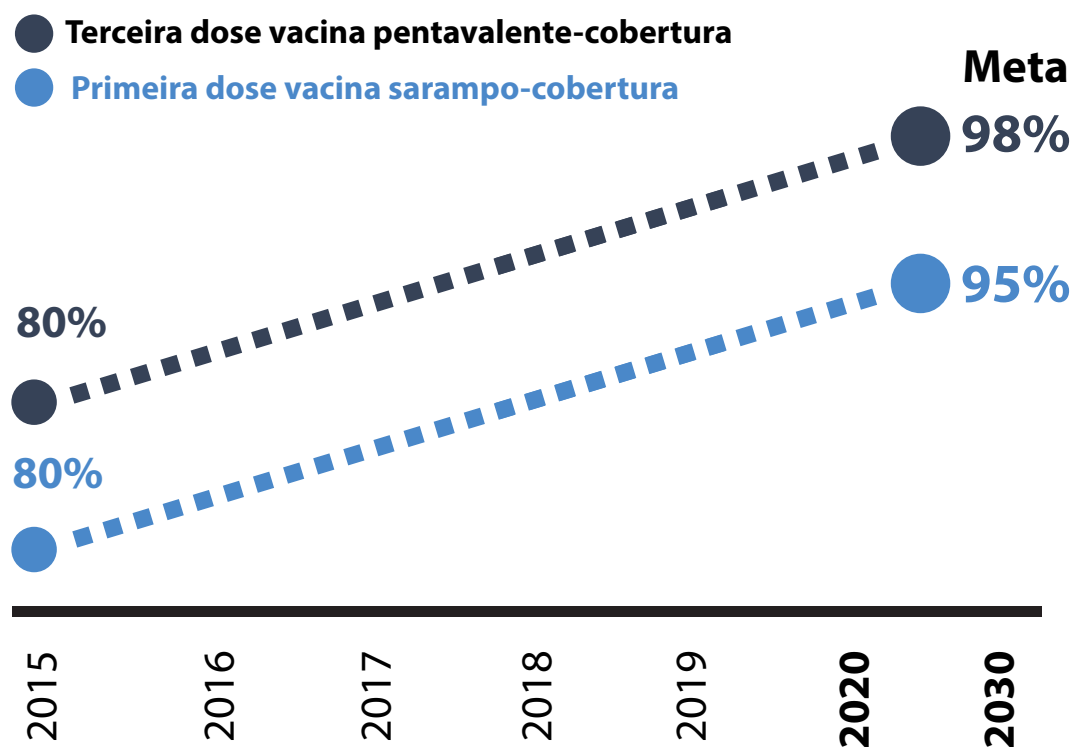
A vacinação global contra o sarampo ajudou a prevenir cerca de 15,6 milhões de mortes entre 2000 e 2013. O número de casos de sarampo registrados no mundo em crianças diminuiu em 67% no mesmo período. Mas é importante observar que esse cenário mudou nos últimos anos, pois houve um recrudescimento importante do sarampo em vários países, inclusive o Brasil.

Apesar do progresso significativo nessa área, a cobertura vacinal pentavalente em terceira dose permanece, como indicado na Figura 3, um dos principais desafios.

Esse indicador, proposto pela GAVI, mede a porcentagem de crianças atingidas com a terceira dose de uma vacina contendo antígenos contra difteria, tétano e coqueluche (DTP), como pentavalente, e primeira dose da vacina contra o sarampo em países apoiados pela GAVI.

Universalmente presentes nos cronogramas de rotina dos países apoiados pela GAVI, as estimativas de cobertura para essas duas vacinas fornecem um indicador confiável da proporção de crianças com acesso aos serviços básicos de imunização. Este indicador para o Brasil, referente ao período 2015-2018 com projeções para 2020 e 2030, é apresentado na Figura 3.

Figura 3 – Percentagem de crianças com cobertura vacinal pentavalente de terceira dose e cobertura de primeira dose do sarampo – Brasil 2015-2018, com projeções para 2020 e 2030

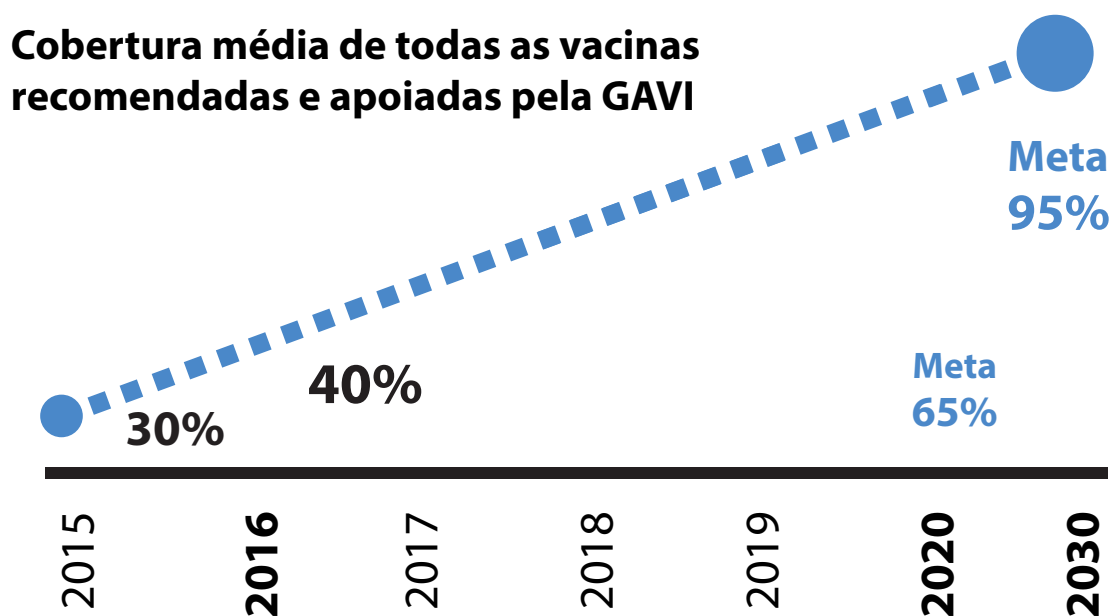


Fontes: Brasil/MS (2018) e GAVI (2018c). Figura elaborada pelos autores para o Brasil, com dados governamentais baseados em figura semelhante da GAVI com indicadores globais propostos pela OMS/Unicef e pela GAVI. World Health Organization/United Nations Children's Fund (WHO/Unicef, 2017) e *Global Alliance for Vaccines and Immunizations* (GAVI, 2018c).

1.5.2 Cobertura vacinal média de vacinas básicas em crianças

Este indicador mede a amplitude da proteção, fornecendo a percentagem de crianças atingidas pela última dose de sete vacinas recomendadas pela GAVI (Figura 4) e de três vacinas específicas para determinadas regiões.

Figura 4 – Cobertura vacinal média no Brasil de sete vacinas básicas em crianças, recomendadas pela GAVI,¹ e três vacinas específicas para determinadas regiões – Brasil, 2015-2018, com projeções para 2020 e 2030



Fontes: Brasil/MS (2018) e GAVI (2018c). Figura elaborada pelos autores para o Brasil, com dados governamentais baseados em figura semelhante da GAVI com indicadores globais propostos pela OMS/Unicef e pela GAVI. World Health Organization/United Nations Children's Fund (WHO/Unicef, 2017) e *Global Alliance for Vaccines and Immunizations* (GAVI, 2018c).

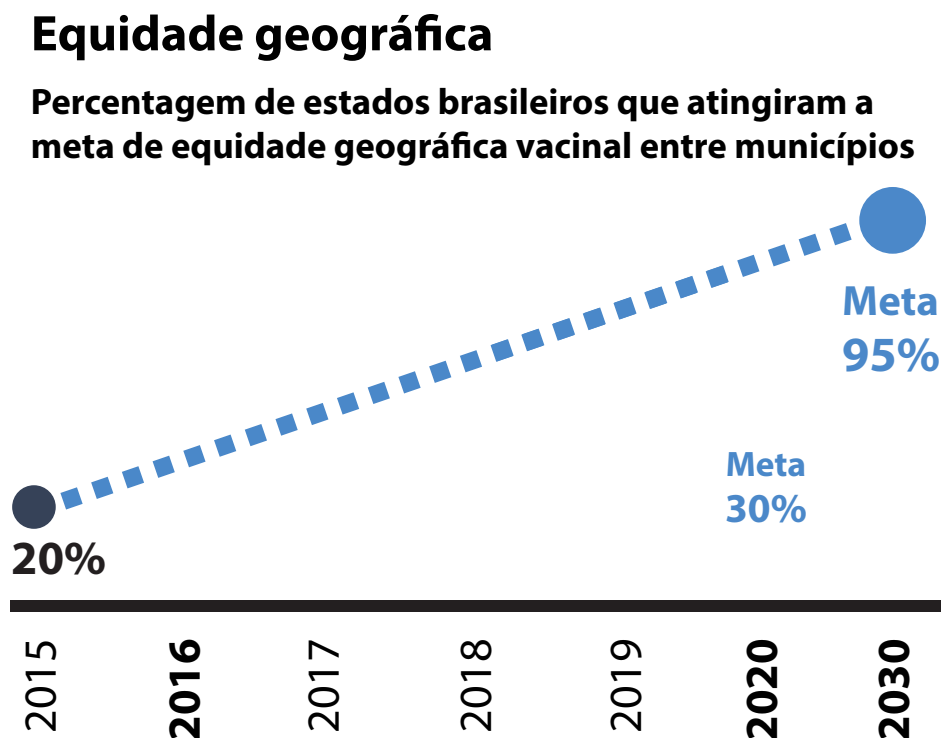
¹ Sete vacinas recomendadas e apoiadas pela GAVI: pentavalente, sarampo, pólio, pneumocócica, rotavírus, meningite (A, C, W, Y combinadas) e human papilloma-virus.

1.5.3 Equidade geográfica entre regiões e distritos de um país

Este indicador fornece a percentagem de países apoiados pela GAVI em que a cobertura com uma terceira dose de vacina pentavalente é igual ou superior a 80% em todos os distritos. Como parte de um esforço global crescente para garantir

dados subnacionais precisos para medir a equidade, a OMS e o Unicef começaram a reportar dados de cobertura desagregados geograficamente anualmente. Tal indicador mostra a heterogeneidade da cobertura entre regiões do globo ou regiões de um país. No Brasil, deverá medir e projetar até 2030 a heterogeneidade na cobertura vacinal entre regiões/estados brasileiros, mostrando a porcentagem de regiões/estados que atingiram a meta de referência (*benchmark*) (Figura 5).

Figura 5 – Equidade geográfica no Brasil quanto à cobertura de vacinas entre os estados no período 2015-2018 e projeção para 2020 e 2030



Fontes: Brasil/MS (2018) e GAVI (2018c). Figura elaborada pelos autores para o Brasil, com dados baseados em figura semelhante da GAVI com indicadores globais propostos pela OMS/Unicef e pela GAVI. World Health Organization/United Nations Children's Fund (WHO/Unicef, 2017) e *Global Alliance for Vaccines and Immunizations* (GAVI, 2018c).

1.5.4 Indicador de desempenho do Brasil para a meta SDG 3.8: GAVI

A GAVI propôs um indicador de desempenho de vacina universalmente aplicável como uma das medidas de monitoramento da meta dos ODS 3.8: “Até 2030, alcançar cobertura universal de saúde, incluindo proteção contra risco financeiro, acesso a serviços essenciais de saúde de qualidade e acesso a medicamentos e vacinas essenciais seguros, eficazes, de qualidade e acessíveis para todos”.

O indicador de desempenho proposto pela GAVI para os países e para atingir a meta do ODS 3.8 é: “Alcançar e sustentar 90% de cobertura nacional e 80% em todos os distritos com todas as vacinas em programas nacionais”. Este indicador é universal em sua aplicação, já que todos os países medem a cobertura vacinal.

O Brasil poderia aqui ser bem mais ousado nessa meta, considerando-se o reconhecimento internacional do PNI, como descrito no indicador 4: “Alcançar e sustentar no Brasil, até 2030, 98% de cobertura nacional e 95% em todos os estados e municípios com todas as vacinas adotadas no calendário nacional”. Para tanto, como discutiremos mais adiante, o PNI deverá ser fortalecido e realizar profunda reestruturação organizacional e na sua governança.

Como se concentra na ampliação do acesso a vacinas no calendário nacional, o indicador reforça o desenvolvimento liderado pelo país. O indicador já foi aprovado por todos os estados-membros da ONU por meio do Plano de Ação Global para Vacinas (GAVI, 2012), que foi endossado na Assembleia Mundial da Saúde de 2012. Nenhum monitoramento adicional seria necessário pelos países (GAVI, 2018b).

1.6 A cooperação internacional no aumento da cobertura vacinal global: trajetória e desafios para o Desenvolvimento Sustentável

O Brasil tem extensa fronteira e está exposto, como todos os outros países, à intensa mobilidade populacional mundial facilitada pelo avanço dos meios de

transporte aéreo, terrestre, fluvial e marítimo, o que propicia às suas populações oportunidades de contato e intensificação do intercâmbio de agentes infecciosos.

A recente epidemia do sarampo teve início porque a Venezuela não cumpriu com compromissos internacionais acordados e está exportando os vírus de sarampo para os demais países da América Latina, como o Brasil. E a continuar tal situação, deverá também exportar outras doenças imunopreveníveis para o Brasil e outros países.

O Brasil e outros países da região já atuam fortalecendo a vigilância sanitária nas fronteiras, vacinando os imigrantes que chegam ao país. No entanto, pela grande mobilidade populacional a que estão crescentemente expostos, tais países deveriam ter outros mecanismos de intervenção mais efetivos e globalmente pactuados para evitar essa grave situação, como a organização de *task forces* específicas para vacinação.

Tal situação de intensa mobilidade dos agentes patogênicos de doenças imunopreveníveis por viagens, fluxos migratórios e deslocamento de refugiados apresenta importantes desafios para a estratégia global de cooperação internacional para o Desenvolvimento Sustentável no campo das vacinas. Assim, cabe ressaltar o papel crucial da cooperação internacional, fortalecendo-se estratégias como o Global Vaccine Action Plan no contexto da iniciativa dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável para se poder alcançar altas coberturas vacinais em todos os países e buscar o objetivo maior de todo programa de imunização, que é a eliminação das doenças.

É importante destacar, contudo, que em muitas das reuniões dos conselhos e comitês da OMS, da OPAS e de outras organizações internacionais envolvidas, todos os governos concordam com as recomendações e diretrizes e as apoiam, mas nem todos executam o que foi acordado internacionalmente em termos de imunização. Muitas dessas organizações e governos tendem a se concentrar apenas em recomendações e *guidelines*, sem que se consiga assegurar medidas concretas e efetivas para atuação e busca de resultados no nível dos países, sobretudo aqueles em desenvolvimento, acelerando a cobertura universal de vacinas.

2. Pesquisa, Desenvolvimento Tecnológico e Inovação de Vacinas

Numerosas instituições de pesquisa básica no país, sobretudo as universidades, possuem corpo científico e profissional de alta qualidade e vêm mostrando um alto nível de pesquisa, com descobertas importantes. No entanto, têm grande dificuldade de avançar em suas pesquisas rumo à pesquisa translacional e superação de *gaps* existentes, contextualizando alguns temas de maior problemática.

O aparecimento de novas doenças, com surtos e epidemias de doenças emergentes e reemergentes, como Zika, dengue, chikungunya, influenza e HIV/Aids, requer o desenvolvimento de novas vacinas e exige inovação acelerada (*fast-tracked innovation*).

O controle e a erradicação do vetor das arboviroses seriam a melhor forma de se evitar a disseminação da doença, mas sobretudo com relação aos vetores silvestres não existem essas possibilidades. O *Aedes aegypti*, vetor urbano de febre amarela, dengue, Zika, chikungunya e outros arbovírus, já foi erradicado do país em duas ocasiões, mas retornou e está presente em todas as regiões. Além disso, temos outro vetor urbano presente e que também desempenha seu papel na transmissão do vírus da febre amarela, que é o *Aedes albopictus*. Idealmente, eliminar o vetor seria a medida mais eficaz para evitar a transmissão dessas viroses; no entanto, as experiências mais recentes mostram que o controle de vetores é um enorme obstáculo, que nenhum país em desenvolvimento e tropical conseguiu superar. Nas últimas décadas, houve um crescimento desordenado dos grandes centros urbanos, com inúmeras comunidades sendo criadas, sem nenhum planejamento e infraestrutura, especialmente de esgotos.

O avanço da tecnologia trouxe, também, numerosas e importantes invenções no mercado. Uma delas, os plásticos, utilizados de muitas formas, pela facilidade, praticabilidade e custo muito baixo, mas que levam centenas de anos para se decompor. Esses plásticos, junto ao lixo em geral, sobretudo nas regiões mais pobres

das grandes cidades, acumulam água da chuva e tornam-se facilmente grandes criadouros de mosquitos, inclusive do *Aedes aegypti*. Os pneus usados e todos os objetos que estocam água, ao relento, são expressivos potenciais criadouros de mosquitos.

Busca-se o combate desses vetores inclusive por meio biológico, como a utilização da bactéria *Wolbachia*; ao infectar os vetores, estes não conseguem mais se reproduzir. Mas a experiência mostra que o controle de vetores é um trabalho altamente complexo, quer pelo avanço das comunidades nas áreas de difícil acesso, quer pelo descaso das autoridades municipais no recolhimento do lixo, quer na busca e eliminação dos criadouros de vetores.

A alternativa são as vacinas, instrumentos de seleção para prevenir epidemias e preparar melhor o mundo, em particular os países em desenvolvimento como o Brasil, para lidar com o fenômeno da emergência e reemergência de doenças infecciosas e parasitárias. O desenvolvimento acelerado da vacina contra o vírus Ebola contribuiu para uma estratégia global para desenvolver testes, vacinas e medicamentos eficazes em ritmo muito mais rápido durante as epidemias. No Brasil, avanços importantes foram feitos no desenvolvimento de uma vacina contra dengue, e é necessária aqui também uma estratégia acelerada para desenvolvimento dessa vacina, o que discutiremos no item seguinte.

2.1 Contextualização de PD&I de vacinas

O aumento exponencial do investimento mundial da indústria farmacêutica na PD&I de vacinas se concentra em novas vacinas (cerca de 70% do investimento), conforme apresentado na Figura 6. A inovação em novas vacinas deverá minimizar os eventos adversos, melhorar a eficácia, reduzir o tempo de desenvolvimento de uma vacina e preparar o mundo contra as ameaças emergentes à saúde.

Para tanto, será necessário assegurar, em particular nos países em desenvolvimento como o Brasil, ampla reestruturação do sistema de inovação em vacinas, com indução estratégica, ampliando as fontes de financiamento, fortalecendo a capacitação altamente especializada e superando barreiras burocráticas e regulatórias (tempo médio de aprovação de projetos de vacinas).

É importante destacar, contudo, que inovar no campo das vacinas no Brasil em tão curto espaço de tempo, considerando o cenário atual, parece um gigantesco desafio. Para enfrentá-lo, será necessária a elaboração e imediata implementação de um plano estratégico governamental para a próxima década, com vultosos investimentos, em caráter emergencial, em sistemas e redes nacionais que atuem de forma integrada e complementar nas diversas áreas da cadeia de inovação, com mudança paradigmática.

A Figura 6 mostra que 70% do investimento mundial em vacinas foca em novas vacinas, e será necessário que o Brasil aumente exponencialmente os recursos investidos nessa área intensiva em inovação. Para tanto, será necessário mudar em nosso país a cultura de pesquisa descompromissada com o produto final para a sociedade, sendo as atividades tecnológicas percebidas erroneamente como de menor valor, associadas a uma mentalidade de fábrica em que a maioria das tarefas exigia intervenção manual (século XIX, início do século XX).

No século XXI, a biologia molecular passou a permitir o desenvolvimento de vacinas inovadoras em ritmo acelerado, o que não era possível anteriormente (Plotkin, 2011). Esse crescimento exponencial no campo da inovação tecnológica em vacinas e imunoterapias impõe a necessidade de profunda revisão da atual dicotomia pesquisa-desenvolvimento tecnológico, resquício cultural que ainda persiste no país, assegurando a mais alta prioridade nacional a esse campo.

É preciso, portanto, compreender e enfrentar os enormes desafios de uma política de inovação, o que requer, com perspectiva de futuro, a incorporação de novos paradigmas e de novas estratégias de governança sustentáveis a longo prazo (Stamm e Trifilova, 2009; Hamel, 2009; Isaacson, 2014). É necessário experimentar de forma inovadora, como no modelo de Pasteur: pesquisar para resolver problemas de saúde pública e não pesquisar para reproduzir saberes e práticas já existentes (Stokes, 2009).

Existem inúmeras dificuldades, obstáculos e barreiras para as atividades de P&D no país, inclusive *gaps* que precisam ser vencidos na perspectiva setorial da biotecnologia em saúde e da atuação da PD&I. A estratégia translacional no Brasil, que inclui as vacinas, evidencia a complexidade científica e tecnológica, as estruturas deficientes, a alta e complexa burocracia, a falta de investimentos adequados, a carência de recursos humanos especializados e diversos outros fatores envolvidos na PD&I de vacinas no país.

Nesse contexto, examinamos as políticas setoriais implementadas e os condicionantes que levaram o país, mesmo com substanciais investimentos realizados nas seis últimas décadas em instituições de pesquisa, universidades e laboratórios públicos e privados, a manter um importante *gap* tecnológico nesse campo, que se traduz no fato de que, diferentemente de outros países emergentes, praticamente nenhuma vacina para uso humano teve ainda desenvolvimento inteiramente autóctone no Brasil – ainda que conquistas importantes tenham sido alcançadas com a incorporação de tecnologias desenvolvidas em outros países (Homma et al., 2003), como destacaremos a seguir.

Houve, no início do século passado, o desenvolvimento da vacina da peste da manqueira no Instituto Oswaldo Cruz, por Alcides Godoy e Astrogildo Machado, de reconhecido sucesso científico e comercial (Stepan, 1976). Mais recentemente, foi

desenvolvida pelo Instituto Butantan a vacina da raiva para uso humano produzida em células VERO; e no Tecpar, a vacina da raiva para uso em cães e gatos, em células BHK. Ambas incorporando e adaptando tecnologias desenvolvidas em outros laboratórios.

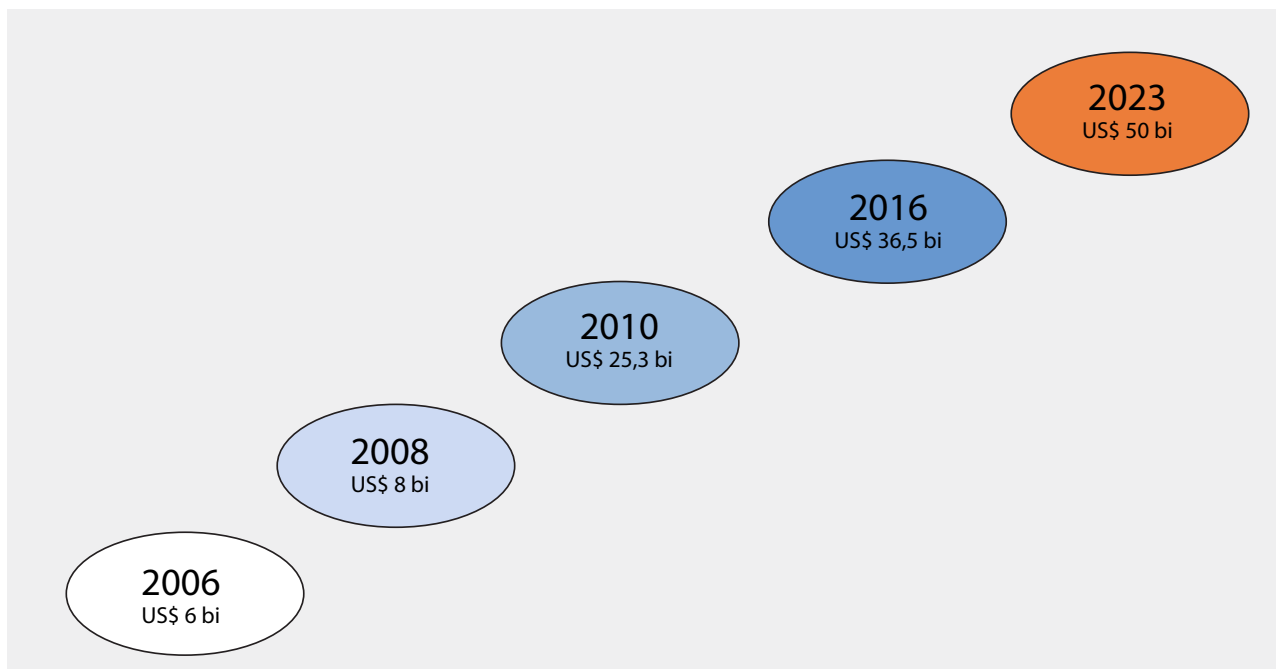
O mercado global de vacinas estava estimado em 2016 em mais de US\$ 36 bilhões (BNDES, 2017), como mostra a Figura 6. Embora este segmento ainda represente pequena parte das vendas globais do mercado farmacêutico (cerca de 3%), a taxa de crescimento do mercado de vacinas tem sido extraordinária, da ordem de 15% ao ano, enquanto a indústria farmacêutica global cresce a taxas cerca de 7% ao ano.

Diversos fatores vêm contribuindo de forma decisiva para mudanças paradigmáticas no desenvolvimento acelerado de vacinas, aumentando exponencialmente o mercado global de vacinas, tais como:

- os recentes e extraordinários avanços em campos como biologia molecular, imunologia, virologia e genética;
- o desenvolvimento de novas tecnologias de produção de vacinas;
- a tendência à diluição das fronteiras entre as estratégias preventivas e terapêuticas, com a crescente importância da imunoterapia na busca da cura do HIV/Aids, do câncer e de outras doenças crônico-degenerativas;
- a crescente demanda demográfica pelo crescimento populacional e envelhecimento populacional nas economias emergentes.

A previsão de crescimento desse mercado para o período de 2016 a 2021 é de 8,3% CAGR (Compound Annual Growth Rate), com uma expansão de US\$ 32,24 bilhões em 2016 para US\$ 48,03 bilhões em 2021, devendo chegar, como indicado na Figura 6, a US\$ 50 bilhões em 2023 (MarketsandMarkets, 2019).

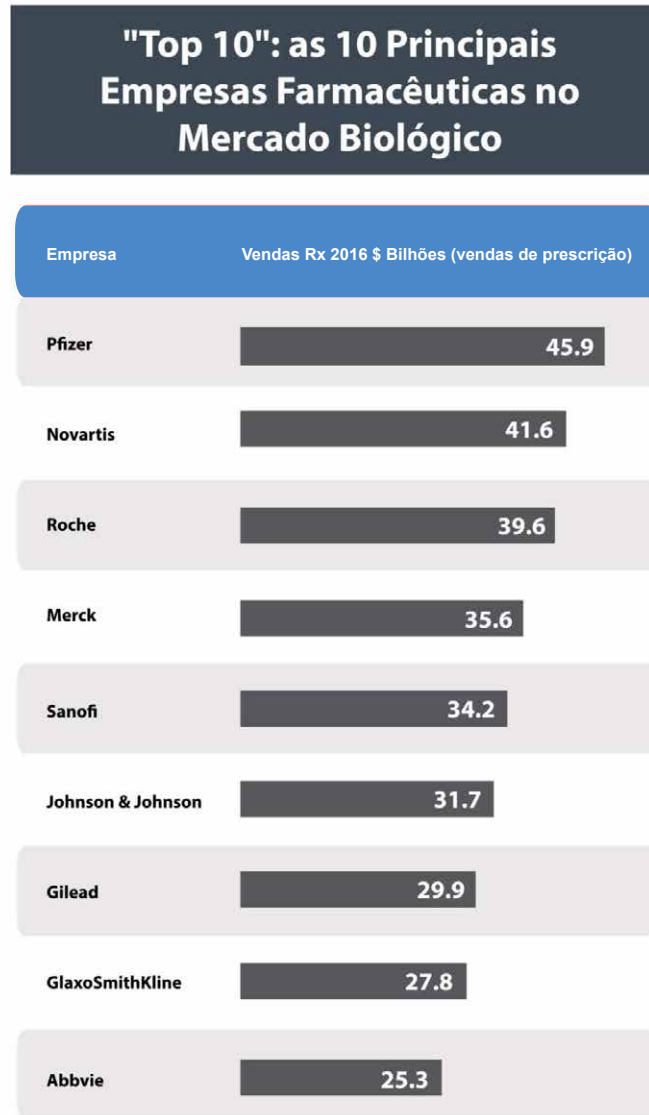
Figura 6 – Mercado mundial para vacinas inovadoras: 2006-2016 e projeção para 2023



Fontes: BNDES Setorial 2017, Complexo Industrial da Saúde para 2006-2016 e MarketsandMarkets 2018 para projeção de 2023.

Na Figura 7, apresentamos uma relação das dez principais empresas farmacêuticas do mercado biológico, que inclui, além das vacinas, biofármacos e reativos para diagnóstico. Esta figura destaca o enorme investimento dessas empresas em PD&I, que corresponde de 20% a 27% do seu faturamento, um extraordinário volume de investimentos, mostrando as estratégias delas na busca do domínio de novas tecnologias e novos produtos na área de biológicos.

Figura 7 – As dez principais empresas farmacêuticas no mercado biológico



Fonte: Netscribes (2019).

Na Tabela 6, apresentamos as cinco maiores empresas atuando no mercado de vacinas e a sua participação nesse mercado. Tais empresas alcançaram essa posição investindo em PD&I, mas também fazendo parcerias no desenvolvimento tecnológico, comprando patentes, adquirindo empresas emergentes ou mesmo realizando fusões empresariais, em busca da consolidação do mercado e domínio das tecnologias de ponta.

Tabela 6 – As cinco principais empresas farmacêuticas produtoras de vacinas: participação no mercado global segundo receita de vacinas em 2017

Empresa	
GlaxoSmithKline Plc.	24,0%
Merck and Co	23,6%
Pfizer	21,7%
Sanofi	20,8%
Novavax	5,9%

Fonte: Statista (2019).

No Brasil, o mercado produtor de vacinas para uso humano caracteriza-se pela presença dominante do setor público. Essa predominância resultou de uma opção estratégica governamental e foi influenciada, entre outros fatores, por uma crise que ocorreu em meados da década de 80, quando uma multinacional (Syntex), que detinha então 80% do mercado nacional de imunobiológicos, abruptamente deixou de produzir quando solicitada pelo Ministério da Saúde para que reforçasse os seus procedimentos de controle de qualidade, deixando o país sem vacinas, soros antitóxicos e antiofídicos.

Para enfrentar essa dramática situação de desabastecimento de insumos estratégicos para a saúde pública, o MS organizou o Programa de Autossuficiência Nacional de Imunobiológicos (PASNI), apoiando a modernização dos laboratórios produtores e definindo a política para o setor. O PASNI elaborou e implementou, com visão estratégica e eficiência, um plano de investimento para modernização dos laboratórios nacionais envolvidos com a produção de soros e de vacinas utilizadas pelo PNI. Foram destinados recursos para os seguintes laboratórios: Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/Fiocruz/RJ); Instituto Butantan (SP); Instituto Vital Brazil (RJ); Instituto de Tecnologia do Paraná (Tecpar/PR); Fundação Ezequiel Dias (Funed/MG); Fundação Ataufo de Paiva (RJ) e Instituto de Pesquisas Biológicas (IPB/RS).

Os excelentes resultados desses investimentos nos produtores públicos pelo PASNI foram decisivos para a consolidação do Programa Nacional de Imunizações, internacionalmente reconhecido pelo seu sucesso e pela bem-sucedida estratégia de utilização do poder de compra do SUS no processo de transferência e incorporação de tecnologia em parceria com a indústria farmacêutica multinacional.

Contudo, recentemente os produtores públicos de vacinas se veem diante de um enorme impasse. Em que pese o sucesso de algumas iniciativas importantes, como as PDPs (Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo) do Ministério da Saúde e financiamentos pontuais pelas agências de apoio à pesquisa e desenvolvimento tecnológico, como Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), Fundações Estaduais de Amparo à Pesquisa (FAPs), Financiadora de Estudos e Projetos (Finep) e Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES), a ausência de uma perspectiva governamental estratégica de longo prazo, com financiamento induzido e rigoroso monitoramento dos resultados, acabou levando ao preocupante quadro atual de baixa competitividade tecnológica dos laboratórios nacionais e também das empresas nacionais parceiras.

Tal situação contrasta com o bem-sucedido processo adotado por laboratórios de outros países, mesmo em desenvolvimento, como os da Índia, da China, da Indonésia e da Coreia do Sul, que se fundiram e passaram a contar com recursos tecnológicos e financeiros numa escala incomparável com os do Brasil.

Esse cenário de baixa competitividade é agravado pelo fato de que recentemente, pelo agravamento da crise econômica, com os consequentes cortes no orçamento federal, mesmo a política anteriormente bem-sucedida de suprimento ao PNI de produtos de alta qualidade e baixo custo pelos produtores públicos vem sendo ameaçada. Destaca-se aqui a opção por importação de vacinas em detrimento do bem-sucedido estímulo à produção local, além de outros fatores relacionados à elevação dos padrões de exigência regulatória da Anvisa.

Essa preocupante situação e suas consequências para a saúde pública, sobretudo para o desenvolvimento econômico e social do país, coexistem com a ameaça do risco de ressurgimento e disseminação de doenças virais transmitidas por vetores, como dengue, chikungunya, Zika e outras doenças infecciosas e parasitárias, afetando a força de trabalho e a sociedade em geral.

Nessa perspectiva, examinamos a trajetória das políticas e dos financiamentos governamentais implementados pelo governo federal desde o início dos anos 70, procurando identificar fatores que possam explicar os determinantes da baixa capacidade de inovação tecnológica autóctone no país e a consequente perda de competitividade, com crescente dependência da importação de insumos essenciais para a saúde da população.

Será fundamental, nesse contexto global, elaborar estratégias que possam contribuir para a reversão do quadro atual e mais adequada inserção do Brasil na estratégia global de inovação e desenvolvimento tecnológico de vacinas.

O crescimento exponencial das vacinas no mercado farmacêutico, como destacado, será impulsionado pela crescente importância de novas e mais eficazes

formulações vacinais que estarão disponíveis para a saúde pública, reduzindo custos para a sociedade pela prevenção de doenças, atendendo às crescentes demandas globais por sistemas de saúde mais sustentáveis.

O mercado deverá apresentar investimentos crescentes em PD&I em projetos nessa área, estimulados pela crescente necessidade de vacinas preventivas contra o câncer, Zika, HPV, HSV, HIV, malária e uma ampla gama de doenças infecciosas e parasitárias emergentes, reemergentes e negligenciadas que atualmente sobrecarregam o sistema de saúde e as populações em todo o mundo.

A crescente ameaça de uma pandemia de influenza emerge como a mais premente dessas demandas. A próxima temporada de gripe estará desencadeando uma série de esforços de preparação de vacinas, como evidenciado pelo forte fluxo de novas vacinas contra influenza para 2018-19. Espera-se que, com a utilização de novos conhecimentos científicos e tecnológicos, se possa identificar precocemente o surgimento da nova cepa viral pandêmica e, com isso, acelerar o desenvolvimento das cepas vacinais e a sua produção por uma tecnologia de alto rendimento de antígenos vacinais.

Cenários epidemiológicos preocupantes destacam a importância do aperfeiçoamento das vacinas atuais, do desenvolvimento de novas vacinas e formulações (combinações) vacinais: o aumento das infecções pelo HIV em todo o mundo, superando 36,9 milhões; o crescimento global de novos cânceres relacionados ao HPV, com 670.000 casos anuais; a emergência e o aumento do Zika em 86 países, com o relato de 230.000 casos confirmados cumulativos de infecção entre 2015 e 2018; prevalência assustadoramente alta de HSV (vírus do herpes simples), que infecta aproximadamente 67% da população mundial com menos de 50 anos de idade; prevalência contínua de tuberculose que infecta 10 milhões e leva 1,5 milhão de vidas a cada ano, apesar do progresso feito para eliminar a doença.

Com relação à participação dos países na produção mundial de vacinas, é importante destacar que ainda que tenha havido aumento de novos laboratórios de produção, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento, os maiores volumes de produção e fornecimento de vacinas para uso nos programas nacionais de imunização são os dos laboratórios produtores dos países em desenvolvimento. No entanto, os laboratórios dos países desenvolvidos têm muito maior lucratividade graças à produção de novas vacinas, de complexidade tecnológica maior e alto valor agregado, o que vem assegurando crescimento exponencial da sua participação nesse mercado.

Entre os principais produtores no mercado de vacinas destacam-se oito empresas, sendo quatro de países em desenvolvimento (três da Índia e uma da Indonésia):

- 1 – Serum Institute of India – SII – Índia.
- 2 – GlaxoSmithKline – Inglaterra/Bélgica.
- 3 – Sanofi Pasteur – França.
- 4 – Merck – EUA.
- 5 – Pfizer Inc. – EUA.
- 6 – BioPharma – Indonésia.
- 7 – BioEvans – Índia.
- 8 – Bharat Biotech International – Índia.

Quanto à demanda global por vacinas, os Estados Unidos e países da Europa representam os maiores mercados mundiais apoiados por populações mais instruídas e altas taxas de cobertura de vacinação.

Os países emergentes, com grandes populações e alta proporção de crianças e adolescentes, como China, Índia e Brasil, representam grandes mercados com enorme potencial de crescimento e expansão futuros. China e Índia representam os mercados de crescimento mais rápido na região Ásia-Pacífico. A previsão é de que a região cresça em ritmo mais rápido, de 8,2% no período analisado.

2.2 PD&I de vacinas: fluxo e complexidade

No processo de PD&I de vacinas, devem ser cumpridas numerosas etapas. Por ser um produto preventivo, ou seja, utilizado em indivíduo saudável, exige um cuidado maior em relação à qualidade, à eficácia e à efetividade, para não causar eventos indesejáveis e proporcionar longa proteção.

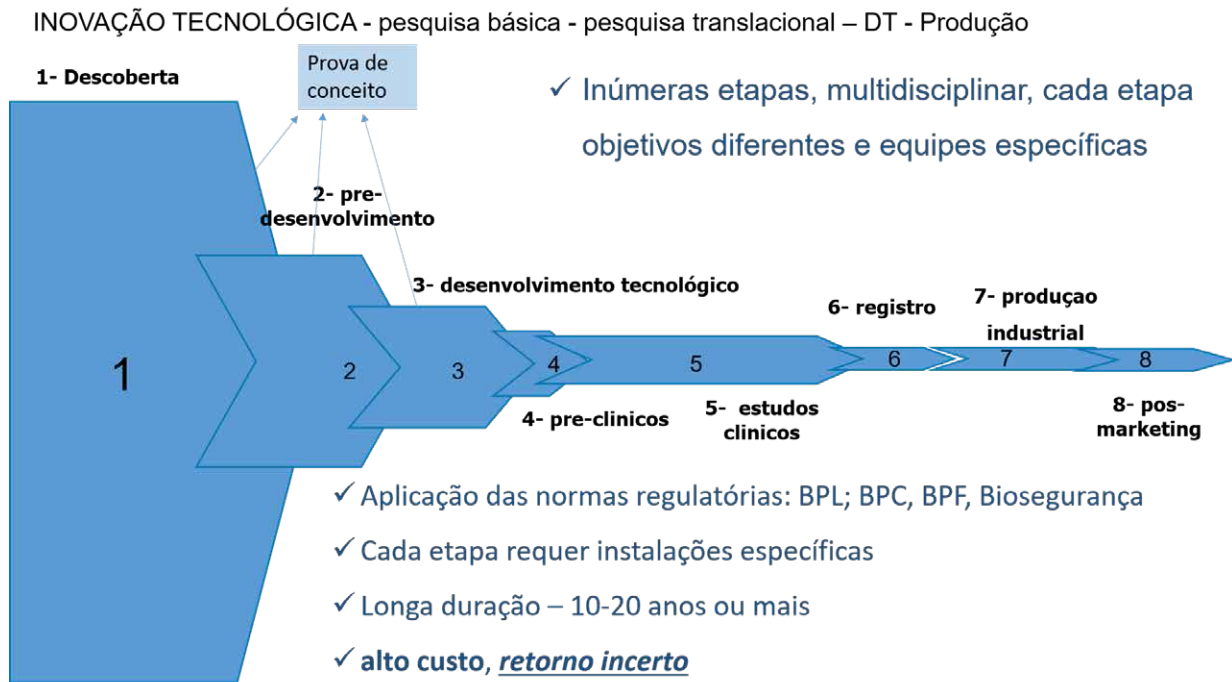
Destaca-se o fato de que cada uma das etapas tem necessidades específicas de infraestrutura, como instalações laboratoriais, equipamentos, insumos e, principalmente, recursos humanos adequadamente treinados. O perfil do profissional também é específico para cada etapa, em função de enfoques e requisitos científicos e tecnológicos diferentes.

Em relação ao financiamento das atividades, em geral, as etapas de descoberta, pré-desenvolvimento e as primeiras atividades de desenvolvimento tecnológico, até a prova de conceito, são financiadas pelo orçamento dos governos federal e estaduais, nas universidades e instituições de pesquisa, pelo fato de essas atividades requererem enorme investimento em instalações, equipamentos, recursos humanos e, portanto, representarem alto custo, com alto risco financeiro, por terem baixa garantia de retorno econômico, sem nenhuma atração para a iniciativa privada.

Com os resultados positivos nas provas de conceito e a obtenção de dados científicos e tecnológicos demonstrando, inclusive, a possibilidade de escalonamento de produção, desperta-se o interesse das empresas privadas, que aportam recursos para o desenvolvimento das etapas seguintes, ou mesmo compram a tecnologia nascente para seu uso estratégico. Destaca-se ainda o fato de que o PD&I de uma vacina é, por definição, de longo prazo (10-20 anos), com alto custo e retorno incerto.

Na Figura 8, apresentamos o fluxo na PD&I de vacinas, atividade complexa e de longa duração, de dez a vinte anos, de múltiplas etapas, cada etapa com objetivos e exigências diferentes.

Figura 8 – Fluxo na PD&I de vacinas



Fonte: Elaboração própria.

Na primeira etapa, a preocupação maior é a busca da segurança do novo produto e a prova de conceito. No estudo pré-clínico, busca-se demonstrar dois aspectos importantes para o projeto seguir adiante, que são a segurança e a imunogenicidade, antes da aplicação em seres humanos. Os estudos pré-clínicos requerem animais sanitária e geneticamente controlados e certificados, além de grandes investimentos em recursos humanos especializados e instalações, com necessidade de Boas Práticas de Experimentação Animal (BPEA), entre muitas outras exigências – constituindo-se certamente, por esta razão, como um dos principais gargalos para o processo de inovação e desenvolvimento tecnológico em imunobiológicos em nosso país.

Deve ser ressaltado que, pelos motivos apontados e pela sua alta complexidade, os estudos pré-clínicos acabam, em nosso país, restringindo-se a pequenos grupos, com experiência ainda restrita. Uma vez obtida a prova de conceito, os resultados do projeto devem mostrar a possibilidade de escalonamento de processo de produção (*scale-up*) e a transformação do produto em insumo aplicável à saúde pública. Deve-se ressaltar as várias etapas multidisciplinares por que passa o processo, o longo período requerido, o alto investimento necessário e o seu retorno altamente incerto. Portanto, é uma área em que a iniciativa privada tem dificuldade de entrar, e que em países desenvolvidos tem forte apoio dos governos.

Na complexidade do desenvolvimento da P&D de vacinas, que envolve enormes investimentos em inovação tecnológica, estão compreendidos inúmeros fatores. Entre eles, a necessidade de instalações laboratoriais cumprindo, nos estágios iniciais, as Boas Práticas de Laboratório e Biossegurança. Nos estágios de produção de vacinas experimentais para estudos clínicos e estudos de escalonamento da produção, as normas de Boas Práticas de Fabricação (BPF) são exigidas pelas agências regulatórias e têm alto custo para obtenção.

Além das complexidades mencionadas, muitas outras dificuldades e desafios precisam ser enfrentados, tais como a carência de animais de laboratório genética e sanitariamente controlados, suprimento de insumos certificados em relação à qualidade, busca de material de referência, desenvolvimento de metodologias e processos de produção, controle de qualidade, por exemplo. Vale ressaltar que países como o Brasil não têm produção interna de insumos plásticos e reagentes, o que contribui para a dependência da importação de insumos, dificultando e encarecendo a P&D e a produção de imunobiológicos.

