



# Inovação em vacinas no Brasil: experiência recente e constrangimentos estruturais

## *Vaccine innovations in Brazil: recent experiences and structural constraints*

Este trabalho incorpora os resultados do estudo desenvolvido em 2002 por Carlos Gadelha para a Comissão on Health Research for Development (Cohred), bem como da tese de doutoramento de Nara Azevedo (2000).

Carlos Gadelha

Pesquisador e professor da Escola Nacional de Saúde Pública/Fundação Oswaldo Cruz  
gadelha@ensp.fiocruz.br

Nara Azevedo

Pesquisadora da Casa de Oswaldo Cruz/  
Fundação Oswaldo Cruz  
Av. Brasil, 4365  
21045-900 Rio de Janeiro — RJ Brasil  
nazevedo@coc.fiocruz.br

GADELHA, C. e AZEVEDO, N.: 'Inovação em vacinas no Brasil: experiência recente e constrangimentos estruturais'. *História, Ciências, Saúde — Manguinhos*, vol. 10(suplemento 2): 697-724, 2003.

Este trabalho tem como objetivo oferecer elementos para a discussão atual sobre inovação focalizando duas experiências na história de nosso desenvolvimento científico e tecnológico: as vacinas contra a hepatite B (HB) e contra a meningite (*Haemophilus influenzae* tipo b — Hib), geradas, respectivamente, no Instituto Butantã e em Bio-Manguinhos, unidade técnico-científica da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) responsável pela produção industrial de imunobiológicos. A análise dessas experiências oferece balizamentos críticos para a reflexão sobre o desenvolvimento científico e tecnológico na área de vacinas, bem como sobre o papel das lideranças e modelos institucionais adotados até o presente, sugerindo-se a necessidade de elaboração de uma nova política de C&T capaz de superar as barreiras da dependência e construir uma capacitação tecnológica local como fonte básica de competitividade e desenvolvimento em saúde.

**PALAVRAS-CHAVE:** inovação em saúde, produção de vacinas, desenvolvimento tecnológico, política de imunização, Instituto Butantã, Bio-Manguinhos/Fundação Oswaldo Cruz, Brasil.

GADELHA, C. e AZEVEDO, N.: 'Vaccine innovations in Brazil: recent experiences and structural constraints'. *História, Ciências, Saúde — Manguinhos*, vol. 10 (suplement 2): 697-724, 2003.

*This contribution to the current discussion on innovations in the area of science, technology, and health focuses on two experiences in Brazil's history: development of hepatitis B (HB) vaccines and of Hib vaccines against meningitis type B (*Haemophilus influenzae*), produced, respectively, at the Butantã Institute and at Bio-Manguinhos, which is the technical-scientific department of Fiocruz responsible for industrial production of immunobiologics. The analysis of these experiences offers a critical reference point for reflections both on scientific and technological development in the area of vaccines as well as on the role of leadership and institutional models relied upon to date. This analysis suggests that a new science and technology policy should be drawn up, one that would be capable of overcoming the barriers of dependence and of responding to the challenge of reinforcing local technological skills and know-how as a basic source of competitiveness and development in health.*

**KEYWORDS:** health innovations, vaccine production, technological development, immunization policy, Instituto Butantã, Bio-Manguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Brazil.

O Brasil montou nas últimas três décadas uma formidável estrutura de imunização em massa e de produção de vacinas. Avançou-se decisivamente em termos de equidade, em vista do expressivo impacto provocado nas condições de saúde das camadas mais pobres da população, até então as mais atingidas pelas doenças transmissíveis e excluídas da proteção vacinal.

A estratégia da política de saúde brasileira para a área de vacinas certamente é uma das mais bem-sucedidas no interior do grupo de países menos desenvolvidos, acompanhando de forma muito próxima o movimento internacional nas últimas décadas. A intervenção do Estado começou de forma mais sistemática e planejada com a bem-sucedida campanha de erradicação da varíola, iniciada no começo da década de 1960 e concluída em 1973, bem como com o estabelecimento de programas regulares de vacinação, cujo exemplo mais notório foi o Plano Nacional de Controle da Poliomielite, que rendeu ao Brasil, em 1994, o certificado de erradicação da transmissão autóctone do poliovírus selvagem.<sup>1</sup>

Os resultados animadores desta campanha levaram, a partir de 1990, à adoção da estratégia de multivacinação para complementar o esquema básico previsto para os primeiros anos de vida, ampliando-se progressivamente o programa de vacinação. Enquanto em 1992 pouco mais da metade dos municípios cobria 90% das crianças, no fim da década 87% (ou 4.500 municípios) atingia este índice de cobertura (PNI, 1998). Considerando a população alvo do conjunto das vacinas disponibilizadas, a cobertura vacinal ampliou-se, de 20% em 1973, para mais de 90% atualmente. O Quadro 1 mostra a evolução da taxa de cobertura da população infantil no grupo das vacinas básicas de uso rotineiro em todo território nacional, evidenciando o sucesso da política nacional de vacinação.

**Quadro I**  
**Evolução da cobertura de vacinação em menores de um ano**  
**(1980-97)**

Vacina	Ano								
	1980	1985	1990	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Pólio	69	52	58	93	78	86	96	99	102
DTP	37	66	65	95	75	74	94	95	96
Sarampo	56	67	78	104	79	102	97	99	106
BCG	59	66	79	129	105	115	113	117	113
HB	-	-	-	31	33	11	15	84	92
Hib	-	-	-	-	-	-	-	-	88

DTP - vacina contra difteria, tétano e coqueluche

BCG - vacina contra tuberculose

Pólio - vacina contra poliomielite

HB - vacina contra hepatite B

Hib - vacina contra *Haemophilus influenzae* b

Obs.: Mais recentemente foi incorporada no programa a vacina contra gripe.

Fonte: PNI, 1998 (dados até 1990) e www.funasa.gov.br (dados a partir de 1995)

Paralelamente às inovadoras estratégias das campanhas — que incluíram, além das vacinas básicas, as vacinas contra a febre amarela, a rubéola (puérpera) e a gripe (para os maiores de sessenta anos) — o governo tratou de formar estoques desses produtos, fosse mediante a compra de produtores externos,<sup>2</sup> fosse por meio da montagem de um parque produtivo próprio, instituído, desde meados da década de 1980, a partir de vários institutos públicos.<sup>3</sup> Não obstante os êxitos alcançados, o programa de imunização ainda se ressentia da dependência de importações de produtos essenciais, seja na forma de produtos finais ou de concentrados de antígenos virais ou bacterianos (as matérias-primas ativas referidas como *bulks* pelos agentes da área), tais como as vacinas contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), gripe tríplice viral (sarampo, rubéola e caxumba) e meningites que apresentam elevado conteúdo tecnológico e relevância social destacada, agregando os recentes avanços da pesquisa biotecnológica.

A dificuldade e o relativo atraso para incorporar esse elenco de vacinas relacionam-se não apenas ao elevado custo de importação, mas também à pequena capacitação tecnológica dos produtores nacionais. Historicamente, à exceção de algumas melhorias no processo de fabricação (aumento da eficiência dos processos, maior estabilidade dos produtos, segurança e eficácia), os agentes públicos vinham se especializando na produção de vacinas de tecnologia difundida, não incorporando os resultados mais substantivos da fronteira mundial da pesquisa e desenvolvimento (P&D). Somam-se a essa incapacidade da base empresarial para gerar, absorver e difundir inovações as precárias condições sistêmicas para a inovação — desde o ambiente macroeconômico restritivo até a precariedade tecnológica e gerencial das instituições de ciência e tecnologia (C&T) para interagir com o setor produtivo — que não favoreceram o investimento empresarial em P&D em áreas estratégicas para a política de saúde.

Configura-se, assim, um quadro de dependência estrutural marcado pela insuficiência de capacitação científica e tecnológica, que ameaça a sobrevivência a longo prazo das iniciativas de produção implantadas no país. Essa pequena capacitação limita não somente a orientação da pesquisa e da atividade industrial para as vacinas mais modernas, mas também os esforços voltados para a absorção dos resultados obtidos nos países mais desenvolvidos. Essa situação é muito mais grave quando constatamos a concentração dos esforços mundiais de P&D em produtos relacionados às necessidades dos países desenvolvidos, tendência esta determinada pela lógica comercial deste setor econômico (CVI, 1993).<sup>4</sup> Diante de tais limitações, o que fazer? A dependência tecnológica constitui um destino incontornável? Como assegurar produtos de maior qualidade à população dos países menos desenvolvidos? Como a ação estatal, traduzida em políticas específicas para o setor, pode corrigir os rumos seguidos até o presente e apontar novas rotas de desenvolvimento tecnológico?

Este trabalho tem como objetivo oferecer elementos para a discussão atual sobre inovação na área de ciência, tecnologia e saúde, focalizando duas experiências relativamente recentes, ocorridas nas décadas de 1980 e 1990, na história de nosso desenvolvimento científico e tecnológico: as vacinas contra a hepatite B (HB) e contra a meningite (*Haemophilus influenzae* tipo b – Hib), geradas, respectivamente, no Instituto Butantã e em Bio-Manguinhos, unidade técnico-científica da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) responsável pela produção industrial de imunobiológicos.

A nosso ver estes casos revelam de forma exemplar as assimetrias e vicissitudes do campo de ciência e tecnologia em saúde no Brasil, representando as distintas estratégias desencadeadas pelos agentes — os institutos públicos — diante dos condicionamentos impostos pelo contexto político-institucional, em particular os sinais contraditórios das políticas públicas de saúde e de ciência e tecnologia. Enquanto a política do Ministério da Saúde passou, a partir de meados da década de 1980, a perseguir a auto-suficiência tecnológica, visando a dotar o país de um leque variado e um estoque expressivo de imunobiológicos, notadamente vacinas, a política de ciência e tecnologia (C&T) concentrou-se na constituição de uma competência capaz de desencadear inovações associadas aos novos conhecimentos e técnicas relacionados à biologia molecular e à engenharia genética, orientando-se para a formação de recursos humanos e para a constituição de uma infraestrutura laboratorial adequada.

