

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA

MESTRADO PROFISSIONAL EM POLÍTICA E GESTÃO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO EM SAÚDE

***“Fortalecimento das vantagens competitivas de Bio-Manguinhos no âmbito da
inovação tecnológica de vacinas decorrentes da exposição à competição
internacional”***

Por

Daniele Kastrup Nunes

*Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre
Modalidade Profissional em Saúde Pública.*

Orientador: Dr. José Maldonado

Rio de Janeiro, outubro de 2009

Dedico este trabalho aos meus pais por estarem ao meu lado com muito carinho e compreensão em todos os momentos difíceis desta longa jornada, e aos meus amores Julia e Pedro por serem a minha fonte de inspiração, força e coragem.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, primeiramente, ao Dr. Akira Homma, por todo o conhecimento compartilhado ao longo dos anos.

Ao Diretor de Bio-Manguinhos Dr. Artur Couto pelo constante carinho, incentivo e apoio.

A Cristiane Frensch por acreditar no meu potencial e por ter me dado a oportunidade de participar deste mestrado.

Ao meu orientador José Maldonado, pelo enorme incentivo e ajuda que tanto me motivaram na elaboração desta dissertação.

A Denise Lobo, Cristina Bigli e toda equipe da Divisão Comercial (incluindo André Totino) pela paciência e compreensão ao longo desta jornada. Em especial a Raquel Borborema que acompanhou de perto este meu desafio e Thiago Sturiale pela ajuda na estruturação do trabalho.

Agradecimento mais que especial para a minha querida amiga e companheira de trabalho Cintia Nunes, pela paciência em me ouvir nos momentos de desespero e pela impecável condução da Divisão Comercial na minha ausência. A sua ajuda e amizade foram fundamentais para a concretização deste meu sonho.

A Maria da Luz, Ricardo de Carvalho, Luiz Lima, Ricardo Lopes e Daniel Areas pelas grandes idéias e dicas que tanto me ajudaram.

Aos meus amigos, que permaneceram ao meu lado mesmo com toda a distância, durante este desafio. Em especial a Silvia Nunes e Giselle Chermont pelo apoio, incentivo e presença nos inúmeros momentos difíceis destes últimos anos.

A amiga Tatiana Milanez e ao meu querido afilhado Tiago pela compreensão da ausência da amiga/dinda nos últimos meses.

A minha Tia Alice agradeço de coração a sua disposição em me ajudar.

Por fim, a toda minha família (em especial ao meu pai, mãe, Isa, Nana, Julia e Pedro), pela paciência, carinho e apoio incondicional que sempre me deram ao longo da vida e da realização deste trabalho.

“O mais importante não é trabalharmos para sermos certificados, mas sim sermos certificados porque trabalhamos com qualidade”

Irene Maria Testoni

RESUMO

É importante compreender que para melhorar a questão da saúde pública é necessário produzir produtos com qualidade e em quantidade para atender às demandas públicas nacionais e internacionais. Para isso, é preciso desenvolver o complexo produtivo de bens e serviços de saúde.

Diante da pressão do ambiente político e institucional em que o complexo econômico-industrial da saúde está inserido, associado à necessidade de geração de novos produtos e da incerteza decorrente da globalização, a inovação tecnológica torna-se hoje elemento essencial para a obtenção de vantagem competitiva e sobrevivência das empresas.

No caso de Bio-Manguinhos, o aprimoramento do controle e processos de produção da vacina febre amarela, com vista a atender os pré-requisitos necessários para a obtenção da certificação internacional, contribuiu significativamente para o fortalecimento das vantagens competitivas da organização.

Em 2001, Bio-Manguinhos foi certificado pela Organização Mundial da Saúde para exportar a vacina febre amarela 5 e 50 doses.

A certificação internacional foi obtida devido ao planejamento de longo prazo e à implementação de um rigoroso sistema de garantia da qualidade. Foram a melhoria e aperfeiçoamento dos processos de controle de qualidade e dos procedimentos de produção, que proporcionaram a entrada de Bio-Manguinhos no mercado externo de vacinas.

Com a certificação, Bio-Manguinhos alcançou o reconhecimento mundial pela sua qualidade, garantindo com isso a sua competitividade no setor.

Este trabalho teve por objetivo avaliar o ganho que a unidade obteve em função do procedimento para se obter esta certificação - processo esse chamado de pré-qualificação - e o impacto da certificação internacional em inovações de processos, produtos e estrutura organizacional.

ABSTRACT

It is important to understand that in order to improve the public health system it is necessary to produce high quality products and in quantities to meet the national and international public demand. For this, we must develop and innovate in the goods and health services production complex.

Under the pressure of political and institutional environment in which the health and economic-industrial complex is in, with the need to introduce new products and the uncertainty concerning globalization, technological innovation is nowadays essential to achieve competitive advantage and for survival of the companies.

Regarding Bio-Manguinhos, the improvement of the control and production processes of yellow fever vaccine, in order to meet the pre-requisites necessary for obtaining the international certification, contributed significantly for the strengthening of internal competitive advantages.

In 2001, Bio-Manguinhos was certified by the World Health Organization to export yellow fever vaccine 5 and 50 doses. The international certification was obtained due to long-term planning and the implementation of a rigorous quality system. It was with the improvement and development of quality control and production procedures, which provided the access of Bio-Manguinhos in the global vaccine market.

With the certification, Bio-Manguinhos has achieved worldwide recognition for its quality, ensuring its competitiveness in the sector.

The objective of this study was to evaluate the gain that Bio-Manguinhos obtained due to the certification procedure – this process is also known as pre-qualification - and the impact of international certification in innovating processes, products and organizational structure.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	ix
LISTA DE FIGURAS.....	xi
LISTA DE TABELAS.....	xii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Delimitações da Pesquisa	4
1.2. Organização do trabalho	5
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	6
2.1. Complexo econômico-industrial da saúde	6
2.2. A Revolução biotecnológica - mercado de vacinas.....	11
2.3. Política de imunizações no Brasil	18
2.4. Qualidade de produtos e processos em imunobiológicos	22
3. MÉTODO DE PESQUISA	27
3.1. Estudo de caso único - exploratório	27
3.2. Etapas da pesquisa.....	28
3.3. Desdobramentos das proposições	30
3.4. Das medidas operacionais aos instrumentos de pesquisa	32
4. Estudo de caso: avaliar como a exposição de Bio-Manguinhos à competição internacional, via exportações, impacta na construção de vantagens competitivas internas, no âmbito da inovação tecnológica de vacinas.	34
4.1. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos.....	34
4.1.1. Histórico	34
4.1.2. As Primeiras Vacinas da Nova Geração:.....	37
4.1.3. Novas Investidas na área de Vacinas	38
4.1.4. A Evolução de Bio-Manguinhos:.....	38
4.2. Histórico - processo de pré-qualificação	44
4.2.1. Organização Pan Americana de Saúde - OPAS	45
4.2.2. Fundo das Nações Unidas para a Infância – UNICEF	46
4.2.3. Organização Mundial de Saúde – OMS.....	46

4.3.	Levantamento de dados - proposição 1	48
4.3.1.	Processo de pré-qualificação	48
4.3.2.	Maior aderência às exigências regulatórias.....	52
4.4.	Levantamento de dados – proposição 2	57
4.4.1.	Competitividade no mercado internacional	57
4.4.2.	Inovações.....	62
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO	74
5.1.	Análise das proposições.....	74
5.1.1.	Proposição 1 - O processo de pré-qualificação da vacina febre amarela contribuiu a uma maior aderência aos normativos regulatórios	74
5.1.2.	Proposição 2 – A necessidade de ser competitivo no mercado público internacional estimulou a geração de inovações	75
5.2.	Considerações finais.....	75
6.	Referências Bibliográficas:	78

LISTA DE ABREVIATURAS

- ANVISA** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- ASEIND** - Assessoria de Engenharia Industrial
- BNDES** - Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social
- BPF** - Boas Práticas de Fabricação
- CEAPA** - Centro de Armazenamento de Produtos Acabados
- CECMED** - Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos
- CGLAB** - Coordenação Geral de Laboratórios
- cGMP** - *Current Good Manufacturing Practices*
- Cnctis** - Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
- CPAB** – Centro de Produção de Antígenos Bacterianos
- CTV** - Complexo Tecnológico de Vacina
- DCO** - Antiga “Divisão Comercial”
- DEREM** - Departamento de Relações com o Mercado
- DIACM** - Divisão de Atendimento ao Cliente Pós Marketing
- DICOM** - Divisão Comercial
- DIEVA-CTV** - Centro de Processamento Final
- DIEVA-PRF** - Centro de Envazamento e Liofilização
- DIMOA** - Divisão e Movimentação de Materiais e Produtos Acabados
- DINNE** - Divisão de Novos Negócios
- DTP** - Difteria, tétano e coqueluche
- EBBs** - Empresas de Base Biotecnológica
- FDA** – *Food and Drug Administration*
- Febrafarma** - Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica
- Fiocruz** - Fundação Oswaldo Cruz
- FMI** - Fundo Monetário Internacional
- GSK** - GlaxoSmithKline
- HepB** - Hepatite B
- Hib** - Haemophilus influenzae tipo B
- INCQS** - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

IOC - Instituto Oswaldo Cruz

LAFAM - Laboratório de Febre Amarela

OEA - Organização dos Estados Americanos

OIT - Organização Internacional do Trabalho

OMS - Organização Mundial da Saúde

ONU - Organização das Nações Unidas

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde

PAI - Programa Ampliado de Imunizações

PASNI - Programa de Auto-Suficiência Nacional em Imunobiológicos

P&D - Pesquisa e desenvolvimento

PD&I - Pesquisa, desenvolvimento e inovação

PNI - Programa Nacional de Imunizações

PNTIS - Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação e Inovação em Saúde

Profarma - Programa de Apoio ao Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA

SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor

SUS - Sistema Único de Saúde

SVS - Secretaria de Vigilância Sanitária

UNICEF - *United Nations Children's Fund*

VAR - *Vaccine Arrival Report*

VVM - *Vaccine Vial Monitor*

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: ÂMBITO DO SISTEMA NACIONAL DE INOVAÇÃO EM SAÚDE	7
FIGURA 2: COMPLEXO INDUSTRIAL DA SAÚDE - CARACTERIZAÇÃO GERAL.....	9
FIGURA 3: COMPLEXO POLÍTICO E INSTITUCIONAL DO COMPLEXO DA SAÚDE..	10
FIGURA 4: CARACTERÍSTICAS DAS DUAS PRINCIPAIS ARENAS COMPETITIVAS DA INDÚSTRIA DE VACINAS.....	15
FIGURA 5: ETAPAS DA PESQUISA	29
FIGURA 6: RECOMENDAÇÕES – PROCESSO DE PRÉ-QUALIFICAÇÃO FEBRE AMARELA 50 DOSES 1999	54
FIGURA 7: ESTADO DE CONFORMIDADE COM AS RECOMENDAÇÕES DE BPF- RESULTADO INSPEÇÃO 2001	55
FIGURA 8: TOTAL DE REQUISITOS ATENDIDOS RESULTADO INSPEÇÃO 2001	56
FIGURA 9: TOTAL EXPORTADO FEBRE AMARELA – BIO MANGUINHOS	59
FIGURA 10: RESULTADO LICITAÇÃO OPAS X ATENDIDO BIO-MANGUINHOS (DOSES)	60
FIGURA 11: DEMANDA PÚBLICA MUNDIAL: SOLICITADO LICITAÇÃO OPAS/UNICEF X QUANTIDADE GANHA BIO-MANGUINHOS (DOSES).....	61
FIGURA 12: MARKET SHARE MUNDIAL – MERCADO PÚBLICO (2008) – FEBRE AMARELA	61
FIGURA 13: EXPORTAÇÃO MUNDIAL – VACINA FEBRE AMARELA	62
FIGURA 14: INTRODUÇÃO DE NOVOS PRODUTOS ENTRE 2003 E 2008	64
FIGURA 15: ORGANOGRAMA - DEREM.....	69

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: VARIÁVEIS E MEDIDAS OPERACIONAIS DA PROPOSIÇÃO 1.....	31
TABELA 2: VARIÁVEIS E MEDIDAS OPERACIONAIS DA PROPOSIÇÃO 2.....	32
TABELA 3: MEDIDAS OPERACIONAIS E SUAS FONTES DE EVIDÊNCIAS.....	33
TABELA 4: PARTICIPAÇÃO DE BIO-MANGUINHOS NO TOTAL DE PRODUTOS FORNECIDOS AO PNI/MS, ENTRE 2003 E 2008, % (DOSES)	40
TABELA 5: PARTICIPAÇÃO DE BIO-MANGUINHOS NO TOTAL DE PRODUTOS FORNECIDOS AO PNI/MS, ENTRE 2003 E 2008, % (DOSES) - SOMENTE FORNECEDORES NACIONAIS.....	41
TABELA 6: PRODUTOS FORNECIDOS POR BIO-MANGUINHOS PARA OS PROGRAMAS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE	43
TABELA 7: EXPORTAÇÃO DE VACINA FEBRE AMARELA E MENINGITE A E C.....	44
TABELA 8: INVESTIMENTO EM PESQUISA, DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO	63
TABELA 9: CAPACIDADE DE PROCESSAMENTO DA VACINA FEBRE AMARELA: DIEVA-PRF	72

1. INTRODUÇÃO

A Terceira Revolução Industrial ocorrida a partir das últimas décadas do século XX vem ocasionando impactos significativos no modo como a sociedade organiza sua atividade econômica. Uma das características mais marcantes desta nova era tem sido o grande desenvolvimento das tecnologias de informação e comunicação e o ritmo acelerado de mudança tecnológica motivada, em grande parte, pela intensificação da competição nos mais diversos mercados em âmbito mundial ¹.

Entre as transformações em curso destaca-se o surgimento de novos setores e tecnologias como, dentre outros, química fina, engenharia de precisão, novos materiais e biotecnologia.

De acordo com Gadelha ², no contexto do desenvolvimento da biotecnologia, a área da saúde é extremamente impactada com o surgimento da engenharia genética no início da década de 1970. As técnicas desenvolvidas nesta área e depois do DNA recombinante possibilitaram a manipulação direta de genes de seres vivos e a clonagem de genes de organismos de espécies diferentes. Este conjunto de conhecimentos construídos pela biologia molecular ajudou a ampliar a compreensão do metabolismo dos seres vivos. O processo de aplicação industrial do conhecimento biológico passou por transformações em que os conhecimentos empíricos para a obtenção de produtos foram substituídos por conhecimento racional, abrangendo além da engenharia genética, a produção de anticorpos monoclonais, novas tecnologias de bioprocessamento, técnicas de purificação e conjugação química de material biológico, entre outras contribuições.

Até a metade dos anos 80 a indústria farmacêutica não considerava como estratégia o desenvolvimento de novas e melhores vacinas para doenças tradicionais. A falta de interesse era resultado da baixa rentabilidade e das escassas oportunidades tecnológicas até então avistadas. Porém, este cenário modificou-se com o desenvolvimento do paradigma científico baseado na biotecnologia, o qual se transformou em oportunidades tecnológicas para as empresas como o desenvolvimento de novas vacinas, resultando em um crescimento médio do setor de 10% ao ano (em termos reais) na década de 90. Este movimento foi acompanhado

de um processo de concentração da indústria de vacinas. Atualmente, como resultado de fusões e incorporações ocorridas nas últimas décadas, a indústria possui características oligopolistas, com cinco empresas detendo mais de 80% do faturamento do setor ².

Portanto, o advento da biotecnologia atraiu a atenção das indústrias farmacêuticas devido às possibilidades de maior rentabilidade, de desenvolvimento de novas vacinas e melhoramento das já existentes e ainda, de novas oportunidades de combate a doenças infecciosas. A vacina contra Hepatite B (HepB) foi a primeira desenvolvida utilizando as técnicas da biotecnologia em sua produção. Desde o início da década de 80, a vacina deixou de ser produzida por plasma humano de pacientes infectados e passou a ser produzida por engenharia genética, possibilitando o desenvolvimento de uma vacina mais eficaz e com menores eventos adversos ².

Atualmente, existem diversos programas de incentivo à vacinação. Presentemente, três quartos das crianças no mundo recebem o conjunto de vacinas tradicionais e de baixo custo que fazem parte do programa Ampliado de Imunizações (PAI), criado em 1974 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) que incluem a Organização Pan Americana de Saúde (OPAS) e o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) com o apoio de outras organizações, buscam possibilitar o acesso ao maior número de vacinas pelo menor custo para os países em desenvolvimento. Com base nesse estímulo o governo brasileiro ingressou no movimento internacional, criando em 1973 o Programa Nacional de Imunização (PNI). O Brasil, dentre os países em desenvolvimento, possui um programa de vacinação considerado como modelo de infra-estrutura e gestão, conseguindo atingir mais de 90% da população infantil e tendo como estratégia evitar as principais doenças de alta incidência nacional ou regional ³.

Como as multinacionais têm como foco principal produzir vacinas modernas de alta complexidade tecnológica e alto custo que proporcionam maiores lucros, gera-se oportunidades para os produtores de países em desenvolvimento de produzir as vacinas de menor intensidade tecnológica e menor custo, como para a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), a mais destacada instituição de ciência e tecnologia em saúde da América Latina, vinculada ao Ministério da Saúde do Brasil.

O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Bio-Manguinhos, é a unidade técnico-científica da Fiocruz responsável pela produção e desenvolvimento de imunobiológicos para atender à demanda da saúde pública. A unidade desempenha um papel estratégico para se chegar à auto-suficiência brasileira em imunobiológicos devido à forte política de investimento em pesquisa e desenvolvimento dos últimos anos. Através do desenvolvimento e da produção de imunobiológicos, a unidade tem como objetivo ampliar: a cobertura vacinal; o acesso a produtos de diagnóstico na rede laboratorial em diversas patologias; e mais recentemente, o acesso a biofármacos, garantindo maior equidade para o Sistema Único de Saúde (SUS). Ao longo dos últimos anos, o Instituto vem ampliando sua atuação na área de saúde pública no Brasil e no mundo, reforçando seu papel estratégico como produtor nacional e internacional de imunobiológicos ⁴.

A missão de Bio-Manguinhos sintetiza esta perspectiva: *“contribuir para a melhoria dos padrões da saúde pública brasileira, através da pesquisa tecnológica para desenvolvimento de produtos e produção de imunobiológicos, visando atender às demandas geradas pelo quadro epidemiológico mundial e do País”*.

Em 2001, Bio-Manguinhos foi certificado pela Organização Mundial de Saúde para exportar a vacina febre amarela para as Agências das Nações Unidas. A entrada no mercado externo foi um grande desafio para a competitividade internacional de Bio-Manguinhos. O processo para se obter esta certificação internacional, chamado de pré-qualificação conferida pela OMS demonstra a alta capacitação atingida por Bio-Manguinhos nos últimos anos, pois os procedimentos para o alcance desta certificação são complexos, detalhados, exigentes e, portanto, apenas poucos laboratórios de vacina no mundo obtêm a pré-qualificação ⁵. Todavia, Bio-Manguinhos não possui um estudo para avaliar o impacto que o processo de pré-qualificação, requisito obrigatório para a exportação de vacinas para OMS e órgãos associados, tem na unidade e no sistema de saúde pública.

Nesse sentido, levantam-se as seguintes proposições para o desenvolvimento deste trabalho:

Proposição 1 – O processo de pré-qualificação da vacina febre contribuiu a uma maior aderência aos normativos regulatórios.

Proposição 2 – A necessidade de ser competitivo no mercado público internacional resultou na geração de inovações.

Este trabalho tem por objetivo central avaliar o impacto do processo de pré-qualificação da vacina febre amarela na construção de vantagens competitivas internas. Para isto apresentam-se os seguintes objetivos específicos:

- Avaliar como o processo de pré-qualificação da vacina febre amarela de Bio-Manguinhos estimulou o cumprimento das normas regulatórias nacionais e internacionais.
- Analisar se a competição no mercado internacional resultou em inovações de produtos, processos, e inovações organizacionais.

1.1. Delimitações da Pesquisa

O estudo será limitado a descrever as atividades de inovação que ocorreram a partir de 1999 em Bio-Manguinhos exclusivamente em função do processo de pré-qualificação da vacina febre amarela 5 e 50 doses.

O ano de 1999 foi um marco para o Instituto, iniciando-se um período de verdadeira revolução tecnológica. Além do início do processo de pré-qualificação da vacina febre amarela foi criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e iniciou-se a transferência de tecnologia da vacina *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib) com a empresa GlaxoSmithKline (GSK) Bélgica.

Devido às exigências sociais e políticas, o Governo Federal criou a ANVISA para regular as atividades produtivas de interesse público mediante o estímulo à competição e à inovação, atuando no gerenciamento de recursos e na função de controle.

Já a introdução da vacina conjugada contra Hib, através da transferência de tecnologia da GSK, fez com que se tornasse necessária a modernização do Parque Tecnológico do Instituto, com fortes investimentos em equipamentos e instalações, assim como o estabelecimento de metodologias de análises padronizadas e validadas. Esta e outras transferências de tecnologias tiveram uma repercussão

altamente positiva para o instituto, com impactos imediatos em uma série de atividades, como produção e qualidade.

As inovações geradas pela transferência de tecnologia se estenderam a outras linhas de produção da unidade, e estas melhorias vieram a facilitar a busca da certificação em Boas Práticas de Fabricação (BPF) na linha de produção da vacina febre amarela em 2001, quando Bio-Manguinhos foi inspecionado pela ANVISA e OMS. Posteriormente, este mesmo certificado em BPF capacitou o Instituto a começar a exportar a citada vacina para as Agências das Nações Unidas.

Entretanto, mesmo sabendo-se que as questões pontuadas acima foram de extrema importância no processo de inovação tecnológica vivenciado por Bio-Manguinhos, cabe enfatizar que as mesmas não foram objetos de estudo no presente trabalho.

1.2. Organização do trabalho

No Capítulo 2 deste trabalho, encontra-se o quadro conceitual necessário ao desenvolvimento do estudo. Foi realizada uma revisão bibliográfica dos principais temas relacionados à inovação tecnológica de vacinas, através de pesquisas em livros, internet, dissertações e teses, revistas do setor e artigos disponíveis nas diversas bases especializadas.

No Capítulo 3 é apresentada a metodologia empregada na pesquisa. Este capítulo é dedicado ao detalhamento do estudo de caso.

O Capítulo 4 é destinado à realização do estudo de caso, reunindo as informações e os resultados obtidos durante a elaboração desta dissertação

O capítulo 5 é dedicado para as considerações finais e conclusão.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

Neste capítulo são apresentados os quadros teóricos do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, revolução biotecnológica, a política de imunizações no Brasil e a qualidade de produtos e processos em imunobiológicos. As revisões bibliográficas realizadas neste trabalho foram selecionadas, dentre uma diversidade de perspectivas conceituais, pois contribuem nas discussões relativas ao tema do projeto: o benefício de uma certificação internacional na construção de vantagem competitiva para Bio-Manguinhos.

2.1. Complexo econômico-industrial da saúde

Segundo Gadelha ⁶, o ambiente econômico e institucional que envolve o setor saúde tem passado por intensas transformações desde o final da Segunda Guerra Mundial. O movimento recente da terceira revolução industrial e da globalização, acompanhado pela supremacia do sistema capitalista no mundo, tem afetado todos os segmentos produtivos, transformando de forma irreversível o sistema político e econômico atual. Também conhecido como revolução tecnocientífica, esta nova era é caracterizada pelo avanço das tecnologias de informação e comunicação, e pelo impacto do progresso científico e tecnológico. Cabe destacar, que o surgimento do novo paradigma técnico-econômico das tecnologias da informação vem exigindo novos formatos e estratégias nos mais diversos setores, sendo que as tecnologias e inovações desenvolvidas em cada um desses setores são de fundamental importância para os avanços dos demais.