O desenvolvimento da ciência básica e de tecnologias de produção dessa área obriga os laboratórios de produção a adotarem tecnologias mais modernas, com a informática 4-D, a robotização, o desenvolvimento de novas tecnologias visando à

substituição de animais de laboratório na avaliação da toxicidade, imunogenicidade ou mesmo para melhor direcionamento de alvos vacinais, o desenvolvimento de novas tecnologias laboratoriais para teste de esterilidade que incluem o uso da tecnologia no NAT (*nuclear acid amplification*) e microarranjos (*micro-arrays*) para detecção de microrganismos. Portanto, é uma área de intensa base científica e tecnológica, e necessariamente deverá contar com apoio governamental para a sustentação das indústrias estratégicas para o setor da saúde brasileira.

2.3 Pipeline para vacinas contra doenças emergentes e negligenciadas: o “vale da morte”

Embora 240 vacinas candidatas estejam em desenvolvimento hoje no mundo para doenças infecciosas negligenciadas e emergentes que afetam principalmente os países mais pobres, como malária, dengue, HIV, tuberculose e pneumonia, apenas duas delas conseguiram chegar ao produto recentemente e são amplamente usadas nesses países: uma vacina conjugada para meningite do sorogrupo A e uma vacina contra o vírus da encefalite japonesa (Kaslow et al., 2018).

Foi estimado por esses autores que, infelizmente, grande parte desses promissores produtos poderia ser desperdiçada e cair no chamado “vale da morte”, deixando de passar da prova de conceito para o teste de segunda fase devido à falta de interesse do mercado em vacinas contra essas doenças emergentes e negligenciadas, que afetam apenas as populações mais pobres dos países em desenvolvimento. Nenhuma organização ou grupo isolado está interessado em apoiar os dispendiosos ensaios clínicos de última geração, caros e complexos, para doenças negligenciadas que afetam principalmente as nações pobres.

Tal cenário gera grande preocupação por dois motivos: o primeiro, cerca de 60% dessas vacinas candidatas no *pipeline* de desenvolvimento têm como alvo as doenças infecciosas negligenciadas e emergentes, um problema muito maior em

países de baixa e média rendas (Kaslow et al., 2018); o segundo, a constatação de que isso significa um desperdício significativo de recursos globais em uma área crucial para o Desenvolvimento Sustentável, considerando que essas vacinas receberam bilhões de dólares para a primeira fase de desenvolvimento de vacinas de doadores de prestígio, como os Institutos Nacionais de Saúde dos EUA (NIH), a União Europeia, o Wellcome Trust e a Fundação Bill and Melinda Gates.

Levar uma vacina candidata da descoberta na bancada do laboratório a uma implantação generalizada é um esforço complexo, demorado e dispendioso, com muitas barreiras financeiras, de licenciamento e regulatórias. Nenhuma organização ou grupo planeja apoiar as , vacinas contra doenças emergentes e negligenciadas do começo ao fim, pois são muito escassos os financiamentos para essas vacinas em países pobres ou em desenvolvimento.

São vacinas sem mercado privado, portanto, sem retorno econômico. Como consequência, pode levar muitas décadas para uma dessas vacinas terminar os estudos clínicos de fase 3, ser registrada e incorporada aos Programas Nacionais de Imunização nesses países mais pobres.

Na Tabela 7, fornecemos uma seleção de projetos promissores de vacinas para doenças infecciosas emergentes e negligenciadas que afetam os países em desenvolvimento mais pobres, o que poderia impactar significativamente na consecução das metas de Desenvolvimento Sustentável.

Tabela 7 – Novas vacinas inovadoras para doenças emergentes e negligenciadas que poderiam impactar as metas do Desenvolvimento Sustentável – projetos promissores selecionados*

Dengue	Registro e precificação de vacinas Sanofi CYD-TDV, entrando agora no mercado após vinte anos de desenvolvimento. No entanto, devido às evidências que demonstram <i>serostatus dependence</i> , a OMS recomendou fazer o <i>screening</i> de todos os indivíduos antes da vacinação, o que poderá complicar a operação para o seu uso. Existem pelo menos duas outras vacinas em desenvolvimento nos ensaios clínicos de fase 3 que devem ser concluídas nos próximos três a quatro anos.
Vacina pneumocócica	Merck: V114 está sendo avaliada em dois ensaios clínicos de fase 3. Pfizer: ensaio clínico de fase 3 testando sua própria vacina pneumocócica de última geração.
Vacina RSV	Novavax: ResVax RSV, uma vacina para proteger crianças de VSR via imunização materna. Fase 3 de estudo clínico.
Vacina contra o papilomavírus humano (HPV)	Vacina VGX-3100 para tratamento de displasia cervical causada por HPV. Fase 3 de estudo clínico.
Malária	GSK/Path: RTS, S – vacina contra a malária. Inscrição após 28 anos de desenvolvimento.
Diarreia	Takeda Pharmaceuticals – fase 2 de teste, vacina candidata bivalente para norovírus. A vacina foi bem tolerada e induziu respostas imunes que persistiram por um ano após a vacinação. Após esses resultados promissores, uma das formulações de vacinas foi selecionada para avançar para o estudo da fase 3.
Influenza	Sanofi Fluzone – comercializado. Escola de Medicina da Universidade de Washington: pesquisa inovadora para o desenvolvimento da nova vacina universal DNA contra influenza.
HIV	Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID): VCR01 Fase IIb e III. Meta: superar barreiras e desenvolver uma vacina clinicamente eficaz com mais de 50% de eficácia, segurança melhorada e bom perfil de tolerabilidade, com efeitos adversos reduzidos. Este resultado seria um avanço quando comparado com a eficácia anterior de 31% da vacina contra o HIV no <i>trial</i> da Tailândia.

Fontes: Elaboração própria com base em dados da Evaluate (2017) e da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2018b).

*Projetos promissores selecionados pelos autores. Considerações sobre vacina de dengue e sobre metas para vacinas anti-HIV elaboradas pelos autores (Possas et al., 2019a), Possas 2019 c).

A existência de mercado é extremamente importante para o desenvolvimento de qualquer produto, e também para vacinas. Além disso, se essa demanda for de país desenvolvido, as chances de haver financiamento para P&D dessa vacina são muito maiores. Há pouquíssimos exemplos, mostrando que toda regra tem exceção: a vacina de cólera e mais recentemente a vacina de Ebola.

Demonstrando preocupação com essa situação, em 2017 foi criado um programa denominado Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI), uma parceria inovadora, privada, filantrópica e de organização civil lançada em Davos. Recebeu fundos de governos de Noruega, Alemanha, Japão, Canadá, Austrália, UK, Bélgica e da Fundação Bill and Melinda Gates, chegando a US\$ 750 milhões.

A primeira chamada foi para apoiar doenças emergentes como *Lassa vírus*, *Middle East Respiratory Syndrome*, coronavírus (MERS-CoV) e *Nipha vírus*; a segunda chamada, para desenvolver plataformas tecnológicas e apoiar de forma acelerada a PD&I de vacinas; e a terceira chamada foi para as vacinas da *Rift Valley Fever* e *Chikungunya vírus*. Recentemente, houve um anúncio de apoio ao projeto de desenvolvimento da vacina do vírus *Nipah*, no valor de US\$ 31 milhões, para a Universidade de Tóquio (Japão).

Realmente, o CEPI é uma iniciativa muito importante, mas tem objetivos claros em apoiar aquelas doenças prevalentes na África e no Oriente Médio. Precisamos dispor de um programa semelhante para as doenças negligenciadas existentes no Brasil, com os mesmos recursos obtidos pelo CEPI e liberdade de operação e implementação dos projetos.

As vacinas utilizadas atualmente no PNI necessitam de melhorias, inovações incrementais e sobretudo de inovação disruptiva, com utilização das modernas tecnologias de biologia molecular, genética e imunologia molecular. Nenhuma vacina existente determina proteção para toda a vida; é necessário aplicar múltiplas doses de vacina para obter proteção adequada. A tecnologia de produção da

vacina DTP é do século retrasado – mais de 120 anos –, requer três doses para a imunização completa, e o componente *Pertussis* determina reações adversas; a de frações antigênicas da *B. pertussis* tem menor eficácia, comparada com a de células inteiras. Entretanto, é necessário também definir o papel da *B. parapertussis* e outras bactérias nas doenças brônquicas. Inovações drásticas dessas vacinas, ainda que necessárias, por serem vacinas de uso consagrado e utilizadas globalmente, mas de muito baixo preço, certamente não despertarão o interesse de nenhum laboratório em fazer investimento nas pesquisas.

Outro aspecto que tem importante papel na dificuldade de aceitação da vacina é a forma de administração injetável. As crianças recebem por esta via, pela vontade materna/responsável, mas, se pudessem escolher, seria por outra via. E a injeção causa receio/medo nos adultos, especialmente do sexo masculino.

Por esse motivo, já há anos buscam-se formas alternativas de administração de vacinas. Importantes avanços vêm ocorrendo nas estratégias colaborativas internacionais visando à incorporação de tecnologias inovadoras na administração de vacinas. Algumas delas são descritas a seguir:

- Adesivos

O uso de adesivos utilizando estruturas nanométricas requer doses bem menores de vacinas, obtendo resposta do sistema imune mais rápida e eficiente. Pesquisadores da Austrália desenvolveram o *nanopatch*, um adesivo semelhante a um *band-aid* de silicone de 1cm² com milhares de “microagulhas” oitenta vezes mais finas que um fio de cabelo, as quais, aplicadas sobre a pele, introduzem sem dor a vacina em pó debaixo da camada dérmica mais superficial (Muller et al., 2017).

Em outro estudo similar, mas com estratégia distinta, cientistas criaram um dispositivo de silicone semelhante, em forma de disco com minúsculas “agulhas”

de açúcar que se dissolvem quando inseridas na pele (Bachy et al., 2013). Esses adesivos estão sendo testados em animais com diferentes tipos de vacinas – por exemplo: contra gripe, poliomielite, dupla viral (sarampo e rubéola) e herpes, além de candidatas a vacinas contra malária e HIV.

Os resultados têm sido animadores. A injeção tradicional com seringa aplica a vacina dentro do músculo, que tem muito menos células do sistema imune que a pele. Em contraste, o *nanopatch* mira a vacina em milhares de células de defesa da pele. Os estudos com animais mostraram que essa abordagem desperta uma ação muito maior do sistema imune, se comparada com a da injeção tradicional.

A vacinação intradérmica, embora promissora, e ainda que seja enorme o potencial das células da pele para uma resposta imune potencializada, precisa ser testada em humanos para que se descartem limitações biológicas e tecnológicas.

- Vacina inalada

A vacina inalada é usada hoje apenas na imunização contra a gripe nos Estados Unidos. Pesquisadores já vêm testando em humanos (Sievers et al., 2014), a partir de uma longa trajetória de desenvolvimento tecnológico (Sievers et al., 2007; Cape, 2008; Global Grand Challenges, 2013), uma vacina contra o sarampo que, em vez de líquida, é em pó e aplicada por meio de inalação em uma bolsa de ar *dry-powder vaccine*. A equipe também faz testes para adaptar para a forma inalada as atuais vacinas contra HPV e gripe.

Assim como as novas vacinas-adesivo, as vacinas inaladas reduzem o risco de contaminação, por não usarem seringas, e facilitam a logística e o processo de aplicação. Com a vacina inalada se evitaria, nos países pobres, a contaminação por agulhas, eliminando-se também a necessidade de pessoas treinadas para aplicar a dose (Cape 2014; Corbett et al., 2008).

- Vacinas orais: sublinguais e em pílulas

Vacinas orais têm sido utilizadas desde a invenção da primeira vacina de gotas contra a pólio na década de 1960 por Albert Sabin. Pesquisadores vêm estudando uma vacina oral, mas em estratégia e apresentação distinta, em forma de filme solúvel, sublingual, que dissolveria e entraria na corrente sanguínea (Duc et al., 2003). Essa vacina, testada em animais contra gripe, tétano e tuberculose, usa outra abordagem: os antígenos são colocados em esporos da bactéria não patogênica *Bacillus subtilis*.

Outra forma de vacina oral tem sido usada em pílulas resistentes à temperatura. Pesquisadores vêm utilizando bactérias para criar uma nova forma de vacina oral para combater a infecção por *Escherichia coli*, causa mais comum da diarreia. Desenvolvida pelos autores no Departamento de Engenharia Química e Biotecnologia da Universidade de Cambridge, a tecnologia foi licenciada pela empresa de biotecnologia Prokarium por meio da Cambridge Enterprise Ltd., o braço de comercialização da universidade.

A vacina oral é baseada em *Salmonella enterica serovar Typhi* inativada, o patógeno responsável pela febre tifoide, que foi projetado para transportar proteínas da bactéria que causa a diarreia do viajante. Quando o corpo faz uma forte resposta imune protetora à *Salmonella* ela também o faz para o carreador (*carrier*), tornando-se uma poderosa plataforma de fornecimento de vacinas para este e potencialmente qualquer outro patógeno causador de doenças.

É utilizada nessa estratégia uma versão modificada da bactéria *Salmonella* entérica, causadora de febre tifoide, para transportar proteínas da *E. coli*, que, uma vez no corpo, desencadeiam a defesa do sistema imune. A bactéria modificada é inserida em pílulas que resistem a variações de temperatura muito maiores que as suportadas pelas vacinas tradicionais. Essa tecnologia é especialmente interessante para países quentes, onde a imunização em massa com agulhas e vacinas líquidas é

problemática pelo risco de degradação da vacina. Bactérias secas se mantêm muito estáveis à temperatura ambiente (Mahbubani, Slater e Edwards, 2014).

A *Salmonella* tem mais capacidade de sobreviver no sistema digestivo em comparação com outros micróbios e estimula uma forte resposta imunológica. Essa abordagem também reduz o custo e o tempo de produção da vacina, em comparação com os métodos tradicionais de purificação de proteínas vacinais de células cultivadas.

As vacinas orais fazem parte de uma nova geração de estratégias de vacinação sem agulha. Tais estratégias são especialmente adequadas para uso em países em desenvolvimento, onde a vacinação baseada em agulhas pode representar desafios logísticos devido à falta de uma cadeia de fornecimento de frio, impedindo a implantação de programas de vacinação.

- Injeção intradérmica

Pesquisadores vêm desenvolvendo a tecnologia de administração de vacinas por injeção intradérmica, realizada no estudo para uma cepa letal de gripe, mas que poderia ser aplicada a outros tipos de vacinas (Carter et al., 2018). A maioria das vacinas hoje é aplicada com injeção subcutânea, que atinge camadas mais profundas do tecido e, por isso, só pode ser administrada por alguém com conhecimento médico.

O método desenvolvido pela equipe atingiu bons resultados tanto em furões – usados para verificar a eficácia dos medicamentos – quanto em humanos, mesmo quando foi testada uma das variedades mais agressivas do vírus da gripe.

O procedimento é simples e pode ser feito sem o auxílio de um profissional. Pelo mecanismo, o aplicador utiliza uma microagulha que, a partir da pele, pode penetrar nos tecidos profundos ou vasos sanguíneos. No futuro, poderia ser enviado pelo

correio para autoadministração, o que se tornaria crucial no caso de um surto ou de uma pandemia, dispensando, segundo os autores do estudo, a necessidade de campanhas para aplicação de vacinas.

Tudo indica que vacinas sem seringas são uma tendência a se seguir, por se mostrarem mais fáceis de serem estocadas, transportadas, distribuídas e aplicadas. As vacinas tradicionais em seringas são frágeis e precisam ser mantidas a temperaturas baixas e controladas para não perderem o efeito.

- *Laser* na análise das vacinas: medição da concentração viral

Em outro estudo, pesquisadores mostram como o *laser* possibilita a rápida análise de vacinas virais (Zerva et al., 2019). Com maior precisão, o desenvolvimento de vacinas é bastante acelerado, com grau de eficácia mantido. Como muitas vacinas utilizam o próprio vírus para a criação de uma resposta imunológica, a medição da concentração viral é crítica para a segurança e a eficácia das doses.

Em geral, essa medição é feita por “teste de placas de lise”, com amostras da vacina colocadas em superfície pequena e analisando-se, por meio de observação microscópica, a disseminação ou não do vírus. Um processo, portanto, bem menos acurado e menos ágil do que a inovação proposta.

Desafios à inovação:

- Superação de barreiras regulatórias a essas novas formas alternativas de aplicação de vacinas

Essas novas apresentações orais, nasais e usos de adesivos devem avançar, e provavelmente teremos vacinas disponíveis com formas alternativas de aplicação até 2030. Contudo, será necessário superar as atuais barreiras regulatórias que inibem inovações incrementais na busca de novas formas de aplicações de vacinas já

disponíveis, uma vez que de acordo com as exigências das agências regulatórias, as alterações de forma de aplicação são consideradas alterações críticas e demandam provavelmente estudos clínicos complexos, e os fabricantes optam por não buscarem essas inovações incrementais.

- Estratégias combinadas: novas combinações de vacinas até 2030

Outro grande desafio em P&D de vacinas é o desenvolvimento de novas vacinas combinadas, contendo maior número de antígenos vacinais, para com isso diminuir o número de visitas aos postos de vacinação. O desenvolvimento dessas novas vacinas combinadas deverá ser objeto de preocupação e investimentos pelos laboratórios de pesquisa e desenvolvimento tecnológico nos próximos anos. Pela complexidade tecnológica e pelo enorme custo envolvido, essas novas combinações não deverão estar prontas para uso em 2030.

Alguns exemplos de vacinas combinadas que poderiam ser desenvolvidas:

- Meningite ABCWY, conjugada/proteica.
- Penumococos conjugada 10 valente + meningite ABCWY Rotavírus + Norovírus + OPV.

As combinações têm que necessariamente estar alinhadas com a cronologia e prescrição de faixa etária desejada para aplicação dos componentes a serem combinados e devem ser respaldadas por estudos prévios de eventuais interferências. As combinações vacinais exigem estudos clínicos complexos para avaliação da segurança e da eficácia de cada componente aplicado, evitando eventuais interferências ou potencializações de reações adversas.

No mercado internacional já existe vacina hexavalente, e estão em desenvolvimento outras combinações de vacina, mas, como observado anteriormente, os

desenvolvimentos dessas combinações devem ser orientados pelas prescrições de doses e faixas etárias de cada um dos componentes a serem combinados.

O desenvolvimento dessas novas vacinas combinadas deverá ser objeto de preocupação e investimentos pelos laboratórios de pesquisa e desenvolvimento tecnológico nos próximos anos. Pela complexidade tecnológica e o enorme custo envolvido, essas novas combinações não deverão estar prontas para uso em 2030.

Seria muito importante, entre outras combinações, o desenvolvimento da vacina da meningite meningocócica conjugada A/C/W/Y+B, em combinação com a vacina hexavalente, resultando em uma supercombinação de 11 antígenos diferentes. Porém, será necessário melhorar a qualidade de todos os antígenos, em termos de pureza e eficácia, assim como adotar novas tecnologias da biologia molecular, da genética molecular, do imunoma e outras, para viabilizar essas combinações.

Outro importante aspecto científico e tecnológico que pode contribuir para diminuir o número de aplicações da vacina é relacionado com a melhoria e ampliação da proteção das vacinas existentes, evitando com isso a necessidade de revacinação por duas, três ou mais vezes.

- Influenza: a busca de uma vacina universal

A gripe/influenza é uma importante doença que já determinou pandemias globais. A atual vacina da gripe/influenza apresenta a mais baixa eficácia dentre todas as vacinas. Para se obter uma proteção adequada, é necessário fazer revacinação anual, pela importância dessa virose. A pandemia da gripe espanhola de 1918, determinada pelo vírus H1N1, tornou-se um fato histórico por ter causado milhares de mortes em um curto espaço de tempo. Ainda que tenha a denominação de gripe espanhola, essa pandemia teve origem no Fort Riley, Kansas/EUA, em 4 de março de 1918. Um soldado infectado com vírus da influenza disseminou o vírus na tropa americana que embarcou para a Europa para lutar na Primeira Guerra Mundial.

O presidente dos EUA na época, Woodrow Wilson, proibiu a divulgação da epidemia, mas a Espanha, que não participava da guerra, divulgou as informações sobre a epidemia da gripe que dizimou entre 50 milhões e 100 milhões de pessoas em todo o mundo, no que muitos médicos denominaram de “o maior holocausto médico da história”.

A causa dessa enorme catástrofe tem explicação na situação da Primeira Guerra Mundial, vivenciada pelos europeus, com muitos aglomerados humanos, a subnutrição, os deslocamentos humanos que facilitaram a disseminação e aumentaram a gravidade da doença. Somente em 1945 foi descoberta a primeira vacina da influenza, de vírus inteiros inativados, produzidos em embrião de pinto, e apenas na década de 70 surgiram as vacinas de componentes virais como são as vacinas atuais.

Os vírus da influenza caracterizam-se por mudar as suas propriedades antigênicas de forma muito rápida. Essas mudanças antigênicas virais da influenza, com combinações/mutações que podem ser de pequena monta (*drifts*) ou de grande proporção (*shifts*), ocorrem na interação dos vírus com humanos e animais, como suínos, aves domésticas ou não.

Esses novos vírus infectam a população sem anticorpos, e mesmo aqueles que foram vacinados com cepas diferentes adoecem pela exposição à nova estirpe viral da influenza. Quando acontece o *shift* viral, temos grandes epidemias, como foi em 1957 e depois em 1968 a gripe asiática, e em 1968 a gripe Hong Kong, que causaram 2 milhões de mortes. Em 2009, a epidemia de gripe suína resultou em 600 mil mortes. O fato é que ainda não temos uma vacina que seja altamente eficaz e capaz de produzir uma proteção duradora. Todos os anos somos obrigados a nos revacinar, seja porque novas cepas virais aparecem, seja porque a proteção conferida pela vacina é muito curta.

A maior dificuldade na imunização contra a gripe é a rápida mutação das cepas do vírus, que mudam praticamente a cada nova temporada de vacinação. Em resposta a esse desafio, espera-se que em breve esteja disponível uma vacina “universal” contra a doença – o que eliminaria a necessidade, por exemplo, de campanhas anuais de imunização, como ocorre no Brasil, sobretudo focadas na população mais idosa.

Uma nova geração de vacinas contra a gripe atualmente em desenvolvimento visa induzir anticorpos que neutralizam uma ampla gama de cepas – e potencialmente todas – do vírus da gripe. Uma abordagem promissora para o desenvolvimento de uma vacina “universal” contra influenza é o direcionamento de regiões conservadas do vírus, como a relativamente conservada haste da proteína HA e a nucleoproteína.

Um estudo recente indica a possibilidade de criação de uma vacina universal que combata a “raiz” do vírus da gripe em vez do vírus, fazendo com que toda a árvore genealógica do agente infeccioso seja combatida. O estudo destaca que há uma proteína, a principal glicoproteína de superfície, a hemaglutinina Ha, que tem a capacidade de cobrir o exterior do vírus da gripe (Topham, Nguyen e Sangster, 2018). Até então, as vacinas atuais focaram somente na parte do vírus mais exposta – consequentemente, aquela que mais muda evolutivamente, no esforço para escapar das defesas imunológicas.

Os cientistas utilizaram supercomputadores para analisar as sequências genéticas dos vírus da gripe H1N1 em circulação entre humanos desde 1918. Em laboratório, o vírus foi manipulado e juntado aos anticorpos humanos. Com essa nova estratégia computacional, os cientistas encontraram variações evolutivas em todo o vírus, mas na parte mais exposta a variação foi sempre muito maior. Uma vacina universal contra a gripe certamente seria bem mais amplamente protetora do que as que usamos agora.

Contudo, é importante destacar que, apesar do importante esforço de vários pesquisadores nessa direção, ainda não está claro como a vacinação prévia e a

infecção impactarão no sucesso dessas novas vacinas candidatas em humanos (Hickman, 2019). Para buscar resolver essa questão, alguns autores analisaram longitudinalmente o repertório humano de anticorpos antivírus influenza após a vacinação anual (Henry et al., 2019; Lee et al., 2019).

Uma questão importante observada por um desses estudos (Henry et al., 2019) diz respeito a fatores que contribuem para a redução da eficácia da vacina contra influenza em idosos. Os autores descobriram uma redução dramática no acúmulo de novas mutações somáticas do gene da imunoglobulina após a vacinação. Devido à adaptabilidade reduzida, a maioria das células B ativadas na coorte de idosos visa epitopos altamente conservados, mas menos potentes. Diante desses achados, os autores concluem que as vacinas que impulsionam a hipermutação somática do gene da imunoglobulina devem ser uma prioridade para proteger os idosos.

Esses esforços em direção a uma vacina universal para a prevenção da influenza são da maior relevância e prioridade. Em 2019 já teremos dez anos da pandemia global da gripe, e na ocasião a OMS declarou pandemia global da gripe H1N1, a gripe suína. A virose chegou ao Brasil em maio de 2009 e rapidamente disseminou-se pelo país, causando mais de seiscentos casos e algumas mortes. O Ministério da Saúde formou um Comitê de Gestão de Crise para Influenza, determinando controle nos aeroportos e o fortalecimento da vigilância epidemiológica para conter a disseminação da virose. O Ministério da Saúde promoveu, de 10 de abril a 31 de maio de 2019, a campanha de vacinação da influenza, com a meta de imunizar 58,6 milhões de pessoas.

Em termos de desenvolvimento tecnológico de novas vacinas, é preciso lembrar que todas as vacinas que estão sendo utilizadas atualmente vêm impondo o desafio de estratégias inovadoras de PD&I, de tal forma que no futuro, possivelmente, ainda que não em 2030, possamos reduzir as imunizações para duas ou três injeções capazes de prevenir mais de vinte doenças.

Todos esses projetos de desenvolvimento de vacinas para doenças negligenciadas, melhorias, aperfeiçoamento das vacinas existentes, são considerados dentro do “vale da morte” ou entrando nele, pela dificuldade de torná-los possíveis.

Finalmente, uma questão muito importante a ser considerada no *pipeline* de vacinas diz respeito ao desenvolvimento de vacinas com menos eventos adversos. Destaca-se aqui, sobretudo, a necessidade de maior apoio das instituições financiadoras internacionais e nacionais a estudos voltados à relação dos eventos adversos vacinais com mutações genéticas. Eventos adversos graves, embora raros, são relacionados às vacinas MMR e febre amarela.

Estudo recente no país, em colaboração com pesquisadores de The Rockefeller University (Mesquita et al., 2019), relatou a primeira causa genética de doença viscerotrópica associada a eventos adversos por febre amarela (YFV-AVD). Embora preliminar, este é um achado muito relevante, e inclusões futuras são necessárias para corroborar tais achados iniciais. A identificação de marcadores genéticos para o YEL-AVD poderá levar a uma tecnologia de ponta no atendimento aos pacientes a serem vacinados, destinada a prevenir esses eventos raros.

IFNAR1 é a primeira etiologia genética identificada nos eventos adversos relacionados à vacina de febre amarela. Os IFNs tipo 1 são importantes para o controle de reações adversas às vacinas MMR e febre amarela (Jouanguy, 2019). Estudos genéticos mais aprofundados serão cruciais para o avanço no campo da relação do perfil genético individual com os eventos adversos, que no futuro poderiam ser antecipados e prevenidos a partir de biomarcadores (*biomarkers*).

Em síntese, essa complexidade dos novos processos biofarmacêuticos, que considera os perfis genéticos individuais na busca de redução dos eventos adversos vacinais, impõe a necessidade de mudanças paradigmáticas na formulação de políticas de inovação, desenvolvimento tecnológico e produção. Um bom

exemplo dessas mudanças paradigmáticas no campo das vacinas é o Primeiro Sequenciamento do Sistema Imunológico Humano.

O Human Vaccines Project publicou no início de 2019 na revista *Nature* os primeiros resultados do esforço para sequenciar o imunoma humano – “Immunome Project” (Soto et al., 2019). O estudo, liderado por James Crowe, da Vanderbilt University Medical Center, nos EUA, começa a definir, pela primeira vez, os fundamentos genéticos de nossa capacidade de responder e nos adaptar a um grande número de ameaças de doenças. Até agora, isso era considerado um projeto muito grande e complexo para se empreender, já que o sistema imunológico humano é bilhões de vezes maior que o genoma humano.

Esse estudo complementa outro também publicado na revista *Nature* por um grupo da Scripps Research, parceira científica do Human Vaccines Project, que utilizou diferentes métodos para descrever o sequenciamento do sistema imunológico humano (Briney et al., 2019). Juntos, os documentos nos dão a visão mais abrangente até o momento dos fundamentos genéticos da imunidade humana. Eles também ressaltam a viabilidade de decodificar o sistema imunológico humano, combinando pesquisa biológica de ponta com avanços da supercomputação e bioinformática da fronteira.

Esse novo cenário científico e tecnológico introduzido pelo Projeto Imunoma, da chamada Immunology 2.0, que combina a Biologia de Sistemas com a Inteligência Artificial, desencadeará profundas mudanças no campo das vacinas e das imunoterapias (Soto et al., 2019). Tal cenário irá requerer, além de mudança de paradigmas na inovação e no desenvolvimento tecnológico desses novos produtos imunobiológicos, novas atitudes dos pesquisadores, da indústria, dos produtores e das agências reguladoras, aprimorando o processo de certificação de Boas Práticas de Manufatura (BMP) (Possas et al., 2019b; Possas, Martins e Homma, 2019).

Na Quarta Revolução Industrial, a indústria biofarmacêutica, com apoio da comunidade científica e tecnológica, vem rapidamente incorporando, como bem ilustra o Projeto Imunoma, a análise de grandes massas de dados (*Big Data Analytics*), associada à Internet das Coisas (*Internet of Things – IOT*) e à Inteligência Artificial, o que certamente permitirá um salto qualitativo no campo das vacinas e de outros produtos imunobiológicos, desafiando os atuais requisitos regulatórios e aprimorando o controle de qualidade e a segurança dos processos produtivos. Nessa perspectiva, os ensaios clínicos serão aprimorados para se adequarem ao novo ambiente de inovação e regulação, que mudará radicalmente num futuro próximo, quando os reguladores deverão se adaptar. Novas estratégias, como ensaios clínicos randomizados (*Randomized Clinical Trials – RCTs*), serão aprimorados por dados do mundo real (*Real World Data – RWD*), com evidências e ensaios clínicos pragmáticos se tornando cada vez mais comuns (Barbano, 2019).

2.4 O gap tecnológico: o que impede o desenvolvimento local de vacinas?

Como já dito anteriormente, existe no país uma massa crítica importante de cientistas com conhecimento profundo das matérias envolvidas na pesquisa e desenvolvimento tecnológico de vacinas, mas devido aos inúmeros problemas que incluem questões de gestão e administrativas, carência de apoio geral, inclusive logístico, eles têm enormes dificuldades de encaminhar e obter resultados no tempo e no prazo requeridos para uma atividade de desenvolvimento tecnológico. Ainda não temos no Brasil a competência instalada para todas as etapas necessárias para o desenvolvimento tecnológico de vacinas. A inexistência de plantas-piloto com BPF ainda é uma lacuna crítica na cadeia de inovação de vacinas no Brasil, além da carência de recursos humanos especializados, da oferta de animais de laboratório geneticamente e sanitariamente controlados, entre outras carências.

Apresentamos, a seguir, exemplos de invenções e patentes realizadas por pesquisadores de Bio-Manguinhos e de outras unidades da Fundação Oswaldo Cruz

(Fiocruz) que, pelos problemas mencionados, como baixa resolubilidade na execução das atividades e demora na obtenção de resultados – para o que contribuíram a falta de incentivo governamental e os gargalos burocráticos na avaliação regulatória –, acabaram perdendo a oportunidade de obter um produto de forma oportuna. Alguns dos exemplos mais recentes são:

- Vacina de dengue recombinante, cujo clone infeccioso do dengue foi patenteado por Lai (1998). Chen, pesquisador do NIH, seguiu posteriormente a mesma abordagem e elaborou um protótipo, transferindo a tecnologia para a empresa Sanofi/Pasteur, que desenvolveu as etapas subsequentes (Sinha, 2014) e chegou a um produto hoje registrado na Anvisa e em fase de registro em outros países.
- Vacina de febre amarela: patentes de clone infeccioso de febre amarela e uso do vírus da febre amarela como vetor de expressão na alça da proteína E e na região intergênica (Galler et al., 1997; Bonaldo et al., 2000, 2006, 2007).
- Vacina genética de febre amarela: pesquisas conduzidas pela Fundação Oswaldo Cruz que resultaram em diversas patentes, inclusive com a tecnologia LAMP tendo sido ofertada sem ônus à Fiocruz pelos autores da patente (August e Marques, 2015, 2018). A mais recente, a patente de uma vacina genética codificando as proteínas de membrana e envelope da vacina de febre amarela conjugada a porção terminal citoplasmática da Lisosoma Membrane Protein-1 para direcionamento ao compartimento de processamento de antígenos. A presente invenção refere-se a vacinas de DNA que codificam sequências virais específicas. As vacinas de DNA contra a febre amarela, de acordo com a invenção, baseiam-se na sequência que codifica para a proteína do envelope do vírus da febre amarela (p/YFE). Além da construção p/YFE selvagem, a sequência E foi fundida com a sequência que codifica a proteína de membrana associada ao lisossomo humano (h-LAMP), gerando a construção (pL/YFE). Os resultados da invenção são considerados muito promissores, uma vez que ambas as construções podem induzir a resposta das células T contra os mesmos epítomos induzidos pela vacina 17DD, e a construção pL/YFE também pode induzir uma concentração satisfatória de anticorpos neutralizantes. O vetor pL/YFE foi inoculado em camundongos, antes do desafio intracerebral

com o vírus da febre amarela. Surpreendentemente, 100% dos camundongos imunizados com pL/YFE sobreviveram ao desafio (Marques, Dhalia e Maciel Filho, 2019).

- Nova tecnologia de conjugação da meningite meningocócica sorogrupo A, desenvolvida pelo FDA/NIH por Frascch, Preziosi e Laforce (2012) com participação da Fiocruz, em que experimentos foram realizados nos laboratórios de vacina bacteriana. A Organização Mundial da Saúde, preocupada com os milhares de casos de meningite meningocócica, sorogrupo A, buscou aplicação dessa tecnologia em produção industrial, organizando para isso um grupo-tarefa que visitou vários laboratórios produtores, inclusive Bio-Manguinhos. Nesse processo de seleção, foi escolhido o Serum Institute, da Índia, que em dois anos conseguiu produzir a vacina com rápido controle dessa gravíssima doença na África. A OMS aplicou um mecanismo de *fast track* para aprovar rapidamente essa vacina. A falta de uma legislação de *fast track* e de uma legislação específica para doenças órfãs é um dos importantes gargalos em nosso país.
- Com o advento das reações adversas à vacina da febre amarela, em uma reunião na diretoria de Bio-Manguinhos com a presença de renomados peritos e cientistas no tema, como o Dr. Thomas Monath, foi apresentada a ideia do desenvolvimento de uma vacina inativada contra essa virose. O Dr. Thomas Monath imediatamente vislumbrou uma possibilidade concreta de obter uma nova vacina contra febre amarela que não causasse eventos adversos indesejados. Trabalhando no laboratório Xcellerex, nos EUA, conseguiu rapidamente obter resultados concretos em tanques de cinquenta litros e realizou os estudos clínicos de fase I, mostrando segurança e imunogenicidade adequadas, ainda que não tenham sido realizados estudos de duração da imunidade e eventual proteção.

Devem existir outros exemplos em outras instituições científicas brasileiras, mas os citados mostram claramente a capacidade inventiva dos pesquisadores brasileiros, inibida pela falta de resolubilidade nas atividades de desenvolvimento tecnológico.

Para tentar superar em parte essas dificuldades eliminando um *gap* da cadeia de inovação brasileira, encontra-se em fase final de implementação em Bio-

Manguinhos a Planta de Protótipos, com áreas de *up-stream* e *down-stream*, para produção de lotes-piloto em diferentes plataformas de produção (bactérias, células eucarióticas e leveduras), acopladas com áreas de processamento final (formulação, envase, liofilização e rotulagem) de lotes experimentais de vacinas para estudos clínicos. Essa planta de protótipos tem suas instalações em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação.

No país, e mesmo na maioria dos outros países, desenvolvidos ou em desenvolvimento, não existe nenhuma instituição com capacidade científica e tecnológica para realizar todas as etapas de desenvolvimento tecnológico necessárias para a inovação de vacinas – ou seja, desde a descoberta, a realização da pesquisa translacional incluindo o desenvolvimento tecnológico, escalonamento de produção, estudos pré-clínicos, clínicos, para chegar ao produto final e obter o registro na autoridade regulatória do país. Isso se deve à alta especificidade de cada etapa de desenvolvimento, que requer conhecimentos específicos e profissionais com experiência nessas diferentes áreas do conhecimento; também existe a necessidade de estruturas laboratoriais específicas – instalações e equipamentos – para cada etapa de desenvolvimento.

Nas grandes empresas farmacêuticas multinacionais, a maioria dos projetos que requerem conhecimento científico e tecnológico específico é realizada em laboratórios especializados, via contrato de serviços, ganhando tempo e eficiência no encaminhamento do seu projeto. Para conferir mais foco no desenvolvimento translacional, vale ressaltar que essas empresas costumam adquirir ou licenciar propriedades intelectuais relacionadas a projetos de vacinas em estágios posteriores à prova de conceito, aumentando a probabilidade de sucesso tecnológico. Quanto mais avançado o projeto na cadeia de inovação, menores são os riscos tecnológicos, mas em contrapartida são exigidos maiores aportes financeiros para a finalização dos estudos clínicos.

À medida que essas etapas avançam, a complexidade e os requerimentos exigidos também aumentam, como a conformidade com as Boas Práticas de Laboratório, Boas Práticas de Fabricação, normas de biossegurança, voltadas sobretudo às etapas finais de desenvolvimento tecnológico, como a produção de lotes experimentais para estudos clínicos.

Antes dos estudos clínicos, é necessário desenvolver dados laboratoriais, estabelecendo todas as características do antígeno em sistema *in vitro*, como estabilidade genética e biológica do antígeno, além de estudos bioquímicos. Uma área de grande dificuldade no país são os estudos pré-clínicos, pela carência e necessidade de animais certificados sanitária e geneticamente. Os estudos *in vivo* são fundamentais para obtenção de dados de segurança e a inocuidade geral do produto em desenvolvimento, além da imunogenicidade do antígeno. Em geral, devem ser utilizadas mais de uma espécie de animais, entre elas roedores (camundongos, ratos) e cobaias. Algumas vezes, pela aproximação com os seres humanos, são utilizados os primatas não humanos, para estudos de reatogenicidade, imunogenicidade e proteção, com estudos de desafios. O centro de estudos pré-clínicos montado em Florianópolis (SC) abre uma perspectiva positiva nessa área, que inclui os estudos de toxicidade.

É importante também ressaltar que, nos últimos anos, o país fortaleceu um conjunto de importantes áreas relacionadas à vigilância epidemiológica e regulação sanitária, o que permitiu a obtenção de dados e informações necessários para aplicação adequada das políticas públicas na área de saúde pública.

Cabe observar que uma nova descoberta é sempre um processo cumulativo e requer muitos anos de investimentos contínuos em pesquisa básica e desenvolvimento tecnológico. A falta de compreensão dessa complexidade e dos gargalos existentes, por parte das agências de financiamento, para analisar e contemplar o conjunto das atividades de desenvolvimento tecnológico, constitui um grande óbice para os projetos de PD&I no país.

Ao longo da história, diversos autores têm apontado as enormes dificuldades políticas e culturais para a consolidação da CT&I no país, o que certamente causa impacto no campo das vacinas. Um desses autores (Motoyama, 2004, p. 17-18), examina essas dificuldades apontando para a histórica dissociação entre ciência e tecnologia no Brasil, o que evidencia duas culturas “tão mal compreendidas, distantes e estranhas do imaginário da sociedade brasileira”. Ele destaca, contudo, que apesar da pouca atenção dispensada por parte dos governantes e da sociedade em geral, ciência e tecnologia têm permeado e marcado a trajetória histórica do país ao longo dos últimos cinco séculos, inclusive como fator determinante dos rumos dessa trajetória, em alguns momentos decisivos.

Para avançar nesse processo, será necessário, além dos investimentos requeridos, superar outras importantes barreiras na área da regulação, no âmbito da Conep e da Anvisa, assegurando maior agilidade na avaliação da ética e de procedimentos dos estudos clínicos. Tais avaliações devem considerar a complexidade e a especificidade dos requerimentos exigidos para o desenvolvimento desses produtos inovadores, sendo fundamental assegurar a simplificação dos procedimentos, com a criação de legislação específica para *fast track* para doenças órfãs, como adotada com sucesso em outros países desenvolvidos e mesmo países em desenvolvimento.

Finalmente, com relação à legislação pertinente, deve-se reconhecer que nos últimos anos foi realizado um grande esforço governamental para reforçar e facilitar o desenvolvimento das atividades de PD&I e superar o *gap* tecnológico existente. Surgiram numerosas legislações com essas finalidades, criando-se um importante arcabouço legal no país, destacando-se a Lei de Inovação (lei n. 10.973/2004) e a Lei do Bem (lei n. 11.196/2005), além de muitos outros incentivos a parcerias público-privadas.

No entanto, uma avaliação do impacto dessas leis, especialmente da “Lei do Bem”, indica que, embora tenham contribuído para o aumento da interação entre universidades e empresas, tal interação ainda é muito incipiente, necessitando de

aperfeiçoamentos nos procedimentos legais e institucionais, melhor definição das responsabilidades, direitos e outras questões que somente com maior experiência poderão ser encaminhados e solucionados.

Existem enormes *gaps* em toda a cadeia de inovação tecnológica, como a carência de animais de laboratório genética e sanitariamente controlados, de instituições preparadas para as provas pré-clínicas e de instalações laboratoriais com as normas de Boas Práticas de Laboratório e Biossegurança, assim como a indisponibilidade de plantas para produção de lotes de vacinas candidatas em BPF (grau clínico). O país não está, portanto, por força desses *gaps*, capacitado para a realização de pesquisa translacional em vacinas.

Uma das propostas é o estabelecimento de uma política de Estado com clara seleção de projetos a serem apoiados, de forma contínua, até o registro pelas autoridades regulatórias e seu uso pela população. É verdade que vultosos investimentos já foram realizados; contudo, problemas na sua coordenação, implementação e monitoramento, para o que contribuiu a pulverização do financiamento, levaram à dissociação entre as atividades de pesquisa e desenvolvimento tecnológico, acentuando o atual quadro de *gap* tecnológico.

É crucial assegurar a criação de redes complementares, ou seja, redes que permitam a realização de todas as etapas do desenvolvimento de uma vacina da bancada ao registro. Também é necessário registrar que as instituições envolvidas na produção de vacinas fazem investimento em desenvolvimento tecnológico. Mas como já foi explicitado anteriormente, são valores de investimento muito baixos em comparação com os investimentos realizados pelas grandes multinacionais. Continuaremos dependentes de importação de novas vacinas ou da transferência de tecnologia para poder atender às demandas do PNI.

2.5 Financiamento de PD&I em vacinas no Brasil

Ao longo das três últimas décadas, numerosas publicações e conferências organizadas no país pelos governos, universidades, institutos de pesquisa e setor empresarial, com apoio de organizações sociais diversas, ressaltaram a importância crucial da inovação tecnológica e de uma visão estratégica da biotecnologia em saúde para assegurar a competitividade nacional e o bem-estar social. Nessa perspectiva, destacaram a necessidade de uma política científica e tecnológica com visão de longo prazo, voltada ao desenvolvimento de produtos essenciais para a saúde pública, incorporados ao Sistema Único de Saúde (novas vacinas, biofármacos, reativos para diagnóstico e monitoramento de doenças, entre outros).

Com esse objetivo, foram feitas recomendações diversas, relacionadas ao processo de definição de prioridades; à capacitação e treinamento de recursos humanos especializados; à reversão da evasão de cérebros; à necessidade de aumento expressivo do financiamento, apoiado por mecanismos adequados, como fundos setoriais com capacidade indutora e não pulverizados; à necessidade de adequado monitoramento e avaliação dos resultados dos investimentos; à criação de procedimentos regulatórios mais ágeis; a mecanismos que facilitassem importações de insumos para P&D; e, finalmente, à implementação de uma legislação de propriedade intelectual mais flexível, com incentivos como *patent pools*.