A falta de coincidência entre as diretrizes dessas políticas repercutiu nos institutos públicos de pesquisa, não favorecendo a constituição de um campo de P&D no qual as diferentes competências existentes pudessem convergir para a realização de empreendimentos comuns. Tanto Bio-Manguinhos/Fiocruz quanto o Butantã, nos casos específicos analisados, e a despeito do distanciamento ainda presente entre os laboratórios de pesquisa biomédica *stricto sensu* e de pesquisa tecnológica e de produção industrial, representam iniciativas relevantes e ricas para pensar a superação ou atenuação das barreiras existentes para as estratégias tecnológicas em saúde nos países de menor grau de desenvolvimento.

Consideramos que a análise dessas experiências oferece balizamentos críticos para a reflexão sobre o desenvolvimento científico e tecnológico na área de vacinas, bem como sobre o papel das lideranças e modelos institucionais adotados até o presente, sugerindo-se a necessidade de elaboração de uma nova política de C&T capaz de superar as barreiras da dependência e responder ao desafio de construção de uma capacitação tecnológica local como fonte básica de competitividade e de desenvolvimento em saúde.

Nos primeiros dois tópicos, focalizamos o cenário internacional relativo às ações de organismos internacionais quanto à política de imunização, bem como os avanços da fronteira do conhecimento

biológico aplicados no âmbito do desenvolvimento de vacinas. Os reflexos dessas tendências no Brasil, tratados a seguir, ensejaram a mobilização do governo brasileiro para implementar uma política inovadora em termos de imunização e de produção industrial. Na seqüência, focalizamos o desenvolvimento das vacinas HB e Hib, finalizando com comentários críticos a respeito dessas experiências, situando-as em relação ao contexto político-institucional.

### **Vacinas: tecnologia a serviço da equidade e do desenvolvimento**

Nos últimos trinta anos fortaleceu-se a percepção internacional acerca do impacto das vacinas na saúde, bem como a excelente relação custo-benefício que incorpora. O seguinte trecho de um trabalho recente da Organização Mundial de Saúde (OMS) evidencia sinteticamente esta percepção:

...vaccines for a handful of childhood diseases such as diphtheria and whooping cough have cut the burden of disease in under-five by almost a quarter and now avert the death of about three million children a year. In the United States alone, the major childhood vaccines save between US\$ 3 and US\$ 30 for every US\$ 1 invested in them (WHO, 1996, p. xxii).

A imunização da população infantil em escala mundial nas últimas décadas alcançou índices até então inimagináveis: cerca de 80% dessa população é vacinada contra difteria, tétano e pertussis (vacina tríplice bacteriana — DTP), contra sarampo e poliomielite, verificando-se crescentemente a utilização das vacinas HB e Hib (WHO, 1996).<sup>5</sup>

Historicamente, a erradicação da varíola — na década de 1960 —, a eliminação da poliomielite e as possibilidades de eliminação do sarampo e do tétano neonatal constituíram marcos importantes que conferiram legitimidade e recursos ao esforço internacional para o aumento da oferta de vacinas, bem como para a implementação de programas nacionais de imunização. Como resultado das perspectivas oferecidas na redução da carga das doenças (*disease burden*), as agências internacionais, os governos e a sociedade civil se mobilizaram no sentido de privilegiar a área de vacinas no contexto das políticas nacionais de saúde, enfatizando-se sua importância sobretudo para os países menos desenvolvidos.

De fato, o esforço internacional de imunização contra doenças de maior incidência mundial vem sendo promovido, desde a década de 1970, por meio de uma série de iniciativas a cargo de agências internacionais, fundamentalmente a OMS, o Fundo das Nações Unidas para a Criança (Unicef) e a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) (Gadelha e Temporão, 1999). No âmbito das estratégias dessas agências destacou-se inicialmente o Programa Ampliado de Imunizações (PAI),<sup>6</sup> instituído em 1974 pela OMS, com o objetivo de imunizar a

população infantil mundial contra um conjunto de seis enfermidades prioritárias, que deveriam constar de modo obrigatório dos programas nacionais: sarampo, tétano, coqueluche, difteria, tuberculose (BCG) e poliomielite.<sup>7</sup>

Como suporte a esta iniciativa, o Unicef estabeleceu, no início da década de 1980, um programa de compras maciças desses imunobiológicos para distribuí-los gratuitamente aos países menos desenvolvidos, cujos preços eram inferiores aos do mercado internacional graças ao volume de cerca de um bilhão de doses/ano. Por sua vez, a OPAS criou um fundo rotatório que permite aos países da América Latina e do Caribe adquirir vacinas de tecnologia difundida com suas próprias moedas e a baixo preço.

Além disso, em 1990, foi criado o Children's Vaccine Initiative (CVI), uma organização não-governamental que representava a coalizão de grupos de interesse (muitas vezes antagônicos), formada para o desenvolvimento de novas vacinas, agregando representantes da academia, da sociedade civil, da indústria privada e do setor público.<sup>8</sup> Mais recentemente, em 1999, foi criada a Global Alliance for Vaccine and Immunization (Gavi). Resultado da articulação de um amplo leque de organismos internacionais públicos e privados (OMS, Unicef, Banco Mundial etc.), e com a constituição de um fundo inicial de 750 milhões de dólares proveniente da Fundação Bill e Melinda Gates, essa entidade constitui uma iniciativa de grande envergadura, tendo como objetivo ampliar a cobertura vacinal e reduzir o fosso entre as políticas de vacinação dos países ricos e pobres mediante a promoção de atividades de P&D relacionadas a produtos de alta relevância social para as regiões menos desenvolvidas (Temporão, 2002).

### **O salto à frente: a biotecnologia e o desenvolvimento de vacinas**

Estas iniciativas no campo da vacinação foram contemporâneas da última revolução científica na biologia, representada pela emergência, no início da década de 1970, da engenharia genética, que no Brasil foi denominada inicialmente de biotecnologia moderna.

As técnicas de engenharia genética que possibilitaram a manipulação direta dos genes de seres vivos constituem o resultado mais bem-sucedido de um conjunto de conhecimentos construídos pela biologia molecular no sentido de ampliar a compreensão do metabolismo dos seres vivos ao nível da interação entre suas diversas moléculas. Um marco decisivo na história dessa disciplina foi a identificação da estrutura em hélice dupla da molécula de DNA, em 1953, pelo biólogo americano Jim Watson e seu parceiro, o físico britânico James Crick, por meio da qual passou-se a compreender a relação entre a estrutura do DNA (que contém o código genético) e a formação, o funcionamento dos organismos vivos e a transmissão da informação hereditária.

A revolução biotecnológica propriamente dita iniciou-se duas décadas depois, com o desenvolvimento da técnica de DNA recombinante, por meio da qual foi possível a clonagem de genes de organismos de espécies diferentes. O primeiro a realizar a experiência foi Paul Berg e seus colaboradores, David Jackson e Robert Symons, em 1970, em Stanford, que fizeram a recombinação genética *in vitro*, obtendo uma molécula híbrida, formada por material genético de origens diferentes: o DNA de um vírus bacteriano (bacteriófago gama), alterado de modo a transportar os aminoácidos de uma proteína de *Escherichia coli*, e o DNA de um vírus de macaco (o vírus oncogênico SV40). Encontrou-se, assim, um meio de transportar um gene para uma bactéria, por intermédio de um vetor, e perpetuá-lo, aproveitando o mecanismo de reprodução celular da bactéria hospedeira. Abria-se não apenas a perspectiva de clonar a proteína de um organismo superior, mas também a possibilidade de transformar as bactérias geneticamente modificadas em uma fábrica de produção de proteínas mediante a introdução de seus aminoácidos em bactérias (Wilkie, 1994, p. 73; Winter & Winter, 1988, p. 38).<sup>9</sup>

Foram esses desenvolvimentos técnico-científicos que evidenciaram as possibilidades de aplicação industrial da biologia molecular e da engenharia genética. Tratava-se, a partir do conhecimento do funcionamento dos seres vivos em nível molecular, de desenvolver produtos utilizando microorganismos — ou material biológico proveniente de microorganismos — manipulados geneticamente segundo uma finalidade predeterminada. De fato, muito mais do que o campo específico da engenharia genética, o processo de aplicação industrial do conhecimento biológico passou por profundas transformações, caracterizando um movimento em que os conhecimentos empíricos para a obtenção de produtos davam lugar ao conhecimento racional em nível molecular, abarcando, além da engenharia genética, a produção de anticorpos monoclonais com o uso de hibridomas (baseado no trabalho de Milstein e Köler, de 1975, desenvolvido em Cambridge, Grã-Bretanha), novas tecnologias de bioprocessamento, técnicas de purificação e conjugação química de material biológico, entre outras contribuições tecnológicas oferecidas pela atividade de pesquisa.

O campo da saúde, assim como a agricultura, apresentava as maiores potencialidades de aplicação dos novos conhecimentos em biotecnologia. Entre os produtos de interesse social com possibilidade de desenvolvimento destacavam-se: biofármacos (antibióticos, vitaminas, hormônios etc.), reagentes para diagnóstico, hemoderivados e vacinas (OTA, 1984). Particularmente no campo das vacinas, o primeiro produto obtido com recurso às novas biotecnologias foi a vacina contra a hepatite B produzida por engenharia genética a partir do início da década de 1980, superando-se a antiga produção a partir de plasma humano obtido de pacientes infectados.

A despeito dos conhecimentos em engenharia genética ainda apresentarem uma utilização limitada no campo das vacinas, uma série de outras tecnologias (purificação, conjugação e bioprocessamento) foi introduzida nas últimas duas décadas, evidenciando possibilidades concretas de aplicação no âmbito da saúde pública. Entre as contribuições dos novos conhecimentos técnico-científicos destacam-se:

- disponibilidade de novos produtos para combate a doenças que não eram evitáveis por imunização (vacina contra meningites e pneumonia, para diversos tipos de gripe, novas perspectivas de vacinas contra a Aids, entre outros exemplos);
- produção sem necessidade de manipulação e processamento de material biológico infectado (caso da vacina contra a hepatite b por engenharia genética);
- proteção de grupos populacionais (notadamente crianças) em que a resposta imunológica não era eficaz para evitar o contágio de doenças transmissíveis pela aplicação de tecnologias de conjugação química (caso da vacina conjugada contra *Haemophilus influenzae* do tipo b [Hib] para combate, sobretudo, à meningite na infância);
- maior eficácia na obtenção de resposta imunológica e menor toxicidade de produtos tradicionais (caso dos avanços na vacina tríplice bacteriana acelular — DTaP);
- aumento das possibilidades de combinação de diversas vacinas em uma única apresentação (caso da possibilidade de combinação da vacina tríplice com hepatite B e Hib em programas nacionais de vacinação); e
- ganhos gerais no rendimento dos processos e na qualidade dos produtos (maior estabilidade e resistência ao calor, redução de efeitos colaterais etc.).