De acordo com Cassiolato e Lastres ⁷, o "Sistema de Inovação" é definido como um conjunto de diferentes organizações que colaboram – e ao mesmo tempo afetam - o desenvolvimento da capacidade de inovação e aprendizado de um país, região, setor ou localidade. No sistema de inovação, o desempenho inovativo depende não somente do desempenho das empresas e instituições de ensino e pesquisa, mas também de como elas interagem entre si e com diversos outros atores que, direta ou indiretamente afetam as suas estratégias. Logo, a inovação consiste em um fenômeno sistêmico e interativo.

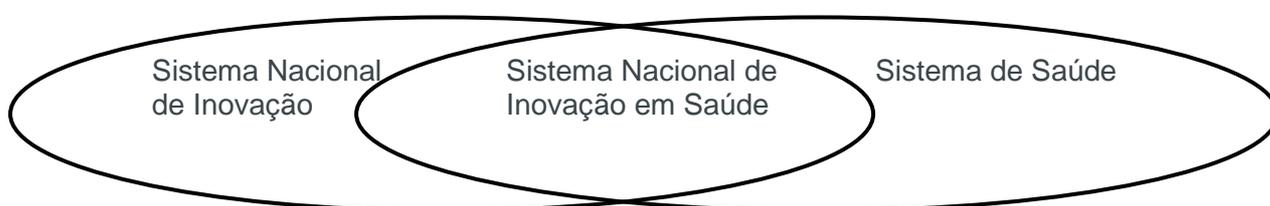
O setor financeiro e as políticas macroeconômicas são exemplos de esferas que afetam o sistema de inovação. As grandes inovações tecnológicas resultam de transformações econômicas, sociais e institucionais, uma vez que a tecnologia não se desenvolve sozinha, necessitando de motivação econômica, regimes jurídicos e condições político-institucionais adequados para se desenvolver.

Seguindo esta perspectiva, o “Sistema de Saúde” pode ser analisado, de um lado, pela demanda social por bens e serviços de saúde e, de outro, pelas organizações responsáveis pela geração de recursos humanos, financeiros, tecnológicos, produtivos e de infra-estrutura e organizações voltadas para prestação de serviços de saúde³.

Gadelha et al.³ define o “Sistema Nacional de Inovação em Saúde” como uma construção econômica, política e institucional que envolve fortes interesses estratégicos empresariais das indústrias de saúde e também da população que exige acesso a serviços de saúde de qualidade, caracterizando uma clara relação de interdependência setorial.

A Figura 01 abaixo apresenta o “Sistema Nacional de Inovação em Saúde”, entrelaçado entre os sistemas nacionais de saúde e os sistemas nacionais de inovação.

FIGURA 1: ÂMBITO DO SISTEMA NACIONAL DE INOVAÇÃO EM SAÚDE



Fonte: Gadelha et al. (2003)³.

Neste sistema, o Estado exerce papéis distintos que variam de acordo com: a estrutura e dinâmica dos mercados de bens e serviços; a direção da política nacional; as questões de saúde pública relativa aos problemas de acesso, equidade e

qualidade dos bens e serviços; assim como as condições sanitárias gerais. O Estado é responsável em monitorar essas relações, dando suporte às organizações públicas e privadas, atuando no controle da relação entre os geradores de recursos, os prestadores de serviços e a população, no controle da qualidade e do desempenho do fornecimento direto de bens e serviços considerados estratégicos em um dado período econômico, política e social e na provisão de serviços e insumos.

Sendo assim, para o funcionamento do “Sistema Nacional de Inovação em Saúde” é necessário compreender todo o complexo industrial que envolve as indústrias e serviços de saúde. Para Gadelha ⁶, o grande desafio é a construção de um modelo que permita uma reestruturação da base produtiva nacional na direção do dinamismo econômico e da superação do atraso em áreas consideradas críticas, como a atividade produtiva. O autor ao longo dos últimos anos vem enfatizando a importância do complexo industrial da saúde, demonstrando a real necessidade de incentivar e investir em produção, qualidade, inovação, geração de insumos e recursos necessários para o funcionamento do sistema local, lutando para diminuir a dependência de fornecedores externos e contribuindo para a redução no déficit na balança comercial.

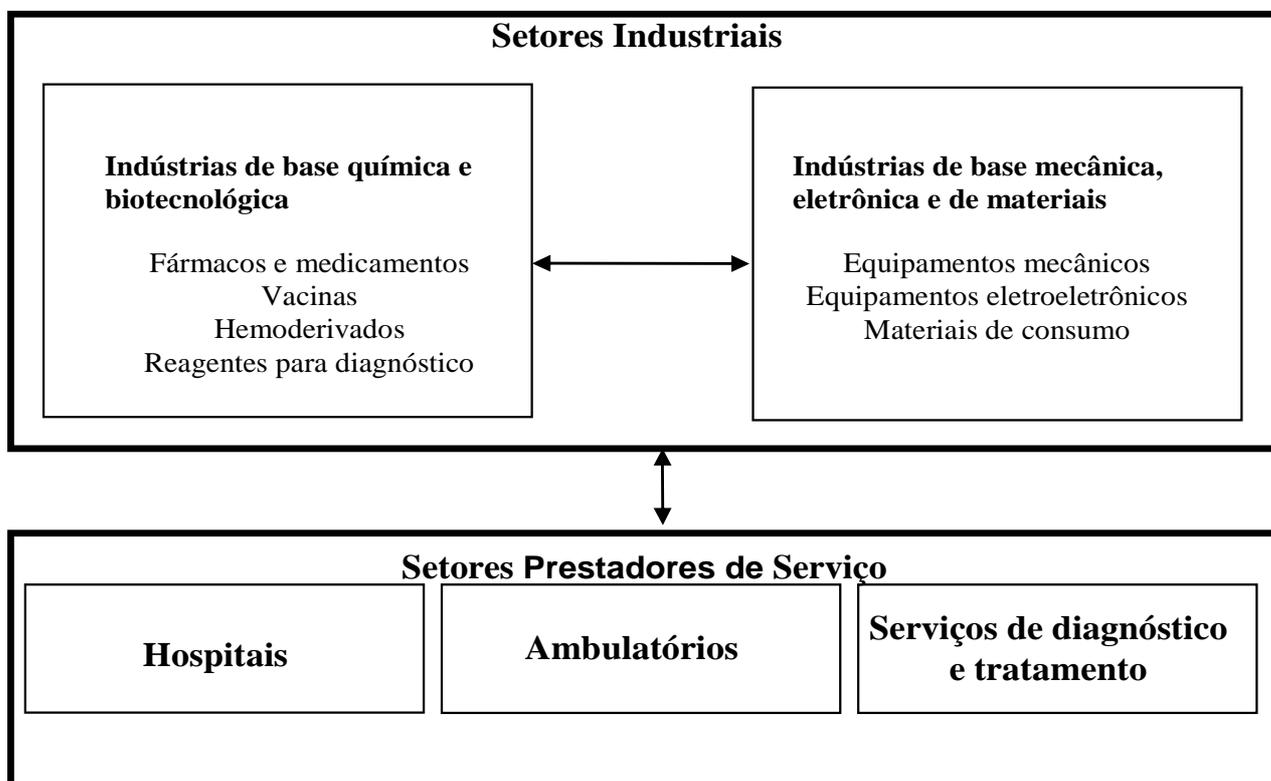
De acordo com o Gadelha o Complexo Industrial da Saúde é composto por *“um conjunto de indústrias que produzem bens de consumo e equipamentos especializados para a área e um conjunto de organizações prestadoras de serviços em saúde que são as consumidoras dos produtos manufaturados pelo primeiro grupo, caracterizando uma clara relação de interdependência setorial”* ⁶ “.

A Figura 02 permite uma visão geral do Complexo Industrial da Saúde. O primeiro grupo consiste nas indústrias de base química e biotecnológica, que inclui as indústrias de fármacos e medicamentos, de vacinas, hemoderivados e reagentes para diagnóstico. O setor de medicamentos compõe o grande mercado desse grupo, que é dominado por indústrias multinacionais que utilizam tecnologia avançada. Este setor vem ampliando suas fronteiras e englobando os demais segmentos, como a área de vacinas.

O segundo grupo envolve as indústrias de base mecânica, eletrônica e de materiais. Neste grupo, se destaca o papel da indústria de equipamentos, tanto pelo seu potencial de inovação quanto pelo impacto nos serviços.

Por fim, o terceiro grupo de atividades reúne os setores envolvidos com a prestação de serviços de saúde, englobando as unidades hospitalares, ambulatoriais e serviços de diagnóstico e tratamento.

FIGURA 2: COMPLEXO INDUSTRIAL DA SAÚDE - CARACTERIZAÇÃO GERAL

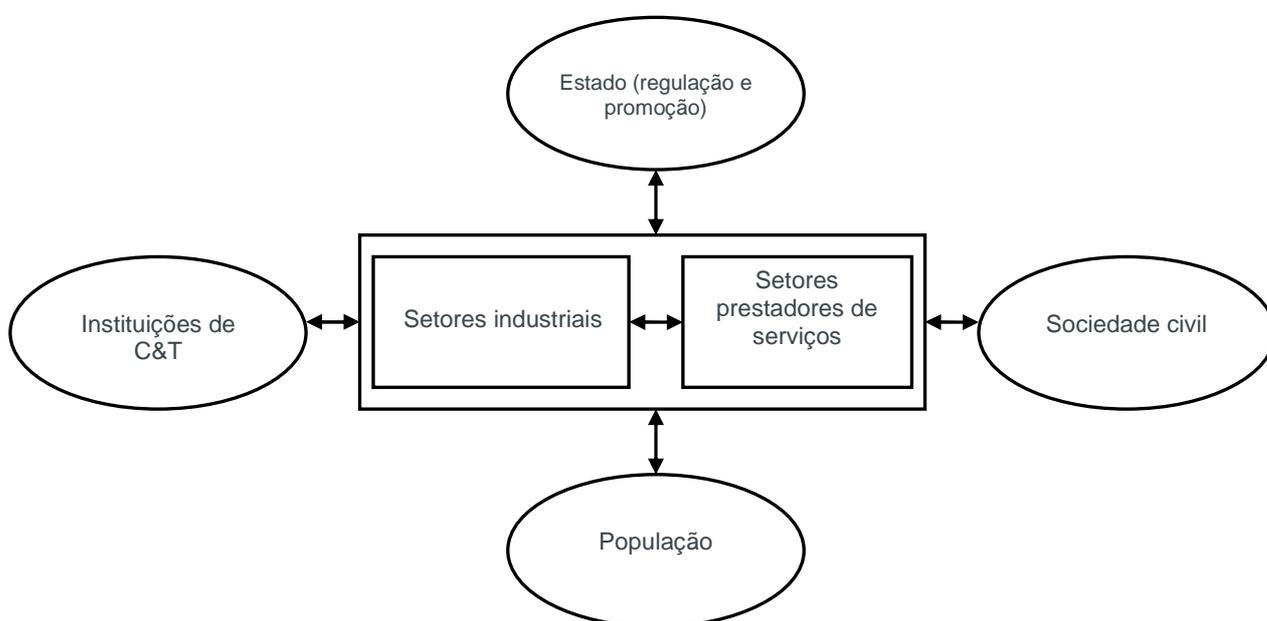


Fonte: *Fonte: Gadelha (2003)*⁶.

A Figura 03 demonstra o contexto político e institucional em que o complexo da saúde está inserido, condicionando e sendo condicionado pela sua dinâmica evolutiva. É de fundamental importância a relação do complexo de saúde com as instituições de ciência e tecnologia devido à intensidade de conhecimento e tecnologia necessários para o desenvolvimento das atividades em saúde. Já a atuação da sociedade civil também é destacada, sendo uma das atividades econômicas em que os grupos de interesse e as políticas públicas incidem de modo

mais acentuado. Neste contexto, o papel do Estado é essencial na área de saúde em função de seu elevado poder de compra de bens e serviços, bem como através de ações de promoção e de regulação do setor. O Estado constitui assim, uma instância determinante da dinâmica industrial do complexo e possui uma forte interação com a sociedade civil ⁶.

FIGURA 3: COMPLEXO POLÍTICO E INSTITUCIONAL DO COMPLEXO DA SAÚDE



Fonte: Gadelha (2003) ⁶

Com relação à dinâmica dos setores industriais brasileiros, as últimas décadas se caracterizaram por uma expansão significativa da atividade produtiva em segmentos importantes como medicamentos, equipamentos, materiais médicos, vacinas e soros. Em todos esses segmentos o dinamismo da demanda pública se mostrou uma das principais fontes de competitividade e de crescimento ⁶.

Entretanto, sob outro ponto de vista, a década de 1990 representou uma era de deterioração acentuada da competitividade da indústria nacional, devido à fragilidade empresarial, à abertura comercial e à entrada passiva no processo de globalização em saúde. Todos esses fatores associados à perda de capacitação tecnológica e do

potencial de inovação. A ausência de uma política industrial para os setores da saúde aliada a uma política macroeconômica que envolveu uma liberalização comercial abrupta inviabilizou estratégias de longo prazo das empresas, minando a capacidade de inovação e, portanto, a base competitiva da indústria ⁶.

Os números de comércio exterior mostram o grau de deterioração da capacidade competitiva das indústrias de saúde e como a situação constitui, de fato, um problema crítico para a política de saúde e, num âmbito mais geral, para a política nacional de desenvolvimento.

Presentemente a situação de dependência comercial em saúde é preocupante. O déficit comercial do complexo industrial da saúde do Brasil saltou de US\$ 700 milhões para US\$ 6 bilhões nos últimos 25 anos. Hoje, o Ministério da Saúde importa US\$ 8 bilhões de outros países e exporta apenas US\$ 2 bilhões ⁸.

Gadelha ⁶ afirma que a raiz da dependência de importações reflete a baixa capacitação local em inovação em saúde. Os segmentos em saúde são de alta tecnologia e a inovação é a arma competitiva essencial das estratégias empresariais. O baixo potencial de inovação em química fina, eletrônica e biotecnologia em saúde leva o país a ser pouco competitivo no complexo da saúde.

A atual situação também é resultado da entrada passiva do complexo da saúde na era da globalização. As exportações brasileiras têm se direcionado para regiões de baixo dinamismo enquanto as importações são crescentemente procedentes de países desenvolvidos ou de países, como a Índia e China, que estão introduzindo políticas ativas para o desenvolvimento das indústrias da saúde ⁶.

2.2. A Revolução biotecnológica - mercado de vacinas

Segundo Maldonado e Gadelha ⁹, o avanço das tecnologias de informação ocorrido ao longo das últimas décadas fez com que as indústrias da saúde de base química e biotecnológica, lideradas pelo setor farmacêutico, experimentassem um processo profundo de transformação.

Os autores ⁹ afirmam que a indústria farmacêutica passou por um período de elevado progresso técnico, de 1950 ao início da década de 1960 com a introdução de novos

produtos. Porém, a partir de meados da década de 60, com o esgotamento da fronteira tecnológica e diminuição no ritmo de descobertas, presenciou-se um declínio gradual do processo de geração de novas entidades químicas. Especula-se que este declínio ocorreu também em decorrência das crescentes intervenções estatais que regulavam e controlavam a introdução de novos produtos no mercado.

De acordo com Maldonado e Gadelha⁹, no processo de renovação de seu P&D, as empresas foram em busca de novos conhecimentos científicos e tecnológicos. O método empírico de tentativa e erro por um processo mais racional e planejado. Portanto, seria necessário aprofundar-se nos conhecimentos científicos, compreender as moléculas e células, entender as funções biológicas humanas e conhecer a origem das patologias. Para se chegar a estes conhecimentos, foi imprescindível recorrer aos diversos campos de estudos da química e biologia, tais como química orgânica, bioquímica, biologia molecular e celular, fisiologia, engenharia química, farmacologia, microbiologia, fisiologia e imunologia, entre outros. Por conseguinte, foram descobertas substâncias químicas com estrutura definida, conseguindo-se assim estabelecer uma relação precisa entre estrutura molecular e ação biológica envolvida.

Conseqüentemente, com as novas descobertas surge o novo paradigma da biotecnologia moderna, ou a chamada revolução biotecnológica, inaugurada com a descoberta do DNA por Crick e Watson em 1953, e revertida em inovações de produtos e processos somente na década de 80. Logo, surgiu uma série de inovações nas tecnologias de fermentação e tecnologias de recombinação ou manipulação genética (clonagem, fusão celular, entre outras técnicas de conhecimentos) que caracterizaram a biologia molecular e a engenharia genética⁹.

Entre os grupos de produtos de saúde que demonstram grande potencial de utilização do resultado dos avanços da biotecnologia, destaca-se o grupo das vacinas.

Segundo Guimarães¹⁰, como resultado da inauguração da “biotecnologia moderna”, ocorreu nas últimas décadas uma verdadeira revolução tecnológica na área de vacinas. Essa revolução motivou a concentração de capital e de tecnologia no setor, resultando em imensos conglomerados multinacionais que atualmente competem

entre si e dividem o mercado mundial de vacinas. O setor de vacinas passou por um processo de fusão e incorporação, possuindo hoje características oligopolistas. De acordo com o autor, os novos produtos desenvolvidos com alto valor agregado e preços elevados proporcionaram lucros cada vez maiores, chamando a atenção das grandes transnacionais farmacêuticas que estão localizadas em países desenvolvidos, e que se uniram para tornar o mercado de vacinas altamente oligopolizado. Cinco grandes multinacionais – GSK, Sanofi Pasteur, Chiron, Merck e Wyeth – hoje dominam em torno de 80% do mercado mundial de vacinas, possuindo em seu portfólio, vacina contra a hepatite B, Difteria, tétano e coqueluche (DTP) com o componente coqueluche acelular, Hib conjugada, meningite meningocócica sorogrupo C conjugada, pentavalente DTP+ HepB+Hib, poliomielite inativada, tetravalente viral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela), entre outras. Além das possibilidades tecnológicas associadas ao novo paradigma, a nova biotecnologia constituiu um fator importante para a mudança na configuração do setor.

Gadelha e Romero ¹¹ afirmam que o mercado passa a estruturar-se com base em dois segmentos: o das vacinas tradicionais de uso difundido e baixo preço e o das vacinas modernas de preço elevado e, portanto, de uso mais restrito. Para o desenvolvimento das vacinas tradicionais, como DTP, raiva humana e animal, febre amarela, sarampo, tuberculose e poliomielite, utiliza-se a pesquisa para melhorias no processo ou aperfeiçoamento de produto (produção em cultura celular, novos adjuvantes etc.). Já as vacinas modernas são resultados de intenso uso da pesquisa e desenvolvimento de vacinas conjugadas e combinadas, como HepB por engenharia genética, vacina conjugada contra Hib, vacina contra gripe e vacinas combinadas (tríplice viral e DTP+HepB+Hib). Sendo assim, as pesquisas mais complexas e o desenvolvimento das vacinas modernas são geralmente realizados nos países desenvolvidos, tendo como objetivo principal atender o mercado privado. Neste caso, para atender a demanda de vacinas contra doenças predominantes nos chamados países desenvolvidos, é utilizada como estratégia o lançamento de produtos de preço alto e protegidos por patentes.

Dessa maneira, o mercado de vacinas é segmentado por países desenvolvidos e em desenvolvimento e por demandas do governo e setor privado, variando o preço e tipo de vacinas conforme cada segmento. Com o mercado de vacinas de alto valor

agregado atualmente dominado pelas multinacionais, surgem oportunidades para produtores de países em desenvolvimento como o Brasil de produzir vacinas de baixo custo, de modo a atender aos órgãos governamentais. O setor público é um importante demandante de vacinas de baixo valor agregado, sendo formado por grandes compradores representados pelos governos e organismos internacionais, como as Agências das Nações Unidas, OMS, UNICEF e a OPAS³.

Segundo Baetas et al.¹², a indústria de vacinas pode ser classificada em quatro principais grupos estratégicos:

“a) multinacionais com atuação global – empresas que representam a divisão de vacinas de grandes empresas farmacêuticas; b) novas empresas de Base Biotecnológica (EBBs) – poucas evoluíram até a etapa de comercialização de vacinas; c) seguidoras – empresas e/ou institutos públicos e/ou privados seguidores das empresas desses primeiros grupos, que atuam principalmente no mercado doméstico e/ou como fornecedores da OMS/UNICEF – Índia, China, Indonésia possuem produtores com essas características, assim como o Brasil; d) focalizadores – empresas e/ou institutos públicos e/ou privados inovadores, com foco restrito de atuação, buscando dominar nichos por meio de habilidades específicas. Os produtores cubanos são um bom exemplo para este último grupo¹²”.

Os autores¹² acrescentam que, analisando a estrutura de mercado das indústrias, são identificadas as vantagens competitivas* que as organizações vêm construindo e suas oportunidades dentro da dinâmica do mercado. Na indústria de vacinas foi identificada a existência de duas principais arenas de competitividade, uma de maior rentabilidade e outra de menor rentabilidade.

A Figura 4 apresenta graficamente esta perspectiva.

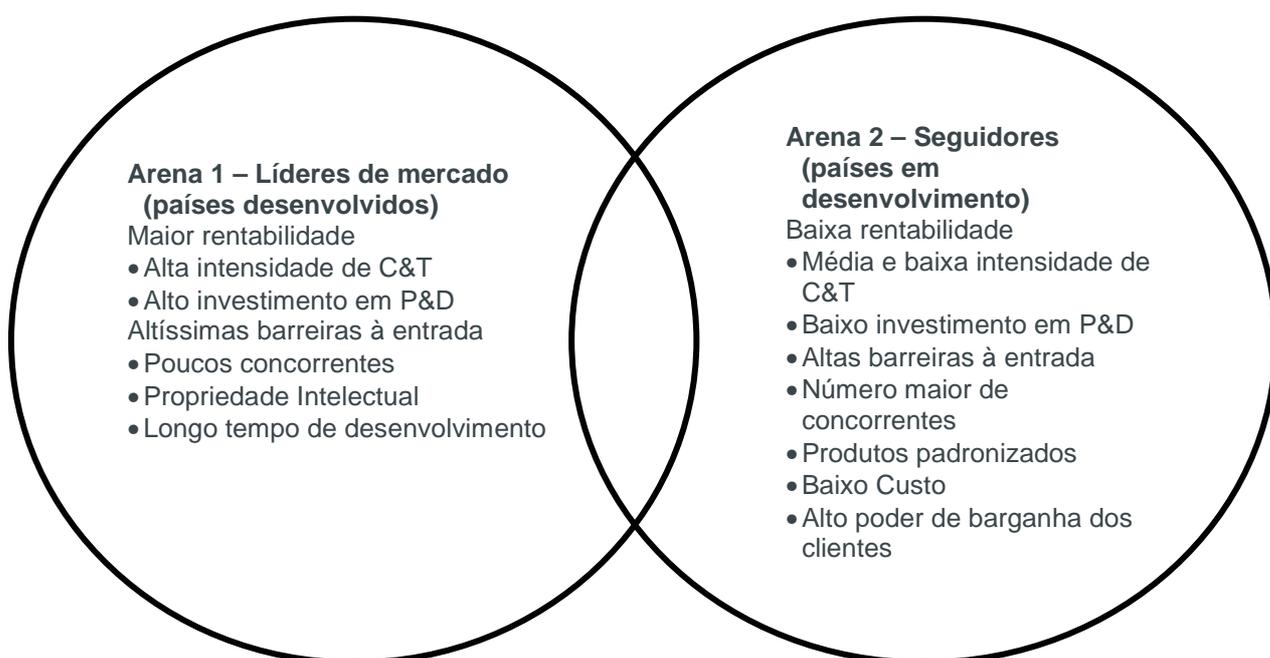
Na primeira arena (Arena 1) as barreiras à entrada são altas, são poucos os concorrentes, os produtos são diferenciados e oferecem maior preço. O poder de

* O conceito de vantagem competitiva formulada por Porter¹³ em 1979 foi desenvolvida com o objetivo de evidenciar que a forma sob a qual a estratégia competitiva é escolhida e seguida pela organização pode determinar e sustentar o seu sucesso competitivo. A vantagem competitiva nasce essencialmente do valor que uma determinada empresa consegue criar para os seus clientes e que ultrapassa os custos de produção. Valor, neste caso, representa o que os clientes estão dispostos a pagar.

barganha do cliente (geralmente privado) neste caso é baixo e os produtores – que são os líderes de mercado – estão sempre observando as ameaças de produtos substitutos. Os focalizadores também participam desta arena, porém em determinados subsegmentos.