Com efeito, o Brasil constituiu um sistema consolidado de C,T&I, integrado por instituições com missões diversas: o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI), integrado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Financiadora de Estudos e Projetos (Finep); o Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (MDIC), com o Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES); o Ministério de Educação, com a Capes; o Ministério da Saúde, com a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; e finalmente as Fundações Estaduais de Apoio à Pesquisa (FAPs).

No âmbito desse sistema nacional de PD&I, iniciativas diversas para estímulo à inovação e ao desenvolvimento tecnológico foram concebidas, como os fundos setoriais criados pelo então MCT em 1999, como parte integrante do Fundo Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FNDCT). Esses fundos setoriais são a iniciativa brasileira mais importante em PD&I e foram constituídos com programações específicas e dotações orçamentárias distintas.

Atualmente existem 16 fundos setoriais, destacando-se no campo da biotecnologia em saúde os Fundos Setoriais de Biotecnologia, Saúde e Infraestrutura, gerenciados pela Finep, que atua como Secretaria Executiva dos Fundos, e pelo CNPq. Outra iniciativa importante foi a criação dos Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia (INCTs), que em 2010 já alcançava 350 instituições científicas e 6 mil pesquisadores em 126 INCTs, dos quais 18 envolvidos direta ou indiretamente com o desenvolvimento de novas tecnologias de vacinas.

Destacam-se ainda parcerias internacionais como a iniciada pelo Banco Mundial nos anos 80 para apoio ao desenvolvimento de vacinas e que na década de 90 se estendeu a outras áreas, como acordos de cooperação no campo do HIV/Aids.

Em que pesem essas iniciativas, o financiamento do Brasil em PD&I, cerca de 1% do Produto Interno Bruto (PIB), ainda é baixo, se for comparado com investimentos que países desenvolvidos e mesmo emergentes realizam nesse campo, superiores a 2% do PIB.

Hoje o Brasil tem base científica considerável, com mais de 10.000 doutores que são formados a cada ano, com inúmeras instituições de grande relevo e reconhecimento internacional na área. Com efeito, entre os países em desenvolvimento, o Brasil é reconhecido como o país que tem o maior número de publicações científicas em revistas indexadas. No entanto, os projetos de pesquisa são dispersos e muitas vezes não são translacionais, isto é, não têm o objetivo de buscar o desenvolvimento de um produto ou insumo necessário para atividades de produção. E apresentam

indicadores muito baixos no que se refere a patentes e desenvolvimento de produtos autóctones.

Tal situação impacta a área de vacinas, mostrando que é necessário haver uma modificação radical nas políticas públicas, na organização dos programas e projetos, além de outras estratégias governamentais para mudar esse quadro de baixa capacidade local de desenvolvimento tecnológico e baixa competitividade, muito aquém do aceitável quando se compara o Brasil com outros países em similar estágio de desenvolvimento. O país tem vários programas de inovação tecnológica, mas sua organização é de forma ampla, sem definição de áreas e projetos prioritários para serem apoiados de forma integrada por meio do envolvimento de uma rede complementar em torno do desenvolvimento de produto-alvo.

3. Produção de vacinas: capacidade instalada no país

3.1 Trajetória dos laboratórios públicos

A estratégia brasileira para vacinas e vacinações é considerada uma das iniciativas mais bem-sucedidas entre os chamados países emergentes, pela sua capacidade de articular os extraordinários avanços na sua política de acesso universal à saúde no SUS, com uma política de desenvolvimento científico, tecnológico e produção industrial de imunobiológicos baseada na atuação de produtores públicos de excelência, atuando em parcerias público-privadas estratégicas.

Essa bem-sucedida experiência fundamentou-se no entendimento de que a área de vacinas é estratégica para um país como o Brasil, de dimensões continentais, com uma população de mais de 200 milhões de habitantes, que demanda enormes volumes de imunobiológicos para atender de forma oportuna aos seus programas e serviços no Sistema Único de Saúde, evitando-se qualquer possibilidade de desabastecimento desses produtos.

Nessa trajetória, destacam-se importantes marcos, como o sucesso da Campanha de Erradicação da Varíola, concluída em 1973, e o Plano Nacional de Erradicação da Poliomielite, que conferiu ao Brasil, em 1994, o certificado de erradicação da transmissão autóctone do poliovírus selvagem.

A criação de Bio-Manguinhos, na Fiocruz, em 4 de maio de 1976, foi um marco importante nesse processo, emergindo do impacto causado pela epidemia da meningite meningocócica que assolou o país e encontrou instituições brasileiras despreparadas para seu enfrentamento. Bio-Manguinhos se constituiu, portanto, como uma iniciativa decisiva na construção dessa estratégia pública inovadora, estruturando-se como uma unidade de referência e apoio ao Ministério da Saúde e ao Programa Nacional de Imunizações (PNI) na área de imunobiológicos, dedicada ao desenvolvimento e à produção industrial de vacinas, biofármacos e reagentes para diagnóstico laboratorial.

É de suma importância examinar aqui, para que possamos conceber novas estratégias em direção a 2030, o processo histórico e as condições institucionais, sociais e políticas no Brasil que permitiram a construção de Bio-Manguinhos como projeto estratégico para o país, assim como os principais resultados desse esforço institucional e nacional, apontando para o futuro, indicando perspectivas e obstáculos a serem superados. O entendimento das condições atuais da capacidade instalada da produção de vacinas no país requer a compreensão da trajetória dos produtores públicos e privados, suas complementaridades e dificuldades.

Até a década de 80, existiam no Brasil laboratórios privados produzindo vacinas para uso humano. No entanto, nesse período, o Ministério da Saúde deu início ao fortalecimento do sistema de controle de qualidade, com a criação do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) da Fiocruz. A implementação dessa atividade pelo Ministério da Saúde significou a elevação dos custos de produção, com a necessidade do aumento de investimento em novas instalações

e formação de novos grupos especializados em controle de qualidade pelos laboratórios de produção de vacinas.

Diante desse quadro, o maior produtor nacional de vacinas para uso humano na época, uma multinacional, resolveu simplesmente cancelar essas atividades, considerando o custo-benefício dos investimentos necessários para cumprir as exigências do Ministério da Saúde. Com isso, deixou o país completamente desabastecido de imunobiológicos, como soros antiofídicos e antitóxicos. Os venenos dos ofídios têm a peculiaridade de serem altamente específicos para a região onde são encontrados; portanto, não poderiam ser utilizados soros antiofídicos produzidos em outros países. Assim, diante desse impasse e situação de calamidade pública pela saída do maior produtor do mercado, o Ministério da Saúde criou o Programa de Autossuficiência Nacional de Imunobiológicos (PASNI), e com a consolidação do PNI, os laboratórios públicos foram convocados pelo governo para fortalecer as suas atividades e incorporar novas tecnologias de produção de novas vacinas. Foi possível alcançar esse objetivo graças à decisão de se utilizar o poder de compra do Estado brasileiro para fortalecimento de atividades de desenvolvimento e incorporação de novas vacinas.

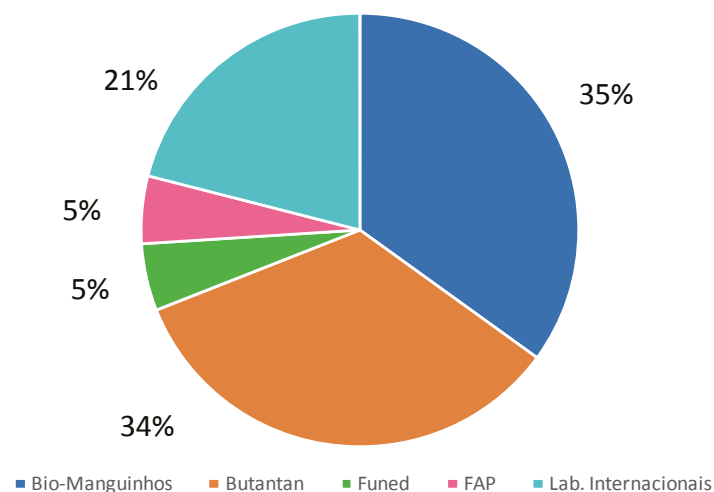
Toda a introdução de novas vacinas foi precedida por negociações de transferência de tecnologia, com definição dos laboratórios produtores, fornecedores e receptores das tecnologias. Essa política obrigou os laboratórios nacionais a modernizarem as suas instalações produtivas, treinarem e prepararem os recursos humanos requeridos e, com isso, possibilitarem a incorporação acelerada de novas tecnologias de produção de vacinas no país.

Tal estratégia permitiu que os laboratórios Bio-Manguinhos/Fiocruz, Instituto Butantan/SP, FAP e Funed/MG passassem a produzir e fornecer ao PNI as vacinas requeridas. Esses laboratórios também realizam grande esforço e investimentos em PD&I, com vários projetos em desenvolvimento, sendo o da vacina da dengue um dos mais importantes.

A Figura 9 mostra o resultado desse importante esforço indutor governamental no mercado público, com os dois principais produtores nacionais (Instituto Butantan e Bio-Manguinhos) respondendo por cerca de 70% do mercado de vacinas no país.

Nos últimos anos, como mostrado anteriormente na Figura 2, o orçamento do PNI foi aumentado de forma significativa, sendo atualmente da ordem de R\$ 1,5 bilhão, mais de dez vezes o orçamento de há dez anos. É um programa reconhecido pela sociedade e população em geral como dos mais importantes do governo, pela confiabilidade e efetividade na prevenção das doenças e com forte capacidade indutora.

Figura 9 – Participação dos produtores no mercado público nacional de vacinas, Brasil 2018



2018		
	Doses	%
Mercado Total	285.651.930	100
Bio-Manguinhos	99.317.730	34,77
Butantan	96.300.000	33,71
FUNED	15.000.000	5,25
FAP	16.000.000	5,60
Lab. Internacionais	59.034.200	20,67

Fonte: Departamento de Relações com o Mercado/Bio-Manguinhos/Fiocruz (2019).

A Tabela 8 mostra as aquisições do PNI em 2018, apontando os resultados desse esforço. Em paralelo, o MS também organizou naquele período outras áreas importantes para apoio ao sistema produtivo, criando o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) e fortalecendo ações da Vigilância Epidemiológica.

Esse conjunto de ações e estratégias corretas e competentes, apoiadas por todos os ministros da Saúde, permitiu o fortalecimento contínuo do Programa Nacional de Imunizações (PNI), que incorporou rapidamente as novas vacinas que chegaram ao mercado internacional, oferecendo-as de forma gratuita para toda a população.

As sucessivas políticas governamentais impuseram aos laboratórios produtores públicos nacionais, como Bio-Manguinhos/Fiocruz, Instituto Butantan e outros, a necessidade de imediata adequação dos seus procedimentos e da sua infraestrutura laboratorial às normas nacionais e internacionais, modernizando suas instalações e adequando os seus procedimentos às novas exigências regulatórias, o que exigiu significativos investimentos institucionais.

Tabela 8 – Aquisições de vacinas no Brasil pelo PNI em 2018*

FEBRE AMARELA	BIO-MANGUINHOS / FIOCRUZ	40.000.000	R\$ 159.200.000,00
HIB HAEMOPHILUS INFLUENZAE DO SOROTIPO b	BIO-MANGUINHOS / FIOCRUZ	0	R\$ 0,00
VIP POLIOMIELITE INATIVADA	BIO-MANGUINHOS / FIOCRUZ	9.000.000	R\$ 92.070.000,00
VOP POLIOMIELITE ORAL (tipos 1 e 3)	BIO-MANGUINHOS / FIOCRUZ	0	R\$ 0,00

PNEUMOCÓCICA 10 VALENTE	BIO-MANGUINHOS / FIOCRUZ	9.000.000	R\$ 494.190.000,00
TVV TRÍPLICE VIRAL (CAXUMBA + SARAMPO + RUBÉOLA)	BIO-MANGUINHOS / FIOCRUZ	33.400.000	R\$ 340.346.000,00
	SII	10.000.000	R\$ 125.999.968,10
	SII	200.000	R\$ 1.280.276,73
	MERCK	5.000.000	R\$ 122.757.055,50
	MSD INTERNATIONAL	1.200.000	R\$ 29.440.932,05
TETRAVIRAL - MMRV (CAXUMBA + SARAMPO + RUBÉOLA + VARICELA)	BIO-MANGUINHOS / FIOCRUZ	1.917.730	R\$ 93.796.174,30
ROTAVÍRUS	BIO-MANGUINHOS / FIOCRUZ	6.000.000	R\$ 179.460.000,00
INFLUENZA	BUTANTAN	60.000.000	R\$ 909.600.000,00
HEPATITE A (rotina pediátrica)	BUTANTAN	3.000.000	R\$ 99.000.000,00
HEPATITE B	BUTANTAN	16.000.000	R\$ 30.400.000,00
HPV	BUTANTAN	14.000.000	R\$ 567.420.000,00
RAIVA HUMANA - VERO	BUTANTAN	1.300.000	R\$ 63.778.000,00
dTpa adulto (gestante) DIFTERIA TÉTANO PERTUSSIS (ACELULAR)	BUTANTAN	2.000.000	R\$ 76.280.000,00
dT DUPLA ADULTO			R\$ 0,00
			R\$ 0,00
	BIOLOGICAL	11.000.000	R\$ 5.002.361,49
	SERUM	11.000.000	R\$ 4.614.013,39
DT DUPLA INFANTIL	INTERVAX	1.700	R\$ 4.843,24
DTP DIFTERIA TÉTANO PERTUSSIS TRÍPLICE BACTERIANA			
	BIOLOGICAL	2.150.000	R\$ 1.401.219,22
	SERUM	4.850.000	R\$ 3.365.259,68

dTpa CRIE DIFTERIA TÉTANO PERTUSSIS (ACELULAR)	SANOFI PASTEUR	40.000	R\$ 2.383.984,28
BCG	FUNDAÇÃO ATALPHO DE PAIVA (FAP)	8.500.000	R\$ 13.010.950,00
HEPATITE A (CRIE)	MERCK SHARP & DOHME	30.000	R\$ 1.520.400,00
PENTAVALENTE (DIFTERIA + TÉTANO + PERTUSSIS + HEPATITE B + HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B	BIOLOGICAL	4.500.000	R\$ 20.458.289,60
	SERUM	2.500.000	R\$ 11.353.431,02
PNEUMOCÓCICA 23 VALENTE	MSD	562.500	R\$ 18.354.375,00
VARICELA		6.000.000	R\$ 451.200.000,00
MENINGOCÓCICA C CONJUGADA	Funed	15.000.000	R\$ 572.850.000,00
		0	R\$ 0,00
TOTAL		278.151.930	4.490.537.534

*Dados de 10 de dezembro de 2018.

Fonte: PNI (2019).

Como aqui observado, são dois os laboratórios públicos com destaque nas atividades de desenvolvimento tecnológico e produção de vacinas: o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos), da Fundação Oswaldo Cruz, e o Instituto Butantan, da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Pela importância destes dois laboratórios para o PNI e o país, são detalhados alguns aspectos institucionais de ambos.

3.1.1 Bio-Manguinhos

Destacamos a seguir as premissas que constituíram um diferencial importante na concepção, criação e consolidação de Bio-Manguinhos como instituição pública e governamental estratégica: apoio institucional; cultura institucional diferenciada

e direcionada ao desenvolvimento tecnológico e à produção; continuidade programática e administrativa, com clara definição da missão institucional e dos produtos a produzir; elevado grau de conhecimento científico e tecnológico dos seus gestores; alta motivação do pessoal envolvido, individual e coletiva, construída por um processo de gestão participativa; vinculação com outras unidades técnicas da Fiocruz; permanente prospecção tecnológica, que de forma ousada e proativa permitiu à instituição ocupar espaços e aproveitar as oportunidades, assegurando a constante busca por resultados e superação de obstáculos.

Em 1973, quando o país foi atingido pela grande epidemia de meningite meningocócica, não se dispunha de nenhuma instituição preparada para a produção de uma vacina para enfrentar a epidemia. O presidente da Fiocruz na época, Dr. Vinicius Fonseca, recebeu a incumbência do governo federal para reorganizar e estruturar a Fundação Oswaldo Cruz e dotar o país de uma instituição capaz de dar resposta às demandas de saúde pública.

Em 1976, nesse contexto de crise, visando atender à necessidade de retomada, em uma estrutura institucional mais adequada, dos objetivos e funções similares às do Instituto Soroterápico Federal, desenvolvendo e produzindo vacinas requeridas pelo quadro epidemiológico nacional, foi criado Bio-Manguinhos. Sua criação ocorreu a partir do Departamento de Produção do Instituto Oswaldo Cruz, tendo herdado um grupo de 26 funcionários e uma única vacina em produção – a vacina contra a febre amarela. Outras atividades, como a produção das vacinas de febre tifoide, cólera, difteria, pertussis, foram desativadas no final da década de 80, por sua completa obsolescência tecnológica, falta de segurança e de qualidade dessas atividades.

Cabe aqui registrar, nos primeiros anos depois da criação de Bio-Manguinhos, os apoios incondicionais e decisivos do Presidente da Fiocruz, Dr. Vinicius Fonseca, e do seu sucessor, o Presidente Guillard Martins Alves, que foram fundamentais para que

a instituição conseguisse dar os primeiros passos no sentido de sua modernização administrativa e tecnológica.

Vinicius Fonseca negociou na ocasião, com o Instituto Mérieux, a transferência de tecnologia de produção da vacina da meningite meningocócica, sorogrupos A e C, e a instalação da Planta-Piloto de Vacinas Bacterianas. Guillard Martins Alves, dando continuidade a essa política, apoiou de forma direta a negociação com a Presidência da Finep para a obtenção do financiamento para adaptação dos laboratórios para produção da vacina do sarampo e poliomielite e a aquisição dos equipamentos de produção.

As primeiras ações e medidas tomadas por Bio-Manguinhos foram a organização e a estruturação da nova unidade técnica com uma concepção de produção industrial, inexistente na época devido, sobretudo, a forças contrárias por parte de importantes cientistas da instituição, que viam os poucos recursos institucionais alocados nas atividades de produção em detrimento de pesquisas na instituição.

Ainda em 1975, no contexto da compra de 70 milhões de doses da vacina da meningite meningocócica do Instituto Mérieux, da França, foi instalada a Usina-Piloto de Vacinas Bacterianas, com equipamentos doados e instalados pelo próprio Instituto Mérieux, seguido da transferência de tecnologia de produção dessa vacina no *campus* da Fiocruz. Os profissionais brasileiros, liderados pelo engenheiro químico Eduardo Walter Leser, foram treinados nas instalações de produção do Instituto Mérieux.

Como resultado, pela primeira vez no país uma vacina para uso humano era produzida em fermentadores, sendo, além disso, uma vacina de polissacarídeos – portanto, de componente bacteriano, e esta era a tecnologia mais avançada existente na época no mundo. Esse laboratório foi incorporado a Bio-Manguinhos no final de 1976, que, desde então, passou a fornecer essa vacina para o Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde.

Paralelamente, a produção da vacina contra a febre amarela teve suas instalações, equipamentos e tecnologia modernizados, aumentando-se de forma substantiva a sua capacidade de produção – de 3 milhões de doses em frasco-ampola com apresentação de 200 doses para 12-15 milhões de doses em frascos de 50 doses, além de outras melhorias tecnológicas, como a adoção de ovos embrionados SPF (*Specific Pathogenic Free*), a eliminação do vírus da leucose aviária do lote semente e em consequência da vacina, o aumento da termoestabilidade e, mais recentemente, apresentação da vacina em cinco e dez doses.

Essas inovações incrementais resultaram em grande aumento da qualidade da vacina, maior capacidade de produção, e no ano 2001, após um complexo processo de avaliação e inspeções da Anvisa e da Organização Mundial da Saúde, a vacina de febre amarela de Bio-Manguinhos obteve a sua pré-qualificação junto à OMS, permitindo à instituição exportar essa vacina para as Agências das Nações Unidas. Desde então, já exportou o excedente de sua produção para 74 países, por meio da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS) e do Unicef.

Na sequência, na década de 80, Bio-Manguinhos focou na internalização da tecnologia de produção da vacina contra o sarampo. Ainda em 1978, foi estabelecido um acordo com o Instituto Mérieux, segundo o qual, na primeira etapa de transferência de tecnologia, caberiam a Bio-Manguinhos a formulação e o processamento final da vacina contra o sarampo, a partir do concentrado viral importado do Instituto Mérieux. Bio-Manguinhos desenvolvia um programa de treinamento do seu pessoal nas instalações de produção do Instituto Mérieux, em técnicas de controle de qualidade e produção dessa vacina, ao mesmo tempo que organizava o laboratório de formulação, envase, liofilização e controle de qualidade.

Em 1980 e nos quatro anos seguintes, 16 milhões de doses foram fornecidos ao PNI. No entanto, nesse mesmo ano, Bio-Manguinhos manifestou ao Instituto Mérieux o interesse de incorporar todo o ciclo de produção dessa vacina nas nossas

instalações, cujo pleito não encontrou ressonância no laboratório francês. Por esta razão, imediatamente Bio-Manguinhos procurou outros parceiros que pudessem atender à transferência de todo o ciclo de produção. Foi identificado o Instituto Biken, da Universidade de Osaka, que transferiu a tecnologia de todo o processo produtivo da vacina de sarampo, e o Japan Poliomyelitis Research Institute (JPRI), que transferiu todo o ciclo de produção e controle de qualidade da vacina oral da poliomielite no contexto do Acordo de Cooperação Técnica Brasil-Japão, com apoio financeiro da Japan International Cooperation Agency (JICA).

Em 1985, com as atividades de produção das vacinas de febre amarela, sarampo e poliomielite em plena operação, e para fazer frente às novas demandas do PNI, Bio-Manguinhos iniciou o planejamento de uma nova planta industrial, compreendendo o Centro de Processamento Final e o Laboratório de Produção de Vacinas Bacterianas, com ênfase na vacina DTP.

Esse novo projeto de Planta Industrial de Produção de Vacinas foi apresentado ao Ministério da Saúde em 1987, mas somente em 1990 os recursos iniciais foram liberados, permitindo a realização da licitação e o início da construção das novas instalações.

Paralelamente, foi realizado um investimento contínuo em desenvolvimento tecnológico e inovação, hoje outra marca do instituto, assim como o domínio de tecnologias de ponta e avançados processos de produção. Buscaram-se parcerias com outras instituições públicas e privadas, acelerando o processo de incorporação tecnológica, realizando acordos de transferência de tecnologia, com a utilização do poder de compra do Estado brasileiro. O cumprimento dos requerimentos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) e a certificação de qualidade de seus laboratórios fazem do instituto um importante agente para a melhoria da saúde pública do país.

Bio-Manguinhos vem procurando, por meio da melhoria contínua de sua qualidade, desenvolver e produzir vacinas, reativos para diagnóstico e biofármacos

dentro dos padrões internacionalmente estabelecidos e com certificação internacional, motivando permanentemente os seus colaboradores para atender às expectativas dos seus clientes, atuando com responsabilidade social e atentando para a preservação do meio ambiente.

O desafio de se estruturar como instituição estratégica de Estado e agora como empresa pública vem requerendo de Bio-Manguinhos um contínuo investimento em desenvolvimento e inovação. Com esta finalidade, a instituição tem procurado se reinventar para enfrentar os desafios apresentados pela revolução contemporânea rápida no campo da biotecnologia, pelas crescentes demandas do Ministério da Saúde e pelas transformações que vêm levando a uma nova configuração do mercado internacional, com o desenvolvimento de novas vacinas intensivas em inovação. Nesse cenário, a instituição vem buscando acelerar o processo de inovação em saúde, crucial para fortalecer o Complexo Industrial da Saúde, garantindo ao país a nova base tecnológica e produtiva necessária ao desenvolvimento de produtos inovadores. Essa nova perspectiva requer repensar e formular sua política de desenvolvimento institucional de forma estratégica, investindo em novas plantas industriais – o que, além de atender aos padrões regulatórios, possibilitará aumentar de forma considerável sua capacidade de produção de vacinas e concretizar novas parcerias, fortalecendo o Calendário Básico de Vacinação.

Uma questão crucial é a capacidade de responder às demandas em tempo oportuno. Isso requer um modelo institucional que permita maior flexibilidade e agilidade de gestão do que o atual. Nesse momento de transição para empresa pública, é necessário criar um ambiente institucional favorável a novos negócios e apoiar projetos em que os resultados são incertos, mas promissores, o que implica a aceitação de riscos calculados, inerente ao processo de inovação de produtos biológicos nas empresas farmacêuticas no mundo contemporâneo. Não há inovação sem riscos.

Cabe destacar aqui a importância estratégica da participação de Bio-Manguinhos no atendimento à demanda social por vacinas. Com a sua transformação em empresa pública vinculada à Fiocruz/Ministério da Saúde, propiciada pela rápida modernização de seu parque industrial, e o crescimento exponencial da demanda nacional, pelo rápido crescimento de epidemias por doenças emergentes, reemergentes e negligenciadas anteriormente referido, o número de vacinas produzidas e entregues para o Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde deverá aumentar de forma expressiva em um futuro próximo. Em 2018, foram mais de 120 milhões de doses de vacinas entregues ao PNI.

Ainda assim, é importante ressaltar que persistem sérios problemas nas áreas de PD&I e recursos humanos qualificados, que chamam a atenção para a necessidade urgente de ampliação significativa de investimento na resposta nacional e de transformação de Bio-Manguinhos em empresa pública. Contudo, em que pese essa vocação institucional estratégica e promissora, temos que ressaltar os recentes obstáculos impostos pela estrutura jurídica e pelo financiamento governamental e institucional à participação de Bio-Manguinhos, que vêm limitando a resposta da instituição à demanda nacional.

No período 2010-2014, Bio-Manguinhos atendeu de 54% a 59% da demanda nacional, enquanto em 2018 essa participação foi reduzida, pelos motivos referidos, para cerca de 35% da demanda, conforme a Figura 9.

Bio-Manguinhos foi nos últimos três anos fortemente pressionado para redirecionar as suas exportações para atender à demanda nacional por algumas vacinas, o que acabou reduzindo seu volume de exportações. Para algumas vacinas, como a de febre amarela e meningite AC/W, que têm um peso considerável nas exportações, tal redução foi bastante expressiva. Como mostra a Tabela 9, ocorreu, a partir de 2016, expressivo declínio nas exportações de vacinas de Bio-Manguinhos para atender ao exponencial crescimento da demanda nacional por essas vacinas.

Tabela 9 – Exportação de vacinas de febre amarela e meningite AC/W por Bio-Manguinhos no período 2008-2018

Exportações	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Febre Amarela	9.056.750	14.553.000	1.554.900	3.691.600	9.883.100	8.269.400	-	2.310.000	5.074.600	2.801.800	-	57.195.150
Meningite AC/ACW	3.297.200	3.078.300	3.250.000	5.300	200.000	173.100	266.830	580.560	160.000	236.590	288.000	11.535.880
Total	12.353.950	17.631.300	4.804.900	3.696.900	10.083.100	8.442.500	266.830	2.890.560	5.234.600	3.038.390	288.000	68.731.030

Obs.: Em 2015 foram exportadas 1.000.000 doses da vacina contra Febre Amarela para Angola, sem cobertura cambial.

Fonte: Departamento de Relações com o Mercado/Bio-Manguinhos/Fiocruz (2019).

Finalmente, cabe destacar a importância decisiva dos recursos humanos nesse processo de transição. É necessário assegurar a formação e a retenção de profissionais altamente especializados, focados em resultados e capazes de lidar com parceiros ou competidores reais ou potenciais em nível internacional.

Também é urgente desenvolver, o mais rapidamente possível, competências em áreas tecnológicas específicas nas quais o nosso país é carente. Concomitantemente, é preciso pensar criativamente em estratégias para a identificação e a incorporação de profissionais com as habilitações e experiências necessárias para a implementação adequada e oportuna dos projetos.

Bio-Manguinhos vem desenvolvendo e impulsionando as suas atividades de PD&I de forma sistemática desde meados da década de 1980, com a criação de seu Departamento de Desenvolvimento Tecnológico, que ocorreu no contexto de retomada da política de desenvolvimento industrial e tecnológico do país, visando à maior independência de fontes de tecnologia externa e produtos estrangeiros. Há, no entanto, necessidade de expressivo aumento do investimento governamental na PD&I em Bio-Manguinhos para se alcançarem as metas dos ODSs até 2030. Embora

no período 2009-2013 os investimentos em PD&I tenham aumentando de forma expressiva na instituição, a uma taxa de crescimento composto de 23% ao ano, o montante investido declinou nos últimos anos por força das restrições nos gastos governamentais.

Os investimentos governamentais em PD&I de vacinas no Brasil devem procurar se aproximar dos realizados em outros países emergentes, como a China e a África do Sul.

A expressiva ampliação dos investimentos de Bio-Manguinhos em PD&I a partir de 2006 possibilitou a diversificação de suas linhas de atuação em desenvolvimento tecnológico. Contudo, observou-se no período 2012-2018 drástica redução na Carteira de Projetos de P&D de Vacinas de Bio-Manguinhos, cerca de 30%, cujos determinantes requerem análise em maior profundidade. Enquanto em 2012 essa carteira era composta por vinte projetos de vacinas bacterianas e virais, tal número foi reduzido para 14 projetos em 2018 (nove projetos de desenvolvimento tecnológico e cinco de transferência de tecnologia). As Tabelas 10 e 11 apresentam esses 14 projetos de desenvolvimento tecnológico e transferência de tecnologia de vacinas bacterianas e virais na instituição.

Tabela 10 – Projetos de desenvolvimento tecnológico de vacinas – Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2019

Vacinas bacterianas	MENINGOABC WY	Nível I (Pré-Desenvolvimento)	1
	MENINGOC	Nível IV (Estudo Clínico Fase II/III)	1
Vacinas virais	DENGUE	Nível I (Pré-Desenvolvimento)	1
	FA INATIVADA	Nível I (Pré-Desenvolvimento)	1
	FA SUBUNITÁRIA	Nível II (Desenvolvimento Experimental)	1
	MR	Nível IV (Estudo Clínico Fase II/III)	1
	ZIKA	Nível I (Pré-Desenvolvimento)	1
	ZIKA ATENUADA	Nível I (Pré-Desenvolvimento)	1
Vacinas virais (melhoria de produto)	PIMFA	Nível III (Obtenção de Lote Piloto)	1
Total	---	---	9

Fonte: GEPRO/Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2019.

Tabela 11 – Vacinas: projetos transferência de tecnologia – Bio-Manguinhos/Fiocruz, 2019

Vacinas bacterianas	PNEUMO	<p>Produto II IFA: GSK FORMULADO + ENVASADO: BM ROTULADO + EMBALADO: BM</p> <p>PRODUTO III – conjugação, formulação, envase, rotulagem e embalagem: BM (algumas etapas sendo absorvidas em 2019) IFA: GSK</p> <p>PRODUTO FINAL – fermentação, conjugação, formulação, envase, rotulagem e embalagemBM (algumas etapas sendo absorvidas em 2019)</p>	1
Vacinas virais	IPV	<p>Produto III IFA: Sanofi FORMULADO + ENVASADO + ROTULADO + EMBALADO: BM</p>	1
	ROTA	<p>Produto II IFA: GSK FORMULADO + ENVASADO - BM</p>	1
	TETRAV	<p>Produto IIIA IFA varicela: GSK, IFA sarampo, caxumba e rubéola: BM FORMULADO + ENVASADO + LIOFILIZADO: BM ROTULADO + EMBALADO: BM</p>	1
	TVV	<p>Produto IV IFA: BM FORMULADO + ENVASADO + LIOFILIZADO + ROTULADO + EMBALADO: BM</p>	1
Total			5

Fonte: GEPRO/Bio-Manguinhos/Fiocruz (2019).

Alguns fatores vêm contribuindo de forma significativa para essa redução do número de projetos institucionais, tais como os longos atrasos na aprovação de projetos pelas principais agências regulatórias (Anvisa e Conep), que acabam contribuindo para retardar a PD&I nacional tornando alguns projetos defasados em face do acelerado desenvolvimento das atividades de PD&I de vacinas das grandes empresas farmacêuticas, o que é agravado pela drástica redução do financiamento governamental para a P&D de vacinas no país, que já era bastante precário.

Como feito, como apresentado na Tabela 12, os gastos com P&D em Bio-Manguinhos foram irrisórios em 2018, de cerca de R\$ 97 milhões, representando menos de 5% da receita de R\$ 1,98 bilhão, proveniente do fornecimento de produtos ao Ministério da Saúde. Finalmente, é necessário considerar que esse gasto em P&D não se refere estritamente a produtos vacinais, mas a todo o portfólio de Bio-Manguinhos, que contempla, além de vacinas, reativos para diagnóstico e biofármacos.

Tabela 12 – Percentual de gastos com P&D em relação à Receita de Fornecimento de Produtos* por Bio-Manguinhos ao Ministério da Saúde, 2014-2018

Gastos P&D/ Receita Furneci/	2014	2015	2016	2017	2018
(%)	4,34	4,50	3,15	2,25	4,88

Fonte: ASSPO/Bio-Manguinhos/Fiocruz (2019).

*Além de vacinas, o gasto com P&D da instituição contempla reativos para diagnóstico e biofármacos.

Os produtos de Bio-Manguinhos vêm garantindo à população brasileira o acesso gratuito a imunobiológicos de alta tecnologia, permitindo considerável redução dos gastos do Ministério da Saúde.

Bio-Manguinhos tem procurado, por meio da melhoria contínua de sua qualidade, desenvolver e produzir vacinas dentro dos padrões internacionalmente

estabelecidos e com certificação internacional, motivando permanentemente os seus colaboradores para atender às expectativas dos seus clientes, atuando com responsabilidade social e atentando para a preservação do meio ambiente.

Para manter o nível de excelência, o investimento na ampliação e modernização da infraestrutura é constante. A readequação e expansão das áreas físicas é parte integrante do processo de inovação que se implementa em Bio-Manguinhos, assim como a aquisição e a manutenção de equipamentos. O instituto possui hoje um dos maiores e mais avançados parques industriais da América Latina: o Complexo Tecnológico de Vacinas (CTV), com 24.166 m² de área construída. Com a construção do novo Centro Henrique Pena, que engloba uma planta de protótipos, planta de produção de reativos para diagnóstico laboratorial e biofármacos, em fase de implementação, o CTV será ampliado para 41.722 m². A área construída do instituto é de 57.893 m².

Essa ampliação dos investimentos já assegura hoje a Bio-Manguinhos a capacidade para produzir cerca de 150 milhões de doses de vacinas bacterianas e virais por ano. Com o Novo Centro de Processamento Final, a ser erguido em Santa Cruz (RJ), essa capacidade deverá quadruplicar.

3.1.2 Instituto Butantan

O Instituto Butantan é reconhecido por sua produção de soros e vacinas. As vacinas mais recentes no calendário nacional de vacinação – hepatite A HPV e DTPa – são frutos de acordos de transferência de tecnologia de parceiros privados com o Instituto Butantan e o Ministério da Saúde. O Instituto Butantan produz:

- Vacina difteria, tétano e pertussis (DTP).
- Vacina difteria e tétano adulto (dT).

- Vacina difteria e tétano infantil (DT).
- Vacina hepatite B (recombinante).
- Vacina influenza sazonal trivalente (fragmentada e inativada).
- Vacina raiva inativada (VR/VERO).

O complexo industrial do Instituto Butantan foi instalado em 1998 e inaugurado em 2007. É capaz de produzir vacinas contra vários subtipos de vírus da gripe, como o H1N1, a gripe suína, o H5N1 e a gripe aviária. Apenas quatro anos depois, em 2011, o instituto entregou o primeiro lote de vacinas contra a gripe inteiramente produzidas no Brasil e recebeu um certificado de boas práticas de produção da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2012.

Esse foi o primeiro sucesso na transferência tecnológica concluída no Brasil entre a Sanofi-Pasteur e o Instituto Butantan. Três acordos foram assinados entre laboratórios internacionais e o Instituto Butantan para o desenvolvimento e produção de vacinas contra o papilomavírus humano (HPV) e hepatite A com a Merck Sharp & Dohme (MSD) e contra coqueluche acelular com GlaxoSmithKline (GSK) por transferência de tecnologia (Franco e Kalil, 2014). Além disso, o Instituto Butantan produziu a vacina trivalente contra a difteria, o tétano e a coqueluche, bem como uma vacina contra a hepatite B nos anos 80.

Em 2016, o instituto fechou uma parceria com o governo dos Estados Unidos e com a OMS para começar o desenvolvimento da vacina contra o vírus da Zika, que é transmitido pelo mosquito *Aedes aegypti*. A vacina já está sendo testada em seres humanos, como descrito mais adiante.

Os valores desse convênio giram em torno de US\$ 3 milhões (cerca de R\$ 44,1 milhões), bancados pela Autoridade de Desenvolvimento e Pesquisa Biomédica Avançada (Barda, na sigla em inglês), órgão do Departamento de Saúde americano para as pesquisas de uma vacina do Zika com o vírus inativado. De acordo com

a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, os recursos serão investidos em equipamentos e insumos para o desenvolvimento da vacina contra a doença e na cooperação técnica entre os especialistas em vacinas da Barda e os pesquisadores do instituto.

A vacina contra dengue do Instituto Butantan em parceria com a empresa Merck Sharp Dome está sendo testada em 17 mil voluntários brasileiros com idades entre 2 e 59 anos. O estudo da fase 3 dessa vacina, com meta de inclusão de 17 mil pessoas, que serão acompanhadas por cinco anos, está bem encaminhado, próximo da conclusão. O ensaio dividiu os voluntários em três recortes etários: 2 a 7 anos, 8 a 17 e 18 a 59. Falta completar apenas o grupo de voluntários da faixa etária mais jovem, a mais difícil de conseguir participantes. Tanto o Instituto Butantan quanto a empresa Merck Sharp Dome usam como base para suas vacinas um conjunto de linhagens do vírus da dengue criado por modificação genética pela equipe de Stephen Whitehead, do Instituto Nacional de Doenças Infecciosas e Alergia (NIH/NIAID).

Quando foram iniciadas as parcerias internacionais para desenvolvimento da vacina, os NIH definiram de antemão os domínios territoriais que caberiam a cada um de seus colaboradores (Revista Fapesp, 2019).

3.2 PNI: poder de compra do Estado

Aproveitando a euforia da grande conquista da erradicação da varíola no país, o Brasil criou, em 1973, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde. Inicialmente havia apenas seis vacinas no calendário, mas graças ao entendimento de que a prevenção é muito mais efetiva e de custo-benefício muito maior, desde então todos os governos, independentemente do partido político, apoiaram o fortalecimento do PNI, que atualmente conta com 16 vacinas contra 18 doenças. Até 2014, graças ao envolvimento de profissionais altamente competentes,

adoção de estratégias adequadas e procedimentos muito efetivos, e em decorrência de resultados altamente positivos, o PNI brasileiro vinha sendo reconhecido internacionalmente como um dos mais efetivos e completos, alcançando altas coberturas de vacinação, com resultados de grande impacto – como a erradicação ou eliminação da varíola, poliomielite, rubéola e sarampo, e redução significativa de notificações de todas as outras doenças imunopreveníveis. No entanto, como observado e discutido no item anterior, a partir de 2014 as coberturas vacinais declinaram significativamente.

Em 1985, com a crise de produção e desabastecimento de soros imunes contra venenos de ofídios e vacinas, o Ministério da Saúde criou o Programa de Autossuficiência Nacional em Imunobiológicos (PASNI), investindo de forma contínua, por mais de uma década, cerca de US\$ 100 milhões na modernização e no aumento da capacidade de produção dos laboratórios públicos. Essa clara definição de prioridade pelo governo brasileiro na ocasião foi muito importante para o país, tendo ampliado e fortalecido a capacidade tecnológica instalada, tornando-a capaz de atender à demanda de insumos estratégicos como vacinas.

Essa política aplicada de forma contínua por décadas dotou o país de um parque tecnológico de razoável capacidade produtiva, o qual, além de atender às demandas de vacinas do PNI, evitando desabastecimento, possibilitou atuar na regulação de preços, pois os preços que vem praticando têm como referência os do Fundo Rotatório da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS), considerados os mais baixos do mercado internacional. Tal política também vem tendo alto efeito multiplicador, incorporando novas tecnologias, abrindo o mercado interno para novos insumos, equipamentos e profissionais de alta qualificação.

Foi fundamental para produtores públicos nacionais como Bio-Manguinhos, Instituto Butantan, Tecpar e Funed a decisão do uso do poder de compra público pelo Ministério da Saúde, tendo permitido a incorporação e o domínio acelerado de

novas tecnologias de produção nacional de vacinas. A utilização do poder de compra governamental no SUS é uma política que atrela a incorporação de novas vacinas à obrigatoriedade do detentor da tecnologia de produção da vacina de transferi-la em um prazo necessário e adequado para a sua incorporação pelo laboratório nacional; e quase todas as novas vacinas existentes no mercado internacional foram assim incorporadas à rotina do PNI.

Dentre as vacinas incorporadas com transferência de tecnologia estão as vacinas de rotavírus, pneumococos conjugada, meningite meningocócica sorogrupo C conjugada, influenza, HPV, Hib conjugada, IPV, tríplice viral, tetraviral, varicela, DTPa (gestantes) e, recentemente, hepatite A. Deve ser reiterado que são vacinas de alto custo e alta complexidade tecnológica.

Essa bem-sucedida estratégia vem sendo adotada também na incorporação e transferência de tecnologia de importantes biofármacos, em uma operação de parceria público-privada, o que, se adequadamente implementado e monitorado, poderá ser decisivo para o aumento da capacidade nacional de desenvolvimento e produção de imunobiológicos.

A dimensão continental do Brasil, com 200 milhões de habitantes, representa um enorme e significativo mercado para todos os produtos importantes para a população. As vacinas, especialmente as mais novas e modernas, são produzidas por um oligopólio de fabricantes, que buscam economias de escala e o monopólio tecnológico.

Esses novos insumos, sobretudo no início da sua introdução no mercado, são feitos apenas por um ou poucos produtores, com isso a sua disponibilidade ocorre apenas quando o mercado dos países desenvolvidos é atendido, o que demanda, muitas vezes, alguns anos de espera para a sua efetiva incorporação à saúde pública brasileira e ao SUS.

O Brasil, há anos, definiu claramente a prioridade para a política de prevenção de doenças, e a importância conferida pelo governo federal transparece na Figura 2, que demonstra o aumento substantivo e contínuo de recursos alocados para a compra de vacinas e insumos requeridos para a operacionalização do PNI nos últimos anos.

Desde a criação de Bio-Manguinhos e do Instituto Butantan, estes dois laboratórios nacionais, além da produção, fazem investimentos em desenvolvimento tecnológico e inovação, tendo departamentos organizados e voltados a essas atividades. Ainda que tenham sido poucos os produtos desenvolvidos de forma autóctone, é necessário ressaltar que foram realizadas várias importantes inovações incrementais, que melhoraram a qualidade das vacinas produzidas localmente. Alguns exemplos nessa linha: melhorias nos rendimentos de produção por meio de otimização ou desenvolvimentos de novos processos, na termoestabilidade vacinal, nas formulações, nas apresentações de vacinas, além das metodologias de controle de qualidade.

Durante esse período foram apoiados vários projetos de novas vacinas, no entanto, sem atingir a meta final, de obter uma nova vacina desenvolvida de forma totalmente autóctone. Cabe observar aqui que atualmente não há novas vacinas sem parcerias. Contudo, a engenharia de parcerias para obter um produto vacinal é um ponto frágil, uma importante lacuna a ser superada em nosso país. Portanto, o conceito de desenvolvimento autóctone precisa ser conceituado e relativizado. Em ambas as instituições estão em andamento alguns importantes projetos em parceria com instituições nacionais e internacionais, como a vacina contra dengue, malária, leishmaniose, novas vacinas combinadas, entre outras.

É importante ressaltar que, nesse mesmo contexto, foram também fortalecidas outras atividades correlatas e igualmente importantes, como a Autoridade Regulatória e a Vigilância Epidemiológica. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária foi criada em 1999 e vem desenvolvendo as funções consideradas essenciais pela

OMS: registro dos produtos; controle de qualidade; inspeção dos laboratórios produtores; análise e aprovação dos estudos clínicos e pós-marketing. Hoje, a Anvisa tem reconhecimento internacional de sua competência regulatória.