Vale ressaltar que o potencial inovador dos novos conhecimentos somente foi aproveitado pelas políticas de saúde nos países desenvolvidos — onde a engenharia genética se desenvolveu inicialmente — graças à sua incorporação pelo setor empresarial. Embora oriunda na universidade, a engenharia genética logo extravasou esse terreno, adentrando o mundo da atividade produtiva, por meio de um arranjo institucional inovador: as *new biotechnology firms*, que surgiram nos Estados Unidos, financiadas por capital de risco (*venture capital*), no final da década de 1970. Essas empresas de base tecnológica, em regra, nasceram a partir de iniciativas dos próprios pesquisadores, motivados pela possibilidade de aplicação produtiva e comercial dos resultados de seus trabalhos científicos.

No entanto, progressivamente, essas empresas cederam o lugar de protagonistas da inovação para os grandes produtores privados. Estes, diante das oportunidades de lucro oferecidas e demonstradas pelas

*new biotechnology firms*, passaram a comprá-las e a dominar as novas tecnologias, pela ampliação de acordos e parcerias com as instituições universitárias — o que permitiu o acesso aos resultados de pesquisa na fonte primordial de produção —, ou pela estratégia agressiva de tentar assegurar política e juridicamente os direitos de propriedade industrial.

Desse modo, a biotecnologia se tornou um negócio de empresas multinacionais, em que o vínculo entre pesquisa e produção é determinado pela lógica da concorrência empresarial entre esses grupos econômicos (Leveque *et alii*, 1996; Quental, 1996). Na área de vacinas, este processo mostra-se paradigmático. O que antes era um mercado marginal suprido por produtores independentes (inclusive do setor público), e que incorporava os avanços científicos de forma lenta e gradual, tornou-se um mercado para o qual os interesses dos grandes grupos farmacêuticos são dominantes. Atualmente, cerca de 80% do valor das vendas mundiais estão concentrados nos maiores grupos químicos ou farmacêuticos do mundo (Gadelha e Temporão, 1999), que estabelecem canais estratégicos de articulação com as instituições científicas mais capacitadas para gerar conhecimentos passíveis de aplicação industrial e, portanto, de utilização pelas políticas nacionais de saúde.<sup>10</sup>

Simultaneamente a este processo, quase todos os países desenvolvidos passaram a desenvolver programas e a priorizar a biotecnologia em sua agenda de ciência e tecnologia, sendo a área de vacinas sempre destacada. A ação do National Health Institute (NIH) nos Estados Unidos, os programas de biotecnologia da União Européia, do Japão e de outros países asiáticos (como a Coreia do Sul) constituem exemplos marcantes das iniciativas e da mobilização de recursos para estimular a pesquisa biotecnológica como uma fonte de competitividade das indústrias nacionais e uma frente de investigação que fornece conhecimentos essenciais para o combate dos problemas de saúde. Observa-se, assim, uma confluência sistêmica dos interesses empresariais, da comunidade científica e dos Estados nacionais, na qual reside o vínculo entre a P&D vacinas, a produção privada e as políticas nacionais de saúde.

### **Imunização e inovação: a mobilização do governo brasileiro**

Com base nestes estímulos, as políticas nacionais de saúde, em grande parte dos países menos desenvolvidos, passaram a reforçar as estratégias de vacinação, estabelecendo programas locais para o grupo básico das vacinas citadas anteriormente. O governo brasileiro se inscreveu nesse movimento internacional, criando, em 1973, o Programa Nacional de Imunizações (PNI). Como parte integrante do Programa Ampliado de Imunizações (PAI/OMS), aquele programa estabeleceu, progressivamente, estratégias de vacinação para as principais doenças evitáveis por imunização de alta incidência nacional ou regional

(poliomielite, tuberculose, sarampo, difteria, tétano, coqueluche, raiva, febre amarela, entre outras).

A política de imunização do governo — que envolveu, além do Ministério da Saúde, os governos estaduais e municipais e as forças armadas, e contou com a crescente participação da sociedade civil — não se limitou à estratégia dos dias nacionais de vacinação, estabelecendo, ao longo das últimas décadas, a infra-estrutura de apoio requerida para o sucesso de uma operação complexa que deveria atingir um amplo contingente populacional, disperso, em sua maior parte, em um vasto território. Destacam-se, nesse sentido, as seguintes medidas implementadas:

- estruturação de uma rede de frio no país para viabilizar a vacinação em um território de dimensões continentais;
- capacitação de recursos humanos para operacionalizar as ações de vacinação em massa;
- criação de centros de referência em imunobiológicos especiais que atualmente cobrem 89% das unidades federadas (PNI, 1998), viabilizando a vacinação de grupos especiais (imunodeprimidos, entre outros);
- criação de um sistema de informação e de vigilância epidemiológica em saúde, possibilitando a avaliação de indicadores de cobertura, de resposta imunológica, reações adversas e de evolução epidemiológica no âmbito das distintas regiões.
- estabelecimento de controle de qualidade das vacinas produzidas no país e de outros imunobiológicos, realizado pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), da Fundação Oswaldo Cruz.

Um marco decisivo da intervenção do Estado relacionado à produção industrial de vacinas foi o Programa de Auto-Suficiência Nacional em Imunobiológicos (Pasni).<sup>11</sup> Instituído em 1985, este programa pretendia contornar as dificuldades em termos de oferta de vacinas e soros essenciais, obtidos até então por meio de importações e pela produção privada. Em 1981, o maior produtor local de imunobiológicos na época — principalmente da vacina tríplice bacteriana, DTP (difteria, tétano e coqueluche) —, a Sintex do Brasil, empresa privada de capital estrangeiro, encerrou as atividades, em consequência dos novos requisitos da política de saúde, acarretando uma crise de suprimento de imunobiológicos num período em que o desequilíbrio na balança de pagamentos impunha rígido controle às importações. Por outro lado, a produção local, representada pelos laboratórios públicos, era insuficiente para atender à demanda nacional e precária em termos de qualidade e dos padrões exigidos pelos organismos internacionais.

A crise de abastecimento de soros e vacinas comprometia a política de imunização do governo. Tal situação levou ao estabelecimento do

Pasni, cuja finalidade era viabilizar as ações de saúde pública e, ao mesmo tempo, elevar a qualidade e expandir a produção nacional. Pretendia constituir um parque produtivo público, formado por uma rede de laboratórios oficiais,<sup>12</sup> notadamente os institutos públicos, muitos dos quais haviam sido criados no início do século XX para desenvolver e fabricar produtos relacionados à saúde animal e humana. Mediante investimentos maciços, que, entre 1985 e 1999, totalizaram cerca de 150 milhões de dólares (Gadelha e Temporão, 1999, p. 24),<sup>13</sup> o programa passou a coordenar as ações desses produtores, visando, num prazo de cinco anos, atingir a auto-suficiência nacional e a substituição progressiva de importações dos produtos vinculados ao PNI, notadamente as vacinas tríplice, antipoliomielite e toxóide tetânico, cuja dependência de importações era mais acentuada naquele momento.

Graças ao programa, a produção de imunobiológicos se consolidou a partir daí como um segmento em que o Estado se tornou ao mesmo tempo o maior cliente e produtor. Os laboratórios oficiais passaram a reunir a competência nacional, tanto em termos industriais quanto de P&D em biotecnologia moderna e tradicional (Gadelha e Temporão, 1999). Estruturou-se a maior capacidade de produção de vacinas da América Latina, representando, certamente, uma das maiores no âmbito dos países menos desenvolvidos.

Concomitantemente a esta evolução da política de imunização, ocorreu o desenvolvimento da engenharia genética e da biologia molecular no país, cuja difusão iniciou em meados da década de 1970, quando o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) passou a incluir o apoio à pesquisas na área entre os seus programas de fomento. Ambicionando acompanhar a revolução científico-tecnológica em curso no cenário internacional, os cientistas da área biológica não se limitaram ao papel de meros espectadores, pressionando seus representantes no CNPq para obter financiamento para a pesquisa nos novos campos disciplinares. Em 1975 foi instituído o Programa Integrado de Genética (PIG) e em 1978 foi implementado o Programa Integrado de Engenharia Genética (Pieg), que contou com suporte da Financiadora de Estudos e Projetos (Finep), então a principal agência nacional de fomento às atividades de pesquisa e desenvolvimento tecnológico.<sup>14</sup>

Não obstante sua relevância, essas primeiras iniciativas da política de C&T apresentavam um caráter eminentemente científico, sem prever aplicações industriais baseadas em engenharia genética, o que passou a constar do horizonte de metas dos programas implementados na década seguinte: o Programa Nacional de Biotecnologia (Pronab), criado em 1981, e o Subprograma de Biotecnologia (SBIO) do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (PADCT), instituído em 1985.

O Pronab — cuja coordenação ficou a cargo do CNPq, da Finep e da antiga Secretaria de Tecnologia Industrial (STI) do Ministério da

Indústria e Comércio — constituiu o primeiro programa global de desenvolvimento nacional em biotecnologia, enfatizando os setores de energia, agropecuária e de saúde. Neste último, selecionou um conjunto de produtos a serem desenvolvidos em função de sua relevância para as ações de diagnóstico, controle e tratamento de enfermidades: polipeptídios (como insulina, interferon etc.); vacinas de DNA recombinante relacionadas às patologias tropicais; anticorpos monoclonais e enzimas de uso industrial (Pronab, 1982, p. 27).

Apesar da ênfase conferida à capacitação tecnológica empresarial, considerava-se que esta seria alcançada em uma etapa posterior de desenvolvimento da engenharia genética, sendo primordial naquele momento vencer a barreira representada pela carência extrema de recursos humanos, notadamente na técnica de DNA recombinante, acessível aos pesquisadores por não ser submetida ao sigilo industrial. A experiência internacional indicava que, por seu caráter multidisciplinar, a moderna biotecnologia exigia a constituição de equipes formadas por um amplo espectro de especialistas: das disciplinas básicas de biologia (notadamente bioquímicos, microbiologistas, geneticistas e imunologistas) à engenharia de sistemas e de produção ligados à otimização de processos fabris. Assim, o programa dirigiu seus investimentos para a qualificação de novos profissionais. Para tanto, destacou como estratégia de capacitação, cursos para treinamento e aperfeiçoamento no âmbito das técnicas de engenharia genética; contratação de especialistas estrangeiros para atuar nas instituições envolvidas com o programa; e concessão de bolsas para pós-graduação e pós-doutoramento no país e no exterior.