Já na outra arena competitiva (Arena 2), existem diversos concorrentes, as vacinas são tradicionais e de baixa diferenciação. Os clientes – governos, OMS, UNICEF e OPAS – possuem alto poder de barganha e a concorrência está no preço. Esta arena geralmente tem a participação dos seguidores, como o Brasil. Os líderes até participam, mas com objetivo de lucrar com os rendimentos provenientes do final do ciclo de vida de seus produtos. Já os focalizadores podem participar com algum produto também.

FIGURA 4: CARACTERÍSTICAS DAS DUAS PRINCIPAIS ARENAS COMPETITIVAS DA INDÚSTIA DE VACINAS



Fonte: Baetas et. al. (2007) ¹²

Segundo Baetas et. al.¹², o mercado de vacinas no Brasil é limitado por aspectos político-econômicos e guiado de acordo com as motivações de saúde pública. O país possui dois produtores públicos que se destacam: o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos, vinculado à Fundação Oswaldo Cruz, do Ministério da Saúde, e o Instituto Butantan, vinculado ao estado de São Paulo. Atualmente, o Brasil compete com outros produtores mundiais de vacinas que

produzem produtos tradicionais e de baixo valor agregado. Portanto, para concorrer com produtos de baixo custo com atuação global, é necessária uma reformulação estratégico-administrativa para que se obtenha custo competitivo internacionalmente.

Beatas *et al.*¹² destacam que o governo brasileiro tem estimulado, na área de vacinas, a busca por produção de baixo custo, e os produtores nacionais vêm desenvolvendo competência para tal. No entanto, as competências necessárias para produzir vacinas não são iguais às necessárias para inovar ou desenvolver novas vacinas. Para inovar, é necessário construir novas capacitações. Passa a ser fundamental: administrar as oportunidades mercadológicas e tecnológicas; os processos organizacionais voltados ao aprendizado e à inovação; e os conhecimentos e recursos necessários.

Diante da crescente complexidade associada atualmente ao processo de geração, difusão e uso de novos conhecimentos e da própria incerteza decorrente da globalização, a inovação tecnológica torna-se hoje elemento essencial na obtenção e manutenção de vantagens competitivas das empresas e organizações, e fator primordial para a sua sobrevivência.

De acordo como o Manual de Oslo¹⁴ - que tem o objetivo de orientar e padronizar conceitos, metodologias e construção de estatísticas e indicadores de pesquisa de P&D - a inovação não pode ser encarada somente como uma fonte de idéias, mas sim como um “solucionador de problemas” em qualquer etapa do processo produtivo. Portanto, é abandonada a forma linear de se observar o processo de inovação, em que a P&D é considerada a atividade inicial que antecede a mudança tecnológica, e a inovação passa a ser compreendida como um processo de mudanças que envolvem diferentes atividades internas e externas à empresa.

O Manual de Oslo considera como inovação, produtos ou processos novos para as empresas, não sendo necessariamente novo para o mercado. Sendo assim, a modernização de processo, melhorias de novos produtos, incorporação de uma nova apresentação, e alterações nas rotinas organizacionais, são considerados processos e produtos inovadores¹⁴.

Nesse processo são monitorados três tipos de inovação tecnológica: produtos; processos; mudanças organizacionais ¹⁴.

Inovação de produto – definida pela introdução no mercado de um produto (bem ou serviço) tecnologicamente novo ou substancialmente aprimorado. O produto é considerado tecnologicamente novo quando as principais características se diferem dos produtos já existentes na empresa ou quando ocorre aperfeiçoamento tecnológico de produto já existente.

Inovações de processo – definidas com o esforço empreendido pela empresa no desenvolvimento e implementação de processos tecnologicamente novos ou aperfeiçoados.

Inovações organizacionais - referem-se às mudanças na estrutura gerencial da empresa tais como: mudanças na estratégia corporativa; na estrutura organizacional ou técnicas de gestão.

O Brasil apresenta dificuldades para acompanhar o ritmo acelerado das mudanças tecnológicas exigidas pelo setor de vacinas, pois a capacidade de inovação local não é suficiente para atender à demanda do país. Atualmente, a introdução de novas vacinas vem sendo realizada, na maioria das vezes, por meio de acordos de transferência de tecnologia e licenças de exploração de patentes ou *joint ventures*. A força do país na negociação dos acordos é amparada no poder de compra do governo, uma vez que o mercado em questão é público ².

No entanto, Homma et al. acreditam ¹⁵ que o Brasil possui um enorme potencial de inovação tecnológica na área de vacinas, e vem apoiando, através da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNTIS), o desenvolvimento de atividades científicas por meio de novas metodologias, novos processos e produtos, elementos estes importantes para a economia e para o fortalecimento da política de imunizações no país.

Nesta direção, a 2ª Conferencia Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (cntctis) realizada em 28 de julho de 2004 destaca que ¹⁶:

“O setor de produção de vacina requer base científica e tecnológica intensa, tem alto custo fixo de produção, ciclo produtivo longo, concentração de produtores, ampliação constante do leque de produtos, exigências regulatórias fortes e o setor público como principal comprador. No Brasil, o mercado de vacinas é um dos maiores do mundo e os produtores nacionais são todos públicos. Embora já se produza no País parcela considerável das vacinas necessárias para consumo interno, a balança comercial é negativa também nesse item, apontando a necessidade de investimentos em Pesquisa e desenvolvimento (P&D) que garantam a autonomia e a auto-suficiência nesse setor¹⁶”.

Abaixo estão algumas estratégias propostas pela 3ª cinctis realizada em 2004 para se chegar à auto-suficiência no setor de produção de vacinas ¹⁶:

- a) Criação do programa nacional de competitividade em vacinas, visando não apenas à produção de vacinas conhecidas, mas ao desenvolvimento de novas vacinas;
- b) Elaboração e implantação de uma política de exportação para a produção nacional excedente;
- c) Estímulo à criação de empresas nacionais de biotecnologia.

Para a realização dessas estratégias são consideradas fundamentais as seguintes ações:

- a) Aliança entre os laboratórios públicos produtores de vacinas, com a definição de especialização entre eles;
- b) Modernização organizacional gerencial e da estrutura jurídico-institucional desses laboratórios;
- c) Certificação nacional e internacional das fábricas segundo os princípios de biossegurança exigidos.
- d) Garantia de compra e outros incentivos

2.3. Política de imunizações no Brasil

De acordo com Temporão ¹⁷, a política de imunizações no Brasil tem como marco o ano de 1973, quando se iniciou o PNI. Neste período, foi criado um conjunto de

iniciativas voltadas para o controle de doenças evitáveis por imunização, tendo como incentivo a OMS com seu programa bem sucedido de erradicação da varíola e com a divulgação e concretização dos conceitos de vigilância epidemiológica. O resultado destas ações fez com que aumentassem os investimentos do Ministério da Saúde no controle de doenças infecciosas preveníveis por imunização.

Outra iniciativa importante foi a criação do Programa Ampliado de Imunizações em 1979, resultado de uma parceria entre OMS e OPAS ¹⁷. O ganho com o processo permitiu a intensa troca de informações entre técnicos da OPAS e do PNI e a elaboração de um modelo de intervenção na área de vigilância epidemiológica. A OPAS objetivava capacitar os países da região a organizar programas de âmbito nacional, aperfeiçoando o gerenciamento logístico e a vigilância epidemiológica local. Como resultado, o Brasil foi o único país da América Latina que realmente buscou estruturar um programa de âmbito nacional.

Na década de 70 ocorreram duas grandes epidemias: de meningite meningocócica e poliomielite. Para superar a primeira crise, o Ministro da Saúde optou por vacinar toda a população, criando, em dezembro de 1974, o Programa Nacional de Combate à Meningite. Porém, para atingir o objetivo de vacinação em massa, o Brasil teve que recorrer ao Laboratório Merieux da França, que se propôs a construir uma planta nova especificamente para atender à demanda. Este programa representou a principal iniciativa mundial de vacinação em massa, contribuindo para o fortalecimento e desenvolvimento de ações de vigilância epidemiológica e de estratégias de vacinação¹⁷.

Já para superar a epidemia de poliomielite, foi criado pelo Ministério da Saúde o Dia Nacional de Vacinação. Apesar de algumas resistências, o primeiro dia de campanha nacional, ocorrido em junho de 1980, foi um sucesso, incorporando as estratégias de campanhas ao conjunto de instrumentos de intervenção sanitária do Estado. A estratégia adotada fez com que se ampliasse expressivamente a cobertura vacinal da população ¹⁷.

Segundo Temporão ¹⁷, o conjunto de práticas sanitárias estabelecidas a partir de 1970 é considerado uma inovação, pois além de incorporar diversas técnicas e estratégias diferenciadas para enfrentar os problemas sanitários, reuniu um conjunto

de tecnologias médico-sanitárias aliadas ao sistema de saúde. Vale ressaltar a importância dos meios de comunicação (rádio e da televisão) como instrumentos de informação e mobilização nas campanhas de controle da meningite e da poliomielite, fato importante no campo da informação em saúde. Além disso, o conjunto de práticas sanitárias também foi importante para a estruturação de uma consciência sanitária, fortalecendo a visão da vacina como um bem público, de caráter universal e equânime.

O fortalecimento do PNI ajudou a criar um mercado importante para o consumo de vacinas, estabelecendo novas demandas que garantissem a oferta em quantidade e qualidade das vacinas necessárias à sua concretização e ampliação. O sucesso das campanhas e da expansão da rede básica de serviços de saúde e, conseqüentemente, o aumento da demanda impulsionaram a criação e expansão do mercado consumidor de vacinas no país.

No início da década de 1980, o Ministério da Saúde começou a exigir maior rigidez nas especificações de produção e de controle das vacinas, fortalecendo as atividades de controle de qualidade e aumentando a fiscalização dos laboratórios. Até então, a empresa privada Sintex do Brasil detinha 80% do suprimento de vacinas DTP e era a maior produtora de soros antiofídicos do país. Porém, em junho de 1980, a empresa optou por desativar suas linhas de produção, após receber a ordem do Ministério da Saúde de suspender a comercialização e distribuição das vacinas analisadas, até que as irregularidades apontadas em uma fiscalização fossem corrigidas.

Em seguida a esse acontecimento, problemas no abastecimento de imunobiológicos começaram a surgir, levando o Ministério da Saúde a recorrer à importação de diversos produtos na tentativa de suprir a demanda nacional por vacinas e soros ².

Nesse contexto, o Ministério da Saúde recomendou que o governo investisse em um parque industrial nacional de forma que o Brasil se tornasse auto-suficiente na produção de vacinas. Assim surgiu em 1986 o Programa de Auto-Suficiência Nacional em Imunobiológicos (PASNI), constituindo um marco político contemporâneo da produção de vacinas. O programa investiu, em pouco mais de 10 anos, cerca de

\$150 milhões de dólares na modernização dos laboratórios públicos produtores de imunobiológicos.

A criação do PASNI permitiu dotar o país de um parque produtor moderno e capacitado para atender às demandas de imunobiológicos essenciais aos programas de saúde pública¹⁸. O PASNI tinha como meta aumentar significativamente a produção nacional de vacinas e soros, substituindo as importações por produção pública nacional. Adicionalmente à expansão quantitativa, um dos objetivos principais do programa era elevar a qualidade dos produtos para nível compatível com os padrões internacionais da OMS, já que a crise ocorreu devido à falta de qualidade dos produtos antes disponíveis. Sendo assim, o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) foi incorporado ao PASNI para ajudar no suporte e controle dos padrões de qualidade dos laboratórios oficiais. O fortalecimento do sistema de controle de qualidade, liderado pelo INCQS, foi essencial para garantir a qualidade das vacinas utilizadas pelo PNI e ganhar a confiança da população¹⁹.

Entre a década de 1980 e 1990, além do fortalecimento da capacitação nacional, o PASNI possibilitou a introdução de novas vacinas no calendário do PNI. Todavia, com o fim da política industrial na década de 1990, a produção nacional passou a sofrer as conseqüências da interrupção de uma política de promoção do desenvolvimento do setor²⁰.

Em 2004 com a retomada do apoio da política industrial possibilitou aos laboratórios públicos – únicos com capacidade tecnológica e industrial – criar novos programas de estímulo ao desenvolvimento do setor nacional de vacinas para uso humano. Cabe destacar o Programa INOVACINA, criado em maio de 2006 e a Política Nacional de Biotecnologia lançada em fevereiro de 2007. Esses programas têm como finalidade definir quais as vacinas prioritárias, para estimular projetos de desenvolvimento de novos produtos, incentivando a competitividade da indústria brasileira e criando condições para alcançar a auto-suficiência nacional na produção de vacinas²¹.

Mais recentemente foram lançadas as medidas do Programa Mais Saúde (2008/2011) e a Portaria interministerial 978 de 2008.

O Programa Mais Saúde reforça a necessidade de investir nos produtores públicos de vacinas, dotando assim o país de capacitação tecnológica e competitiva em novos imunobiológicos: vacinas pneumococos, meningite meningocócica C, dupla viral (sarampo / rubéola), entre outras. A meta é atender até 2011, 80% das necessidades do PNI. O programa prevê investimento total de R\$ 5,1 bilhões em iniciativas para reduzir o déficit comercial do setor, incentivando, além da produção nacional de vacinas, a área de medicamentos, equipamentos e materiais médicos ²².

A Portaria nº 976, de maio de 2008, lista os produtos estratégicos a serem desenvolvidos pelo complexo industrial da saúde. A relação inclui medicamentos e farmoquímicos, além de hemoderivados, vacinas, soros, dispositivos de diagnóstico e equipamentos. A lista serve de referência para o Programa de Apoio ao Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (Profarma), do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) em parceria com o Ministério da Saúde. O Profarma financia desde o fim de 2007 investimentos de empresas do complexo industrial da saúde sediadas no Brasil nas áreas de produção, exportação, inovação, reestruturação e produtores públicos. O orçamento é de R\$ 3 bilhões até 2012, sendo R\$ 1,5 bilhão exclusivamente para inovação ²³.

2.4. Qualidade de produtos e processos em imunobiológicos

Homma et al. ¹⁸ concordam que, devido aos novos investimentos em imunobiológicos, o advento de novas tecnologias de produção e das recentes exigências de regulação e qualidade, a área de produção de vacinas tem passado por transformações aceleradas e intensas.

A cobrança por uma complexidade tecnológica cada vez maior, unida com as novas exigências e as estratégias agressivas adotadas pelas grandes multinacionais, tem exigido dos laboratórios e empresas do setor um atendimento rápido às atuais demandas.

Neste contexto, considerando a importância do Complexo Industrial da Saúde na economia e na política de saúde do Brasil, o Ministério da Saúde viu a necessidade de estabelecer e praticar a fiscalização e inspeção nas indústrias farmacêuticas. Através da Portaria nº 16, de 06 de março de 1995, a Secretaria de Vigilância

Sanitária (SVS) determinou a todas as indústrias farmacêuticas produtoras de medicamentos e vacinas, o cumprimento das diretrizes das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. As BPF, publicadas pela OMS e as *current Good Manufacturing Practices (cGMP)*, publicadas pela *Food and Drug Administration (FDA)*, órgão regulamentador dos Estados Unidos, são aceitas em todo o mundo inclusive para a liberação de produtos negociados através de alianças comerciais entre os países, constituindo importante fonte de informação também para os países que não possuem normas oficiais ²³.

No intuito de melhor controlar a obediência aos requisitos de BPF, o Ministério da Saúde criou em 1999 a ANVISA, utilizando como modelo as normas das agências européias e dos Estados Unidos. A ANVISA foi criada para assegurar que os produtos disponibilizados para a saúde brasileira, importados ou de produção nacional, sejam seguros, de qualidade e eficácia comprovadas. As justificativas do Governo Federal para criar as agências reguladoras são decorrentes de exigências sociais e políticas.

Em 13 de julho de 2001 foi publicado o Regulamento Técnico das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos revogando a Portaria nº 16, e depois revisado e substituído pela Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA (RDC) nº 210 de 04 de agosto de 2003. As atualizações desta Resolução ocorreram em função de acompanhamento do desenvolvimento de novas tecnologias, no setor farmacêutico²⁴.

As BPF são a parte da Garantia da Qualidade que garante que os produtos sejam consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade adequados para o uso pretendido e requerido pelo registro ²⁴.

O cumprimento das BPF está orientado fundamentalmente à diminuição dos riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica, os quais não podem ser detectados através da realização de ensaios nos produtos terminados. Os riscos são constituídos basicamente por: contaminação-cruzada, contaminação por partículas e troca ou mistura de produto ²⁴.

Além disso, a RDC 210/2003 define que as organizações operacionalizem o controle da qualidade, uma unidade da organização que deve ser responsável por realizar o

controle analítico das especificações de matérias-primas, materiais intermediários em processo e produtos finais e abraçar também a preocupação da divulgação, decisão e liberação dos resultados dos testes e documentação gerados em cada lote de produção ²⁴.

As BPF determinam que ²⁴:

- (a) todos os processos de fabricação devem ser claramente definidos e sistematicamente revisados em função da experiência adquirida. Além disso, devem mostrar ser capazes de fabricar medicamentos, dentro dos padrões de qualidade exigidos, atendendo às respectivas especificações;*
- (b) as etapas críticas dos processos de fabricação e quaisquer modificações significativas devem ser sistematicamente validadas;*
- (c) as áreas de produção devem ser providas de toda a infra-estrutura necessária, o que inclui: pessoal qualificado e devidamente treinado; espaço e instalações adequadas; equipamentos e serviços adequados; materiais, recipientes e rótulos corretos; procedimentos e instruções aprovadas; armazenamento e transporte adequados; instalações, equipamentos e pessoal qualificado para controle em processo;*
- (d) as instruções e os procedimentos devem ser escritos em linguagem clara, inequívoca e serem aplicáveis de forma específica às instalações utilizadas;*
- (e) os operadores devem ser treinados para desempenharem corretamente os procedimentos;*
- (f) devem ser feitos registros (manualmente e/ou através de instrumentos de registro) durante a produção para demonstrar que todas as etapas constantes nos procedimentos e instruções foram seguidas e que a quantidade e a qualidade do produto obtido estão em conformidade com o esperado. Quaisquer desvios significativos devem ser registrados e investigados;*
- (g) os registros referentes à fabricação e distribuição, que possibilitam o rastreamento completo de um lote, sejam arquivados de maneira organizada e de fácil acesso;*
- (h) o armazenamento adequado e a distribuição dos produtos devem minimizar qualquer risco à sua qualidade;*
- (i) esteja implantado um sistema capaz de recolher qualquer lote, após sua venda ou fornecimento;*

(j) as reclamações sobre produtos comercializados devem ser examinadas, registradas e as causas dos desvios de qualidade, investigadas e documentadas. Devem ser tomadas medidas com relação aos produtos com desvio de qualidade e adotadas as providências no sentido de prevenir reincidências²⁴.”

Os estudos de validação também constituem parte essencial das BPF e devem, portanto ser conduzidos de acordo com protocolos pré-definidos. Os processos e procedimentos necessitam serem estabelecidos, de acordo com os resultados do estudo de validação e precisam sofrer revalidações periódicas, para que seja assegurado que os mesmos permaneçam capazes de atingir os resultados planejados. Atenção especial deve ser dada à validação dos processos, dos ensaios de controle e dos procedimentos de limpeza²⁴.

Sendo assim, o cumprimento das diretrizes das BPF, ao assumir caráter obrigatório, fez com que o atendimento dos requisitos de qualidade das indústrias farmacêuticas se tornasse não mais uma opção interna, mas sim uma necessidade de sobrevivência. Os produtos só podem ser comercializados após a obtenção do Certificado em Boas Práticas de Fabricação, emitido pela ANVISA. Com esta certificação a ANVISA garante a qualidade dos produtos farmacêuticos produzidos para atender a demanda interna.

Todavia, para exportar através das Agências das Nações Unidas, a obtenção da aprovação da autoridade reguladora do país – no caso do Brasil, a ANVISA - é somente um pré-requisito para que os produtores nacionais possam qualificar seus produtos para fornecer a OMS ou órgãos associados (como UNICEF e OPAS)²⁵.

Após aprovação da ANVISA, a OMS avalia, por meio de inspeções e análises de arquivos, todas as fases de elaboração da vacina, desde a linha de produção até a aplicação do medicamento. Essa avaliação é necessária para se obter a pré-qualificação, que certifica o produtor a fornecer vacinas para os países – principalmente da África e América do Sul/Central – associados a Organização das Nações Unidas (ONU). Rech²⁶ afirma que, além do produtor, também são inspecionados a Agência Regulatória de Vigilância Sanitária, o Programa de Imunização e os Institutos Nacionais de Controle de Qualidade em Saúde de cada

país. Todo este processo é importante para garantir a qualidade e segurança do produto.

A OMS é responsável por dirigir e coordenar as ações de saúde voltadas para as Agências das Nações Unidas. Dentre as responsabilidades desta organização, destacam-se: desempenhar um papel de liderança nas questões globais da saúde, definir a agenda de saúde, prestar apoio técnico aos países, e estabelecer normas que garantam a qualidade dos produtos a serem fornecidos. A cada quatro ou cinco anos, técnicos da OMS fazem a avaliação com o objetivo de estabelecer quais produtos poderão ser utilizados para abastecer, por exemplo, países da América Latina e da África que enfrentem situações de emergência ou de calamidade ²³.

Bio-Manguinhos possui em seu portfólio um produto diferenciado e competitivo: a vacina febre amarela – integralmente produzida no país. Atualmente, o mercado desta vacina conta com dois principais produtores no mundo, Bio-Manguinhos e Sanofi Pasteur, e ainda outros de menor capacidade de produção.

3. MÉTODO DE PESQUISA

Nesta parte, é apresentado o método de pesquisa utilizado no desenvolvimento da dissertação: projeto de estudo de caso único exploratório. Também são apresentadas as etapas necessárias para a realização da pesquisa, os desdobramentos das proposições e os instrumentos de pesquisa utilizados no estudo.

3.1. Estudo de caso único - exploratório

De acordo com Marconi e Lakatos ²⁸, as pesquisas exploratórias são definidas como investigações de pesquisa empírica cujo objetivo é a formulação de questões ou de um problema, com a finalidade de: elaborar proposições, aumentar a familiaridade do pesquisador com um ambiente, fato ou fenômeno para o desenvolvimento de uma pesquisa futura mais precisa ou alterar e esclarecer conceitos. A pesquisa exploratória envolve, na maioria dos casos, pesquisa bibliográfica, entrevistas e análise de casos.