3.3 Estratégias brasileiras de capacitação e produção de vacinas

A inovação e o desenvolvimento tecnológico são os principais fatores de autossuficiência e competitividade industrial e tecnológica de um país. Com esse entendimento, além do fortalecimento de alianças estratégicas para incorporar novas tecnologias e produtos, Bio-Manguinhos tem intensificado o investimento em desenvolvimento e inovação. O objetivo é introduzir produtos inovadores e de qualidade que atendam às demandas de saúde pública e aos desafios nacionais de inovação e de desenvolvimento tecnológico e industrial.

No processo histórico de desenvolvimento endógeno de imunobiológicos, a estratégia de transferência de tecnologia desempenhou um importante papel. O maior diferencial da contribuição de Bio-Manguinhos à saúde pública brasileira reside na percepção institucional, desde a sua origem, de que as opções de inovar ou negociar o processo de desenvolvimento endógeno de imunobiológicos com empresas internacionais e nacionais não são antagônicas e constituem, na verdade, opções econômica e estrategicamente viáveis e necessárias para o fortalecimento acelerado da capacidade nacional nessa área.

Bio-Manguinhos iniciou em 1998, com o objetivo de atender às demandas do PNI, o processo de absorção e incorporação da tecnologia da vacina conjugada de *Haemophilus influenzae* do tipo b (Hib), a causa mais frequente de meningite no primeiro ano de vida, com grande número de sequelas e impacto econômico-social. Essa estratégia foi viabilizada por um acordo de transferência de tecnologia com SmithKline Beecham, líder mundial na área farmacêutica. A competência institucional de Bio-Manguinhos na produção de vacinas bacterianas de qualidade

por fermentação (meningites A e C, entre outras) e purificação de polissacarídeos e proteínas possibilitou que se viabilizasse a absorção dessa tecnologia inovadora, assegurando o fornecimento sustentado da vacina Hib ao PNI, passando a fazer parte do calendário vacinal de rotina.

No acordo, estabeleceu-se que o Ministério da Saúde, por meio do PNI, compraria as vacinas durante o período de absorção da tecnologia. Assim, o envase da vacina Hib foi iniciado em 1999, com previsão do domínio de todo o ciclo tecnológico até 2004, tendo sido obtido o registro da vacina Hib totalmente nacionalizada em 2007.

O acordo de transferência dessa tecnologia possibilitou o envasamento e a oferta de 7,5 milhões de doses já no primeiro ano ao PNI, atingindo-se 88% de cobertura vacinal, impacto imediato na incidência da doença, e permitindo considerável economia de divisas para o país. Possibilitou ainda o fortalecimento da capacidade nacional na PD&I e na produção de vacinas desenvolvidas por fermentação e por técnicas de conjugação – tecnologia importante, pois várias futuras vacinas bacterianas serão conjugadas. Finalmente, permitiu maior abrangência e impacto do PNI por meio de estratégias de combinação vacinal (Hib com DTP e hepatite B, entre outras). Fruto de parceria com o Instituto Butantan, Bio-Manguinhos desenvolveu, registrou na Anvisa e passou a fornecer ao PNI a vacina tetravalente (DTP-HB + Hib) a partir de 2002. O componente acabado a granel DTP-HB era recebido por Bio-Manguinhos para ser envasado, combinado com o componente Hib, embalada a vacina e submetida a controle de qualidade e liberada por Bio-Manguinhos.

Essa política institucional inovadora, com uma visão estratégica da incorporação tecnológica acelerada, foi implementada por Bio-Manguinhos com sucesso desde a sua origem, apesar de algumas resistências entre formuladores de políticas e formadores de opinião – que resultavam de críticas à opção institucional pela transferência de tecnologia, com o argumento e a suposição de que fornecedores de empresas multinacionais jamais transfeririam tecnologia com a necessária transparência, buscando sempre ocultar o essencial.

A negociação do processo de transferência de novas tecnologias por Bio-Manguinhos com tais empresas procurou sempre evitar cláusulas comerciais restritivas, que tendem a impedir ou limitar o processo de inovação e a comercialização do produto. Buscava-se com isso garantir o acesso à informação sobre tecnologias envolvidas no processo produtivo e na fabricação de insumos não disponíveis comercialmente, visando, no final do contrato, alcançar a independência e autonomia institucional com relação ao parceiro internacional.

Nesse processo de negociação de transferência de tecnologia, o país vem usando uma forte estratégia indutora: o poder de compra do governo brasileiro, por meio do Sistema Único de Saúde, pelo qual o Estado garante a total transferência de tecnologia durante o período em que a transferência de tecnologia é realizada. Bio-Manguinhos passou a assumir, com esses acordos, uma posição totalmente independente das empresas ofertantes de tecnologias, tendo a capacidade de reproduzir e desenvolver integralmente as etapas de produção de um determinado produto.

Com essa estratégia de incorporação de tecnologia, foram incorporadas ao portfólio de Bio-Manguinhos as novas vacinas *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), tríplice viral (caxumba, sarampo e rubéola), rotavírus, pneumococos, pólio inativada e varicela. Foram incorporados também os biofármacos alfaepoetina humana recombinante e alfainterferona 2b humana recombinante, em acordo com o Centro de Imunologia Molecular (CIM) e o Centro de Engenharia Genética e Biotecnologia (CIGB), institutos cubanos; e os reativos para diagnóstico laboratorial DPP (*dual path platform*) para HIV, leptospirose, leishmaniose e Imunoblot HIV.

Com o apoio do governo brasileiro e do poder de compra do Estado, o fortalecimento da experiência institucional de Bio-Manguinhos no processo de transferência de tecnologia vem possibilitando uma importante economia de divisas para o país, garantindo o abastecimento e a ampliação do acesso da

população a produtos e imunobiológicos de alto valor agregado e impacto para o SUS, assegurando a necessária retaguarda ao PNI.

A instituição vem realizando grande esforço no sentido da permanente capacitação e atualização de sua força de trabalho. Cerca de 1.600 colaboradores, dentre servidores públicos, terceirizados e bolsistas, trabalham no instituto. O investimento de Bio-Manguinhos se estende à capacitação de sua força de trabalho no nível da pós-graduação, seja por meio do Mestrado Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos (MPTI); do Curso de Especialização em Gestão Industrial de Imunobiológicos (MBBio), promovido em parceria com o Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Coppe/UFRJ), além de cursos de atualização e treinamento, como o Curso de Inspectores em Biossegurança e o Programa Anual de Treinamento em Boas Práticas de Fabricação.

3.4 Fortalecimento da capacidade nacional: obstáculos

Bio-Manguinhos vem conseguindo atender com sucesso às demandas do PNI e de outros programas do Ministério da Saúde, apesar da persistência de obstáculos resultantes de sua atual estrutura jurídica e sua base de financiamento. Esse esforço da instituição contribuiu para a criação no país de uma razoável capacidade instalada para a produção de vacinas – Bio-Manguinhos/Fiocruz e o Instituto Butantan já atendem a 90% das necessidades do setor público, o que corresponde a 90% da demanda de vacinas do país. Tais avanços decorreram do importante apoio governamental ao Programa de Autossuficiência Nacional em Imunobiológicos (PASNI), criado em meados da década de 80, e que por mais de dez anos assegurou a modernização dos laboratórios produtores, resultando em produtos concretos. Essa é uma área com enorme potencial de desenvolvimento, que requer procedimentos e cenários futuros alinhados com o planejamento estratégico de Bio-Manguinhos.

Entretanto, persistem ainda grandes obstáculos nos campos da inovação, desenvolvimento tecnológico e produção em biotecnologia no país. Estudo extenso sobre o tema (Cebrap/Apex/Bio-Rio, 2011) mostrou o quanto ainda é incipiente a indústria biotecnológica no país, o que indica uma situação de grande vulnerabilidade, pela importância estratégica desse setor para a competitividade nacional.

Para superar tal situação crítica de fragilidade da capacidade tecnológica e industrial do país nessa área, a política governamental brasileira constituiu Parcerias para Desenvolvimento Produtivo (PDPs) como componente central da sua política industrial. No entanto, são vários os desafios que se impõem no processo de constituição das PDPs, entre os quais a necessidade de constituir parcerias realmente inovadoras e, sobretudo, critérios que possibilitem a adequada identificação do parceiro que deverá transferir a tecnologia de produção.

A consolidação de Bio-Manguinhos como uma instituição de referência nacional e internacional em imunobiológicos e a sua estruturação como empresa pública vêm, portanto, requerendo da instituição, da Fiocruz e do governo brasileiro a intensificação de esforços para estruturação de um sistema produtivo intensivo em tecnologias inovadoras, com um sistema de gestão flexível para atender a atividades de produção industrial. A instituição deverá se reestruturar para lidar com questões de crescente complexidade relacionadas ao avanço acelerado de novas tecnologias e novos produtos e às novas questões referentes à reconfiguração do mercado global, exportando a sua produção excedente para países em desenvolvimento e mesmo para países emergentes.

Com efeito, essas mudanças institucionais devem ser examinadas em um cenário mais amplo de crescentes demandas globais por inovação e desenvolvimento tecnológico no contexto da Década das Vacinas (Vaccines Collaboration, 2013; Homma et al., 2013), intensificando e acelerando as estratégias no âmbito do Complexo Industrial da Saúde para desenvolvimento e produção de novas vacinas.

O principal desafio para o Brasil e os demais países emergentes do BRICs é o de definir estratégias adequadas para maximizar a utilização de todo o seu potencial científico e tecnológico, com um programa intensivo e de longo prazo de apoio à inovação, ao desenvolvimento e à infraestrutura no seu parque produtivo de vacinas, assegurando melhor desempenho e maior competitividade internacional dos seus produtores de vacinas no mercado.

Para o sucesso de tal programa, será necessário um esforço de governança da inovação e do desenvolvimento tecnológico por meio de uma ação coordenada em âmbito federal que assegure fontes estáveis e sustentáveis de financiamento e mercado interno para a produção nacional para o conjunto de ações de PD&I e produção de imunobiológicos estratégicos para o país.

Esse esforço de governança deverá compreender também a coordenação de processos de desenvolvimento tecnológico entre as instituições nacionais produtoras, para evitar competição deletéria aos interesses nacionais e desperdício de recursos. É necessário, com essa finalidade, assegurar os chamados *advanced market commitment* e o apoio dos respectivos governos e de organizações internacionais como a Bill and Melinda Gates Foundation, a OMS, a OPAS, a GAVI e o Unicef, para que o Brasil atinja um novo patamar na inovação e produção de vacinas.

Já observamos em publicações anteriores (Homma et al., 2013; Possas et al., 2015) que, caso não haja uma rápida reversão nessa tendência, tal situação resultará em uma perversa divisão internacional do mercado de imunobiológicos. Enquanto os produtores de países desenvolvidos e mesmo alguns países emergentes, como Índia, Coreia e China, vêm se concentrando de forma crescente no mercado de produtos inovadores e mais lucrativos, os produtores de países em desenvolvimento tendem a ficar restritos ao mercado de imunobiológicos tradicionais, apesar dos seus esforços para reverter esse quadro (Jodar et al., 2003; La Force et al., 2007).

Os produtores públicos brasileiros e Bio-Manguinhos, em particular, vêm fazendo um esforço considerável para mudar tal cenário (Homma et al., 2013; Martins et al., 2011). No entanto, para reverter esse quadro, será fundamental adotar estratégias de impacto, fortalecendo a capacidade de inovação de vacinas no país e em Bio-Manguinhos, criando e assegurando a sustentabilidade de parcerias público-privadas, de novas iniciativas de financiamento e de estímulo à inovação, ao desenvolvimento tecnológico e à produção.

Os esforços de produtores nacionais como Bio-Manguinhos devem ser encarados não apenas como estratégicos para a saúde pública, mas também como um componente essencial de uma estratégia nacional para acelerar a inovação e aumentar a competitividade econômica brasileira no campo florescente da biotecnologia, cada vez mais importante para a saúde e a economia globais.

É importante também destacar a necessidade de maior interação entre os grupos de cientistas que trabalham em diversos segmentos da ciência e tecnologia, explorando possibilidades de cooperação em torno de problemas que aguardam soluções, uma vez que a inovação surge da colaboração científica, da formação de redes que incluem competências complementares.

Como bem aponta Thomas Kuhn em sua obra *A estrutura das revoluções científicas* (Kuhn, 1962), a autêntica evolução da ciência traduz-se por uma revolução, isto é, pelo rompimento com o paradigma vigente e a adoção de um novo paradigma. Tal processo não se faz de forma cumulativa, como ordinariamente se costuma acreditar; na verdade, ele emerge de uma ruptura. É essa revolução, a partir da ruptura com as práticas atualmente estabelecidas, que se faz necessária para que possa efetivamente ocorrer a inovação em vacinas em nosso país. Temos que entender que inovação é o final de todo o investimento na cadeia de inovação. Ou seja: para registrar produtos, temos que ter centenas ou milhares de projetos no início da cadeia.

3.5 Desafios tecnológicos no desenvolvimento e produção de vacinas inovadoras: uma nova perspectiva

Um estudo recente (Hong et al., 2018) oferece uma nova perspectiva sobre controle e operações para a fabricação biofarmacêutica. Desafios e oportunidades são descritos para: 1) tecnologias de microescala para processamento contínuo de alta velocidade; 2) operações de unidades modulares *plug-and-play* com sistemas integrados de monitoramento e controle; 3) modelagem dinâmica de operações unitárias e fábricas inteiras biofarmacêuticas para suporte ao desenvolvimento de processos e controle de toda a fábrica; e 4) tecnologias de controle baseadas em modelo para otimizar a inicialização, a mudança e o desligamento.

Os autores desse estudo ressaltam que o principal desafio é a capacidade de abordar simultaneamente as incertezas, não linearidades, atrasos de tempo, comportamento de fase não mínima, restrições, distribuições espaciais e operações mistas contínuas e discretas que surgem em operações biofarmacêuticas. O *design* de estratégias de controle adaptativas e híbridas é discutido. A análise de dados de processo e os métodos de modelagem de caixa cinza são necessários para lidar com a heterogeneidade e a dimensionalidade tensorial dos dados biofarmacêuticos. Novas biosseparações são discutidas como uma potencial operação custo-efetiva da unidade, com uma discussão dos desafios para a ampla aplicação da cristalização às proteínas terapêuticas.

Como apontado por alguns autores (Hong et al., 2018; Barbano, 2019), entre os principais desafios e perspectivas destacam-se:

- os novos produtos imunobiológicos são complexos e difíceis de fabricar;
- proteínas recombinantes são feitas usando células vivas geneticamente modificadas;
- produzir essas moléculas consistentemente em escala industrial é caro;

- controlar as condições de fabricação e monitorar o crescimento celular e as proteínas de produção é muito importante para a qualidade dos produtos vacinais;
- a complexidade das biomoléculas é também demonstrada pela variedade de modificações da molécula, incluindo modificações pós-translacionais como a glicosilação e produtos de degradação tais como desamidação, oxidação, hidrólise e formação de dissulfureto;
- essas modificações podem afetar a eficácia e a segurança do produto e precisam ser estreitamente controladas;
- desnaturação e agregação também podem ocorrer quando o produto é exposto a vários tipos de estresse durante a produção, o embarque e o armazenamento;
- espécies proteicas desnaturadas ou agregadas podem perder eficácia e causar imprevisibilidade com problemas de imunogenicidade ou toxicidade;
- determinar atributos críticos de qualidade e monitorá-los de maneira confiável é um grande desafio;
- muitas mudanças nos atributos críticos de qualidade são sutis, o que torna a análise analítica precisa medida crucial para o sucesso desses ensaios;
- as exigências das agências reguladoras de produtos imunobiológicos de alta qualidade colocaram mais pressão sobre a indústria para incorporar nova tecnologia analítica para assegurar melhor confiança nos resultados e menor custo na fabricação (Barbano, 2019).

3.6. Considerações

- A indústria biofarmacêutica em rápida evolução deu imensa oportunidade para a indústria analítica inovar, implementar e adaptar tecnologias avançadas para enfrentar esses desafios;
- produtos e soluções devem fornecer precisão e robustez para os clientes da indústria biofarmacêutica quanto à descoberta e ao desenvolvimento de vacinas e outros produtos imunobiológicos na avaliação e controle de qualidade (QA/QC);

- desenvolvimentos em novas instrumentações, técnicas, colaboração e processos são áreas-chave que as empresas estão procurando fortalecer para contribuir melhor para os processos de descoberta de vacinas e outros produtos imunobiológicos;
- o que é necessário é a inovação que oferece excelência em todo o fluxo de trabalho farmacêutico, desde a formulação até o controle de qualidade (CQ), desde a limpeza e verificação até a aplicação dos revestimentos dos produtos desenvolvidos.
- Com média de 10 a 15 anos no tempo para o seu desenvolvimento e US\$ 2,6 bilhões para desenvolver uma nova vacina ou produto imunobiológico, os instrumentos utilizados precisam começar a agregar valor a partir do momento em que são instalados (Barbano, 2019; Hong et al., 2018).
- Em síntese:
- o campo da fabricação biofarmacêutica encontra-se em um estado de fluxo agora na medida em que amadurece;
- as tecnologias emergentes e as demandas do mercado estão levando as empresas a reconsiderarem suas estratégias de fabricação e escalas;
- existem novas oportunidades para engenheiros químicos e de controle de processos, com contribuições impactantes;
- há desafios associados a processos complexos biologicamente derivados;
- a indústria biofarmacêutica precisa trabalhar em estreita colaboração com grupos experimentais na academia ou na indústria que são responsáveis pelas operações da unidade, pois ela possui os sistemas, controla os problemas e pode implementar as soluções propostas (Hong et al., 2018).
- Para monitoramento da *performance* da capacidade de inovação em vacinas no país, são propostos aqui os seguintes indicadores:
- participação do Brasil em projetos de PD&I de vacinas inovadoras contra doenças infecciosas emergentes e negligenciadas desenvolvidas no mundo até 2030;

- participação de produtores brasileiros públicos e privados de vacinas na elaboração de novas vacinas contra doenças infecciosas emergentes e negligenciadas;
- patentes de vacinas e adjuvantes depositados;
- produção, infraestrutura e recursos humanos: capacidade até 2030.

Os fabricantes de vacinas nos países em desenvolvimento desempenham um papel fundamental na produção e disponibilidade global desses produtos, sendo, portanto crucial o aumento dos investimentos em produção, infraestrutura e recursos humanos nesses produtores.

3.7. Indicadores

Evolução dos esforços indutores nacionais na PD&I e produção de novas vacinas contra doenças infecciosas emergentes e negligenciadas até 2030, medida pelo grau de concentração *versus* pulverização da indução;

evolução dos investimentos governamentais em infraestrutura na produção de vacinas por produtor público e privado até 2030;

evolução dos investimentos na capacitação de recursos humanos especializados por institutos e produtores públicos e privados em vacinas até 2030.

4. Desafios regulatórios para qualidade de vacinas

A aplicação e a busca de conformidade com as normas e os requerimentos de Boas Práticas de Fabricação (BPF), estabelecidas pelos organismos internacionais (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use/ICH, Food and Drug Administration/FDA, European Medicines Agency /EMA, Organização Mundial da Saúde/OMS) e nacionais, em nosso caso a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), têm recebido hoje a aceitação mundial tanto pelas agências de regulação sanitária quanto pelos produtores dos insumos para saúde,

como vacinas e outros produtos biológicos. No entanto, as novas exigências impostas por essas normas e requerimentos tornaram-se verdadeiras “barreiras regulatórias” à entrada de produtos vacinais no mercado mundial e constituíram-se em enormes desafios para os laboratórios produtores, em especial para os produtores de vacinas no Brasil e em outros países em desenvolvimento.

4.1 BPF e barreiras regulatórias no mercado de vacinas

A busca de atendimento às exigências regulatórias estabelecidas levou à necessidade de altos investimentos pelos laboratórios produtores na modernização de suas instalações, em novos equipamentos, novas tecnologias, novas estruturas organizacionais que pudessem fortalecer as atividades de controle e garantia de qualidade. Diante desse cenário, numerosos laboratórios produtores de vacinas, sobretudo nos países em desenvolvimento, e principalmente os produtores públicos não conseguiram realizar a modernização e os investimentos necessários e tiveram que encerrar suas atividades.

No início da década de 60, em quase todos os países da América Latina, existiam laboratórios públicos produtores de vacinas, vários deles importantes desenvolvedores e produtores, como o Instituto de Saúde Pública do Chile – onde, na década de 50, Fuenzalida e Palacios desenvolveram a vacina da raiva utilizando cérebro de camundongos recém-nascidos (Fuenzalida e Palacios, 1955). Essa vacina, aperfeiçoada posteriormente e produzida por diversos países latino-americanos, inclusive o Brasil, pelo Instituto Butantan de São Paulo e o Instituto de Tecnologia do Paraná (Tecpar), foi importante instrumento para a erradicação da raiva urbana nesses países. Foi utilizada até 2000, tendo sido substituída pela vacina produzida em cultivo de células de linhagem VERO.

O Food and Drug Administration (FDA), uma das mais antigas agências regulatórias, criado em 1906, foi alertado por diversos acidentes em virtude da administração de

vacinas e medicamentos como ocorrido com uma antitoxina diftérica, contaminada com bacilos vivos de tétano que ocasionou a morte de 12 crianças; um acidente com a vacina de poliomielite inativada descoberta por Jonas Salk, em 1955, quando um laboratório produtor dessa vacina falhou na inativação completa do vírus em um único lote e cerca de sessenta indivíduos vacinados desenvolveram poliomielite e outros 89 familiares contraíram por meio destes a doença, dentre outros. O FDA estabeleceu o primeiro documento de BPF para produtos farmacêuticos em 1963, no qual são descritos os procedimentos a serem seguidos para fabricação, embalagem e estocagem dos produtos farmacêuticos acabados. Durante os anos de 1970, os requerimentos de BPF passaram por uma série de revisões, e as normas foram expandidas com o objetivo de garantir que os insumos farmacêuticos tivessem qualidade e pureza, com as características para obter os objetivos almejados pelo produto.

Ao longo dos anos 1980, de forma a tornar mais efetiva a implementação de BPF, o FDA publicou uma série de documentos orientadores, tais como o *Guia de inspeção de sistemas computadorizados no processamento de medicamentos* e o *Guia de princípios gerais da validação de processos*. A partir de 2000, o FDA passa a adotar uma abordagem baseada em risco para a aplicação de BPF para a indústria farmacêutica (Immel, 2001).

Uma primeira minuta do texto de BPF da OMS foi preparada em 1967 por um grupo de consultores, a qual foi submetida à 21ª Assembleia Mundial da Saúde, com o título *Draft requirements for good manufacturing practice in the manufacture and quality control of medicines and pharmaceutical specialities*, tendo sido aprovada.

Mais tarde, após uma série de revisões, em 1992 a OMS publicou no *Technical Report Series* (TRS), n. 823, anexo 1, os requerimentos de BPF para produtos farmacêuticos, os quais foram apresentados em três partes: 1 – Gerenciamento da qualidade na indústria de medicamentos: filosofia e elementos essenciais; esboça

os conceitos gerais de Garantia da Qualidade (QA), bem como os componentes principais de BPF, que são responsabilidade da alta gestão, gestão da produção e gestão da qualidade; 2 – Boas práticas na produção e controle de qualidade; 3 – Suporte e guias complementares, que não substituem os tópicos das partes 1 e 2, mas especificam detalhadamente os pontos para fabricação de preparações estéreis para minimizar o risco de contaminação microbiana, de particulado e pirogênio.

Com recomendações para cumprimento de requisitos em todos os países-membros da OMS, esse documento cobre as normas e os requerimentos para pessoal, instalações, equipamentos, biotérios de criação e uso, produção de biológicos, rotulagem e embalagem, liberação de lotes, documentos de distribuição, garantia de qualidade e controle de qualidade de insumos para produção, processos e produtos. Nesse mesmo ano, um regulamento de BPF mais específico para vacinas e produtos biológicos em geral foi publicado no TRS, n. 822, anexo 1 (1992), com o objetivo de complementar os requerimentos de BPF para produtos farmacêuticos. Os procedimentos necessários para controle de produtos biológicos são em larga medida determinados pela fonte dos produtos e métodos de fabricação (WHO, 2014).

Nesse contexto, com o estabelecimento do Mercado Comum Europeu, em 1980, esses países discutiram e buscaram a harmonização das suas legislações de regulação sanitária. O sucesso de tal iniciativa levou o Japão, os EUA, a Comunidade Europeia e indústrias farmacêuticas a discutirem a harmonização dos produtos farmacêuticos no mundo. Em 1989, foi organizada a Conferência das Autoridades Regulatórias de Medicamentos (ICDRA) pela OMS, em Paris, quando foi desenvolvido um plano de ação específico do International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH).

A criação formal do ICH ocorreu em abril de 1990 em Bruxelas, com o propósito de harmonizar a interpretação e a aplicação dos requerimentos técnicos e

requerimentos para o registro de produtos. Na ocasião, foram definidos os principais tópicos que seriam tratados por essa nova agência internacional: segurança, qualidade e eficácia, itens básicos para aprovação de um novo produto. Houve um grande avanço nas harmonizações promovidas pelo ICH, que passou a exigir normas muito mais complexas e restritivas para produção de insumos farmacêuticos.

As novas exigências estabelecidas pelo ICH, buscando a harmonização das normas, definia sempre a norma mais exigente e rigorosa para aplicação em todos os países desenvolvidos. Tal fato criou um grande dilema para os países em desenvolvimento, pois significava a existência de dois padrões mundiais e duas qualidades de produtos: a estabelecida pelo ICH, muito mais rígida e restritiva, buscando como resultado a garantia de melhor qualidade aos produtos dos países-membros do próprio ICH; e outro padrão, o dos países em desenvolvimento, que não seguiam as normas do ICH.

Para atingir as qualificações ditadas pelas normas do ICH, os países em desenvolvimento teriam que realizar novos e vultosos investimentos em instalações, equipamentos, processos e procedimentos de produção, recursos humanos e todos os itens relacionados a garantia de qualidade e atividades regulatórias. Parecia nítido que as normas do ICH tinham por objetivo eliminar das atividades produtivas os laboratórios de produção de vacinas dos países em desenvolvimento.

No entanto, apesar dessas barreiras regulatórias, alguns países em desenvolvimento vêm entendendo que é sempre importante buscar a melhor qualidade e oferecer produtos de alta confiança à sua população, bem como agências internacionais como a OMS têm buscado aproximação com o ICH. Para evitar essa dicotomia, já existem países em desenvolvimento integrando-se ao ICH, inclusive tornando-se membros desta organização, como é o caso do Brasil,

da Coreia e da China. Atualmente, o ICH conta com dez membros reguladores, dentre os quais a Anvisa e seis indústrias (ICH, 2019).

O ICH é, portanto, o principal fórum mundial de harmonização de requisitos técnicos composto por autoridades de regulação e indústria farmacêutica. Estes requisitos técnicos são apresentados em guias específicos para diferentes aspectos da qualidade:

- Estabilidade – Q1 A – Q1 F.
- Validação Analítica – Q2.
- Impurezas – Q3 A – Q3 D.
- Farmacopeias – Q4 – Q4 B.
- Qualidade de Produtos Biotecnológicos – Q5 A – Q5 E.
- Especificações – Q6 A – Q6 B.
- Boas Práticas de Fabricação (IFAs) – Q7.
- Desenvolvimento Farmacêutico – Q8.
- Gerenciamento de Riscos à Qualidade – Q9.
- Sistemas de Qualidade Farmacêutica – Q10.
- Desenvolvimento e Produção de IFAs (*drug substances*) – Q11.
- Gerenciamento do Ciclo de Vida do Produto – Q12.
- Produção Contínua de IFAs e Produtos Farmacêuticos – Q13.
- Desenvolvimento de Procedimentos Analíticos – Q14.

4.2 O contexto regulatório no Brasil

4.2.1 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

As atividades de regulação de vacinas, na década de 80, eram reguladas e controladas pela Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde e pelo Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Domissanitários (LCCDMA), localizado nas cercanias da Praça Mauá, Rio de Janeiro, seu laboratório de referência, o qual foi transferido para a Fundação Oswaldo Cruz no final da década de 70.

As bases legais para o registro de medicamentos eram estabelecidas pela Lei Sanitária n.6.360, de 23 de setembro de 1976, a qual dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos. Essa lei abrange todas as etapas de manipulação de produtos sujeitos à Vigilância Sanitária: registro, autorização das empresas e licenciamento dos estabelecimentos, responsabilidade técnica, rotulagem, publicidade, embalagens, meios de transporte, infrações, penalidades, fiscalização e controle de qualidade de medicamentos. Estabelece que nenhum produto, inclusive o importado, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de ser registrado no MS.

Em 1981, com as demandas crescentes das atividades laboratoriais para fins regulatórios e buscando modernizar o apoio laboratorial com esta finalidade, o Ministério da Saúde criou o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), instituição ligada à Fundação Oswaldo Cruz, na época presidida por Guilardo Martins Alves. O INCQS recebeu as responsabilidades do Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Alimentos (LCCDMA), seu pessoal e equipamentos laboratoriais em sua maioria muito antigos e obsoletos. Com apoio direto do Ministério da Saúde e da própria Fiocruz, no novo edifício especialmente

construído para abrigar o INCQS a instituição rapidamente estruturou e organizou todos os laboratórios, dotando-os com equipamentos modernos, incorporando novos recursos humanos e novas tecnologias de controle de qualidade.

O INCQS iniciou as suas atividades concentrando-se especialmente em vacinas. Nessas atividades, incorporou tecnologias de ponta de controle de qualidade das vacinas e, com isso, colaborou fortemente para o sucesso do PNI. Todas as vacinas, importadas ou produzidas nacionalmente, passaram a ser controladas, lote a lote, pelo INCQS, permitindo conferir qualidade às vacinas utilizadas no PNI e alcançando assim a confiança da população no programa.

A qualidade e a importância do trabalho realizado levaram o INCQS a uma crescente inserção internacional, e já em 1993 o instituto participou do estudo colaborativo para estabelecimento de padrões de referência e harmonização de metodologias para controle de qualidade de vacinas de sarampo, febre amarela, raiva, pólio oral, BCG e DTP, organizado pela Rede Regional Nacional de Laboratórios de Controle de Qualidade de Vacinas (RRNLCQV), apoiado pelo Sistema Regional de Vacinas (SIREVA) da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Com a experiência obtida nesses anos, o INCQS passou a integrar a rede de laboratórios credenciada pela OMS para realizar as análises de potência e termoestabilidade da vacina oral da poliomielite adquirida pelo Fundo Rotatório da OPAS. Mais tarde, essa colaboração internacional seria expandida para a vacina de febre amarela. Era também o INCQS que elaborava o parecer técnico para subsidiar a SVS/MS quanto à concessão ou não do registro de produtos no país (Gemal e Leal, 2005).

Nesse período, com o desenvolvimento do setor produtivo, o escopo e as ações de vigilância sanitária foram ampliados para tratar outras questões como as relativas ao trabalho, transporte de cargas, disseminação de vetores e agentes patogênicos, pesquisa clínica e avaliação de riscos e vigilância de eventos adversos de produtos e tecnologias utilizados em saúde. Ocorreu entre 1996 e 1998 uma série

de eventos negativos na área de atuação da vigilância sanitária, como a falsificação de medicamentos, com numerosos casos registrados pelo Ministério da Saúde, roubos de cargas de medicamentos, venda de medicamentos sem registro no Brasil ou contrabandeados, medicamentos com baixa qualidade, o que vinha gerando um quadro de grande preocupação e insegurança. Foram registrados também diversos incidentes como os óbitos de idosos na Clínica Santa Genoveva, no Rio de Janeiro (1996), óbitos de pacientes de duas clínicas de hemodiálise em Caruaru, Pernambuco, em virtude da água contaminada, o caso da “pílula de farinha”, em 1998, com o anticoncepcional Microvlar da Schering do Brasil, entre outros.

Tais fatos marcaram a saúde pública brasileira e expuseram a fragilidade da regulação sanitária da época, que incomodava até mesmo o setor produtivo (Silva, Costa e Lucchese, 2018). Houve um aumento de demandas, pela sociedade em geral, por atividades e exigências regulatórias, o que levou o governo a criar a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), pela lei n. 9.782, de 26 de janeiro de 1999, pelo então presidente Fernando Henrique Cardoso.

A ANVISA representou um importante *upgrade* nessas atividades regulatórias. Foi criada como agência de regulação independente, mas vinculada ao Ministério da Saúde, herdando todas as funções e responsabilidades da então Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária e a abrangência das necessidades de regulação sanitária nos contextos nacional e internacional. A agência contava ainda com o INCQS, que, vinculado administrativamente à Fiocruz, passou a ter um “vínculo técnico” com a Anvisa.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária estruturou-se e organizou-se de forma a responder pela grande responsabilidade conferida às atividades de regulação sanitária no país. Já em 2001 passou a ser acreditada pela OMS como uma autoridade regulatória “funcional”, a qual cumpre com as seis funções críticas para garantir que os produtos liberados para distribuição sejam avaliados adequadamente e

atendam aos padrões internacionais de qualidade e segurança: licenciamento de produtos; farmacovigilância; sistema de liberação de lotes; laboratório de controle de qualidade; inspeções de BPF; e avaliação de desempenho clínico.

A existência no país de uma autoridade regulatória “funcional” é a primeira condição para a pré-qualificação de um laboratório produtor pela OMS. Dessa forma, possibilitou ao Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/Fiocruz) alcançar a pré-qualificação da vacina de febre amarela pela OMS em 2001 e a vacina de meningite meningocócica AC em 2007 para fornecimento às agências das Nações Unidas (OMS, OPAS e Unicef). Desde então, Bio-Manguinhos já exportou mais de 153 milhões de doses de vacina contra a febre amarela para 74 países e 13,4 milhões de doses de vacina de meningite AC para controle da doença nos países do cinturão da meningite na África.

A Anvisa vem elaborando, desde a sua criação, intenso arcabouço regulatório e mantendo-o atualizado em consonância com as normas internacionais, cuja evolução tem elevado cada vez mais os níveis de exigência. Tais normas são publicadas na forma de Resoluções da Diretoria Colegiada (RDCs). As principais RDCs aplicadas ao registro de produtos biológicos são:

- RDC n. 80, de 18/03/2002, publicada no DOU em 19/03/2002. Aprova o Regulamento Técnico de Registro, Alterações e Inclusão Pós-Registro e Revalidação dos Produtos Biológicos. Este foi o primeiro marco normativo e revogou a Portaria SVS n. 109/1993, a qual delegava ao INCQS a responsabilidade da emissão de parecer técnico sobre solicitação de registro e de programar as inspeções de Boas Práticas de Fabricação; e a Portaria SVS n. 107/1994, a qual estabelecia as normas para análise de processos de registro de imunobiológicos.
- RDC n. 315, de 26/10/2005, publicada no DOU em 31/10/2005. Aprova o Regulamento Técnico de Registro, Alterações Pós-Registro e Revalidação de Registro dos Produtos Biológicos Terminados. Revoga a RDC n. 80, de

18/03/2002. As principais modificações no registro de produtos biológicos implementados por esta RDC decorreram da necessidade da descrição de todas as etapas do processo de fabricação do Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA) e do produto acabado a granel, apresentação da documentação de validação dos procedimentos de transporte e da documentação de produção e controle de qualidade de três lotes consecutivos de produto terminado.

- RDC n. 55, de 16/12/2010, publicada no DOU em 17/12/2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Altera a RDC n. 315/2005 e permanece vigente até o momento. Altera e complementa as normas anteriores. Apesar de apresentar elementos semelhantes às normas internacionais, difere, por exemplo, na nomenclatura. Não adota o termo “biossimilar” utilizado na Europa, nos Estados Unidos e pela própria OMS. A ANVISA adota, neste caso, o nome de produto biológico, e no caso de produto inovador, o nome de produto biológico novo.
- RDC n. 49, de 20/09/2011, publicada no DOU em 22/09/2011. Dispõe sobre a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamentos de registro de produtos biológicos e dá outras providências. Revoga a RDC n. 315, de 26/10/2005, e permanece vigente até o momento.
- RDC n. 205, de 28/12/2017, publicada no DOU em 29/12/2017. Estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de Boas Práticas de Fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras.
- Desde sua criação, a ANVISA vem investindo muito em capacitação de pessoal, em especial em Boas Práticas de Fabricação. Neste tópico, editou três RDCs:
 - RDC n. 134, de 13/07/2001, publicada no DOU em 16/07/2001. Dispõe sobre o Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos. Revoga a PRT n. 16, de 06/03/1995.
 - RDC n. 210, de 04/08/2003, publicada no DOU em 14/08/2003. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, conforme o Anexo I desta Resolução. Revogou

a RDC n. 134, de 13/07/2001.

- RDC n. 17, de 16/04/2010, publicada no DOU em 19/04/2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Revoga a RDC n. 210, de 04/08/2003.

A publicação da RDC n. 17/2010 elevou o nível das exigências de BPF, em especial no que tange ao grau das áreas limpas requeridas para a fabricação de medicamentos – ou seja, anteriormente o requerido era grau A circundado por C e passou a ser grau A circundado por B. A adequação à nova RDC significou alto investimento em novos sistemas de ar condicionado por parte dos produtores, paralisação temporária da produção e fornecimento de importantes produtos, em especial para o PNI.

A ANVISA realiza de forma rotineira inspeções sanitárias nos laboratórios produtores internacionais e nacionais, aplicando as normas de BPF e verificando as não conformidades. Nos últimos anos, todos os laboratórios nacionais enfrentaram ou estão ainda encaminhando diversos problemas de cumprimento das normas de BPF e tiveram as atividades de produção de algumas vacinas suspensas pela agência.

Por outro lado, a ANVISA vem buscando cada vez mais atualizar a regulamentação e colocando em revisão as que considera mais desatualizadas, em especial a RDC n. 17/2010, que trata das BPF de medicamentos, a qual adotou como base o guia de Boas Práticas de Fabricação da OMS, na sua versão de 2003. A OMS já atualizou este guia em 2011 e 2013. Atualmente, a RDC n. 17/2010 está em revisão. Além dos guias da OMS, deverão ser consideradas referências ainda mais recentes, como os guias do Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), revisados em 2018 (Brasil, 2019).

Atualmente, a ANVISA é reconhecida pela OMS pela sua abrangência e competência regulatória, sendo considerada referência e uma das melhores agências de regulação dentre os países em desenvolvimento. Participa de vinte

grupos de trabalho do Conselho do ICH, que são responsáveis pela elaboração e pela revisão dos documentos publicados. A ANVISA foi aceita como observadora do ICH em dezembro de 2015, e um ano após, em novembro de 2016, passou a ser membro regular. Para se manter nesta condição, a instituição precisa implementar cinco guias de nível II do ICH até novembro de 2021.

Existe um consenso sobre a importância das atividades da ANVISA nas questões regulatórias. Hoje, a agência é reconhecida pelos parceiros dos países desenvolvidos como uma instituição reguladora de alto nível, o que é muito importante, pois é um reconhecimento explícito da alta qualidade de insumos para saúde produzidos e utilizados no país. Entretanto, as atividades da ANVISA são desenvolvidas, em sua grande maioria, apoiadas e baseadas apenas em documentos publicados. Nesse contexto, a agência poderia e deveria ampliar suas atividades, implantando um centro de pesquisas e desenvolvimento tecnológico para apoiar as atividades de inovação tecnológica e contribuir na busca de novos produtos de interesse à saúde da população. Com o desenvolvimento dessas atividades de pesquisa e desenvolvimento, os profissionais da ANVISA teriam a oportunidade de ampliar seus conhecimentos científicos e tecnológicos, além de defender/encaminhar as decisões com embasamento muito mais substantivo, com conhecimentos científicos e tecnológicos adquiridos na bancada do laboratório, contribuindo para aumentar a capacitação científica e tecnológica na área.

4.3 INPI – o Sistema Nacional de Patentes

Vacinas vêm se tornando no mundo contemporâneo produtos cada vez mais multipatenteados – *multipatented vaccines* (Possas et al., 2015) –, e a adequada resposta às questões de propriedade intelectual é, portanto, fundamental para o seu desenvolvimento. Por este motivo, é crucial compreender a forma como se estrutura e organiza o sistema de patentes no país e como o processo de avaliação de pedidos de patente impacta no desenvolvimento de novas vacinas.

O Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), órgão subordinado ao Ministério da Indústria, Comércio Exterior e Serviços (MDIC), é o escritório de patentes do Brasil e responsável por fazer cumprir a legislação nacional de propriedade intelectual. Criado em 1970, em substituição ao antigo Departamento Nacional de Propriedade Industrial, o instituto agregou às tarefas tradicionais de concessão de marcas e patentes a responsabilidade pela averbação dos contratos de transferência de tecnologia e, posteriormente, pelo registro de programas de computador, contratos de franquia empresarial, registro de desenho industrial e de indicações geográficas. A propriedade intelectual é um tema de crescente importância para a economia do país e favorece a inserção na comunidade internacional.

Contudo, embora tenha mostrado importantes avanços no seu desempenho, a principal dificuldade do INPI está na lentidão das suas avaliações, o que impede a instituição de responder às necessidades do cada vez mais acelerado ambiente de negócios do país (Brasil, INPI, 2018). Isso porque o tempo médio de espera entre o pedido e a concessão de patentes no INPI está em torno de dez anos, enquanto nos países desenvolvidos, como a China, e mesmo nas economias emergentes do mundo, esses prazos giram em torno de três anos, o que é inaceitável. Alguns passos vêm sendo dados pelo MDIC para mudar tal situação, como o acréscimo de 25% no quadro funcional do INPI, com a contratação de 210 novos servidores para acelerar os exames dos pedidos de registros de marcas e patentes. Outros mais estão sendo dados, com a adoção de providências administrativas e o investimento de R\$ 40 milhões em máquinas.

Em 2018, foram instalados novos equipamentos de tecnologia da informação, com o objetivo de agilizar as análises. Como resultado, o INPI já apresenta expressivos ganhos de produtividade. Por exemplo, o número de patentes concedidas para 2018 subiu 77,4% na comparação com o ano anterior.

Embora os números sejam animadores, está evidente que, com a atual capacidade operacional do INPI, não é possível avançar muito. Uma solução definitiva para

esse problema é urgente, combinando e mantendo investimentos em servidores, infraestrutura e tecnologia da informação. A incorporação de análises de patentes no campo das vacinas é complexa e exigirá o fortalecimento da capacidade local para lidar com questões de propriedade intelectual em acordos de transferência de tecnologia e em parcerias público-privadas.

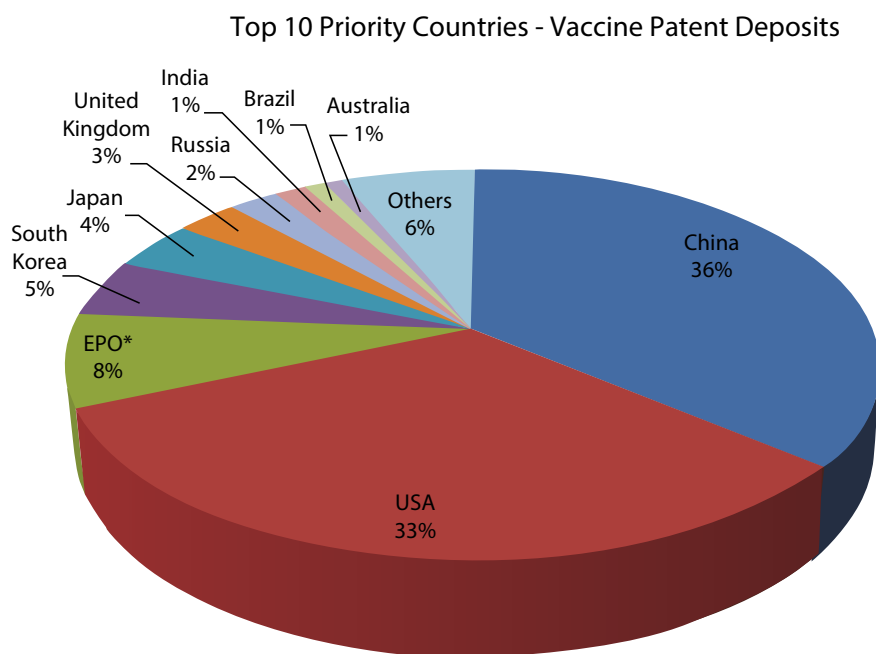
As patentes são consideradas um incentivo crucial para a inovação. No entanto, apesar das vantagens do sistema mundial de propriedade intelectual, as patentes criam um monopólio que restringe a difusão e a disseminação da inovação (Arrow, 1962), o que afeta em particular o acesso a processos e produtos voltados à saúde pública, como as vacinas. O argumento é que essa restrição é temporária (após vinte anos, a proteção da patente “cai” no domínio público) e compensada pelo fato de que o conhecimento relacionado à patente é necessariamente publicado no momento em que a patente é concedida.