Antes mesmo do encerramento do Pronab em 1985, o Programa de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (PADCT),<sup>15</sup> lançado nesse mesmo ano, considerou a engenharia genética aplicada a processos industriais como área prioritária a ser contemplada. O SBIO perseguiu os mesmos propósitos e prioridades do Pronab, mantendo como objetivo geral “criar meios e condições para a execução de programa integrado envolvendo atividades de pesquisa básica e aplicada, desenvolvimento experimental e serviços técnicos, para o domínio de processos e métodos de biotecnologia e sua aplicação nos setores de saúde, agropecuária e energia” (PADCT, SBIO, 1994). Quanto à saúde, os tópicos mais significativos diziam respeito ao isolamento de genes (via clonagem molecular) e à preparação de anticorpos monoclonais (pela tecnologia de hibridoma), utilizados em métodos de diagnóstico, bem como à caracterização de antígenos e à clonagem molecular de genes de parasitos, visando ao desenvolvimento de vacinas. Estas últimas foram consideradas, em todas as três fases do programa (iniciadas em 1985, 1991 e 1998), como uma prioridade para o financiamento de projetos, embora tenha declinado progressivamente a participação da área da saúde no Subprograma de Biotecnologia.

Este foi o cenário político-institucional que, em meados da década de 1980, presidiu as diretrizes tomadas pelas instituições públicas que, como o Instituto Butantã e a Fiocruz, estavam vinculadas ao sistema de C&T e à política de saúde, em particular ao PNI e ao Pasni. Desfrutando dos incentivos oferecidos pelos distintos programas, estas instituições movimentaram-se de forma diferente nesse contexto, como veremos a seguir, alcançando resultados cuja distinção remete tanto às suas características histórico-institucionais, quanto às escolhas e ao escopo das ações de suas lideranças técnico-científicas.

Focalizamos aqui o desenvolvimento das vacinas HB e Hib, que, como comentado anteriormente, constituem as duas novas vacinas que passaram a ser utilizadas de forma crescente pelo programa nacional de vacinação, aliando alta relevância para a política de saúde e um expressivo conteúdo de pesquisa. Enquanto a vacina contra a hepatite B é a única industrializada mundialmente com técnicas de engenharia genética, a Hib é produzida utilizando-se processos avançados de conjugação química e de bioengenharia para fermentação, purificação e caracterização de macromoléculas (Homma *et alii*, 1998).

No Brasil, graças aos investimentos feitos pelo Instituto Butantã e pela Fiocruz, essas vacinas passaram não somente a fazer parte do programa de vacinação como também a ser produzidas localmente, sendo que já se domina todo o ciclo tecnológico da produção da vacina HB, e a Hib está em processo de absorção da tecnologia básica de produção por parte de Bio-Manguinhos.

### **O Instituto Butantã e a vacina contra a hepatite B**

O Instituto Butantã, órgão público ligado à Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, foi o responsável pelo desenvolvimento e a produção da vacina contra a hepatite B no Brasil. Tanto essa instituição quanto o Instituto Oswaldo Cruz<sup>16</sup> no Rio de Janeiro — núcleo original da atual Fundação Oswaldo Cruz —<sup>17</sup> foram criados em 1900 para combater a peste bubônica, que chegara ao Brasil, pelo porto de Santos, em 1899. Com o transcorrer do tempo ambos ampliaram suas atividades: o Butantã se especializaria em ofidismo, realizando não apenas pesquisa mas também a produção de soro antiofídico, entre outros produtos imunobiológicos requeridos pelo serviço sanitário. O Instituto Oswaldo Cruz, por sua vez, alargou o horizonte de suas atribuições, institucionalizando a pesquisa biomédica em diversos campos, aliada à produção de soros e vacinas e ao ensino da medicina experimental.<sup>18</sup>

Preservando suas atribuições ao longo do século XX, foi a partir de 1985, com os incentivos do Pasni, que o Instituto Butantã sofreu um profundo processo de modernização, a partir do qual a produção de soros perdeu a feição artesanal, iniciou-se o desenvolvimento de produtos terapêuticos via biotecnologia e consolidou-se a produção

de vacinas, sobressaindo a vacina tríplice bacteriana (DTP) e os componentes a ela associados (difteria, toxóide tetânico e pertussis), isolados ou combinados de formas diversas (dupla infantil e adulto). Além desses produtos, fabrica em pequena escala as vacinas contra a tuberculose e a raiva humana, complementando os maiores produtores nacionais desses insumos, respectivamente a Fundação Ataulfo de Paiva e o Instituto de Tecnologia do Paraná (Tecpar).

Uma das principais medidas adotadas nesse processo de modernização foi a criação, em 1985, do primeiro Centro de Biotecnologia em saúde do país, de acordo com a tendência então em voga de reunir as atividades de P&D sob esse formato organizacional, diferenciando-as da atividade de pesquisa básica *stricto sensu*. Atraindo um grupo de pesquisadores — que atualmente congrega cerca de quarenta pesquisadores, dos quais 25 são doutores — dedicados à pesquisa tecnológica, o centro visava ao desenvolvimento de produtos e processos com ênfase em soros e vacinas,<sup>19</sup> investindo no domínio de tecnologias inovadoras de produtos, como a vacina contra a coqueluche acelular, contra a raiva em cultura celular (substituindo o uso de cérebro de camundongo recém-nascido), contra a meningite BC conjugada (em desenvolvimento com a Fiocruz e o Instituto Adolpho Lutz).

Indubitavelmente, a vacina HB constitui o resultado mais visível dos esforços tecnológicos realizados pelo Centro de Biotecnologia na última década e meia. O processo de P&D teve início em 1993, a partir de um acordo de colaboração tecnológica com um pesquisador proveniente da antiga União Soviética. Em torno dele reuniu-se um grupo de pesquisa voltado especificamente para o desenvolvimento do produto. A fase de bancada foi concluída em 1996, procedendo-se, a seguir, ao *scale up*. Em 1998, com os estudos de campo em humanos iniciados, o Butantã produziu cinco milhões de doses, sendo capaz de elevar a oferta no ano para dez milhões de doses em 1999.

Entretanto, em virtude de problemas advindos dos requerimentos de realização de testes clínicos — para os quais a infra-estrutura existente no país se mostrou insuficiente —, só recentemente a vacina contra a hepatite B passou a ser aplicada na população. Teve início em 2001, com o atendimento de uma demanda do PNI de um milhão de doses, havendo a estimativa de que a produção atinja um patamar de produção superior a trinta milhões em 2003, consolidando a primeira vacina produzida localmente com base na nova biotecnologia.<sup>20</sup>

Alguns fatores foram decisivos para o início da atividade de P&D da vacina contra a hepatite B pelo Butantã. De um lado, como visto, este foi um dos primeiros produtos em saúde desenvolvidos com base na tecnologia de recombinação genética, representando um interesse para os cientistas que ambicionavam dominar os conhecimentos técnico-científicos de fronteira. De outro, as hepatites virais, a partir da década de 1980, sobressaíam como problema de saúde pública no país, ensejando uma série de ações da política de saúde.<sup>21</sup> Ante o quadro

sanitário, a política de vacinação do governo brasileiro concentrou-se no primeiro momento nas áreas de risco e de grupos populacionais específicos, como, por exemplo, os profissionais de saúde e dependentes químicos, evoluindo para a implementação da vacinação infantil em todo o país, como mostra o Quadro 2.

**Quadro 2**  
**Marcos da introdução da vacina contra a hepatite B na política de saúde**

Ano	Evento
1991	Implementação e ampliação da vacinação contra a hepatite B na Amazônia ocidental
1992	Implantação da vacina contra a hepatite B para grupos de alto risco em todo o país
1993	Ampliação da vacinação para menores de cinco anos em Santa Catarina e no Espírito Santo e para profissionais de saúde do setor público
1994	Inclui profissionais de risco no setor privado
1996	Campanha nacional de vacinação contra a hepatite B, envolvendo escolares e odontólogos
1997	Oficialização da indicação da vacina contra a hepatite B para menores de um ano em todo o país e para menores de 15 anos em áreas de alta prevalência (Amazônia Legal, Santa Catarina, Espírito Santo e regiões do Paraná)
1999	Implementada a vacinação contra a hepatite B para menores de um ano em todo o país. Nas áreas de grande endemicidade — região Norte e estados do Espírito Santo, Paraná, Santa Catarina e Distrito Federal —, vacina-se a população menor de 15 anos.

Fonte: PNI(1998) *apud* Gadelha (2000).

Além disso, fatores de ordem econômica também atuaram de forma importante para a decisão de iniciar um processo de pesquisa e desenvolvimento e de absorção dos conhecimentos essenciais para a produção desta vacina no Brasil. À medida que a política de vacinação contra a hepatite B avançava, os custos de importação cresciam de forma explosiva. Em 1995, por exemplo, 73% do gasto do país com importação de vacinas foi efetuado com as compras de HB.

Por último, cabe destacar o apoio recebido pelo projeto na área de saúde e de C&T.<sup>22</sup> O Ministério da Saúde comprometeu-se a comprar a vacina no momento em que o seu desenvolvimento obtivesse êxito, bem como destinou recursos expressivos do Pasni para o desenvolvimento tecnológico, sendo o único instituto entre os laboratórios oficiais a obter financiamento para tal atividade. Ademais, em face de seu caráter inovador, recebeu recursos da Finep e do CNPq, e da Fapesp.

O desenvolvimento da vacina HB provocou resultados imediatos para a política de saúde, entre os quais destacam-se:

- queda acentuada no preço da vacina adquirida pelo governo brasileiro (de oito dólares para oito centavos de dólar a dose) antes mesmo de o Instituto Butantã iniciar a produção, uma vez que os produtores internacionais se viram ameaçados pela produção local;<sup>23</sup>
- economia de divisas num momento de dificuldades do balanço de pagamentos;
- consolidação de uma capacitação tecnológica capaz de tornar o país competitivo em produtos de alta tecnologia em saúde.