Esta pesquisa de dissertação tem por objetivo principal responder a seguinte questão:

Como o processo de pré-qualificação da vacina febre amarela contribuiu para a construção de vantagens competitivas internas em termos de melhoria nos processos, produtos e estrutura organizacional?

Segundo Yin ²⁹, o estudo de caso é o método mais adequado para ampliar o conhecimento a respeito de determinado tema, respondendo questões do tipo “como” e “por que”.

De acordo com o referencial de Yin ²⁹, um estudo de caso é uma investigação empírica que pesquisa um fenômeno contemporâneo dentro de seu contexto da vida real, principalmente quando os limites entre o fenômeno e o contexto não estão claramente definidos. Esta investigação pode envolver somente uma unidade de análise - quando examina apenas a natureza global de uma organização ou programa - ou pode envolver unidades múltiplas de análise.

Utilizando o referencial do autor, tem-se que:

“A investigação de estudo de caso enfrenta uma situação tecnicamente única em que haverá muito mais variáveis de interesse do que pontos de dados, e, como resultado, baseia-se em várias fontes de evidência, (...) e, como outro resultado, beneficia-se do desenvolvimento prévio de proposições teóricas para conduzir a coleta e análise dos dados²⁹” .

Dessa forma, como Bio-Manguinhos é a única empresa nacional pré-qualificada pela OMS para exportar vacinas, e o objetivo desta dissertação é avaliar o impacto da pré-qualificação na construção de vantagens competitivas internas, verificou-se que o Estudo de Caso Único seria a metodologia mais apropriada para ser utilizada neste estudo.

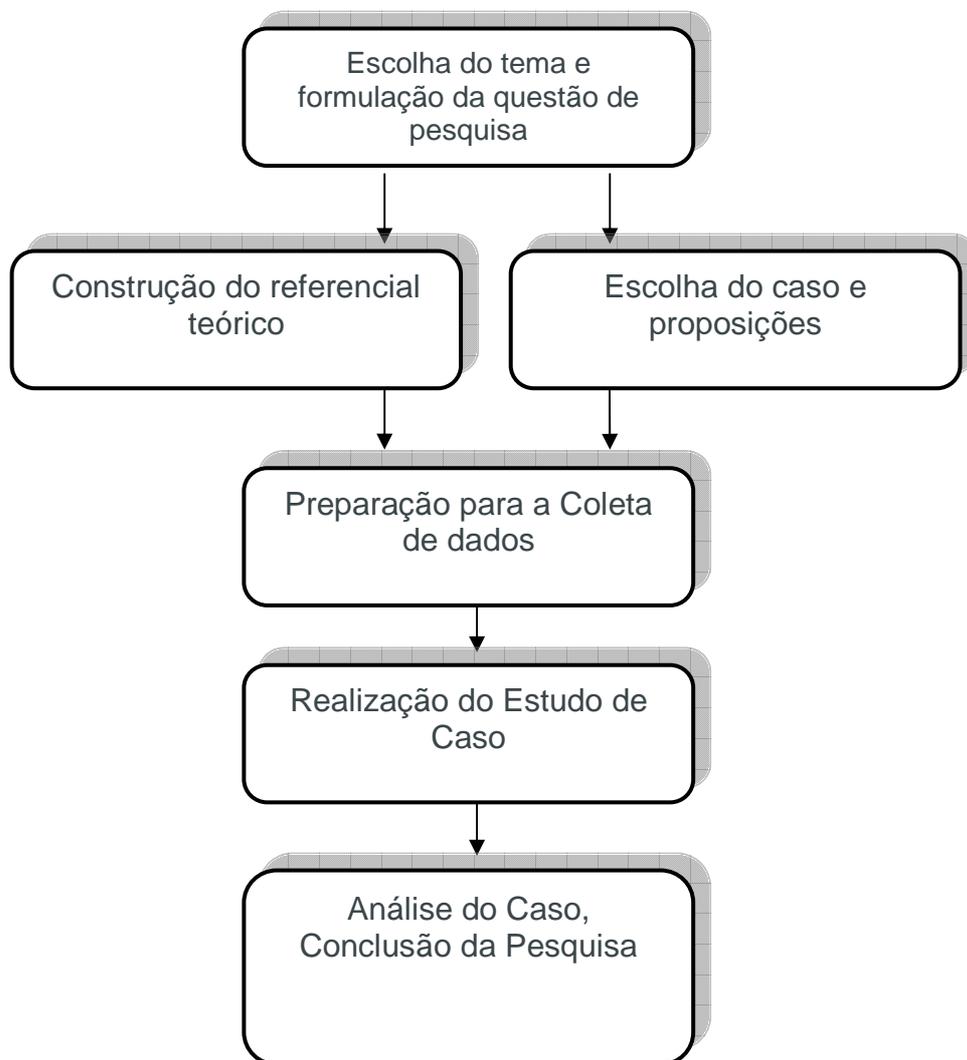
3.2. Etapas da pesquisa

A Figura 05 representa, de forma esquemática, as etapas de investigação seguidas para o desenvolvimento do projeto de pesquisa.

Esse conjunto de etapas demonstra como foi gerado o conhecimento necessário para a realização desta pesquisa.

Essa dissertação surgiu de um interesse institucional em avaliar como a pré-qualificação da vacina contra a febre amarela contribuiu na construção de vantagens competitivas internas no âmbito da inovação tecnológica de vacinas.

FIGURA 5: ETAPAS DA PESQUISA



Fonte: Elaboração própria

A primeira etapa desse trabalho envolveu a escolha do tema – fortalecimento das vantagens competitivas de Bio-Manguinhos, como consequência da exposição à competição internacional – a fim de definir a questão de pesquisa.

A segunda etapa correspondeu à construção do referencial teórico através de um amplo levantamento bibliográfico relativo aos principais temas do trabalho: complexo econômico-industrial da saúde; o impacto da revolução biotecnológica no mercado de vacinas; política de imunizações no Brasil e qualidade de produtos e processos em imunobiológicos. Para isso, foram feitas buscas na literatura disponível, pesquisando livros, revistas especializadas no campo de saúde, artigos, bases de

dissertações e teses, sites oficiais na internet, bem como guias e manuais específicos voltados para o setor de imunobiológicos.

Em paralelo à construção do referencial teórico, foi definido o estudo de caso e as proposições capazes de apoiar a análise.

Na terceira etapa foi realizada a preparação para a coleta de dados, transformando proposições em variáveis e medidas operacionais. Foi definido também o instrumento de pesquisa a ser utilizado para cada medida operacional.

De posse desse material foi realizado, na etapa seguinte, o estudo de caso para avaliar o benefício da exportação na construção de vantagens competitivas internas. Na primeira parte foi exposto um histórico de Bio-Manguinhos e como surgiu o processo de pré-qualificação. Logo após, foi realizado o levantamento das evidências para cada variável definida.

Por fim, na última etapa do trabalho foi desenvolvida a redação final da tese, de acordo com a análise do estudo de caso alinhado ao quadro teórico construído.

3.3. Desdobramentos das proposições

De acordo com Lakatos e Marconi ³⁰, em pesquisas qualitativas, como esta, as proposições são desdobradas em variáveis. As variáveis devem ser descritas e geralmente se apresentam em três tipos: independentes, dependentes e interveniente³⁸.

- As variáveis independentes são aquelas que influenciam, determinam ou afetam outra variável.
- As variáveis dependentes são os fenômenos ou fatores que foram descobertos ou explicados em virtude de serem influenciados, determinados ou afetados pela variável independente. A variável dependente pode desaparecer ou variar à medida que é alterada a variável independente;

- A variável interveniente ou interventora se encontra entre a independente
- e a dependente tendo como função não apenas ampliar, diminuir ou anular a influência da variável independente sobre a dependente como também ajudar a esclarecer a relação entre as variáveis independentes e dependentes.

O objetivo da definição das variáveis é torná-las claras e compreensivas, a fim de não deixar alguma margem de erro no momento de interpretação dos elementos³⁸. No presente trabalho, para cada proposição, serão analisadas variáveis independentes e dependentes. As variáveis e medidas operacionais relacionadas à proposição 1 são demonstradas na Tabela 1.

Proposição 1 – O processo de pré-qualificação da vacina febre amarela contribuiu a uma maior aderência aos normativos regulatórios

TABELA 1: VARIÁVEIS E MEDIDAS OPERACIONAIS DA PROPOSIÇÃO 1

Variável	Medidas Operacionais
Variável independente	
Certificação Internacional	Processo de pré-qualificação da OMS
Variável dependente	
Maior aderência às exigências regulatórias	Política de controle e garantia de qualidade
	Infra-estrutura
	Sistema de produção

Fonte: Elaboração própria

A proposição 1 tem por objetivo analisar o impacto gerado pelo processo de pré-qualificação nos procedimentos de produção, infra estrutura e na política de controle e garantia de qualidade

Proposição 2 – A necessidade de ser competitivo no mercado público internacional estimulou a geração de inovações

A proposição 2 visa analisar se, o fato de Bio-Manguinhos ter obtido a certificação internacional da vacina febre amarela, e com isso ter aumentado a sua demanda, estimulou a unidade a inovar seus processos, produtos e sua estrutura organizacional. A estrutura de variáveis e as medidas operacionais da proposição 2 são apresentadas na Tabela 2.

TABELA 2: VARIÁVEIS E MEDIDAS OPERACIONAIS DA PROPOSIÇÃO 2

Variável	Medidas Operacionais
Variável independente	
Competitividade no mercado internacional	Participação no mercado internacional
Variável dependente	
Inovações	Inovação de processo
	Inovação organizacional
	Inovação de produto

Fonte: Elaboração própria

3.4. Das medidas operacionais aos instrumentos de pesquisa

De acordo com Yin ²⁹, existem seis fontes de evidências que podem ser utilizadas em um estudo de caso: documentação, registro em arquivos, entrevistas, observação direta, observação participante e artefatos físicos. A principal fonte utilizada neste trabalho foi a **documentação**. Esse tipo de informação pode assumir diversas formas como:

- Cartas, memorando e outros tipos de correspondências
- Minutas de reuniões, e outros relatórios escritos de eventos em geral;
- Documentos administrativos como: propostas, relatórios de avaliação e outros documentos internos;
- Estudos ou avaliações formais do mesmo “local” sob estudo;

A análise do estudo de caso deste trabalho foi estruturada com base na leitura e interpretação das documentações relacionadas à pré-qualificação, como relatórios, cartas e memorandos. Foram examinados também, relatórios de avaliação e outras documentações internas da produção, garantia e controle de qualidade, e documentos relacionados à participação em licitações internacionais.

Para cada variável estudada foram apontadas as medidas operacionais que permitiram a coleta estruturada de dados e informações relativas ao estudo. A medida operacional tem por finalidade traduzir em conteúdo prático as variáveis conceituais.

A Tabela 3 apresenta a lista de medidas operacionais formuladas a partir do quadro das variáveis dependentes e independentes relacionadas às proposições analisadas na dissertação. Para cada medida operacional, são registradas as fontes de evidências utilizadas no levantamento de informações durante a elaboração do estudo de caso.

TABELA 3: MEDIDAS OPERACIONAIS E SUAS FONTES DE EVIDÊNCIAS

Medidas Operacionais	Fontes de Evidências
Processo de pré-qualificação da OMS	Memorandos, cartas e relatórios do processo de pré-qualificação
melhora o controle de insumos	Relatório inspeção OMS
melhora o controle de procedimento padrões	
melhora a infra-estrutura	
melhora o sistema de produção	
melhora a qualificação de pessoas	
Participação no mercado internacional	Propostas e relatórios de licitações internacionais
Inovação de processo	Relatório de avaliação da produção, garantia e controle da qualidade, e outros documentos internos
Inovação organizacional	
Inovação de produto	

Fonte: Elaboração própria

Desse modo, o objetivo do estudo é analisar o processo de pré-qualificação e as variáveis que influenciaram no fortalecimento das vantagens competitivas internas.

4. Estudo de caso: avaliar como a exposição de Bio-Manguinhos à competição internacional, via exportações, impacta na construção de vantagens competitivas internas, no âmbito da inovação tecnológica de vacinas.

Este capítulo reúne as informações, levantamento de dados e os resultados obtidos durante a elaboração desta dissertação. O capítulo foi dividido em 3 seções. A primeira seção tem por objetivo apresentar a unidade de estudo: O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos). São expostas as motivações para sua criação e os desafios enfrentados para incorporação de inovações tecnológica na unidade. A segunda seção apresenta a origem das certificações internacionais. Por fim, na última seção é apresentado o levantamento de dados realizado para a análise das variáveis estabelecidas para cada proposição estudada.

4.1. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos

4.1.1. Historico

O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Bio-Manguinhos nasceu no âmbito da política de fortalecimento do sistema de ciência e tecnologia em saúde do governo brasileiro da década de 1970, para apoiar no combate às epidemias que assolavam o país³¹.

O Instituto, criado em 4 de maio de 1976, assistiu, ao longo de sua trajetória, o Brasil passar por períodos de estagnação econômica e de forte instabilidade política, assim como presenciou momentos de recuperação da atividade produtiva e de estabilidade institucional, que contribuíram para moldar o seu campo de atuação e suas estratégias de desenvolvimento na área de imunobiológicos³¹.

As atividades de Bio-Manguinhos foram inicialmente organizadas a partir da incorporação das atividades de produção de vacinas do Instituto Soroterápico Federal. Criado em julho de 1900, como instituição do governo federal, o instituto Soroterápico Federal tinha como objetivo fabricar soros e vacinas para combater a peste bubônica na cidade do Rio de Janeiro. Em março de 1908, passou a chamar-

se Instituto Oswaldo Cruz (IOC) e em 22 de maio de 1970 recebeu o nome atual de Fundação Oswaldo Cruz, integrando em sua estrutura o IOC e outras instituições ³².

Até a década de 50, o IOC produzia diversos tipos de vacinas e soros, inclusive para uso veterinário. Os recursos com a venda dos produtos eram investidos em pesquisas de novos imunobiológicos, na modernização e construção de laboratórios, na compra de novos equipamentos, em recursos humanos e em outras atividades relacionadas. Porém, após este período, por motivos de ordem política interna e governamental, o foco dessas atividades foi diminuindo, ocasionando gradativa obsolescência tecnológica ³².

Na década de 70, a produção do IOC ficou reduzida a apenas um produto importante: a vacina febre amarela. Esta vacina, apesar de também enfrentar grandes limitantes tecnológicos, de produção em escala e apresentação, só continuava sendo produzida, pois contava com o apoio da OPAS, que financiava a compra de pequenos equipamentos e complementava a remuneração dos pesquisadores envolvidos na produção da vacina ³².

A unidade de Bio-Manguinhos surge em um momento em que o Brasil se via às voltas com o combate a epidemias de grande impacto para a saúde pública brasileira e com o reconhecimento, por parte dos órgãos governamentais, da necessidade de criar e fortalecer a produção de vacinas no país. Doenças como meningite, que devastou o país, na primeira metade da década de 70, poliomielite e o sarampo ameaçavam atingir a saúde de boa parte da população ³².

Ocorre, então, a decisão do governo federal de fortalecer e apoiar a capacitação tecnológica nacional de produção de imunobiológicos fundamentais e estratégicos para a saúde pública, investindo em laboratórios e incorporação de tecnologias modernas. Nesse contexto nasce Bio-Manguinhos, que incorpora as atividades tecnológicas até então desenvolvidas pelo IOC, herdando, portanto, as atividades do antigo Instituto Soroterápico Federal ³².

As atividades assumidas por Bio-Manguinhos não estavam estruturadas como unidade de produção, pois eram executadas por pesquisadores de forma artesanal que, com tecnologias antiquadas, sem condições apropriadas de trabalho e sem

apoio institucional, produziam da melhor maneira possível, as vacinas contra febre tifóide, cólera, antígeno pertussis e toxóides diftérico e tetânico. A única vacina produzida que dispunha de uma planta planejada e dedicada para a finalidade era a vacina febre amarela. Mesmo assim, a capacidade de produção era limitada, as instalações não atendiam às normas internacionais que já guiavam as atividades nessa área e as metodologias de produção eram antiquadas. Além disso, a apresentação da vacina de 50 doses por frasco, única apresentação disponível na época, era incompatível com a necessidade do campo ³².

Bio-Manguinhos, ao iniciar as suas atividades produtivas, vinha ocupando instalações adaptadas para a produção de seus produtos. Diante desse cenário, era necessária a contratação de novos profissionais, construção de novas instalações e o melhoramento das condições gerais de trabalho ³².

Para começar a estruturar-se como uma unidade de produção, o instituto adotou alguns procedimentos que ajudaram no processo de capacitação tecnológica da unidade ³²:

- Adoção de atividades de tecnologias de ponta em toda a produção. Como resultado, Bio-Manguinhos deixou de produzir os toxóides diftérico e tetânico, antígeno *pertussis* e as vacinas contra cólera, febre tifóide e gripe;
- Busca da qualidade e consistência de produção, garantindo assim a qualidade de vacinas produzidas e oferecidas à população, com a finalidade de ganhar a confiança do usuário e das autoridades competentes;
- Busca de escala de produção, tendo como objetivo diminuir os custos, atender a demanda nacional e aumentar a competitividade de seus produtos em relação aos produtos importados;
- Organização de atividades de desenvolvimento tecnológico com vistas à melhoria da qualidade das vacinas existentes e ao desenvolvimento de novos imunobiológicos;
- Busca da confiabilidade, produzindo e disponibilizando as vacinas conforme a programação previamente estabelecida com o Ministério da Saúde (MS) para atender ao PNI.

4.1.2. As Primeiras Vacinas da Nova Geração:

Entre a sua criação e meados da década de 1980, através de parcerias tecnológicas firmadas com empresas e instituições internacionais, Bio-Manguinhos incorporou, à sua linha de produtos, as primeiras vacinas da nova geração – meningocócica sorogrupos A e C; sarampo e poliomielite - para atender às demandas do PNI ³².

Em 1976, como resultado de um acordo de cooperação técnica firmada entre Bio-Manguinhos e o Instituto Mérieux, foi construída em Bio-Manguinhos uma planta-piloto da vacina contra meningite meningocócica, sorogrupos A e C, a primeira subunidade no Brasil de cápsula bacteriana (polissacarídeos) para o uso humano produzido em biorreatores ³².

Em 1980, o Instituto absorveu as tecnologias de produção das vacinas contra o sarampo e poliomielite, no âmbito do Acordo de Cooperação Técnica Brasil-Japão. Pela primeira vez no país, uma vacina viral para uso humano (vacina sarampo) era produzida em escala industrial. O acordo permitiu um treinamento especializado para os funcionários de Bio-Manguinhos, elevando o nível de conhecimento tecnológico e de produção de seus profissionais ³².

Em relação à produção da vacina poliomielite, Bio-Manguinhos limitava-se às atividades de formulação, envase e controle de qualidade do produto final, importando o concentrado viral. A existência da atividade de formulação fez com que o Instituto conseguisse desenvolver uma nova formulação da vacina, contendo o componente tipo 3 da vacina, com uma maior potência viral, resultando no controle da virose seguido de sua erradicação no país. Esta nova formulação foi posteriormente adotada pela OPAS nos países das Américas, através da estratégia de vacinação em massa. Mais recentemente, a OMS adotou a vacina como referência para as campanhas de imunização em países de clima tropical, contribuindo para a erradicação global dessa virose ³³.

4.1.3. Novas Investidas na área de Vacinas

Em meados da década de 80, devido à mudança no quadro político nacional e o sucesso dos acordos de transferência de tecnologias, criou-se um panorama favorável para novas investidas na área de vacinas. A implementação de mecanismos de fiscalização dos imunizantes utilizados pelo PNI e a suspensão da comercialização e distribuição das vacinas dos laboratórios privados fez com que o Ministério da Saúde, alertado pela gravidade da situação, assinalasse a necessidade de investir na criação de um parque industrial capaz de torná-lo independente de qualquer importação de vacinas. Foi criado, então em 1986, o Programa de Auto-Suficiência Nacional em Imunobiológicos³¹.

Logo, Bio-Manguinhos, motivado pelas novas oportunidades geradas pelo PASNI, apresentou ao governo um Plano Diretor de Desenvolvimento Institucional, com o objetivo de integrar os laboratórios de produção com a infra-estrutura de produção industrial, de tal forma a racionalizar as operações produtivas e aprimorar as atividades operacionais e de manutenção técnica³⁴.

Os investimentos iniciais foram direcionados para a construção do Complexo Tecnológico de Vacinas (CTV) com a construção do Centro de Processamento Final (DIEVA-CTV) e do Centro de Produção de Antígenos Bacterianos (CPAB). Ocupando a posição de maior produtor de imunizantes da América Latina, o Complexo Tecnológico de Bio-Manguinhos continuou em expansão e incorporou outras unidades: Unidade de Produção de Vacinas Virais; do Controle e Garantia de Qualidade e do Centro de Experimentação Animal. Além disso, encontra-se em fase final de construção o Centro Integrado de Protótipos, Biofármacos e Reativos para Diagnóstico³⁴.

4.1.4. A Evolução de Bio-Manguinhos:

Como visto anteriormente, Bio-Manguinhos, ao longo dos anos, vem investindo na expansão e melhoramento de suas instalações e aumentando suas atividades na produção de imunobiológicos, para, cada vez mais, poder atender a demanda do Ministério de Saúde.

Atualmente, a unidade faz parte de um esforço nacional para ampliar a cobertura vacinal, o acesso a produtos de diagnóstico na rede laboratorial em diversas patologias e, mais recentemente, o acesso a biofármacos, garantindo maior equidade para o Sistema Único de Saúde⁴.

A linha de produtos do Instituto abrange três segmentos da indústria farmacêutica e todas possuem, junto à ANVISA, certificação de BPF: vacinas, reativos para diagnóstico e biofármacos. O portfólio de Bio-Manguinhos é composto por 7 vacinas, 11 reativos para diagnóstico, e 2 biofármacos, em diferentes apresentações, conforme descrito abaixo³⁴.

- **Vacinas:**

Vacina febre amarela (5,10 e 50 doses)

Vacina poliomielite (25 doses)

Vacina Hib (1 e 5 doses)

Vacina tetravalente DTP+ Hib (5 doses)

Vacina meningite A e C (10 doses)

Vacina tríplice viral contra sarampo, caxumba e rubéola (10 doses)

Vacina rotavírus (10 doses)

- **Reativos para diagnóstico:**

Kit ELISA para diagnóstico – IgM dengue (384 reações e 96 reações)

Kit ELISA para diagnóstico de Doença de Chagas (384 reações)

Kit IFI para diagnóstico de Doença de Chagas (600 reações)

Kit IFI para diagnóstico de HIV (10 lâminas e 50 lâminas)

Kit ELISA para diagnóstico de leishmaniose canina (384 reações)

Kit IFI para diagnóstico de leishmaniose canina (2.000 reações)

Kit IFI para diagnóstico de leishmaniose humana (600 reações)

Kit ELISA para diagnóstico de leptospirose (192 reações e 96 reações)

Teste rápido de HIV ½ (20 testes)

Helm Teste (100 testes)

Montenegro Leishmaniose (10 testes)

- **Biofármacos:**

Alfaepoetina humana recombinante (2000 e 4000 unidades internacionais);
Alfainterferona 2b humana recombinante (3, 5 e 10 milhões de unidades internacionais).

Bio-Manguinhos vem contribuindo para o sistema nacional de inovação em saúde investindo em desenvolvimento tecnológico e acordos de transferências de tecnologia, mediante a introdução de novos produtos, domínio de novas tecnologias de fabricação, implementação de técnicas, materiais, procedimentos e processos compatíveis com os mais altos padrões internacionais ⁴. As parcerias com universidades e centros de pesquisas nacionais e internacionais também têm sido relevantes para o fortalecimento das atividades de inovação e, portanto, para o desenvolvimento tecnológico e industrial do país.