No entanto, têm sido cada vez mais observados os impactos negativos do monopólio criado pelo sistema de patentes na inovação de produtos de saúde, particularmente no desenvolvimento e acessibilidade a novas drogas para doenças negligenciadas e emergentes. Mecanismos de incentivo para compensar essa “falha de mercado” (*market failure*) foram concebidos e propostos por alguns autores (Love, 2005; Van Zimmeren et al., 2011), e muitos países, como a China, Japão e Coréia do Sul, vêm implementando com sucesso e grande dinamismo incentivos como prêmios, *pools* de patentes e crédito facilitado.

Os resultados do dinamismo propiciado por tais incentivos são apresentados na Figura 10, que mostra a participação percentual desses países nos depósitos de patentes, com liderança da China e dos EUA. Uma pesquisa no *Derwent Innovations Index* recuperou 6.060 documentos de depósito de patentes no mundo entre 2008 e 2013. A Figura 10 fornece a distribuição de depósitos de patentes de vacinas nos dez países prioritários, com a China, os EUA e a Europa Patent Office responsáveis,

respectivamente, por 36%, 33% e 8% (totalizando 77%) dos depósitos de patentes de vacinas do mundo (Possas et al., 2016).

Figura 10 – Participação nos depósitos de patentes de vacinas no mundo para os dez maiores países de prioridade – 2008-2013



*Escritório Europeu de Patentes (EPO)

Fonte: Sistema de Informação da Escola de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro sobre a Indústria Química (Siquim); Derwent Innovations Index, data da pesquisa: 17 jun. 2015. In: Possas et al. (2016).

Embora no setor de vacinas questões de propriedade intelectual que afetem preços permaneçam ainda incertas, questões como o acesso a novas tecnologias de vacinas multipatenteadas (multipatented vaccines), como adjuvantes para composições de vacinas (Sette e Rappuoli, 2010), continuam a ser um grande desafio no atual cenário regulatório (Possas et al., 2015).

Para fabricantes de vacinas em países emergentes, o acesso a informações de patentes sobre adjuvantes de vacinas é uma questão da maior relevância, que pode ser um importante obstáculo para o desenvolvimento de vacinas. A

incorporação de novos adjuvantes para vacinas que estimulam a resposta imune tornou-se crucial para o desenvolvimento de vacinas inovadoras, assegurando respostas imunitárias necessárias à proteção vacinal por um longo período de tempo.

Finalmente cabe destacar, além da necessidade de flexibilização de patentes por patent pools e outros mecanismos de incentivo à inovação que favorecerão a ampliação do acesso a vacinas – os quais detalharemos mais adiante –, a importância decisiva que terão os avanços no campo da Open Science. Esta constitui um novo paradigma que, ademais de possibilitar a aceleração da descoberta de novos produtos como medicamentos e vacinas, tem uma importantíssima dimensão social, permitindo prevenir e curar doenças de maneira mais rápida (Low, Bountra e Lee, 2016; Norman et al., 2011). Ressalta aqui a importância do Structural Genomics Consortium (SGC). Enquanto nos Estados Unidos e em outros países a Open Science serve mais à publicação de resultados científicos em artigos colaborativos e compartilhamento de dados em outras áreas como meio ambiente, clima ou agricultura, o SGC é a primeira organização a produzir informações com base na Open Science sobre medicina e biologia voltadas à descoberta de medicamentos. O avanço da Open Science na área de vacinas é da maior prioridade, pois ainda constitui importante lacuna.

Listamos a seguir o marco legal que orienta a concessão de patentes de vacinas e outros produtos biológicos pelo INPI.

Leis:

- Lei n. 10.196, de 14 de fevereiro de 2001 – Altera e acresce dispositivos à lei n. 9.279, de 14 de maio de 1996, que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial, e dá outras providências.
- Lei n. 13.123, de 20 de maio de 2015 – Regulamenta o inciso II do § 1º e o § 4º do art. 225 da Constituição Federal, o Artigo 1, a alínea j do artigo 8º, a alínea

c do artigo 10, o artigo 15 e os §§ 3º e 4º do artigo 16 da Convenção sobre Diversidade Biológica, promulgada pelo decreto n. 2.519, de 16 de março de 1998; dispõe sobre o acesso ao patrimônio genético, sobre a proteção e o acesso ao conhecimento tradicional associado e sobre a repartição de benefícios para conservação e uso sustentável da biodiversidade; revoga a medida provisória n. 2.186-16, de 23 de agosto de 2001; e dá outras providências.

Resoluções:

2019

- Resolução PR n. 237, de 28 de março de 2019 – Institui o Projeto-Piloto Prioridade BR IV (RPI n. 2.517, de 02/04/2019).

2018

- Resolução PR n. 227, de 30/10/2018 – Disciplina a análise do pedido de patente de invenção pendente de exame, com o aproveitamento do resultado das buscas realizadas em escritórios de patentes de outros países, de organizações internacionais ou regionais.
- Resolução PR n. 224, de 31/08/2018 – Institui a fase II do Projeto-Piloto de Exame Compartilhado PPH PROSUL.
- Resolução PR n. 222, de 20/07/2018 – Institui o Projeto-Piloto de Exame Compartilhado PPH INPI-UKIPO.
- Resolução n. 220/2018, de 25/05/2018 – Institui a fase II do Projeto-Piloto do trâmite prioritário de processos de patentes depositados por Instituição Científica, Tecnológica e de Inovação.
- Resolução n. 218/2018, de 07/05/2018 – Institui a fase II do Projeto-Piloto de Exame Compartilhado PPH INPI-USPTO.
- Resolução n. 217/2018, de 03/05/2018 – Altera a resolução n. 80, de 19 de março de 2013, que disciplina a priorização do exame de pedidos de patente e patentes de produtos e processos farmacêuticos, bem como equipamentos e materiais relacionados à saúde pública.

- Resolução n. 212/2018, de 28/02/2018 – Institui a fase III do Projeto-Piloto de priorização do exame de pedidos de patentes pertencentes a famílias de patentes com origem no Brasil, “Prioridade BR”.
- Resolução n. 211/2018, de 28/02/2018 – Institui a fase III do Projeto-Piloto de priorização do exame de pedidos de patentes depositados por Microempreendedores Individuais, Microempresas ou Empresas de Pequeno Porte, “Patentes MPE”.
- Resolução n. 209/2018, de 26/01/2018 – Institui o Projeto-Piloto de Exame Compartilhado PPH INPI-SIPO.
- Resolução n. 211/2018, de 28/02/2018 – Institui a fase III do Projeto-Piloto de priorização do exame de pedidos de patentes depositados por Microempreendedores Individuais, Microempresas ou Empresas de Pequeno Porte, Patentes “MPE”.
- Resolução n. 210/2018, de 26/01/2018 – Altera a resolução INPI PR n. 154, de 21/12/2015.

4.4 CNTBio e Conep: biossegurança e bioética

Existe uma vasta literatura sobre ética em imunizações e bioética na pesquisa e desenvolvimento de vacinas, e uma boa síntese dessa literatura pode ser encontrada em estudos abrangendo questões diversas e cruciais como o direito do paciente à informação sobre eventos adversos de vacinas – até onde informar?; consentimento informado assinado, quando usar? –, entre inúmeras outras questões de grande complexidade e da maior importância para uma abordagem ética do binômio vacinas-vacinações (Cunha, Goldim e Krebs, 2016; Isaacs et al., 2009).

4.4.1 Conceituação: interfaces entre biossegurança e bioética

Vamos nos concentrar aqui em dois dos aspectos dessa questão: a dimensão conceitual e o sistema regulatório brasileiro em bioética voltado à avaliação de projetos de pesquisa e desenvolvimento de vacinas e as interfaces entre a Conep, a CTNBio e o Código de Ética de Manipulações Genéticas proposto em 2002, envolvendo o Princípio Ético da Precaução e outras questões de ordem ética (Possas e Minaré, 2002; Freitas, 2002).

A discussão conceitual sobre o Princípio da Precaução é crucial para o tratamento das questões éticas relacionadas ao desenvolvimento de vacinas. Este princípio foi proposto formalmente na Conferência Rio 92, no artigo 15 da Declaração do Rio sobre Meio Ambiente e Desenvolvimento (Conferência das Nações Unidas sobre o Meio Ambiente e o Desenvolvimento, 1992). A sua definição nesta conferência foi a de que “O Princípio da Precaução é a garantia contra os riscos potenciais que, de acordo com o estado atual do conhecimento, não podem ser ainda identificados”. Segundo este princípio, “na ausência da certeza científica formal, a existência de um risco de um dano sério ou irreversível requer a implementação de medidas que possam prever este dano”.

Esta definição da Conferência Rio 92 invoca as noções de “certeza científica” e de “risco potencial”, o que, na ausência de adequada fundamentação científica na identificação e dimensionamento do risco, poderá levar a equívocos de interpretação do Princípio da Precaução.

Essa redação do Princípio da Precaução ou Prudência não implica, necessariamente, uma leitura literal, o impedimento da atividade, e sim a implementação de procedimentos ou medidas que efetivamente assegurem a execução da atividade dentro de condições suficientemente necessárias à prevenção do potencial risco de

dano já previsto e dimensionado (Possas e Minaré, 2002). O adequado entendimento da prevenção do risco potencial é uma questão crucial para lidar com questões de bioética no desenvolvimento de vacinas.

Nesse plano conceitual, é importante inicialmente observar que a noção de risco é relativamente recente na história da filosofia e da metodologia científica, tendo surgido somente com Pascal, em meados do século XVII. Pascal associa pela primeira vez o dano com sua probabilidade de ocorrência e magnitude, introduzindo uma perspectiva coletiva do dano, a noção matemática do risco (Bernstein, 1997) possibilitando fundamento científico para sua antecipação.

No entanto, foi somente na segunda metade do século XX que Potter, autor que definiu pela primeira vez o conceito e os fundamentos da bioética, passou a utilizar o conceito de “conhecimento que pode ser perigoso”, definindo-o como aquele ainda não bem compreendido e cujas consequências ainda não são totalmente conhecidas. É importante destacar que, na visão de Potter, para enfrentar tal situação é necessário gerar mais conhecimento e não tentar impedi-lo (Potter, 1970).

Com o surgimento da engenharia genética, no início dos anos 1970, os próprios pesquisadores passaram a se preocupar com a utilização desse novo conhecimento como potencialmente perigoso, estabelecendo moratória voluntária para a pesquisa nesse campo. A Conferência de Asilomar, em 1975, possibilitou a elaboração de diretrizes para a utilização adequada e segura do conhecimento científico na engenharia genética (Berg et al., 1975).

A postura precautória assumida pela Conferência de Asilomar contribuiu para a orientação do comportamento na atividade da pesquisa em engenharia genética, que fundamentaria o Princípio da Prudência ou Precaução que seria posteriormente objeto de reflexão por diversos autores, fundamentando posteriormente, no cenário internacional, a atividade dos órgãos regulamentadores da atividade científica nesse campo em todo o mundo.

4.4.2 Dilemas éticos na vacinação: resposta à hesitação e recusa de vacinas

No campo específico das vacinas, de acelerado desenvolvimento e aplicação da engenharia genética, a adoção da postura precautória introduzida pela Conferência de Asilomar deve ser conciliada com a necessidade de permitir a apropriação dessas inovações científicas e tecnológicas pelas sociedades e pelos respectivos sistemas de saúde, na perspectiva da proteção da saúde da coletividade e do bem-estar social. Posições obscurantistas de aversão irracional a qualquer risco de produtos em saúde impediriam de forma absurda o consumo de vacinas e medicamentos, uma vez que todos possuem algum efeito adverso. Ao contrário, devem ser incentivadas inovações que permitam minimizar cada vez mais os riscos de eventos adversos vacinais, como vacinas inativadas e outras estratégias em desenvolvimento.

Em síntese, o desafio de lidar com riscos mínimos aceitáveis deve ser considerado, como propõem os referidos autores, propulsor da inovação e não impeditivo do avanço do conhecimento científico (Potter, 1970; Berg et al., 1975; Bernstein, 1997). Esse raciocínio aplica-se de forma bastante adequada aos produtos vacinais.

A necessidade de responder ao rápido crescimento de fenômenos comportamentais no mundo contemporâneo, os quais têm afetado não apenas os países desenvolvidos mas também aqueles em desenvolvimento, como “hesitação em vacinar” (*vaccine hesitancy*) e “recusa à vacinação” (*vaccine refusal*), agravada pela emergência e pelo ressurgimento de doenças infecciosas, como o sarampo, vem impondo às autoridades e aos programas nacionais de imunização a necessidade de lidar com importantes dilemas éticos no debate quanto à obrigatoriedade ou não de vacinar: direitos dos pais *versus* direitos da criança.

4.4.3 Arcabouço institucional e marco legal: Conep e CTNBio

No Brasil, projetos de estudos clínicos com vacinas são avaliados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, apoiada por uma rede de 645 comitês locais de ética (CEPs) em universidades e institutos de pesquisa. A Conep é uma comissão do Conselho Nacional de Saúde (CNS), criada por meio da resolução n. 196/96 e com sua constituição designada pela resolução n. 246/97, com a função de implementar as normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, aprovadas pelo Conselho (Conass, 1996, 1997).

Projetos de pesquisa de vacinas com organismos geneticamente modificados (OGMs) são submetidos à avaliação da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), órgão colegiado vinculado ao Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações, apoiado por uma rede de 313 comitês locais de biossegurança (CiBios), institutos de pesquisa e universidades. A existência da CTNBio é prevista na Lei de Biossegurança (n. 11.105/05). Esta legislação exige que qualquer organismo geneticamente modificado (OGM), como vacinas recombinantes, passe por uma criteriosa avaliação. De acordo com o texto da norma, é a CTNBio que deve fazer essa avaliação, além de acompanhar o desenvolvimento e o progresso técnico-científico nas áreas de biossegurança, biotecnologia e bioética.

Listamos a seguir o marco legal que orienta as avaliações de projetos de vacinas pela CTNBio e pela Conep.

CTNBio:

- Lei n. 11.105, de 24 de março de 2005 – Lei de Biossegurança
- Regulamenta os incisos II, IV e V do §1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados (OGMs) e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança (CNBS), reestrutura a

Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança (PNB), revoga a lei n. 8.974, de 5 de janeiro de 1995, e a medida provisória n. 2.191-9, de 23 de agosto de 2001, e os arts. 5º, 6º, 7º, 8º, 9º, 10 e 16 da lei n. 10.814, de 15 de dezembro de 2003, e dá outras providências.

- Resolução normativa n. 14, de 4 de fevereiro de 2015
- Altera o inciso IV do art. 5º, inclui o inciso XVII no art. 8º, altera o *caput* do art. 9º e os incisos II, IV e VI do art. 11, acrescenta o parágrafo único ao art. 16 e os arts. 17-A e 17-B, altera o item 6 e acrescenta o item 14 ao Anexo; altera os itens 3, 5 e 13 e acrescenta o item 17 ao Modelo de Relatório de Atividades do Anexo da Resolução Normativa n. 1, de 20 de junho de 2006.
- Comunicado n. 5, de 24 de junho de 2008

A Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), no uso de suas atribuições estabelecidas no decreto n. 5.591, de 22 de novembro de 2005, que regulamenta dispositivos da lei n. 11.105, de 24 de março de 2005, e de acordo com deliberação da 114ª Reunião Ordinária da CTNBio, ocorrida em 19 de junho de 2008, determina:

1. A CIBio poderá autorizar atividades de importação, exportação e transporte de derivados de OGM da classe de risco 1 para uso exclusivo em pesquisa em regime de contenção.
 2. A CIBio deverá informar em seu relatório anual de CQB todas as importações, exportações e transportes efetuados no período coberto pelo relatório.
 3. Este comunicado não isenta as instituições de respeitar outras normas legais.
- Resolução normativa n. 2, de 27 de novembro de 2006
 - Dispõe sobre a classificação de riscos de Organismos Geneticamente Modificados (OGM) e os níveis de biossegurança a serem aplicados nas atividades e projetos com OGM e seus derivados em contenção.

- Resolução normativa n. 1, de 20 de junho de 2006
- Dispõe sobre a instalação e o funcionamento das Comissões Internas de Biossegurança (CIBios) e sobre os critérios e procedimentos para requerimento, emissão, revisão, extensão, suspensão e cancelamento do Certificado de Qualidade em Biossegurança (CQB).
- Instrução normativa n. 17, de 17 de novembro de 1998
- Dispõe sobre as normas que regulamentam as atividades de importação, comercialização, transporte, armazenamento, manipulação, consumo, liberação e descarte de produtos derivados de OGM.
- Instrução normativa CTNBio n. 13, de 01 de junho de 1998
- Dispõe sobre as normas para importação de animais geneticamente modificados (AnGMs) para uso em trabalho em regime de contenção.
- Instrução normativa CTNBio n. 4, de 19 de dezembro de 1996
Normas para o transporte de OGM.

Conep: resolução n. 196/96 e resolução n. 246/97

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) é uma comissão do Conselho Nacional de Saúde (CNS), criada por meio da resolução n. 196/96 e com constituição designada pela resolução n. 246/97, com a função de implementar as normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, aprovadas pelo Conselho. Tem função consultiva, deliberativa, normativa e educativa, atuando conjuntamente com uma rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) organizados nas instituições onde as pesquisas se realizam.

A Conep e os CEPs têm composição multidisciplinar com participação de pesquisadores, estudiosos de bioética, juristas, profissionais de saúde, das ciências sociais, humanas e exatas e representantes de usuários.

O CEP institucional deverá revisar todos os protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos, cabendo-lhe a responsabilidade primária pelas decisões sobre a ética da pesquisa a ser desenvolvida na instituição, de modo a garantir e resguardar a integridade e os direitos dos voluntários participantes nas referidas pesquisas. Terá também papel consultivo e educativo, fomentando a reflexão em torno da ética na ciência, bem como a atribuição de receber denúncias e requerer a sua apuração.

A Conep deverá examinar os aspectos éticos de pesquisas envolvendo seres humanos em áreas temáticas especiais, encaminhadas pelos CEPs das instituições, e está trabalhando principalmente na elaboração de normas específicas para essas áreas – dentre elas, genética humana, reprodução humana, novos dispositivos para a saúde, pesquisas em populações indígenas, pesquisas conduzidas do exterior e aquelas que envolvam aspectos de biossegurança. Está organizando um sistema de acompanhamento das pesquisas realizadas no país.

Funciona também como instância de recursos e assessoria ao MS, CNS, SUS, bem como ao governo e à sociedade, sobre questões relativas à pesquisa em seres humanos, aberta à consulta por instituições, pesquisadores, pessoas participantes das pesquisas e outros envolvidos ou interessados.

Foram, portanto, muito expressivos os avanços conquistados pelo Brasil no campo da biossegurança e da bioética, com um marco regulatório bem estabelecido. Contudo, como anteriormente observado, para que se possa avançar na PD&I de vacinas é necessário criar e estimular um ambiente regulatório com a necessária flexibilidade, apoiado em procedimentos metodológicos rigorosos e no conjunto de evidências científicas que devem balizar todo o processo, no fluxo da ideia ou descoberta ao produto final.

Muitos países, mesmo em desenvolvimento, já avançaram nessa direção e criaram legislações que possibilitam a aceleração do processo de desenvolvimento de vacinas para doenças infecciosas emergentes e negligenciadas, em face da urgência diante do risco de epidemias e pandemias.

5. Governança das políticas públicas para busca de resultados

Para que se possa pensar em cenários mais promissores para o desenvolvimento e a incorporação de novas tecnologias vacinais no Brasil até 2030, é crucial a reflexão sobre dois aspectos fundamentais e estreitamente relacionados. O primeiro diz respeito às condições institucionais atualmente existentes no país para essa área de atuação; o segundo, às estratégias para fortalecimento da competência e da capacidade tecnológica nacionais. Diversos autores realizaram na última década importantes estudos sobre os desafios para as estratégias de governança no setor farmacêutico e biotecnológico no mundo contemporâneo, assim como sobre a importância crucial de um forte papel indutor do Estado, em especial no que se refere a produtos voltados à saúde pública (Mazzucato, 2018; Mazzucato e Penna, 2015). Em publicações anteriores (Homma et al., 2013; Possas et al., 2015; Possas et al., 2019a; Possas et al., 2019b; Possas, Martins e Homma, 2019), discutimos as implicações desse debate sobre a governança e sobre o papel indutor do Estado na aceleração do desenvolvimento de vacinas em escala global e em nosso país.

5.1 Cenário global quanto à governança de vacinas

O investimento público desempenha papel fundamental na PD&I de produtos farmacêuticos em todo o mundo, mas os resultados dessas atividades não são, na maioria dos casos, direcionados para o acesso a produtos de saúde pública considerados menos rentáveis, como as vacinas. Por essa razão, há uma crescente conscientização e preocupação na comunidade global quanto à urgente necessidade de se conferir maior prioridade a projetos de inovação e

desenvolvimento tecnológico de vacinas, assim como ao fato de que produtos de vacinas apoiados com recursos públicos devem ser compartilhados por toda a sociedade e não apenas privadamente apropriados pelas empresas farmacêuticas. Tal cenário evidencia a necessidade de se conceber um novo paradigma de governança da inovação para o desenvolvimento de vacinas que, embora compatível com a lógica de mercado, visando a produtos vacinais rentáveis, deverá buscar o necessário retorno social.

Para superar as atuais falhas de mercado que limitam o acesso a vacinas para doenças negligenciadas e emergentes pelas populações mais pobres, sobretudo nos países em desenvolvimento como o Brasil, será necessário assegurar papel ampliado, proativo e indutor do Estado nesses países, com procedimentos claros de planejamento, desenvolvimento, regulação e projeção de cenários futuros, redefinindo-se padrões de relacionamento entre produtores públicos e privados.

Essa indução estatal, para ser efetiva, deverá ser capaz de assegurar o necessário acordo político entre os principais produtores e grupos de interesse da sociedade sobre os mecanismos mais adequados para equilibrar os riscos e as recompensas entre esses atores.

Para tanto, o monopólio criado pela proteção de patentes deve ser compensado por novos mecanismos de incentivo, como prêmios, e “*pools* de patentes” para acelerar o acesso global a vacinas. Existe, portanto, a necessidade de se conceber um regime de propriedade intelectual mais flexível para doenças emergentes e negligenciadas. É também crucial fortalecer a capacidade local das instituições voltadas à PD&I e produção de vacinas nos países em desenvolvimento, buscando acelerar a incorporação de novas tecnologias para a produção de vacinas.

As empresas multinacionais têm a propriedade intelectual dessas novas tecnologias, como adjuvantes para composições de vacinas, mas não têm capacidade de produção suficiente para atender à demanda global por esses produtos, uma

lacuna que deve ser superada com a colaboração global estendida aos produtores nos países em desenvolvimento.

Finalmente, será necessário identificar lacunas e prioridades em infraestrutura e capacitação nos produtores dos países em desenvolvimento como o Brasil, buscando-se facilitar acordos de transferência de tecnologia com as principais empresas farmacêuticas e garantir um fornecimento sustentável de vacinas de longo prazo para as populações mais pobres. Para tanto, devem ser concebidos e implementados procedimentos regulatórios claros e rápidos (*fast track, expedite review*). Em outras palavras, será necessário que organizações internacionais e empresas farmacêuticas superem um modelo de inovação em vacinas de curto prazo, orientado somente para o lucro, em direção a um modelo de inovação bem concebido que, com mecanismos indutores que assegurem a rentabilidade, seja orientado para o retorno público de longo prazo, visando à sustentabilidade global e ao bem-estar social.

5.2 Governança de PD&I e produção de vacinas no Brasil

O cenário global das vacinas para uso humano vem se transformando muito rapidamente. O investimento em pesquisa básica, desenvolvimento tecnológico e inovação (PD&I) é política permanente nos países desenvolvidos, e são os grupos privados que fazem maior investimento nas atividades de desenvolvimento e inovação tecnológica, após a prova de conceito obtida na pesquisa básica e translacional. A estruturação das competências de toda a cadeia de inovação é necessária para aumentar a capacidade de inovação em vacinas.

Também desempenham importante papel as *startups* e centenas de pequenas empresas de biotecnologia. Com essa combinação de estruturas, novas e importantes vacinas, de complexidade tecnológica muito maior, de alto custo e importantes para prevenção de doenças, chegarão ao mercado, de forma mais frequente, em futuro

muito próximo. Uma estratégia nacional de impacto e integrada para inovação, desenvolvimento tecnológico e produção de vacinas será crucial e requer urgente implementação para se alcançarem os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODSs).

O contínuo e elevado investimento dos países desenvolvidos, das multinacionais e empresas de biotecnologia em PD&I vem aumentando rapidamente as respectivas competências tecnológicas, o que contribui para incrementar o *gap* tecnológico existente entre eles e os países em desenvolvimento. Como os altos investimentos privados são possíveis pelos altos lucros obtidos pelas indústrias multinacionais e os produtores públicos nacionais não têm como objetivo o lucro, cujos preços são similares aos do Unicef e do Fundo Rotatório da OPAS, é necessário que o governo realize investimentos específicos em PD&I de vacinas.

Nessa perspectiva, o Brasil deve analisar e rever as atuais políticas de incentivos à PD&I, de forma a buscar alternativas para a redução dessa dependência tecnológica do setor no futuro.

Duas tentativas frustradas, por falta do necessário interesse e investimento governamental, foram realizadas anteriormente no país no sentido de fortalecer a PD&I em vacinas, reduzindo a dependência nacional neste setor. A primeira foi o Programa Nacional de Competitividade em Vacinas (Inovacina), elaborado em 2004 (Carvalho et al., 2005), que buscava fortalecer a competência nacional na área. Identificou vacinas prioritárias, as quais poderiam ser obtidas em períodos de três, cinco ou dez anos, desde que ocorressem investimentos em produção, desenvolvimento e inovação tecnológica: pentavalente (contra difteria, coqueluche, tétano, hepatite B e *Haemophilus influenzae*), raiva em cultura celular, meningite B, meningite C, hepatite A, leishmaniose canina e vacina de DNA para uso terapêutico. De acordo com esse estudo, o Brasil teria na época tecnologia dominada ou em estágio final de desenvolvimento para produzir todas essas vacinas a curto

prazo. Além dessas sete, o estudo propôs ao governo brasileiro estratégias para desenvolvimento de mais 22 vacinas.

A segunda tentativa, outra oportunidade lamentavelmente perdida, foi o Plano Nacional de Vacinas contra o HIV 2008-2012 (Brasil, 2008), elaborado pelo Comitê de Vacinas HIV do Departamento de DST-Aids do Ministério da Saúde, integrado por membros da comunidade científica brasileira e representantes da sociedade civil. Este plano, elaborado com forte componente científico e tecnológico, foi o primeiro plano de vacinas HIV elaborado por um país em desenvolvimento, e por sua qualidade despertou enorme interesse de organizações internacionais que para ele contribuíram, como Organização Mundial da Saúde/Organização Pan-Americana da Saúde (OMS/OPAS), International Aids Vaccine Initiative (IAVI) e Agência Nacional Francesa de Pesquisa em Aids e Hepatites Virais (ANRS), entre outras.

Embora na ocasião o HIV/Aids não fosse definido pelo governo brasileiro, por critérios epidemiológicos, como agravo prioritário, os elaboradores do plano entendiam que naquele momento teria sido fundamental tentar superar no país, com o apoio do forte interesse internacional nessa cooperação com o Brasil, os *gaps* existentes para a PD&I da vacina HIV, o que se entendia que acabaria contribuindo para fortalecer a competência nacional no desenvolvimento das demais vacinas definidas como prioritárias. Esse plano apontou as estratégias de governança necessárias para criar condições para garantir a participação do país como fornecedor global de vacinas e outros produtos biológicos.

No Brasil, as iniciativas governamentais são, portanto, ainda muito escassas e tímidas para que o país possa ser protagonista e ter competitividade no desenvolvimento de novas vacinas requeridas para a saúde pública. A falta de interesse governamental e o fato de que as atividades de PD&I em vacinas demandam, como mostramos aqui, um longo período de desenvolvimento, múltiplas etapas e laboratórios com características específicas, altos custos de investimento e baixa garantia de retorno,

inibem a participação do setor privado. Além disso, a prospecção tecnológica indica o crescente número de novos projetos, com diferentes abordagens científicas e tecnológicas, em andamento em várias instituições dos países desenvolvidos e 44 empresas multinacionais, colocando mais dificuldades na decisão da linha a seguir.

Outra dificuldade dos laboratórios nacionais é a grande morosidade na realização das diferentes atividades de PD&I, com falta de infraestrutura laboratorial, carência de profissionais com experiência na área, dificuldade de importação de materiais de referência e equipamentos laboratoriais, deficiência de gestão tecnológica e administrativa, dificuldade na obtenção de recursos financeiros para múltiplas etapas e longo período.

Além disso, a legislação regulatória é rígida, os procedimentos pertinentes são lentos e os procedimentos éticos são demasiadamente centralizados. Trata-se de dificuldades conhecidas por todos que estão envolvidos na área, e existem promessas de solução de algumas delas. É crucial e urgente que se faça uma profunda revisão dos atuais procedimentos éticos e regulatórios na avaliação de projetos de vacinas em nosso país, e também que se superem os atuais entraves burocráticos que certamente inviabilizarão uma nova política de inovação, desenvolvimento tecnológico e produção nesse campo.

Adicionalmente, alguns profissionais mal informados, em posição de influenciar na decisão de compra governamental, defendem compras das novas vacinas no mercado internacional, por ser solução simples e rápida, e talvez, a curto prazo, solução menos onerosa para o governo. No entanto, esta solução promove maior dependência do PNI dos fornecedores multinacionais, que deixarão de produzir no momento em que não tiverem lucro e provocarão o desabastecimento, com prejuízos incalculáveis para a saúde pública – experiência vivenciada pelo Brasil em algumas ocasiões e que levou, como mencionado anteriormente, à criação do PASNI. Emblematicamente, o Brasil enfrenta no momento falta de penicilina cristalina e benzatina, produtos de baixo custo, mas essenciais para o tratamento da sífilis.

Tal situação necessita ser alterada de forma radical. Existe concordância geral de que as atividades de PD&I devem ter forte apoio governamental, pois somente depois das provas de conceito positivas as empresas privadas terão segurança de fazer investimento nas etapas finais de desenvolvimento.

Portanto, devem ser estabelecidos, em caráter de urgência, programas nacionais integrados voltados para a inovação e o desenvolvimento tecnológico de novas vacinas, em articulação com empresas nacionais e internacionais de biotecnologia e a indústria e com apoio das agências federais e estaduais de fomento. Deve ser uma política específica de Estado, de longo prazo, com visão estratégica, fortemente focada em inovação tecnológica, com dotação orçamentária adequada e coordenação específica e especializada, com gestão profissional para acompanhamento, monitoramento e avaliação das atividades apoiadas. As prioridades devem ser selecionadas por um comitê de alto nível, com participação de peritos de várias áreas de conhecimento, além dos tecnologistas peritos em PD&I.

Também deve contemplar a formação de especialistas em PD&I, com salários compatíveis, e ser capaz de atrair profissionais que hoje estão no exterior. É importante dispor de profissionais altamente especializados na gestão de PI, com visão estratégica para prospecção tecnológica. As parcerias com laboratórios nacionais e internacionais devem ser estimuladas tanto para o PD&I como para a produção. As autoridades regulatórias (Anvisa, Conep) devem participar desde o início das atividades de PD&I, para se sintonizarem com as dificuldades a superar e cooperar para a sua solução. Outra questão crucial diz respeito à gestão de projetos, minimizando gastos com projetos com baixa ou nenhuma probabilidade de sucesso técnico ou regulatório.

As instituições de pesquisa e universidades devem ser estimuladas a desenvolverem projetos de inovação tecnológica junto com as indústrias em parcerias de longo termo, com foco e comprometimento em resultados,

privilegiando propriedade intelectual, como patentes, em vez de somente trabalhos publicados. Deve haver uma sintonia entre os incentivos governamentais, empresas públicas e privadas, buscando elevar o nível de investimentos que hoje são muito inferiores às necessidades. Tal sintonia é crucial e extremamente importante para retroalimentação do início da cadeia de inovação.

É importante ressaltar que essas iniciativas requerem para a sua viabilidade, numa perspectiva de longo prazo, um Plano Estratégico Nacional que resulte de uma profunda reflexão crítica sobre os condicionantes históricos, culturais e psicossociais envolvidos no processo de inovação, que exige necessariamente um ambiente institucional e cultural que favoreça a sinergia e a colaboração, para que esta possa se desenvolver.

A cultura brasileira tradicional tende a priorizar mais a acumulação do que a descoberta e a geração de novos conhecimentos. Em contraste com essa visão conservadora dominante, a inovação começa com o desejo de descobrir e a coragem e a ousadia de abrir novos caminhos, que podem parecer à primeira vista absurdos, e enfrentar considerável oposição. O processo de descoberta e geração de inovações implica uma progressão por etapas, em que há erros e acertos, o que necessariamente requer uma visão de longo prazo. O imprevisto faz parte do processo, bem como a serendipidade, isto é: busca-se uma coisa e encontram-se outras, inesperadas. Isso não está em conflito com planejamento e cumprimento de exigências regulatórias, se estes forem bem compreendidos e executados.

Outro aspecto que merece reflexão é o excesso de formalismo burocrático e de regulamentação, na tentativa de ordenar a atividade científica e tecnológica, o que pode ter um efeito inibidor sobre a inovação. É preciso, portanto, criar e estimular um ambiente institucional e regulatório com a necessária flexibilidade, apoiado em procedimentos metodológicos rigorosos e no conjunto de evidências científicas que devem balizar todo o processo, no fluxo da ideia ou descoberta ao produto final.

Muitos países, com pioneirismo dos Estados Unidos, criaram legislação que permite aceleração do processo de desenvolvimento de novos produtos em situações especiais, em que os procedimentos formais são inviáveis ou desaconselháveis, por não atenderem à necessidade de urgência. Os mecanismos desenvolvidos pela Food and Drug Administration (FDA) são denominados *fast track*, *breakthrough therapy*, *accelerated approval* e *priority review* (FDA, 1978). O Brasil não dispõe desses mecanismos legais, falha grave de nosso sistema regulatório, que inviabiliza, por exemplo, o desenvolvimento de terapêuticas para doenças raras e graves, ou resposta rápida de vacinas para doenças infecciosas emergentes ou reemergentes. Além disso, o envio de amostras para grupos de pesquisa externos é extremamente complicado, o que dificulta as parcerias internacionais.

É importante também destacar a necessidade de maior interação entre os grupos de cientistas que trabalham em diversos segmentos da ciência e tecnologia, explorando possibilidades de cooperação em torno de problemas que aguardam soluções, uma vez que a inovação surge da colaboração científica.

É sobretudo necessário e urgente que se reconheça em nosso país que profundas e rápidas mudanças vêm ocorrendo, em escala global, na ciência e na tecnologia relacionadas a vacinas e outros imunobiológicos, e que precisamos com urgência promover a capacidade inovadora e tecnológica internas, preservando as conquistas sociais até aqui alcançadas.

Concluindo, é necessário romper com estratégias e práticas atualmente estabelecidas, para que se possa efetivamente assegurar a inovação e o desenvolvimento tecnológico em vacinas e outros imunobiológicos em nosso país, fortalecendo produtores nacionais, como Bio-Manguinhos. Isso vai requerer ousadia, determinação e lideranças à altura dos crescentes desafios.

Cabe, por fim, destacar a urgência de elaboração e implementação de um Plano Estratégico Nacional de Vacinas para os próximos trinta anos, voltado à superação

de lacunas em campos diversos relacionados à inovação e ao desenvolvimento tecnológico em imunobiológicos, assim como à revisão e atualização dos procedimentos regulatórios e do marco legal, inclusive das leis que regem a propriedade intelectual no país. Deve ser apoiado por critérios precisos de definição de prioridades e baseados na adoção de análises de custo-efetividade na perspectiva do setor saúde e análise de custo-benefício que permitam um enfoque abrangente (Bloom, Fan e Sevilla, 2018).

Esse Plano Estratégico de Vacinas deve ser focado em seis pontos, considerando as megatendências internacionais na área de imunobiológicos:

1. fortalecimento da capacidade nacional de inovação e desenvolvimento tecnológico, com foco em novos processos e produtos;
2. maior agilidade na incorporação de novas tecnologias, como automação, robótica e inteligência artificial;
3. desenvolvimento de vacinas e estratégias de imunoterapia adequadas ao perfil genético individual, em cooperação com o Projeto Imunoma;
4. redução de preços aumentando a oferta de vacinas de baixo custo ao PNI;
5. necessidade de maior eficiência em cada etapa do processo de produção de vacinas, evitando os desperdícios;
6. monitoramento permanente, com aprimoramento da qualidade da informação e redefinição dos sistemas de informação sobre cobertura vacinal no país.

Finalmente, deverá ser definido também uma instituição coordenadora e executora desse Plano Estratégico de Vacinas. Tal plano deverá ainda contemplar estratégias para o enfrentamento de obstáculos perceptuais e comportamentais relacionados à baixa adesão a vacinas, como hesitação na vacinação (*vaccine hesitancy*) e recusa à vacinação (*vaccine refusal*), fenômenos incentivados pela desinformação em redes sociais, por temor a efeitos adversos muitas vezes sem qualquer fundamentação científica, como o autismo, que vêm impactando coberturas vacinais em escala global e também no país.

É necessário, pois, fazer um esforço concentrado para uma política de Estado efetiva, com perspectiva de longo prazo, voltada às atividades de PD&I de vacinas. Essa política precisa ser ousada e definir como prioridade o fortalecimento da capacidade tecnológica nacional para desenvolver e produzir os insumos estratégicos para o país e, com isso, garantir o acesso aos produtos essenciais para a população.

6. Conclusão

Neste documento, analisamos questões e estratégias que consideramos cruciais para que o Brasil possa efetivamente se inserir de forma mais proativa e competitiva no plano global e alcançar as metas para vacinas e vacinações na Agenda 2030 do Desenvolvimento Sustentável.

O cenário atual, a partir da análise dos principais indicadores de *performance* de imunizações no país, aponta para a necessidade urgente de reversão do atual quadro de importante queda de cobertura vacinal em todas as faixas etárias e na maioria das regiões do país. Como resultado, no corrente ano de 2019 já perdemos o Certificado de Eliminação do Sarampo concedido pela OPAS/OMS ao Brasil em setembro de 2016, cenário agravado pela elevação do risco de reurbanização da febre amarela e pela grave ameaça de ressurgimento e disseminação de outras doenças imunopreveníveis.

A situação de queda contínua da cobertura vacinal da maioria das vacinas e na maioria das regiões do país é preocupante e contrasta com o fato de que na vacinação, ainda que a proteção seja individual, a manutenção de níveis constantes de alta cobertura de 95% é crucial para se alcançar a proteção coletiva e assegurar a saúde pública e o bem-estar da população.

O PNI, apesar do seu histórico de alto dinamismo e reconhecido sucesso internacional, está com a sua capacidade de coordenação muito limitada nesse momento de grave crise do SUS. Fica na dependência de um sistema de saúde

altamente descentralizado na execução finalística da imunização, o que apresenta sérios problemas para a sua adequada operacionalização.

Nas recentes campanhas de vacinação lançadas pelo PNI, apenas a vacina BCG, que é aplicada logo no nascimento da criança, atingiu o seu objetivo. A cobertura vacinal contra outras doenças variou entre 70% e 85%, enquanto, como observado, a meta preconizada pela Organização Mundial da Saúde para a maioria das vacinas é de 95% e, na maioria delas, requer duas ou mais aplicações para a proteção adequada. Ainda que fenômenos estimulados pelas redes sociais, como recusa à vacina (*vaccine refusal*) e hesitação à vacinação (*vaccine hesitancy*) por temor a efeitos adversos, possam ter afetado a procura da população por vacinas, seria prematuro e temerário considerá-los como predominantes no caso brasileiro, com tantos obstáculos à plena operação do PNI.

A Constituição Federal de 1988 estabeleceu que o governo federal é responsável pelas políticas de saúde, pelo provimento de recursos e insumos aos estados da federação, e os municípios são os executores dessa política. No entanto, mais de 30% dos municípios brasileiros estão com enormes dificuldades financeiras e não têm condições para implementar as operações de vacinação.

Portanto, é crucial a revisão e reestruturação da atual organização institucional do PNI, especialmente no atual cenário de rápida disseminação de doenças emergentes e negligenciadas, o que impõe respostas imediatas. A atual estrutura do PNI deverá com a maior urgência ser repensada, restaurando-se a sua verticalização e a sua capacidade de pronta atuação nos municípios e regiões mais vulneráveis, com problemas de controle de doenças imunopreveníveis.

É necessária, para tanto, uma reflexão em profundidade sobre a atual estrutura e a organização institucional do SUS, estabelecida na Constituição de 1988, e suas implicações para os mecanismos de coordenação, gestão e implementação das atividades de imunização.

Com relação à Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (PD&I) em Vacinas, o quadro é igualmente grave, destacando-se, em que pesem alguns avanços recentes na área, como as PDPs, a grande precariedade da estrutura institucional de governança do sistema de CT&I nessa área. Tal precariedade vem impedindo o país, apesar do seu grande potencial científico e tecnológico na qualidade de nona economia do mundo, de se inserir de forma mais dinâmica nas estratégias internacionais voltadas ao desenvolvimento, produção e promoção do acesso global a vacinas.

O principal desafio para o Brasil e os demais países emergentes do BRICs é o de definir estratégias adequadas para maximizar a utilização de todo o seu potencial científico e tecnológico, com um programa intensivo e de longo prazo de apoio à inovação, ao desenvolvimento e à infraestrutura no seu parque produtivo de vacinas, assegurando melhor desempenho e maior competitividade internacional dos seus produtores de vacinas no mercado.

Para o sucesso desse programa será necessário, como anteriormente destacado, um esforço de governança da inovação e do desenvolvimento tecnológico, por meio de uma ação coordenada em âmbito federal que assegure fontes estáveis e sustentáveis de financiamento. Assegurar os chamados *advanced market commitments*, buscando o apoio dos respectivos governos e de organizações internacionais, como a Bill and Melinda Gates Foundation, a OMS, a OPAS, a GAVI e o Unicef, será essencial para que o Brasil atinja um novo patamar na inovação e produção de vacinas.

Já observamos em publicação anterior (Homma et al., 2013) que, caso não haja uma rápida reversão nessa tendência, tenderemos a uma perversa divisão internacional do mercado de imunobiológicos: enquanto os produtores de países desenvolvidos e mesmo alguns países emergentes, como Índia, Coreia e China, vêm se concentrando de forma crescente no mercado de produtos inovadores e mais lucrativos, os produtores de países em desenvolvimento tendem a ficar restritos

ao mercado de imunobiológicos tradicionais. Os produtores públicos brasileiros e Bio-Manguinhos em particular vêm fazendo um esforço considerável para mudar tal cenário.

Para reverter esse quadro, será fundamental fortalecer a capacidade de inovação no país e em Bio-Manguinhos, criando e fortalecendo parcerias público-privadas, novas iniciativas de financiamento e de estímulo à inovação, ao desenvolvimento tecnológico e à produção. Os esforços de produtores nacionais, como Bio-Manguinhos, devem ser encarados não apenas como estratégicos para a saúde pública, mas também como um componente essencial de uma estratégia nacional para acelerar a inovação e aumentar a competitividade econômica brasileira no campo florescente da biotecnologia, cada vez mais importante para a saúde e a economia globais.

Outra questão crucial para a PD&I em vacinas diz respeito à baixa efetividade e escassez dos atuais mecanismos de financiamento do desenvolvimento tecnológico de vacinas, dispersos em várias instituições (CNPq, Finep, FAPs, DECIT/MS), na sua maioria em resposta a demandas de balcão, sem uma visão estratégica de longo prazo e sem mecanismos de incentivo à inovação e patentes, como *patent pools* e outros incentivos à inovação.

Uma redefinição de prioridades na PD&I de vacinas é, portanto, necessária e urgente. Essa estratégia não pode contar apenas com contribuições fragmentadas de pesquisadores, agências de fomento e indústria farmacêutica. Políticas nacionais inovadoras e eficazes no campo das vacinas precisam ser urgentemente concebidas para redirecionar a economia para atender às verdadeiras necessidades de saúde pública brasileira (Homma et al., 2013). Comparações internacionais na inovação e desenvolvimento tecnológico de vacinas colocam o país em situação muito desfavorável, mesmo quando em relação a outros países como a África do Sul, cujas políticas públicas apoiam fortemente as atividades de PD&I de vacinas.