Do ponto de vista institucional, legitimou-se o Centro de Biotecnologia, interligando a pesquisa biomédica com atividade industrial, o que contribuiu para o êxito do *scale up*. De fato, a experiência corrobora o argumento, há muito defendido pelos especialistas, segundo o qual a pesquisa na área tecnológica só se viabiliza, em termos de produção industrial e de utilização pela política de saúde, se for vinculada desde o início a uma estrutura empresarial de desenvolvimento tecnológico. Tal percepção, internalizada na cultura institucional — e que explica em parte o sucesso do empreendimento —, é difundida em folhetos de divulgação do Instituto Butantã, dos quais extraímos o trecho a seguir, que enfatiza o elo necessário e sistêmico entre pesquisa e produção e a relação efetiva destas com o desenvolvimento nacional: “A produção nacional de vacinas não é simplesmente um problema econômico. Quem não produz não desenvolve, quem não desenvolve não pesquisa. Quem não pesquisa continua subdesenvolvido e dependente.”

### **A vacina *Haemophilus influenzae* tipo b e a Fundação Oswaldo Cruz**

A Fiocruz é uma organização pública vinculada ao Ministério da Saúde que, assim como o Butantã, foi criada, no início do século XX, para combater as doenças infecciosas e parasitárias. Atualmente, constitui um complexo institucional que congrega diversas unidades técnico-científicas, situadas na sede no Rio de Janeiro e em outros quatro estados brasileiros, especializadas em pesquisa biomédica e social, ensino, controle da qualidade, produção e prestação de serviços assistenciais.<sup>24</sup>

A atividade de produção industrial teve como marco decisivo a criação de Bio-Manguinhos, na segunda metade da década de 1970, como uma unidade dedicada à produção de vacinas e reagentes para diagnóstico, realizada até então nos laboratórios de pesquisa biomédica. Transferindo alguns pesquisadores e técnicos desses laboratórios que operavam a produção de soros e vacinas, e contratando um microbiologista que trabalhava na Bayer alemã para coordenar as atividades, a nova unidade, além de dar continuidade aos produtos já fabricados — com destaque para a vacina contra a febre amarela —, inaugurou uma linha de produção com a vacina contra as meningites

A e C, iniciada em 1976, graças ao acordo de transferência de tecnologia e de equipamentos com o Instituto Mérieux. Em 1980, foram firmados acordos de transferência de tecnologia com duas instituições japonesas: o Instituto Biken, visando à vacina contra o sarampo, que passou a ser produzida em 1983, e o Japan Poliomielite Research Institute, que permitiu a fabricação da vacina contra a poliomielite, a partir de 1984, com o princípio ativo (*bulk*) importado.

Um novo impulso foi dado a Bio-Manguinhos com a criação do Pasni em 1985. Ampliou-se a capacidade em termos de formulação e envase, aumentando progressivamente o faturamento, bem como priorizou-se a produção de vacinas contra a febre amarela, sarampo, poliomielite, tríplice bacteriana (DTP), além de reativos para diagnóstico. Desse ponto de vista, Bio-Manguinhos conseguiu cumprir com relativo sucesso as expectativas do Pasni, cobrindo parte das necessidades do mercado nacional no que se refere à formulação e envase de vacinas. Além da modernização geral da infra-estrutura e a melhoria da qualidade da produção, instalou-se a maior planta de processamento final de vacinas da América Latina (Gadelha, *et alii*, 1996; Gadelha e Temporão, 1999).

Já no que concerne ao desenvolvimento tecnológico, não obteve um desempenho equivalente. De início a atividade de P&D não constituía um setor independente da produção de vacinas, limitando-se a adaptar e a aperfeiçoar as tecnologias transferidas relativas ao processamento final das vacinas. Posteriormente, a ampliação da pauta produtiva para *kit* diagnóstico passou a envolver essa atividade, tratando-se também de aperfeiçoamento de tecnologias de uso corrente e não de desenvolvimento inovador.<sup>25</sup>

Tal configuração relaciona-se à trajetória recente da Fiocruz. Desde a reforma realizada em meados da década de 1970, conduzida por Vinicius da Fonseca — economista da Secretaria de Planejamento nomeado para dirigir a instituição pelo governo Ernesto Geisel —, estruturou-se em sítios diferentes a atividade de produção de imunobiológicos e de pesquisa biomédica *stricto sensu*. Essa organização institucional apresentava pouca sintonia com as tendências da inovação já esboçadas naquele momento pela engenharia genética, segundo a qual o desenvolvimento de tecnologia dependia da articulação do conhecimento científico e tecnológico com a área industrial. O resultado não antecipado dessa divisão de trabalho foi a institucionalização de lógicas e interesses diferenciados, com o conseqüente distanciamento entre as esferas científica e tecnológica. A pesquisa biomédica se organizou sem interface com a tecnologia e sem pretensão de natureza comercial, estruturando-se em torno de objetivos semelhantes aos da universidade, ou seja, produção de conhecimento e formação de pesquisadores. Sua feição acadêmica a levaria a se orientar pela política de C&T e não pela política de saúde. Essa tendência se manifestaria em alguma medida mesmo naqueles laboratórios que internalizaram os

conhecimentos e as técnicas associados à biotecnologia moderna, cujos cientistas ficaram divididos entre a produção de conhecimento e o desenvolvimento tecnológico.

Por outro lado, a distância entre ciência e tecnologia dificultou a difusão da biotecnologia moderna dos laboratórios de pesquisa biomédica, que a internalizaram primeiro, para os laboratórios de pesquisa tecnológica, situados nas unidades fabris e restritos ao marco técnico-científico da biotecnologia tradicional empregada na produção dos imunobiológicos selecionados pelo Pasni.

Esse distanciamento não foi removido, embora, em meados da década de 1980, tenham sido feitos esforços para criar um centro de biotecnologia com vistas a integrar diferentes setores e departamentos das unidades de pesquisa e de produção, de modo a se instituir um campo de P&D em biotecnologia moderna.<sup>26</sup> De acordo com Eduardo Leser, engenheiro químico de Bio-Manguinhos<sup>27</sup> designado para coordenar a sua implantação, o centro funcionaria integrando fisicamente os laboratórios de pesquisa básica e aplicada e um setor piloto de desenvolvimento de produção a ser estabelecido, sendo este a intermediar a relação com o setor de produção industrial de Bio-Manguinhos.<sup>28</sup> No que concerne ao trabalho propriamente dito, a idéia era estimular projetos relativos ao diagnóstico das doenças transmissíveis por transfusão de sangue, com ênfase na Aids, doença de Chagas, hepatites e malária.

Numa segunda fase seriam considerados os projetos de pesquisa, desenvolvimento e produção de antígenos sintéticos e de fármacos somente sintetizáveis por processos de engenharia genética. Além disso, deveria atuar como um programa de treinamento e de formação de recursos humanos em biotecnologia, contando com instalações para a realização de cursos práticos avançados, quer na forma de cursos de curta duração, quer na forma de créditos formais de pós-graduação. Quanto aos recursos para a construção do complexo de laboratórios, estimava-se conseguir um aporte substantivo de recursos mediante um convênio firmado com o Instituto Nacional de Assistência Médica Previdenciária (Inamps), órgão do Ministério da Previdência e Assistência Social, e com o Ministério da Saúde. Esperava-se que esse montante de recursos direcionados especificamente para a atividade e a aglutinação de pesquisadores em torno de objetivos definidos construiriam um sistema científico e tecnológico suficientemente forte para atrair novos projetos e cooperação internacional. Nesse sentido foram feitos contatos com a United Nations Development Program (UNDP) e a OPAS, bem como com os centros do Rio Grande do Sul, do Instituto Butantã, e com o Pólo de Biotecnologia do Rio de Janeiro, o Bio-Rio.

Apesar do entusiasmo inicial e das decisões tomadas, o projeto não se concretizou, tendo a instituição optado por investir, a partir de 1989, no aumento de sua capacidade produtiva por meio da construção de uma planta industrial voltada para a fabricação de vacinas bacterianas.

As limitações da atividade de P&D em Bio-Manguinhos se devem, em larga medida, às condições institucionais resultantes desse processo. Com efeito, dos 51 pesquisadores que compunham a área de P&D em Bio-Manguinhos em 1996, apenas um possuía o título de doutor e cinco eram mestres e somente 22 pertenciam ao quadro permanente, mantendo o restante um contrato de trabalho com vínculo precário.<sup>29</sup> Por outro lado, os investimentos realizados dependiam exclusivamente do orçamento da Fiocruz e do faturamento da unidade com a venda de seus produtos (Gadelha e Temporão, 1999, p. 35).

Foi nesse contexto que Bio-Manguinhos iniciou o processo de absorção da tecnologia da Hib, permanecendo uma aposta a sua articulação e os resultados efetivos decorrentes de um esforço endógeno para a inovação de produtos e processos. Com efeito, a unidade já vinha investindo em atividades de P&D, visando produzir vacinas bacterianas de boa qualidade por fermentação (meningites B, C e A/C, entre outras). Mas se essa competência constituía uma base importante para a absorção de uma tecnologia de fronteira, ela era ainda incipiente para viabilizar, a curto prazo, sua utilização pela política de saúde. Assim, percebeu-se a absorção de tecnologia da Hib como uma estratégia para 'queimar etapas', mediante o esforço endógeno de P&D, ao mesmo tempo em que poderia alavancar a capacitação endógena de pesquisa e desenvolvimento da instituição.

A esses fatores foi somada a pressão crescente dos organismos internacionais (OPAS, OMS e CVD) para a utilização da Hib pelos países menos desenvolvidos, em virtude de seu elevado impacto nas condições de saúde.<sup>30</sup> No Brasil, em particular, o contágio por *Haemophilus influenzae* do tipo b constituía a causa mais freqüente de meningite na infância, possuindo uma alta incidência (em torno de 0,5% da população infantil) e grande impacto na mortalidade infantil, além de ser responsável por complicações no sistema nervoso. Com base nestes indicadores e a despeito do alto custo (em torno de 2,5 dólares a dose), a Hib passou a ser introduzida, em 1998, na rotina de vacinação infantil em todo país.