Há 33 anos, desde que o instituto foi fundado, Bio-Manguinhos fornece vacinas ao Programa Nacional de Imunizações. Em 2008, Bio-Manguinhos forneceu 6 das 11 vacinas utilizadas pelo PNI no calendário básico de vacinação, o que demonstra sua importância frente às necessidades da saúde pública brasileira ³⁵.

Conforme apresentado na Tabela 4, Bio-Manguinhos atendeu 37% da demanda total de vacinas do Programa Nacional de Imunizações em 2008, quase 10% a menos do que em 2007 ³⁵.

Em 2008 houve uma queda no fornecimento de Bio-Manguinhos principalmente pelo fato do Ministério da Saúde ter importado 80.000.000 doses da vacina Dupla Viral para a realização da campanha contra a rubéola ³⁵.

TABELA 4: PARTICIPAÇÃO DE BIO-MANGUINHOS NO TOTAL DE PRODUTOS FORNECIDOS AO PNI/MS, ENTRE 2003 E 2008, % (DOSES)

	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Bio-Manguinhos	26,92	44,82	45,41	31,16	46,86	37,00
Outros fornecedores	73,08	55,18	54,59	68,84	53,14	63,00

Fonte: Bio-Manguinhos: Relatório de Atividades 2008 ³⁵

Nota: os dados referem-se aos compromissos de fornecimento firmados com o PNI

Porém, considerando somente fornecedores nacionais, a participação de Bio-Manguinhos no total de produtos fornecidos para o PNI/MS entre 2003 a 2008 sobe para 56%, conforme apresentado na Tabela 5.

TABELA 5: PARTICIPAÇÃO DE BIO-MANGUINHOS NO TOTAL DE PRODUTOS FORNECIDOS AO PNI/MS, ENTRE 2003 E 2008, % (DOSES) - SOMENTE FORNECEDORES NACIONAIS

	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Bio-Manguinhos	40,41	48,95	46,22	44,14	56,18	56,93
Outros fornecedores	59,59	51,05	53,78	55,86	43,82	43,07

Fonte: Bio-Manguinhos: Relatório de Atividades 2008³⁵

Nota: os dados referem-se aos compromissos de fornecimento firmados com o PNI

Na década de 1980, a partir de colaborações com o IOC, Bio-Manguinhos começou a produzir reativos para diagnósticos. A entrada neste mercado teve como objetivo atender a demanda por diagnósticos de doenças órfãs em apoio às ações prioritárias do Ministério da Saúde³⁵.

Atualmente, a unidade fornece uma completa linha de kits de reativos para diagnóstico para suprir as demandas dos programas de controle de endemias e agravos da Secretaria de Vigilância em Saúde e do Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids (PN-DST/Aids), ambos do Ministério da Saúde. O Instituto produz insumos e uma linha de kits a fim de detectar doenças como: Aids, leishmaniose, Chagas e leptospirose³⁵.

O quantitativo de fornecimento de reativos para diagnóstico laboratorial para o Ministério da Saúde aumentou 73% em 2008 comparado com o ano anterior. Esse fornecimento é realizado através de convênios que permitem a distribuição dos reativos aos laboratórios da rede pública. O Instituto também atende aos pedidos de doações feitos por instituições públicas^{34,35}.

Em 2005, Bio-Manguinhos assumiu um novo desafio tecnológico com o desenvolvimento e a produção de biofármacos. Atendendo a uma demanda do Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde, Bio-Manguinhos

estabeleceu acordos com instituições cubanas (Heber Biotec e Cimab) para incorporar tecnologia de produção³⁴.

A entrada no mercado em 2006 representou para unidade um importante passo para o domínio de novas biotecnologias voltadas ao tratamento de doenças de alto custo. A implantação dessa nova plataforma viabiliza o desenvolvimento e a produção de medicamentos biofarmacêuticos acessíveis à população, proporcionando ainda a redução da dependência de importação e a capacitação tecnológica e industrial nacional³⁴.

A produção de proteínas recombinantes (biofármacos) envolve uma série de procedimentos, a partir da identificação e caracterização genética da proteína e de suas propriedades bioquímicas e da definição dos requisitos estruturais para sua atividade funcional.

A Alfaopetina Humana Recombinante, produzida em Bio-Manguinhos é indicada nos tratamentos: de anemia por insuficiência renal crônica; de anemia em pacientes com Aids em regime terapêutico com zidovudina; e de pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico. É fornecida desde agosto de 2006 em duas apresentações (2000 UI e 4000 UI).

Já a Alfainterferona 2b Humana Recombinante, também produzida pela unidade, é indicada no tratamento de doenças graves como as hepatites crônicas causadas pelos vírus B e C. esse produto é fornecido desde janeiro de 2006 em três apresentações (3 MUI, 5 MUI e 10 MUI).

Desde o início de sua distribuição, em 2006, as entregas de biofármacos vêm crescendo. Só no ano de 2008, foram fornecidos mais de 7,49 milhões de frascos³⁵.

A Tabela 6 apresenta o histórico das entregas para o MS das 3 linhas de produtos de Bio-Manguinhos no período de 2003 a 2008^{4,35}.

TABELA 6: PRODUTOS FORNECIDOS POR BIO-MANGUINHOS PARA OS PROGRAMAS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE

Linha de Produto	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Vacinas (em mil doses)	52.441	114.642	69.291	92.920	44.312	70.502	94.818	115.788
Testes para Diagnóstico (em mil reações)	2.029	2.232	2.019	2.701	3.124	2.870	3.282	5.703
Biofármacos (em mil frascos)						2.301	6.680	7.493

Fonte: Bio-Manguinhos: Relatório de Atividades 2008⁴

Além de atender ao mercado nacional, a unidade tem contribuído para ampliar mundialmente o acesso a imunobiológicos.

Em 2001, com a pré-qualificação da vacina contra a febre amarela na apresentação 5 e 50 doses/frasco pela OMS, Bio-Manguinhos obteve o direito de fornecer este imunobiológico para as Agências das Nações Unidas. Mais de 100 milhões de doses da vacina contra febre amarela foram exportadas entre 2001 e 2008.

Com a exportação deste produto para mais de 60 países, Bio-Manguinhos consolidou-se, num curto espaço de tempo, como o maior fornecedor de vacinas contra febre amarela para as Américas Latina e Central, e um dos maiores em todo o mundo, contribuindo com os esforços para a melhoria das condições de saúde global.

Em 2007, o instituto foi pré-qualificado para exportar a vacina também na apresentação 10 doses, e em 2008, tornou-se fornecedor qualificado da vacina meningite A e C³⁰.

A Tabela 7 a seguir apresenta o histórico de entregas das exportações³⁴.

TABELA 7: EXPORTAÇÃO DE VACINA FEBRE AMARELA E MENINGITE A e C

Vacina	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Febre Amarela (em mil doses)								
5doses	82	3.171	7.856	26.310	22.061	13.041	14.170	3.912
10 doses			-	-	-	-	-	3.451
50 doses	150	2.188	1.100	150	940	-	3.000	1.694
Meningite A e C (em mil doses)								
10 doses			-	-	-	-	1.942	3.297
TOTAL	232	5.360	8.956	26.460	23.001	13.041	19.112	12.354

Fonte: Bio-Manguinhos:Relatório de Atividades 2006⁴, Relatório de Atividades 2008³⁵

4.2. Histórico - processo de pré-qualificação

A história do envolvimento dos organismos internacionais na área de saúde iniciou-se em 1945 quando nasceu a Organização das Nações Unidas. A ONU é uma instituição internacional formada por 192 Estados soberanos, fundada após a 2ª Guerra Mundial para manter a paz e a segurança no mundo, fomentando relações cordiais entre as nações e promovendo progresso social, melhores padrões de vida e direitos humanos³⁶.

A missão da ONU parte do princípio de que problemas mundiais – como pobreza, desemprego, violência, doenças e problemas ambientais – podem ser mais facilmente combatidos por meio de uma cooperação internacional. Atualmente, as Nações Unidas e suas agências investem cerca de US\$ 25 bilhões por ano, em forma de empréstimo ou doações, em países em desenvolvimento. Esses recursos são destinados a diversos programas, como superação de efeitos causados por catástrofes naturais, proteção de refugiados, fornecimento de auxílio alimentar, recuperação econômica e combate a doenças³⁶.

Ligados à ONU há organismos especializados que trabalham em diferentes áreas como agricultura, aviação civil, meteorologia e saúde. Os organismos especializados – como OIT (Organização Internacional do Trabalho), Banco Mundial, FMI (Fundo Monetário Internacional) e OMS - juntamente com as Nações Unidas e

outros programas e fundos - tais como OPAS e UNICEF compõem o “Sistema das Nações Unidas”³⁶.

Atualmente Bio-Manguinhos exporta a vacina febre amarela e meningite A e C para os países das Américas e África através de organizações, programas e fundos associados à Organização das Nações Unidas, tendo como principais compradores a OPAS, UNICEF e OMS.

4.2.1. Organização Pan Americana de Saúde - OPAS

A OPAS foi criada em 1902 na “2ª. Conferência Internacional da Organização dos Estados Americanos”, sendo considerada como o organismo regional especializado em saúde do Sistema Interamericano. A organização tem por missão *“orientar os esforços estratégicos de colaboração entre os Estados membros e outros parceiros, no sentido de promover a equidade na saúde, combater doenças, melhorar a qualidade e elevar a expectativa de vida dos povos das Américas”*^{37,38}.

Entre 1902 e 1947, a atuação da OPAS se restringia às “Conferências Sanitárias Pan-Americanas”, que difundiam as idéias científicas e as ações de saúde desenvolvidas pela Organização, conseguindo implementar o Código Sanitário Pan-Americano em 1924, que regulamentava as ações pertinentes ao controle das doenças transmissíveis³⁸.

No entanto, as atividades da organização foram crescendo ao longo do tempo, e desde 1948 a OPAS atua como Escritório Regional da OMS, e faz parte dos sistemas da Organização dos Estados Americanos (OEA) e da Organização das Nações Unidas^{37,38}.

O objetivo da organização é beneficiar grupos mais vulneráveis, em especial, as mães e as crianças, os mais pobres, os mais velhos, os trabalhadores, os refugiados e os desabrigados.

Dentre outras atividades, a organização propõe e apóia campanhas para erradicar ou eliminar doenças transmissíveis, a exemplo do que ocorreu com a varíola em 1973 e poliomielite em 1985^{37,38}.

4.2.2. Fundo das Nações Unidas para a Infância – UNICEF

O UNICEF foi criado no dia 11 de dezembro de 1946, por decisão unânime, durante a primeira sessão da Assembléia Geral das Nações Unidas. Os primeiros programas criados pelo fundo eram voltados para fornecer assistência emergencial a milhões de crianças no período pós-guerra na Europa, no Oriente Médio e na China ³⁹.

Com a reconstrução da Europa, alguns países achavam que estava cumprida a missão do fundo. No entanto, as nações mais pobres argumentavam que as Nações Unidas precisavam pensar também nas crianças ameaçadas pela fome e pela doença em outros países. Em 1953, o UNICEF tornou-se órgão permanente do sistema das Nações Unidas com a missão de atender as crianças de países em desenvolvimento de todo o mundo ³⁹.

O UNICEF, que tem sua sede central em Nova Iorque, realiza suas tarefas por meio de oito escritórios regionais e outros 126 escritórios espalhados pelo mundo, atendendo a 191 países e territórios. O fundo também conta com a ajuda de 36 Comitês Nacionais que funcionam nos países desenvolvidos. Com a ajuda de voluntários, os Comitês Nacionais arrecadam dinheiro e também são responsáveis em vender os cartões e produtos do UNICEF ³⁹.

O UNICEF tem como missão “mobilizar a vontade política e recursos materiais para auxiliar os países, especialmente aqueles em desenvolvimento, a garantir prioridade absoluta à criança e a construir uma estrutura para a formulação de políticas apropriadas e oferta de serviços para todas as crianças e suas famílias” ³⁹.

4.2.3. Organização Mundial de Saúde – OMS

A OMS, cuja sede é em Genebra na Suíça, foi criada em 7 de abril de 1948. Segundo sua constituição, o objetivo da organização é desenvolver ao máximo possível o nível de saúde de todos os povos ²⁷.

O Brasil tem participação fundamental na história da OMS, pois foram os representantes do Brasil na ONU que sugeriram o estabelecimento de um "organismo internacional de saúde pública de alcance mundial". Desde então, Brasil e a OMS desenvolvem uma cooperação mútua ²⁷.

A OMS é a autoridade responsável pela liderança e coordenação da ação de saúde no sistema das Nações Unidas. A organização cumpre os seus objetivos através das seguintes funções básicas ²⁷:

- Oferecendo liderança em temas cruciais para a saúde e participando em alianças quando se requerem ações conjuntas;
- Determinando a agenda de investigação e estimulando produção, difusão e aplicação de conhecimentos valiosos;
- Prestando apoio técnico;
- Definindo normas, e promovendo e acompanhando sua aplicação;
- Acompanhando a situação de saúde e avaliando as tendências mundiais no setor.

A organização aprova, dentre outras funções, a qualidade dos diagnósticos, medicamentos e vacinas comprados pelas agências da ONU. A OMS é responsável pela avaliação e certificação internacional desses produtos. Essa avaliação, chamada de pré-qualificação, possibilita que as agências da ONU comprem produtos para abastecer países da América Latina, da África e outros países que estejam enfrentando situações de emergências e calamidade ²⁷.

O processo de pré-qualificação tem como objetivo garantir que os diagnósticos, medicamentos e vacinas para doenças transmissíveis comuns nos países em desenvolvimento cumprem com as normas mundiais de qualidade, segurança e eficácia, a fim de otimizar a utilização dos recursos de saúde e melhorar os resultados das intervenções sanitárias.

A pré-qualificação consiste em uma avaliação científica dentro de um processo transparente, que inclui: revisão do dossiê de produção, teste de consistência ou avaliação de desempenho do produto, e visitas técnicas aos produtores e órgãos regulatórios do país. Os resultados obtidos, em conjunto com outros critérios, são utilizados pela ONU e diferentes organismos públicos para tomada decisão de compra ⁴⁰.

4.3. Levantamento de dados - proposição 1

No presente tópico foi exposto o levantamento de evidências relacionado à análise das variáveis definidas para a proposição 1.

Para o estudo de variáveis relacionadas a esta proposição, o período de análise considerado foi de 1999 a 2001, período que envolve desde o convite recebido por Bio-Manguinhos para a participação no processo de pré-qualificação da vacina febre amarela até a obtenção da primeira certificação internacional de um produto de Bio-Manguinhos.

Proposição 1 – O processo de pré-qualificação da vacina febre amarela contribuiu a uma maior aderência aos normativos regulatórios

Variáveis analisadas:

Variável independente - Processo de pré-qualificação

Variável dependente - Maior aderência às normas regulatórias.

4.3.1. Processo de pré-qualificação

Para o levantamento de dados, foram analisadas as documentações da primeira pré-qualificação de Bio-Manguinhos: vacina febre amarela 5 e 50 doses. Desde então, Bio-Manguinhos obteve a pré-qualificação da vacina febre amarela na apresentação 10 doses em dezembro de 2007 e a vacina meningite A e C em janeiro de 2008.

Em 1999, Bio-Manguinhos, único produtor nacional da vacina febre amarela, foi convidado a qualificar a vacina para vendê-la a organismos internacionais como para UNICEF e OPAS. Para tanto, precisaria atender a uma lista de recomendações relacionadas, principalmente, a aspectos de BPF relacionados ao controle e garantia de qualidade, infra-estrutura, treinamento e procedimentos de produção. O processo começou em março de 1999 com um comunicado enviado pela OPAS/OMS:

- **Em 25 de Março de 1999 a OPAS/OMS enviou um comunicado a Bio-Manguinhos via fax ref: HVP/HVI BRA⁴¹** informando que o aumento do número de casos de febre amarela silvestre, junto com a ocorrência de surtos

epidêmicos e a expansão das áreas afetadas por *Aedes Aegypti* dentro de zonas enzoóticas fizeram com que aumentasse o risco de reurbanização desta enfermidade na África e nas Américas. Diante desta situação, a OMS, com o apoio da OPAS, recomendou a intensificação da vacinação de febre amarela e sua utilização na rotina de vacinação de crianças nas áreas afetadas. Porém, uma das limitações para a implementação desta recomendação era a baixa oferta da vacina no mercado internacional, tornando-se a situação ainda mais crítica durante as epidemias.

Considerando que Bio-Manguinhos na época já possuía modernos laboratórios e grande capacidade instalada aliado ao fato de ser um tradicional produtor da vacina febre amarela fez com que OMS/OPAS convidasse a unidade a participar do processo de qualificação para o fornecimento da vacina para as agências das Nações Unidas.

- **Em 22 de abril de 1999 Bio-Manguinhos responde a OPAS via ofício nº 079/DBM/99⁴²** informando que a unidade tinha interesse em participar do processo de pré-qualificação da vacina febre amarela na apresentação 50 doses, para ajudar no esforço de controlar a enfermidade. Informava ainda que naquele momento, do recebimento do fax, toda a produção de febre amarela estava comprometida com o esforço do Governo brasileiro em promover uma campanha para vacinar a totalidade da população do País. Todavia, a partir de outubro de 1999 Bio-Manguinhos já atenderia a maior parte da demanda nacional para a campanha e, portanto, o instituto passaria a dispor de quantidades adicionais para o atendimento a outros mercados. Bio-Manguinhos incluiu no ofício que além do interesse em pré-qualificar a vacina na apresentação 50 doses a unidade se esforçaria para poder oferecer também a vacina na apresentação em 5 doses. A produção nesta nova apresentação resultaria numa diminuição da capacidade produtiva, mas por outro lado, reduziria significativamente as perdas de campo observadas no uso da apresentação 50 doses. A expectativa era que a redução das perdas compensasse largamente o maior custo de produção bem como a diminuição da capacidade produtiva.

- **Em 6 de julho de 1999 a OMS e OPAS enviaram um comunicado a ANVISA/Brasil via fax ref: BRA/RDV/87/0110/99(3807)** ⁴³ informando que Bio-Manguinhos aceitou participar do processo da OMS de pré-qualificação da vacina febre amarela. Foi explicado no comunicado que as atividades de certificação de um fornecedor de vacina, de acordo com as especificações da OPAS/OMS, não apenas consistem em visitar o Laboratório Produtor para constatar o cumprimento das BPF e a consistência da produção, mas também se avaliam outras atividades relacionadas com a vacina de Febre Amarela como ⁴³:

- **Programa Nacional de Imunização**

 - Política Nacional de Vacinação
 - Cobertura Vacinal
 - Reações Adversas

- **Atividades de Autoridade Reguladora Nacional**

 - Normas
 - Autorização de Funcionamento
 - Registro de Produto
 - Inspeção
 - Política Nacional de Liberação de Lotes
 - Programa de Controle "Post Mercadeo"
 - Fármaco vigilância

- **Atividades de Laboratório de Controle Nacional**

 - Procedimentos de Controle de Qualidade;
 - Validação dos Procedimentos de Controle;
 - Controle lote a lote

Em razão da complexidade que significa a certificação de um laboratório, a OPAS/OMS solicitou, portanto, a cooperação da ANVISA no sentido de participar nas diferentes atividades que desenvolveriam durante a visita técnica agendada para a semana de 23 a 27 de agosto de 1999. Como o tempo era curto para tantas atividades, foi solicitada a presença dos técnicos da ANVISA nas seguintes atividades ⁴³:

23 de agosto de 1999: reuniões gerais, no auditório do INCQS, para serem apresentadas as atividades do PNI e as atividades desenvolvidas pela Autoridade Reguladora Nacional;

24 e 25 de agosto de 1999: Inspeção no laboratório produtor (Bio-Manguinhos)

26 e 27 de agosto de 1999: Inspeção no INCQS

Neste mesmo período, como parte do processo de pré-qualificação, Bio-Manguinhos teve que submeter para a OMS, um dossiê do produto, amostra de cinco lotes consecutivos e os resumos dos protocolos correspondentes para um teste independente ⁴³.

- Após a inspeção, em 15 de dezembro de 1999, foi encaminhado pela OMS/OPAS por courier ref: HVP/17.9/373-99 o relatório final da missão com o resultado da ***Avaliação inicial da aceitação da vacina contra a febre amarela produzida por Bio-Manguinhos/FIOCRUZ para fornecer as agências das Nações Unidas, 24-27 de agosto de 1999*** ⁴⁴.

Após a análise dos resultados da inspeção chegou-se à conclusão que Bio-Manguinhos podia ser considerado um potencial fornecedor da vacina febre amarela às Agências das Nações Unidas. No entanto, sua adequação às recomendações listadas no relatório final da inspeção seria um pré-requisito para a pré-qualificação final ⁴⁴.

A ANVISA ficou responsável pelo acompanhamento da adequação e comunicaria à OMS/OPAS quando Bio-Manguinhos estivesse pronto para uma visita de acompanhamento da OMS.

- **Em 2001**, Bio-Manguinhos entrou com um pedido na ANVISA e OMS para avaliar a aceitação da vacina febre amarela, nas apresentações 50 doses e também avaliou a apresentação de 5 doses pela primeira vez. Esta nova apresentação já tinha sido submetida a um procedimento regulador para o licenciamento no Brasil.

- A OMS então conduziu uma inspeção, **no período de 8 à 11 de outubro de 2001**, e emitiu um relatório com o resultado da missão.

O relatório final da inspeção de 2001⁴⁵ concluiu que Bio-Manguinhos havia implementado as recomendações obrigatórias da inspeção anterior e, portanto a vacina febre amarela nas apresentações 5 e 50 doses eram aceitáveis em princípio para o fornecimento as Agências das Nações Unidas.

4.3.2. Maior aderência às exigências regulatórias

Para análise detalhada desta variável foram examinados os relatórios finais do processo de pré-qualificação da OMS emitidos após as inspeções conduzidas em 1999 e 2001^{44,45}. Estes relatórios apresentam a avaliação da aceitação da vacina febre amarela produzida por Bio-Manguinhos, Fundação Oswaldo Cruz – Brasil para fornecimento às Agências das Nações Unidas.

O interesse de Bio-Manguinhos pela pré-qualificação da vacina febre amarela surgiu em 1999, após a OMS informar a necessidade de aumentar o número de fornecedores pré-qualificados da vacina febre amarela. A OMS na época sugeriu que Bio-Manguinhos passasse pelo processo de avaliação da aceitabilidade da vacina febre amarela, visando sua compra através das Agências das Nações Unidas. A primeira visita técnica para verificar as condições do laboratório em termos de qualidade, infra-estrutura e processos de produção ocorreu em agosto de 1999⁴⁴.

Durante a inspeção de 1999, após uma introdução da empresa, sua estrutura gerencial e uma visão geral das características técnicas da vacina e instalações relevantes da produção, o grupo da OMS visitou rapidamente as instalações de produção e os laboratórios de controle de qualidade. As áreas de produção visitadas incluíram: As áreas de produção de *bulk* da vacina febre amarela, a área de envase e liofilização da vacina e os laboratórios de controle de qualidade (controle físico-químico, microbiológico e biológico)⁴⁴.

Foram realizadas visitas mais detalhadas nas áreas de produção selecionadas para observar os aspectos das BPF. Estas incluíram as áreas de produção de *bulk*, envase e liofilização, preparação de diluente e rotulagem e embalagem, bem como o almoxarifado de matéria prima. Observaram também os seguintes aspectos:

auditorias, validações, metrologia, sistemas de água, monitoramento ambiental, treinamento em BPF etc ⁴⁴.