É necessário ainda que o governo federal tome com urgência uma posição definitiva sobre os rumos a serem seguidos para a produção de vacinas no Brasil, diante de um cenário internacional que ameaça arruinar o enorme esforço realizado neste país durante décadas. Nesse sentido, é necessário recuperar as importantes conquistas e lições do PASNI, aqui citado numerosas vezes como um marco no desenvolvimento da produção nacional de vacinas. Cabe ressaltar que, de fato, o PASNI canalizou recursos que deram impulso significativo à produção e ao desenvolvimento tecnológico nos laboratórios nacionais. Mas os resultados se deveram principalmente ao modelo de gestão do programa, orientado por um planejamento integrado, elaborado e avaliado com participação de representantes de todos os laboratórios. Tanto que o PASNI fracassou nos anos seguintes, apesar de dispor de recursos bem maiores que os inicialmente alocados.

Foram fundamentais na primeira fase do PASNI: 1) a definição de cotas de produção por laboratório, para atender às necessidades integrais do PNI, por produto; 2) a elaboração de projetos de modernização dos laboratórios a partir da realidade identificada localmente, por meio de visitas de inspeção; e 3) avaliação continuada dos resultados, discutidos com os dirigentes de cada instituição.

No momento atual, como destacamos aqui, a questão se torna muito mais complexa e abrangente, principalmente porque se trata de disputar espaço com as grandes multinacionais produtoras de vacinas. Mais do que nunca, será necessário conseguir unidade interna da gestão nacional, a partir da integração e união dos laboratórios produtores no país, para evitar competição por recursos nacionais e, sobretudo, internacionais. Sem esse importante esforço de governança, centralizado e estabelecendo uma clara divisão de trabalho entre produtores e cobrando resultados, será impossível articular todas as agências nacionais de fomento envolvidas e ter ao mesmo tempo força de negociação com empresas farmacêuticas e organizações internacionais.

A “vontade política”, identificada como a necessidade de um forte compromisso de priorizar a saúde pública ante os interesses econômicos da indústria farmacêutica, tem sido com frequência enfatizada pelos formuladores de políticas como uma questão importante para garantir o acesso às vacinas, mas não é, contudo, suficiente. É necessário ir muito além da mera “vontade política”, com um objetivo claro em mente e um plano de ação realista e de longo prazo, com investimentos e monitoramento sistemáticos, para alcançá-lo. Com esta perspectiva, será necessário promover a implementação efetiva de novas estratégias para acelerar a inovação, o desenvolvimento tecnológico e a produção de novas vacinas e para garantir o acesso global oportuno a elas. Deve ser organizada como uma política de Estado, com visão de longo prazo.

Além disso, outra lacuna importante é a regulatória. A política global de desenvolvimento e produção de vacinas deve ser concebida incluindo a Anvisa como protagonista no desenvolvimento de novas metodologias de controle de qualidade e de outros aspectos regulatórios, participando ativamente para promover a necessária aplicação de regulamentos e outros mecanismos para estimular o aperfeiçoamento das Boas Práticas de Fabricação, em parceria com os laboratórios de desenvolvimento e produção de vacinas para aumentar o acesso global a esses produtos. Tais políticas públicas com foco na qualidade, fomentando e apoiando o conjunto das atividades de vacinas e vacinação, desde a descoberta até o produto, a sua produção nacional, por produtores públicos ou em parceria com o setor privado, fortalecerão todo o Sistema Único de Saúde do país.

Em síntese, estratégias efetivas e inovadoras, envolvendo tanto o setor público quanto o setor privado, são necessárias para garantir vacinas de baixo preço, acelerando a inovação e a tecnologia de vacinas contra doenças emergentes e negligenciadas. Estas estratégias devem contemplar:

1. Definição de Bio-Manguinhos como coordenador do Programa Estratégico Nacional de Inovação, Desenvolvimento e Produção de Vacinas, assegurando, em parceria com o PNI, a necessária articulação e condução do binômio vacinas-vacinações no país; a organização de uma estrutura de prontidão para doenças emergentes e reemergentes em parceria internacional;
2. Definição de uma agenda de prioridades em PD&I de vacinas preventivas pelo Ministério da Saúde junto com o PNI e a Secretaria Nacional de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SNCTIS), com a outorga a Bio-Manguinhos da responsabilidade de executar o programa com parcerias nacionais e internacionais;
3. Capacitação, com programas de treinamento adequados, em parcerias com a Capes, centros universitários de excelência e instituições no exterior;
4. O uso de poder de compra para estabelecimento de transferência de tecnologia de insumos essenciais para a saúde pública, para produtores públicos e privados;
5. Arcabouço jurídico e regulatório adequado às condições específicas de PD&I de vacinas, propiciando flexibilidade e procedimentos mais ágeis (*fast-track* e *expedite review*) em todas as atividades e evitar atrasos desnecessários;
6. Integração de mecanismos de financiamento atualmente dispersos para desenvolvimento e produção de vacinas;
7. Garantia de disponibilidade, acessibilidade e distribuição dessas vacinas.

Finalmente, vimos aqui que a relação das vacinas com as metas do Desenvolvimento Sustentável não se refere apenas à meta da saúde (Objetivos de Desenvolvimento Sustentável 3). Das 17 metas do Desenvolvimento Sustentável para 2030, mostramos que, além do SDG3, 13 outras metas estão relacionadas a vacinas, o que indica a importância dos produtos vacinais para a saúde e o bem-estar social globais.

É enorme, portanto, o papel potencial no desenvolvimento social e econômico que o acesso a vacinas inovadoras poderá desempenhar até 2030 na estratégia de

sustentabilidade global, beneficiando particularmente os países mais pobres como o Brasil, em um contexto global permeado por fortes desigualdades sociais. Por esta razão, faz-se urgente uma mudança de paradigma com relação a estratégias de governança de vacinas em nosso país, entendendo-as como produtos altamente intensivos em inovação e que requerem sistema de governança estruturado e fortemente indutor. Bio-Manguinhos deveria ter a sua ação ampliada com esta finalidade, constituindo-se, além da sua dimensão técnico-científica como empresa produtora, como agência nacional específica vinculada à Fiocruz/Ministério da Saúde, com a missão de integrar e coordenar seleção, monitoramento e avaliação de projetos atualmente dispersos, para as instituições de PD&I e produção de vacinas.

Com essa finalidade, Bio-Manguinhos seria apoiado por uma comissão nacional (CTN-Imuno), vinculada ao Ministério da Saúde e integrada, como a CTNBio, por representantes dos diversos ministérios envolvidos (Ministérios de Ciência, Tecnologia, Inovação e Comunicações, Ministério da Educação, Ministério da Indústria e Comércio, Ministério das Relações Exteriores).

Em síntese, essa mudança de paradigma e nas estratégias de governança possibilitará a consolidação de um programa nacional de vacinas e vacinação efetivamente integrado, articulando todos os setores governamentais envolvidos para a obtenção de resultados de máxima qualidade, assegurando o acesso igualitário e universal às vacinas pela população brasileira.

Referências

- ANDRUS, J. K. et al. A model for enhancing evidence-based capacity to make informed policy decisions on the introduction of new vaccines in the Americas: PAHO's ProVac initiative. *Public Health Reports*, 122(6): 811-816, nov.-dez. 2007.
- ANDRUS, J. K. et al. Measles and Rubella eradication in Americas. *Vaccine*, 29(supl. 4): D91-D96, 2011.
- ANTUNES, M. A. S.; MAGALHÃES, J. L. (orgs.). *Patenteamento e prospecção tecnológica no setor farmacêutico*. Rio de Janeiro: Interciência UFRJ, 2008.
- ARROW K. J. *Economic welfare and the allocation of resources for invention*. National. Bureau of Economic Research, (pp. 609–626), (1962).
- AUGUST, T.; MARQUES, E. *Lysosomal targeting of antigens employing nucleic acids encoding lysosomal membrane polypeptide/antigen chimeras*. USA. Patent 9,993,546, 2018.
- BACHY, V. et al. Langerin negative dendritic cells promote potent CD8+ T-cell priming by skin delivery of live adenovirus vaccine microneedle arrays. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 110(8): 3.041-3.046, 2013.
- BAHRUTH, E. *Prospecção tecnológica na priorização das atividades de C&T: caso QTROP-TB*. Tese (Doutorado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos) – Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2005.
- BANCO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO E SOCIAL (BNDES). *Relatório Setorial Complexo Industrial da Saúde para 2006-2016*. Rio de Janeiro: BNDES, 2017.
- BARBANO, D. D. Innovation, network and biotechnological partnerships: new challenges for biopharmaceutical process development – transforming the way WHO regulated products are developed, evaluated and manufactured. Lecture. In: IV INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON IMMUNOBIOLOGICALS/VII SEMINÁRIO ANUAL CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO, Bio-Manguinhos/Fiocruz, Rio de Janeiro, 7-9 maio 2019.
- BENCHIMOL, J. L. *Manguinhos do sonho à vida: a ciência na Belle Époque*. Rio de Janeiro: Casa de Oswaldo Cruz/Fiocruz, 1990.
- BENCHIMOL, J. L. (org.). *Febre amarela: a doença e a vacina, uma história inacabada [on-line]*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2001.
- BERG, P. et al. Summary statement of the Asilomar conference on recombinant DNA molecules. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 72(6): 1.981-1.984, jun. 1975.
- BERNSTEIN, P. L. *Desafio aos deuses: a fascinante história do risco*. São Paulo: Campus, 1997.

BIOPHARMA. No vaccine: no school. *Biopharmanews Italy*. 12 mar. 2019. Disponível em: <<https://www.technologynetworks.com/biopharma/news/italy-bans-unvaccinated-children-from-school-316636>>. Acesso em: 8 abr. 2019.

BLOOM, D. E.; FAN, V. Y.; SEVILLA, J. P. The broad socioeconomic benefits of vaccination. *Science Translational Medicine*, 10(441): eaaj2345, 16 maio 2018.

BONALDO, M. C. et al. The yellow fever 17D vaccine virus as a vector for the expression of foreign proteins: development of new live flavivirus vaccines. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 95(suppl. 1): 215-223, 2000.

BONALDO, M. C. et al. Expression of foreign protein epitopes at the surface of recombinant yellow fever 17D viruses based on three-dimensional modeling of its envelope protein. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 44(3): 313-324, 2006.

BONALDO, M. C. et al. Construction and characterization of recombinant flaviviruses bearing insertions between E and NS1 genes. *Virology Journal*, 4:115, 30 out. 2007.

BRASIL. INPI. Resolução n. 209/2018, de 26/01/2018.

BRASIL. INPI. Resolução n. 210/2018, de 26/01/2018.

BRASIL. INPI. Resolução n. 211/2018, de 28/02/2018.

BRASIL. INPI. Resolução n. 212/2018, de 28/02/2018.

BRASIL. INPI. Resolução n. 217/2018, de 03/05/2018.

BRASIL. INPI. Resolução n. 218/2018, de 07/05/2018.

BRASIL. INPI. Resolução n. 220/2018, de 25/05/2018.

BRASIL. INPI. Resolução PR n. 222, de 20/07/2018.

BRASIL. INPI. Resolução PR n. 224, de 31/08/2018.

BRASIL. INPI. Resolução PR n. 227, de 30/10/2018.

BRASIL. INPI. Resolução PR n. 237, de 28/03/2019.

BRASIL. Lei n. 8.069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 16 jul. 1990.

BRASIL. Lei n. 10.196, de 14 de fevereiro de 2001. Altera e acresce dispositivos à Lei n. 9.279, de 14 de maio de 1996, que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 16 fev. 2001. Seção 1 - eletrônico, p. 4.

BRASIL. Lei 11.105, de 24 de março de 2005. Regulamenta os incisos II, IV e V do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados – OGM e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança – CNBS, reestrutura a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – CTNBio, dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança – PNB, revoga a Lei n. 8.974, de 5 de janeiro de 1995, e a Medida Provisória n. 2.191-9, de 23 de agosto de 2001, e os arts. 5º, 6º, 7º, 8º, 9º, 10 e 16 da Lei n. 10.814, de 15 de dezembro de 2003, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 28 mar. 2005.

BRASIL. Lei n. 13.123, de 20 de maio de 2015. Regulamenta o inciso II do § 1º e o § 4º do art. 225 da Constituição Federal, o Artigo 1, a alínea j do Artigo 8, a alínea c do Artigo 10, o Artigo 15 e os §§ 3º e 4º do Artigo 16 da Convenção sobre Diversidade Biológica, promulgada pelo Decreto n. 2.519, de 16 de março de 1998; dispõe sobre o acesso ao patrimônio genético, sobre a proteção e o acesso ao conhecimento tradicional associado e sobre a repartição de benefícios para conservação e uso sustentável da biodiversidade; revoga a Medida Provisória n. 2.186-16, de 23 de agosto de 2001; e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 21 maio 2015. Seção 1, p. 53.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. CTNBio. Instrução normativa CTNBio n. 4, de 19/12/1996.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. CTNBio. Instrução normativa CTNBio n. 13, de 01/06/1998.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. CTNBio. Instrução normativa n. 17, de 17/11/1998.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. CTNBio. Resolução normativa n. 1, de 20/06/2006.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. CTNBio. Resolução normativa n. 2, de 27/11/2006.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. CTNBio. Comunicado n. 5, de 24/06/2008.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. CTNBio. Resolução normativa n. 14, de 04/02/2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Anvisa. RDC n. 134, de 13/07/2001. Dispõe sobre o Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial da União*, 16/07/2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Anvisa. RDC n. 80, de 18/03/2002. Aprova o Regulamento Técnico de Registro, Alterações e Inclusão Pós-Registro e Revalidação dos produtos Biológicos. *Diário Oficial da União*, 19/03/2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Anvisa. RDC n. 210, de 04/08/2003. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial da União*, 14/08/2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Anvisa. RDC n. 315, de 26/10/2005. Aprova o Regulamento Técnico de Registro, Alterações Pós-Registro e Revalidação de Registro dos Produtos Biológicos Terminados. *Diário Oficial da União*, 31/10/2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Anvisa. RDC n. 17, de 16/04/2010. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. *Diário Oficial da União*, 19/04/2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Anvisa. RDC n. 55, de 16/12/2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 17/12/2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Anvisa. RDC n. 49, de 20/09/2011. Dispõe sobre a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamentos de registro de produtos biológicos. *Diário Oficial da União*, 22/09/2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Anvisa. RDC n. 205, de 28/12/2017. Estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras. *Diário Oficial da União*, 29/12/2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Anvisa. Reunião debate revisão do marco de BPF de medicamentos. 2019. Disponível em: <<https://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 15 mar. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comitê Nacional de Vacina HIV. Coordenação de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico. Departamento de DST/Aids. *Plano Nacional de Vacina HIV 2008-2012*. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. *A saúde no Brasil em 2030: diretrizes para a prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro*. Rio de Janeiro: Fiocruz/Ipea/Ministério da Saúde/Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Programa Nacional de Imunizações (PNI): 40 anos*. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Boletim Epidemiológico*, 45(30), 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. *Relatório de Atividades 2018*. Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/images/stories/pdfs/relatorios/relatorio-anual-2018-bio-manguinhos.pdf>>. Acesso em: 25 abr. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. PNI/DATASUS. Coberturas vacinais no Brasil 2019. Disponível em: <<http://pni.datasus.gov.br>>. Acesso em: 3 jan. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Informe Epidemiológico 2018*.

- BRINEY, B. et al. Commonality despite exceptional diversity in the baseline human antibody repertoire. *Nature*, 566: 393-397, 2019.
- CANCIAN, N. 1 em cada 4 cidades tem cobertura abaixo da meta em todas vacinas infantis. *Folha de S.Paulo*, São Paulo, 5 jul. 2018. Disponível em: <<https://www1.folha.uol.com.br/cotidiano/2018/07/1-em-cada-4-cidades-tem-cobertura-abaixo-da-meta-em-todas-vacinas-infantis.shtml>>. Acesso em: 22 abr. 2019.
- CAPE, S. Preparation of active proteins, vaccines and pharmaceuticals as fine powders using supercritical or near-critical fluids. *Pharmaceutical Research*, 25(9): 1.967-1.990, set. 2008.
- CARTER, D. et al. The adjuvant GLA-AF enhances human intradermal vaccine responses. *Science Advances*, 4(9): eaas9930, 12 set. 2018.
- CARVALHEIRO, J. R. et al. Programa Nacional de Competitividade em Vacinas (Inovacina). In: BUSS, P. M.; TEMPORÃO, J. G.; CARVALHEIRO, J. R. *Vacinas, soros e imunizações no Brasil*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2005.
- CEBRAP/APEX/BIO-RIO. *Brazil Biotech Map*. São Paulo, 2011
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, 48(29): 621-629, 30 jul. 1999.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Measles vaccination 2019. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/measles/vaccination.html>>. Acesso em: 15 abr. 2019.
- CHANG, A. Y. et al. The equity impact vaccines may have on averting deaths and medical impoverishment in developing countries. *Health Affairs [online]*, 37(2), 5 fev. 2018.
- CONSELHO NACIONAL DOS SECRETÁRIOS DE SAÚDE (CONASS). A queda da imunização no Brasil. *Consensus*, ano VII, 25: 20-29, out nov dez 2017. Disponível em: <<https://www.conass.org.br/consensus/queda-da-imunizacao-brasil/>>. Acesso em: 18 fev. 2018.
- CONSELHO NACIONAL DOS SECRETÁRIOS DE SAÚDE (CONASS)/CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE/ COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA. Resolução n. 196/1996.
- CONSELHO NACIONAL DOS SECRETÁRIOS DE SAÚDE (CONASS)/CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE/ COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA. Resolução n. 246/1997.
- CONTRÁRIA A VACINAS, comunidade judaica é foco de surto de sarampo em Nova York. *France Medias Monde*, 2019. Disponível em: <<http://br.rfi.fr/americas/20190412-linha-direta-prefeito-de-nova-iorque-declara-obrigatoria-vacina-de-sarampo-para-te>>. Acesso em: 8 abr. 2019.
- CORBETT, M. et al. Aerosol immunization with NYVAC and MVA vectored vaccines is safe, simple, and immunogenic. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 105: 2.046-2.051, 2008.

CUNHA, J.; GOLDIM, J. R.; KREBS, L. D. S. Ética nas imunizações. In: BALLALAI, I. (org.). *Manual prático de imunizações*. 2. ed. São Paulo: AC Farmacêutica, 2016. DECADE of Vaccines Collaboration. Global Vaccine Action Plan. *Vaccine*, 31(supl. 2): B5-31, 18 abr. 2013.

DE MENEZES MARTINS, R. et al. Duration of post-vaccination immunity to yellow fever in volunteers eight years after a dose-response study. *Vaccine*, 36(28): 4.112-4.117, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.041>>. Acesso em: 22 mar. 2019.

DIETZ, V. et al. Assessing and monitoring vaccination coverage levels: lessons from the Americas. *Revista Panamericana de Salud Publica*, 16(6): 432-442, dez. 2004. Disponível em: <<https://scielosp.org/pdf/rpsp/2004.v16n6/432-442/en>>. Acesso em: 30 mar. 2019.

DOMINGUES, C. M. A. S.; TEIXEIRA, M. A. S. Coberturas vacinais e doenças imunopreveníveis no Brasil no período 1982-2012: avanços e desafios do Programa Nacional de Imunizações. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 22(1): 9-27, mar. 2013.

DOMINGUES, C. M. A. S.; TEIXEIRA, M. A. S.; CARVALHO, S. M. D. National Immunization Program: vaccination, compliance and pharmacovigilance. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 54(supl. 18): 22-27, out. 2012.

DUC, L. H. et al. Bacterial spores as vaccine vehicles. *Infection and Immunity*, 71(5): 2.810-2.018, maio 2003.

EDDY, M. Germany considers fines for not vaccinating children against measles. *The New York Times*, 7 maio 2019. Disponível em: <<https://www.nytimes.com/2019/05/07/world/europe/germany-measles-fine.html>>. Acesso em: 4 abr. 2019.

EVALUATE. EvaluatePharma, World Preview 2017, outlook to 2022. London/Boston/Akasaka: Evaluate, 2017.

FEDERAÇÃO DAS INDÚSTRIAS DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO (FIRJAN). Índice Firjan de Desenvolvimento Municipal (IFDM). Rio de Janeiro, jun. 2018. Disponível em: <<https://www.firjan.com.br/ifdm/>>. Acesso em: 19 abr. 2019.

FERNANDES, T. Vacina antivariólica: seu primeiro século no Brasil (da vacina jenneriana à animal). *História, Ciências, Saúde: Manguinhos*, 6(1): 29-51, mar./jun. 1999.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Current good manufacturing practice in manufacture, processing, pack-ing, or jolding. *Federal Register*, 43(190), 29 set. 1978. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/78493/download>>. Acesso em: 25 abr. 2019.

FRANCO, M,D.; KALIL, J. The Butantan Institute: history and future perspectives. *PLoS neglected tropical diseases*, 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002862>

- FRASCH, C. E.; PREZIOSI, M. P.; LAFORCE, F. M. Development of a group A meningococcal conjugate vaccine, *MenAfriVac™*. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 8: 715-724, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4161/hv.19619>>. Acesso em: 23 abr. 2019.
- FREITAS, C. B. Regulação com parcerias. *Parcerias Estratégicas CGEE*, 16: 79-86, out. 2002.
- FUENZALIDA, E.; PALACIOS, R. Un método para la preparación de la vacuna antirrábica. *Boletín del Instituto Bacteriológico de Chile*, 8(1-4): 3-10, 1955.
- GALLER, R. et al. The yellow fever 17D vaccine virus: molecular basis of viral attenuation and its use as an expression vector. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 30(2): 157-168, review, fev. 1997.
- GEMAL, A.; LEAL, E. C. Controle de qualidade dos imunobiológicos: participação do INCQS, Fiocruz. In: BUSS, P. M. I.; TEMPORÃO, J. G.; CARVALHEIRO, J. R. (orgs.). *Vacinas, soros & imunizações no Brasil*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2005. p. 131-144.
- GLOBAL ALLIANCE FOR VACCINES AND IMMUNIZATIONS (GAVI). Global Vaccine Action Plan (GVAP), 2012. Disponível em: <http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/>. Acesso em: 22 abr. 2019.
- GLOBAL ALLIANCE FOR VACCINES AND IMMUNIZATIONS (GAVI). Sustainable Development Goals. Geneva, 2018a. Disponível em: <www.gavi.org/about/ghd/sdg/>. Acesso em: 5 abr. 2019.
- GLOBAL ALLIANCE FOR VACCINES AND IMMUNIZATIONS (GAVI). Sustainable Development Goals Monitoring Framework. Geneva, 2018b. Disponível em: <<https://www.gavi.org/library/gavi-documents/advocacy/gavi-brief-on-the-vaccine-indicator-for-the-sdg-monitoring-framework/>>. Acesso em: 25 mar. 2019.
- GLOBAL ALLIANCE FOR VACCINES AND IMMUNIZATIONS (GAVI). Vaccine goals indicators. Geneva, 2018c. Disponível em: <www.gavi.org/results/measuring/2016-2020-indicators/vaccine-goal/>. Acesso em: 15 mar. 2019.
- GLOBAL GRAND CHALLENGES. Robert Sievers developing dried powder inhalant vaccine. 7 fev. 2013. Disponível em: <<https://gcgh.grandchallenges.org/video/robert-sievers-developing-dried-powder-inhalant-vaccine>>. Acesso em: 12 mar. 2019.
- GURGEL, C. B. F. M.; ROSA, C. A. P.; CAMERCINI, T. F. A varíola nos tempos de Dom Pedro II. *Cadernos de História da Ciência*, Instituto Butantan, 7(1): 55-69, jan.-jun. 2011.
- HAMEL, G. Our debt to innovation: past, present and future. In: STAMM, B.; TRIFILOVA, A. (eds.). *The future of innovation*. Burlington, VT: Gower Publishing Co., 2009.
- HENRY, C. et al. Influenza virus vaccination elicits poorly adapted B cell responses in elderly individuals. *Cell Host Microbe*, 25: 357-366, 2019.

HICKMAN, H. D. Teaching an old antibody response new tricks. *Science Translational Medicine*, 11(485): eaax1716, 27 mar. 2019.

HOMMA, A. et al. Desenvolvimento tecnológico: elo deficiente na inovação tecnológica de vacinas no Brasil. *História, Ciências, Saúde: Manguinhos*, Fundação Oswaldo Cruz/Casa de Oswaldo Cruz/Bio-Manguinhos, 10(supl. 2): 671-696, 2003.

HOMMA, A. et al. Eradication of smallpox and prospects for measles eradication: lessons from the Brazilian experience. *Journal of Vaccines & Vaccination*, S3:001, 2012.

HOMMA, A. et al. Vaccine research, development, and innovation in Brazil: a translational science perspective. *Vaccine*, v. 31, supl. 2, p. 854-860, 18 abr. 2013.

HONG, M. S. et al. Challenges and opportunities in biopharmaceutical monitoring control. *Computers and Chemical Engineering*, 110: 106-114, 2018.

HUSSAIN, A. et al. The anti-vaccination movement: a regression in modern Medicine. *Cureus*, 10(7): e2919, jul. 2018. Disponível em: <<https://www.cureus.com/articles/13250-the-anti-vaccination-movement-a-regression-in-modern-medicine>>. Acesso em: 23 mar. 2019.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). Quality Guidelines, 2019. Disponível em: <<https://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>>. Acesso em: 10 mar. 2019.

IMMEL, B. K. A brief history of the GMPs for pharmaceuticals. *Pharmaceutical Technology*, jul. 2001. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/295973266>>. Acesso em: 15 abr. 2019.

ISAACS, D. et al. Ethical issues in immunization. *Vaccine*, 27: 615-618, 2009.

ISAACSON, W. *Os inovadores: uma biografia da revolução digital*. São Paulo: Companhia das Letras, 2014.

ITALY BANS UNVACCINATED children from school. BBC News, 12 mar. 2019. Disponível em: <<https://www.bbc.com/news/world-europe-47536981>>. Acesso em: 8 abr. 2019.

JODAR L, LA FORCE M, CECCARINI C, AGUADO T, GRANOFF DM. Menigococcal conjugate vaccine for Africa: a model for development of new vaccines for the poorest countries. 2003. *The Lancet*, 361, (issue 9372), 1902-1904.

JOUANGUY, E. Human genetics and susceptibility to infectious diseases and challenges for vaccine design. Lecture. In: IV INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON IMMUNOBIOLOGICALS/VII SEMINÁRIO ANUAL CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO, Bio-Manguinhos/Fiocruz, Rio de Janeiro, 7-9 maio 2019.

KASLOW, D. C. et al. Vaccine candidates for poor nations are going to waste. *Nature*, 564: 337-339, 18 dez. 2018.

- KUHN, T. S. *The structure of scientific revolutions*. 1st. ed. Chicago: University of Chicago Press, 1962.
- LA FORCE, M. et al. The meningitis vaccine project. *Vaccine*, 25: A97-A100, 2007.
- LAI, C. J. et al. Evaluation of molecular strategies to develop a live dengue vaccine. *Clinical and Diagnostic Virology*, 10: 173-179, 1998.
- LEE, J. et al. Persistent antibody clonotypes dominate the serum response to influenza over multiple years and repeated vaccinations. *Cell Host Microbe*, 25: 367-376, 2019.
- LEVI, G. C. *Recusa de vacinas: causas e consequências*. São Paulo: Segmento Farma, 2013.
- LOVE, J. *Proposal for Patent Pool for Essential Medicines (PPEM)*. Addis Ababa: CPTECH, 2005.
- LOW, E.; BOUNTRA, C.; LEE, W. H. Accelerating target discovery using pre-competitive open science—patients need faster innovation more than anyone else. *Ecancermedicalscience*, 10: ed57, 3 ago. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27594912>>. Acesso em: 13 mar. 2019.
- MAHBUBANI, K. T.; SLATER, N. K. H.; EDWARDS, A. D. Protection of dried probiotic bacteria from bile using bile adsorbent resins. *New Biotechnology*, 31(1):69-72, 25 jan. 2014.
- MARKETSANDMARKETS. Vaccine markets by diseases and technologies, report 2019. Disponível em: <<https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/vaccine-technologies-market-1155.html>>. Acesso em: 22 mar. 2019.
- MARQUES, E. T. A.; DHALIA, R.; MACIEL FILHO, R. DNA vaccine against virus of yellow fever. USA. Patent 16146369. 16/146,369, 2019.
- MARTINS, R. M.; MAIA, M. L. S.; POSSAS, C.; HOMMA, A. Autossuficiência no Brasil para a produção de imunobiológicos. In: AMATO NETO, V. (Org.). *Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações*. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 355-363.
- MAZZUCATO, M. *The people's prescription: re-imagining health innovation to deliver public value*. London: UCL Institute for Innovation and Public Purpose, 2018.
- MAZZUCATO, M.; PENNA, C. *Mission-oriented finance for innovation: new ideas for investment-led growth*. London: Rowman & Littlefield International, 2015.
- MDVP AUTHOR GROUP et al. Safety and immunogenicity of dry powder measles vaccine administered by inhalation: a randomized phase I clinical trial. *Vaccine*, 32(50): 6.791-6.797, nov. 2014.
- MESQUITA, E. C. et al. Genetic basis for yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease (YEL-AVD): a preliminary report. VAC 02. In: IV INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON IMMUNOBIOLOGICALS/VII SEMINÁRIO ANUAL CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO, Bio-Manguinhos/Fiocruz, Rio de Janeiro, 7-9 maio 2019.

MDVP author group et al Safety and immunogenicity of dry powder measles vaccine administered by inhalation: a randomized phase I clinical trial. *Vaccine*, 32 (50): 6.791-6.797, nov. 2014.

MIZUTA, A. H. et al. Percepções acerca da importância das vacinas e da recusa vacinal numa escola de medicina. *Revista Paulista de Pediatria*, 37(1): 34-40, 2019.

MORAES, J. C. et al. Imunização no Sistema Único de Saúde. In: MOLINA, J. et al. (orgs.). *30 anos de SUS: que SUS para 2030?* Brasília: OPAS/OMS, 2018. p. 204-218.

MOTOYAMA, S. *Prelúdio para uma história: ciência e tecnologia no Brasil*. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2004.

MULLER, D.A. et al. High-density microprojection array delivery to rat skin of low doses of trivalent inactivated poliovirus vaccine elicits potent neutralising antibody responses. *Scientific Reports*, 7: 12644, 2017.

NAÇÕES UNIDAS, CONFERÊNCIA DAS NACÕES UNIDAS SOBRE O MEIO AMBIENTE E O DESENVOLVIMENTO 1992. DECLARAÇÃO RIO 92. Rio de Janeiro.1992

NALLY, M. The anti-vaccine movement shows the peril of a post-truth world 2019. Disponível em: <<https://www.weforum.org/agenda/authors/michael-nally>>. Acesso em: 5 abr. 2019.

NEDELMAN, M. Are you protected from measles ? It may depend on when you were born. *CNN*, 26 abr. 2019. Disponível em: <<https://edition.cnn.com/2019/04/19/health/measles-vaccine-protection-age/index.html>>. Acesso em: 12 abr. 2019.

NETSCRIBES. Top 10: top players in the biological market, 2019. Disponível em: <<https://www.netscribes.com/about-us/media/press-releases/page/3/>>. Acesso em: 15 abr. 2019.

NORMAN, T. C. et al. Leveraging crowdsourcing to facilitate the discovery of new medicines. *Science Translational Medicine*, 3: 88, 2011.

NOVAES, M. L. O.; ALMEIDA, R. M. V. R.; BASTOS, R. R. Assessing vaccine data recording in Brazil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 18(4): 745-756, dez. 2015.

OLIVE, J. M.; RISI JR., J. B.; QUADROS, C. A. National Immunization Days: experience in Latin America. *The Journal of Infectious Diseases*, 175(supl. 1): S189-S193, fev. 1997.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). *Final report of the "Taylor Commission": the impact of the Expanded Programme on Immunization and the Polio Eradication Initiative on Health Systems in the Americas*. Washington, DC: PAHO, 1995 (EPI document 003).

PLOTKIN, A. S. *History of vaccine development*. New York: Springer, 2011.

- POSSAS, C. et al. Access to new technologies in multipatented vaccines: challenges for Brazil. *Nature Biotechnology*, 33: 599-603, 2015.
- POSSAS, C. et al. Urgent call for action: avoiding spread and re-urbanisation of yellow fever in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 113(1): 1-2, 2018a.
- POSSAS, C. et al. Yellow fever outbreak in Brazil: the puzzle of rapid viral spread and challenges for immunisation. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 113(10): e180278, DOI PubMed, set. 2018b.
- POSSAS, C. et al. Emerging and resurgent arboviral diseases: global vaccine patent landscape and the case for Immunome. In: SINGH, HB; KESWANI, C. *Intellectual property issues in Microbiology*. Nature Springer 2019a. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-981-13-7466-1_18. Acesso em 20 nov 2019.
- POSSAS, C. et al. Vaccines: biotechnology market, coverage and regulatory challenges for achieving Sustainable Development Goals. In: SINGH, H. B.; KESWANI, C. *Bioeconomy for Sustainable Development*. Springer Nature. 2019b (in press).
- POSSAS, C.; MARTINS, R.; HOMMA, A. Vaccine innovation and global sustainability: governance challenges for Sustainable Development Goals. In: ADEMOLA, E.; MOORS, E. Oxford University Press, 2019 c (in press).
- POSSAS C et al. Innovation and Intellectual Property Issues in the “Decade of vaccines”: A Brazilian Perspective . In SINGH HB, JHA A and KESWANI C *Intellectual Property Issues in Biotechnology*. CABI, London 2016.
- POSSAS, C.; MINARÉ, R. O princípio ético da prudência ou precaução na engenharia genética: implicações para a saúde humana e o meio ambiente. *Revista Parcerias Estratégicas CGEE*, 16: 183-192, out. 2002.
- POTTER, V. R. Bioethics, the science of survival. *Perspectives in Biology and Medicine*, 14: 127-153, 1970.
- QUADROS, C. A. et al. Measles elimination in the Americas: evolving strategies. *JAMA*, 275(3): 224-229, 1996.
- REVISTA FAPESP. Parceria pela vacina contra dengue: imunizante do Butantan em fase final de testes leva multinacional farmacêutica a fechar acordo de até US\$ 100 milhões com instituto paulista. Edição 275, p. 1-3, jan. 2019.
- SATO, A. P. S. Qual a importância da hesitação vacinal na queda das coberturas vacinais no Brasil? *Revista de Saúde Pública*, 52, 20 nov. 2018. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.11606/s1518-8787.2018052001199>>. Acesso em: 17 mar. 2019.
- SETTE, A.; RAPPUOLI, R. Reverse vaccinology: developing vaccines in the era of genomics. *Immunity*, 33(4): 530-541, 29 out. 2010.
- SIEVERS, R. et al. Near-critical fluid micronization of stabilized vaccines, antibiotics and antivirals. *The Journal of Supercritical Fluids*, 42: 385-391, 2007.

- SIEVERS, R et al. Vaccine safety and immunogenicity of dry powder measles vaccine administered by inhalation: a randomized controlled Phase I clinical trial. *Vaccine*, 32(50): 6.791-6.797, 2014.
- SILVA, J. A. A.; COSTA, E. A.; LUCCHESI, G. SUS 30 anos: Vigilância Sanitária. *Ciência & Saúde Coletiva*, 23(6): 1.953-1.962, 2018.
- SINHA, G. Sanofi's dengue vaccine first to complete phase 3. *Nature Biotechnology*, 32: 605-606, 2014.
- SOTO, C. et al. High frequency of shared clonotypes in human B cell receptor repertoire. *Nature Letter*, 566: 398-402, 2019.
- STAMM, B. & TRIFILOVA, A. *The future of innovation*. Surrey: Gower Publishing Co., 2009.
- STATISTA. Global pharmaceutical industry: statistics & facts, 2019. Disponível em: <<https://www.statista.com/topics/1764/global-pharmaceutical-industry/>>. Acesso em: 22 abr. 2019.
- STEPAN, N. *Gênese e evolução da ciência brasileira: Oswaldo Cruz e a política de investigação científica e médica*. Rio de Janeiro: Editora Artnova, 1976.
- STOKES, D. E. *O quadrante de Pasteur: a ciência básica e a inovação tecnológica*. Campinas: Editora Unicamp, 2009.
- TAYLOR, C .D.; WALDMAN, R. J. Designing eradication programs to strengthen primary health care. In: DOWDLE, W. R.; HOPKINS, D. R. (eds.). *The eradication of infectious diseases*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 1998. p. 147-182.
- TELAROLLI JR., R. Histórico da vacinação antivariólica no Brasil. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 20(2): 461-470, 1999.
- TEMPORÃO, J. G. O Programa Nacional de Imunizações (PNI): origens e desenvolvimento. *História, Ciências, Saúde: Manguinhos*, 10(2): 601-618, 2003.
- TOPHAM, D. J.; NGUYEN, P.; SANGSTER, M. Y. Pandemic influenza vaccines: what they have taught us about B cell immunology. *Current Opinion in Immunology*, 53: 203-208, ago. 2018.
- UNITED NATIONS. Seventieth United Nations General Assembly, A/RES/70/1. New York: United Nations, 25 set. 2015. Disponível em: <http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=E>. Acesso em: 15 abr. 2019.
- VAN ZIMMEREN, E. et al. Patent pool and clearinghouses in the life science. *Trends in Biotechnology*, 29: 569-577, 2011.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products Main Principals. *WHO Technical Report Series (TRS)*, 986, anexo 2, 2014. Disponível em: <<https://extranet.who.int/prequal/content/who-technical-report-series>>. Acesso em: 30 mar. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *WER 2018 Index, Weekly Epidemiological Record*. Geneva: WHO, 2018 a. Disponível em: <<https://www.who.int/wer/2018/en/>>. Acesso em: 25 abr. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Polio Global Eradication Initiative. WHO, mar. 2019a. Disponível em: <<https://www.polioeradication.org/polio-today/polio-now/this-week>>. Acesso em: 11 mar. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Measles in Europe: record number of both sick and immunized. WHO, 2019b. Disponível em: <<http://www.euro.who.int/en/home/copyright-notice>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Yellow fever: Brazil. Disease outbreak news, 11 fev. 2019c. Disponível em: <<https://www.who.int/csr/don/11-february-2019-yellow-fever-brazil/en/>>. Acesso em: 23 abr. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Ten threats to global health in 2019. 2019d. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/ten-threats-toi-global-health-in-2019>>. Acesso em: 8 abr. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)/UNICEF. *Estimates of national immunization coverage*. Geneva: United Nations Population Division, World Population Prospects, 2017.

ZERVA, I. et al. Laser micro-structured Si scaffold-implantable vaccines against Salmonella Typhi-murium. *Vaccine*, 37 (16): 2.249-2.257, 10 abr. 2019.

NOTAS COMPLEMENTARES

Desenvolvimento e produção da vacina SARS-CoV-2

Akira Homma
Cristina Possas

A avassaladora e terrível pandemia de COVID-19, surgida em Wuhan na China no final de dezembro de 2019, já causou, em apenas 6 meses, mais de 10 milhões de casos e 500.000 mortes em 216 países. Este cenário aumentou de forma exponencial a expectativa global por uma vacina contra o vírus SARS-CoV-2, tornando ainda mais prementes e urgentes as questões discutidas neste livro, relacionadas ao fortalecimento da capacidade nacional no desenvolvimento de vacinas.

Estudo matemático preditivo do Imperial College de Londres publicado na revista Lancet em março de 2020 concluiu que, mesmo tomando medidas de distanciamento social e restrição da circulação, o Brasil terá cerca de 12 milhões de casos e 44.212 óbitos, em um período de 250 dias após o primeiro caso, ocorrido em 26 de fevereiro deste ano. Esta previsão, que se apresentava muito pessimista, está se tornando realidade. Decorridos 4 meses após o surgimento do primeiro caso, temos oficialmente mais de 1.3 milhões de casos confirmados. A existência de

subnotificações e também de casos assintomáticos, como mostra a primeira etapa do estudo pioneiro de prevalência de COVID-19 realizado recentemente no país pela Universidade Federal de Pelotas em parceria com instituições de excelência no país, indicam que o número de casos poderá ser 10 vezes maior do que o atualmente registrado pelo Ministério da Saúde. E o Ministério da Saúde informa, em 28 de junho de 2020, que ocorreram 57.070 mortes, tendo o país já ultrapassado o estimado pelo Imperial College, muito antes de agosto, quando venceriam os 250 dias previstos.

A pandemia de COVID-19 produziu intensa mobilização internacional, envolvendo inúmeras instituições de pesquisa e desenvolvimento, governos de inúmeros países, instituições privadas e multilaterais, empresas multinacionais, para buscar, de forma acelerada, o desenvolvimento de uma vacina COVID-19. Os investimentos levantados e que vêm sendo agora realizados são gigantescos, em projetos de grande escala, algo nunca visto anteriormente na busca de uma vacina. Por ocasião da elaboração destas Notas Complementares, existem 141 projetos em andamento no *pipeline* global, utilizando tanto tecnologias clássicas quanto abordagens tecnológicas inovadoras (WHO, 24 June 2020).

Em 24 de junho 2020, são 125 projetos em fase pré-clínica utilizando várias plataformas tecnológicas como: vetores virais não replicantes; vetores virais replicantes; proteína viral; subunidades virais; VLP; vírus inativados; vírus vivos atenuados; RNA mensageiro (mRNA); DNA e de outras abordagens. E existem 16 projetos em estudos clínicos de fase 1/2 e 2/3. Algumas dessas empresas estiveram envolvidas no desenvolvimento da vacina do SARS e MERS e acumularam informações científicas e tecnológicas que estão sendo aproveitadas para o desenvolvimento da vacina COVID-19. No entanto, são inúmeras as dificuldades do desenvolvimento de vacinas COVID-19, como o conhecimento incompleto da interação do vírus com seres humanos e outras, como dados de segurança da vacina, pois foi observado o agravamento da doença com a aplicação do vírus SARS-CoV-2, em animais vacinados, com possibilidade de “antibody-dependent enhancement – ADE”.

Para garantir o seu suprimento tão logo o desenvolvimento da vacina termine, os países desenvolvidos devem investir de forma expressiva em instalações de produção, inclusive fazendo pagamento antecipado pelas vacinas a serem produzidas, em investimentos de alto risco.

A Organização Mundial da Saúde organizou um novo programa chamado *ACT – Access to Covid-19 Tools/Accelerator Vaccine Task Force* (WHO, 24 April 2020) para, em parceria com todos os países, empresas de desenvolvimento e produção, acelerar o desenvolvimento de vacinas, incluindo os estudos clínicos colaborativos denominados *Solidarity*. Os países participariam dos estudos clínicos de diversas vacinas utilizando um único protocolo. A outra proposta é o *COVID-19 Global Vaccine Access Facility (COVAX Facility)*, que apoia os produtores de vacinas e define o acesso equitativo da população mundial às vacinas Covid-19. A GAVI lançou com este objetivo o programa *AMC- Advanced Market Commitment*, comprometendo-se com a compra das vacinas desenvolvidas. O governo dos EUA organizou o *Operation Warp Speed*, com investimento de US\$ 1 bilhão de dólares para, em operação superacelerada, disponibilizar até o final do corrente ano, uma vacina para a população americana. A agência americana BARDA, *The BioMedical Advanced Research and Development Authority*, tem feito enormes volumes de investimento em projetos de desenvolvimento por diferentes plataformas tecnológicas, para garantir o fornecimento da vacina SARS-CoV-2 à população americana.

A *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)*, organizada pelo governo da Noruega para apoiar o desenvolvimento de vacinas para doenças negligenciadas, com apoio de vários outros governos e da Fundação Bill e Melinda Gates, tem investido enormes somas em vários projetos de desenvolvimento das vacinas COVID-19 em diferentes plataformas tecnológicas.

Em 04 a 06 de Junho/2020, no *Global Vaccine Summit 2020*, a *GAVI- THE VACCINE ALLIANCE* levantou fundos extras para imunização dos países mais pobres do mundo

e para apoio ao desenvolvimento e produção de vacinas COVID-19, arrecadando US\$ 8,8 bilhões, incluindo recursos de US\$ 0,6 bilhões para apoio ao programa COVAX acima mencionado.