Dois aspectos foram fundamentais para o êxito da negociação empreendida por Bio-Manguinhos. Em primeiro lugar, a escolha de uma empresa líder mundial na área farmacêutica que detinha a tecnologia (SmithKline Beechan) e que se dispusesse a transferi-la, uma vez que a tecnologia é dominada por um grupo reduzido de grandes empresas que, em geral, não negociam conhecimentos, mas sim produtos. Neste caso, contou favoravelmente o tamanho do mercado nacional e a capacidade de processamento final instalada, que garantia a compra do *bulk* do fornecedor de tecnologia durante o período de transferência, estabelecendo-se um acordo comercial acoplado a um acordo de transferência de tecnologia num prazo de cinco anos.<sup>31</sup> Além disso, assegurou-se que o Ministério da Saúde, através do Programa Nacional de Imunizações (PNI), compraria as vacinas durante e após o período de absorção da tecnologia. Assim, o envase da Hib se iniciou

em 1999, sendo previsto o domínio de todo o ciclo tecnológico até 2003-04.

Embora prevaleça a tendência a investir na transferência de tecnologia mais do que no desenvolvimento endógeno de novos produtos e processos, o acordo de transferência de uma tecnologia de fronteira contribui para a política de saúde com os seguintes resultados:

- envasamento e oferta de 7,5 milhões de doses no primeiro ano ao PNI, prevendo-se chegar a 15 milhões de doses em 2000, atendendo à demanda nacional (atingiu, de fato, 88% de cobertura, como mostra o Quadro 1) e permitindo economia de divisas para o país;
- transferência completa de conhecimentos tecnológicos de fronteira que possuem capacidade de aplicação mais geral (efeito de *spill over*) para as atividades de P&D vinculadas às vacinas produzidas por fermentação e por técnicas de conjugação;
- demonstração da viabilidade de ‘queimar etapas’ de pesquisa e desenvolvimento mediante um modelo de transferência de tecnologia de um imunobiológico moderno;
- ganho econômico para a unidade produtora nacional, viabilizando um maior aporte de recursos para o investimento em P&D;
- alavancagem do potencial nacional de pesquisa em uma área estratégica, considerando que grande parte das vacinas bacterianas do futuro deve ser conjugada;
- aumento da possibilidade de estabelecimento de uma estratégia de combinação de vacinas, elevando a eficiência do PNI (combinação, por exemplo, da Hib com a DTP e a hepatite B).

As seguintes afirmações efetuadas nas entrevistas com o diretor da unidade (Akira Homma) evidenciam a orientação adotada por Bio-Manguinhos, que concedeu, comparativamente ao Instituto Butantã, um peso maior às atividades de produção industrial e em grande escala, subordinando a aplicação dos resultados de pesquisa à questão industrial: “Para ter tecnologia tem de ter produção industrial em escala” e “Somente começa a aplicar quando resolve a questão industrial.”

### **Conclusão**

Embora não tenhamos abordado todos os aspectos do processo de inovação técnico-científica envolvidos no desenvolvimento das vacinas HB e Hib, estas experiências são reveladoras dos limites engendrados pela dependência econômica e tecnológica do país, sobrelevando-se o protagonismo dos atores diante dos condicionamentos impostos. Tanto o Instituto Butantã quanto Bio-Manguinhos não dispunham de uma estrutura moderna de P&D, apresentando um reduzido porte econômico, uma pequena capacitação do quadro técnico-científico e um modelo

de gestão não-profissional (Gadelha e Temporão, 1999). Assim, tratava-se, em um mesmo movimento, de gerar a inovação em termos de produtos e processos e construir as condições de infra-estrutura para viabilizá-la. Nessa perspectiva, pode-se dizer que o êxito dessas experiências em constituir uma base endógena de tecnologia deveu-se não à imitação de modelos externos à vida institucional, mas sim mediante a adaptação e transformação das circunstâncias locais. Tal processo, que resultou em modernização organizacional, foi desencadeado pelos cientistas e dirigentes institucionais que souberam aproveitar as condições dos contextos, nacional e estrangeiro, sobretudo as políticas de C&T e os incentivos dos organismos internacionais para a área de vacinas. Perceberam ali uma oportunidade de responder à demanda da política de saúde de maneira não tradicional, agregando a seus produtos conhecimentos situados na fronteira técnico-científica.

Por outro lado, de um ponto de vista mais amplo, essas experiências evidenciam os dilemas e as contradições no plano das políticas públicas.<sup>32</sup> Nesse sentido, sobressai, em primeiro lugar, a desarticulação entre pesquisa científica e produção industrial no campo da política de saúde, no qual se verifica a ausência de prioridades, estratégias e recursos para o desenvolvimento de vacinas no âmbito do Ministério da Saúde desde a criação do PNI em 1973. A força da política de saúde vinculada à imunização jamais se desdobrou em termos de estímulo à pesquisa e ao desenvolvimento de novas ou melhores vacinas, não havendo nenhuma fonte de financiamento à pesquisa básica e aplicada na área, a despeito dos vultosos recursos envolvidos nos programas de vacinação.

O apoio a estudos e investigações científicas pelo Ministério da Saúde tem se restringido às atividades vinculadas às ações operacionais de curto prazo, tais como realização de inquéritos sobre a cobertura vacinal, avaliação da potência e do nível das respostas sorológicas a diferentes formulações, levantamento de eventos adversos, avaliação da cadeia de frio e estudo da adequação dos profissionais de saúde no manejo de seringas (PNI, 1998). Mais surpreendente ainda é o fato de que mesmo o apoio dado especificamente à área de produção pelo Pasni (investimentos da ordem de 150 milhões de dólares entre 1986 e 1998, de acordo com informações do próprio programa) não envolveu a canalização de recursos para o desenvolvimento de vacinas, à exceção da vacina contra a hepatite B.

De fato, o programa confundia, em termos conceituais, o desenvolvimento tecnológico, que necessariamente deve estar assentado numa base de pesquisa ampla e complexa, com a obtenção de tecnologia operacional de produção. Como desdobramento desta orientação, o investimento realizado concentrou-se em obras e equipamentos, relegando a segundo plano o investimento em atividades de P&D, bem como a formação e qualificação de recursos humanos. Certamente esta orientação explica o fato de a auto-suficiência jamais ter sido atingida

sequer aproximadamente das metas previstas,<sup>33</sup> uma vez que a pesquisa desenvolvida internacionalmente coloca, a cada momento, novas possibilidades em termos de produtos e processos que os agentes nacionais se mostram incapazes para acompanhar.

Nesse sentido, pode-se dizer que as decisões tomadas pelo Pasni não estimularam adequadamente o horizonte tecnológico das instituições. Na prática, elas significavam a opção pela transferência de tecnologia desenvolvida no exterior, em detrimento de inovação tecnológica endógena, sendo a atividade de pesquisa e desenvolvimento desconsiderada como um componente essencial da estratégia nacional para a área de vacinas.

Não apenas o programa limitou a possibilidade de difusão da biotecnologia moderna em um dos seus principais campos de aplicação, como mostrou pouca sintonia com a política de C&T, que visava aumentar a capacidade tecnológica das empresas nacionais. Assim, enquanto essa política incentivava a apropriação dos novos conhecimentos e técnicas biotecnológicas, a política de saúde preferiu a rota das tecnologias tradicionais, abstendo-se de impor o desafio da inovação tecnológica aos produtores públicos de insumos para a saúde. Todavia, e paradoxalmente, o Pasni foi o responsável pela instalação, no Brasil, do maior parque produtivo da América Latina, o que torna o setor um nicho de extrema importância para o desenvolvimento do país na área de biotecnologia em saúde.

A falta de sinergia entre as diretrizes da política do Ministério da Saúde e as da política de C&T não contribuiu para a constituição de um campo de P&D moderno nas instituições públicas de pesquisa, cuja organização estabelecia uma diferenciação e um afastamento entre a pesquisa biomédica *stricto sensu* e a pesquisa tecnológica e a produção industrial.

Deve-se salientar que esse formato organizacional é compatível com a identidade profissional construída nas últimas décadas pela coletividade científica brasileira, na qual prevalecem os valores e as práticas acadêmicas. Isto é, a profissionalização ensejada pela política de C&T representou a institucionalização de uma dinâmica social, baseada no controle exercido pelo cientista sobre o conteúdo do conhecimento e sobre o sistema de recompensas, a partir do qual se dá o acesso aos postos de trabalho e a ascensão na carreira. Com este modelo acadêmico passaram a predominar a lógica e as prioridades ditadas pelos campos disciplinares, favorecendo-se o avanço da pesquisa básica em detrimento da pesquisa aplicada à solução de problemas práticos, apesar de a política de C&T, desde a década de 1970, revestir a ciência de um caráter estratégico para o desenvolvimento nacional.

Mesmo numa área de alto impacto social como a de vacinas, a pesquisa obedece mais à lógica da geração de conhecimentos — orientada pela comunicação e avaliação entre pares — do que às demandas da política de saúde, que requer estratégias especificamente

voltadas para o desenvolvimento de tecnologias de produtos e processos. O exemplo do PADCT é ilustrativo a esse respeito. Entre 1991 e 1997, fase 2 do Subprograma de Biotecnologia, foram financiados 158 projetos de pesquisa em todas as áreas (saúde, agroindústria e energia), dos quais 14 (9%) eram relacionados à pesquisa em vacinas, evidenciando-se a prioridade conferida. Contudo, apesar de ter sido identificada uma elevada produtividade científica em termos de publicações, nenhum desses projetos chegou, até o presente, a se desdobrar em produtos e processos efetivamente utilizados (ou mesmo com perspectiva de utilização nos próximos anos) na atividade de produção industrial e, portanto, pela política de saúde.

Os dois casos analisados mostram que o contexto favorável para a pesquisa em vacinas no Brasil, tanto no que se refere à política de saúde quanto à política de C&T, somente levou à aplicação dos resultados da atividade de pesquisa quando foi estruturada uma base de desenvolvimento tecnológico. É esta base que permite estabelecer o elo entre o mundo da ciência e o da produção, viabilizando concretamente a utilização da pesquisa pela política de saúde. Sempre que as iniciativas de pesquisa para a geração de novas vacinas ou processos ocorreram de forma desvinculada de uma estrutura de desenvolvimento tecnológico e de produção, os resultados ficaram restritos às publicações científicas e ao aumento do conhecimento, não sendo utilizados nos programas de vacinação.