O grupo revisou os protocolos de produção de três lotes diferentes. O processo de produção e os procedimentos de testes (em andamento e testes de liberação em diferentes etapas da produção) foram revisados e discutidos, bem como os dados de validação correspondentes.

Foi observado em 1999 que ⁴⁴:

- A vacina febre amarela é produzida em um prédio de dois andares - Laboratório de Febre Amarela (LAFAM) dedicado a este produto, onde são realizadas as etapas das atividades de produção até o produto acabado a granel. O prédio havia sido restaurado e sofrido várias melhorias desde a visita anterior da OMS em 1992. A planta e fluxo de trabalho não foram considerados ideais, mas seu exigente controle das etapas de produção contendo as etapas mais críticas sendo realizadas em um ambiente protegido (Ar Classe 100 sob cabines de fluxo laminar) tornava a produção geral satisfatória.
- As áreas de envase e a liofilização do *bulk* final da vacina febre amarela são localizadas em um prédio diferente - Centro de Envasamento e Liofilização (DIEVA-PRF). Apesar de ser uma área que tinha sido recentemente estabelecida para o envasamento e liofilização somente da vacina febre amarela, uma significativa melhoria precisava ser realizada urgentemente.
- A produção de diluente, inclusive o envase, é realizada em outro local - Centro de Processamento Final (DIEVA-CTV), onde a rotulagem e a embalagem, tanto da vacina quanto do diluente de febre amarela e de outros produtos, são também realizadas.

Chegou-se à conclusão, após a análise de todos os itens da inspeção de 1999, que as instalações de Bio-Manguinhos eram satisfatórias no geral.

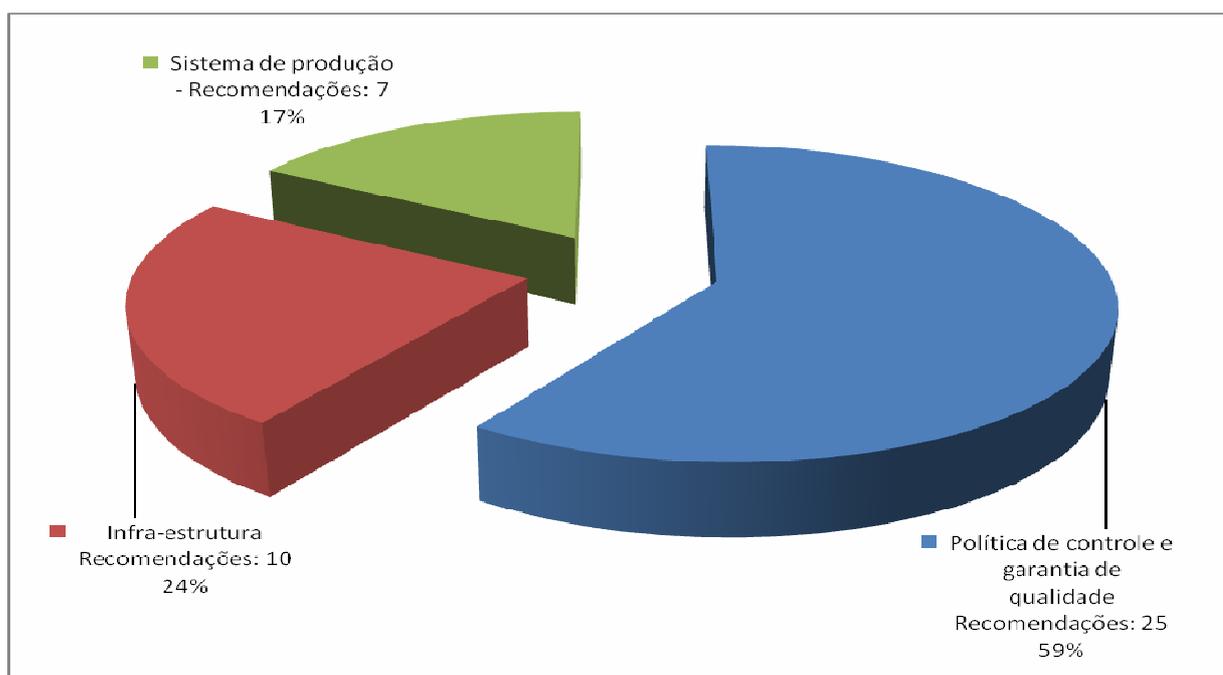
No entanto, seriam necessárias adequações nas áreas e processos de produção para se obter a pré-qualificação final. Algumas recomendações foram críticas e

precisariam ser adequadas para conseguir a certificação, outras poderiam ser atendidas em um maior espaço de tempo.

Os itens que precisariam de melhoria e correção foram discutidos sob recomendações⁴⁴.

A Figura 6 a seguir apresenta o número de recomendações feitas a Bio-Manguinhos pelo grupo coordenado pela OMS em 1999 em relação à aprovação da vacina febre amarela 50 doses nos seguintes aspectos de BPF: prática de garantia e controle de qualidade; infra-estrutura e processo de produção⁴⁴.

FIGURA 6: RECOMENDACÕES – PROCESSO DE PRÉ-QUALIFICAÇÃO FEBRE AMARELA 50 DOSES 1999



Fonte: Elaboração própria baseado em Relatório da OMS (2001)⁴⁵

Os apontamentos foram direcionados aos procedimentos específicos para produção de febre amarela nas áreas: DIEVA-PRF e LAFAM (exclusivos para a produção de vacina febre amarela), DIEVA-CTV, assim como o departamento de garantia e controle de qualidade⁴⁴.

Bio-Manguinhos recebeu, na inspeção de 1999, um total de 42 recomendações em relação às BPF⁴⁵. As exigências para a obtenção da certificação internacional

estavam relacionadas, em sua maioria, a adequações na área de garantia e controle da qualidade, responsáveis por mais de 50% dos apontamentos.

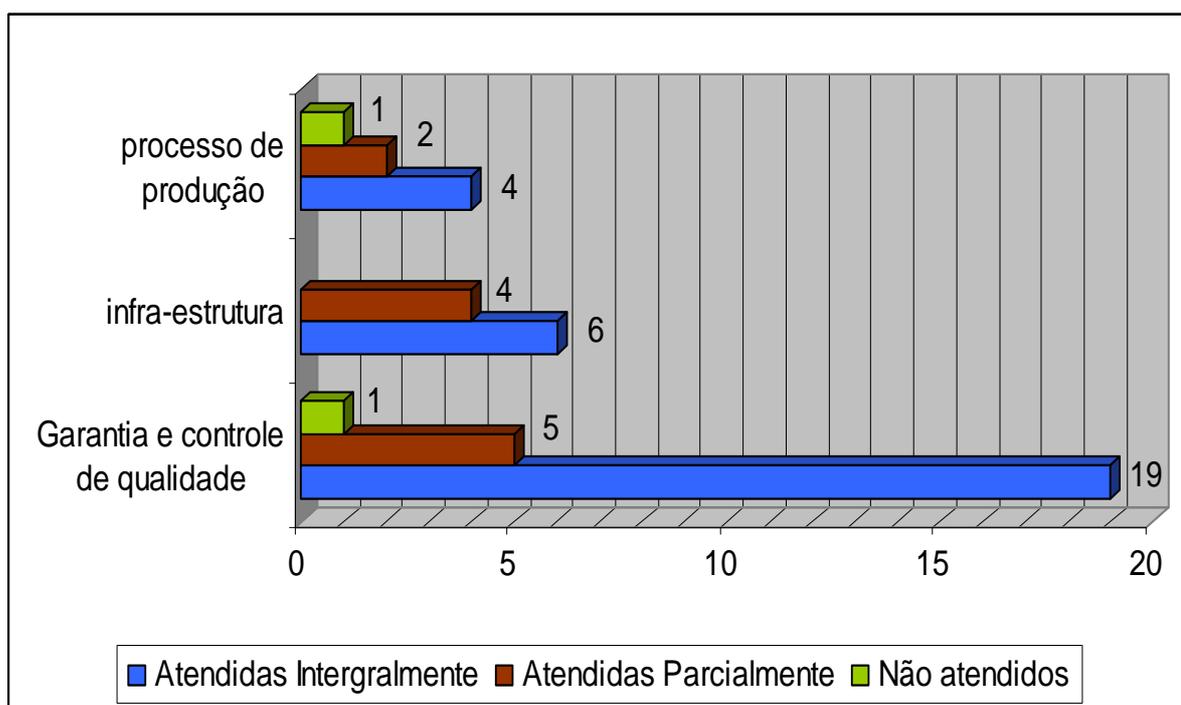
Após o recebimento do relatório final da inspeção de 1999, Bio-Manguinhos, organizou uma força-tarefa na unidade para elaborar o plano de ação e execução das adequações solicitadas.

Em 2001, após o cumprimento de todas as recomendações da inspeção de 1999 foi realizada nova inspeção da OMS para verificar o estado de conformidade com as recomendações de BPF feitas na visita anterior relativas à avaliação da apresentação de 50 doses ⁴⁵.

Ao final da inspeção conduzida pelo grupo da OMS no período de 8 a 11 de outubro de 2001 foi emitido um novo relatório.

A Figura 7 exibe o total de recomendações que foram considerados satisfatórios e atendidas integralmente, parcialmente ou não foram atendidas ⁴⁵.

FIGURA 7: ESTADO DE CONFORMIDADE COM AS RECOMENDAÇÕES DE BPF- RESULTADO INSPEÇÃO 2001



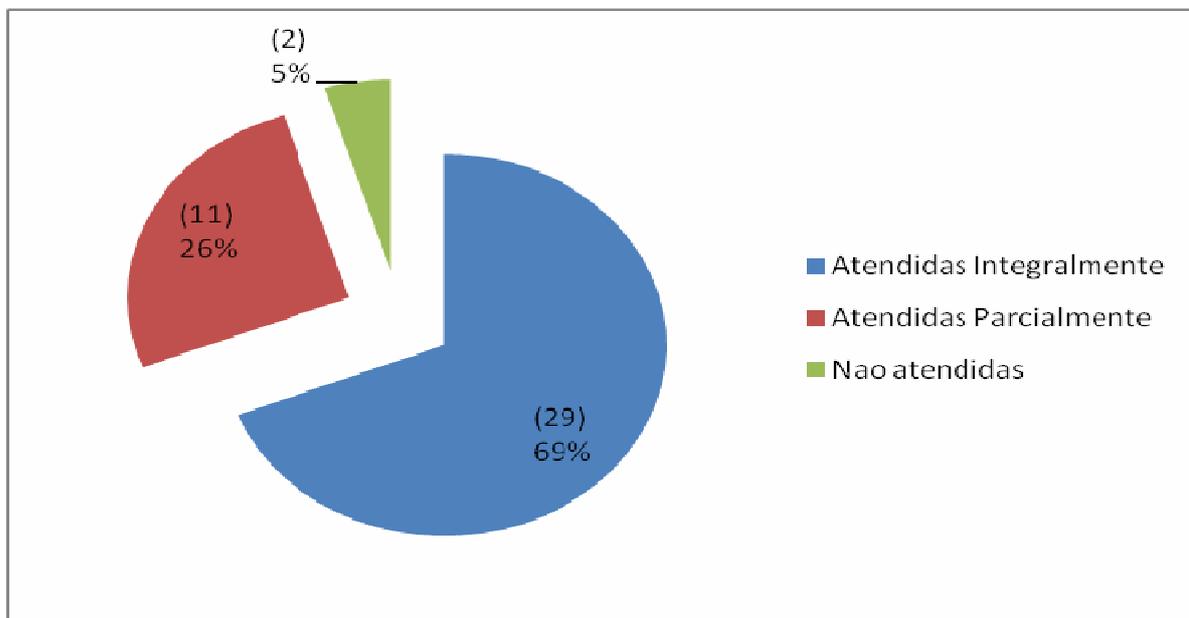
Fonte: Elaboração própria baseado em Relatório da OMS (2001) ⁴⁵

O resultado geral demonstrado na Figura 8 permite concluir que os requisitos foram em sua maioria atendidos – integral + parcial (95%) dado que foram cumpridos os requisitos obrigatórios para a obtenção da certificação internacional.

Os apontamentos não cumpridos são referentes aos processos que poderiam ser atendidas em um maior espaço de tempo.

Como resultado, pode-se observar que em poucos anos a unidade incorporou uma série de modificações, principalmente na área de garantia e controle de qualidade que alteraram o procedimento de produção da vacina febre amarela como um todo. Aprimoraram-se as áreas de produção, adotaram-se os parâmetros das boas práticas de fabricação em todo o procedimento, instituíram-se efetivamente a metrologia e a validação de equipamentos e processos, dentre outras melhorias.

FIGURA 8: TOTAL DE REQUISITOS ATENDIDOS RESULTADO INSPEÇÃO 2001



Fonte: Elaboração própria baseado em Relatório da OMS (2001) ⁴⁵

Durante a inspeção da vacina febre amarela na apresentação 50 foi avaliado e pré-qualificado também a vacina na apresentação em 5 doses. Este novo produto (tanto para o mercado nacional como internacional) trouxe importantes benefícios para as

campanhas de vacinação como: a diminuição de perda no campo, a agilidade no processo de vacinação e a diminuição do risco de contaminação.

Adicionalmente, vale mencionar que mesmo não sendo apontado formalmente no relatório, foi de fundamental importância também o investimento em capacitação, treinamento e avaliação do aprendizado.

Tais evidências reforçam a proposição 1, dado que a empresa se estruturou, por meio do estabelecimento de novas metodologias de trabalho, para se adequar aos normativos regulatório exigidos para conseguir a certificação internacional.

4.4. Levantamento de dados – proposição 2

Para o estudo das variáveis relacionadas à proposição 2, foi analisado o período após a certificação. Após este período é possível constatar se a obtenção da certificação da vacina febre amarela estimulou a unidade a inovar seus processos, produtos e sua estrutura organizacional.

Proposição 2 – A necessidade de ser competitivo no mercado público internacional estimulou a geração de inovações

Variáveis analisadas:

Variável independente - Competitividade no mercado internacional

Variável dependente - Inovações

4.4.1. Competitividade no mercado internacional

O mercado mundial do Complexo Industrial da Saúde é estimado em US\$ 1 trilhão, sendo US\$ 670 bilhões da indústria de fármacos e medicamentos, US\$ 300 bilhões da indústria de produtos médicos, US\$ 25 bilhões da indústria de reagentes de diagnóstico e US\$ 9 bilhões da indústria de vacinas. Estudos realizados pela União Européia calculam uma taxa de crescimento anual de 16% para o mercado. Em relação ao total do mercado mundial, o Brasil representa apenas 1,2%. Cerca de 80% estão em poder dos Estados Unidos, Japão, Alemanha, Holanda e França ⁴⁶.

No Brasil, o setor saúde movimenta R\$ 160 bilhões, representando 8% do Produto Interno Bruto (PIB). Cerca de 10% da população brasileira ativa tem vínculo empregatício com o setor. O mercado farmacêutico brasileiro é o maior da América Latina e está entre os 10 maiores do mundo. O setor movimenta em torno de R\$ 28 bilhões, com alta taxa de crescimento anual. O mercado público responde por cerca de 90% do mercado de vacinas, 50% do mercado de equipamentos e 25% dos medicamentos. Estima-se que a despesa com bens industriais em saúde pública e privada chegue a R\$40 bilhões ⁴⁶.

O atual governo tem como objetivos estratégicos prioritários o desenvolvimento e a inovação do complexo produtivo de bens e serviços de saúde para enfrentar as vulnerabilidades da política social. Hoje, o Ministério da Saúde tem um enorme poder de compra diante do setor privado, com um gasto anual de cerca de R\$ 8 bilhões em medicamentos, equipamentos médicos, materiais (órteses e próteses), hemoderivados, vacinas e reagentes para diagnóstico. Porém, o país registra um déficit de quase US\$ 6 bilhões na balança comercial setorial ⁴⁶.

Em relação à indústria de vacinas, este mercado vem crescendo significativamente nas últimas décadas, passando de aproximadamente 1 bilhão de dólares nos anos 80 para cerca de 9 bilhões de dólares em 2008 e com previsão de venda estimada de 15 bilhões de dólares em 2012. No entanto, esse valor corresponde a uma parcela pequena do mercado farmacêutico, cujas vendas em 2008 superaram 1 trilhão de dólares por ano, conforme visto anteriormente²⁵.

O mercado de vacinas, assim como o setor de medicamentos, está concentrado nos países industrializados, onde são introduzidas e utilizadas as vacinas mais modernas e mais caras. O preço para uma vacina de rotina pediátrica que não passava de poucos dólares na década de 1980, hoje custa em torno de 200 dólares a dose, como por exemplo, a vacina conjugada contra pneumococos. O faturamento esperado para as vacinas modernas é de US\$750 milhões a US\$1 bilhão anual ²⁰.

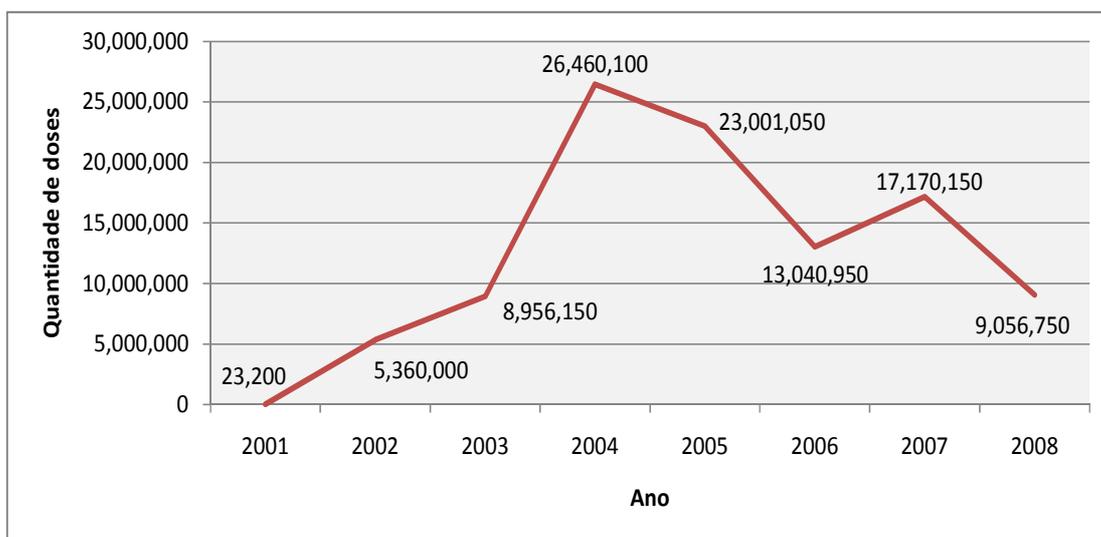
Nos países em desenvolvimento, a partir dos dados de captação de vacinas pelo UNICEF foi observado o crescimento do uso de vacinas tradicionais, mas ao mesmo tempo foi notada a ausência de vacinas modernas ²⁰.

Desde 2001, Bio-Manguinhos está qualificado junto à Organização Mundial de Saúde para fornecimento da vacina Febre Amarela para atender ao mercado internacional através das Agências das Nações Unidas.

Conforme apresentado na Figura 9, o fornecimento desta vacina para o mercado externo cresceu significativamente entre 2001 e 2005, atingindo o auge em 2004 e mantendo-se acima de 20 milhões de doses em 2005.

A queda na demanda mundial desta vacina em 2006 impactou na redução de quase 60% no fornecimento para o mercado externo. Em 2007 o fornecimento voltou a subir, porém em 2008, mesmo com uma demanda alta pela vacina, Bio-Manguinhos exportou menos para poder abastecer o mercado nacional e controlar o surto de febre amarela ocorrido no começo de 2008.

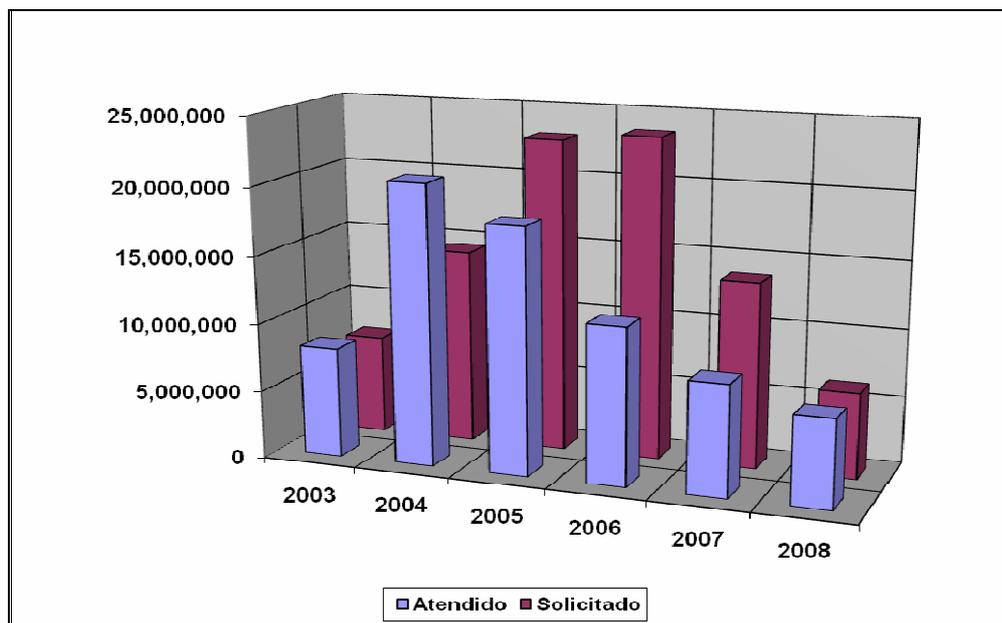
FIGURA 9: TOTAL EXPORTADO FEBRE AMARELA – BIO MANGUINHOS



Fonte: Elaboração própria baseado em planilha Bio-Manguinhos:DEREM⁴⁸

Com a exportação da vacina febre amarela, Bio-Manguinhos consolida-se, num curto espaço de tempo, como o maior fornecedor de vacina para a América Latina e Central exportando através da OPAS, conforme demonstrado na Figura 10. Bio-Manguinhos começou a participar de licitações internacionais em 2003. Em 2008, Bio-Manguinhos atendeu a toda demanda da América Latina e Central.