Alguns grupos de pesquisadores brasileiros já estão desenvolvendo vacina COVID-19, incluindo equipes de Bio-Manguinhos/Fiocruz, com estudos ainda em fase inicial de desenvolvimento. Destarte, Bio-Manguinhos/Fiocruz vem realizando discussões com laboratórios internacionais que estão mais à frente no desenvolvimento da vacina, buscando estabelecer um acordo de desenvolvimento conjunto e parcerias para ter possibilidade de produzi-la, tão logo uma vacina seja aprovada para uso.

As lições aprendidas nesta pandemia poderão certamente resultar em um enorme avanço científico, tecnológico e social no campo das vacinas, em escala mundial, acelerando de forma exponencial o seu desenvolvimento e a sua rápida disponibilização à humanidade, se os seus resultados forem efetivamente colocados em prática.

Rio de Janeiro, 28 de junho de 2020.

Tendências econômicas e de inovação no mercado de vacinas: uma nota exploratória sobre a dinâmica global e nacional¹

“Morreremos, ficaremos estagnados e dependentes ou seremos inovadores?”

Carlos Augusto Grabois Gadelha²

Patrícia Seixas da Costa Braga²

Karla Bernardo Mattoso Montenegro²

Bernardo Cesário Bahia²

Introdução: contexto, objetivos e metodologia

No último século, o padrão das doenças que afetam a humanidade mudou radicalmente, o que foi propiciado, dentre outros fatores, pelo desenvolvimento de vacinas e pelo estabelecimento de estratégias globais de imunização contra enfermidades altamente infecciosas. Corroborando com esse entendimento,

¹ Estudo elaborado para o Projeto Saúde Amanhã

² Coordenação das Ações de Prospecção da Presidência da Fundação Oswaldo Cruz (CP) e Grupo de Pesquisa ‘Desenvolvimento, Complexo Econômico-Industrial e Inovação em Saúde (GIS)’, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP/Fiocruz).

Os autores agradecem a Marco Aurélio de Carvalho Nascimento, Leandro Safatle e Felipe Duvaresch Kamia, membros da CP e do GIS, pelas sugestões sobre a análise e os levantamentos efetuados, e aos profissionais do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde (PNI) pelas valiosas contribuições no levantamento de informações em suas respectivas áreas de trabalho. Os autores são integralmente responsáveis pela análise e conclusões desse trabalho, não refletindo a posição institucional ou dos colaboradores e profissionais citados.

evidências sugerem que, nos últimos 50 anos, a vacinação foi responsável por salvar mais vidas no mundo do que qualquer outro produto ou procedimento médico, o que tornaria as vacinas, nas palavras de Roy Anderson, o *'milagre da medicina moderna'* (Anderson, 2016).

Uma vez que, tradicionalmente, destinada a indivíduos saudáveis como forma de prevenir o adoecimento, a vacinação possui uma relação custo-benefício melhor que alternativas indicadas apenas para tratar, remediar efeitos ou mesmo curar enfermidades (Bloom & Lambert, 2016). A despeito dos recentes movimentos de certos segmentos da sociedade de resistência à vacinação, em uma arriscada postura anticientífica, as vacinas são amplamente reconhecidas como uma das mais efetivas intervenções de saúde pública, sendo consagradas como um componente essencial do direito de acesso à saúde, uma responsabilidade individual, comunitária, social e governamental (World Health Organization, 2013).

Para além de sua relevância para a saúde pública global, deve ser considerado que as vacinas estão inseridas em um sistema produtivo de elevado dinamismo tecnológico e capacidade de mobilização econômica. A sua indústria integra o Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS), fazendo parte do subsistema de base química e biotecnológica (Gadelha, 2003). Há uma clara interdependência com os segmentos de serviços e de diagnóstico, caracterizando sua inserção nesse sistema produtivo e tecnológico, condicionando sua dinâmica endógena. O fato de as vacinas terem servido como uma "porta de entrada" na biotecnologia moderna e adquirido progressivamente maior importância estratégica no CEIS, levou a que esse segmento fosse cada vez mais incorporado à lógica do mercado farmacêutico global.

A crescente complexidade e dinamismo tecnológico desse segmento e sua inserção no mercado de medicamentos fez com que assumisse a característica da indústria farmacêutica, seguindo um padrão competitivo caracterizado como um oligopólio diferenciado baseado na ciência, evidenciado pela sua concentração

nas últimas décadas e pela dominância das empresas líderes farmacêuticas globais (Gadelha, 2002; Gadelha, Costa e Maldonado, 2012; Gadelha & Temporão, 1999; Temporão, 2003a). Neste cenário, observou-se uma importante elevação do custo para a aquisição de vacinas, especialmente as de última geração, o que impõe limitações capazes de comprometer e mesmo inviabilizar o acesso para populações, países e regiões mais vulneráveis.

No Brasil, o mercado de vacinas é majoritariamente público. A população tem acesso às vacinas consideradas essenciais pelo Programa Nacional de Imunização (PNI), que as oferta pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Esse programa, criado em 1973 para a imunização de crianças contra apenas sete enfermidades, veio gradativamente ampliando seu escopo de cobertura (Brasil, 2009). Hoje se destina a todas as faixas etárias e crescentemente tem incorporado vacinas com maior conteúdo tecnológico (Brasil, 2013).

O mercado de vacinas humanas brasileiro está entre os maiores em volumes de doses no mundo. A produção nacional ocorre apenas em laboratórios públicos: o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos), unidade produtora de vacinas da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz); o Instituto Butantan (Butantan); a Fundação Atauilho de Paiva (FAP) e a Fundação Ezequiel Dias (Funed). O mercado privado nacional e a demanda pública não atendida por esses produtores são integralmente abastecidos por vacinas importadas, fabricadas pelos grandes conglomerados mundiais.

Considerando que aspectos inerentes ao processo de inovação e globalização se impõem como elementos centrais para se pensar as estratégias nacionais de desenvolvimento no segmento de vacinas, pretende-se aqui indicar as principais tendências e a conformação da estrutura de mercado e de produção, em âmbito global, bem como observar como o Brasil está inserido nesse contexto. O enfoque adotado é sistêmico e macro, não se volta a *roadmaps* tecnológicos em sentido

estrito, mas sim a um diagnóstico e a uma ação de prospecção estratégica que buscou responder a seguinte pergunta: morreremos, ficaremos estagnados e dependentes ou seremos inovadores?

Para a execução do estudo, inicialmente, foi realizada pesquisa bibliográfica para atualização do panorama de PD&I e de mercado global do setor de vacinas. A observação do status da PD&I é necessária porque, para além de antever as possíveis tecnologias que serão capazes de gerar transformações e impactos nas condições de saúde da população, com consequências nas políticas de saúde estabelecidas, o foco incontornável na inovação – conforme perspectiva seminal Schumpeteriana (Schumpeter, 1984, 1983) e neoschumpeteriana (Dosi et al., 1988; Nelson & Winter, 1982) de que a mudança tecnológica em seu sentido amplo constitui o principal fator endógeno das estratégias competitivas empresariais (não advém de fatos aleatórios ou de um conhecimento externo casual) – é essencial para pensar a dinâmica econômica, compreender as assimetrias globais, identificar os riscos e oportunidades para países menos desenvolvidos e suas instituições.

Nesse contexto, observar e refletir sobre a dinâmica econômica do segmento das vacinas, no marco do CEIS e da permanente mudança tecnológica – articulando o global com o nacional, a produção com a inovação e a dimensão econômica com a social –, é a principal abordagem teórico-metodológica adotada. A finalidade, assim, foi apontar tendências e desafios globais em uma visão sistêmica, identificando os principais *players* e produtos, atuais e futuros, bem como potenciais barreiras de acesso às tecnologias geradas.

Com este objetivo, foram utilizados dados secundários, relacionados ao estágio de PD&I mundial de vacinas, extraídos da base de inteligência competitiva ‘Cortellis’, da Clarivate Analytics. Por considerar os desafios inerentes à complexidade tecnológica das vacinas, que impõem longos prazos de desenvolvimento e alta taxa de insucesso, o recorte metodológico realizado limitou o campo de busca aos estudos clínicos em

andamento no mundo para vacinas relacionadas à doenças infecciosas. Não foram considerados produtos já registrados ou lançados no mercado, pois o interesse foi apontar um cenário de futuro, de curto e médio prazo, para a introdução de inovações no mercado. A partir desse levantamento, foram investigados para quais doenças esses estudos são destinados, quais países líderes e quem seriam os principais detentores das patentes associadas a essas tecnologias.

Passando do cenário global para o nacional, foram consultadas fontes de dados secundárias da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), instância regulatória vinculada à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por compilar a totalidade dos dados das aquisições realizadas para o mercado privado e parte daquelas destinadas ao mercado público; e, primárias do PNI, uma vez que esse programa reúne as informações do mercado público de vacinas, tendo sido levantadas todas as aquisições de vacinas realizadas pelo Ministério da Saúde nos últimos 10 anos. As informações da CMED e PNI são complementares e indispensáveis para a compreensão do mercado nacional de vacinas.

Adicionalmente, com base na tradição estruturalista (Furtado, 1986; Prebisch, 1949) e na moderna teoria da complexidade (Hausmann, 2011) – que preconizam a balança comercial como principal indicador da especialização produtiva e das assimetrias globais entre países, empresas e regiões, sendo uma tradição no estudo do CEIS e de seus desdobramentos para a política pública (Gadelha et al., 2018) –, o estudo se debruçou sobre aspectos do déficit da balança comercial brasileira referente ao setor farmacêutico de vacinas.

A partir do levantamento de informações disponíveis na base de dados 'Comex Stat' do Ministério da Indústria, Comércio Exterior e Serviços (substituta da base AliceWeb), com coleta e sistematização realizadas com base na metodologia desenvolvida pela Coordenação das Ações de Prospecção e Grupo de Pesquisa sobre

Desenvolvimento, Complexo Econômico Industrial e Inovação em Saúde – da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca e Presidência da Fundação Oswaldo Cruz – identificou-se a participação das vacinas e as oscilações dessa participação no déficit comercial do CEIS, apontando as fragilidades e riscos que ainda recaem sobre a garantia de acesso à imunização no país e à conformação do sistema universal de saúde brasileiro.

O trabalho realizado contempla, assim, o levantamento e a análise de dados e informações de mercado global e nacional de vacinas, da dinâmica empresarial e de inovação, assim como a investigação de aspectos reveladores de assimetrias e de dependência. Esses fatores conjugados são essenciais para pensar os cenários e desafios para o Brasil nos próximos 20 anos.

Mercado Global de Vacinas: Pesquisa e Desenvolvimento

A história da vacinação moderna remonta ao trabalho de Edward Jenner, que criou, ainda em 1796, um produto que tinha por finalidade a prevenção contra a varíola, nomeado como *vaccine* (Plotkin, 2014; Plotkin & Plotkin, 2018). De lá para cá, muito se avançou em termos de complexidade tecnológica e diversidade³, de vacinas mais simples produzidas com vírus atenuados, evoluímos até vacinas multivalentes para proteção contra infecções que se utilizam de cepas antigênicas do patógeno em circulação nas comunidades humanas, a exemplo da pneumonia e do papiloma vírus humano (HPV) (Anderson, 2016). Hoje, na era da indústria 4.0, já começam a ser desenvolvidas as primeiras vacinas a partir da criação de mosaicos genéticos, construídos segundo modelos conceituais que se utilizam da grande variedade de genes sequenciados e acumulados em bases de dados globais (Valentim et al., 2018).

³ No total, hoje existem no mercado vacinas para a prevenção de 26 patologias (cholera, dengue, diphtheria, hepatitis a, hepatitis b, hepatitis e, haemophilus influenzae type B (HIB), human papillomavirus (HPV), influenza, japanese encephalitis, malaria, measles, meningococcal meningitis, mumps, pertussis, pneumococcal disease, poliomyelitis, rabies, rotavirus, rubella, tetanus, tick-borne encephalitis, tuberculosis, typhoid, varicella e yellow fever) e 24 em estágio avançado no pipeline (campylobacter jejuni, chagas disease, chikungunya, dengue, enterotoxigenic escherichia coli, enterovirus 71 (EV71), group B streptococcus (GBS), herpes simplex virus, HIV-1, human hookworm disease, leishmaniasis disease, malaria, nipah virus, nontyphoidal salmonella disease, norovirus, paratyphoid fever, respiratory syncytial virus (RSV), schistosomiasis disease, shigella, staphylococcus aureus, streptococcus pneumoniae, streptococcus pyrogenes, tuberculosis e universal influenza vaccine) (World Health Organization, 2019a).

Na sua origem, o desenvolvimento de vacinas teve como principal ator entes públicos – universidades, institutos de pesquisa e laboratórios públicos – agindo isoladamente, ou em parceria com a iniciativa privada. O saldo comparativo da contribuição do setor público e privado no desenvolvimento de vacinas sofreu modificações ao longo do tempo, o que fica evidenciado, segundo Griesenauer e Kinch, a partir da observação do registro das vacinas de referência (primeira vacina para um determinado patógeno a obter o registro sanitário) no território norte-americano (Griesenauer & Kinch, 2017).

Entre 1795 e 1980, todas as vacinas de referência registradas nos Estados Unidos foram resultantes de iniciativas públicas ou colaboração entre o setor público e o privado. A participação do setor privado foi gradativamente ampliada até que, em 1981, foi realizado o primeiro registro de uma de vacina de referência desenvolvida sem a participação direta de instituições públicas – no caso, a vacina contra a hepatite B – e até 2006 mais seis registros foram efetuados, metade decorrente de desenvolvimentos conduzidos exclusivamente pela iniciativa privada e a outra metade fruto da parceria de instituições públicas e privadas, apontando para um novo protagonismo no setor (Griesenauer & Kinch, 2017).

Hoje, a atividade de P&D nesse segmento de mercado é permeada por uma acentuada articulação entre o setor público e o privado. Envolve a assunção do risco pelo Estado nas fases mais básicas e incertas do processo de inovação e a captura desses conhecimentos, como externalidades, para gerar e introduzir novos produtos e processos no mercado (Mazzucato, 2013), de modo cada vez mais intenso, considerando a predominância da lógica financeira do capital (Bahia et al., 2016; Hirakuta, Rocha e Sarti, 2016). Conta ainda com a forte presença de investidores institucionais que articulam fundos públicos e privados nas diversas formas de capital de risco, além dos bancos públicos e órgãos de fomento internacionais.

Por um lado, essa mudança na dinâmica de desenvolvimento de vacinas refletiu a consolidação e o crescimento da indústria farmacêutica. Por outro, o lançamento de

produtos tecnologicamente mais avançados, com maior margem de lucratividade, e a ampliação desse mercado – especialmente em razão de políticas de vacinação universal promovidas pela OMS, como o Programa de Vacinação Expandida (do inglês *Expanded Programme on Immunization*, EPI) estabelecido em 1977 com a meta de disponibilizar, até 1990, vacinas contra difteria, coqueluche, tétano, poliomielite, sarampo e tuberculose para a imunização de todas as crianças no mundo (Keja et al., 1988) –, fez com que o interesse da indústria em investir nesse segmento crescesse.

Nesse novo cenário, a lógica de mercado dos grandes conglomerados farmacêuticos, cuja estratégia concorrencial constitui em restringir o acesso às novas tecnologias, passou a permear a dinâmica do setor de vacinas e implicou na elevação do custo para a aquisição de produtos tecnologicamente mais avançados (Temporão, 2003a). Além disso, com vendas superiores a um bilhão de dólares por ano, algumas dessas novas vacinas possuem elevado valor agregado, o que, associado à queda de produtividade de novos medicamentos verificada nos anos 2000, contribuíram para o crescimento da importância dos imunobiológicos no mercado global (Landim et al., 2012; World Health Organization, 2013).

Uma análise superficial da participação do segmento de vacinas no setor farmacêutico pode induzir à conclusão de que sua fatia é modesta. Em 2017, as vendas totais de vacinas alcançaram a cifra de 27,6 bilhões de dólares, enquanto que o mercado farmacêutico arrecadou 789 bilhões. Apesar de ter correspondido a apenas 3,4% das vendas mundiais do setor naquele ano, este segmento foi o quinto colocado, ficando atrás apenas dos oncológicos (12,6%), antirreumáticos (6,8%), antidiabéticos (5,6%) e antivirais (5,1%) (Evaluate Pharma, 2018).

Além disso, a observação dos dados do mercado farmacêutico revela a ampliação da participação do segmento de vacinas nas últimas duas décadas, tendo apresentado uma taxa de crescimento duas vezes maior do que a do resto da indústria do setor (Azimi et al., 2019). Este ritmo desacelerou nos últimos anos, entretanto as projeções

apontam que a tendência de crescimento será mantida – as expectativas indicam um faturamento de quase 37 bilhões de dólares em 2027 –, o que deverá resultar na ampliação da parcela deste segmento no mercado global do setor farmacêutico (Evaluate Pharma, 2018; The Insight Partners, 2019).

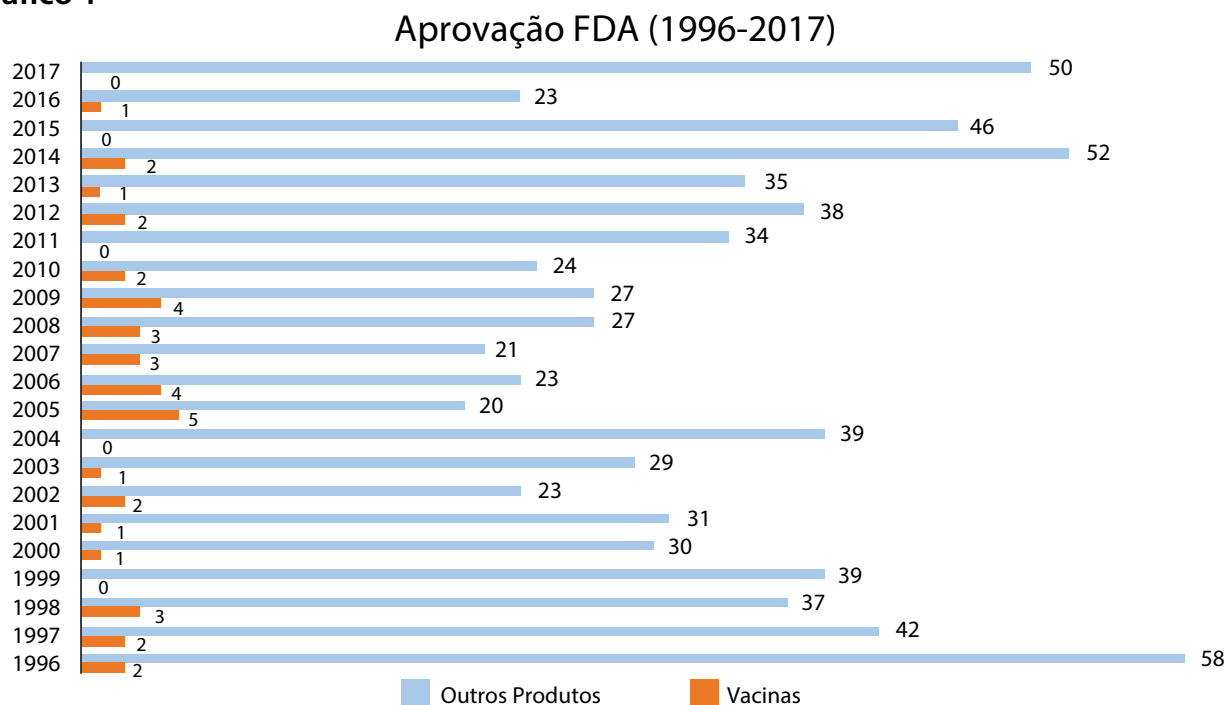
Essas previsões se baseiam em aspectos como o ainda elevado percentual de mortes por doenças evitáveis por vacinas já disponíveis no mercado – em 2013, 8,9% de todas as mortes globais (4,9 milhões de pessoas) – e pelas vacinas que estão no *pipeline* – cujas doenças a que são destinadas teriam sido responsáveis por 1,7 milhão de mortes e 98,0 milhões de DALYs também em 2013 (Lim & Murray, 2016), que conjugados apontam tanto para uma enorme demanda ainda não atendida quanto para a potencial ampliação deste mercado, a partir da introdução de novas vacinas contra enfermidades ainda sem mecanismos eficazes de imunização. Adicionalmente, é esperado que o desenvolvimento de vacinas terapêuticas – que, diferentemente das vacinas tradicionais, destinadas à prevenção de doenças, possuem o objetivo de controlar infecções crônicas ou doenças degenerativas já instaladas, como aquelas indicadas para melhorar a resposta imunológica contra o HIV e aos efeitos da Hepatite B – tenham um impacto ainda maior no mercado futuro (Azimi et al., 2019).

Nesse segmento de mercado, poucas empresas, quase exclusivamente norte-americanas e europeias – historicamente as *Big Four*, isto é, GlaxoSmithKline, Merck, Pfizer e Sanofi –, são apontadas como as responsáveis por praticamente quase a totalidade de vacinas desenvolvidas até a presente data – revelando as assimetrias globais manifestas no processo de inovação na saúde – e pela maior parte dos fornecimentos à população mundial, em um mercado dominado com poucos produtos (Azimi et al., 2019; Douglas & Samant, 2018).

No entanto estudos apontam que, nos últimos cinco anos, ocorreu uma diminuição do ritmo de crescimento do *pipeline* de vacinas da grande indústria, em

relação a outros produtos para saúde (Azimi et al., 2019; Defrancesco, 2018). Essa desaceleração também pode ser constatada a partir da investigação de números do mercado norte-americano, servindo de referência o registro de produtos no US Food and Drug Administration (FDA), como demonstrado no Gráfico 1.

Gráfico 1



Estão incluídos novas entidades moleculares (principalmente medicamentos de pequenas moléculas, esteróides, peptídeos sintéticos e compostos mistos, excluindo não-MME e novas formulações), produtos biológicos e produtos de terapia molecular.

Fonte: Adaptado de Defrancesco, 2018, elaborado a partir de dados do US Food and Drug Administration.

Tal fato seria motivado pela crescente complexidade tecnológica do segmento e simultâneo aumento das exigências regulatórias – o que vêm majorando o tempo de desenvolvimento e demandando maiores investimentos, impactando a taxa de inovação e afetando a relação econômica da indústria. Todavia, esses elementos em grande parte são comuns a todo o CEIS, o que levanta a hipótese de que outros produtos mais rentáveis como os oncológicos estão atraindo maiores esforços de inovação na expectativa de maiores taxas de retorno. Neste cenário,

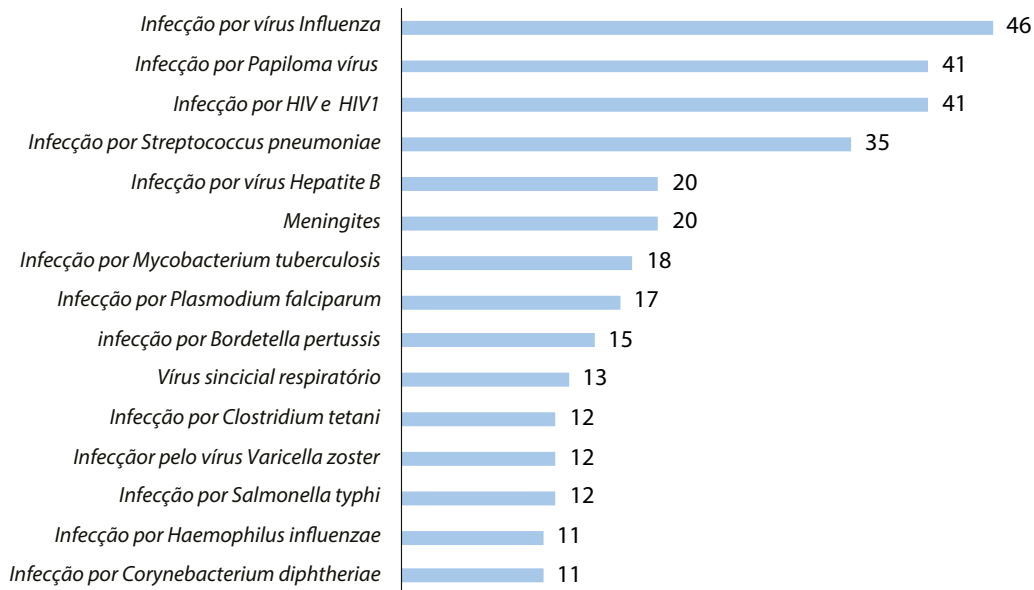
é observado um aumento da participação nos novos programas em andamento de *players* de mercados emergentes e por pequenas empresas de biotecnologia (Azimi et al., 2019). Todavia, há que se ter muita cautela nessas análises, uma vez que é parte da estratégia característica da indústria farmacêutica investir em *start ups* e outros empreendimentos de risco, sem perda do controle sobre o ritmo e a direção das inovações, em uma estratégia clássica de portfólio de tecnologias e de compartilhamento de riscos.

Outra forma de aferir o *pipeline* dessa indústria é o acompanhamento dos testes clínicos em andamento no mundo. Uma investigação na base Cortellis sobre os testes clínicos de novas vacinas humanas contra doenças infecciosas, excluídos aqueles atrelados a produtos já lançados ou com registro já concedido, revelou que o maior número de estudos se destina ao desenvolvimento de vacinas contra a *Influenza vírus infection*, *Papillomavirus infection*, *HIV infection + HIV 1 infection* e *Streptococcus pneumoniae infection*, como mostra o Gráfico 2. Este gráfico também revela que dentre as doenças que afligem de forma desproporcional populações menos favorecidas, apenas vacinas contra a tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis infection*) e malária (*Plasmodiium falciparum infection*) possuem destaque no rol das 15 vacinas com maior número de estudos clínicos em andamento no mundo.

A lógica perversa de concentração dos esforços tecnológicos para o atendimento de demandas de populações com maior nível de renda, surpreendentemente para alguns, parece se reproduzir inclusive no campo das vacinas, apesar de tradicionalmente vinculado, até de modo simbólico, às necessidades de populações de menor renda e aos objetivos da equidade. No presente, emerge o risco de populações negligenciadas mesmo no campo das vacinas, em franca oposição aos objetivos da agenda 2030.

Gráfico 2

Testes clínicos em andamento (mundo) - Doenças infecciosas Produtos ainda não registrados ou lançados



Fonte: Elaborado pelos autores com base em dados do Cortellis, acesso em abril de 2019.

As vacinas em teste clínico listadas no Gráfico 2 são objeto de estudos majoritariamente realizados nos Estados Unidos, seguido de China, Reino Unido, Europa e Coréia do Sul, e estão associadas a 609 famílias de patentes, cuja titularidade é atribuída a um diversificado universo de empresas, universidades, instituições científicas e organismos governamentais.

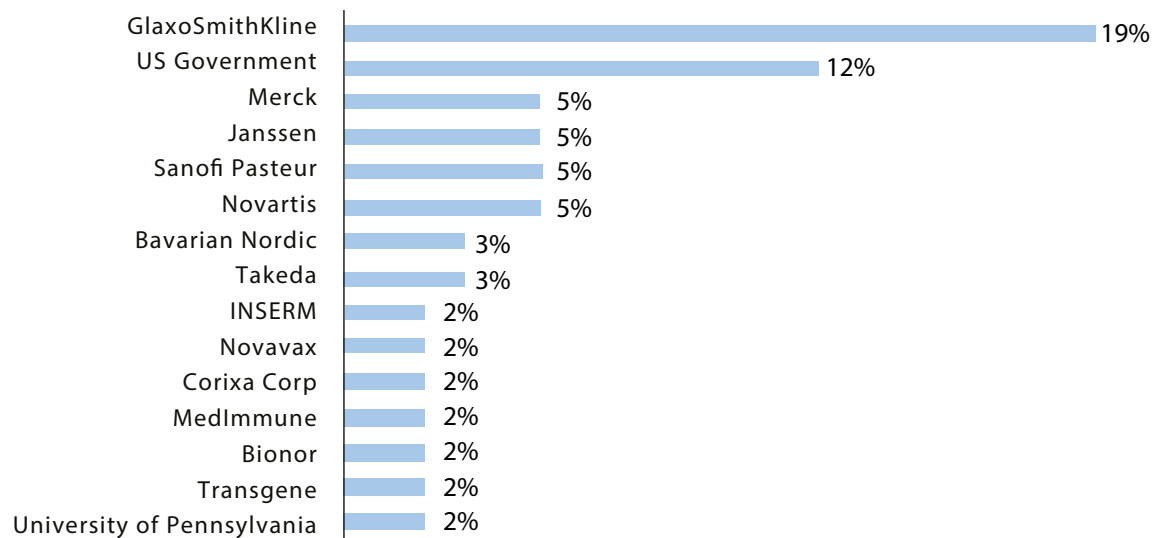
O Gráfico 3 apresenta o rol com os principais titulares do direito de propriedade sobre famílias de patentes vinculadas às vacinas em testes clínicos da amostra estudada. Para compreensão, é necessário considerar que em aproximadamente 46% dos casos há mais de um titular para uma mesma família. Além disso, que a avaliação realizada procurou reunir todas as empresas pertencentes a um mesmo grupo econômico, assim como diversos órgãos governamentais identificados como da administração direta de um mesmo Estado. O observado foi que o Grupo

GlaxoSmithKline, citado como titular – exclusivo ou em regime de cotitularidade – de 113 dessas famílias de patente (19% do total), é quem ocupa o primeiro lugar dessa classificação. Em segundo lugar, o governo norte-americano, 12%; seguido das empresas Merck, Janssen e Sanofi Pasteur e Novartis, com 5% de participação cada.

Torna-se evidente, portanto, a clara liderança das grandes empresas farmacêuticas na inovação e na apropriação da futura geração de vacinas para doenças infecciosas, assim como das instituições e países desenvolvidos.

Gráfico 3

Participação proprietária em famílias de patentes com testes clínicos em andamento - doenças infecciosas - produtos ainda não lançados e sem registro final aprovado (%)



Fonte: Elaborado pelos autores com base em dados do Cortellis, acesso em abril de 2019.

Um dado interessante observado se refere à participação da China, o segundo país tanto em relação ao número de testes clínicos em andamento quanto ao número de empresas sedes envolvidas com esses estudos no mundo. Apesar do esforço de P&D revelado, o país não aparece entre os protagonistas em termos de titularidade patentária, o que denota a necessidade de uma investigação a ser oportunamente aprofundada.

Com relação ao fornecimento de vacina, a despeito da existência de novos entrantes, o abastecimento mundial vem de apenas cinco grandes corporações – GlaxoSmithKline, Sanofi, Serum Institute of Índia, Microgen e Merck &Co –, o que foi resultado de um processo de concentração das últimas décadas (Griesenauer & Kinch, 2017; World Health Organization, 2018).

Em termos de receita, se observado o ano de 2017, GlaxoSmithKline, Merck &Co, Sanofi e Pfizer, sozinhas, foram as responsáveis por aproximadamente 90% do total do valor auferido com as vendas de vacinas no mundo (Evaluate Pharma, 2018). O foco principal das grandes multinacionais é direcionado a países de alta renda que, mais propensos e em condições de implementar vacinas inovadoras e de pagar preços mais altos, representam 82% das receitas globais de vendas, apesar de corresponderem a apenas cerca de 20% do volume anual das doses de vacinas fornecidas. Em contrapartida, países de baixa e média renda, que respondem por apenas 18% do valor das vendas globais de vacinas, consomem aproximadamente 80% do volume anual de doses vendidas no mundo (World Health Organization, 2019b).

No mercado de países de baixa e média renda, a aquisição de vacinas é em parte operada por organismos internacionais como UNICEF e OPAS que, em razão do grande volume de produtos adquiridos, possuem considerável influência e conseguem preços significativamente mais baixos do que muitos países poderiam obter individualmente. Nessas regiões, fabricantes de países emergentes que produzem, em particular, vacinas básicas e algumas combinadas, vêm desempenhando papel crítico no fornecimento. Esses produtores, estabelecidos especialmente a partir de 1980, têm contribuído para o aumento da concorrência e consequente redução de preços, levando grandes corporações a terceirizar a produção, a participar de atividades de desenvolvimento conjunto e a realizar transferências tecnológicas, a exemplo do ocorrido no Brasil nos últimos 20 anos, como estratégia de competitividade e garantia de mercado (World Health Organization, 2019c).

Não obstante a recente ampliação do número de produtores de vacinas, ainda existem poucos fabricantes que atendem aos padrões internacionais de qualidade estabelecidos pela OMS, o que leva a um equilíbrio ténue entre demanda e oferta em muitos mercados, comprometendo a imunização da população mundial (World Health Organization, 2019c).

Além disso, as assimetrias de poder, manifestas na dinâmica de inovação no segmento de vacinas, conformam e reproduzem um padrão de dependência centro-periferia. Caracterizam, ademais, um processo de modernização com marginalização que se traduz em limitações de acesso à saúde que não se limitam ao custo proibitivo de produtos de última geração, mas que são igualmente associadas a um padrão de tecnologias que não atende necessariamente as prioridades das populações menos favorecidas.

O Mercado Brasileiro de Vacinas

Segundo dados da Secretaria Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), vinculada à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), referentes ao ano de 2017, com um total de 214 empresas, o mercado farmacêutico brasileiro movimentou aproximadamente 69,5 bilhões de reais, o que representou um crescimento nominal de 9,4% em relação ao ano de 2016 (Brasil, 2018a). Observe-se que esse segmento vem apresentando elevadas taxas de crescimento, ainda mais se considerarmos a forte crise pela qual passa a economia brasileira.

No país, a concentração típica deste mercado no nível das classes terapêuticas e grupos competitivos se desdobra também territorialmente – em 2017, o Estado de São Paulo respondeu por 76,83% do faturamento nacional, seguido pelo Rio de Janeiro, 11,21%; Goiás, 4,52%; e, Paraná, 3,55% –, o que igualmente se reproduz no segmento de vacinas humanas, uma vez que a produção nacional se limita exclusivamente à região Sudeste (Rio de Janeiro, São Paulo e Minas Gerais).

Segundo a CMED, o faturamento do segmento de vacinas em 2017 foi de 3,8 bilhões de reais (Brasil, 2018a). Esses números, entretanto, não incluem a totalidade de aquisições de vacinas realizadas pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde – que no mesmo ano foi de mais de 3,6 bilhões de reais –, uma vez que não são computadas, por exemplo, informações como aquelas que correspondem a fornecimentos realizados via Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e possivelmente por problemas associados à notificação dos produtores públicos, considerando a especificidade da administração orçamentária no âmbito dos Estados e da União (inclusão das receitas como recursos orçamentários, por exemplo). Considerados apenas os dados da CMED de 2017, duas vacinas aparecem na classificação dos cinco maiores faturamentos do setor farmacêutico no país no ano: a vacina pneumocócica 10-valente (conjugada), em 3º lugar; e, a vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada), em 5º lugar – cada uma com o faturamento anual superior a 500 milhões de reais. Observadas as informações do PNI referentes ao mesmo período, as despesas para a aquisição da vacina influenza superaram aquelas realizadas para compra da vacina pneumocócica 10-valente, que respectivamente corresponderam a mais de 860 milhões de reais e a quase 590 milhões. Para além dos impactos positivos na qualidade de vida da população, esses dados conjugados revelam a importância econômica das vacinas no mercado nacional.

No que se refere à demanda, o mercado brasileiro de vacinas humanas se divide em dois segmentos, um público – espaço onde a população tem acesso aos produtos definidos como essenciais pelo Estado, mediante oferta pública realizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) – e outro privado – organizado em torno de clínicas, consultórios e outros espaços privados (Temporão, 2003b).

Do lado público, as iniciativas de imunização promovidas pelo governo – que eram originalmente descontínuas, de caráter esporádico e com reduzida área de

cobertura – passaram a ser coordenadas e desenvolvidas rotineiramente pela rede pública de serviços de saúde a partir da criação, em 1973, do PNI. No início, entretanto, o calendário de vacinação estabelecido era composto por vacinas para o enfrentamento de apenas 7 doenças e tinha um público-alvo restrito, somente crianças. Ao longo do tempo foi sendo expandido e hoje abrange no mínimo 18 enfermidades⁴ e atinge todas as faixas etárias – crianças, adolescentes, adultos, idosos e gestantes –, o que qualifica o Brasil como um dos países com o maior calendário vacinal do mundo (Lima & Pinto, 2017; Brasil, 2013, 2018b). As ações sistemáticas de vacinação no país ajudaram a erradicar a poliomielite e a reduzir a incidência de outros agravos, como o sarampo a coqueluche, o tétano, a difteria e a tuberculose (Zorzetto, 2018). E no presente, a capacidade brasileira de organizar e promover campanhas nacionais de imunização, com o envolvimento de grandes segmentos populacionais, é reconhecida como um exemplo mundial (Schatzmayr, 2003). Além disso, o universo de vacinas disponibilizado pelo PNI não se limita àquelas que integram o calendário de vacinação, mas engloba outras, como a vacina antirrábica, humana e veterinária. Esta última, importante para evitar a contaminação de animais que acabam por infectar a população, revela a adoção de uma estratégia nacional de imunização de amplo espectro.

Quanto ao segmento privado, a comercialização de vacinas em espaços particulares nos país foi oportunizada pelo descompasso entre ampliação de vacinas ofertadas pelo PNI e o ritmo de desenvolvimento de novas vacinas do início dos anos 1980 – tanto no que se refere ao aperfeiçoamento vacinas já existentes quanto à ampliação do leque de proteção contra agravos – o que implicou na defasagem entre a imunização à época ofertada pelo Estado e a demanda da sociedade por novos produtos.

⁴Tuberculose, hepatite B, hepatite A, difteria, tétano, pertússis (coqueluche), Hib, rotavírus, meningite C, pneumocócica, poliomielite, influenza, febre amarela, caxumba, sarampo, rubéola, varicela e HPV.

⁵Uma mesma vacina pode ter como alvo mais de uma enfermidade, como a DTP (contra difteria, tétano e pertússis), e por vezes temos mais de uma vacina para combater a mesma enfermidade, como a VIP e a VOP (ambas contra a poliomielite). Assim, o número de vacinas ofertadas pelo PNI e o de enfermidades combatidas não coincidem necessariamente.

O mercado privado de vacinas no Brasil surgiu, assim, voltado para proporcionar o acesso diferenciado a vacinas modernas ainda não fornecidas pela rede pública de saúde e produziu um espaço de desigualdade até então inexistente no país (Temporão, 2003a, 2003b). Em contrapartida, a comercialização de vacinas em espaços particulares acabou funcionando como uma porta de entrada de vacinas tecnologicamente mais avançadas no mercado público no país.

No âmbito da produção, é de grande importância destacar a formulação e a implementação do Programa de Autossuficiência Nacional em Imunobiológicos (PASNI) a partir de 1985, frente à crise de abastecimento gerada pelo desinteresse do setor privado pelo mercado brasileiro, cuja regulação se tornava mais rígida e próxima aos padrões internacionais. Esse programa constituiu um marco histórico que conferiu estabilidade ao PNI pelo envolvimento direto dos produtores públicos na oferta e no desenvolvimento tecnológico de vacinas. Ficou evidente a necessidade de articular o braço social das estratégias de imunização com o braço econômico e produtivo de efetuar uma produção no Brasil que conferisse segurança no abastecimento com qualidade e preços estáveis, considerando o tamanho da população e do território brasileiro.

Pode-se dizer que essa experiência foi precursora da concepção das políticas para o desenvolvimento do CEIS que visavam articular a dimensão social com a dimensão econômica e produtiva da área da saúde, reconhecidamente permeada por falhas de mercado. Representou um novo paradigma conceitual e de políticas públicas que, em certo sentido, retomava, em novas bases contemporâneas, a experiência histórica e política que remonta a criação da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e do Instituto Butantan (Gadelha & Temporão, 2018).

Como decorrência, a despeito da existência de uma demanda privada, o mercado brasileiro de vacinas é majoritariamente público – correspondendo a

aproximadamente 90% do mercado nacional (Guimarães et al., 2019) –, sendo o Ministério da Saúde o responsável pela aquisição e distribuição de vacinas para toda a rede pública nacional.

Hoje, a política de vacinação no país vem se revelando cada vez mais inserida numa realidade de futuro, mediante a contínua inserção de novas tecnologias, disponibilizando, inclusive, produtos de última geração. Em apenas 5 anos, entre 2011 e 2015, foram introduzidas sete novas vacinas no calendário de vacinação: em 2011, pneumocócica 10 e meningocócica C; em 2013, pentavalente (contra difteria, tétano, pertússis, Haemophilus, influenzae B e hepatite B) e VIP (vacina injetável contra póliomielite); em 2015, HPV (contra quatro sorotipos do vírus do papiloma humano, que causa verrugas genitais e câncer), dTpa (contra difteria, tétano e pertússis, produzidas com fragmentos das bactérias e destinadas a gestantes) e hepatite A (Zorzetto, 2018). Alguns desses produtos correspondem à nova geração de vacinas que já faziam parte do PNI, a exemplo da vacina inativada contra poliomielite (VIP), significando a incorporação de produtos com maior segurança e eficácia.

O tamanho da população brasileira – a quinta maior do mundo, com aproximadamente 210 milhões de habitantes, só ficando atrás de China (1.42 bilhão), Índia (1.35 bilhão), Estados Unidos (327 milhões) e Indonésia (267 milhões) (Gapminder Foundation, 2018; IBGE, 2019) –, associado ao elevado índice e amplitude da cobertura vacinal no país, caracteriza o Brasil como um dos principais mercados mundiais no que se refere a demanda por vacinas, o que coloca o país no centro da estratégia competitiva global deste segmento.

Do lado da oferta, segundo dados da CMED referentes ao ano de 2017, o que se verifica é que o fornecimento de vacinas humanas no país foi realizado por três instituições públicas – Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Fundação Atauilpho de Paiva (FAP) e Instituto Butantan (Butantan) – e por cinco grandes empresas

integrantes dos principais conglomerados internacionais do setor – Abbott Laboratórios do Brasil Ltda (Abbot), Glaxosmithkline Brasil Ltda (Gsk), Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda (Merck), Laboratórios Pfizer Ltda (Pfizer), Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda (Sanofi) (Brasil, 2019a, 2019b). Adicionalmente, ainda foram realizados fornecimentos para o PNI pela Fundação Ezequiel Dias (Funed), pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO) de produtos oriundos de empresas que não constam dos dados da CMED referentes à comercialização de produtos farmacêuticos no Brasil no ano de 2017, como o Serum Institute of India Brasil, 2019a, 2019b).

A despeito da participação de grandes conglomerados farmacêuticos no fornecimento de vacinas humanas no Brasil e do tamanho da demanda nacional, como mencionado, a última empresa privada fabricante no país encerrou suas atividades ainda nos anos 1980 (Temporão, 2003b). E, atualmente, toda a produção nacional é realizada por quatro produtores públicos (Fiocruz, FAP, Butantan e Funed) que, incentivados pelo PASNI, passaram a adotar estratégias de transferência de tecnologia para a ampliação de seus portfólios, visando, em particular, a capacitação na produção de vacinas da fronteira tecnológica demandadas pelo PNI.

Hoje, esse programa é abastecido majoritariamente pelos laboratórios públicos, cuja variedade de produtos fornecidos ao Ministério da Saúde em 2018 pode ser verificada no Quadro 1.

Quadro 1

Laboratórios públicos: fornecimentos de vacinas humanas ao PNI (2018)

LABORATÓRIO ⁽¹⁾	VACINA
Fiocruz ⁽²⁾	Febre amarela
	Hib (<i>haemophilus influenzae</i> do sorotipo B)
	VIP (poliomielite inativada)
	VOP (poliomielite oral)
	Pneumocócica 10 valente
	MRR (contra caxumba, sarampo e rubéola) ⁽³⁾
	MMRV (contra caxumba, sarampo, rubéola e varicela)
Butantan	Rotavírus
	Influenza
	Hepatite A
	Hepatite B
	HPV (papilomavírus humano)
	Raiva humana – VERO
FAP	DTPa (contra difteria, tétano e pertússis, acelular)
Funed	BCG
	Meningocócica C conjugada

⁽¹⁾ Não foi incluído o Tecpar, por ser fornecedor apenas de vacina veterinária para o PNI.

⁽²⁾ Com base no relatório de gestão da Fiocruz, exercício de 2018, além das vacinas listadas acima, é apontado que a Fiocruz também forneceu a vacina contra a varicela (Brasil, 2019c).