Para que os resultados da pesquisa de produtos e processos possam ser efetivamente utilizados pela população, a dicotomia entre a política de saúde e de ciência e tecnologia deve ser superada. De um lado, o universo da ciência e tecnologia tem desconsiderado as prioridades da política de saúde, o que foi evidenciado pela ausência de focos mais precisos para a atividade de pesquisa em saúde. De outro, os formuladores da política de saúde desconhecem, em grande medida, a lógica do desenvolvimento científico e os condicionantes para a transformação destes em tecnologias passíveis de utilização. Como foi mostrado, mesmo no bojo de um programa vultoso de investimentos em vacinas visando ao aumento da produção local, o componente estratégico do desenvolvimento científico e tecnológico foi, em grande parte, desconsiderado.

Tal percepção vem somar-se à dos especialistas que, desde meados da década de 1990, vêm dirigindo críticas ao sistema de C&T construído nas últimas três décadas.<sup>34</sup> Os desafios colocados pela revolução técnico-científica contemporânea exigem mudanças no modelo de desenvolvimento técnico-científico brasileiro. Trata-se de repensar a política para a área de modo a promover transformações que dotem efetivamente a ciência e a tecnologia de um caráter estratégico ao desenvolvimento econômico e social.

## NOTAS

<sup>1</sup> O último caso registrado foi em 1989, após uma década de funcionamento da campanha de vacinação, iniciada em 1980, quando se instituíram dias nacionais de vacinação abrangendo a população com menos de quatro anos. Parte do sucesso da campanha deveu-se à ampla divulgação pela mídia (televisão, rádio e imprensa escrita), que utilizou como meio de mobilização figuras do mundo artístico com forte penetração no imaginário popular.

<sup>2</sup> De acordo com o PNI, entre 1998 e 1999, os gastos do Ministério da Saúde com a compra desses insumos elevaram-se, de cerca de setenta milhões de dólares, para 130 milhões de dólares.

<sup>3</sup> Atualmente o Brasil possui capacidade de produção das seguintes vacinas de uso rotineiro, envolvendo todo o ciclo tecnológico: DTP (difteria, tétano e coqueluche); raiva humana e animal; febre amarela; sarampo, BCG (tuberculose) e hepatite B. Há capacidade para o envasamento das vacinas contra poliomielite, Hib e gripe, sendo que as duas últimas estão em processo de absorção e desenvolvimento de todo o ciclo tecnológico por Bio-Manguinhos/Fiocruz e pelo Butantã, respectivamente.

<sup>4</sup> O caso dos esforços reduzidos para o desenvolvimento de uma vacina contra a malária constitui um exemplo destacado, considerando sua viabilidade técnico-científica e o elevado benefício social ante o custo (WHO, 1996).

<sup>5</sup> A vacinação contra certas doenças de alta incidência em regiões específicas também se mostra bastante elevada, como é o caso da imunização contra a febre amarela.

<sup>6</sup> O PAI visava a estabelecer uma ação integrada, envolvendo a produção, as atividades de P&D e de melhoria da qualidade das vacinas oferecidas.

<sup>7</sup> Atualmente, duas novas vacinas também estão sendo incentivadas — a contra hepatite B e a Hib —, sendo sua difusão ainda não generalizada em função do custo.

<sup>8</sup> Como objetivo essencial desta iniciativa destaca-se o estabelecimento de comunicação e interação entre as distintas partes, buscando definir consensos, prioridades, estratégias coordenadas e a mobilização de recursos para áreas críticas com ênfase na pesquisa e no desenvolvimento de novas vacinas que atendam às necessidades dos países menos desenvolvidos (CVI, 1997).

<sup>9</sup> A técnica de recombinação genética recebeu um aperfeiçoamento decisivo em 1973, quando Stanley Cohen e Herbert Boyer, ambos também de Stanford, conseguiram obter moléculas híbridas de DNA em grandes quantidades. Mais tarde, em 1983, Kary Mullins avançou nessa direção ao desenvolver uma técnica de clonagem rápida, simples e econômica, denominada *polimerase chain reaction* (PCR), nome derivado da enzima polimerase, que havia sido identificada na *Escherichia coli*, em 1956, por Arthur Kornberg, da Universidade de Washington. Sem ter seu potencial plenamente avaliado até então, esta enzima produz bilhões de cópias de um único fragmento de DNA, dispensando sua introdução num vetor para multiplicá-lo em bactérias (Wilkie, 1994, pp. 73, 81; Morange, 1994, pp. 242-4, 304).

<sup>10</sup> O desenvolvimento da vacina recombinada contra a hepatite B, por exemplo, foi fruto de um esforço que envolveu mais de uma dezena de empresas e instituições científicas, conforme se evidencia nos documentos de patentes, tendo à frente grandes empresas do setor farmacêutico (Merck e SmithKline, especialmente) que detêm o controle efetivo do uso da tecnologia.

<sup>11</sup> Sobre a atuação do Pasni, ver, por exemplo, Gadelha (2000, 1999) e Gadelha e Temporão (*apud* Fleury 1997).

<sup>12</sup> Os principais laboratórios oficiais são: Instituto Butantã, Instituto de Tecnologia do Paraná, Instituto Vital Brazil, Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/Fiocruz), Fundação Ezequiel Dias, Fundação Ataulfo de Paiva.

<sup>13</sup> A alocação de recursos do Pasni é feita de acordo com as necessidades de vacinação estabelecidas pelo PNI, a partir da estimativa da demanda e dos estoques existentes nos estados. Com base nessa estimativa, o Pasni estipula cotas de produção para os laboratórios oficiais que são integralmente adquiridas pelo Ministério da Saúde. A importação é efetivada para os produtos não fabricados no país ou cuja produção estatal é insuficiente (Gadelha e Temporão, 1999, p. 26).

<sup>14</sup> Sobre a evolução inicial dos programas e as iniciativas na área de biotecnologia em saúde, ver Fiocruz (1987) e Gadelha, (1990).

<sup>15</sup> O PADCT foi coordenado pelas mesmas agências que haviam proposto o Pronab — CNPq, Capes, Finep e STI — e instituído com recursos captados no Banco Mundial. O empréstimo foi concedido para um período de cinco anos, com a possibilidade de renovação para o quinquênio subsequente, e sob a condição de que, para cada dólar emprestado, houvesse a contrapartida brasileira equivalente a dois dólares. Começando a operar experimentalmente em 1984, e implantando-se de fato no ano seguinte, pretendeu superar o critério de interesse acadêmico utilizado de forma exclusiva até então para a seleção de projetos, abrindo a concorrência, mediante editais públicos, tanto à participação de instituições de pesquisa quanto de empresas que desejassem realizar pesquisa (Maculan, 1995, p. 191; Riveros, 1996, p. 362; PADCT, 1990; Stemmer, 1995, p. 289).

<sup>16</sup> Esta denominação foi adotada em 1907, substituindo o nome inicial de Instituto Soroterápico Federal.

<sup>17</sup> Pelo decreto 66.624, de 22.5.1970, a atual Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), denominada à época Fundação Instituto Oswaldo Cruz, substituiu a Fundação de Recursos Humanos para a Saúde, que, por sua vez, fora instituída como Fundação Ensino Especializado de Saúde Pública pela lei 5.019, de 10.6.1966. Em 1970, a Fiocruz passou a reunir diversas instituições do Ministério da Saúde, a saber: o Instituto Oswaldo Cruz; a Escola Nacional de Saúde Pública; o Instituto Evandro Chagas, criado no Pará em 1936 e vinculado à Fundação Sesp desde 1942; o Instituto Fernandes Figueira, vinculado ao Departamento Nacional da

Criança; o Instituto de Leprologia do antigo Serviço Nacional de Lepra; o Serviço de Produtos Profiláticos e o Instituto de Endemias Rurais (formado por centros de pesquisas localizados em Recife, Bahia e Minas Gerais), ambos ligados ao extinto Departamento Nacional de Endemias Rurais.

<sup>18</sup> Sobre a história dessas instituições, ver Benchimol e Teixeira (1993); Benchimol (1990); Schwartzman (2001); Stepan (1976).

<sup>19</sup> Recentemente vem atuando na P&D de biofármacos, incorporando tecnologia de ponta.

<sup>20</sup> Informação fornecida pelo professor Isaias Raw, presidente da Fundação Butantã, no Seminário Complexo Industrial da Saúde, realizado no BNDES em 2003.

<sup>21</sup> O sistema de controle das hepatites virais foi implantado em 1992, gerando informações a partir de 1993, quando foram notificados 42.321 casos, mantendo-se num patamar ainda superior nos dois anos subseqüentes (PNI, 1998). Os indicadores de mortalidade apontavam que a hepatite B representava 20% dos óbitos, com forte concentração em algumas regiões do país.

<sup>22</sup> Calcula-se que no período 1986-98 o instituto obteve recursos do Pasni na ordem de 35,5 milhões de dólares, destinados sobretudo à viabilização do Centro de Biotecnologia, com destaque para o projeto da hepatite B e DTP. Além do Ministério da Saúde, cujas compras representam cerca de 90% do faturamento, o instituto conta com recursos orçamentários do governo do estado de São Paulo que cobrem aproximadamente 50% dos dispêndios de custeio e capital e do pagamento da folha de pessoal. Este orçamento, somado às receitas provenientes da venda de produtos — além dos recursos captados a fundo perdido junto à agências e C&T —, permite à Butantã financiar não apenas as atividades de P&D mas também de produção e de pesquisa biomédica mais básica.

<sup>23</sup> Cabe enfatizar que outros fatores vinculados à maturidade do ciclo tecnológico do produto também atuaram na queda dos preços internacionais.

<sup>24</sup> No Rio de Janeiro está situada a maioria das unidades finalísticas: Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos de Manguinhos (Bio-Manguinhos), Instituto de Tecnologia em Fármacos de Manguinhos (Far-Manguinhos), Escola Nacional de Saúde Pública, Instituto Oswaldo Cruz, Instituto Fernandes Figueira, Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Casa de Oswaldo Cruz e Instituto de Pesquisa Evandro Chagas. Em Belo Horizonte, Salvador, Recife e Manaus encontram-se, respectivamente, quatro unidades voltadas basicamente para a pesquisa: o Centro de Pesquisa René Rachou, o Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz, o Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães e o Centro de Pesquisa Leônidas e Maria Deane.