FIGURA 10: RESULTADO LICITAÇÃO OPAS X ATENDIDO BIO-MANGUINHOS (DOSES)



Fonte: *Elaboração própria baseado em planilha Bio-Manguinhos: DEREM*⁴⁹

Nota: *quantidade entregue referente a licitação de cada ano (independente do ano que de fato foi exportado)*

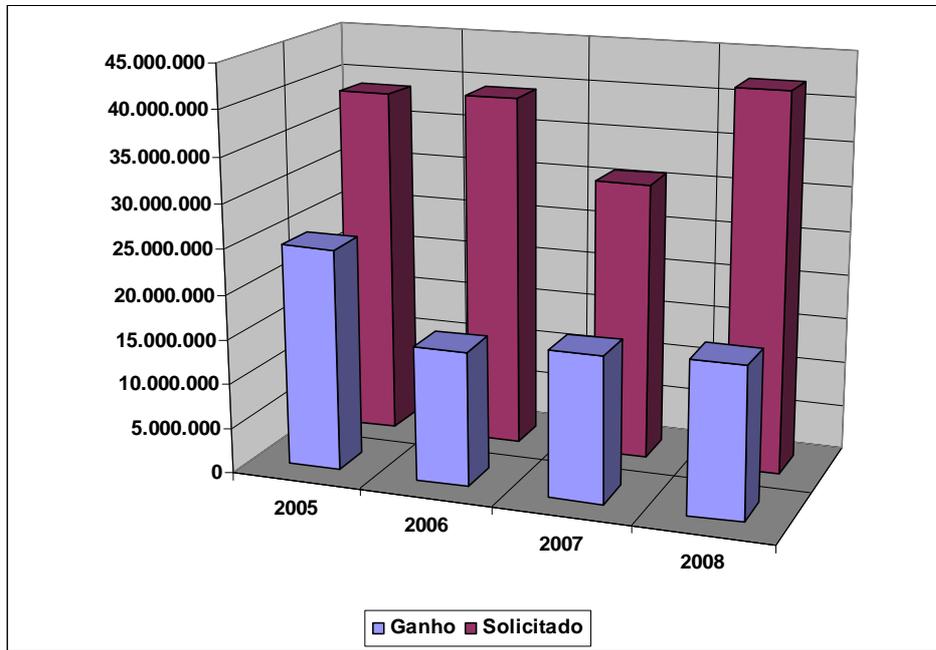
Além de ser o maior fornecedor da vacina febre amarela da América Latina e Central, Bio-Manguinhos é um dos maiores fornecedores mundiais para o mercado público, contribuindo com os esforços para a melhoria das condições de saúde mundial.

Atualmente existem 4 empresas pré-qualificadas para exportar a vacina febre amarela para as Agências das Nações Unidas:

- Bio-Manguinhos (Brasil)
- Sanofi Pasteur (França)
- Instituto Pasteur Dakar (Senegal)
- Instituto de Poliomielite e Encefalite viral (Federação da Rússia)

Na Figura 11 a seguir podemos verificar a participação de Bio-Manguinhos na demanda pública mundial.

FIGURA 11: DEMANDA PÚBLICA MUNDIAL: SOLICITADO LICITAÇÃO OPAS/UNICEF X QUANTIDADE GANHA BIO-MANGUINHOS (DOSES)

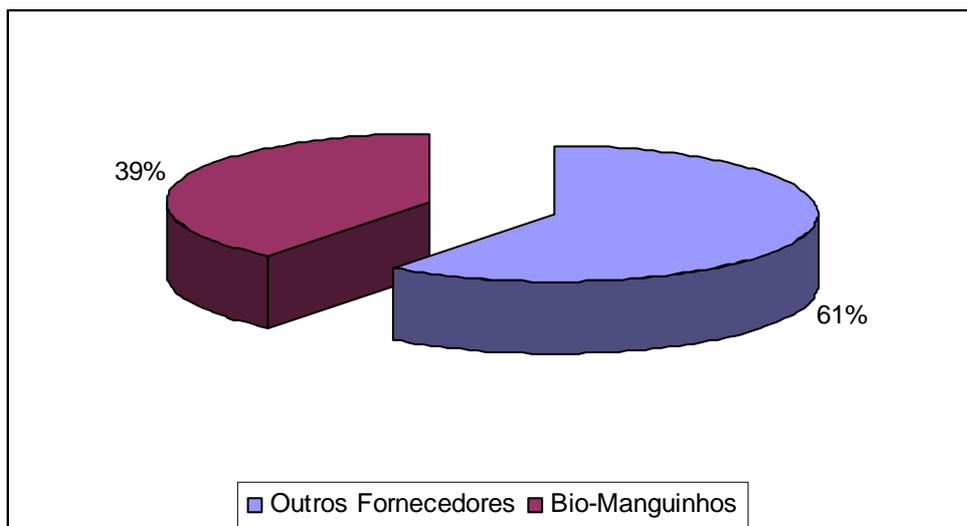


Fonte: Elaboração própria baseado em planilha Bio-Manguinhos: DEREM⁴⁹

Nota: quantidade entregue referente a licitação de cada ano (independente do ano que de fato foi exportado).

Em 2008, Bio-Manguinhos representou em torno de 40 % da demanda pública mundial conforme apresentado na Figura 12 a seguir.

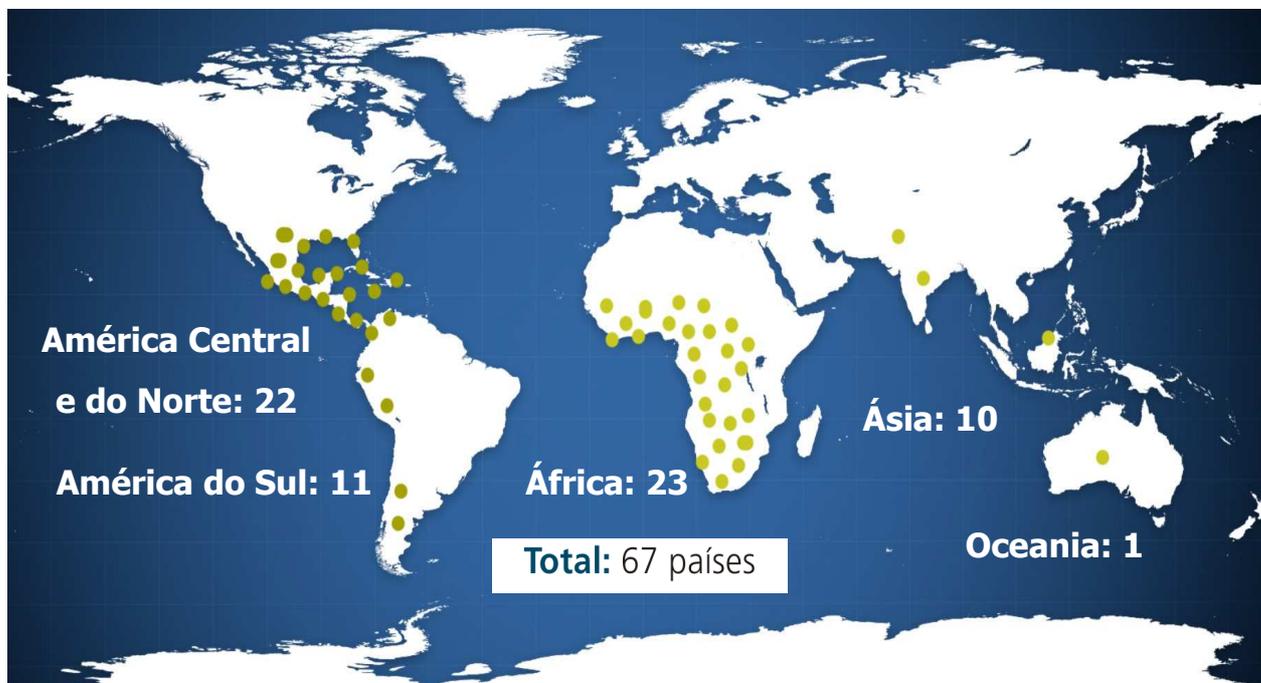
FIGURA 12: MARKET SHARE MUNDIAL – MERCADO PÚBLICO (2008) – FEBRE AMARELA



Fonte: Elaboração própria

Já a Figura 13 reforça o conceito de que Bio-Manguinhos colabora para o controle mundial da doença, já tendo exportado para 67 países.

FIGURA 13: EXPORTAÇÃO MUNDIAL – VACINA FEBRE AMARELA



Fonte: *Bio-Manguinhos: DEREEM (2008)*⁵⁰

Portanto, a credibilidade conquistada por Bio-Manguinhos com a pré-qualificação da vacina febre amarela, credencia o instituto a disputar cada vez mais espaço no mercado público externo.

4.4.2. Inovações

Os resultados de uma pesquisa realizada no primeiro semestre de 2008 pela Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica (Febrafarma) demonstraram que, de 2006 para 2007, os investimentos em P&D das empresas nacionais cresceram 68%⁵¹.

Esses investimentos vêm sendo feitos, basicamente, em inovações incrementais, que visam, por exemplo, mudar a forma de apresentação de um medicamento ou vacina. Apesar dos números positivos, a Febrafarma destacou que ainda é preciso maior esforço em inovação no Brasil⁵¹.

As empresas farmacêuticas nos Estados Unidos e nos países europeus investem, em média, 20% de seu faturamento em P&D. No Brasil, esse número foi de 5,3% no ano passado, quando o faturamento da indústria farmacêutica somou R\$28,12bilhões ⁵¹.

➤ Inovações de produtos

A estratégia de inovação de Bio-Manguinhos tem como objetivo introduzir produtos de qualidade que atendam às demandas de saúde pública e aos desafios nacionais de desenvolvimento industrial, investindo em pesquisa, desenvolvimento e inovação (PD&I) interna e em conjunto e fortalecimento de alianças estratégicas para incorporar novas tecnologias e produtos ³⁵.

Nos últimos anos, os investimentos em PD&I vêm aumentando a uma taxa de crescimento de 38% por ano, refletindo o papel estratégico destas atividades no Instituto, conforme apresentado na Tabela 8 ³⁵.

TABELA 8: INVESTIMENTO EM PESQUISA, DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO

Ano	Total PD&I
2001	2.861.104,55
2002	3.057.254,59
2003	3.428.236,06
2004	4.679.969,84
2005	10.297.919,34
2006	17.719.064,68
2007	21.116.150,55
2008	32.965.138,43

Fonte: Bio-Manguinhos: Relatório de Atividades 2008 ³⁵

Nota: * Abrange despesas com projetos de PD&I internos e em parceria, e os estudos clínicos

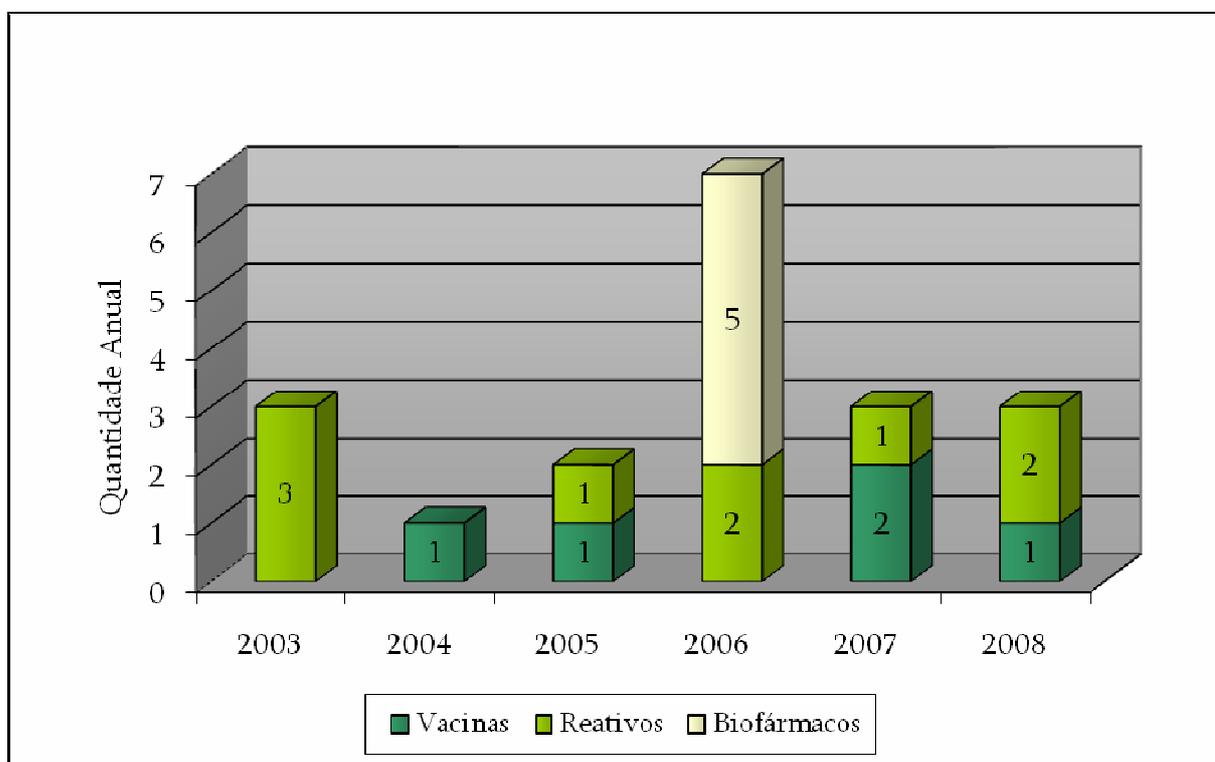
** Inclui os financiamentos de agências governamentais

A introdução de novos produtos na linha de Bio-Manguinhos, seja por desenvolvimento interno, inovações incrementais, parcerias ou por meio de acordos

de transferência de tecnologia, tem permitido atender às crescentes demandas do Ministério da Saúde e das Agências das Nações Unidas ampliando o acesso da população a produtos de alto impacto em saúde pública. Entre 2003 e 2008 foram introduzidos 19 novos produtos, incluindo apresentações diferentes de um mesmo produto, conforme apresentado na Figura 14 ³⁵.

Do total de 5 vacinas introduzidas no mercado no período de 2003 a 2008, 2 foram como consequência do reconhecimento mundial adquirido com a pré-qualificação da vacina febre amarela conforme descrito a seguir ³⁵.

FIGURA 14: INTRODUÇÃO DE NOVOS PRODUTOS ENTRE 2003 E 2008



Fonte : Bio-Manguinhos: Relatório de Atividades 2008 ³⁵

Vacina febre amarela na apresentação 10 doses

Atendendo a uma demanda do UNICEF, Bio-Manguinhos em 2006 desenvolveu uma formulação da vacina febre amarela na apresentação 10 doses para ser utilizada principalmente em campanhas de vacinação na África, onde são adquiridas quantidades grandes da vacina, e para abastecer regiões em que o centro de estocagem é incipiente ou inexistente ³⁵.

De acordo com o UNICEF, esta nova apresentação ocupa menos espaço para armazenar - comparada com a apresentação de 5 doses - e também evita menor desperdício no campo - comparado com a apresentação de 50 doses (a vacina tem que ser administrada em até 6 horas após sua reconstituição)³⁵.

Além das vantagens apresentadas acima, o UNICEF afirma que os responsáveis pela aplicação da vacina nos países africanos, são geralmente pessoas de pouca instrução que preferem esta nova apresentação, pois estão habituados a manusear o frasco de 10 doses fornecido pela Sanofi Pasteur.

Deste modo, após inspeção da OMS e uma força-tarefa para lançar o produto no mercado internacional, em dezembro de 2007 Bio-Manguinhos obteve a pré-qualificação da OMS para fornecimento da vacina febre amarela 10 doses as Agências das Nações Unidas³⁵.

Atualmente, a vacina febre amarela 10 doses também é utilizada pelo PNI. Apesar do Ministério da Saúde ter preferência pela apresentação 5 doses para a vacinação de rotina, a vacina na apresentação 10 doses é bem aceita para a realização de campanhas.

Além disso, esta nova apresentação também contribuiu para aumentar a capacidade de produção da vacina febre amarela já que a apresentação 10 doses é produzida em um local diferente da produção de febre amarela 5 e 50 doses.

Vacina meningite A e C polissacarídica 10 doses:

Bio-Manguinhos iniciou a produção da vacina meningite A e C polissacarídica em 1976 para combater o surto de meningites que assolava o país. Porém, com o controle da doença, a produção foi suspensa em 1996 (ocorrendo entregas pontuais em 2000 e 2002)⁴.

A meningite meningocócica sorogrupos A e C é uma doença endêmica nos países da África Subsaariana e o fornecimento desta vacina, feito por duas empresas transnacionais, foi interrompido em 2003, provocando uma crise de abastecimento e a possibilidade de um surto epidêmico. A falta de interesse era resultado da baixa rentabilidade, por ser uma vacina de baixo valor agregado, produzida especialmente para atender aos órgãos governamentais⁴.

Portanto, na busca de alternativas para o suprimento mundial da vacina, a OMS procurou Bio-Manguinhos e o Instituto Finlay de Cuba para viabilizar a produção da vacina e evitar que a falta deste produto impedisse o controle de epidemias na África. Em janeiro de 2007, Bio-Manguinhos e o Instituto Finlay estabeleceram um acordo compartilhado para viabilizar a fabricação da vacina.

Para atender a esta demanda da OMS no menor prazo possível, foi criado um plano de ação que contou com a ajuda dos dois Institutos e suas autoridades regulatórias. Foi de fundamental importância o trabalho conjunto da ANVISA e do *Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos* (CECMED) – que, numa ação inovadora, constituíram um Comitê Regulatório que acompanhou e priorizou a implementação deste plano⁵².

De acordo com o contrato, o Instituto Finlay ficou responsável pela produção do polissacarídeo, a partir do lote semente e tecnologia adquirida de Bio-Manguinhos.

Depois de produzido, o polissacarídeo é enviado ao Brasil para formulação, envasamento, liofilização, rotulagem, embalagem e controle de qualidade da vacina em Bio-Manguinhos.

Em janeiro de 2008, após um ano da assinatura do acordo, o Instituto brasileiro recebeu documento da OMS, informando que a vacina meningite meningocócica A e C, produzida em parceria com o Instituto Finlay de Cuba, havia sido pré-qualificada para fornecimento às agências das Nações Unidas.

De acordo com o ofício enviado pela OMS, a pré-qualificação foi aprovada depois do envio de um relatório sobre a produção da vacina, a realização de uma visita técnica a cada um dos institutos envolvidos e o retorno dado pelas duas instituições em relação às recomendações feitas pela OMS⁵².

A vacina polissacarídica não é encontrada na rotina dos postos de vacinação brasileiros, pois a vacina não é eficaz em crianças com menos de dois anos e geralmente é mais recomendada para a utilização em campanhas. Atualmente, Bio-Manguinhos envia somente uma pequena quantidade anual para o PNI que estoca a vacina para casos de surtos.

Sendo assim, conforme mencionado acima, nos últimos anos Bio-Manguinhos foi estimulado pelo UNICEF/OMS a lançar no mercado dois produtos novos: vacina febre amarela 10 doses e meningites A e C 10 doses, reforçando a proposição 2 deste estudo.

➤ **Inovação na Estrutura Organizacional:**

Ao longo dos últimos anos, a unidade vem aperfeiçoando sua estrutura organizacional para melhor atender as demandas do MS e suas atividades de comércio exterior.

O aumento da demanda do MS e a certificação internacional representaram a abertura de novas oportunidades de mercado junto ao MS e as Agências das Nações Unidas. A entrada no mercado internacional exigiu de Bio-Manguinhos novos conhecimentos na área de comércio exterior e melhor infra-estrutura para suas atividades.

As atividades comerciais foram estruturadas a partir da criação da Divisão Comercial (DCO). A antiga “DCO” surgiu em 1998, com o intuito de desenvolver as relações com o mercado que antes eram de responsabilidade do Departamento de Administração. No decorrer desses anos, o amadurecimento da Divisão Comercial a tornou peça fundamental na estrutura da Unidade⁵³.

Salientam-se a seguir, as etapas consideradas fundamentais no âmbito da reestruturação organizacional da unidade^{33,53}:

➤ **1998**

Criação da Divisão Comercial (DCO), incluindo o Setor de Estocagem e Expedição, Comunicação e Design.

➤ **2001**

Com o aumento da demanda, são Inauguradas novas câmaras frias no Setor de Estocagem e Expedição, que passa a se chamar Centro de Armazenamento de Produtos Acabados (CEAPA).

Iniciação das atividades do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC).

➤ **2002**

A Divisão Comercial incorpora as atividades de exportação, com início do fornecimento sistemático para OMS, OPAS e UNICEF.

➤ **2003**

Com a Intensificação das atividades mercadológicas é inaugurado o Departamento de Relações com o Mercado (DEREM).

A Divisão Comercial passa a responder a este novo departamento, assim como também passam a responder diretamente ao DEREM: o Centro Armazenamento de Produtos Acabados, a Área de Comunicação e Design.

Alteração das siglas DCO para DICOM.

➤ **2004**

A área de Comunicação passa a responder diretamente à Diretoria, adotando o status de assessoria.

Área de Design é transformada em Núcleo de Embalagem.

➤ **2006**

Re-estruturação das atividades do DEREM que incorpora as atividades de pesquisa de mercado, novos negócios e pós-marketing.

➤ **2008**

Aprovação da nova estrutura organizacional de Bio-Manguinhos.

O CEAPA é incorporado à Divisão de Armazenagem e Movimentação de Materiais e Produtos Acabados (DIMOA) do Departamento de Logística.

A área de design passa a ser de responsabilidade da Assessoria de Engenharia Industrial (ASEIND) que responde diretamente à Vice-Diretoria de Produção (VPROD).

Ainda em 2008 o DEREM é oficialmente dividido em 3 divisões:

- Divisão de Novos Negócios (DINNE),
- Divisão de Atendimento ao Cliente Pós-Marketing (DIACM)
- Divisão Comercial (DICOM).

Já a DICOM foi dividida em duas seções conforme apresentado na Figura 15.

- Seção de Relacionamento com Clientes Internacionais (SEINT)
- Seção de Relacionamento com Clientes Nacionais (SENAC)

FIGURA 15: ORGANOGRAMA - DEREM



Fonte: Bio-Notícias (2006) ⁵³

O SEINT, criado especialmente para atender as demandas das Agências das Nações Unidas, tem como objetivo:

- Desenvolver estratégias para os produtos e serviços de Bio-Manguinhos no âmbito internacional;
- Orientar o estabelecimento de preços;
- Negociar o fornecimento de vacinas e gerenciar os contratos firmados com os clientes internacionais;
- Acompanhar a liberação dos lotes e das entregas para que as mesmas ocorram no prazo;

- Processar as exportações;
- Elaborar relatórios gerenciais.

Vale destacar, que o crescimento do Instituto e do seu portfólio de serviços e produtos ajudado pela pré-qualificação da vacina febre amarela acarretou outras mudanças importantes na estrutura organizacional de Bio-Manguinhos.

Em 2000, a Assessoria de Garantia da Qualidade foi reestruturada, com vistas a atender a ampliação das atividades e a implantação das BPF exigidas pela ANVISA e OMS. A estrutura organizacional foi reformulada para destacar as funções relativas à gestão da qualidade e dar mais agilidade funcional ao Instituto ²³.

Em 2002 é criado o Departamento de Garantia da Qualidade e se tornam notáveis os resultados referentes à implantação das BPF, vital para o ingresso da Unidade em um patamar superior, mais competitivo, da indústria de imunobiológicos ²³.

Outra significativa mudança estrutural ocorre em 2008 na área de Assuntos Regulatórios que deixa de ser vinculado ao Departamento de Garantia da Qualidade, transformando-se em uma Assessoria da Vice-Diretoria de Qualidade. Esta nova assessoria tem por finalidade gerenciar documentos necessários para que o Instituto esteja em conformidade com as regulamentações exigidas pelos órgãos reguladores nacionais e internacionais ²³.

Todavia, estas mudanças na estrutura do Departamento de Garantia de Qualidade não podem ser atribuídas unicamente à certificação internacional da vacina febre amarela 5 e 50 doses, já que no período da pré-qualificação, também se iniciou o processo de transferência de tecnologia da Hib e o controle rígido da ANVISA, que exigiram também mudanças na estrutura organizacional da unidade.

Em resumo, ao longo dos últimos anos, a unidade vem aperfeiçoando sua estrutura organizacional para melhor atender as suas atividades de comércio exterior, reforçando a proposição 2 do estudo de caso.

➤ Inovações de Processos

Aumento da capacidade de processamento da vacina febre amarela

Em 2005, visando a oportunidade de expandir a produção das vacinas febre amarela, foi solicitado um estudo para verificar a possibilidade de aumentar a capacidade produtiva. Na área DIEVA-PRF, exclusiva para o processamento da vacina febre amarela, é possível processar as etapas de envase, liofilização, recravação e inspeção visual nas apresentações 05 e 50 doses ⁵⁴.