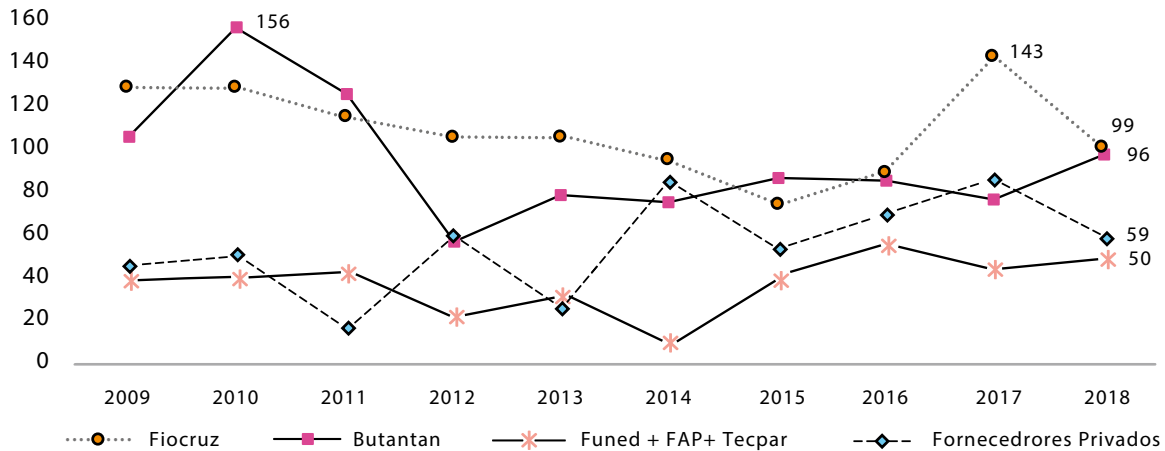
⁽³⁾ No caso da vacina da MMR, o PNI ainda foi abastecido por vacinas fornecidas pela Serum Institute of Índia e Merck Sharp & Dohme

Fonte: Elaborado pelos dos autores com base nas informações do Programa Nacional de Imunizações/Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde.

Nos últimos 10 anos, Fiocruz e Butantan, juntos, foram responsáveis por mais de metade do número de doses fornecidas ao PNI, como se observa no Gráfico 4, sendo que as grandes empresas do setor de vacinas atuam como fornecedoras da demanda não atendida por essas instituições. E, uma vez que boa parte das transferências de tecnologia para os laboratórios públicos ainda está em fase de implementação, essas instituições ainda importam uma parcela significativa dos insumos que compõe as vacinas produzidas. Já o mercado privado é suprido, exclusivamente, por importações.

Gráfico 4

Aquisição de vacinas pelo PNI: principais fornecedores (milhão de doses), 2009-2008



Fonte: Elaborado pelos autores com base nas informações do Programa Nacional de Imunizações/Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde.

Observado o período de 2009-2018, o maior volume de aquisições do PNI foi de vacina contra a influenza, 431,85 milhões de doses; seguida pela VOP (poliomielite oral) 340,85 milhões; febre amarela, 287,62 milhões; hepatite B, 265 milhões; e, antirrábica, 258 milhões. O total de doses adquiridas no período pode ser observado no Gráfico 4.

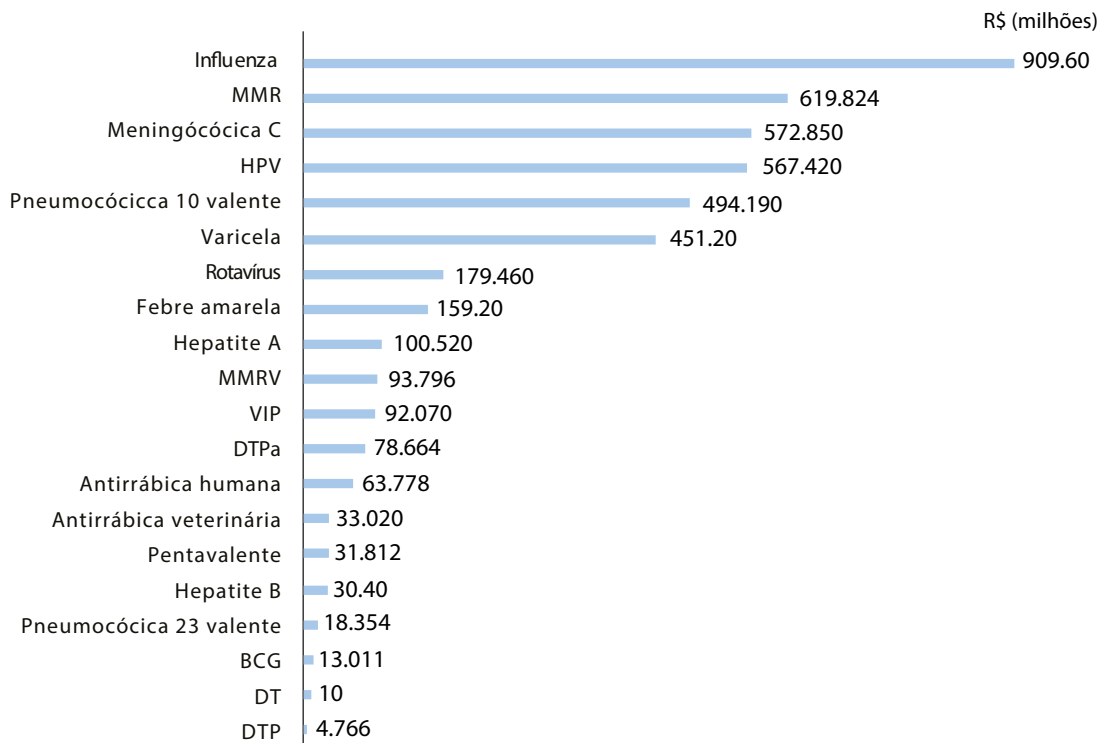
O dispêndio público do PNI na aquisição de vacinas sofreu um significativo aumento no período. O que se observa, entretanto, é que essa majoração não se deve ao aumento no número de doses de vacinas adquirido por ano, mas ao custo médio da dose, mesmo considerado o valor em dólares – em 2009, 1,43 dólares; em 2018, 4,07 dólares – o que coincide com o aumento do custo internacional das vacinas de última geração, então associado à crescente complexidade tecnológica do segmento e à concentração manifesta neste mercado.

Se considerado apenas o ano de 2018, o que se verifica é que foram mais de 304 milhões de doses fornecidas para o PNI, a um custo total de mais de 4,5 bilhões de

reais (1,2 bilhões de dólares), vide Gráficos 5 e 6. As mais importantes em volume de doses fornecidas foram a influenza, febre amarela, antirrábica veterinária, MMR e hepatite B (Gráfico 7). Já quanto ao custo, os maiores dispêndios foram para aquisição da influenza e, na sequência, a MMR, a meningocócica C conjugada, a HPV e a pneumocócica 10 valente. Considerado o ano de 2018, o que se observa é uma grande variação no valor da dose da vacina: a mais barata, DTP, fornecida ao custo de 0,69 reais, produzida pelo Serum Institute of India; enquanto a mais cara, contra a varicela, 75,20 reais, produzida pela Merck Sharp & Dohme.

Gráfico 5

Dispêndios com aquisições de vacinas pelo PNI (2018)

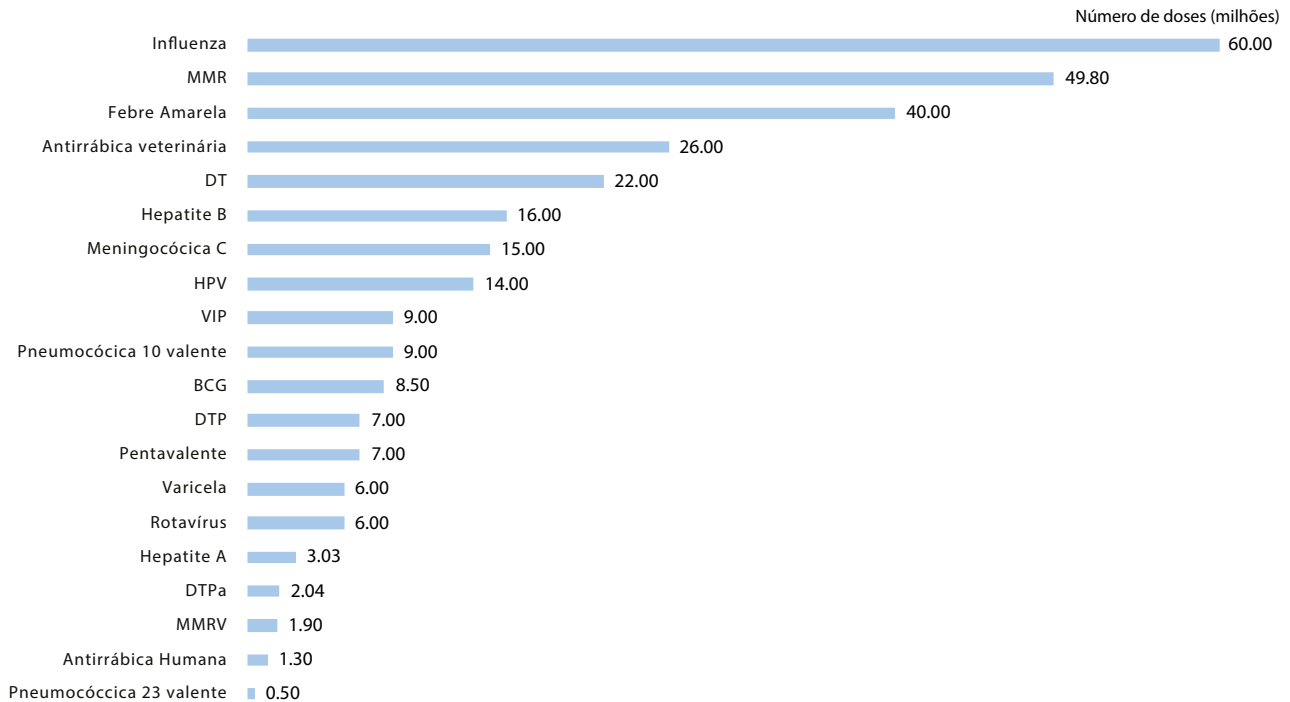


Abreviaturas e indicação: BCG (bacilo de *Calmette & Guérin*, contra tuberculose); DT (contra difteria e tétano), DTP (contra difteria e tétano e pertussis), DTPa (contra difteria e tétano e pertussis, acelular); HPV (contra infecção causada pelo papiloma vírus humano), Influenza (contra gripe), MMR (em inglês measles, mumps, and rubella, contra caxumba, sarampo e rubéola), MMRV (em inglês measles, mumps, rubella and varicella, contra caxumba, sarampo, rubéola e varicela), Pentavalente (contra difteria e tétano, pertússis, hepatite B e *Haemophilus influenzae* tipo B), VIP (vacina inativada contra poliomielite).

Fonte: Elaborado pelos autores com base nas informações do Programa Nacional de Imunizações/Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde.

Gráfico 6

Doses de vacinas adquiridas pelo PNI (2018)



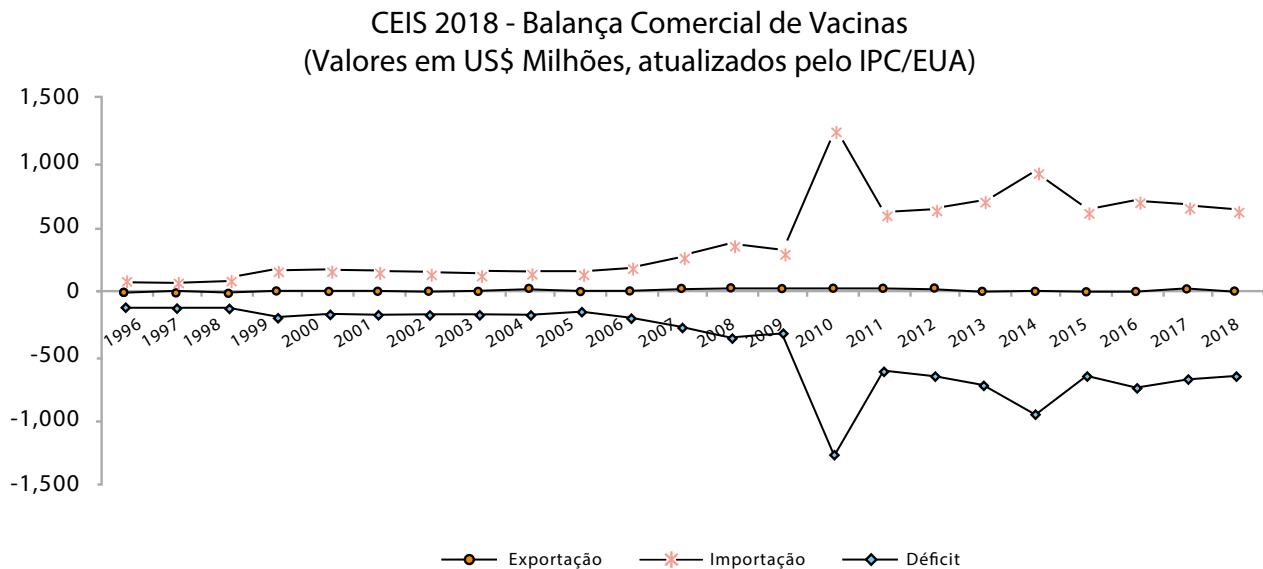
Abreviaturas e indicação: BCG (bacilo de *Calmette & Guérin*, contra tuberculose); DT (contra difteria e tétano), DTP (contra difteria e tétano e pertussis), DTPa (contra difteria e tétano e pertussis, acelular); HPV (contra infecção causada pelo papiloma vírus humano), Influenza (contra gripe), MMR (em inglês measles, mumps, and rubella, contra caxumba, sarampo e rubéola), MMRV (em inglês measles, mumps, rubella and varicella, contra caxumba, sarampo, rubéola e varicela), Pentavalente (contra difteria e tétano, pertússis, hepatite B e *Haemophilus influenzae* tipo B), VIP (vacina inativada contra poliomielite).

Fonte: Elaborado pelos autores com base nas informações do Programa Nacional de Imunizações/Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde.

Em um cenário de ampliação do portfólio do calendário de vacinação, com a incorporação de produtos ofertados pelo SUS, cuja tecnologia não estava ou ainda não está totalmente disponível no país, o que se verificou foi o progressivo aumento do déficit na balança comercial do setor, que começou a apresentar crescimento a partir de 1999 e passou de uma média de 105 milhões de dólares por ano para 170 milhões (valores atualizados pelo IPC/EUA), patamar que foi mantido até 2006 (Gráfico 7).

A partir de 2007, se observa uma nova tendência de elevação, até que em 2010 ocorre uma explosão do déficit – consequente da aquisição de um único produto, a vacina contra H1N1 –, que passou de pouco mais de 300 milhões de dólares em 2009 para mais de 1,2 bilhão, um crescimento de 308%. Na sequência, esse déficit recua, mas não volta ao patamar anterior. Uma nova inflexão é verificada em 2014, quando o déficit ultrapassou os 930 milhões de dólares, retornando em seguida ao nível anterior, correspondendo a uma média de 664 milhões de dólares nos anos de 2015 a 2018.

Gráfico 7



Fonte: Elaborado pelos dos autores com base em metodologia desenvolvida pela Coordenação das Ações de Prospecção da Presidência/GIS/Fiocruz, a partir de dados do Comex Stat/MDIC. Acesso em fevereiro/2019.

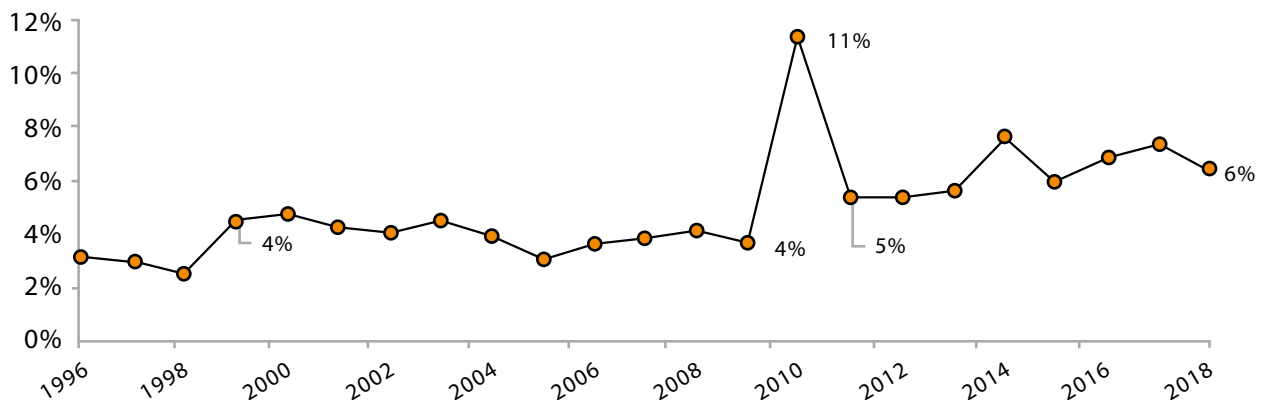
Esses dados evidenciam a fragilidade tecnológica nacional e a inserção do país no quadro de assimetrias globais associadas à difusão não equânime do progresso técnico e das inovações em saúde. Denotam, ademais, a submissão a certos condicionantes estruturais associados aos fenômenos decorrentes dessas

assimetrias e que se traduzem em riscos para a conformação do sistema universal de saúde brasileiro.

Observado o papel do segmento de vacinas para a conformação do déficit da balança comercial do CEIS, o que se observa é que a participação vem gradativamente crescendo. Hoje já é responsável por 6% do déficit total do CEIS e 9% do déficit quando se considera apenas o segmento de base química e biotecnológica, como demonstrado no Gráfico 8.

Gráfico 8

Evolução do Déficit da Balança Comercial do segmento de vacinas em relação ao CEIS, em US\$ Milhões (atualizados pelo IPC/EUA) - (1996-2018)



Fonte: Elaborado pelos autores com base em metodologia desenvolvida pela Coordenação das Ações de Prospecção da Presidência/GIS/Fiocruz, a partir de dados do Comex Stat/MDIC. Acesso em fevereiro/2019.

Conclusão: morreremos, ficaremos estagnados e dependentes ou seremos inovadores nos próximos 20 anos?

A prospecção estratégica, seguindo a boa tradição da literatura do desenvolvimento, incorpora três dimensões essenciais à análise de um sistema produtivo

e de inovação dinâmico como o CEIS: os limites e oportunidades do contexto internacional; o ponto de partida histórico; e, a existência de forças econômicas, políticas e sociais que banquem um processo de transformação que a inovação representa para muito além das técnicas e dos modelos prospectivos deterministas em voga quando utilizam distribuição de probabilidade. A dimensão histórico-política-social mostra-se incontornável e insubstituível como afirma Piketty em seu recente trabalho (Piketty, 2014).

Nessa perspectiva, os seguintes elementos permitem reter os principais fatores que condicionam a dinâmica global e nacional em vacinas, permitindo, de modo exploratório, desenhar três cenários prospectivos estratégicos para os próximos 20 anos:

1. Atualizando uma perspectiva desenvolvida no passado (Gadelha, 2002; Gadelha & Temporão, 1999; Temporão, 2002), pode-se afirmar que em sua história internacional as vacinas caminham por quatro fases:

- i- fase artesanal, marcada pela produção em laboratórios de pesquisa;
- ii- fase de produção em escala em unidades que passavam a seguir a lógica industrial ainda que com predomínio de instituições públicas ou sem fins lucrativos;
- iii- fase empresarial com forte entrada das empresas farmacêuticas com participação de instituições públicas, que passaram a ter que seguir a dinâmica empresarial;
- iv- fase sistêmica no contexto de hiperconectividade e de inovações disruptivas, sendo um componente estratégico do CEIS e uma porta de entrada de novas tecnologias. Mantém-se como um segmento de importância econômica relevante, sendo hoje parte da estratégia competitiva em biotecnologia e na revolução 4.0, espaço esse que marca as oportunidades e riscos existentes para os países como o Brasil.

Na contemporaneidade, o ritmo de inovação se arrefeceu, mas com crescimento da participação e importância econômica das vacinas no CEIS. Uma leitura rápida e desavisada poderia concluir que as vacinas estão retrocedendo frente a outros grupos de produtos. Na realidade, a hipótese que trabalhamos remete a uma realidade completamente diversa. A promessa das vacinas como porta de entrada nas modernas biotecnologias foi cumprida. As empresas e instituições inclusive as públicas entraram pesadamente nas novas biotecnologias que, finalmente, se tornaram uma realidade marcante no âmbito do CEIS, como a área de oncologia e baseadas em imunoterapia revela (Ferreira et al., 2018). Assim sendo, as vacinas continuarão a exercer um papel central na indústria farmacêutica e no CEIS, mas em um contexto em que outras oportunidades voltam a ganhar prioridade e que podem levar ao distanciamento das vacinas – o bem público mais clássico dos produtos em saúde – das necessidades sociais, trazendo o risco da reemergência das populações, países e regiões negligenciadas mesmo nessa área como o portfólio de P&D predominante revela.

2. A concentração da produção global em poucas empresas farmacêuticas líderes se acentua, ainda que haja um forte movimento da Índia e, agora de modo avassalador, da China, reforçando e não arrefecendo as barreiras e as assimetrias existentes.

3. No Brasil foi montada uma base industrial que permitiu acompanhar as três primeiras fases, ainda que o déficit comercial tenha se mantido, pois a cada passo no processo de transferência de tecnologia o alvo se movia para adiante (Gadelha & Romero, 2007), mantendo a dependência de importações de *bulk* como os dados de comércio exterior revelam. O resultado foi o aumento da participação das vacinas no déficit no âmbito do CEIS e dos segmentos liderados pela farmacêutica.

4. No contexto da 4ª Revolução Tecnológica, a fronteira está se deslocando rapidamente para frente de modo não linear. A defasagem existente no “alvo móvel” pode tornar a estratégia de seguidor atrasado com base em transferência

de tecnologias não mais sustentável. O caso mais emblemático e histórico de compatibilidade da lógica produtiva e econômica com a lógica social no Brasil, iniciado com a articulação PNI/PASNI e intensificada com as estratégias recentes de Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDP) ou de transferência de tecnologia, está em forte risco.

5. A base produtiva foi montada, a capacidade empresarial e tecnológica avançou baseada em transferência de tecnologia (não apenas técnica, mas também gerencial); porém, todo esse esforço pode ser perdido. Poderíamos em pleno século XXI voltar a uma situação de dependência em uma área, na qual as falhas de mercado não apenas se mantêm, mas aumentaram com o risco de reprodução da exclusão de populações negligenciadas das estratégias de inovação em vacinas como esse estudo revela. A onda schumpeteriana de destruição criadora retoma com força na área de vacinas, podendo, depois de quase cinco décadas de sucesso do PNI, ter um cenário preocupante para as próximas duas décadas, em que o acesso se torna estruturalmente limitado.

Nesse contexto três cenários se afiguram para o Brasil nas próximas três décadas:

I) Morreremos

Se os investimentos nos produtores públicos estagnarem fruto do contexto de crise atual, inviabilizando inclusive as parcerias com o setor privado que vêm permitindo a articulação inovação/acesso, a tendência é o país ser mero consumidor de vacinas produzidas internacionalmente, deixando pessoas e regiões para trás sempre que a conjuntura econômica não disponibilizar recursos em dólar para adquirir vacinas para uma população de mais de 200 milhões de pessoas (o Brasil não é um mercado marginal que pode depender dos excedentes globais).

II) Ficaremos estagnados e dependentes

Em um cenário para alguns confortável, se os investimentos em capacidade produtiva forem viabilizados, o Brasil manterá seu papel e sua estabilidade

sanitária com base nos produtores públicos. Mais uma vez, contra o senso comum, afirmamos que apenas com capacidade produtiva e sem capacidade tecnológica para a inovação manteremos o padrão do “alvo-móvel”, sempre correndo atrás da onda de destruição criadora. A dependência de importações e a capacidade de envasamento talvez permita sustentar uma produção estagnada e dependente, sem haver uma estratégia endógena de sustentabilidade econômica e social com a introdução das vacinas necessárias ao contexto demográfico e epidemiológico do País.

III) Seremos inovadores

A única hipótese de enfrentar os desafios do futuro é caminhar do investimento em “capacidade produtiva” para o investimento em “capacidade produtiva com capacitação para inovar”, como processos que se retroalimentam. Nesse contexto, a tecnologia e a inovação deixariam de ser acessórios, ou “enfeites do bolo”, para se tornarem o centro da estratégia competitiva e social dos produtores públicos. Isso envolve além dos investimentos, uma forte mudança na cultura organizacional dos produtores, nas políticas públicas e nos modelos de gestão e na política e nas formas de governança para o desenvolvimento do CEIS, de forma a permitir saltos à frente para se entrar na onda da criação e não na da destruição e para pautar a inovação pelas necessidades da sociedade. Certamente, neste cenário, seriam mantidas as estratégias de cooperação e transferência de tecnologia, só que num patamar mais elevado nas cadeias globais de valor, nas quais o conhecimento é fator chave de competitividade.

Enfim, esses são os cenários que emergem do conhecimento científico histórico e baseado na dinâmica competitiva e de inovação estudados. Não somos futurólogos. Não temos modelos preditivos para dizer a probabilidade estatística acerca desses horizontes. A definição não poderá abrir mão da sociedade, da política e do conhecimento da dinâmica econômica e de inovação do CEIS e do segmento de vacinas, em particular. Não somos arautos do futuro, apesar de desejarmos ajudar que o cenário 3 seja possível. Todavia, essa é uma

decisão política da sociedade brasileira para que os 46 anos de experiência de produção e acesso desde o PNI não sejam destruídos, deixando muitos para trás e não cumprindo os objetivos da agenda 2030.

Referências Bibliográficas

ANDERSON, R. M. The Impact of Vaccination on the Epidemiology of Infectious Diseases. In: BLOOM, B. R.; LAMBERT, P.-H. (Eds.). *The Vaccine Book*. Elsevier, 2016. p. 3–31.

AZIMI, T. Et Al. *Pharmaceuticals & Medical Products Practice. Refueling the Innovation Engine in Vaccines*. Mckinsey & Company, 2019.

BAHIA, L. et al. From Health Plan Companies to International Insurance Companies: Changes in the Accumulation Regime and Repercussions on the Healthcare System in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, V. 32, P. E00154015, 3 Nov. 2016.

BLOOM, B. R.; LAMBERT, P.-H. Preface. In: BLOOM, B. R.; LAMBERT, P.-H. (Eds.). *The Vaccine Book*. 2ª Ed. London: Elsevier, 2016. P. xxv–xxvii.

BRASIL. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. *Listas de Preços de Medicamentos*. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA): Secretaria Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), Mar. 2019a.

BRASIL. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. *Lista de Preços Máximos para Compras Públicas*. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA): Secretaria Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), Mar. 2019b.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Saúde Brasil 2008: 20 anos de Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação de Saúde, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Programa Nacional de Imunizações: 40 anos*. Brasília, DF: Ministério da Saúde: Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Calendário de Vacinação-17/09/2018*. Disponível em: <<http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/jpg/2018/setembro/17/Calendario-de-Vacinacao-17-09-2018.jpg>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2017*. Brasília, DF: Agência Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA), Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), 2018a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. *Relatório de Gestão do Exercício de 2018*. Rio De Janeiro, RJ: Fundação Oswaldo Cruz, 2019. 2019c.

DEFRANCESCO, L. Drug Pipeline: 1Q18. *Nature Biotechnology*, V. 36, P. 386, 9 Maio 2018.

DOSI, G. Et Al. (EDS.). *Technical Change and Economic Theory*. London; New York: Pinter Publishers, 1988.

DOUGLAS, R. G.; SAMANT, V. B. The Vaccine Industry. In: PLOTKIN, S. A. Et Al. (Eds.). *Plotkin's Vaccines*. 7ª Ed. Philadelphia, USA: Elsevier, 2018.

EVALUATE PHARMA. *World Preview 2018, Outlook to 2024*. 11ª Ed. London: Evaluate, 2018.

FERREIRA, C. G. et al. Increasing Access to Immuno-Oncology Therapies in Brazil. *Journal of Cancer Policy*, V. 16, P. 1–5, 1 Jun. 2018.

FURTADO, C. *Teoria e Política do Desenvolvimento Econômico*. 2ª Ed. São Paulo: Nova Cultural, 1986.

GADELHA, C. A. G. *O Complexo da Saúde. Estudo da competitividade de cadeias integradas no Brasil: impactos das zonas livres de comércio*. Coutinho LG, Mariano L; Tavares Filho N, Kupfer D, Sabbatini, R (Coordenação geral do projeto "Estudo da competitividade das cadeias integradas no Brasil). Campinas: IE/ Neit/Unicamp/MDIC/MCT-Finep, 2002.

GADELHA, C. A. G. O complexo industrial da saúde e a necessidade de um enfoque dinâmico na economia da saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 8, n. 2, p. 521–535, 2003.

GADELHA, C. A. G. et al. Transformações e assimetrias tecnológicas globais: estratégia de desenvolvimento e desafios estruturais para o Sistema Único de Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 23, n. 7, p. 2119–2132, jul. 2018.

GADELHA, C. A. G.; COSTA, L. S.; MALDONADO, J. O complexo econômico-industrial da saúde e a dimensão social e econômica do desenvolvimento. *Revista de Saúde Pública*, v. 46, p. 21–28, 2012.

GADELHA, C. A. G.; ROMERO, C. Complexo Industrial da Saúde e inovação: desafios para a competitividade nacional em vacinas e o papel da FIOCRUZ. In: AZEVEDO, N. et al. (Eds.). *Inovação em saúde: dilemas e desafios de uma instituição pública*. Editora Fiocruz, 2007. p. 317–330.

GADELHA, C. A. G.; TEMPORÃO, J. G. A indústria de vacinas no Brasil: desafios e perspectivas. *BNDES*, 1999.

GADELHA, C. A. G.; TEMPORÃO, J. G. Desenvolvimento, Inovação e Saúde: A Perspectiva Teórica e Política do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, V. 23, P. 1891–1902, Jun. 2018.

GAPMINDER FOUNDATION. *Gapminder Tools*. Disponível Em: <[https://www.gapminder.org/tools/#\\$Chart-Type=Barrank](https://www.gapminder.org/tools/#$Chart-Type=Barrank)>. Acesso em: 30 Mar. 2019.

GRIESENAUER, R. H.; KINCH, M. S. An Overview of FDA-Approved Vaccines & Their Innovators. *Expert Review of Vaccines*, V. 16, N. 12, P. 1253–1266, 2 Dez. 2017.

GUIMARÃES, R. et al. Política de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, V. 24, N. 3, P. 881–886, Mar. 2019.

HAUSMANN, R. et al. *The Atlas Of Economic Complexity: Mapping Paths To Prosperity*. Cambridge, Mass.: Center For International Development, Harvard University, 2011.

HIRAKUTA, C.; ROCHA, M. A.; SARTI, F. Mudanças Recentes no Setor Privado de Serviços de Saúde no Brasil: Internacionalização E Financeirização. In: GADELHA, P. et al. (Eds.). *Brasil Saúde Amanhã: População, Economia e Gestão*. Rio De Janeiro: Editora Fiocruz, 2016. V. 1p. 189–220.

IBGE. *Projeção da população*. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>>. Acesso em: 3 abr. 2019.

KEJA, K. Et Al. Expanded Programme on Immunization. *World Health Statistics Quarterly. Rapport Trimestriel De Statistiques Sanitaires Mondiales*, V. 41, N. 2, P. 59–63, 1988.

LANDIM, A. B. et al. Tendências Internacionais e Oportunidades para o Desenvolvimento de Competências Tecnológicas na Indústria Brasileira de Vacinas. Mar. 2012.

LIM, S. S.; MURRAY, C. J. L. Introduction-Global Burden of Disease Addressed by Current Vaccines and Vaccines in the Development Pipeline. In: BLOOM, B. R.; LAMBERT, P.-H. (Eds.). *The Vaccine Book*. Elsevier, 2016. P. xxix–xlii.

LIMA, A. A.; PINTO, E. DOS S. O Contexto Histórico da Implantação do Programa Nacional de Imunização (PNI) e sua Importância para o Sistema Único de Saúde (SUS). *Scire Salutis*, V. 7, N. 1, P. 53–62, 7 Nov. 2017.

MAZZUCATO, M. *The entrepreneurial state: debunking public vs, private sector myths*. London, New York, Delhi: Anthem Press, 2013.

NELSON, R. R.; WINTER, S. G. *An evolutionary theory of economic change*. Cambridge, Mass: Belknap Press of Harvard Univ. Press, 1982.

PIKETTY, T. *O Capital no Século XXI*. Edição: 1ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Intrínseca, 2014.

PLOTKIN, S. History of vaccination. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 111, n. 34, p. 12283, 2014.

PLOTKIN, S. L.; PLOTKIN, S. A. A Short History of Vaccination. In: PLOTKIN, S. A. Et Al. (Eds.). *Plotkin's Vaccines*. 7ª Ed. Philadelphia, USA: Elsevier, 2018. P. 19–33.

- PREBISCH, R. O Desenvolvimento Econômico da América Latina e seus Principais Problemas. *Revista Brasileira de Economia*, V. 3, N. 3, P. 47–111, 1 Jul. 1949.
- SCHATZMAYR, H. G. Novas Perspectivas em Vacinas Virais. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, V. 10, N. Suppl. 2, P. 655–669, 2003.
- SCHUMPETER, J. *Capitalismo, Socialismo e Democracia*. Rio de Janeiro: Zahar Editores, 1984.
- SCHUMPETER, J. A. *Theory of Economic Development*. Edição: 1 ed. [s.l.] Routledge, 1983.
- TEMPORÃO, J. G. *O complexo industrial da saúde: público e privado na produção e consumo de vacinas no Brasil*. Rio de Janeiro, RJ: Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social, 2002.
- TEMPORÃO, J. G. A indústria de vacinas e as estratégias de comercialização. *Saúde em Debate*, v. 27, n. 64, p. 101–109, maio 2003a.
- TEMPORÃO, J. G. O mercado privado de vacinas no Brasil: a mercantilização no espaço da prevenção. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 19, n. 5, p. 1323–1339, out. 2003b.
- THE INSIGHT PARTNERS. *Vaccines Market to 2027- Global Analysis And Forecasts By Technology (Recombinant Vaccines, Conjugate Vaccines, Live Attenuated Vaccines, Inactivated And Subunit Vaccines, And Toxoid Vaccines); Disease Indication (DTP (Diphtheria Tetanus Toxoids And Pertussis), Influenza, Hepatitis, Respiratory Syncytial Virus (RSV), And Other Diseases); Route Of Administration (Oral, Injectable, And Other Routes Of Administration); Patient Type (Pediatric Patients, And Adult Patients) And Geography*. The Insight Partners, 2019.
- VALENTIM, R. A. DE M. et al. Conectividade e digitalização no contexto da saúde global: um olhar para o futuro inspirado na saúde 4.0. In: MINISTÉRIO DA SAÚDE (Ed.). *Avanços, desafios e oportunidades no Complexo Industrial da Saúde em serviços tecnológicos*. Brasília, DF: Ministério da Saúde: Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos, 2018.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global Vaccine Action Plan 2011-2020*. World Health Organization, 2013. Disponível em: <https://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/>. Acesso em: 19 fev. 2019.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global Vaccine Market Report*. World Health Organization, 2018. Disponível em: <http://origin.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/v3p/platform/module2/MI4A_Global_Vaccine_Market_Report.pdf>. Acesso em: 19 fev. 2019.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Vaccines and diseases*. Disponível em: <<https://www.who.int/immunization/diseases/en/>>. Acesso em: 19 fev. 2019a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Immunization, vaccine and biologicals. Vaccine market: global vaccine demand*. Disponível em: <https://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/market/global_demand/en/>. Acesso em: 19 fev. 2019b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Immunization, vaccines and biologicals. Vaccine market: global vaccine supply*. Disponível em: <https://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/market/global_supply/en/>. Acesso em: 19 fev. 2019c.

ZORZETTO, R. As Razões da queda na vacinação. *Pesquisa FAPESP*, p. 19–24, 2018.

NOTAS COMPLEMENTARES

A pandemia da Covid-19 e os desafios estruturais da inovação para o acesso universal no Brasil

Carlos Augusto Grabois Gadelha

A pandemia da Covid-19 reafirma os desafios estruturais analisados em conjunto com meus colegas no Capítulo 3 deste livro. De fato, a pandemia confirma a hipótese prospectiva de que o País, após um longo período de sucesso do Programa Nacional de Imunizações (PNI) e de sua articulação com a produção nacional, liderada por Bio-Manguinhos/Fiocruz e pelo Butantan, passou a enfrentar o desafio de entrar na revolução tecnológica em curso. Afirmávamos que ou o Brasil caminharia em uma trajetória de absorção tecnológica, tornando-se, progressivamente, inovador ou passaria a enfrentar, de modo crescente, o risco de estagnação e de declínio frente à lógica competitiva presente na produção global de vacinas.

As seguintes características estruturais foram observadas:

1. As vacinas reforçam seu papel na luta competitiva global no âmbito do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS) e da indústria farmacêutica e biotecnológica, em particular, apresentando-se como um segmento de produção e de inovação central para o exercício do poder econômico e político

na geopolítica global do conhecimento. Há uma verdadeira batalha que vai muito além do esforço humanitário para o posicionamento competitivo das empresas líderes e dos Estados nacionais, em busca de se posicionar na liderança do CEIS, finalmente reconhecido como um dos sistemas produtivos e de inovação de maior importância econômica e geopolítica global.

2. A estrutura oligopólica do mercado de vacinas que perpassa todo o sistema econômico da saúde se consolida. Assistimos a uma luta de gigantes, na qual coalizões de grandes empresas farmacêuticas do CEIS com Instituições públicas de pesquisa, líderes na ciência e na produção nos países desenvolvidos e nos que estão em vias rápidas de desenvolvimento (com a China e a Índia), exercem seu poder sistêmico, domando e orientando o padrão produtivo e tecnológico em saúde e subordinando o globo a suas estratégias competitivas, marcando uma dialética em que o acesso, simultaneamente, é dependente e moldado pela lógica da busca de valorização do capital.
3. Mesmo havendo novos atores no mercado de vacinas, ainda que tradicionais no mercado farmacêutico - como a AstraZeneca (UK e Suécia) - ou *startups* - como a Moderna (EUA), além de toda sorte de empresas chinesas, russas e indianas, há sinais claros de múltiplos acordos tecnológicos em que a participação de grandes empresas globais se mostra decisiva para transformar a pesquisa e o conhecimento em produção, uma vez que as barreiras regulatórias, de propriedade intelectual, financeiras e comerciais são marcantes na área da saúde. A presença destas barreiras foi demonstrada pela luta mercantilista pelo fechamento comercial dos países produtores de bens e serviços do CEIS, levando o mundo a uma crise sem precedentes de desabastecimento em saúde (a exemplo dos ventiladores, equipamentos de proteção individual, produtos biotecnológicos, entre outros).
4. No campo das vacinas, em que pese os valorosos esforços da OMS de considerar as vacinas bens públicos globais, durante a pandemia, o que se assiste é a proliferação de contratos antecipados de compras e de articulações institucionais de empresas/universidades/instituições de fomento/sistemas de saúde para garantir o acesso “para os seus” e para quem pode pagar, deixando os demais países para os fundos internacionais de natureza

assistencial (felizmente vultosos durante a pandemia) que, de fato, passam a ocupar o espaço clássico das políticas públicas universais e dos mecanismos tradicionais de cooperação global. Segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2020), até setembro de 2020 existiam 42 candidatas a vacina contra Covid-19 em fase clínica, sendo 10 na Fase 3. Os países que estão à frente são os EUA, os países Europeus ocidentais, além da China e da Rússia, que claramente buscam se contrapor à hegemonia econômica e política global, no presente expressas com força no campo da saúde. Embora haja novos atores, o padrão econômico, tecnológico e político do domínio da tecnologia por muito poucos tende a se reproduzir e se reforçar.

5. Em síntese, o mundo que está emergindo da pandemia, a despeito dos discursos e das intenções meritórias, não é um mundo mais solidário e aberto à cooperação tecnológica e ao conhecimento, como poderia ser depreendido de uma análise apressada do mundo das intenções, uma vez que os interesses da vida real se impõem, na busca dos ganhos da luta competitiva de ocupação dos mercados, do retorno aos acionistas e do exercício do poder político no âmbito dos Estados Nacionais.
6. Não obstante, para países que já possuem uma capacidade produtiva e tecnológica, como o Brasil, abre-se uma rápida janela de oportunidade que pode ou não ser aproveitada. O tamanho do mercado nacional (o SUS é o maior sistema público universal do mundo, sendo o PNI um dos melhores e mais abrangentes programas de vacinação do mundo) e a existência de uma base produtiva prévia (fundamentalmente em Bio-Manguinhos/Fiocruz e no Butantan) tornam o País candidato dos movimentos globais de inovação e de conquista do mercado, não apenas pela venda de produtos, mas também pelo estabelecimento de parcerias tecnológicas, inclusive no processo de inovação, como ocorre no caso das encomendas tecnológicas de produtos que ainda estão na fase final de desenvolvimento.
7. Todavia, a pandemia da Covid-19 reafirma o risco de se reproduzir um padrão tecnológico dependente, por processos que se esgotem na transferência de tecnologia – ainda que encomendadas sob risco e incerteza – em uma estratégia para atingir um alvo que se move rapidamente, reproduzindo a

dependência e o risco, sempre presente, ao acesso universal. A estratégia bem sucedida do passado não mais se sustentará no Século XXI, no qual a quarta revolução tecnológica acelera o tempo e aumenta a distância, em uma globalização assimétrica e desigual. Entramos, momentaneamente, no jogo da inovação na vacina para a Covid-19 para viabilizar o acesso universal porque nunca saímos do jogo nos últimos 120 anos em que o Brasil produziu imunobiológicos. O jogo que se inicia no atual contexto é outro e temos o risco de perecer ou ficar como “montadores” de vacinas e produtos e serviços do CEIS, subservientes e dependentes.

8. A necessidade de moldar o padrão tecnológico para viabilizar o acesso universal com produtos e serviços adequados e com custos compatíveis depende da capacitação tecnológica e produtiva do Brasil, inclusive para podermos ter uma agenda global de cooperação solidária nos marcos da Agenda 2030. Quem não tem conhecimento não poderá sequer cooperar com os países e regiões em que temos o compromisso social com a inclusão e o compartilhamento de esforços e de conhecimento. A necessidade de caminhar para a inovação foi demonstrada.

Em conclusão, diante dos desafios impostos pela pandemia da Covid-19, o estudo que fizemos, retratado no Capítulo anterior, deixa de ser exploratório. A vida real se impôs, mostrando a necessidade concreta de avançar e inovar para continuar a garantir o acesso universal para nossa população. Mais do que nunca se comprovou a grande premissa da linha de trabalho que liga desenvolvimento, saúde e inovação. Teremos um sistema universal digno e solidário, que se manifesta no campo das vacinas, se tivermos capacidade científica, tecnológica e de inovação. Esta é uma questão de saúde pública e de cooperação global solidária essencial. Talvez o grande desafio dos sistemas universais do Século XXI!

Este livro foi reeditado em acesso aberto, podendo ser baixado e acessado *online* em *tablets, smartphones*, telas de computadores e em leitores de *ebooks*.

Produção Multimeios | Ict | Fiocruz
Textos compostos em Myriad Pro, Barlow e Geneva.

Rio de Janeiro, dezembro de 2020.

ISBN 978-65-87663-01-2



É com satisfação que esta Direção vê o lançamento deste abrangente livro com o Capítulo da Prof. Cristina Possas, Dr. Akira Homma e colaboradores, resultado de projeto por nós apoiado. Examinando Vacinas e Imunizações no país na perspectiva da universalização da cobertura, do fortalecimento da inovação e da prospecção tecnológica em direção à Agenda 2030, ele é complementado pelo importante capítulo do Prof. Carlos Gadelha e colaboradores, que discutem, numa perspectiva econômica, cenários alternativos para a inovação em vacinas. Esta obra se reveste de um significado simbólico muito especial para nós, pois é uma homenagem *In Memoriam* ao Dr. Reinaldo de Menezes Martins, reconhecido internacionalmente pela sua atuação na área de imunizações.

Maurício Zuma

Diretor de Bio-Manguinhos

REALIZAÇÃO



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Comunicação e Informação
Científica e Tecnológica em Saúde