<sup>25</sup> Somente no início da década de 1990, sob o incentivo de organismos internacionais, em particular a OPAS/OMS e o CVI, se fortaleceu a convicção a respeito da importância da atividade de P&D, criando-se o Departamento de Desenvolvimento Tecnológico a partir da reunião de laboratórios até então dispersos. Atualmente há uma grande preocupação em ampliar essas atividades, tendo sido aprovada a criação de um Centro de Desenvolvimento Tecnológico tanto na Fiocruz como em Bio-Manguinhos (Planta de Protótipos). Não obstante o avanço dessa iniciativa, constata-se que a atividade de P&D ainda ocupa um espaço restrito na instituição, o que pode comprometer o seu pleno desenvolvimento.

<sup>26</sup> Cogitou-se articular as atividades do setor de Desenvolvimento Tecnológico de Bio-Manguinhos e os Departamentos de Virologia, Imunologia, Genética e Bioquímica e Biologia Molecular do Instituto Oswaldo Cruz.

<sup>27</sup> Leser (Depoimento), 1996.

<sup>28</sup> *Boletim Fiocruz* (1988, p. 1).

<sup>29</sup> Gadelha e Temporão (1999, p. 64) observam que o problema de recursos humanos afetava todas as áreas de trabalho de Bio-Manguinhos, problema este advindo tanto da tendência existente na Fiocruz a valorizar a qualificação acadêmica, em detrimento da qualificação técnica e gerencial, quanto das limitações à contratação impostas pelo governo federal, o que levou à incorporação de técnicos e de pesquisadores com vínculo precário e indireto, como bolsistas e terceirizados.

<sup>30</sup> A Hib constitui uma vacina bacteriana das mais modernas e eficientes, sendo produzida com recurso da tecnologia avançada de fermentação e de conjugação química entre um polissacarídeo da bactéria e uma proteína purificada, que permite provocar reação imunológica em crianças com menos de quatro anos, reação impossível com a vacina não conjugada.

<sup>31</sup> O processo de aquisição de tecnologia se iniciou pelas atividades finais (formulação, envasamento e liofilização), prevendo-se seu encerramento com a transferência dos conhecimentos mais complexos e que demandam um aporte maior de pesquisa (conjugação, fermentação da bactéria e purificação).

<sup>32</sup> Para um aprofundamento da questão da relação entre a política industrial, de inovação e de saúde no âmbito do complexo da saúde como um todo, ver Gadelha (2002) e Gadelha *et alii* (2003).

<sup>33</sup> Observe-se que a meta estipulada pelo Pasni previa a auto-suficiência para 1990, quando, de fato, o país ainda importava mais de 50% do valor das compras de vacinas (Gadelha, 1990).

<sup>34</sup> Ver, por exemplo, Schwartzman *et alii* (1995), Lastres e Albagli (1999).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Azevedo, Nara  
2000 *Ciência e tecnologia em saúde no Brasil: a biotecnologia na Fiocruz*. Tese de doutoramento, Rio de Janeiro, Instituto Universitário de Pesquisas do Rio de Janeiro/Universidade Cândido Mendes. (mimeo.)
- Benchimol, Jaime e  
Teixeira, Luiz  
1993 *Cobras, lagartos e outros bichos: uma história comparada dos institutos Oswaldo Cruz e Butantã*. Rio de Janeiro, Editora UFRJ.
- Benchimol, Jaime  
1990 *Manguinhos do sonho à vida: a ciência na belle époque*. Rio de Janeiro, Casa de Oswaldo Cruz/Fiocruz.
- Boletim Fiocruz  
mar. 1988 Fundação Oswaldo Cruz, Presidência da Fiocruz, p. 1.
- Brasil  
Ministério de Ciência e Tecnologia. Programa de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico/Subprograma de Biotecnologia (fases 1, 2, 3) Bird/CNPq/Finep/Capes/STI (consulta na página do MCT efetuada em 15.8.2000).
- Brasil  
1998 *Programa Nacional de Imunizações: 25 anos*. Brasília, Fundação Nacional de Saúde.
- Brasil  
1994 Ministério de Ciência e Tecnologia. Programa de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico. Documento Básico. Subprograma de Biotecnologia (SBIO), Brasília.
- Brasil  
1990 Ministério de Ciência e Tecnologia. Programa de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico. Documento Básico, Brasília.
- Brasil  
1982 Presidência da República. Secretaria de Planejamento. CNPq. Programa Nacional de Biotecnologia, Brasília.
- Children's vaccine  
initiative  
1997 *Managing opportunity and change: a vision of vaccination for the 21<sup>st</sup> Century*. Genebra, The CVI Strategic Plan, CVI.
- Children's vaccine  
initiative  
1993 *The children's vaccine initiative: achieving the vision*. Washington, D.C., National Academy Press.
- Gadelha, Carlos;  
Quental, Cristiane e  
Fialho, B. C.  
2003 'Saúde e inovação: uma abordagem sistêmica das indústrias da saúde'. *Cadernos de Saúde Pública*, 19 (1):47, pp. 47-59.
- Gadelha, Carlos  
2002 *O complexo industrial saúde*. Texto preparado para o projeto Estudo de Competitividade por Cadeias Integradas no Brasil, sob a coordenação geral de Luciano Galvão Coutinho. Convênio Unicamp/IE/NEIT-Fecamp/MDIC/MCT/Finep.
- Gadelha, Carlos  
2000 'Vaccine research, development and production in Brazil'. Em *COHRED — Lessons in Research to Action and Policy*. Genebra, COHRED (Document 2000.10), pp. 9-18.
- Gadelha, Carlos e  
Temporão, José  
1997 'Produção farmacêutica e de imunobiológicos no Brasil: a necessidade de um novo padrão de intervenção estatal'. Em S. Fleury (org.), *Saúde e democracia: a luta do Cebes*. Rio de Janeiro, Lemos Editorial.
- Gadelha, Carlos e  
Temporão, José Gomes  
1999 *A indústria de vacinas no Brasil: desafios e perspectivas*. BNDES publication.

- Gadelha, Carlos e Temporão, José Gomes; Giraffa, Maria Leonora  
1996 *Análise estratégica de instituições públicas de produção e desenvolvimento tecnológico: o caso de Bio-Manguinhos/Fiocruz.*  
Rio de Janeiro, vice-presidência de Desenvolvimento Institucional/Fundação Oswaldo Cruz, Opas/Fiocruz. (mimeo.)
- Gadelha, Carlos  
1990 *Biotecnologia em saúde: um estudo da mudança tecnológica na indústria farmacêutica e das perspectivas de seu desenvolvimento no Brasil.*  
Dissertação de mestrado, Campinas/Instituto de Economia da Unicamp. (mimeo.)
- Homma, Akira; Fabio, José Luiz e Quadros, Ciro de  
1998 'Los laboratorios públicos productores de vacunas: el nuevo paradigma'. *Revista Panamericana de Salud Publica*, vol. 4 (4), pp. 223-32.
- Lastres, Helena; Albagli, Sarita  
1999 *Informação e globalização na era do conhecimento.*  
Rio de Janeiro, Campus.
- Leser, Eduardo (depoimento)  
1996 *Projeto O cientista e a biotecnologia em saúde na Fiocruz.*  
Programa de História Oral — Casa de Oswaldo Cruz/Fiocruz.
- Leveque, François; Bonazzi, Christophe e Quental, Cristiane  
1996 'Dynamics of cooperation and industrial R&D: first insights into the black box II'. Em R. Coombs; A. Richards; P. P. Saviotti e V. Walsh, *Technological collaboration: the dynamics of cooperation in industrial innovation.*  
Cheltenham/Grã-Bretanha, Edward Elgar.
- Maculan, Anne-Marie  
1995 'Política brasileira de ciência e tecnologia de 1970 a 1990. Balanço e perspectivas da pesquisa científica e do desenvolvimento tecnológico'. *Novos Estudos CEBRAP*, nº 43/173-94.
- Marques, Marília (coord.); Gadelha Carlos e Emerick, Maria Celeste  
1987 *Biotecnologia em saúde no Brasil: limitações e perspectivas.*  
Rio de Janeiro, Fiocruz. Série Política de Saúde nº 3.
- Morange, Michel  
1994 *Histoire de la biologie moléculaire.*  
Paris, La Découverte.
- Office of Technology Assessment (OTA)  
1984 *Commercial biotechnology. An international analysis.*  
Washington D.C., U.S. Government Printing Office.
- Quental, Cristiane  
1996 'A dinâmica da cooperação entre empresas em P&D'. *Anais do XIX Simpósio de Gestão da Inovação Tecnológica.* São Paulo.
- Riveros, José  
1996 'Química'. Em S. Schwartzman (coord.), *Ciência e tecnologia no Brasil: a capacitação brasileira para a pesquisa científica e tecnológica.*  
Rio de Janeiro, Editora Fundação Getúlio Vargas.
- Schwartzman, Simon et alii  
1995 'Ciência e tecnologia no Brasil: uma nova política para um mundo global'. Em S. Schwartzman (coord.); E. Krieger et alii, *Ciência e tecnologia no Brasil: política industrial, mercado de trabalho e instituição de apoio.*  
Rio de Janeiro, Editora Fundação Getúlio Vargas.
- Stemmer, Caspar  
1995 'Programa de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (PADCT)'. Em S. Schwartzman (coord.); E. Krieger et alii. *Ciência e tecnologia no Brasil: política industrial, mercado de trabalho e instituição de apoio.*  
Rio de Janeiro, Editora Fundação Getúlio Vargas.
- Stepan, Nancy  
1976 *Gênese e evolução da ciência brasileira.*  
Rio de Janeiro, Artenova.

- Temporão, José Gomes  
2002  
Social/ *Complexo industrial da saúde: público e privado na produção e consumo de vacinas no Brasil.* Tese de doutoramento, Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
- Wilkie, Tom  
1994 *Projeto genoma humano: um conhecimento perigoso.* Rio de Janeiro, Jorge Zahar.
- Winter, Lucile e  
Winter, Carlos  
1988 'DNA recombinante: a engenharia da vida'. *Revista Brasileira de Tecnologia*, vol. 19(2), pp. 36-9.
- World Health  
Organization (WHO)  
1996 *Investing in health research and development*, report of the ad hoc committee on health research relating to future intervention option. Genebra (Document TDR/Gen/96.1).

Recebido para publicação em junho de 2003.

Aprovado para publicação em julho 2003.