O **envase** é uma operação realizada em sala limpa, com umidade, temperatura, pressão e nível de particulado controlado. A atividade consiste, em distribuir a vacina em frascos, colocar sobre este rolha, mas não fechá-los totalmente, uma vez que a água presente na vacina será retirada no processo posterior, a liofilização.

A **liofilização** ou secagem a frio (*freeze drying*) tem como principal característica a secagem a partir do estado congelado. Esta é importante para a estabilização da vacina e, por consequência, aumenta a validade do produto. O processo tem início imediatamente após o envase.

A **recravação** consiste na colocação de um lacre de alumínio sobre a rolha no frasco com vacina, etapa que tem por finalidade impedir que o frasco seja aberto indevidamente.

A **inspeção visual** tem por objetivo o controle. Todos os frascos são inspecionados, por unidade, e o processo não é automatizado.

Após análise de todo o processo de fabricação para verificar a possibilidade de incrementar a produção da vacina febre amarela, o DIEVA-PRF, em 2005, apresentou uma proposta para aumentar a capacidade de produção de 3 para 4 lotes por semana, aumentando a produção em 800.000 doses mês, conforme apresentado na Tabela 9.

O projeto foi aceito, sendo que a única exigência para colocar a proposta em ação, foi a contratação de mais 4 funcionários. Não foram necessários investimentos extras para compra de equipamentos ou melhoria/adequações das instalações.

**TABELA 9: CAPACIDADE DE PROCESSAMENTO DA VACINA FEBRE
AMARELA: DIEVA-PRF**

Período	Doses por semana	Doses por mês
Antes de 2005	600.000	2.400.000
Após 2005	800.000	3.200.000

Fonte: Bio-Manguinhos: ASPCP ⁵⁵

Ademais, cabe ressaltar, que o mercado externo tem importância estratégica para Bio-Manguinhos que, ao aumentar a produção, busca aproveitar ao máximo a capacidade de produção para minimizar custos fixos. A oportunidade de se ter plantas qualificadas de nível internacional e o ganho de escala de produção, é muito importante para o Instituto, pois a produção de imunobiológicos é um negócio de custos fixos muito elevados.

Validação do processo de exportação

A OMS recomenda que todos os fornecedores de vacinas que exportam para as agências da ONU cumpram com o Guia Internacional para Embalagens e Embarque de Vacinas ⁵⁶.

Neste guia, as vacinas, baseadas em sua termoestabilidade e apresentação, são classificadas em três categorias de embalagens para embarques internacionais. A OMS especifica, para cada categoria de vacina, a temperatura mínima e máxima aceitável para o transporte internacional ⁵⁶.

Como parte do procedimento de pré-qualificação da OMS, os fabricantes de vacinas precisam validar as embalagens utilizadas na exportação, para garantir que estas atendem aos critérios especificados.

As validações devem ser produzidas em três testes consecutivos para obter resultados positivos. Qualquer mudança introduzida na embalagem precisa ser validada novamente ⁵⁶.

A vacina febre amarela está na categoria de Embalagem Classe B. Nesta categoria, as vacinas necessitam serem embaladas para garantir que a temperatura interior da embalagem isolada não esteja acima de +30° C, e temperatura ambiente contínua de + 43°C por um período de no mínimo 48 horas.

Além da validação da caixa de embarque, é exigida a inclusão de dispositivos para monitoramento de temperatura em cada caixa a ser exportada. Os dispositivos devem ser incluídos em todos os embarques de vacinas, com o propósito de documentar se os limites de temperatura foram excedidos.

Este dispositivo serve como referência rápida para ajudar ao país importador a determinar se o embarque, ou parte dele, foi exposto a temperaturas em que as vacinas pudessem ter sido danificadas. Além disso, auxilia os órgãos competentes a determinar quando, onde e por que os limites de temperatura foram excedidos.

O UNICEF solicita também a inclusão do *vaccine vial monitor* (VVM) em todos os frascos. Este monitor, em forma de adesivo, é colado na tampa do frasco, e a cor é alterada caso ocorra alguma mudança de temperatura não permitida durante o trajeto da vacina, desde o envio até a utilização em campo ⁵⁶.

Ademais, foi adotado no procedimento de exportação o envio do relatório de chegada de vacinas *Vaccine Arrival Report* (VAR). Este relatório oferece um meio de indicar fatos inadequados no processo de embarque e problemas relativos às condições das vacinas no ato da entrega.

O VAR é uma maneira de monitorar embarques internacionais de vacinas com o objetivo de garantir que o guia de embarque esteja sendo seguido e que a qualidade da vacina seja mantida. Isto encoraja o aumento de envolvimento no processo por todas as partes implicadas ⁵⁶.

Sendo assim, Bio-Manguinhos adotou e introduziu novos procedimentos de embarque para atender às normas da OMS. Vale ressaltar que todo o processo de exportação da unidade precisou ser validado pela OMS para que as exportações se iniciassem.

Deste modo, pode-se concluir, com relação ao estudo de caso e a proposição em análise, que os resultados referentes às inovações de processos permitem reforçar a proposição 2 deste estudo.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

Neste capítulo são apresentadas as conclusões extraídas dos resultados alcançados durante a elaboração do trabalho, a fim de consolidar as informações obtidas na busca do objetivo da dissertação. O estudo de caso realizado compreende um universo bastante particular de uma empresa, ou seja, foi pesquisado apenas Bio-Manguinhos – única empresa nacional pré-qualificada para exportar vacinas. Os itens a seguir apresentarão as análises do estudo de caso frente às proposições da dissertação com o objetivo de verificar se as proposições foram confirmadas ou descartadas. Logo após, serão expostas as considerações finais.

5.1. Análise das proposições

5.1.1. Proposição 1 - O processo de pré-qualificação da vacina febre amarela contribuiu a uma maior aderência aos normativos regulatórios

Conforme pôde ser analisado no estudo apresentado no capítulo 4 e em concordância com o afirmado no referencial teórico destacado no capítulo 2, a certificação internacional traz uma série de modificações na cultura institucional, principalmente em relação ao cumprimento das exigências de BPF, refletindo positivamente nos procedimentos de todos os setores envolvidos nesse processo. Os procedimentos para obtenção da pré-qualificação são muito complexos, detalhados, exigentes e por isso, apenas poucos laboratórios produtores de vacina no mundo conseguem obter esta certificação.

Associadas ao esforço de aprimoramento dos processos, infra-estrutura e qualidade, a obtenção da pré-qualificação da vacina 5 e 50 doses representou para Bio-Manguinhos um verdadeiro avanço na adequação às normas regulatórias internacionais que regem a indústria farmacêutica mundial.

Dessa forma, a proposição 1 foi confirmada pelo caso estudado, isto é, o processo de pré-qualificação mostrou evidências de que contribuiu para que Bio-Manguinhos, em um curto espaço de tempo, aderisse às normas regulatórias nacionais e internacionais exigidas para exportar às Agências das Nações Unidas.

5.1.2. Proposição 2 – A necessidade de ser competitivo no mercado público internacional estimulou a geração de inovações

A busca continuada em atender às crescentes demandas internacionais fez com que Bio-Manguinhos procurasse inovar em produtos, processos e estrutura organizacional, de forma a atingir um padrão de qualidade e competitividade das grandes empresas multinacionais e em última análise, contribuindo para uma melhor equidade no acesso mundial à vacinas.

Com o início da exportação da vacina febre amarela 5 e 50 doses e como consequência da exposição ao mercado internacional, o instituto foi estimulado pela OMS / UNICEF a lançar no mercado dois produtos novos para atender à demanda pública internacional – vacina febre amarela 10 doses e vacina meningite A e C. Além disso, Bio-Manguinhos aumentou a capacidade de produção da vacina assim como aperfeiçoou seus processos internos, fatos esses que confirmam a proposição 2 deste estudo.

Assim, é possível confirmar que a exposição de Bio-Manguinhos ao mercado internacional contribuiu para a geração de inovações tecnológicas e no fortalecimento das vantagens competitivas internas.

5.2. Considerações finais

Conforme evidenciado ao longo deste trabalho, apesar da indústria de vacinas ter vivenciado nas últimas décadas um processo de fusão e incorporação, com 5 multinacionais detendo atualmente mais de 80% do mercado, observou-se que empresas de países em desenvolvimento, como Bio-Manguinhos, estão se esforçando para acompanhar o crescimento acelerado deste setor.

Verificou-se no referencial teórico que presentemente, com o mercado de vacinas de alto valor agregado dominado pelos países desenvolvidos considerados os “líderes de mercado”, surge a responsabilidade e oportunidade para os países em desenvolvimento ou “seguidores” como o Brasil de produzir vacinas de baixo custo para atender o setor público mundial.

No entanto, esta produção regular não é suficiente para diminuir o déficit comercial e competir com agilidade no mercado farmacêutico mundial. Atender a demanda por

vacinas requer base científica e infra-estrutura adequada e, conseqüentemente, investimento para o desenvolvimento tecnológico e produção de imunobiológicos.

Todavia, acredita-se que o cenário da Indústria brasileira de vacinas deve melhorar nos próximos anos com o conjunto de ações governamentais voltadas ao Complexo Industrial da Saúde, com a criação da Política Nacional de Biotecnologia, portaria nº 976 e dos programas INOVACINA e Mais Saúde. As ações buscam aumentar os investimentos em inovação na cadeia farmacêutica, fortalecer laboratórios públicos, impulsionar a cadeia produtiva nacional, diminuir a vulnerabilidade estrangeira e incentivar as exportações.

Conforme destacado no referencial teórico, ao longo da trajetória do desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde ficou evidenciada que a política industrial e tecnológica era um problema da política de saúde, devido à crise de abastecimento ocorrida por falta de qualidade. Logo, o governo começou a exigir maior rigidez no controle da qualidade dos imunobiológicos oferecidos à população. Atualmente faz-se imprescindível que a produção de imunobiológicos atenda aos requisitos da qualidade exigidos pelos organismos reguladores e certificadores nacionais e/ ou internacionais.

Durante a elaboração desta dissertação foi avaliado o processo de certificação internacional da vacina febre amarela 5 e 50 doses de Bio-Manguinhos e pôde-se perceber que este procedimento apresentou inúmeras vantagens competitivas para o instituto.

A pré-qualificação possibilitou um salto no cumprimento às normas regulatórias, uma vez que para exportar era necessário se adaptar às diversas exigências estabelecidas pelos organismos internacionais. Tal cumprimento permitiu que Bio-Manguinhos atingisse mais rapidamente o nível de qualidade exigido. Além disso, ainda em relação às vantagens competitivas, observou-se que o processo de pré-qualificação também gerou um ganho de conhecimento e aperfeiçoamento de processos que podem ser percebidos não só na área de controle e garantia da qualidade, mas também na área de produção e mesmo na estrutura organizacional.

De fato, é possível concluir que o processo de pré-qualificação é uma forma de introduzir e melhorar os procedimentos e metodologias já existentes representando

um novo aprendizado, e um estímulo para a introdução de inovações tecnológicas. Os benefícios verificados contribuíram para o crescimento do Instituto como um todo, e seu estabelecimento e reconhecimento no mercado nacional e internacional.

Através do estudo de caso, verificou-se que a participação de Bio-Manguinhos com a vacina febre amarela em licitações internacionais fortaleceu a imagem da Unidade e evidenciou a crescente competitividade deste produto no mercado externo.

Estas transformações representam etapas fundamentais nas capacitações de C&T da unidade. Porém, para sobreviver ao mercado competitivo de vacinas e contribuir para a redução no déficit da balança comercial é necessário introduzir estratégias tecnológicas mais agressivas, com maior robustez, apostando em produtos de maior valor agregado e tecnologicamente mais complexos.

6. Referências Bibliográficas:

1. Lastres HMM, Ferraz JC. Economia da informação, do conhecimento e do aprendizado In: Lastres, HMM. & Albagli, S. Informação e Globalização na Era do Conhecimento. Rio de Janeiro: Campus, 1999.
2. Gadelha CAG, Azevedo N. Inovação em vacinas no Brasil: experiência recente e constrangimentos estruturais. História, Ciências, Saúde-Manguinhos vol. 10suplemento 2. (Rio de Janeiro). 2003; 697-724.
3. Gadelha CAG, Quental C, Fialho BC. Saúde e inovação: uma abordagem sistêmica das indústrias da saúde. Caderno de Saúde Pública vol.19 no.1 (Rio de Janeiro). 2003; 54-55.
4. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos. [site de internet] Relatório de Atividades 2006 [capturado em 16 mai. 2008].Disponível em: http://www.fiocruz.br/bio/media/relatorio_anual_2006_bio-manguinhos.pdf.
5. Sociedade Brasileira de Infectologia [site de internet]. Vacina contra meningite meningocócica A e C é pré-qualificada pela OMS [citado em 08 de fev 2008]. Disponível em: http://www.infectologia.org.br/default.asp?site_Acao=mostraPagina&paginaId=249&mNoti_Acao=mostraNoticia¬iciald=1169.
6. Gadelha CAG. O complexo industrial da saúde e a necessidade de um enfoque dinâmico na economia da saúde. Ciência e Saúde Coletiva vol 8 no2 (Rio de Janeiro). 2003.
7. Lastres HMM, Cassiolato JE. Sistemas de Inovação e Desenvolvimento: as implicações de política. São Paulo em Perspectiva v. 19. 2005; 35-44.
8. Sociedade Brasileira de Infectologia [site de internet]. Complexo Industrial da Saúde tem déficit comercial de US\$ 6 bilhões nos últimos 25 anos, aponta economista da Fiocruz. Disponível em: http://www.infectologia.org.br/default.asp?site_Ação
9. Maldonado J, Gadelha CAG. A política da inovação no contexto da 3ª revolução tecnológica: conceitos e subsídios para uma reflexão sobre a indústria de vacinas. In: Azevedo N, Gadelha CAG, Pinte CF, Trindade C, Hamilton W, organizadores. Inovação em Saúde – dilemas de uma instituição. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2007; 333-346.
10. Guimarães R. Bases para uma política nacional de ciência, tecnologia e inovação em saúde. Ciência e Saúde Coletiva vol.9 no.2 (Rio de Janeiro). 2004; 386-387.
11. Gadelha CAG, Romero C. Complexo Industrial da Saúde: desafios para a competitividade nacional em vacinas e o papel da Fiocruz. In: Azevedo N, Gadelha

CAG, Pinte CF, Trindade C, Hamilton organizadores. Inovação em Saúde – dilemas de uma instituição. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2007; 317 -329.

12. Baetas R, Quental C, Bomtempo J. Gestão da inovação em vacinas. In: Azevedo N, Gadelha CAG, Pinte CF, Trindade C, Hamilton W, organizadores. Inovação em Saúde – dilemas e desafios de uma instituição pública. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2007; 375-398.

13. Porter M. Técnicas para Análise de Indústrias e da Concorrência. Rio de Janeiro: Campus, 1986.

14. Financiadora de Estudos e Projetos - Finep [site de internet]. Manual de Oslo. Proposta de Diretrizes na coleta e interpretação de dados sobre inovação tecnológica. Disponível em:
http://www.finep.gov.br/imprensa/sala_imprensa/manual_de_oslo.pdf

15. Homma A. Depoimentos In: Azevedo N, Gadelha CAG, Pinte CF, Trindade C, Hamilton W, organizadores. Inovação em Saúde – dilemas e desafios de uma instituição pública. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2007; 158.

16. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, Conselho Nacional de Saúde. Anais da Segunda Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. Brasília (DF): Editora do Ministério da Saúde; 2005; 45-77.

17. Temporão JG. O programa nacional de imunizações (PNI): origens e desenvolvimento. Hist. cienc. saude-Manguinhos vol.10 supl.2 Rio de Janeiro 2003.

18. Homma A, Martins RM, Jessouroum E, Oliva Otávio. Desenvolvimento tecnológico: elo deficiente na inovação tecnológica de vacinas no Brasil. Hist. cienc. saúde Manguinhos vol.10 supl.2 Rio de Janeiro 2003.

19. Temporão J, Gadelha CAG. A estruturação do mercado de vacinas no Brasil consolidação do segmento público. In: Azevedo N, Gadelha CAG, Pinte CF, Trindade C, Hamilton W, organizadores. Inovação em Saúde – dilemas de uma instituição. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2007; 349-371.

20. Lopes, CNC. Decisões tecnológicas estratégicas no setor de vacinas: uma análise dos benefícios no processo de transferência de tecnologia a partir da experiência de Bio-Manguinhos com a vacina tríplice viral [dissertação]. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos/Fiocruz; 2008.

21. Homma A, Moreira M. Novos desafios os para capacitação tecnológica nacional de vacinas: inovação tecnológica autóctone e transferência de tecnologia. Rio de Janeiro: Caderno de Saúde Publica; 2008.

22. Mais Saúde direito de todos [site de internet]. Disponível em:
<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/pacsauade/index.php>

23. Benedetti, RLC. Contribuição dos sistemas de qualidade: proposta de modelo de gestão da qualidade para Bio-Manguinhos/Fiocruz [dissertação]. Rio de Janeiro: ENSP; 2008.
24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [site de internet]. Resolução – RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003. Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/210_03rdc.pdf
25. Laboissière, P. OMS aprova qualidade de vacinas brasileiras, mas faz algumas recomendações. [site de internet]. Agência Brasil [capturado em 17 out 2009]. Disponível em: <http://www.agenciabrasil.gov.br/noticias/2008/10/17/materia.2008-10-17.3431227117/view>
26. Anvisa [site de internet]. OMS inicia pré-qualificação de vacinas brasileiras. 13 de out. 2008. Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2008/131008_1.htm
27. World Health Organization (WHO) [site de internet]. Disponível em:<http://www.who.int>.
28. Lakatos, EM, Marconi, MA. Técnicas de pesquisa. São Paulo: Editora Atlas 6 edição; 2006.
29. Yin R. Estudo de casos (3.ed.) – planejamento e métodos. Porto Alegre: Artmed Editora S.A; 2003.
30. Lakatos, EM, Marconi, MA. Fundamentos de metodologia científica. São Paulo: Editora Atlas 6 edição; 2005.
31. Ponte CF. Bio-Manguinhos: um ponto de confluência entre a saúde pública, a ciência e a tecnologia. In: Azevedo N, Gadelha CAG, Pinte CF, Trindade C, Hamilton W, organizadores. Inovação em Saúde – dilemas e desafios de uma instituição pública. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2007; 119-132.
32. Homma A, Leal MLF, Moreira MS, Pina FO, Baetas RB, Pizarro APB, et al. Desenvolvimento e produção de vacinas no Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. In: Buss, P, Tempoorão J, Carneiro J, organizadores. Vacinas, Soros & Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2005; 349-373.
33. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos. Assessoria de Planejamento (ASSPO). Relatório PQRIO 2008. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos; 2008.
34. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos [site de internet] Home [capturado em 15 dez. 2008]. Disponível em:
<http://www.fiocruz.br/bio/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?tpl=home#>
35. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos. Bio-Manguinhos: Relatório de atividades 2008. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos; 2009.

36. Organização das Nações Unidas (UNICEF) [site de internet] 2008. [capturado em 20 fev. 2008] Disponível em: <http://www.onu-brasil.org.br/index.php>.
37. Organização Pan Americana de Saúde (OPAS) [site de internet] 2008. [capturado em 16 jan. 2009]. Disponível em: <http://new.paho.org/bra>.
38. Pierucci L. A Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e a difusão do ideal da medicina preventiva. [site de internet] Revista Espaço Acadêmico 2000 [capturado em 16 abr. 2009]. Disponível em: <http://www.espacoacademico.com.br/095/95pierucci.htm>.
39. Fundo das Nações Unidas para a Infância [site de internet] 2008. [capturado em 16 jan. 2009]. Disponível em: <http://www.unicef.org/brazil/pt/overview.html>.
40. World Health Organization (WHO) [site de internet] Prequalification 2009 [capturado em 16 jan. 2009]. Disponível em: <http://www.who.int/topics/prequalification/en/>.
41. Quadros C. Processo de qualificação da vacina contra a febre amarela de Bio-Manguinhos. [fax]. Ref. HVP/HVI BRA 28.1. Fax recebido por Dr. Homma em 25 de mar. 1999
42. Homma A. [ofício]. Número 079./DBM/99. Ofício enviado para Organizacao Pan Americana de Saúde, Dr. Ciro de Gomes em 22 de abr. de 1999.
43. Finkelman J. Certificação de produção da vacina contra febre amarela. [fax]. Ref. BRA/RDV/87/0110/99(3807). Fax recebido por Dr. Dario Pinto Miranda, RDV/BRA em 6 de jul. 1999.
44. Leal MLF. Avaliação da aceitação da vacina contra a febre amarela produzida por Bio-Manguinhos/FIOCRUZ para fornecer as Agências das Nações Unidas, 24-27 de agosto de 1999. [memo]. Memo N: 193/DBM/99. Memo recebido pelos chefes da unidade em 18 de out. 1999.
44. Leal MLF. Avaliação da aceitação da vacina contra a febre amarela produzida por Bio-Manguinhos/FIOCRUZ para fornecer as Agências das Nações Unidas, 24-27 de agosto de 1999. [memo]. Memo N: 193/DBM/99. Memo recebido pelos chefes da unidade em 18 de out. 1999.
45. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos. Departamento da Garantia da Qualidade (DEGAQ). Avaliação da aceitação em princípio da vacina contra a febre amarela produzida por Bio-Manguinhos, Fundação Oswaldo Ceuz – Brasil para fornecimento às Agências das Nações Unidas, 24-27 de agosto de 1999 [relatório]. Relatório de uma missão da OMS composto por Chung Keel Lee, Jackie Fournier Caruana e Nora Dellepiane conduzida de 8 à 11 de outubro de 2001.
46. Agência Fiocruz de Notícias [site de internet]. Ministério instala grupo executivo do complexo industrial da saúde. Publicado em 1 de set.2008. Disponível em:

http://www.fiocruz.br/ccs/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?from_info_index=561&infoid=2015&sid=9

47. Sociedade Brasileira de Infectologia [site de internet]. Governo quer reduzir déficit de US\$ 4 bi da indústria farmacêutica. Nov. 2008 Disponível em: <http://www.infectologia.org.br/default.asp>

48. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos. Departamento de Relações com o Mercado (DEREM). Controle das exportações. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos; 2008.

49. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos. Departamento de Relações com o Mercado (DEREM). Histórico das exportações. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos; 2008.

50. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos. Departamento de Relações com o Mercado (DEREM). Apresentação institucional. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos; 2008.

51 FuncapCiência [site de internet]. Indústria brasileira farmacêutica e a crise mundial. [capturado em 20 fev. 2009]. Disponível em: <http://funcapciencia.funcap.ce.gov.br/noticias/industria-farmaceutica-brasileira-e-a-crise-mundial>

52. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos. Assessoria de Comunicação (ASCOM). Release pre-qualificação. Vacina contra meningite meningocócica A e C é pré-qualificada pela OMS. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos; 2008.

53. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos Assessoria de Comunicação (ASCOM). BioNoticias Nº 27. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos; 2006.

54. Hokama, DA. Avaliação para melhoria nos sistema de controle de qualidade de vacinas em Bio-Manguinhos. Período 1999-2004 [dissertação]. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos/Fiocruz; 2005.

55. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos. Planejamento e Controle de Produção (PCP). Histórico de produção. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos; 2008.

56. World Health Organization (WHO) [site de internet]. *Guidelines on the internacional packaging and shipping of vaccines*. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_IVB_05.23_eng.pdf